(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112789087 B
(45)授权公告日 2024.08.13

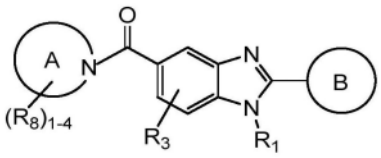
(21)申请号 201980064964.3
(22)申请日 2019.08.07
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112789087 A
(43)申请公布日 2021.05.11
(30)优先权数据
62/715,845 2018.08.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.31
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/045459 2019.08.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/033514 EN 2020.02.13
(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 K·恩古
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4184(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 107849015 A,2018.03.27
WO 0121634 A1,2001.03.29
WO 2010051245 A1,2010.05.06
WO 2017100594 A1,2017.06.15
WO 2017147102 A1,2017.08.31
审查员 吴伊璠

权利要求书13页 说明书339页

(54)发明名称

PAD酶的苯并咪唑抑制剂

(57)摘要

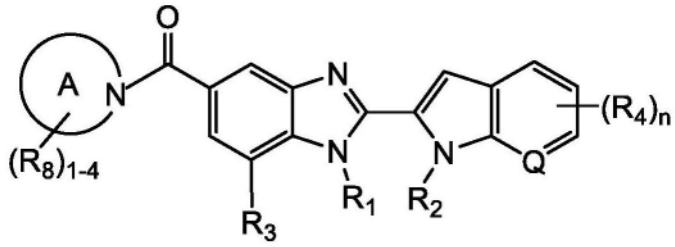
本发明提供了可用作PAD4的抑制剂的式(I)的化合物：  或其

(I)

药学上可接受的盐、其组合物、和治疗PAD4相关障碍的方法。变量环A、B、R_1、R_3、R_8和其他变量是如本文所定义的。

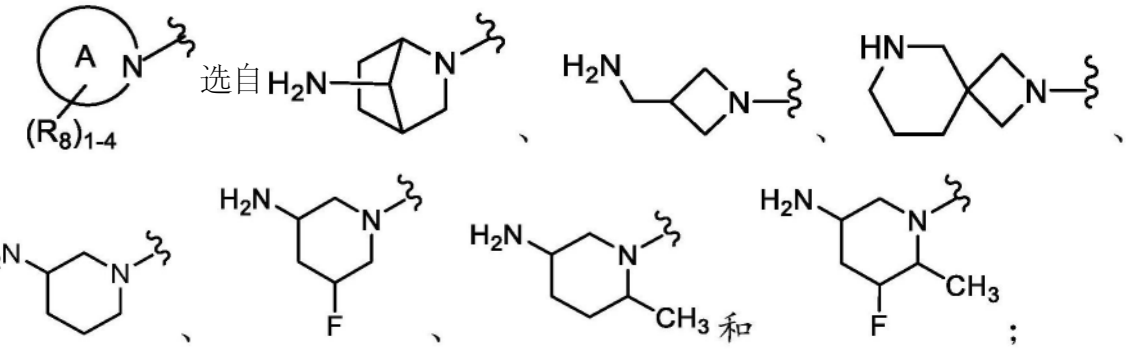
CN 112789087 B

1.一种式(II)的化合物：



(II)

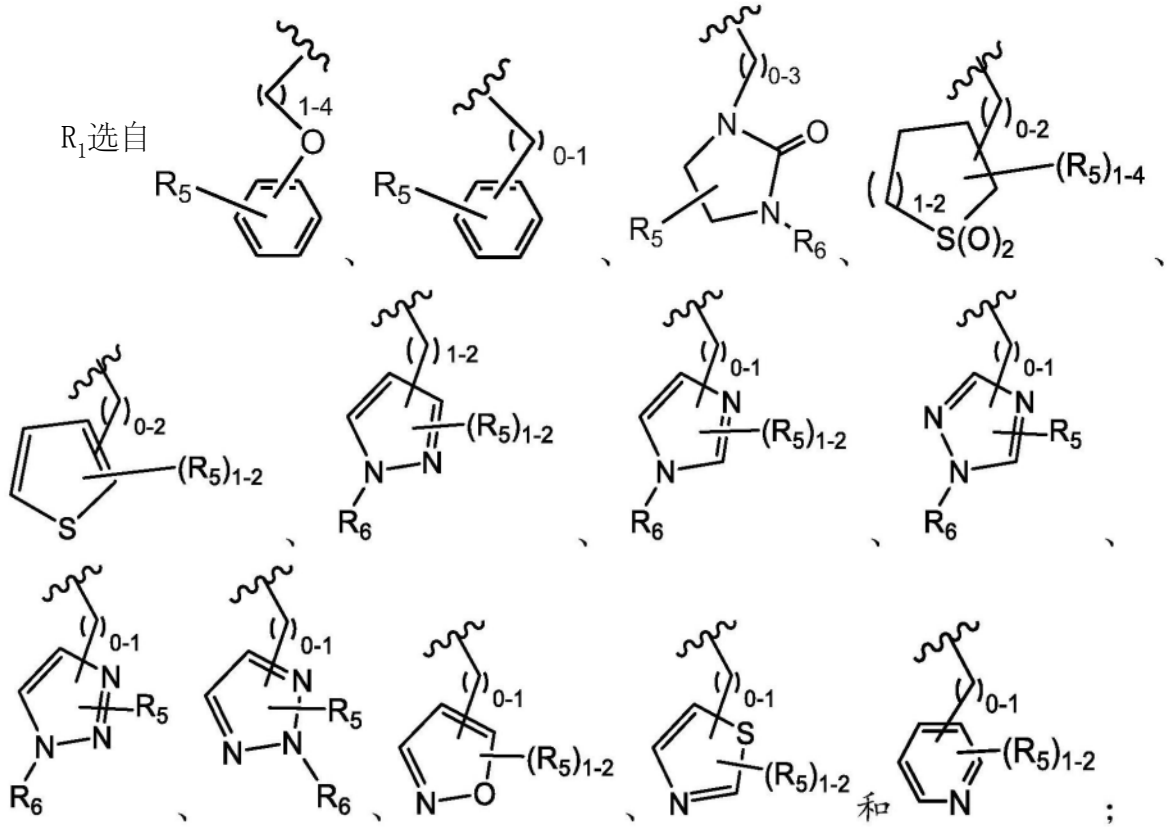
或其药学上可接受的盐,其中：



选自 、 、 、 、 、 和 ；

Q选自N和CH；

R_1选自



、 、 、 、 、 、 、 、 、 和 ；

R_2是任选地被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-2}烷基；

R_3选自H、F、Cl、Br、C_{1-2}烷基和-OR_b；

R_4在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基、和-

OR_b；

R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NH_2、=O、C_{1-3}烷基、$C(=O)NR_aR_a$、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、$NR_aS(O)_pR_c$、和被1-4个R_7取代的芳基；

R_6在每次出现时独立地选自H、C_{1-3}烷基、$-S(O)_pR_c$、$-C(=O)R_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-S(O)_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的$-(CH_2)_r$-芳基和被1-5个R_7取代$-(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的$-C(=O)-(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的$-C(=O-(CH_2)_r$-杂环基；被1-5个R_7取代的$-S(=O)_2-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、被1-5个$R_7$取代$-S(=O)_2-(CH_2)_r$-芳基和被1-5个$R_7$取代$-S(=O)_2-(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个$R_7$取代的$-C(=O)NH$-芳基和被1-5个$R_7$取代的$-C(=O)N$-杂环基；其中所述杂环基包含碳原子和1-4个选自N、NR_{7a}、O和S的杂原子；

R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-4个R_e取代的C_{1-4}烷基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}烯基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}炔基、$-S(=O)_pR_c$、$-S(=O)_pNR_aR_a$、$-NR_aS(=O)_pR_c$、$-OR_b$、$-NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)R_b$、$-OC(=O)R_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、被0-4个R_e取代的C_{3-6}环烷基、被0-4个R_e取代的杂环基、被0-4个R_e取代的芳基和被0-4个R_e取代的杂芳基；

R_{7a}在每次出现时独立地选自H和被0-4个R_e取代的C_{1-4}烷基；

R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r$-杂环基；

R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r$-杂环基；

R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳环基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r$-杂环基；

R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、=O、$-(CH_2)_rOH$、$-(CH_2)_rOC_{1-4}$烷基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_rNH_2$、$-(CH_2)_rNH(C_{1-4}$烷基)、$-(CH_2)_rN(C_{1-4}$烷基$)_2$、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、被1-5个R_f取代的C_{2-6}烯基、被1-5个R_f取代的C_{2-6}炔基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、$-(CH_2)_r$-芳基、和$-(CH_2)_r$-杂环基；

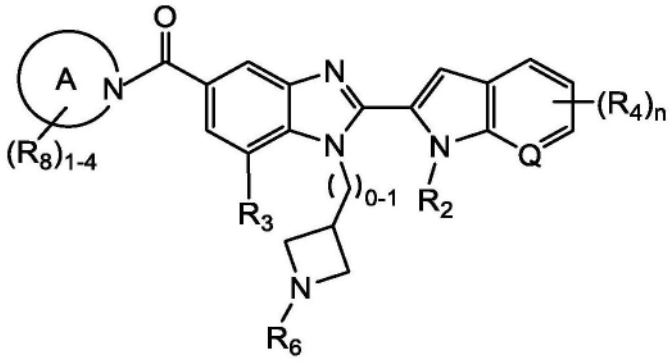
R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基；

n在每次出现时独立地选自0、1、2和3；

p在每次出现时独立地选自0、1和2；并且

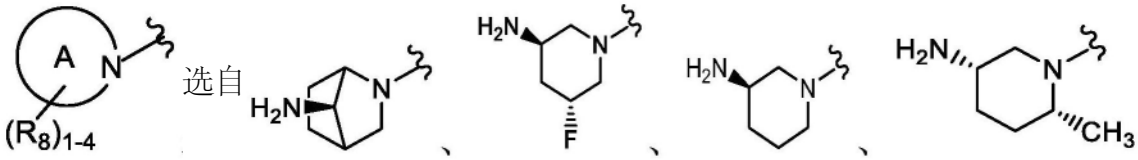
r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

2.一种式(III)的化合物：

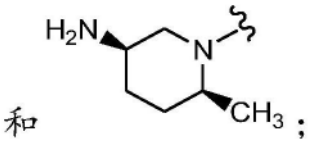


(III)

或其药学上可接受的盐,其中:



选自



和;

Q选自N和CH;

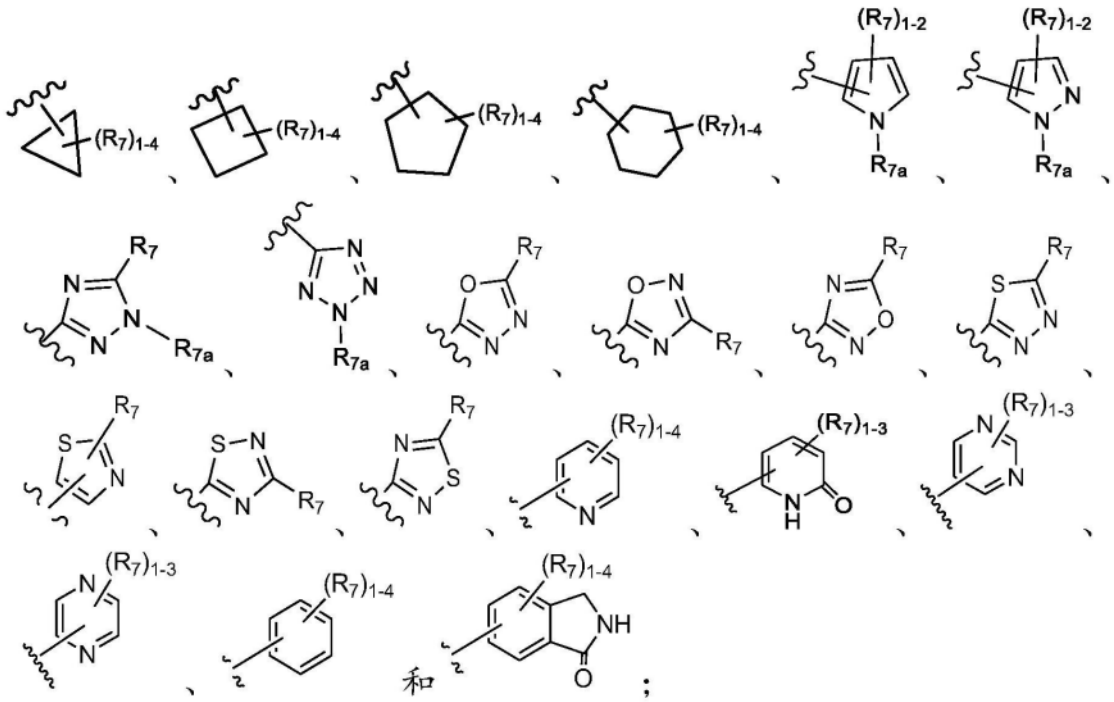
R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基;

R_3选自H、F、Cl、和-OC_{1-4}烷基;

R_4在每次出现时选自F、Cl、Br、和-OC_{1-3}烷基;

R_6在每次出现时独立地选自-$S(=O)_pR_c$、-$C(=O)R_b$、-$C(=O)OR_b$、-$C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$、-$S(=O)_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个

R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-杂环基;-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-芳基、和-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自



R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、$-S(=O)_pR_c$、$-S(=O)_pNR_aR_a$、$-NR_aS(=O)_pR_c$、$-OR_b$、$-NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)R_b$、$-OC(=O)R_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、被0-4个R_e取代的C_{3-6}环烷基、被0-4个R_e取代的杂环基、被0-4个R_e取代的芳基、和被0-4个R_e取代的杂芳基；

R_{7a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基；

R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基；

R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基；

R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-6}$碳环基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基；

R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、=O、$-(CH_2)_rOH$、$-(CH_2)_rOC_{1-4}$烷基、$-C(=O)OH$、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_rNH_2$、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、和$-(CH_2)_r-$芳基；

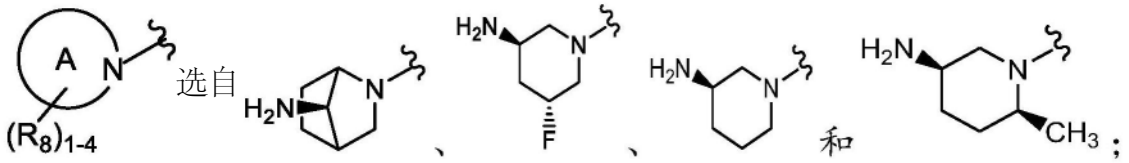
R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基；

n在每次出现时独立地选自0和1；

p在每次出现时独立地选自0、1和2；并且

r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

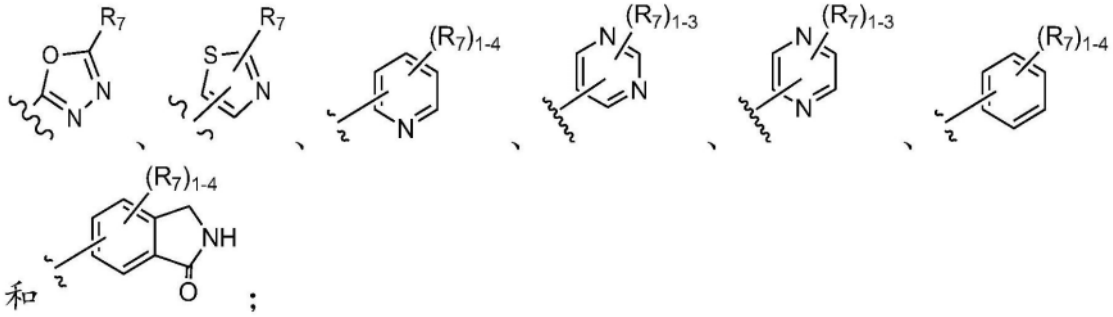
3.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：



R_3是-OC_{1-4}烷基;

R_4在每次出现时选自Cl和-OC_{1-3}烷基;

R_6选自



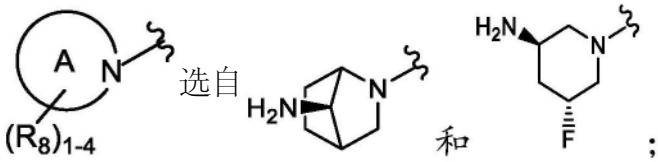
R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、-S(=O)$_pR_c$、-S(=O)$_pNR_aR_a$、C(=O)R_b、C(=O)NR_aR_a、-NR_aS(=O)$_pR_c$、-OR_b、和C_{3-6}环烷基;

R_b在每次出现时独立地选自H和被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基;

R_c是被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基;并且

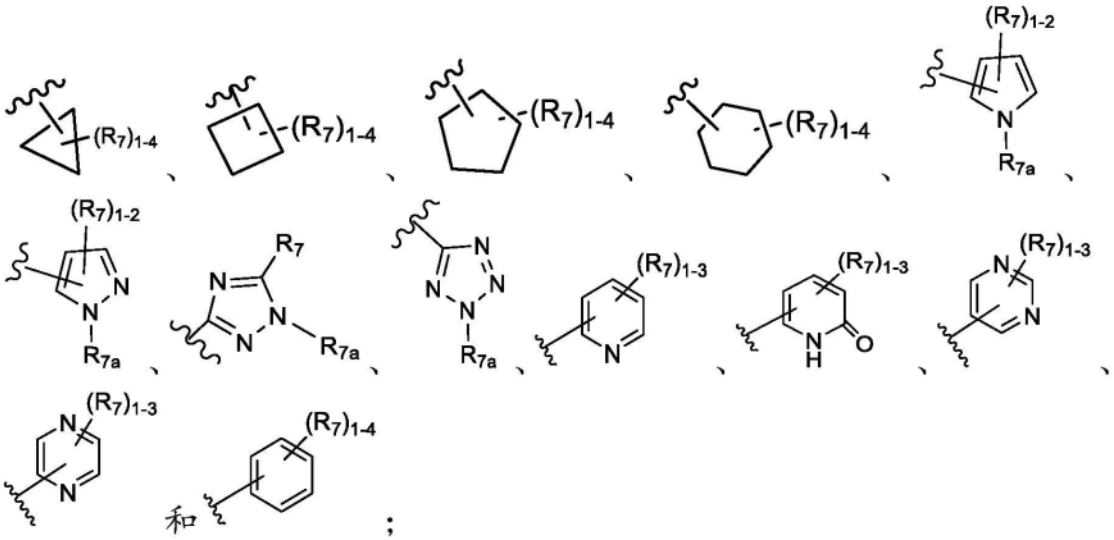
R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、和芳基。

4.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



R_2是-CH_2-环丙基;

R_6选自-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、和-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自



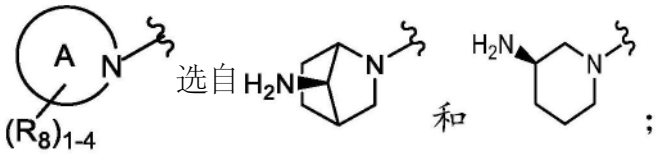
R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、-OR_b、-NR_aR_a、

-C(=O)OR$_b$、-C(=O)R$_b$、-C(=O)NR$_a$R$_a$、被0-4个R$_e$取代的C$_{3-6}$环烷基、被0-4个R$_e$取代的杂环基、被0-4个R$_e$取代的芳基、和被0-4个R$_e$取代的杂芳基;

R$_b$选自被0-5个R$_e$取代的C$_{1-6}$烷基、被0-5个R$_e$取代的C$_{2-6}$烯基、被0-5个R$_e$取代的C$_{2-6}$炔基;并且

n是0。

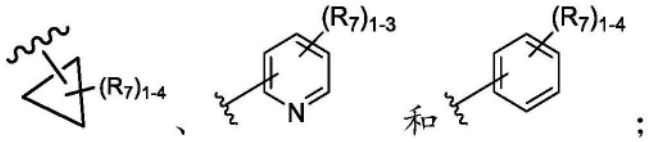
5.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:



R$_2$是-CH$_2$-环丙基;

R$_3$是-OC$_{1-4}$烷基;

R$_6$是-S(O)$_p$R$_c$、-S(=O)$_2$-(CH$_2$)$_r$-C$_{3-6}$环烷基、-S(=O)$_2$-(CH$_2$)$_r$-芳基、和-S(=O)$_2$-(CH$_2$)$_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自



R$_7$在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C$_{1-4}$烷基、和-OH;

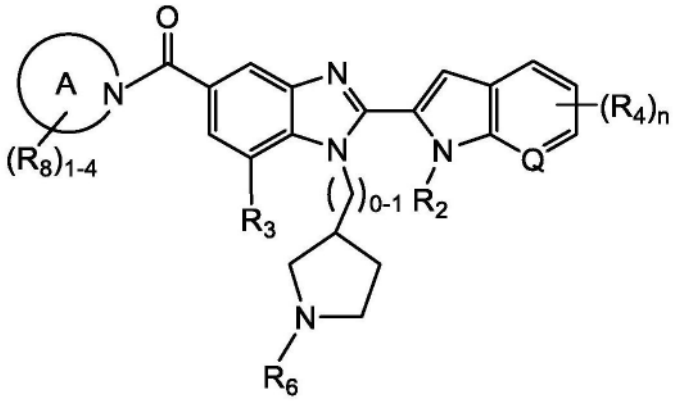
R$_c$是被0-5个R$_e$取代的C$_{1-4}$烷基;

R$_e$在每次出现时独立地选自C$_{1-3}$烷基、F、Cl、Br、和CN;

n是0;并且

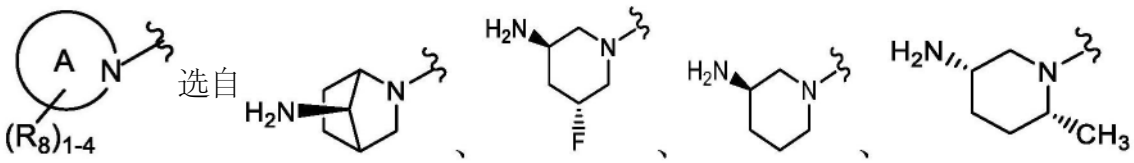
r在每次出现时独立地选自0和1。

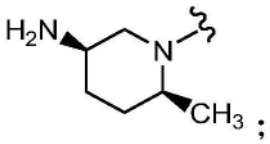
6.一种式(IV)的化合物:



(IV)

或其药学上可接受的盐,其中:




和 ；

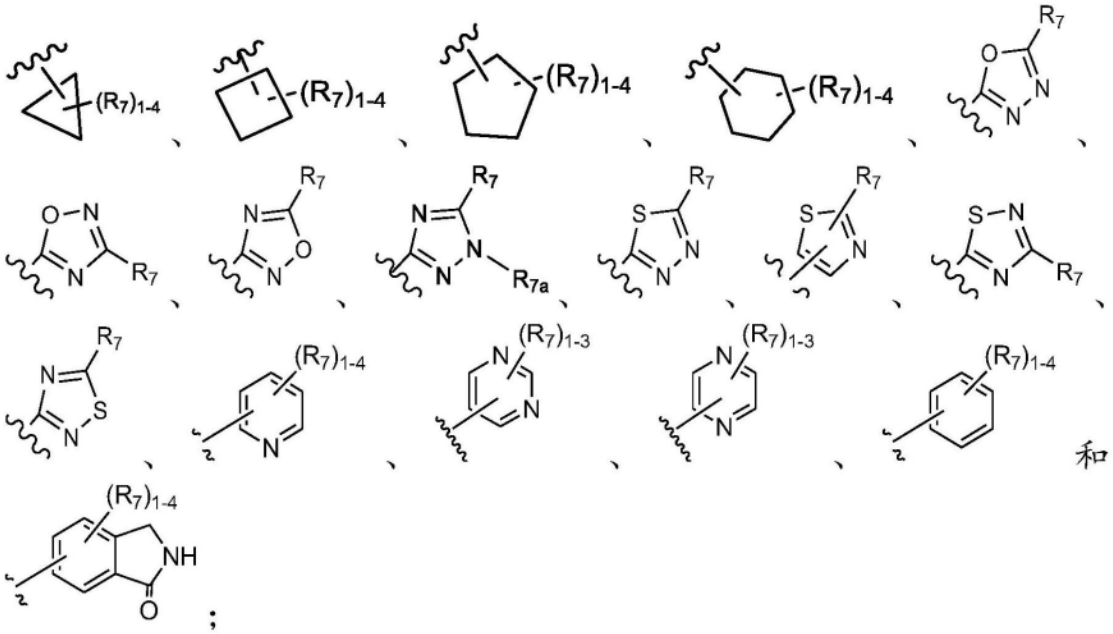
Q选自N和CH；

R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基；

R_3选自H、F、和-OC_{1-4}烷基；

R_4在每次出现时选自Cl和-OC_{1-3}烷基；

R_6选自-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、和-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基，其中所述环烷基、芳基和杂环基选自


和 ；

R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、-S(O)$_pR_c$、-S(O)$_pNR_aR_a$、-$NR_aS(O)_pR_c$、-OR_b、-NR_aR_a、-$NR_aC(=O)R_b$、

-$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-C(=O)OR_b、-C(=O)R_b、-OC(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基被0-4个R_e取代；

R_{7a}选自F、Cl、Br、C_{1-4}烷基；

R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的苯基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的杂环基；

R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_r$OH、

-$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、和-$(CH_2)_r$-芳基；

R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、

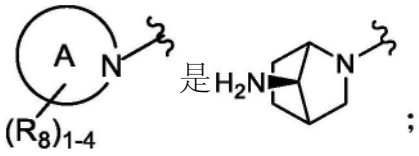
和苯基;

n在每次出现时独立地选自0和1;

p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

7.根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

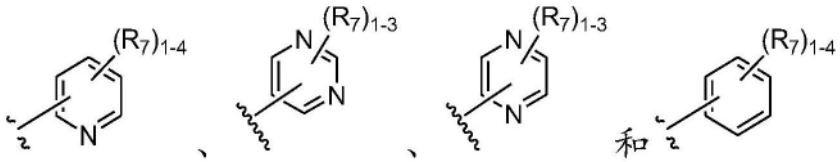


;

R_2是-CH_2-环丙基;

R_3是-OC_{1-4}烷基;

R_6选自-C(=O)-芳基和-C(=O)-杂环基,其中所述芳基和杂环基选自

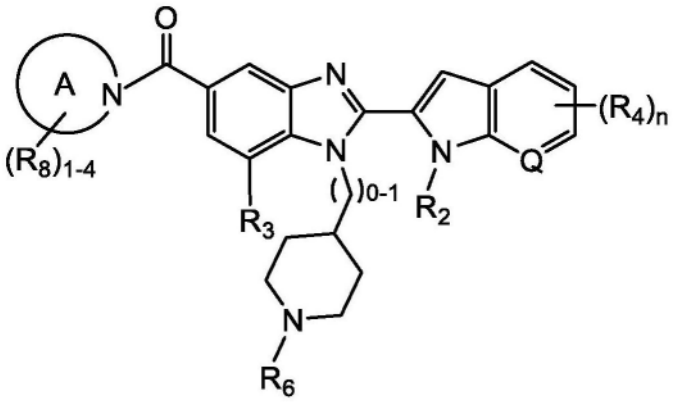


;

R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、OR_b、CN、C_{3-6}环烷基,其中所述烷基或环烷基被0-4个R_e取代;并且

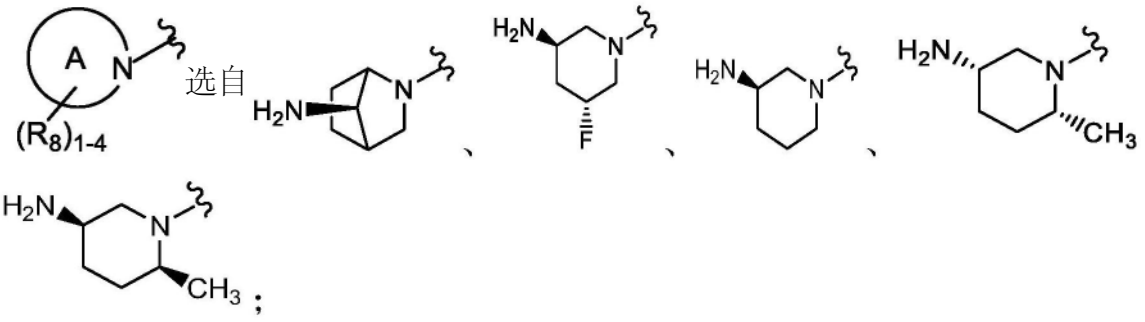
n是0。

8.一种式(V)的化合物:



(V)

或其药学上可接受的盐,其中:



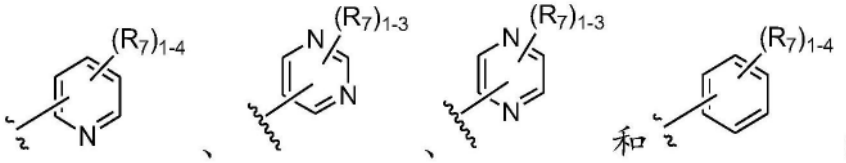
;

Q选自N和CH;

R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基;

R_3选自H、F、和-OC_{1-4}烷基;

R_4在每次出现时选自Cl和-OC_{1-3}烷基;

R_6选自-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、芳基、杂环基、-C(=O)-芳基、和-C(=O)-杂环基,其中所述芳基和杂环基选自  ;

R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、硝基、-S(O)$_pR_c$、-S(O)$_pNR_aR_a$、-$NR_aS(O)_pR_c$、-OR_b、-NR_aR_a、-

$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-C(=O)OR_b、-C(=O)R_b、-OC(=O)R_b、

-C(=O)NR_aR_a、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基被0-4个R_e取代;

R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的苯基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的杂环基;

R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_r$OH、

-$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、和-$(CH_2)_r$-芳基;

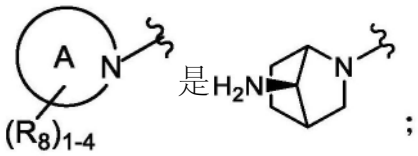
R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基;

n在每次出现时独立地选自0和1;

p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

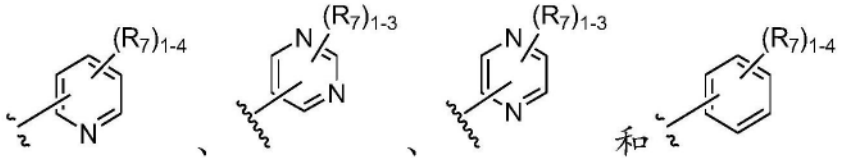
r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

9.根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

 是;

R_2是-CH_2-环丙基;

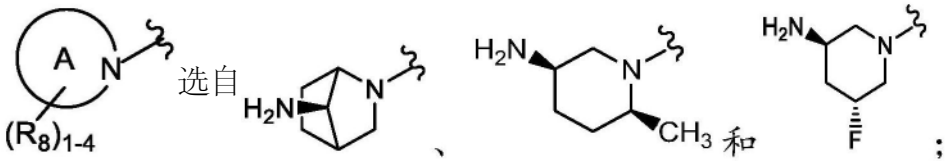
R_3是-OC_{1-4}烷基;

R_6选自-C(=O)-芳基和-C(=O)-杂环基,其中所述芳基和杂环基选自  ;

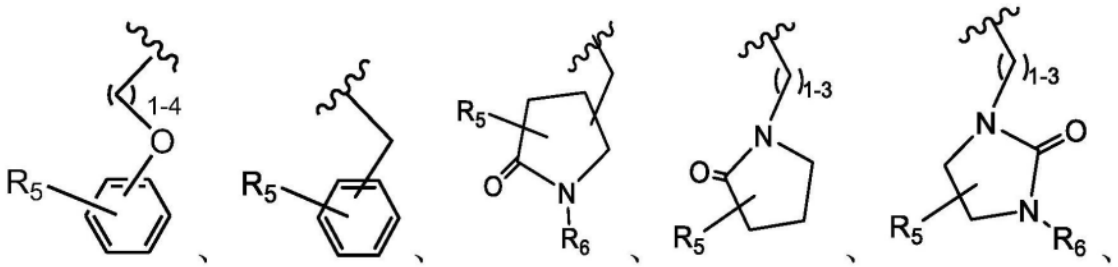
R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、OR_b、C_{3-6}环烷基，其中所述烷基或环烷基被0-4个R_e取代；并且

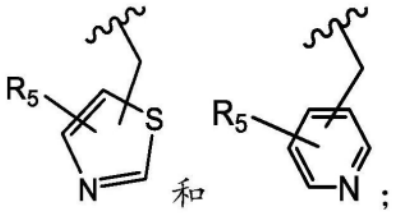
n是0。

10.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：



R_1选自





Q选自N和CH；

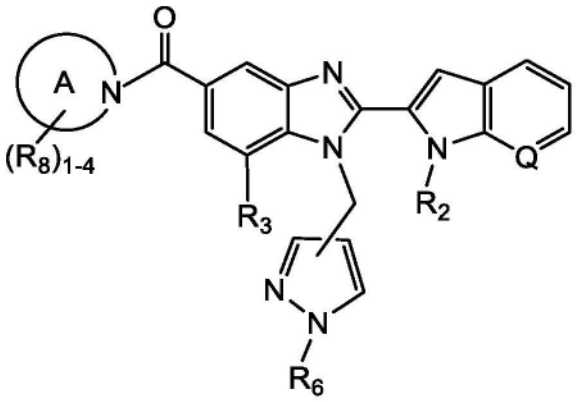
R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基；

R_3选自H、F、Cl、Br、和-OC_{1-4}烷基；

R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NH_2、=O、和C_{1-3}烷基；并且

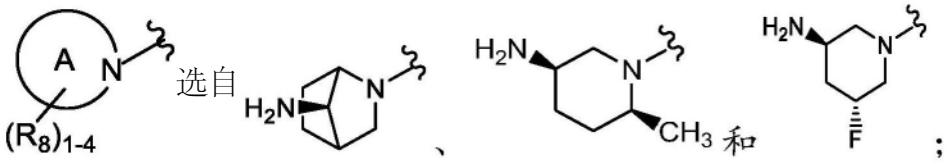
R_6在每次出现时独立地选自H、C_{1-3}烷基、和-$(CH_2)_{0-1}$-苯基。

11.根据权利要求10所述的化合物，其具有式(VII)：



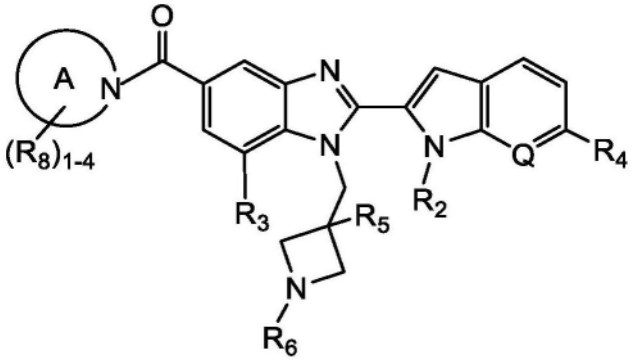
(VII)

或其药学上可接受的盐,其中:



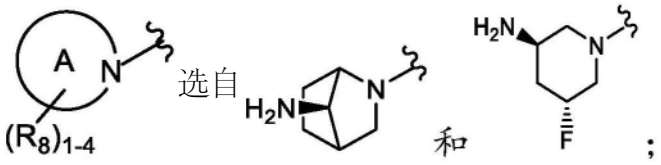
R_3选自H、F、Cl、Br、和-OC_{1-3}烷基。

12.一种式(IX)的化合物:



(IX)

或其药学上可接受的盐,其中:



Q选自N和CH;

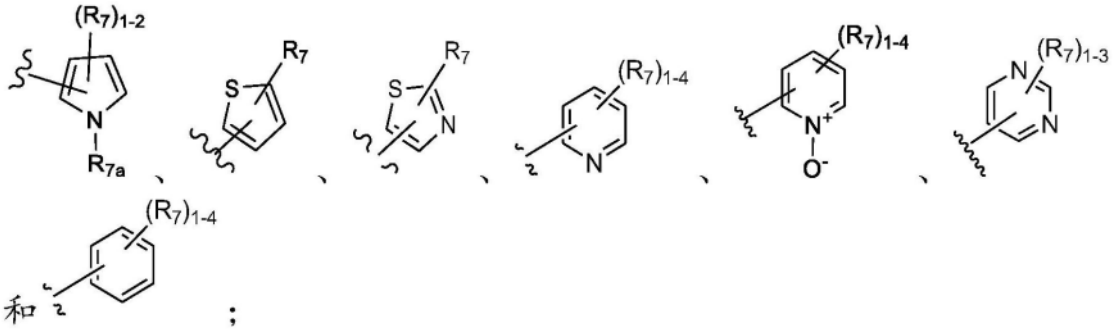
R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基;

R_3选自F、CH_3、和-OCH_3;

R_4选自H、F、Cl、Br、和被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基;

R_5独立地选自H、F和C_{1-2}烷基;

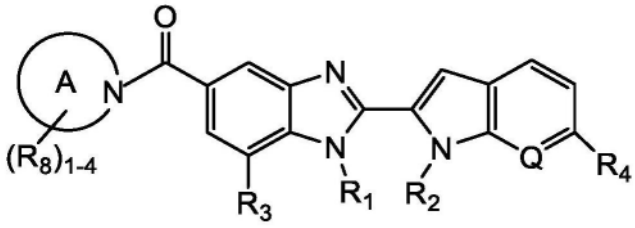
R_6选自被1-5个R_7取代的-C(=O)-芳基和被1-5个R_7取代的-C(=O)-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=O)NH-芳基、和被1-5个R_7取代的-C(=O)NH-杂环基;其中所述芳基和杂环基选自



R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、和-OH;并且

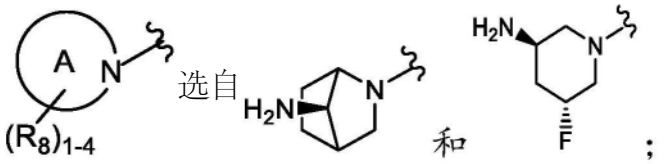
R_{7a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基。

13.根据权利要求1所述的化合物,其具有式(XI):



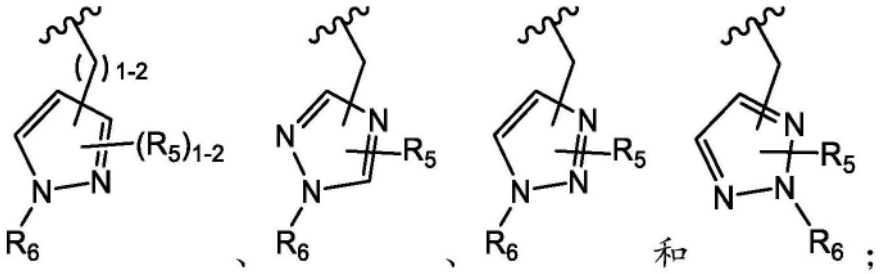
(XI)

或其药学上可接受的盐,其中:



Q选自N和CH;

R_1选自



R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基;

R_3选自H、F、和-OCH_3;

R_4选自H、F、Cl、Br、和被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基;

R_5在每次出现时独立地选自H和C_{1-2}烷基;并且

R_6在每次出现时独立地选自H和C_{1-2}烷基。

14.一种药学上可接受的组合物,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

15.根据权利要求14所述的组合物,所述组合物与另外的治疗剂组合。

16.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制受试者或生物样品中的PAD4的药物中的用途。

17.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗PAD4介导的疾病、障碍或病症的药物中的用途,所述PAD4介导的疾病、障碍或病症选自急性淋巴细胞性白血病、强直性脊柱炎、癌症、慢性淋巴细胞性白血病、结肠炎、狼疮、类风湿性关节炎和多发性硬化症。

18.根据权利要求17所述的用途,其中所述PAD4介导的疾病、障碍或病症选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤红斑狼疮、溃疡性结肠炎、和癌症。

PAD酶的苯并咪唑抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C.§119(e),本申请有权享有2018年8月8日提交的美国临时专利申请号62/715,845的优先权,将所述美国临时专利申请以其全文并入本文。

背景技术

[0003] PAD4是能够在肽序列中催化精氨酸瓜氨酸化成瓜氨酸的酶的肽酰精氨酸脱亚胺酶(PAD)酶家族的成员。PAD4负责体外和体内将多种蛋白质脱亚胺化或瓜氨酸化,结果导致多种疾病中多样的功能反应(Jones J.E.等人,Curr.Opin.Drug Discov.Devel.,12(5),(2009),616-627)。除肿瘤学适应症之外,示例性疾病的例子还包括类风湿性关节炎、嗜中性粒细胞促成发病机理的疾病(例如血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎)。通过表观遗传机制,PAD4抑制剂作为人类疾病的工具和治疗剂也具有较广泛的适用性。

[0004] PAD4的抑制剂可用于对抗类风湿性关节炎(RA)。RA是一种影响大约1%的群体的自身免疫性疾病(Wegner N.等人,Immunol.Rev.,233(1)(2010),34-54)。它的特征在于关节的炎症,导致对骨骼和软骨的衰弱性破坏。尽管不一致,但是在许多群体研究中已经提出PAD4多态性与对RA的易感性之间存在弱的遗传相关性(Kochi Y.等人,Ann.Rheum.Dis.,70,(2011),512-515)。已经在滑膜组织中检测到PAD4(连同家族成员PAD2),在滑膜组织中所述PAD4负责多种关节蛋白的脱亚胺化。据推测,在RA关节中,此过程导致破坏对瓜氨酸化底物(诸如纤维蛋白原、波形蛋白和胶原)的耐受性和对它们的免疫应答的开始。这些抗瓜氨酸化蛋白抗体(ACPA)促成疾病的发病机理,并且也可以用作针对RA的诊断测试(例如,可商购获得的CCP2或环状瓜氨酸化蛋白2测试)。另外,增强的瓜氨酸化还可以通过其直接影响若干种关节和炎性介质(例如纤维蛋白原、抗凝血酶、多种趋化因子)的能力而对疾病发病机理而提供另外的直接贡献。在较小子集的RA患者中,可以测量抗PAD4抗体并且可以将所述抗PAD4抗体与疾病的更易侵蚀形式相关。

[0005] PAD4抑制剂还可用于降低多种疾病中的病理性嗜中性粒细胞活性。研究表明,嗜中性粒细胞细胞外陷阱(Trap)(NET)形成的过程(先天防御机制,通过所述先天防御机制,中性粒细胞能够固定和杀死病原体)与组蛋白瓜氨酸化相关并且在PAD4基因敲除小鼠中缺乏(Neeli I.等人,J.Immunol.,180,(2008),1895-1902和Li P.等人,J.Exp.Med.,207(9),(2010),1853-1862)。因此,PAD4抑制剂可以适用于其中在组织中NET形成促成局部损伤和疾病病理的疾病。此类疾病包括但不限于小血管血管炎(Kessenbrock K.等人,Nat.Med.,15(6),(2009),623-625)、系统性红斑狼疮(Hakkim A.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,107(21),(2010),9813-9818和Villanueva E.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),538-52)、溃疡性结肠炎(Savchenko A.等人,Pathol.Int.,61(5),(2011),290-7)、囊性纤维化、哮喘(Dworski R.等人,J.Allergy Clin.Immunol.,127(5),(2011),1260-6)、深静脉血栓形成(Fuchs T.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,107(36),(2010),15880-5)、牙周炎(Vitkov L.等人,Ultrastructural Pathol.,34(1),(2010),25-30)、脓毒症(Clark S.R.等人,Nat.Med.,13(4),(2007),463-9)、阑尾炎(Brinkmann V.等人,Science,303,(2004),1532-

5)和中风。另外,有证据证明,NET可能促成影响皮肤的疾病中(例如在皮肤红斑狼疮(Villanueva E.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),538-52)和银屑病(Lin A.M.等人,J.Immunol.,187(1),(2011),490-500)中)的病理,因此当通过全身或皮肤途径施用时,PAD4抑制剂可能显示出解决NET皮肤疾病的益处。PAD4抑制剂可能影响嗜中性粒细胞内的其他功能并且对嗜中性粒细胞疾病具有更广泛的适用性。

[0006] 研究证明工具PAD抑制剂(例如氯-脒)在多种疾病动物模型中的功效,所述疾病包括胶原诱导性关节炎(Willis V.C.等人,J.Immunol.,186(7),(2011),4396-4404)、葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导性实验性结肠炎(Chumanevich A.A.等人,Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.,300(6),(2011),G929-G938)、脊髓修复(Lange S.等人,Dev.Biol.,355(2),(2011),205-14)和实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)。DSS结肠炎报告还证明了氯-脒在体外和体内均驱使炎性细胞的细胞凋亡,这表明PAD4抑制剂在广泛的炎性疾病中可能更普遍地有效。

[0007] PAD4抑制剂还可用于治疗癌症(Slack J.L.等人,Cell.Mol.Life Sci.,68(4),(2011),709-720)。在许多癌症中已经证明了PAD4的过度表达(Chang X.等人,BMC Cancer,9,(2009),40)。通过观察到在参与细胞周期停滞和凋亡诱导的p53靶基因(诸如p21)的启动子处PAD4将组蛋白中的精氨酸残基瓜氨酸化,已表明PAD4抑制剂的抗增殖作用(Li P.等人,Mol.Cell Biol.,28(15),(2008),4745-4758)。

[0008] PAD4在将组蛋白中的精氨酸残基脱亚胺中的上述作用可能表明PAD4在基因表达的表观遗传调控中的作用。PAD4是观察到驻留在细胞核以及细胞质中的主要PAD家族成员。PAD4可以充当组蛋白脱甲基亚胺酶以及脱亚胺酶的早期证据不一致并且未被证明。然而,它可能经由通过转化为瓜氨酸来耗尽可用的精氨酸残基而间接减少组蛋白精氨酸甲基化(并且因此降低与此标记相关的表观遗传调控)。PAD4抑制剂可用作表观遗传工具或治疗剂,用于在其他疾病环境中影响不同靶基因的表达。通过这样的机制,PAD4抑制剂也可以有效控制干细胞中的瓜氨酸化水平,并且因此可以在治疗上影响多样干细胞的多能性状态和分化潜能,所述干细胞包括但不限于胚胎干细胞、神经干细胞、造血干细胞和癌症干细胞。因此,鉴定和开发用于治疗PAD4介导的障碍的PAD4抑制剂需求的仍然未被满足。

发明内容

[0009] 现已发现,式(I)的化合物可用作PAD4的抑制剂:

[0010]

(I)

[0011] 或其药学上可接受的盐,其中环A和B、R_1、R_3、R_8和其他变量各自是如本文所定义的。

[0012] 在一些实施方案中,提供的化合物证明了相对于PAD2对PAD4的选择性。本发明还提供了包含提供的化合物的药学上可接受的组合物。提供的化合物可用于治疗与PAD4相关

的多种障碍。此类障碍在本文中详细描述，并且包括例如类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮、和银屑病。

具体实施方式

[0013] 1.本发明某些方面的一般描述

[0014] 在一些实施方案中，此类化合物包括本文所述的式的那些化合物或其药学上可接受的盐，其中每个变量是如本文所定义和在实施方案中所描述的。此类化合物具有式(I)的结构：

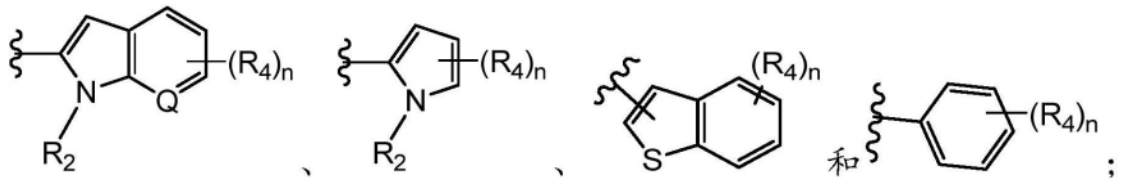
[0015]

(I)

[0016] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0017] 环A是被1-4个R_8取代的4至15元杂环基；

[0018] 环B选自

[0019] 

[0020] Q选自N和CR_4；

[0021] R_1选自-$(CH_2)_{2-4}R_{5a}$、被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_{1-4}$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_{1-4}$-$(O)_{0-1}$-芳基、和包含碳原子和1-4个选自N、NR_6 O和$S(O)_p$的杂原子并且被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-6元杂环基；

[0022] R_2在每次出现时独立地选自H和任选地被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-3}烷基；

[0023] R_3选自H、F、Cl、Br、C_{1-3}烷基和-OR_b；

[0024] R_4在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基、和-OR_b；

[0025] R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、C_{1-3}烷基、$C(=O)NR_aR_a$、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、$NR_aS(=O)_pR_c$、和被1-5个R_7取代的芳基；

[0026] R_{5a}在每次出现时独立地选自$C(=O)NR_aR_a$、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、和$NR_aS(=O)_pR_c$；

[0027] R_6选自H、被1-5个R_7取代的C_{1-3}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$C(=O)R_b$、-$C(=O)OR_b$、-$C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$、-$S(O)_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-杂环基；被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)NR_a$-芳基、和被1-5个R_7取代的-C(=

O)NR_a-杂环基;其中所述杂环基包含碳原子和1-4个选自N、NR_{7a}、O和S的杂原子;

[0028] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、被0-4个R_e取代的C_{1-4}烷基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}烯基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}炔基、硝基、-$(CHR_d)_rS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rOR_b$、-$(CHR_d)_rCN$、-$(CHR_d)_rNR_aR_a$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CHR_d)_rC(=O)OR_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rOC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-环烷基、被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-芳基、和被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-杂环基;

[0029] R_{7a}在每次出现时独立地选自H和被0-4个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0030] R_8在每次出现时独立地选自H、F、Cl、CN、C_{1-3}烷基、=N-OR_b、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$NR_aC(=NH)C_{1-3}$烷基、-$NR_aC(=O)OR_b$、碳环、和杂环;可替代地,两个R_8基团一起形成碳环或杂环;

[0031] R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a和R_a与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个R_e取代的杂环的环;

[0032] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0033] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0034] R_d在每次出现时独立地选自H和被0-5个R_e取代的C_{1-4}烷基;

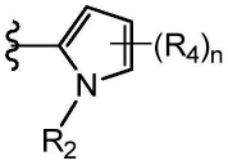
[0035] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、-$(CH_2)_rOR_f$、C(=O)OR_f、S(=O)$_pR_f$、C(=O)NR_fR_f、S(=O)$_pNR_fR_f$、和-$(CH_2)_rNR_fR_f$、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、被1-5个R_f取代的C_{2-6}烯基、被1-5个R_f取代的C_{2-6}炔基、被1-5个R_f取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_f取代的-$(CH_2)_r$-芳基、和被1-5个R_f取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0036] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基,或R_f和R_f与它们均附接的氮原子一起形成任选地被C_{1-4}烷基取代的杂环的环;

[0037] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4;

[0038] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

[0039] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4;

[0040] 条件是当环B是  时,R_1是包含碳原子和NR_6的-$(CH_2)_{1-3}$-4-6元杂环基。

[0041] 2.定义

[0042] 在整个说明书和所附权利要求书中,给定的化学式或名称应包括其所有立体和光学异构体以及其中存在此类异构体的外消旋体。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式都在本发明的范围内。在化合物中也可以存在C=C双键、C

=N双键、环系统等的许多几何异构体,并且所有此类稳定的异构体都考虑在本发明中。描述了本发明化合物的顺式-和反式-(或E-和Z-)几何异构体,并且可以被分离为异构体的混合物或分离的异构形式。本发明的化合物可以以光学活性或外消旋形式来分离。光学活性形式可以通过拆分外消旋形式或通过由光学活性起始材料合成来制备。用于制备本发明化合物的所有方法和在其中制备的中间体都被认为是本发明的一部分。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,它们可以通过常规方法(例如通过色谱法或分级结晶)来分离。取决于方法条件,本发明的最终产物以游离(中性)或盐形式获得。这些最终产物的游离形式和盐都在本发明的范围内。如果希望这样的话,可以将一种形式的化合物转化成另一种形式。可以将游离碱或酸转化成盐;可以将盐转化成游离化合物或另一种盐;可以将本发明的异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明的化合物(游离形式及其盐)可以以多种互变异构体形式存在,其中氢原子转置到分子的其他部分,并且因此分子的原子之间的化学键得以重排。应当理解,所有互变异构体形式只要它们可存在都包括在本发明内。

[0043] 如本文所用,术语"烷基"或"亚烷基"旨在包括具有指定数量的碳原子的支链和直链饱和脂族烃基团两者。例如,"C_1至C_{12}烷基"或"C_{1-12}烷基"(或亚烷基)旨在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}和C_{12}烷基;"C_4至C_{18}烷基"或"C_{4-18}烷基"(或亚烷基)旨在包括C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、和C_{18}烷基。另外,例如,"C_1至C_6烷基"或"C_{1-6}烷基"表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可以是未经取代的或其中至少一个氢被另一个化学基团替代而取代的。烷基的例子包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、和戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)。当使用"C_0烷基"或"C_0亚烷基"时,其旨在表示直接键。

[0044] "烯基"或"亚烯基"旨在包括具有指定数量的碳原子和一个或多个、优选一至二个可以在沿链的任何稳定点处出现的碳-碳双键的直链或支链构型的烃链。例如,"C_2至C_6烯基"或"C_{2-6}烯基"(或亚烯基)旨在包括C_2、C_3、C_4、C_5、和C_6烯基。烯基的例子包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、和4-甲基-3-戊烯基。

[0045] "炔基"或"亚炔基"旨在包括具有一个或多个(优选一个至三个)碳-碳三键的直链或支链构型的烃链,所述碳-碳三键可以出现在沿着链的任何稳定点处。例如,"C_2至C_6炔基"或"C_{2-6}炔基"(或亚炔基)旨在包括C_2、C_3、C_4、C_5和C_6炔基;如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0046] 术语"烷氧基"或"烷基氧基"是指-O-烷基。例如,"C_1至C_6烷氧基"或"C_{1-6}烷氧基"(或烷基氧基)旨在包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、和叔丁氧基。类似地,"烷硫基"或"硫代烷氧基"表示其中指示数量的碳原子通过硫桥附接的如上所定义的烷基;例如甲基-S-和乙基-S-。

[0047] "卤代"或"卤素"包括氟、氯、溴、和碘。"卤代烷基"旨在包括被一个或多个卤素取代的具有指定数量的碳原子的支链和直链饱和脂族烃基两者。卤代烷基的例子包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基、和七氯丙基。卤代烷基的例子还包括"氟烷基",所述氟烷基旨在包括被一个或多个氟原子取代的具有指定数量的碳原子的支链和直链饱和脂族烃基团两者。

[0048] 术语"环烷基"是指环化烷基,包括单环、双环或多环的环系统。例如,"C_3至C_6环烷

基”或“C_{3-6}环烷基”旨在包括C_3、C_4、C_5、和C_6环烷基。示例性环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰基。支链环烷基(诸如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基)包括在“环烷基”的定义中。术语“环烯基”是指环化的烯基。C_{4-6}环烯基旨在包括C_4、C_5、和C_6环烯基。示例性环烯基包括但不限于环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0049] 如本文所用,“碳环”、“碳环基”或“碳环残基”旨在意指任何稳定的3、4、5、6、7或8元单环或双环烃环或7、8、9、10、11、12或13元双环或三环烃环,其中任一个可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳香族的。此类碳环的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷(十氢化萘)、[2.2.2]双环辛烷、劳基、苯基、萘基、茚满基、金刚烷基、蒽基、和四氢萘基(四氢化萘)。如上所示,桥接环也包括在碳环的定义中(例如,[2.2.2]双环辛烷)。除非另有指定,否则优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、茚满基、和四氢萘基。当使用术语“碳环”时,它旨在包括“芳基”。当一个或多个、优选一至三个碳原子连接两个不相邻的碳原子时,桥环出现。优选的桥是一个或两个碳原子。应当注意,桥总是将单环的环转化成三环的环。在环经桥接时,针对所述环所列举的取代基也可以存在于桥上。

[0050] 如本文所用,术语“双环碳环”或“双环碳环基团”旨在意指含有两个稠环并且由碳原子组成的稳定的9或10元碳环的环系统。在两个稠环中,一个环是与第二个环稠合的苯并环;并且第二个环是饱和、部分不饱和或不饱和的5或6元碳环。双环碳环基团可以在任何碳原子处与其侧基附接,这产生稳定的结构。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的双环碳环基团可以在任何碳上被取代。双环碳环基团的例子是但不限于萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、和茚满基。

[0051] “芳基”是指单环或双环芳族烃,包括例如苯基和萘基。芳基部分是熟知的并且描述于例如Lewis,R.J.编辑,Hawley’s Condensed Chemical Dictionary,第15版,John Wiley&Sons,Inc.,纽约(2007)中。“C_{6-10}芳基”是指苯基和萘基。

[0052] 如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”旨在意指稳定的3、4、5、6、或7元单环或双环或7、8、9、10、11、12、13、或14元多环杂环,所述杂环是饱和的、部分不饱和或完全不饱和的并且含有碳原子和1、2、3或4个独立选自N、O和S中的杂原子;并且包括其中以上定义的任何杂环的环与苯环稠合的任何多环基团。氮和硫杂原子可以任选被氧化(即,N→O和$S(O)_p$,其中p是0、1或2)。氮原子可以是经取代的或未经取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义的话)。杂环的环可以在任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,这产生稳定的结构。如果所得的化合物是稳定的,则本文所述的杂环的环可以在碳上或在氮原子上被取代。杂环中的氮可以任选地被季铵化。优选的是当杂环中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选的是杂环中的S和O原子的总数不大于1。当使用术语“杂环”时,它旨在包括杂芳基。

[0053] 杂环的例子包括但不限于吖啶基、吖丁啶基、吖辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基

(indolenyl)、吲哚啉基、吲嗪基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异吲哚啉基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基哌啶基、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基(phenoxathiinyl)、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、噻吟基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡唑并噁唑基、吡唑并咪唑基、吡唑并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻唑并噻唑基、噻唑并噁唑基、噻唑并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、和呫吨基。还包括稠环和螺化合物,其含有例如以上杂环。

[0054] 5至10元杂环的例子包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、氧化吲哚、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、和吡唑并吡啶基。

[0055] 5至6元杂环的例子包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、和三唑基。还包括稠环和螺化合物,其含有例如以上杂环。

[0056] 如本文所用,术语“双环杂环”或“双环杂环基团”旨在意指稳定的9或10元杂环的环系统,其含有两个稠环并且由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子组成。在两个稠环中,一个环是5或6元单环芳族环,其包括5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环,各自与第二个环稠合。第二个环是5或6元单环的环,所述单环的环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的并且包括5元杂环、6元杂环或碳环(条件是当第二个环是碳环时,第一个环不是苯)。

[0057] 双环杂环基团可以在任何杂原子或碳原子上与其侧基附接,这产生稳定的结构。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的双环杂环基团可以在碳上或在氮原子上被取代。优选的是当杂环中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选的是杂环中的S和O原子的总数不大于1。

[0058] 双环杂环基团的例子是但不限于喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、异吲哚基、吲哚啉基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基、和1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0059] 如本文所用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”旨在意指稳定的单环和多环芳族

烃,所述烃包含至少一个杂原子环成员,诸如硫、氧或氮。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、噁岭基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、苯并二氧戊环基、和苯并二噁烷。杂芳基是经取代或未经取代的。氮原子是经取代的或未经取代的(即,N或NR,其中R是H或另一个取代基,如果定义的话)。氮和硫杂原子可以任选被氧化(即,N→O和$S(O)_p$,其中p是0、1或2)。

[0060] 5至6元杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑烷基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、和三唑基。

[0061] 桥环也包括在杂环的定义中。当一个或多个、优选一至三个原子(即,C、O、N、或S)连接两个不相邻的碳或氮原子时,桥环出现。桥环的例子包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子、和碳-氮基团。应当注意,桥总是将单环的环转化成三环的环。在环经桥接时,针对所述环所列举的取代基也可以存在于桥上。

[0062] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的物种,诸如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根、和硫酸根;或带正电荷的物种,诸如钠(Na+)、钾(K+)、铵(R_nNH_m+,其中n=0-4且m=0-4)等。

[0063] 当在环结构内使用虚线环时,这表明所述环结构可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。

[0064] 如本文所用,术语“胺保护基团”意指有机合成领域中已知用于保护胺基的任何基团,其对酯还原剂、经二取代的肼、R4-M和R7-M、亲核试剂、肼还原剂、活化剂、强碱、受阻胺碱和环化剂是稳定的。符合这些标准的此类胺保护基团包括在Wuts,P.G.M.等人,Protecting Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley(2007)和The Peptides:Analysis,Synthesis,Biology,第3卷,Academic Press,纽约(1981)中列出的那些,将其公开内容通过引用特此并入。胺保护基团的例子包括但不限于以下:(1)酰基类型,诸如甲酰基、三氟乙酰基、酞酰基和对甲苯磺酰基;(2)芳族氨基甲酸酯类型,诸如苄基氧基羰基(Cbz)和经取代的苄基氧基羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙基氧基羰基、和9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc);(3)脂肪族氨基甲酸酯类型,诸如叔丁基氧基羰基(Boc)、乙氧羰基、二异丙基甲氧基羰基、和烷基氧基羰基;(4)环烷基氨基甲酸酯类型,诸如环戊基氧基羰基和金刚烷基氧基羰基;(5)烷基类型,诸如三苯基甲基和苄基;(6)三烷基硅烷,诸如三甲基硅烷;(7)含硫醇的类型,诸如苯基硫代羰基和二噻琥珀酰基(dithiasuccinoyl);和(8)烷基类型,诸如三苯基甲基、甲基和苄基;和经取代的烷基类型,诸如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基、和叔丁基;和三烷基硅烷类型,诸如三甲基硅烷。

[0065] 如本文所提及的,术语“经取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团取代,条件是保持正常的价态并且所述取代产生稳定的化合物。如本文所用的环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。

[0066] 在本发明的化合物上存在氮原子(例如,胺)的情况下,这些氮原子可以通过用氧化剂(例如,MCPBA和/或过氧化氢)处理而转化为N-氧化物,以得到本发明的其他化合物。因此,所示出和要求保护的氮原子被认为涵盖所示出的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0067] 当任何变量在化合物的任何成分或式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义

与其在每次其他出现时的定义无关。因此,例如,如果示出了基团被0-3个R取代,则所述基团可以任选地被最多三个R基团取代,并且R在每次出现时独立地选自R的定义。

[0068] 在示出了到取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时,则此类取代基可以键合至环上的任何原子。当列出取代基而没有指示此类取代基与给定式的化合物的其余部分键合的原子时,则此类取代基可以经由在此类取代基中的任何原子键合。

[0069] 仅在取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,此类组合才是允许的。

[0070] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指代在合理的医学判断范围内适合用于与人和动物组织接触使用而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应和/或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0071] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制造其酸盐或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的例子包括但不限于诸如胺的碱性基团的矿物酸盐或有机酸盐;和诸如羧酸的酸性基团的碱性盐或有机盐。药学上可接受的盐包括常规无毒盐或例如从无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)或通过使用本领域中使用的其他方法(诸如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、双葡萄糖酸盐、十二烷基磺酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0072] 从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。当适当时,另外的药学上可接受的盐包括使用抗衡离子诸如卤根、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。

[0073] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在水与有机溶剂的混合物中反应来制备;通常,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水性介质是优选的。合适的盐的列表可在Allen,Jr.,L.V.编辑,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,Pharmaceutical Press,英国伦敦(2012)中找到,将其公开内容通过引用特此并入。

[0074] 此外,式I的化合物可具有前药形式。将在体内转化以提供生物活性剂的任何化合物(即式I的化合物)是在本发明的范围和精神内的前药。各种形式的前药在本领域是熟知的。有关此类前药衍生物的例子,参见:

[0075] a)Bundgaard,H.编辑,Design of Prodrugs,Elsevier(1985),和Widder,K.等人编辑,Methods in Enzymology,112:309-396,Academic Press(1985);

[0076] b)Bundgaard,H.,第5章,“Design and Application of Prodrugs”,Krosgaard-

Larsen,P.等人编辑,A Textbook of Drug Design and Development,第113-191页,Harwood Academic Publishers(1991);

[0077] c)Bundgaard,H.,Adv.Drug Deliv.Rev.,8:1-38(1992);

[0078] d)Bundgaard,H.等人,J.Pharm.Sci.,77:285(1988);

[0079] e)Kakeya,N.等人,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984);和

[0080] f)Rautio,J.编辑,Prodrugs and Targeted Delivery(Methods and Principles in Medicinal Chemistry),第47卷,Wiley-VCH(2011)。

[0081] 含有羧基的化合物可以形成生理学上可水解的酯,其通过在体内水解产生式I的化合物本身而用作前药。此类前药优选口服施用,因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身具有活性的情况下或在水解发生在血液中的那些情况下,可以使用肠胃外施用。式I的化合物的生理学上可水解的酯的例子包括C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基苄基、4-甲氧基苄基、茚满基、酞酰基、甲氧基甲基、C_{1-6}烷酰基氧基-C_{1-6}烷基(例如,乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C_{1-6}烷氧基羰基氧基-C_{1-6}烷基(例如,甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧羰基氧基甲基、甘氨酰基氧基甲基、苯基甘氨酰基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)以及用于例如青霉素和头孢菌素领域的其他熟知的生理学上可水解的酯类。此类酯可以通过本领域已知的常规技术来制备。

[0082] 前药的制备是本领域中熟知的,并且描述于例如King,F.D.编辑,Medicinal Chemistry:Principles and Practice,The Royal Society of Chemistry,英国剑桥(第2版,重制(2006));Testa,B.等人,Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism.Chemistry,Biochemistry and Enzymology,VCHA and Wiley-VCH,瑞士苏黎世(2003);Wermuth,C.G.编辑,The Practice of Medicinal Chemistry,第3版,Academic Press,加利福尼亚州圣地亚哥(2008)。

[0083] 本发明旨在包括本发明的化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。通过一般举例而非限制的方式,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。

[0084] 术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机的还是无机的)的物理缔合物。这种物理缔合物包含氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。溶剂化物中的溶剂分子可以以规则排列和/或无序排列而存在。溶剂化物可以包含化学计量或非化学计量量的溶剂分子。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物两者。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化方法是本领域通常已知的。

[0085] 如本文所用,术语“可测量的亲和力”和“可测量地抑制”意指包含本发明化合物或其组合物和PAD4的样品与在没有所述化合物或其组合物的情况下包含PAD4的等效样品之间PAD4活性的可测量变化。

[0086] 将如本文所用的缩写定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“℃”表示摄氏度,“eq”表示当量,“g”表示克,“mg”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示毫升,“μL”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示

小时，“rt”表示室温，“RT”表示保留时间，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/平方英寸，“conc.”表示浓缩的，“aq”表示“水性”，“sat”或“sat'd”表示饱和的，“MW”表示分子量，“mp”表示熔点，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾电离质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱法，“LCMS”表示液相色谱质谱法，“HPLC”表示高压液相色谱法，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“tlc”表示薄层色谱，“NMR”表示核磁共振光谱，“nOe”表示核欧弗豪塞(Overhauser)效应光谱，“^{1}H”表示质子，“δ”表示德尔塔，“s”代表单峰，“d”表示二重峰，“t”表示三重峰，“q”表示四重峰，“m”表示多重峰，“br”表示宽峰，“Hz”表示赫兹，并且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”、“Z”和“ee”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的那些盐。

[0087] AcOH或HOAc 乙酸

[0088] ACN 乙腈

[0089] Alk 烷基

[0090] $AlMe_3$ 三甲基铝

[0091] BBr_3 三溴化硼

[0092] Bn 苄基

[0093] Boc 叔丁氧基羰基

[0094] BOP试剂 苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)鏻六氟磷酸盐丁基

[0095] Bu 异丁基

[0096] i-Bu 叔丁基

[0097] t-Bu 叔丁醇

[0098] t-BuOH

[0099] Cbz 羰基苄氧基

[0100] $CDCl_3$ 氘代-氯仿

[0101] CD_3OD 氘代-甲醇

[0102] CH_2Cl_2 二氯甲烷

[0103] CH_3CN 乙腈

[0104] $CHCl_3$ 氯仿

[0105] DCM 二氯甲烷

[0106] DIEA、DIPEA或 二异丙基乙胺

[0107] Hunig氏碱

[0108] DMF 二甲基甲酰胺

[0109] DMSO 二甲基亚砜

[0110] Et 乙基

[0111] Et_3N或TEA 三乙胺

[0112] Et_2O 乙醚

[0113] EtOAc 乙酸乙酯

[0114] EtOH 乙醇

[0115] HCl 盐酸

[0116] HPLC 高效液相色谱法

[0117] K_2CO_3 碳酸钾

[0118] K_2HPO_4 磷酸氢钾

[0119] LCMS 液相色谱质谱法

[0120] LiHMDS 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂

[0121] LG 离去基团

[0122] Me 甲基

[0123] MeOH 甲醇

[0124] $MgSO_4$ 硫酸镁

[0125] MsOH或MSA 甲磺酸

[0126] NaCl 氯化钠

[0127] Na_2CO_3 碳酸钠

[0128] $NaHCO_3$ 碳酸氢钠

[0129] NaOH 氢氧化钠

[0130] Na_2SO_4 硫酸钠

[0131] NH_3 氨

[0132] NH_4Cl 氯化铵

[0133] NH_4OAc 乙酸铵

[0134] $Pd(OAc)_2$ 乙酸钯(II)

[0135] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)

[0136] $Pd(PPh_3)_4$ 四(三苯基膦)合钯(0)

[0137] PG 保护基团

[0138] Ph 苯基

[0139] Pr 丙基

[0140] i-Pr 异丙基

[0141] i-PrOH或IPA 异丙醇

[0142] Rt 保留时间

[0143] SiO_2 二氧化硅

[0144] SFC 超临界流体色谱法

[0145] TBAI 四丁基碘化铵

[0146] TEA 三乙胺

[0147] TFA 三氟乙酸

[0148] TFAA 三氟乙酸酐

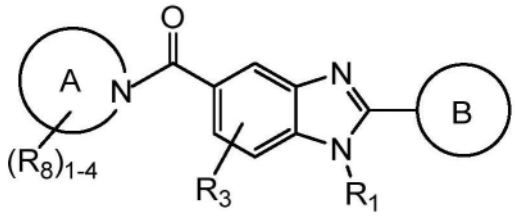
[0149] THF 四氢呋喃

[0150] $TiCl_4$ 四氯化钛

[0151] T_3P 1-丙烷膦酸环酐

[0152] 3.示例性化合物的描述

[0153] 在第一方面,本发明提供了式(I)的化合物:

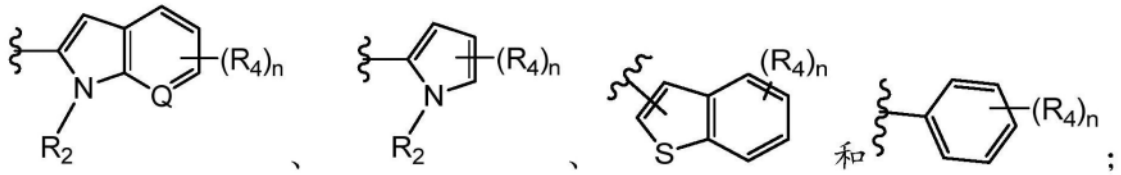
[0154] 

(I)

[0155] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0156] 环A是被1-4个R_8取代的4至15元杂环基;

[0157] 环B选自

[0158] 

[0159] Q选自N和CH;

[0160] R_1选自-$(CH_2)_{2-4}R_{5a}$、被1-2个R_{5a}取代的-$(CH_2)_{0-4}$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_{1-4}$-$(O)_{0-1}$-芳基、和包含碳原子和1-4个选自N、NR_6 O和$S(O)_p$的杂原子并且被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-6元杂环基;

[0161] R_2在每次出现时独立地选自H和任选地被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-3}烷基;

[0162] R_3选自H、F、Cl、Br、和-OR_b;

[0163] R_4在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-3}烷基、和-OR_b;

[0164] R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR_aR_a、=O、和C_{1-3}烷基;

[0165] R_{5a}在每次出现时独立地选自C(=O)NR_aR_a、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、和$NR_aS(=O)_pR_c$;

[0166] R_6选自H、被1-5个R_7取代的C_{1-3}烷基、-$S(O)_pR_c$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$S(O)_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基;被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-芳基、和被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0167] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、被0-4个R_e取代的C_{1-4}烷基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}烯基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}炔基、硝基、-$(CHR_d)_rS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rOR_b$、-$(CHR_d)_rCN$、-$(CHR_d)_rNR_aR_a$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CHR_d)_rC(=O)OR_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rOC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-环烷基、被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-芳基、和被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-杂环基;

[0168] R_8在每次出现时独立地选自H、F、Cl、CN、C_{1-3}烷基、=N-OR_b、-$(CH_2)_rOR_b$、-$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$NR_aC(=NH)C_{1-3}$烷基、-$NR_aC(=O)OR_b$、碳环、和杂环;可替代地,两个R_8基团一起形成碳环或杂环;

[0169] R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯

基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a和R_a与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个R_e取代的杂环的环;

[0170] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0171] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0172] R_d在每次出现时独立地选自H和被0-5个R_e取代的C_{1-4}烷基;

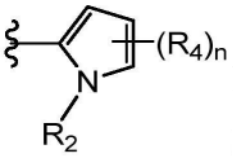
[0173] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、-$(CH_2)_r$$OR_f$、C(=O)$OR_f$、S(=O)$_pR_f$、C(=O)$NR_fR_f$、S(=O)$_pNR_fR_f$、和-$(CH_2)_r$$NR_fR_f$、被1-5个$R_f$取代的$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、被1-5个$R_f$取代的-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、被1-5个$R_f$取代的-$(CH_2)_r$-芳基、和被1-5个$R_f$取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0174] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基,或R_f和R_f与它们均附接的氮原子一起形成任选地被C_{1-4}烷基取代的杂环的环;

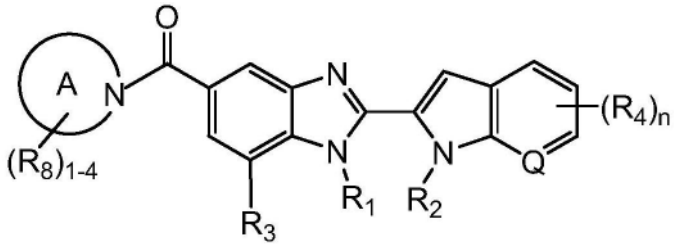
[0175] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4;

[0176] p在每次出现时独立地选自0、1和2;

[0177] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4;

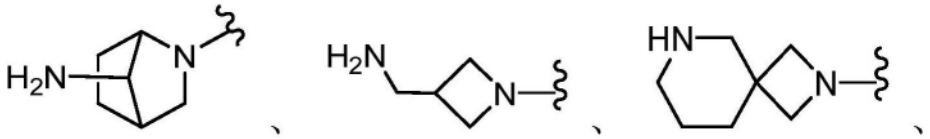
[0178] 条件是当环B是  时,R_1是包含碳原子和NR_6的-$(CH_2)_{1-3}$-4-6元杂环基,其中R_6是被1-5个R_7取代的C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的芳基、和被1-5个R_7取代的杂环基。

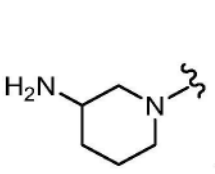
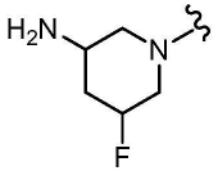
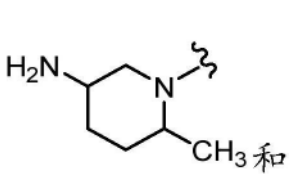
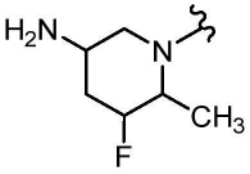
[0179] 在第二方面,本发明提供了在第一方面的范围内的式(II)的化合物:

[0180] 

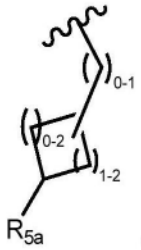
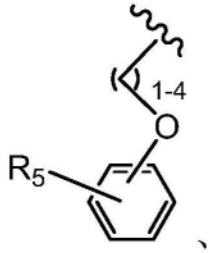
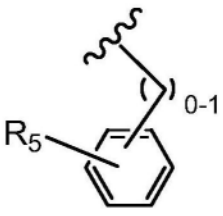
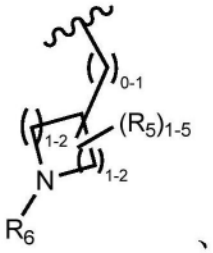
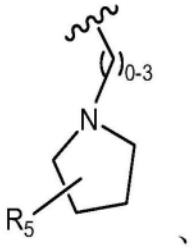
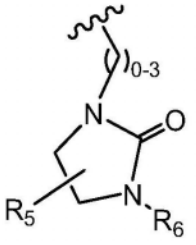
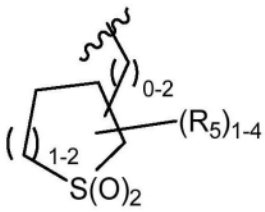
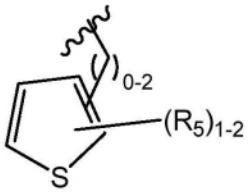
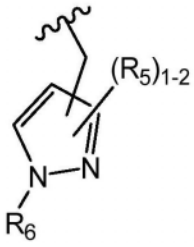
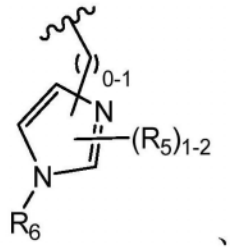
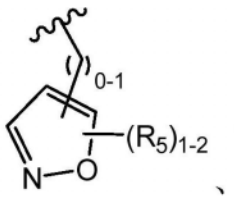
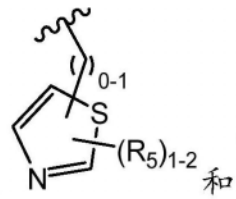
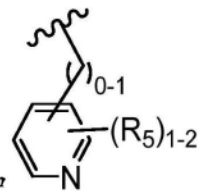
(II)

[0181] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0182] 环A选自 


、 
、 
和 
；

[0183] Q选自N和CH；

[0184] R_1选自-$(CH_2)_{2-3}R_{5a}$、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
；

[0185] R_2是任选地被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-2}烷基；

[0186] R_3选自H、F、Cl、Br、和-OR_b；

[0187] R_4在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-3}烷基、和-OR_b；

[0188] R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NH_2、=O、和C_{1-3}烷基；

[0189] R_{5a}在每次出现时独立地选自NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、和$NR_aS(O)_pR_c$；

[0190] R_6在每次出现时独立地选自H、C_{1-3}烷基、-$S(O)_pR_c$、-$C(=O)R_b$、-$C(=O)NR_aR_a$、-$C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$、-$C(=O)OR_b$、-$S(O)_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-芳基、和被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$C(=O)$-$(CH_2)_r$-杂环基；被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-芳基、和被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0191] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-4个R_e取代的C_{1-4}烷基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}烯基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}炔基、-$S(=O)_pR_c$、-$S(=O)_pNR_aR_a$、-$NR_aS(=O)_pR_c$、-OR_b、-NR_aR_a、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-$C(=O)OR_b$、-$C(=O)R_b$、-$OC(=O)R_b$、-$C(=O)NR_aR_a$、被0-4个R_e取代的C_{3-6}环烷基、被0-4个R_e取代的杂环基、被0-4个R_e取代的芳基、和被0-4个R_e取代的杂芳基；

[0192] R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-

$(CH_2)_r$-杂环基；

[0193] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0194] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0195] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、=O、-$(CH_2)_r$OH、-$(CH_2)_r$OC_{1-4}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_r$$NH_2$、-$(CH_2)_r$NH($C_{1-4}$烷基)、-$(CH_2)_r$N($C_{1-4}$烷基)$_2$、被1-5个$R_f$取代的$C_{1-6}$烷基、被1-5个$R_f$取代的$C_{2-6}$烯基、被1-5个$R_f$取代的$C_{2-6}$炔基、-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、-$(CH_2)_r$-芳基、和-$(CH_2)_r$-杂环基；

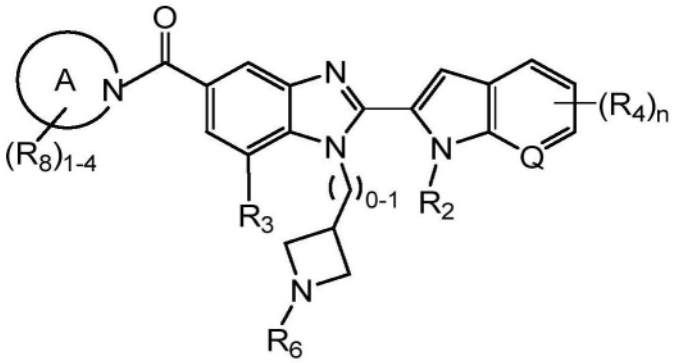
[0196] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基；

[0197] n在每次出现时独立地选自0、1、2和3；

[0198] p在每次出现时独立地选自0、1和2；并且

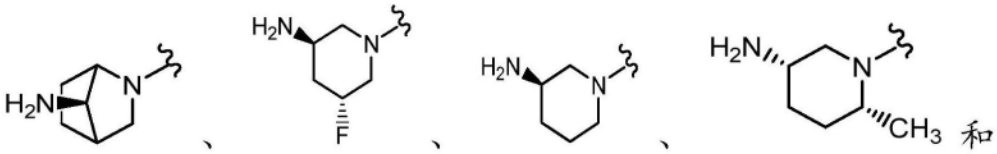
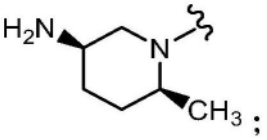
[0199] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0200] 在第三方面，本发明提供了一种式(III)的化合物：

[0201] 

(III)

[0202] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0203] 环A选自  和  ；

[0204] Q选自N和CH；

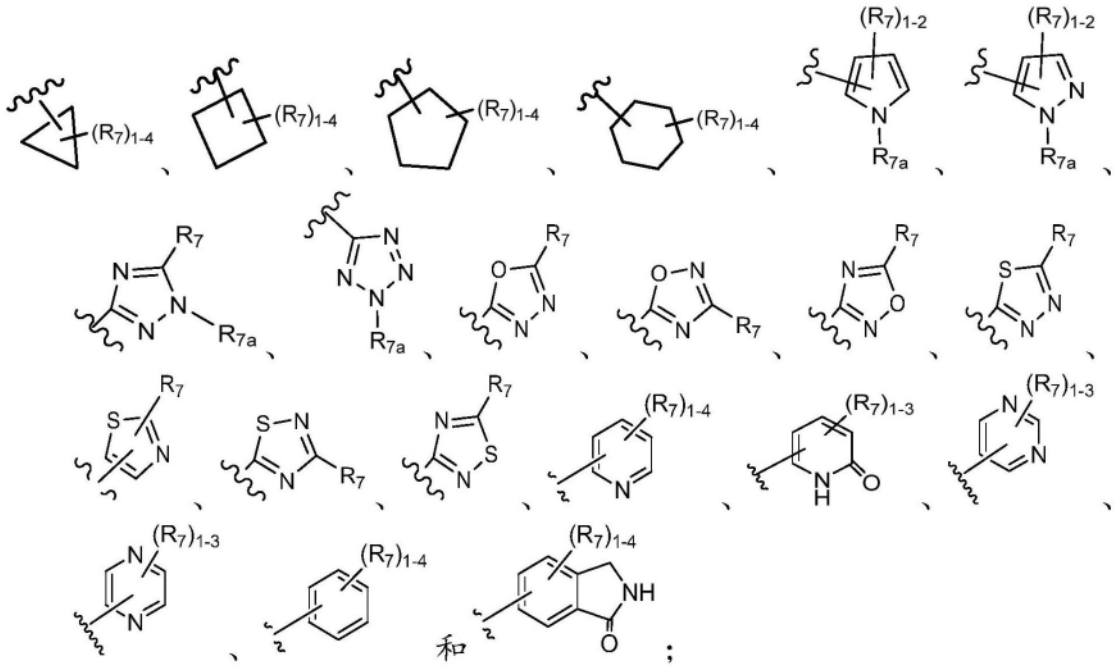
[0205] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基；

[0206] R_3选自H、F、Cl、和-OC_{1-4}烷基；

[0207] R_4在每次出现时选自F、Cl、Br、和-OC_{1-3}烷基；

[0208] R_6在每次出现时独立地选自H、C_{1-3}烷基、-S(=O)$_p$$R_c$、-C(=O)$R_b$、-C(=O)O$R_b$、-C(=

0)$(CH_2)_rNR_aR_a$、-S(=0)$_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-芳基和被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=0)-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-C(=0)-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-C(=0)-$(CH_2)_r$-杂环基;-S(=0)$_2$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、-S(=0)$_2$-$(CH_2)_r$-芳基、和-S(=0)$_2$-$(CH_2)_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自

[0209] 

[0210] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、硝基、-S(=0)$_pR_c$、-S(=0)$_pNR_aR_a$、-NR_aS(=0)$_pR_c$、-OR_b、-NR_aR_a、-NR_aC(=0)R_b、-NR_aC(=0)NR_aR_a、-C(=0)OR_b、-C(=0)R_b、-OC(=0)R_b、-C(=0)NR_aR_a、被0-4个R_e取代的C_{3-6}环烷基、被0-4个R_e取代的杂环基、被0-4个R_e取代的芳基、和被0-4个R_e取代的杂芳基;

[0211] R_{7a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基;

[0212] R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0213] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0214] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0215] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、=0、-$(CH_2)_r$OH、-$(CH_2)_rOC_{1-4}$烷基、-C(=0)OH、-C(=0)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_rNH_2$、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、和-$(CH_2)_r$-芳基;

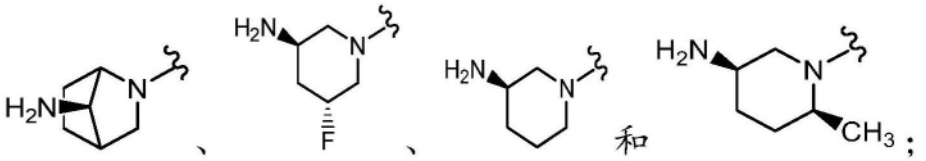
[0216] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基;

[0217] n在每次出现时独立地选自0和1;

[0218] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

[0219] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0220] 在第四方面,本发明提供了在第三方面的范围内的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

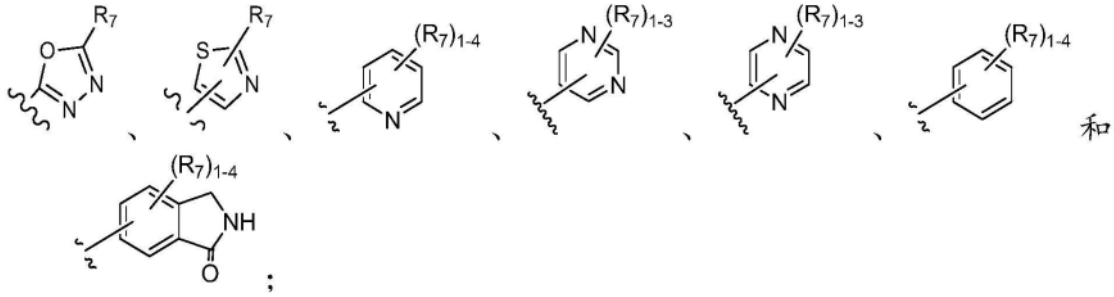
[0221] 环A选自  ;

[0222] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

[0223] R_3是-OC_{1-4}烷基;

[0224] R_4在每次出现时选自Cl和-OC_{1-3}烷基;

[0225] R_6选自

[0226]  ;

[0227] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、-S(=O)$_pR_c$、-S(=O)$_pNR_aR_a$、C(=O)R_b、C(=O)NR_aR_a、-NR_aS(=O)$_pR_c$、-OR_b、和C_{3-6}环烷基;

[0228] R_b在每次出现时独立地选自H和被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基;

[0229] R_c是被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基;

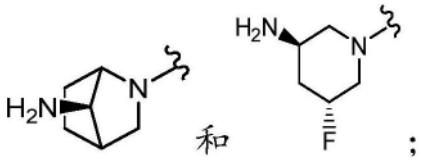
[0230] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、和芳基;

[0231] n在每次出现时独立地选自0和1;

[0232] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

[0233] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

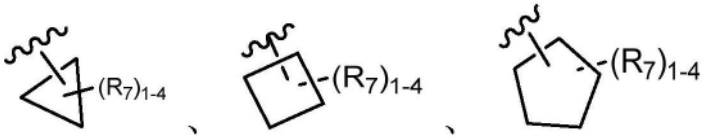
[0234] 在第五方面,本发明提供了在第三方面的范围内的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

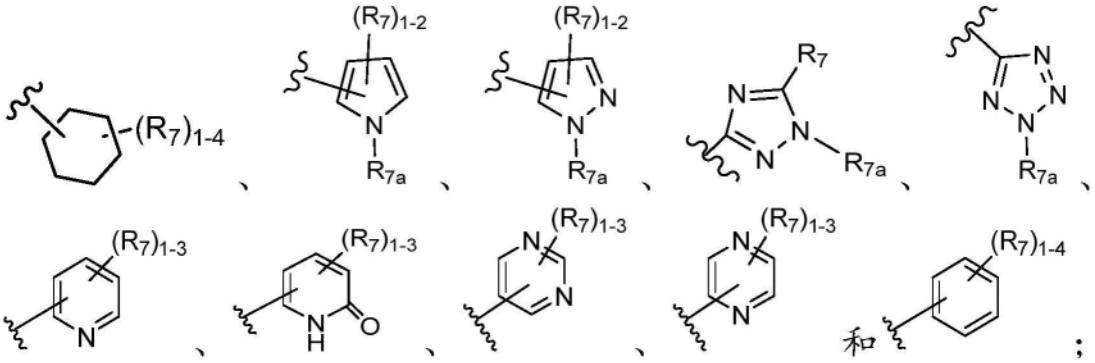
[0235] 环A选自  ;

[0236] R_2是-CH_2-环丙基;

[0237] R_3选自H、F、Cl、和-OC_{1-4}烷基;

[0238] R_6选自-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、和-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自





[0239] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、-OR_b、-NR_aR_a、-C(=O)OR_b、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、被0-4个R_e取代的C_{3-6}环烷基、被0-4个R_e取代的杂环基、被0-4个R_e取代的芳基、和被0-4个R_e取代的杂芳基;

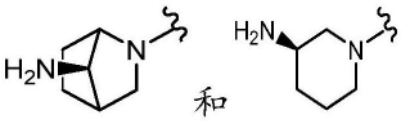
[0240] R_b选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基;

[0241] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、=O、-$(CH_2)_r$OH、-$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$烷基、-C(=O)OH、-C(=O)$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_r$$NH_2$、被1-5个$R_f$取代的$C_{1-6}$烷基、-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、和-$(CH_2)_r$-芳基;

[0242] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基;并且

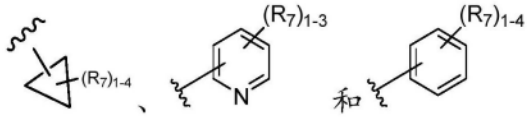
[0243] n是0。

[0244] 在第六方面,本发明提供了在第三方面的范围内的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0245] 环A选自  ;

[0246] R_2是-CH_2-环丙基;

[0247] R_3是-OC_{1-4}烷基;

[0248] R_6是-S(O)$_p$$R_c$、-S(=O)$_2$-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、-S(=O)$_2$-$(CH_2)_r$-芳基、和-S(=O)$_2$-$(CH_2)_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自  ;

[0249] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、和-OH;

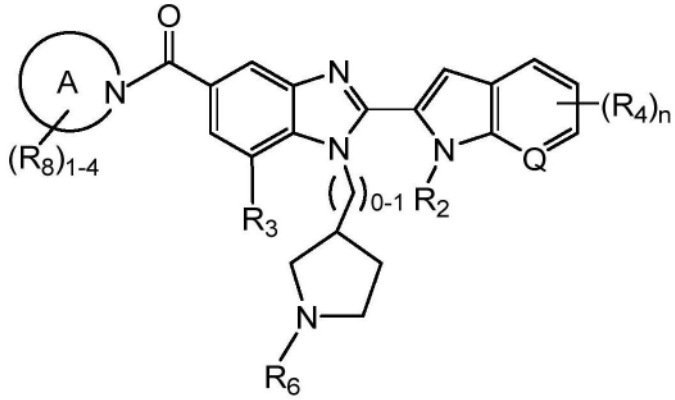
[0250] R_c是被0-5个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0251] R_e在每次出现时独立地选自C_{1-3}烷基、F、Cl、Br、和CN;

[0252] n是0;并且

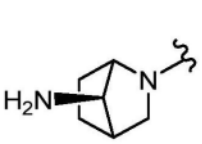
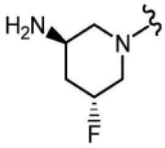
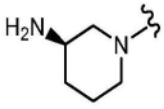
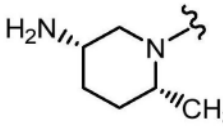
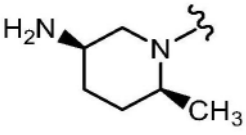
[0253] r在每次出现时独立地选自0和1。

[0254] 在第七方面,本发明提供了在第二方面的实施方案内的式(IV)的化合物:

[0255] 

[0256] (IV)

[0257] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0258] 环A选自  、  、  、  和  ;

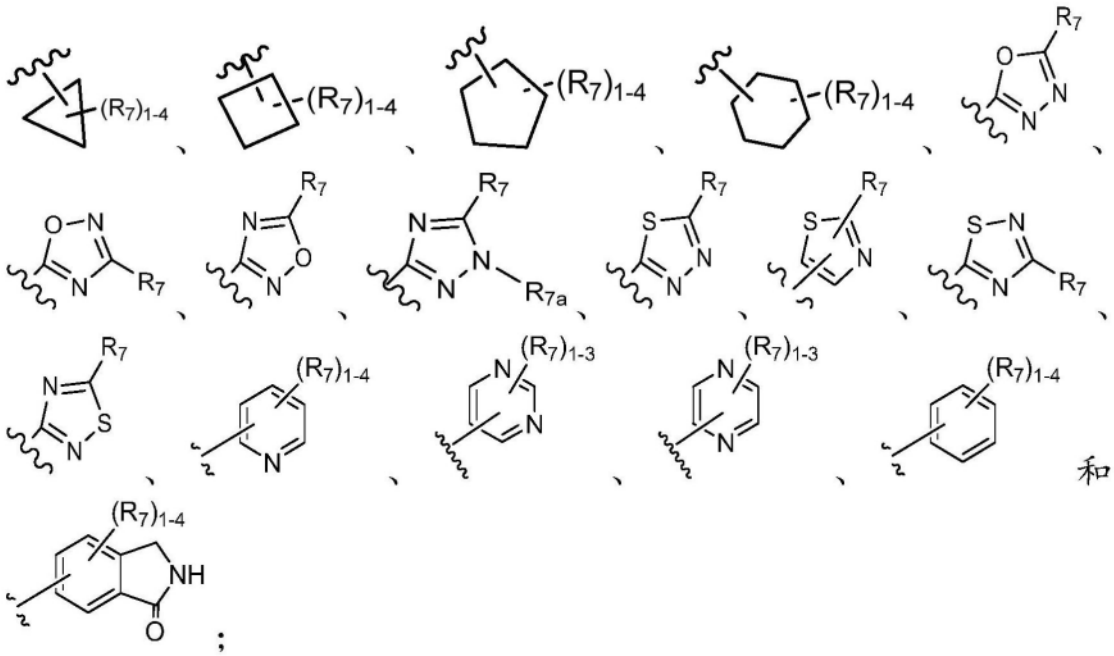
[0259] Q选自N和CH;

[0260] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

[0261] R_3选自F和-OC_{1-4}烷基;

[0262] R_4在每次出现时选自Cl和-OC_{1-3}烷基;

[0263] R_6选自H、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、和-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自

[0264]  ;

[0265] R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、-S(O)$_p$$R_c$、-S

$(O)_pNR_aR_a$、$-NR_aS(O)_pR_c$、$-OR_b$、$-NR_aR_a$、$-NR_aC(=O)R_b$、$-NR_aC(=O)NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)R_b$、$-OC(=O)R_b$、$-C(=O)NR_aR_a$、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基被0-4个R_e取代;

[0266] R_{7a}选自F、Cl、Br、C_{1-4}烷基;

[0267] R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-C_{3-10}$碳环基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基;

[0268] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的苯基、和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_r-$杂环基;

[0269] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的杂环基;

[0270] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(=O)OH、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_rOH$、$-(CH_2)_rOC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、和$-(CH_2)_r-$芳基;

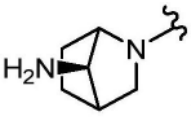
[0271] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基;

[0272] n在每次出现时独立地选自0和1;

[0273] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

[0274] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

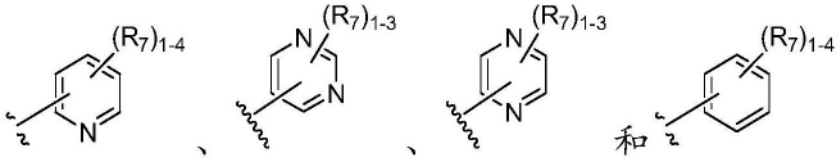
[0275] 在第八方面,本发明提供了在第七方面的实施方案内的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0276] 环A是  ;

[0277] R_2是$-CH_2-$环丙基;

[0278] R_3是$-OC_{1-4}$烷基;

[0279] R_6选自-C(=O)-芳基和-C(=O)-杂环基,其中所述芳基和杂环基选自

[0280]  ;

[0281] R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、C_{1-4}烷基、OR_b、CN、C_{3-6}环烷基,其中所述烷基或环烷基被0-4个R_e取代;

[0282] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(=O)OH、$-C(=O)OC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_rOH$、$-(CH_2)_rOC_{1-4}$烷基、$-(CH_2)_r-C_{3-6}$环烷基、和$-(CH_2)_r-$芳基;

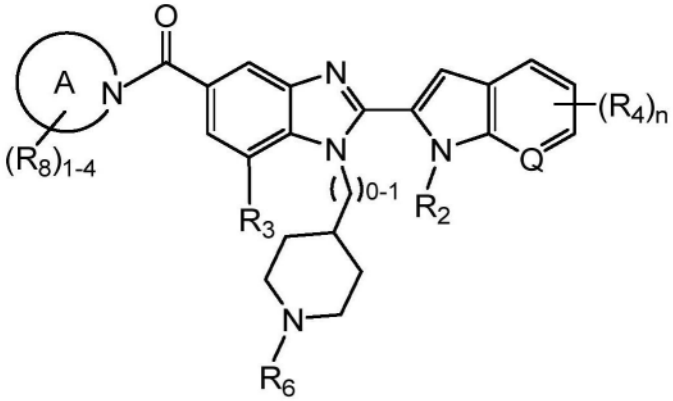
[0283] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基;

[0284] n是0;

[0285] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

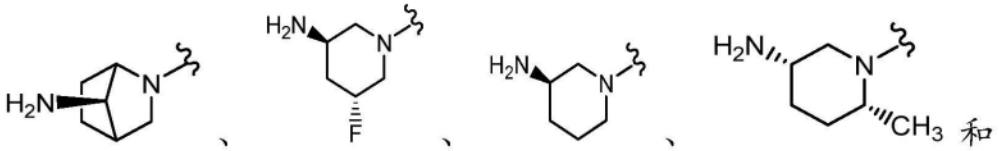
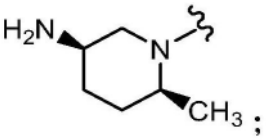
[0286] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0287] 在第九方面,本发明提供了在第二方面的范围内的式(V)的化合物:

[0288] 

(V)

[0289] 或其药学上可接受的盐,其中:

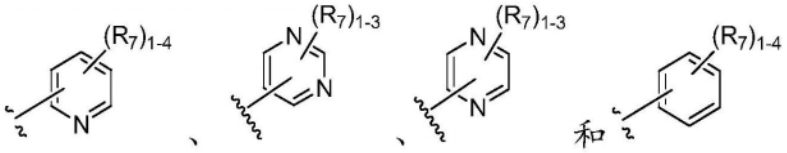
[0290] 环A选自  和  ;

[0291] Q选自N和CH;

[0292] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

[0293] R_3选自F和-OC_{1-4}烷基;

[0294] R_4在每次出现时选自Cl和-OC_{1-3}烷基;

[0295] R_6选自H、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、芳基、杂环基、-C(=O)-芳基、和-C(=O)-杂环基,其中所述芳基和杂环基选自  ;

[0296] R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、硝基、-S(O)$_pR_c$、-S(O)$_pNR_aR_a$、-$NR_aS(O)_pR_c$、-OR_b、-NR_aR_a、-$NR_aC(=O)R_b$、-$NR_aC(=O)NR_aR_a$、-C(=O)OR_b、-C(=O)R_b、-OC(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个R_e取代;

[0297] R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;或R_a和R_a与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个R_e取代的杂环的环;

[0298] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的苯基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0299] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的杂环基;

[0300] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_r$OH、-$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、和-$(CH_2)_r$-芳基;

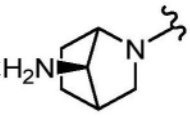
[0301] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基;

[0302] n在每次出现时独立地选自0和1;

[0303] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

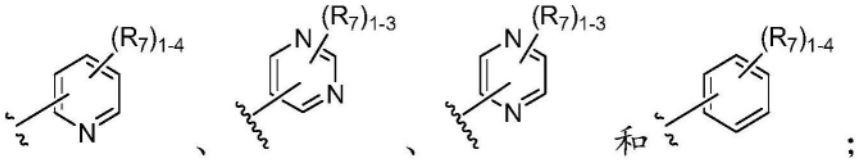
[0304] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0305] 在第十方面,本发明提供了在第九方面的实施方案内的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0306] 环A是  ;

[0307] R_2是-CH_2-环丙基;

[0308] R_3是-OC_{1-4}烷基;

[0309] R_6选自-C(=O)-芳基和-C(=O)-杂环基,其中所述芳基和杂环基选自  ;

[0310] R_7在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、OR_b、C_{3-6}环烷基,其中所述烷基或环烷基被0-4个R_e取代;

[0311] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、被1-5个R_f取代的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-4}烷基、-$(CH_2)_r$OH、-$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、和-$(CH_2)_r$-芳基;

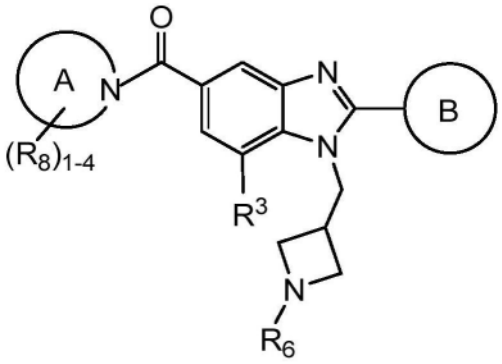
[0312] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基;

[0313] n是0;

[0314] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

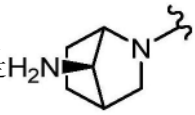
[0315] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

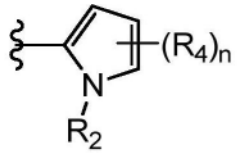
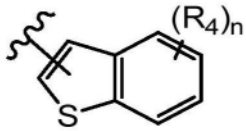
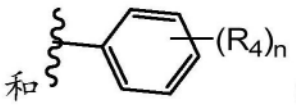
[0316] 在第十一方面,本发明提供了在第一方面的实施方案内的式(VI)的化合物:

[0317] 

(VI)

[0318] 或其药学上可接受的盐,其中:

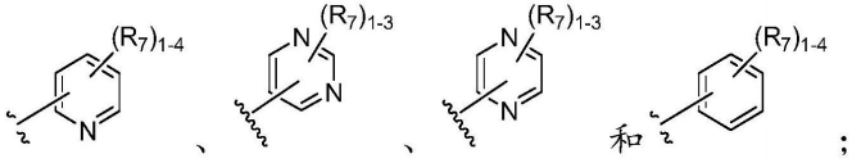
[0319] 环A是  ;

[0320] 环B选自  、  和  ;

[0321] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

[0322] R_3是-OC_{1-4}烷基;

[0323] R_4在每次出现时选自Cl和C_{1-3}烷基;

[0324] R_6选自-C(=O)OR_b、  ;

[0325] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、OR_b-C(=O)OR_b、-C(=O)NR_aR_a、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基被0-4个R_e取代。

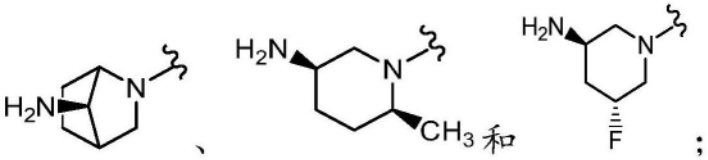
[0326] R_a在每次出现时独立地选自H和被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基;

[0327] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个Re取代的C_{1-6}烷基、被0-5个Re取代的-$(CH_2)_r$-苯基、和被0-5个Re取代的-杂环基;

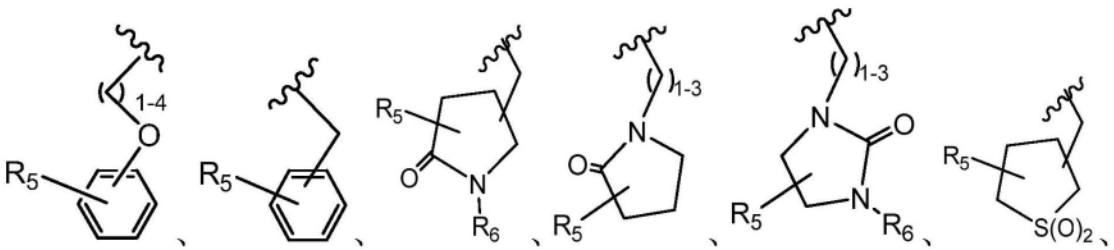
[0328] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的杂环基;

[0329] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、=O、和C_{1-6}烷基;并且n在每次出现时独立地选自0和1。

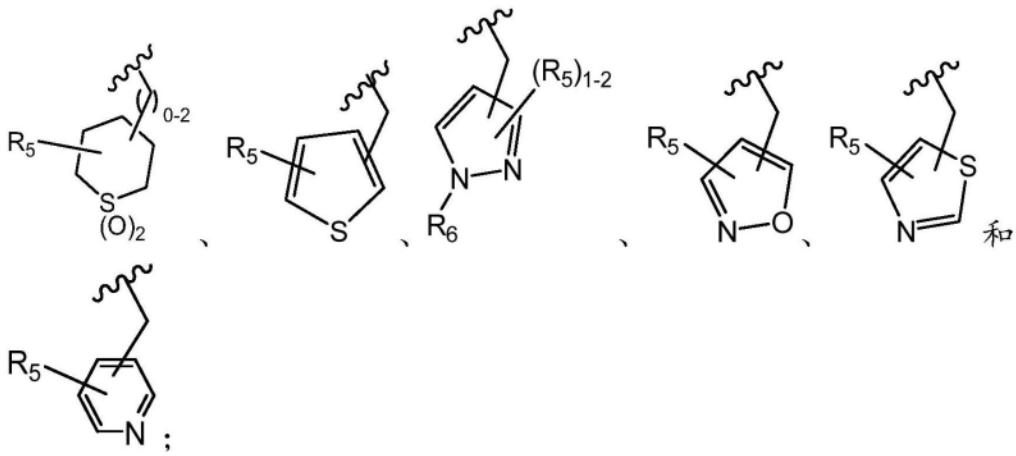
[0330] 在第十二方面,本发明提供了在第二方面的实施方案内的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0331] 环A选自  ;

[0332] R_1选自



[0333]



[0334] Q选自N和CH;

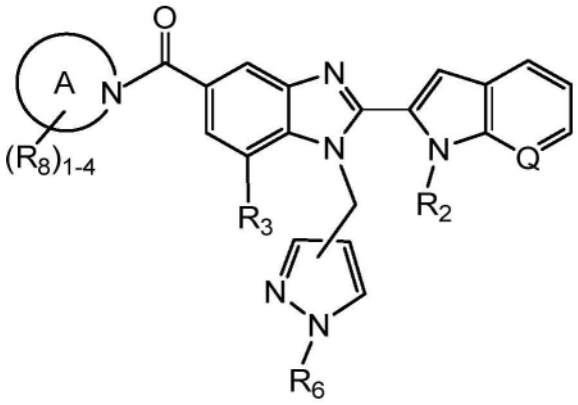
[0335] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

[0336] R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NH_2、=O、和C_{1-3}烷基;并且

[0337] R_6在每次出现时独立地选自H、C_{1-3}烷基、和-$(CH_2)_{0-1}$-苯基。

[0338] 在第十三方面,本发明提供了在第十二方面的实施方案内的式(VII)的化合物:

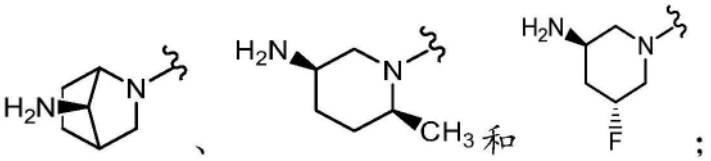
[0339]



(VII)

[0340] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0341] 环A选自



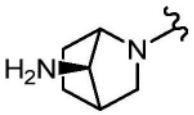
[0342] Q选自N和CH;

[0343] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

[0344] R_3选自H、F、Cl、Br、和-OC_{1-3}烷基;并且

[0345] R_6在每次出现时独立地选自H、C_{1-3}烷基、和-$(CH_2)_{0-1}$-苯基。

[0346] 在第十四方面,本发明提供了在第二方面的实施方案内的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0347] 环A是  ;

[0348] Q选自N和CH;

[0349] R_1是-$(CH_2)_{2-3}R_{5a}$,

[0350] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

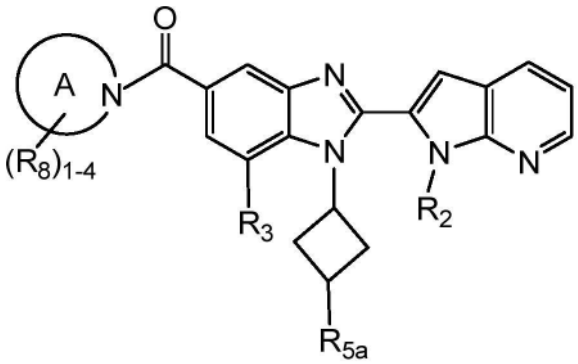
[0351] R_{5a}选自NHR_a、$NHC(=O)R_b$、$NHC(=O)OR_b$、和$NHS(=O)_2R_c$;

[0352] R_a独立地选自H和C_{1-4}烷基;

[0353] R_b在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基;并且

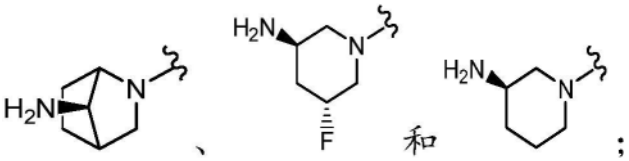
[0354] R_c是C_{1-4}烷基。

[0355] 在第十五方面,本发明提供了在第二方面的实施方案内的式(VIII)的化合物:

[0356] 

(VIII)

[0357] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0358] 环A选自  ;

[0359] R_2选自甲基和-CH_2-环丙基;

[0360] R_3选自F和-OC_{1-4}烷基;

[0361] R_{5a}选自$C(=O)NR_aR_a$、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、和$NR_aS(O)_2R_c$;

[0362] R_a在每次出现时独立地选自H和被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基;

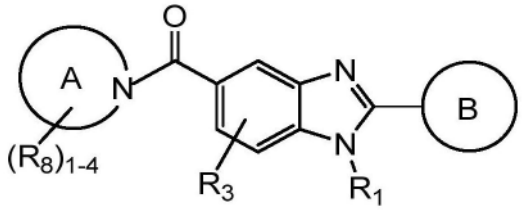
[0363] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0364] R_c是被0-5个R_e取代的C_{1-4}烷基;

[0365] R_e在每次出现时独立地选自C_{1-6}烷基和=O,并且

[0366] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0367] 在第十六方面,本发明提供了一种式(I)的化合物:

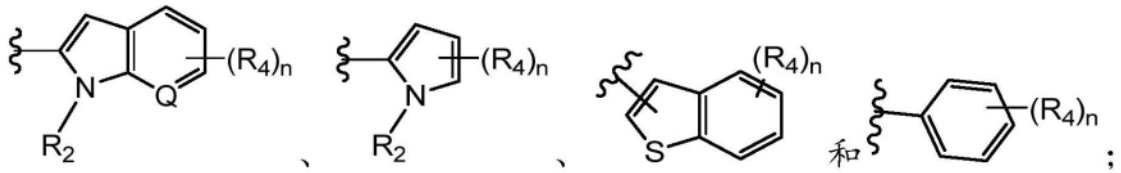
[0368] 

(I)

[0369] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0370] 环A是被1-4个R_8取代的4至15元杂环基;

[0371] 环B选自

[0372] 

[0373] Q选自N和CR_4;

[0374] R_1选自-$(CH_2)_{2-4}R_{5a}$、被1-2个R_{5a}取代的C_{3-6}环烷基、被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_{1-4}$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_{1-4}$-$(O)_{0-1}$-芳基、和包含碳原子和1-4个选自N、NR_6 O和S$(O)_p$的杂原子并且被1-5个R_5取代的-$(CH_2)_r$-4-6元杂环基;

[0375] R_2在每次出现时独立地选自H和任选地被F、Cl和C_{3-6}环烷基取代的C_{1-3}烷基;

[0376] R_3选自H、F、Cl、Br、C_{1-3}烷基和-OR_b;

[0377] R_4在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基、和-OR_b;

[0378] R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、=O、C_{1-3}烷基、C(=O)NR_aR_a、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、$NR_aS(=O)_pR_c$、和被1-5个R_7取代的芳基;

[0379] R_{5a}在每次出现时独立地选自C(=O)NR_aR_a、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、和$NR_aS(=O)_pR_c$;

[0380] R_6选自H、被1-5个R_7取代的C_{1-3}烷基、-$S(O)_pR_c$、-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)$(CH_2)_rNR_aR_a$、-$S(O)_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基;被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=O)NR_a-芳基、和被1-5个R_7取代的-C(=O)NR_a-杂环基;

[0381] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、被0-4个R_e取代的C_{1-4}烷基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}烯基、被0-4个R_e取代的C_{2-4}炔基、硝基、-$(CHR_d)_rS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$、-$(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$、-$(CHR_d)_rOR_b$、-$(CHR_d)_rCN$、-$(CHR_d)_rNR_aR_a$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$、-$(CHR_d)_rC(=O)OR_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rOC(=O)R_b$、-$(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$、被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-环烷基、被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-芳基、和被0-5个$R_e$取代的-$(CHR_d)_r$-杂环基;

[0382] R_8在每次出现时独立地选自H、F、Cl、CN、C_{1-3}烷基、=N-OR_b、-$(CH_2)_rOR_b$、-(CH_2)

$_rNR_aR_a$、-NR_aC(=NH)C_{1-3}烷基、-NR_aC(=O)OR_b、碳环和杂环;可替代地,两个R_8基团一起形成碳环或杂环;

[0383] Ra在每次出现时独立地选自H、被0-5个Re取代的C1-6烷基、被0-5个Re取代的C2-6烯基、被0-5个Re取代的C2-6炔基、被0-5个Re取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个Re取代的-(CH2)r-杂环基;或R_a和R_a与它们均附接的氮原子一起形成被0-5个R_e取代的杂环的环;

[0384] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0385] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基;

[0386] R_d在每次出现时独立地选自H和被0-5个R_e取代的C_{1-4}烷基;

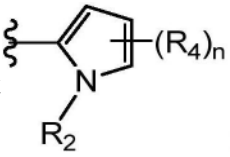
[0387] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、NO_2、=O、-$(CH_2)_r$$OR_f$、C(=O)$OR_f$、S(=O)$_pR_f$、C(=O)$NR_fR_f$、S(=O)$_pNR_fR_f$、和-$(CH_2)_rNR_fR_f$、被1-5个$R_f$取代的$C_{1-6}$烷基、被1-5个$R_f$取代的$C_{2-6}$烯基、被1-5个$R_f$取代的$C_{2-6}$炔基、被1-5个$R_f$取代的-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、被1-5个$R_f$取代的-$(CH_2)_r$-芳基、和被1-5个$R_f$取代的-$(CH_2)_r$-杂环基,

[0388] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基,或R_f和R_f与它们均附接的氮原子一起形成任选地被C_{1-4}烷基取代的杂环的环;

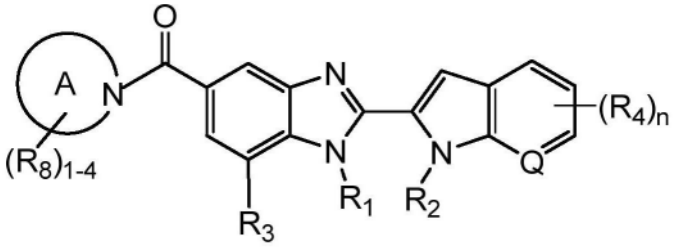
[0389] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4;

[0390] p在每次出现时独立地选自0、1和2;并且

[0391] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4;

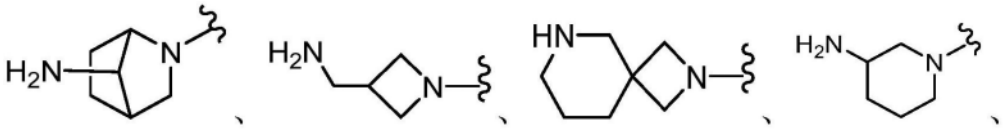
[0392] 条件是当环B是  时,R_1是包含碳原子和NR_6的-$(CH_2)_{1-3}$-4-6元杂环基。

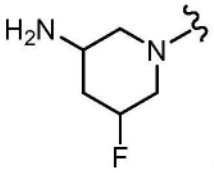
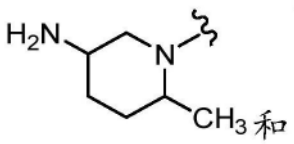
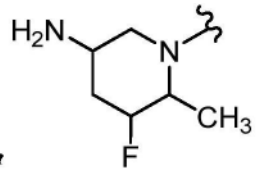
[0393] 在第十七方面,本发明提供了在第十六方面的实施方案内的式(II)的化合物:

[0394] 

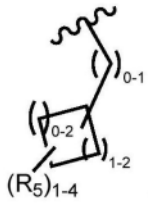
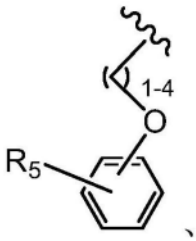
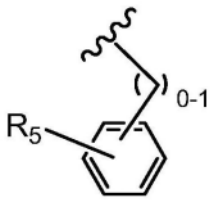
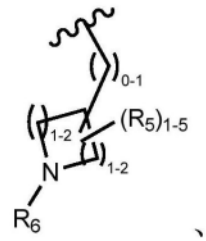
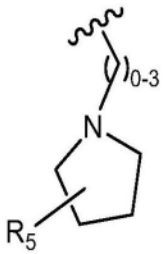
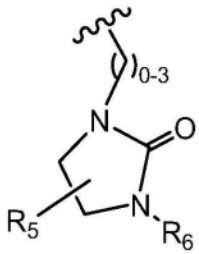
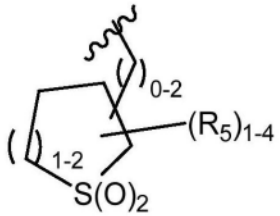
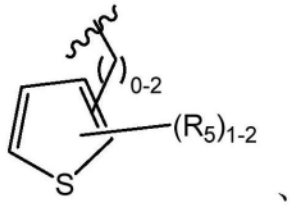
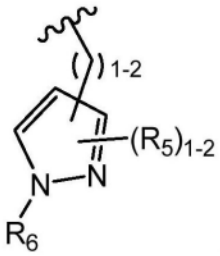
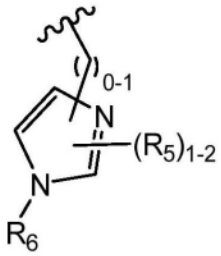
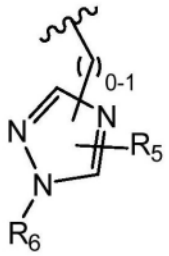
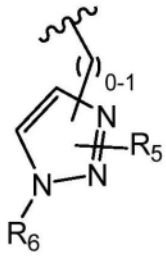
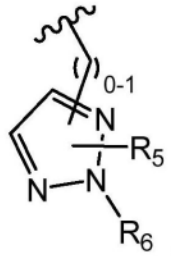
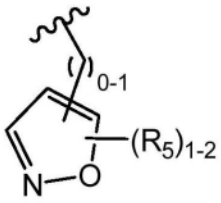
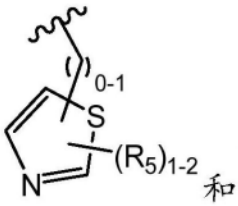
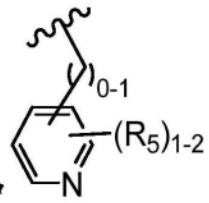
(II)

[0395] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0396] 环A选自 


、

和

；

[0397] Q选自N和CH；

[0398] R_1选自-$(CH_2)_{2-3}R_{5a}$、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

；

[0399] R_2是任选地被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-2}烷基；

[0400] R_3选自H、F、Cl、Br、C_{1-2}烷基和-OR_b；

[0401] R_4在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基、和-OR_b；

[0402] R_5在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NH_2、=O、C_{1-3}烷基、C(=O)NR_aR_a、NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、$NR_aS(O)_pR_c$、和被1-4个R_7取代的芳基；

[0403] R_{5a}在每次出现时独立地选自NR_aR_a、$NR_aC(=O)R_b$、$NR_aC(=O)OR_b$、和$NR_aS(O)_pR_c$；

[0404] R_6在每次出现时独立地选自H、C_{1-3}烷基、-$S(O)_pR_c$、-C(=O)R_b、-C(=O)NR_aR_a、-C(=O)$(CH_2)_rNR_aR_a$、-C(=O)OR_b、-$S(O)_pNR_aR_a$、被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-芳基和被1-5个R_7取代的-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、被1-5个R_7取代的-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基；被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-芳基、和被1-5个R_7取代的-$S(=O)_2$-$(CH_2)_r$-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=O)NH-芳基、和被1-5个R_7取代的-C(=O)NH-杂环基；

[0405] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-4个Re取代的C_{1-4}烷基、被0-4个Re取代的C_{2-4}烯基、被0-4个Re取代的C_{2-4}炔基、-S(=O)$_p$$R_c$、-S(=O)$_p$$NR_aR_a$、-$NR_a$S(=O)$_p$$R_c$、-$OR_b$、-$NR_aR_a$、-$NR_a$C(=O)$R_b$、-$NR_a$C(=O)$NR_aR_a$、-C(=O)$OR_b$、-C(=O)$R_b$、-OC(=O)$R_b$、-C(=O)$NR_aR_a$、被0-4个Re取代的$C_{3-6}$环烷基、被0-4个Re取代的杂环基、被0-4个Re取代的芳基、和被0-4个Re取代的杂芳基；

[0406] R_a在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0407] R_b在每次出现时独立地选自H、被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-10}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0408] R_c在每次出现时独立地选自被0-5个R_e取代的C_{1-6}烷基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}烯基、被0-5个R_e取代的C_{2-6}炔基、被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-C_{3-6}碳环基、和被0-5个R_e取代的-$(CH_2)_r$-杂环基；

[0409] R_e在每次出现时独立地选自F、Cl、Br、CN、=O、-$(CH_2)_r$OH、-$(CH_2)_r$$OC_{1-4}$烷基、-C(=O)OH、-C(=O)$OC_{1-4}$烷基、-$(CH_2)_r$$NH_2$、-$(CH_2)_r$NH($C_{1-4}$烷基)、-$(CH_2)_r$N($C_{1-4}$烷基)$_2$、被1-5个$R_f$取代的$C_{1-6}$烷基、被1-5个$R_f$取代的$C_{2-6}$烯基、被1-5个$R_f$取代的$C_{2-6}$炔基、-$(CH_2)_r$-$C_{3-6}$环烷基、-$(CH_2)_r$-芳基、和-$(CH_2)_r$-杂环基；

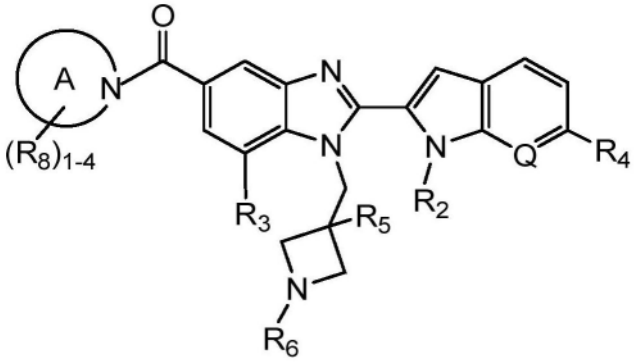
[0410] R_f在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、任选地被OH取代的C_{1-5}烷基、C_{3-6}环烷基、和苯基；

[0411] n在每次出现时独立地选自0、1、2和3；

[0412] p在每次出现时独立地选自0、1和2；并且

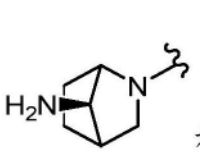
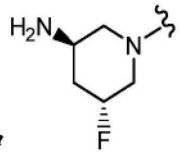
[0413] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0414] 在第十八方面，本发明提供了在第十七方面的实施方案内的式(IX)的化合物：

[0415] 

(IX)

[0416] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0417] 环A选自  和  ；Q选自N和CH；

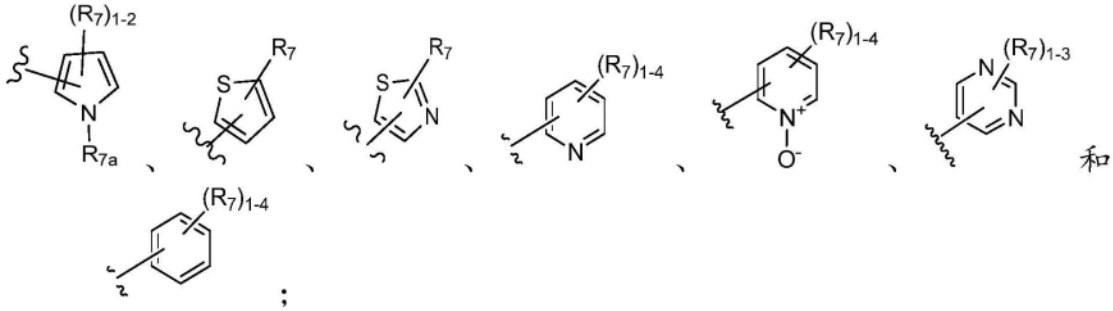
[0418] R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基；

[0419] R_3选自F、CH_3、和-OCH_3；

[0420] R_4选自H、F、Cl、Br、和被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基；

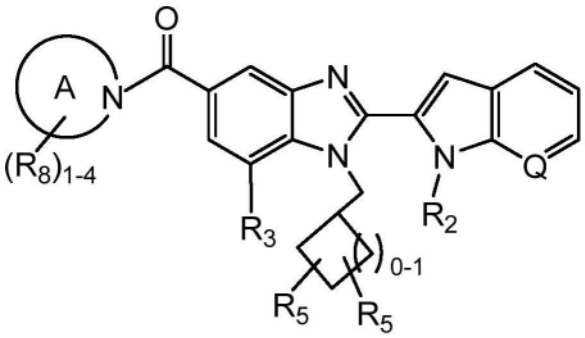
[0421] R_5选自H、F、和C_{1-2}烷基；

[0422] R_6选自被1-5个R_7取代的-C(=O)-芳基和被1-5个R_7取代的C(=O)-杂环基、被1-5个R_7取代的-C(=O)NH-芳基、和被1-5个R_7取代的-C(=O)NH-杂环基；其中所述芳基和杂环基选自

[0423] 

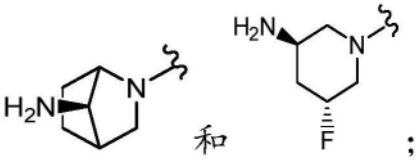
[0424] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、和-OH；并且R_{7a}在每次出现时独立地选自H和C_{1-4}烷基。

[0425] 在第十九方面，本发明提供了在第十七方面的实施方案内的式(X)的化合物：

[0426] 

(X)

[0427] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0428] 环A选自 

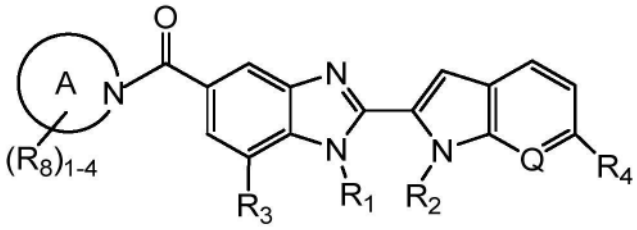
[0429] R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基；

[0430] R_3选自F和-OC_{1-4}烷基；

[0431] R_5选自H、F、Cl、C(=O)NR_aR_a、和被1-4个R_7取代的芳基；

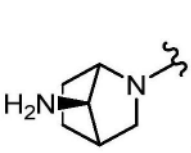
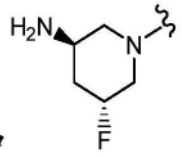
[0432] R_7在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、和-OH；并且R_a在每次出现时独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[0433] 在第二十方面，本发明提供了在第十七方面的实施方案内的式(XI)的化合物：

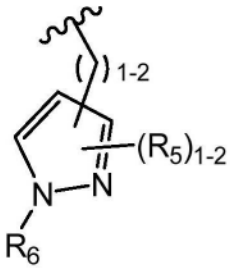
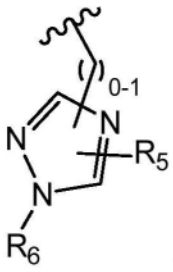
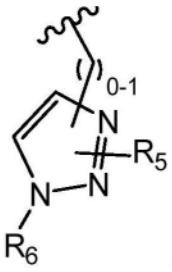
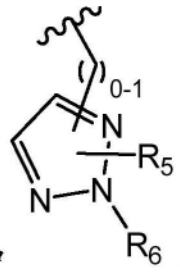
[0434] 

(XI)

[0435] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0436] 环A选自  和  ;

[0437] Q选自N和CH;

[0438] R_1选自  、  、  和  ; R_2选自CH_3和-CH_2-环丙基;

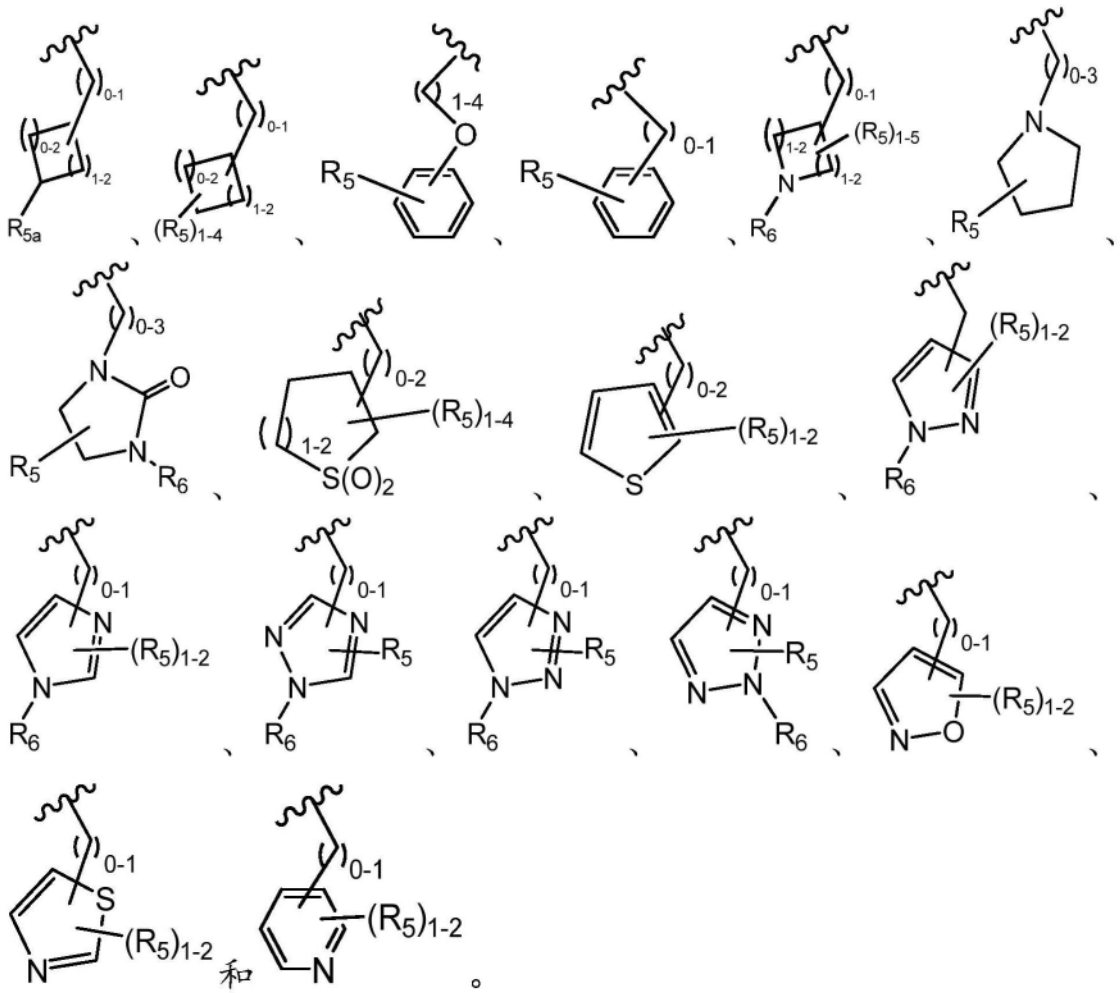
[0439] R_3选自H、F、和-OCH_3;

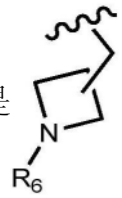
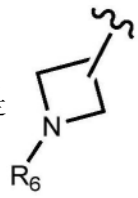
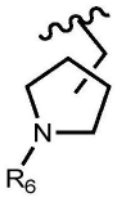
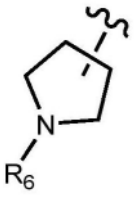
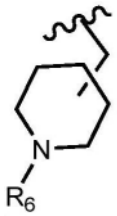
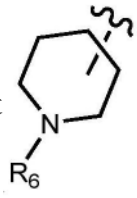
[0440] R_4选自H、F、Cl、Br、和被0-1个OH和OC_{1-3}烷基取代的C_{1-3}烷基;

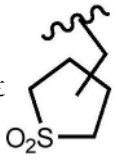
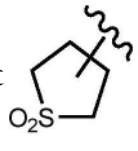
[0441] R_5在每次出现时独立地选自H和C_{1-2}烷基;并且

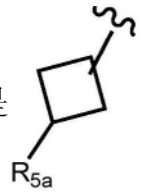
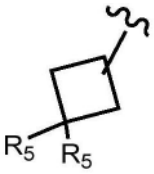
[0442] R_6在每次出现时独立地选自H和C_{1-2}烷基。

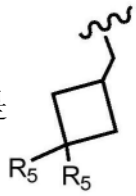
[0443] 如上文所定义的和本文所述的,每个R_1是-(CH_2)$_{2-3}$$R_{5a}$、



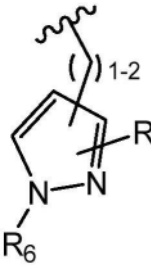
[0444] 在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  。

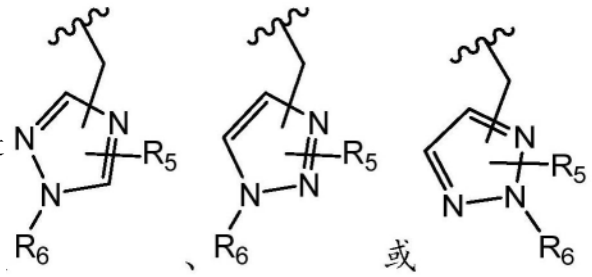
[0445] 在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  。在一些实施

方案中，R_1是  。在一些实施方案中，R_1是  ，其中每个R_5是F。

[0446] 在一些实施方案中，R_1是 。在一些实施方案中，R_1是  ，其中每个R_5是F。

[0447] 在一些实施方案中，R_1是 ，其中每个R_5是H或苯基。

[0448] 在一些实施方案中，R_1是  ，R_5和R_6独立地是H或甲基。

[0449] 在一些实施方案中，R_1是  ，R_5和R_6独立地是H或甲基。

[0450] 在一些实施方案中，R_1是$-(CH_2)_2NHS(=O)_2C_{1-4}$烷基。

[0451] 在一些实施方案中，R_1是$-(CH_2)_2NHC(=O)C_{1-4}$烷基。在某些实施方案中，R_1选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

[0452] 如上文所定义的和本文所述的，R_2是氢、被0-5个R_e取代的C_{1-3}烷基、或被0-5个R_e取代的C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中，R_2是氢。在一些实施方案中，R_2是被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-2}烷基。在一些实施方案中，R_2是C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中，R_2是甲基。在一些实施方案中，R_2是乙基。在一些实施方案中，R_2是环丙基。在一些实施方案中，R_2是环丁基。在一些实施方案中，R_2是环戊基。在一些实施方案中，R_2是环己基。在一些实施方案中，R_2是环丙基甲基。在一些实施方案中，R_2是环丁基甲基。在一些实施方案中，R_2是环戊基甲基。在一些实施方案中，R_2是环己基甲基。在一些实施方案中，R_2是环丙基乙基。在一些实施方案中，R_2是环丁基乙基。在一些实施方案中，R_2是环戊基乙基。在一些实施方案中，R_2是环己基乙基。在一

些实施方案中,R_2是-CH_2-环丙基或-CH_2-环丁基。在一些实施方案中,R_2是任选地被甲基和-OH取代的-CH_2-环丁基。在某些实施方案中,R_2选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

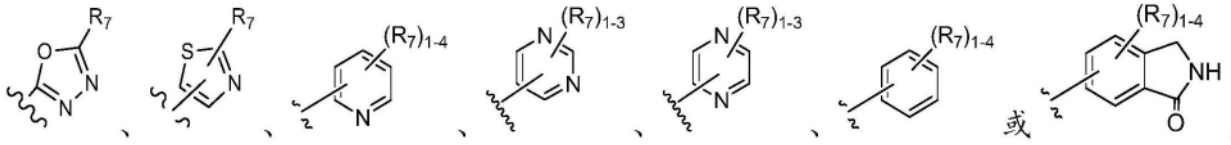
[0453] 如上文所定义的和本文所述的,Q是N或CH。在一些实施方案中,Q是N。在一些实施方案中,Q是CH。在某些实施方案中,Q选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

[0454] 如上文所定义的和本文所述的,每个R_3是H、F、Cl、Br、-OR_b、或被0-5个R_e取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R_3是H。在一些实施方案中,R_3是F、Cl和Br。在一些实施方案中,R_3是F。在一些实施方案中,R_3是C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R_3是甲基。在一些实施方案中,R_3是乙基。在一些实施方案中,R_3是丙基。在一些实施方案中,R_3是OR_b。在一些实施方案中,R_3是-OCH_3。在一些实施方案中,R_3是-OCH_2CH_3。在一些实施方案中,R_3是-$OCH_2CH_2CH_3$。在一些实施方案中,R_3是-OCH(F)$_2$。在某些实施方案中,R_3选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

[0455] 如上文所定义的和本文所述的,每个R_4是F、Cl、Br、CN、被0-1个OH和OC_{1-4}烷基取代的C_{1-3}烷基、或-OR_b。在一些实施方案中,R_4是Cl。在一些实施方案中,当n是0时,R_4不存在。在一些实施方案中,R_4是OC_{1-4}烷基。在某些实施方案中,R_4在吲哚的6位处并且选自F、Cl、Br、甲基、乙基、或乙烷-1-醇。

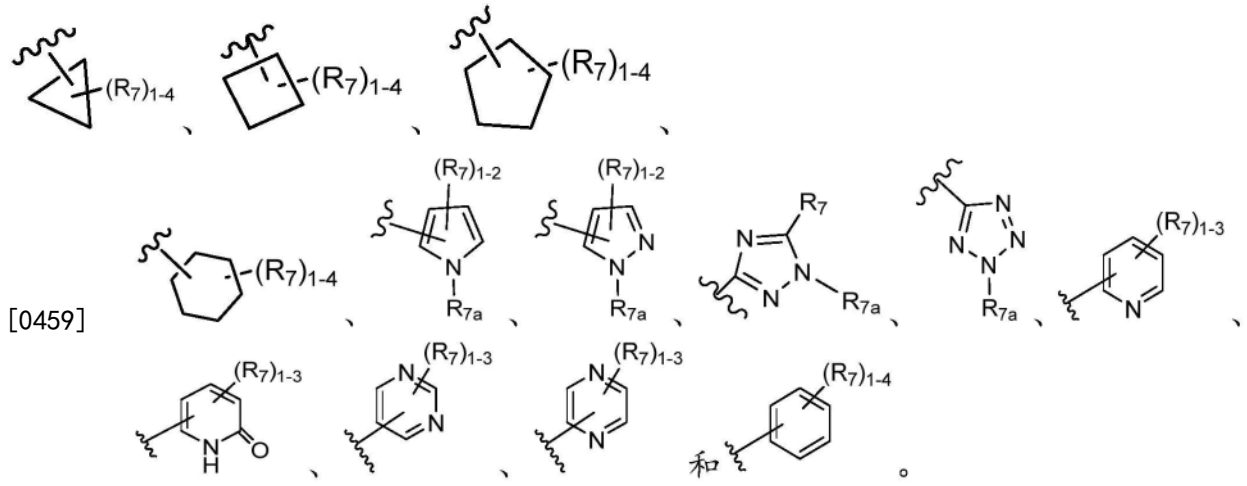
[0456] 如上文所定义的和本文所述的,每个R_5是H、C_{1-4}烷基、或=O。在一些实施方案中,R_5是H。在一些实施方案中,R_5是=O。在一些实施方案中,R_5是C_{1-4}烷基。在某些实施方案中,R_5选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

[0457] 如上文所定义的和本文所述的,在一些实施方案中,每个R_6是



。

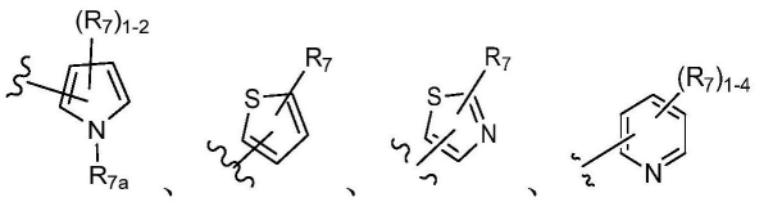
[0458] 在一些实施方案中,R_6是-C(=O)R_b、-C(=O)OR_b、-C(=O)-$(CH_2)_r$-C_{3-6}环烷基、-C(=O)-$(CH_2)_r$-芳基、或-C(=O)-$(CH_2)_r$-杂环基,其中所述环烷基、芳基和杂环基选自



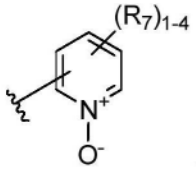
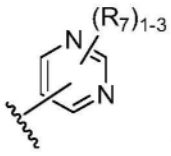
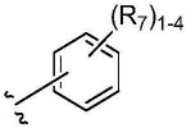
[0459]

。

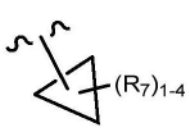
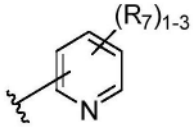
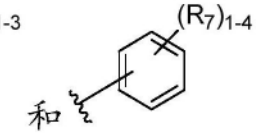
[0460] 在一些实施方案中,R_6是-C(=O)-芳基或-C(=O)-杂环基,其中所述芳基和杂环基选自



、 、 、 、


、 
和 
；

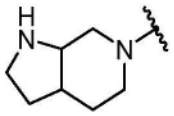
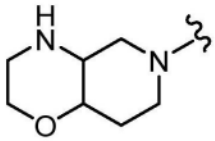
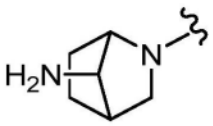
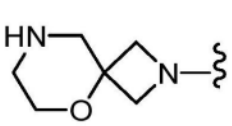
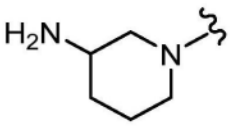
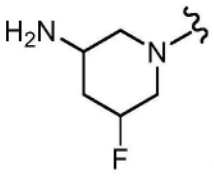
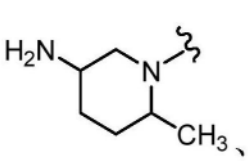
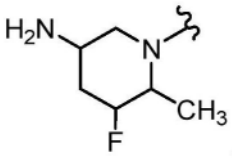
[0461] 在一些实施方案中，R_6是-S(O)$_p$$R_c$、-S(=O)$_2$-(CH$_2$)$_r$-$C_{3-6}$环烷基、-S(=O)$_2$-(CH$_2$)$_r$-芳基、或-S(=O)$_2$-(CH$_2$)$_r$-杂环基，其中所述环烷基、芳基和杂环基选自

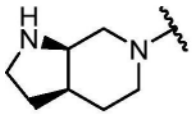
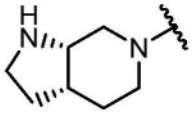
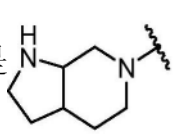
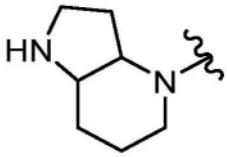
[0462] 
、 
和 
。在某些实施方案中，R_6选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

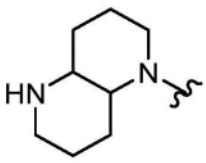
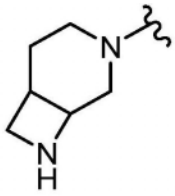
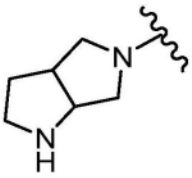
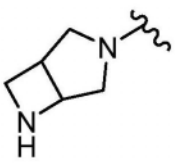
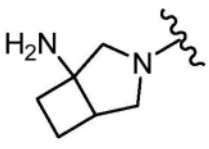
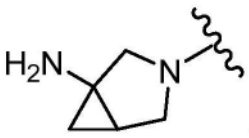
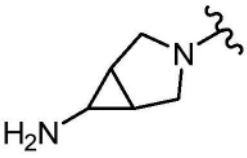
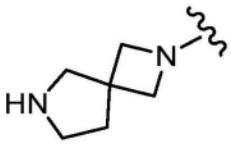
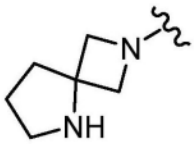
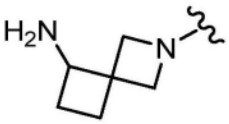
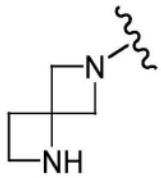
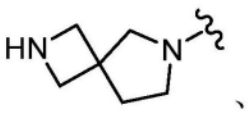
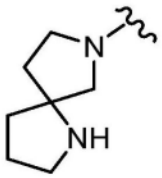
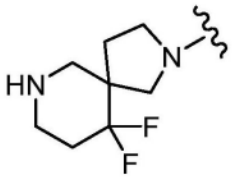
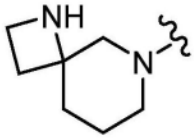
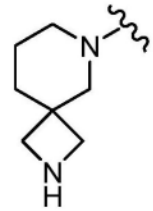
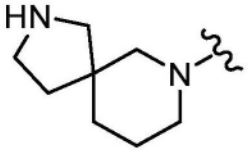
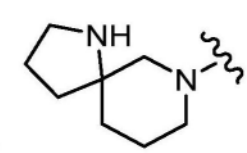
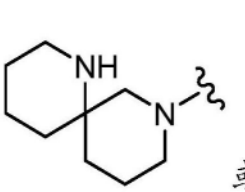
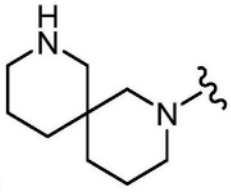
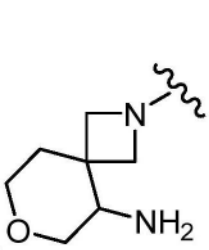
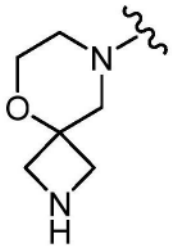
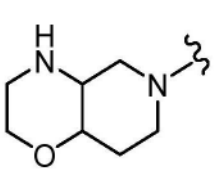
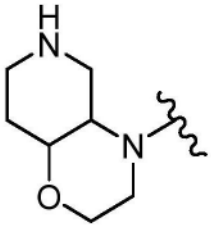
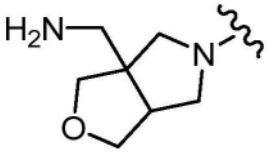
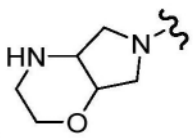
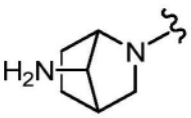
[0463] 如上文所定义的和本文所述的，每个R_7是F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、-S(O)$_p$$R_c$、-O$R_b$、-N$R_a$$R_a$、-C(=O)O$R_b$、-C(=O)$R_b$、C(=O)N$R_a$$R_a$、被0-5个$R_e$取代的-(CH$_2$)$_{0-1}$-环烷基、被0-5个$R_e$取代的-(CH$_2$)$_{0-1}$-芳基和被0-5个$R_e$取代的-(CH$_2$)$_{0-1}$-杂环基。

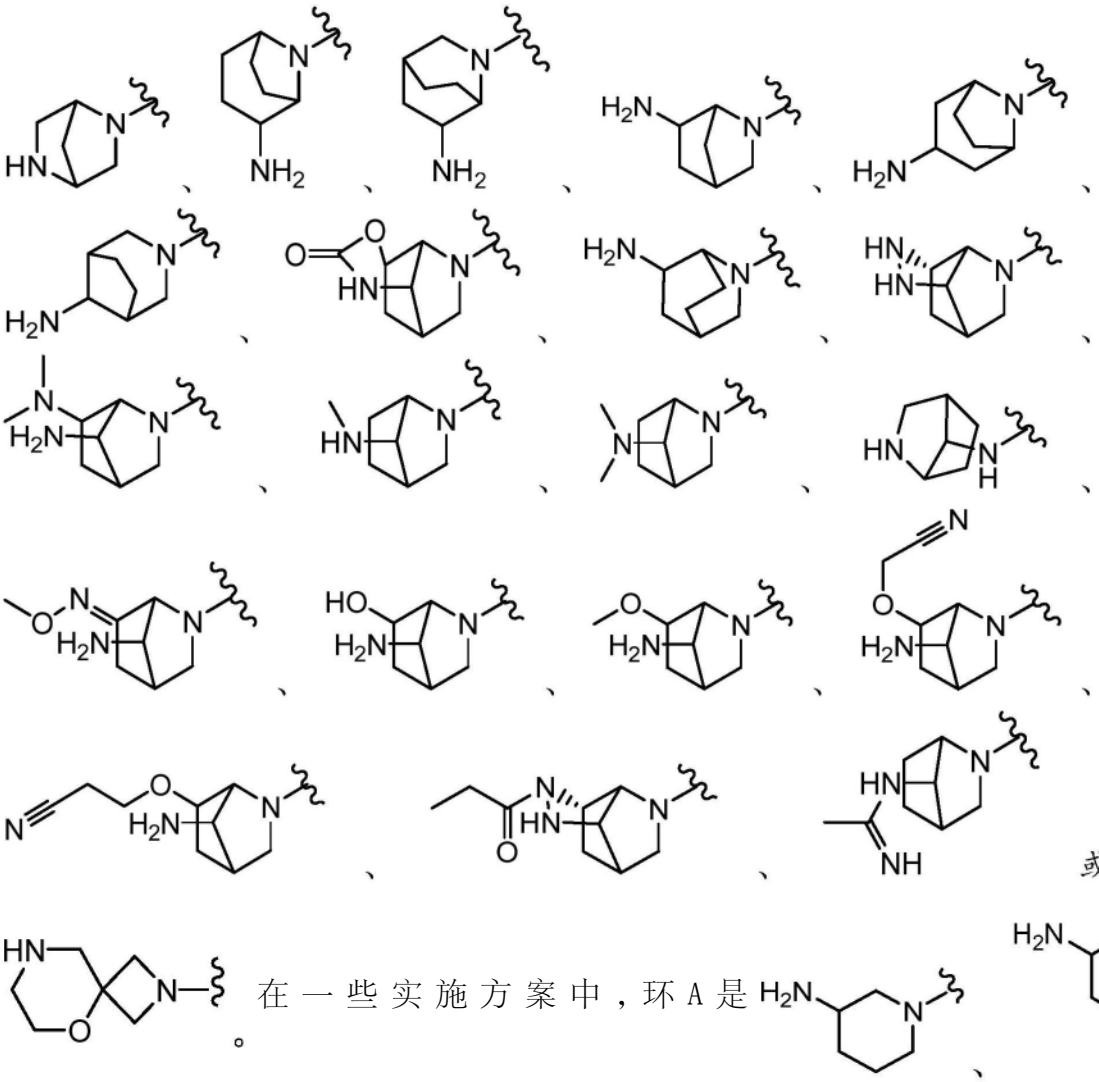
[0464] 在一些实施方案中，R_7是F、Cl或Br。在一些实施方案中，R_7是CN。在一些实施方案中，R_7是甲基或乙基。在一些实施方案中，R_7是OH。在一些实施方案中，R_7是NHR_a，其中R_a是被OH取代的C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，R_7是-C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-4}烷基、或-C(=O)C_{1-4}烷基。在一些实施方案中，R_7是-C(=O)NH_2。在一些实施方案中，R_7是苯基。在一些实施方案中，R_7是环丙基。在某些实施方案中，R_7选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

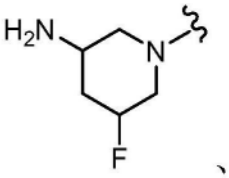
[0465] 如上文所定义的和本文所述的，每个R_8是H、F、Cl、C_{1-3}烷基、-N$R_a$$R_a$、或-N$R_a$C(=O)O$R_b$。在一些实施方案中，$R_7$是N$H_2$。在一些实施方案中，$R_7$是F。在某些实施方案中，$R_8$选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

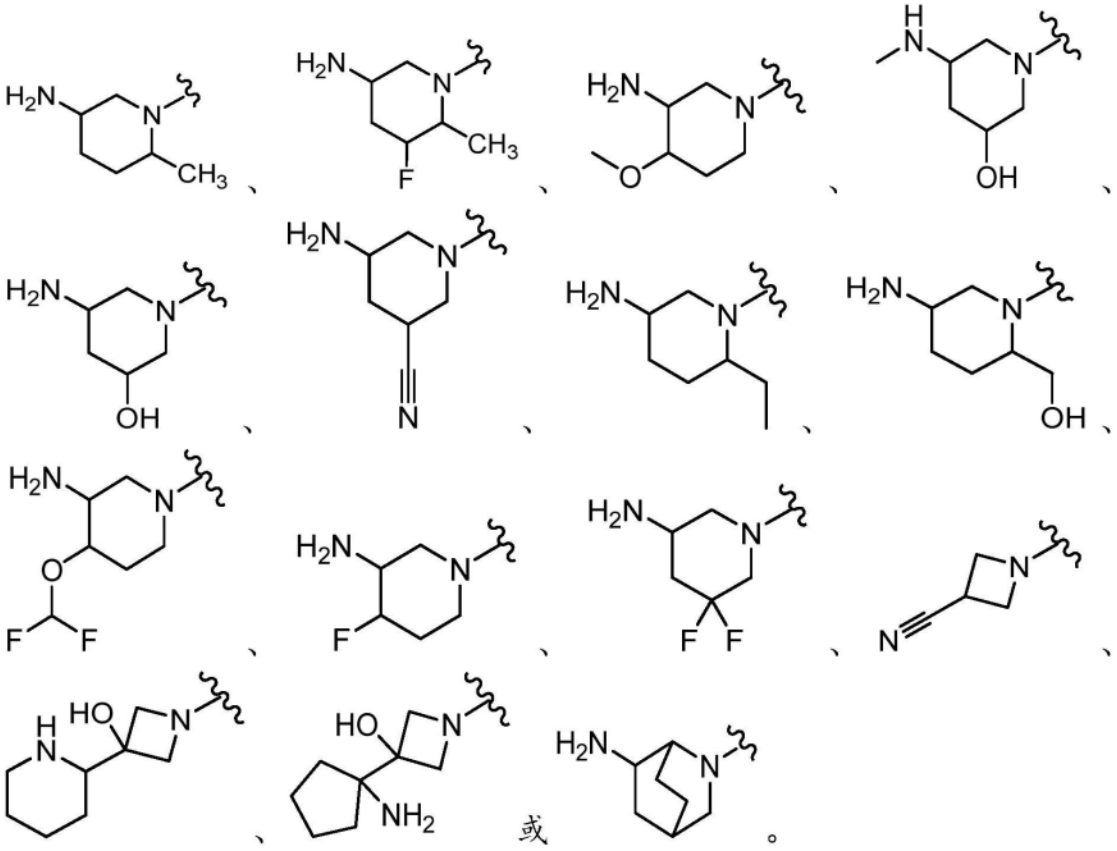
[0466] 如上文所定义的，环A是 
、
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或
，其中环A任选地被1-4个选自以下的基团取代：氟或任选地被1-3个氟原子取代的C_{1-6}烷基。

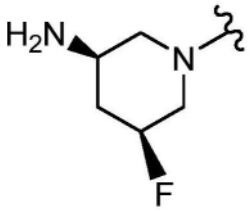
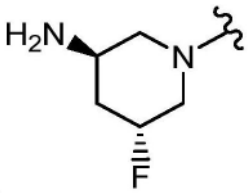
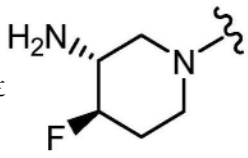
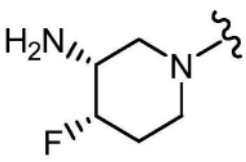
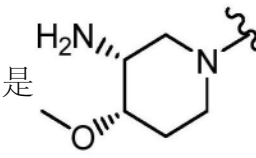
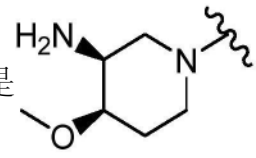
[0467] 在一些实施方案中，环A是 
。在一些实施方案中，环A是 
。在一些实施方案中，环A是 
、 
、

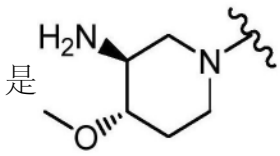
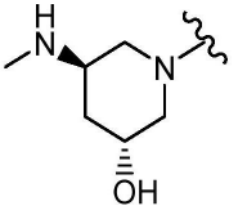
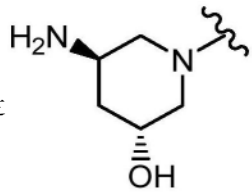
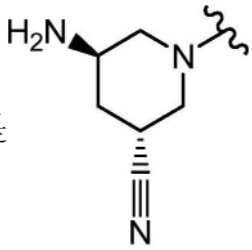
 、  、  、  、  、  或  。在一些实施方案中，环A是 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在一些实施方案中,环A是  、  、  、  、  或  。在一些实施方案中，环A是  、

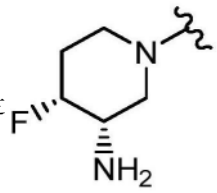
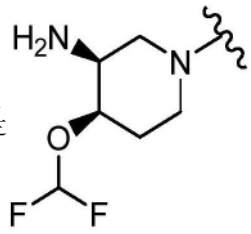


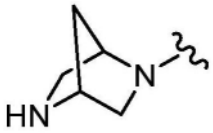
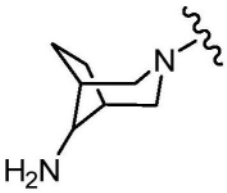
在一些实施方案中，环A是、  、。

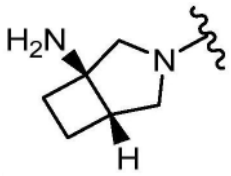
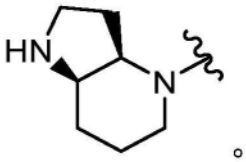


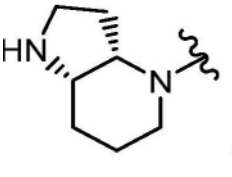
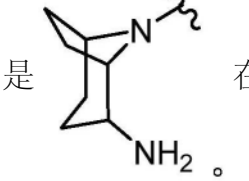
[0468] 在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是。在一些实施方案中,环A是。

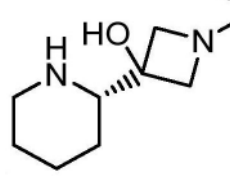
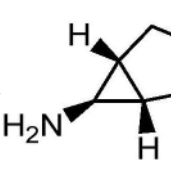
是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。

是  。在一些实施方案中,环A是  。

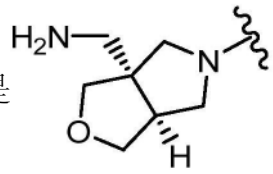
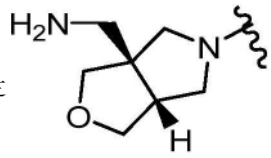
[0469] 在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是 。

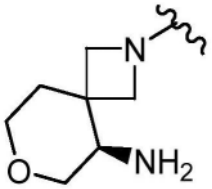
在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。

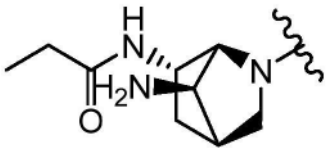
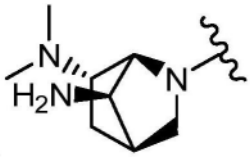
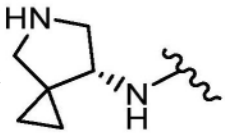
在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。

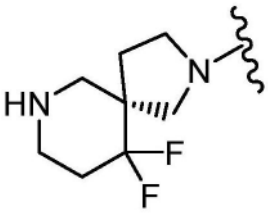
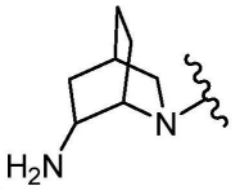
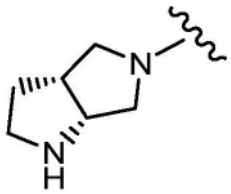
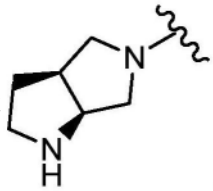
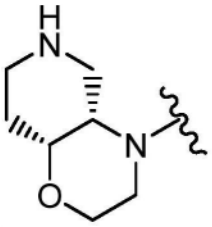
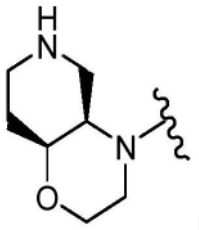
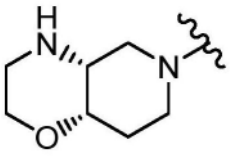
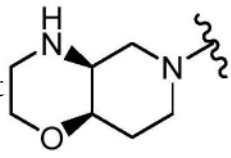
在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。

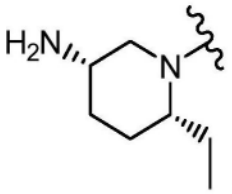
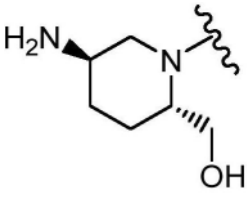
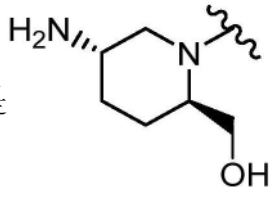
在一些实施方案中,环A是。在一些实施方案中,环A是。

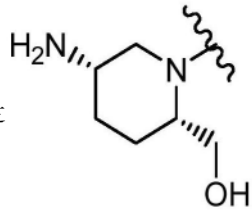
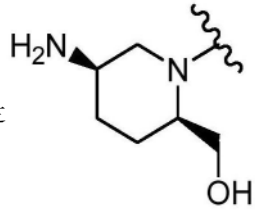
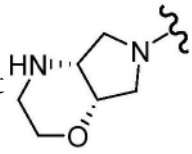
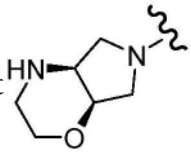
A是  。在一些实施方案中,环A是  。

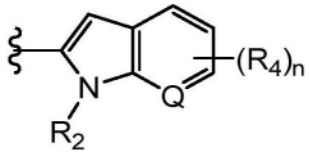
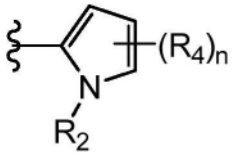
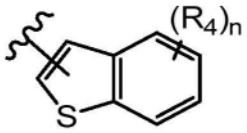
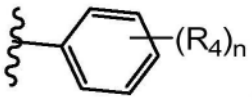
[0470] 在一些实施方案中,环A是  。

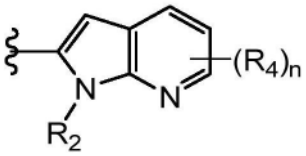
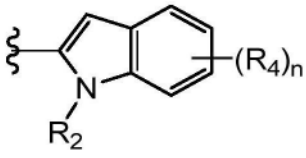
 在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是 在一些实施方案中,环A是 

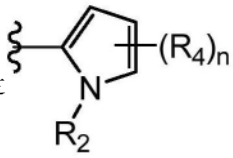
[0472] 在一些实施方案中,环A是 在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是 

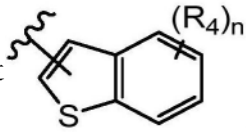
[0473] 在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是  在一些实施方案中,环A是 

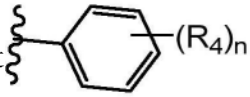
是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在一些实施方案中,环A是  。在某些实施方案中,环A选自以下实施例中所描绘的那些官能团。

[0474] 如上文所定义的和本文所述的,环B是  、  、  或  。

[0475] 在一些实施方案中,环B是  或  。

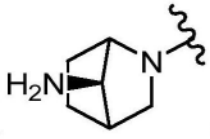
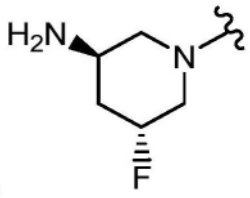
[0476] 在一些实施方案中,环B是  。

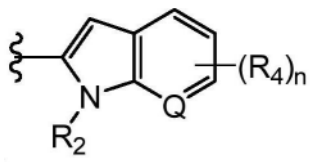
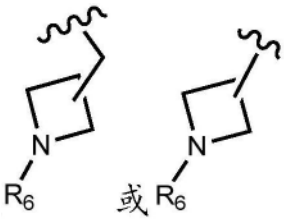
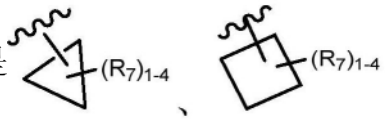
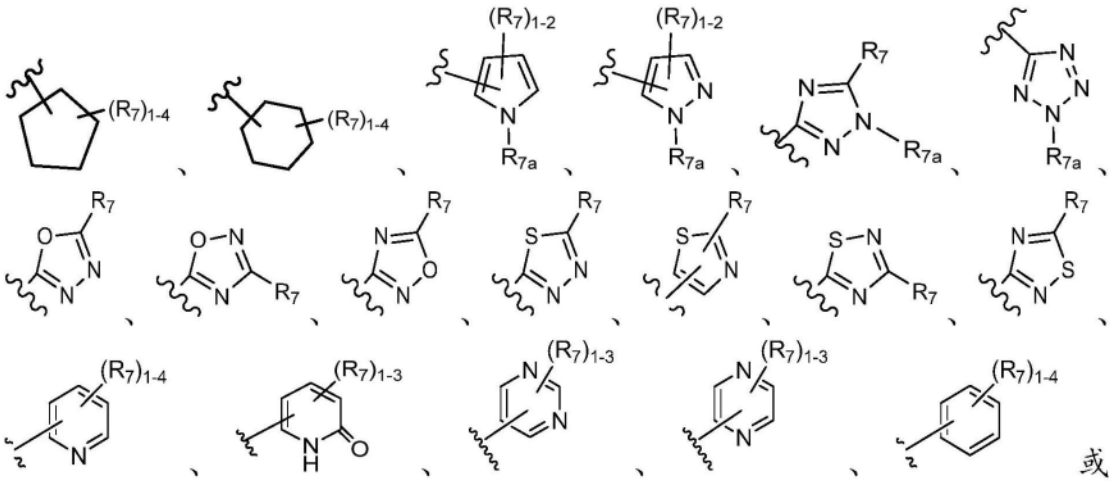
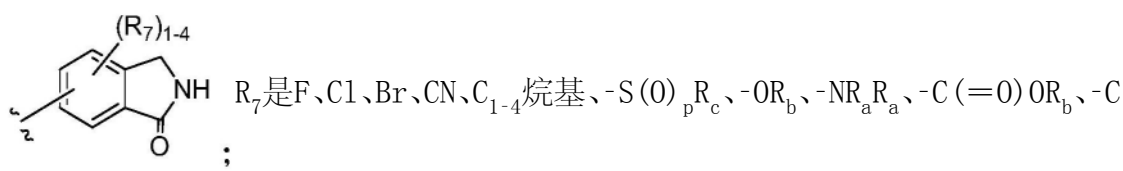
[0477] 在一些实施方案中,环B是  。

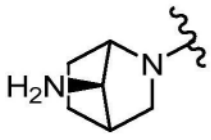
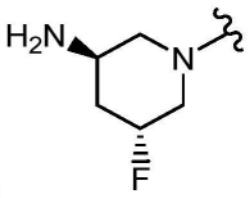
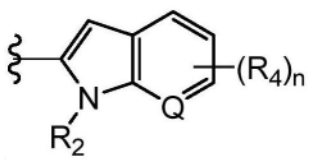
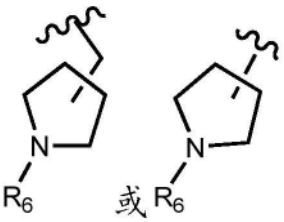
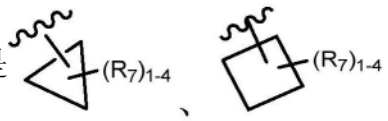
[0478] 在一些实施方案中,环B是  。

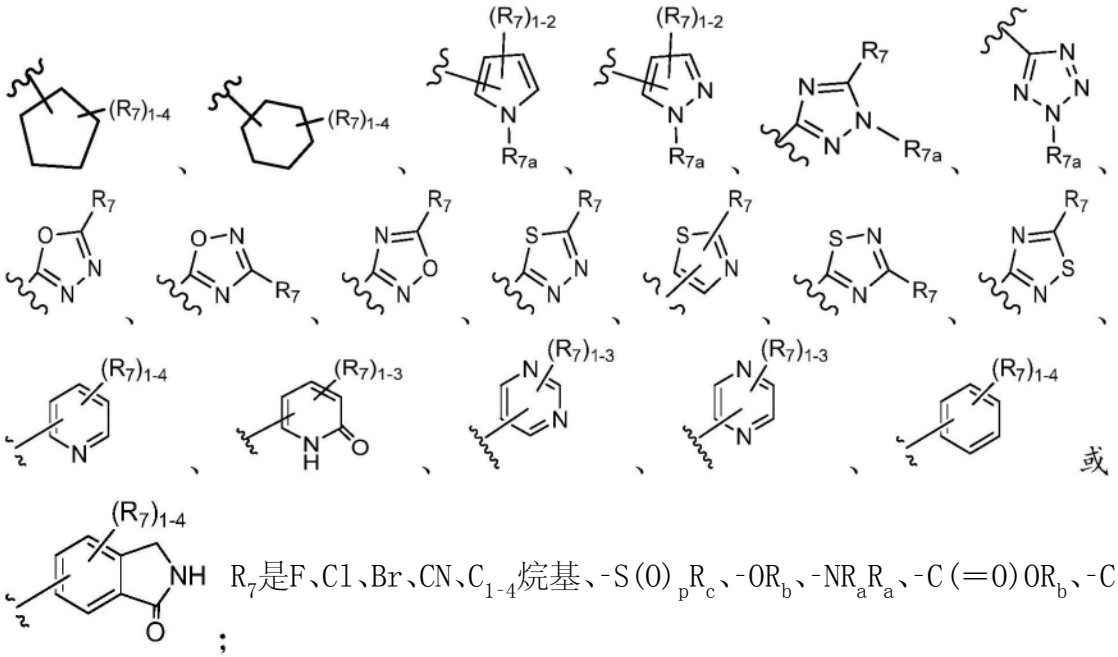
[0479] 如上文所定义的和本文所述的,n是0-4。在一些实施方案中,n是0。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。

[0480] 如上文所定义的和本文所述的,r是0-4。在一些实施方案中,r是0。在一些实施方案中,r是1。在一些实施方案中,r是2。在一些实施方案中,r是3。在一些实施方案中,r是4。

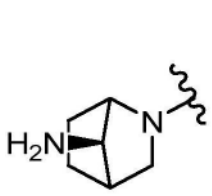
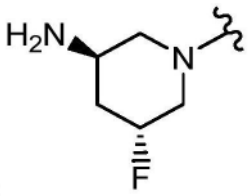
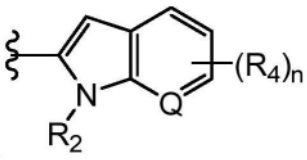
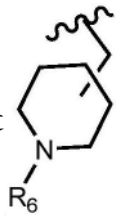
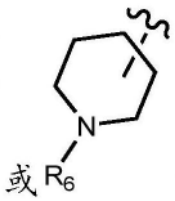
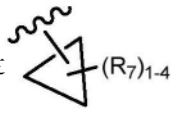
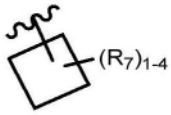
[0481] 在一些实施方案中,环A是  或  ;环B是

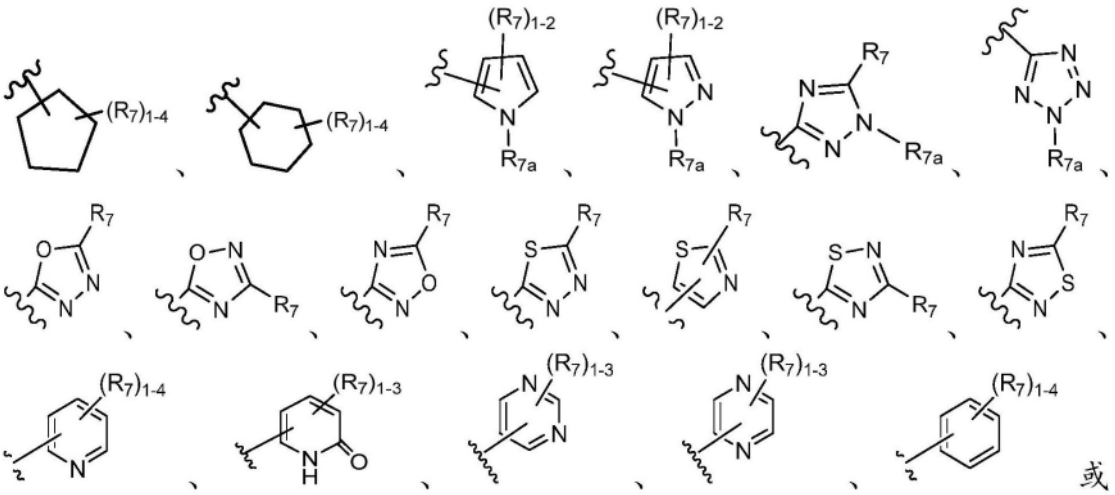

；R_1是  ；R_2是环丙基甲基；Q是N或CH；R_3是H、F或-OCH_3，R_4是甲氧基或Cl；R_6是  、  、  或；R_7是F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、-S(O)$_p$$R_c$、-O$R_b$、-N$R_a$$R_a$、-C(=O)O$R_b$、-C(=O)$R_b$、C(=O)N$R_a$$R_a$、被0-5个$R_e$取代的-$(CH_2)_{0-1}$-环烷基、被0-5个$R_e$取代的-$(CH_2)_{0-1}$-芳基和被0-5个$R_e$取代的-$(CH_2)_{0-1}$-杂环基；n是0或1。

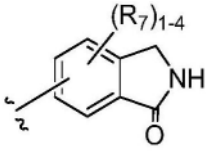
[0482] 在一些实施方案中，环A是  或  ；环B是  ；R_1是  ；R_2是环丙基甲基；Q是N或CH；R_3是H、F或-OCH_3，R_4是甲氧基或Cl；R_6是  、、



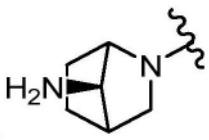
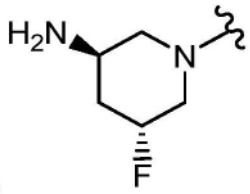
R_7是F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、$-S(O)_pR_c$、$-OR_b$、$-NR_aR_a$、$-C(=O)OR_b$、$-C(=O)R_b$、$C(=O)NR_aR_a$、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_{0-1}$-环烷基、被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_{0-1}$-芳基和被0-5个R_e取代的$-(CH_2)_{0-1}$-杂环基；n是0或1。

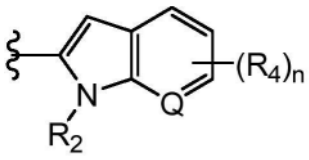
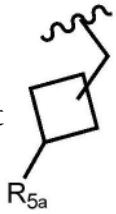
[0483] 在一些实施方案中，环A是  或  ；环B是  ；R_1是  或  ；R_2是环丙基甲基；Q是N或CH；R_3是H、F或$-OCH_3$，R_4是甲氧基或Cl；R_6是  、  、

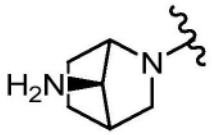
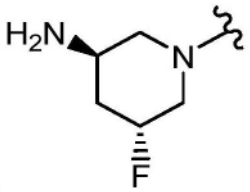


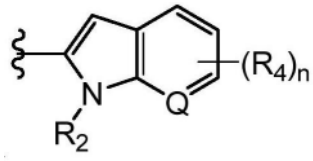


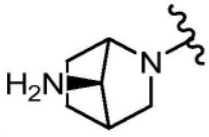
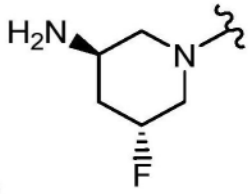
R_7是F、Cl、Br、CN、C_{1-4}烷基、-S(O)$_p$$R_c$、-$OR_b$、-$NR_aR_a$、-C(=O)$OR_b$、-C(=O)$R_b$、C(=O)$NR_aR_a$、被0-5个$R_e$取代的-$(CH_2)_{0-1}$-环烷基、被0-5个$R_e$取代的-$(CH_2)_{0-1}$-芳基和被0-5个$R_e$取代的-$(CH_2)_{0-1}$-杂环基;n是0或1。

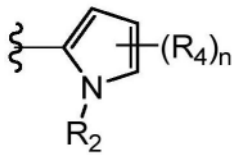
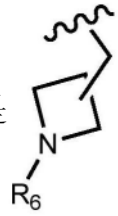
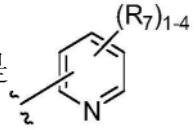
[0484] 在一些实施方案中,环A是  或  ;环B是

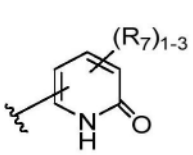
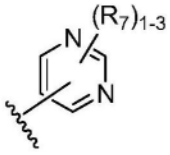
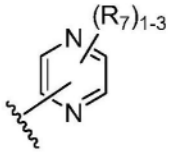
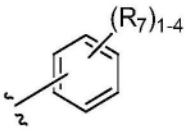
 ; R_1是  ; R_2是环丙基甲基;Q是N或CH;R_3是H、F或-OCH_3,R_4是甲氧基或Cl;R_{5a}是C(=O)NHR_a、NH_2、NHC(=O)C_{1-3}烷基、NHC(=O)-吡啶酮、NR_aC(=O)OC_{1-3}烷基或NHS(=O)$_2C_{1-3}$烷基;n是0或1。

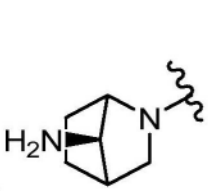
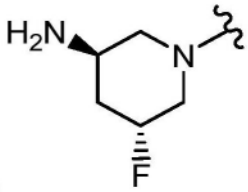
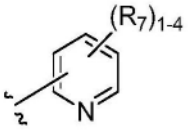
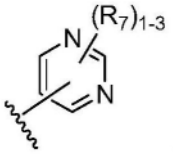
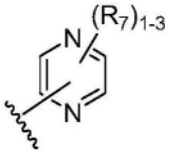
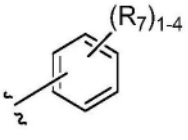
[0485] 在一些实施方案中,环A是  或  ;环B是

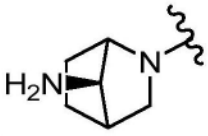
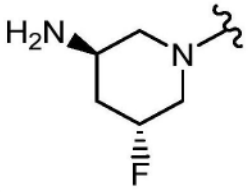
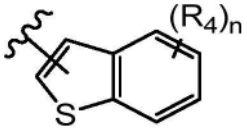
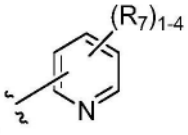
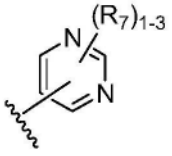
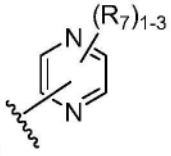
 ; R_1是-$(CH_2)_{2-3}$$R_{5a}$;$R_2$是环丙基甲基;Q是N或CH;$R_3$是H、F或-$OCH_3$,$R_4$是甲氧基或Cl;$R_{5a}$是C(=O)$NHR_a$、$NH_2$、NHC(=O)$C_{1-3}$烷基、NHC(=O)-吡啶酮、$NR_aC$(=O)$OC_{1-3}$烷基或NHS(=O)$_2C_{1-3}$烷基;n是0或1。

[0486] 在一些实施方案中,环A是  或  ;环B是

 ; R_1是  ; R_2是环丙基甲基;R_6是  、





R_7是F、Cl、Br、CN和C_{1-4}烷基;n是0或1。

[0487] 在一些实施方案中,环A是  或  ;环B是 ;R_1是 ;R_2是环丙基甲基;R_4是C_{1-4}烷基;R_6是  、  、  或  ;R_7是F、Cl、Br或CN;n是0或1。

[0488] 在一些实施方案中,环A是  或  ;环B是  ;R_1是 ;R_2是环丙基甲基;R_4是F或Cl;C_{1-4}烷基;R_6是  、  或  ;R_7是F、Cl、Br或CN;n是0或1。

[0489] 在一些实施方案中,式(I)的化合物选自以下描绘的实施例。在某些实施方案中,本发明提供了以上和本文所述的任何化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本发明以分离形式提供了以上和本文所述的任何化合物。

[0490] 4.用途、配制品和施用

[0491] 药学上可接受的组合物

[0492] 根据另一个实施方案,本发明提供了一种组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。本发明组合物中化合物的量使得有效地可测量地抑制生物样品或患者中的PAD4。在某些实施方案中,本发明组合物中

化合物的量使得有效地可测量地抑制生物样品或患者中的PAD4。在某些实施方案中,将本发明的组合物配制用于施用于需要此类组合物的患者。在一些实施方案中,将本发明的组合物配制用于口服施用于患者。

[0493] 如本文所用,术语“受试者”与术语“患者”可互换使用,并且意指动物,优选哺乳动物。在一些实施方案中,受试者或患者是人。在其他实施方案中,受试者(或患者)是兽医受试者(或患者)。在一些实施方案中,兽医受试者(或患者)是犬、猫或马受试者。

[0494] 术语“药学上可接受的载体、佐剂或媒介物”是指不破坏与其一起配制的化合物的药理活性的无毒载体、佐剂或媒介物。可以在本发明组合物中使用的药学上可接受的载体、佐剂或媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质(诸如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0495] 本发明的组合物可以口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入储药器来施用。如本文所用的术语“胃肠外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。优选地,口服、腹膜内或静脉内施用组合物。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。可以根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制这些悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,常规地将无菌的固定油用作溶剂或悬浮介质。

[0496] 为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸(诸如油酸及其甘油酯衍生物)可用于制备注射剂,它们是天然药学上可接受的油,诸如橄榄油或蓖麻油,尤其呈其聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,诸如羧甲基纤维素或通常用于配制药学上可接受的剂型(包括乳液和悬浮液)的类似分散剂。为了配制的目的,也可以使用其他通常使用的表面活性剂,诸如Tween、Span和通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型的其他乳化剂或生物利用度增强剂。

[0497] 本发明的药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型来口服施用,所述剂型包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于口服使用的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还添加润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服施用,可用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服使用需要水性悬浮液时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果希望,还可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0498] 可替代地,本发明的药学上可接受的组合物可以以用于直肠施用的栓剂的形式来施用。它们可以通过将药剂与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,并且因此将在直肠中融化以释放所述药剂。此类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0499] 本发明的药学上可接受的组合物也可以局部施用,尤其是当治疗目标包括局部施用容易达到的区域或器官(包括眼、皮肤或下肠道的疾病)时。容易针对这些区域或器官中的每一个制备合适的局部配制品。

[0500] 针对下肠道的外用应用可以以直肠栓剂配制品(参见上文)或以合适的灌肠剂配制品来进行。也可以使用外用透皮贴剂。

[0501] 对于外用应用,可以在含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性成分的合适的软膏中配制提供的药学上可接受的组合物。用于本发明化合物的外用施用的载体包括但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。可替代地,可以在含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性成分的合适的洗剂或乳膏中配制提供的药学上可接受的组合物。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0502] 对于眼科用途,可以将提供的药学上可接受的组合物配制为在等渗的pH调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液,或优选配制为在具有或不具有防腐剂(诸如苄基氯化铵)的等渗的pH调节的无菌盐水中的溶液。可替代地,对于眼科用途,可以在软膏(诸如凡士林)中配制药学上可接受的组合物。

[0503] 本发明的药学上可接受的组合物也可以通过鼻气雾剂或吸入施用。此类组合物是根据药物配制领域中熟知的技术制备的,并且可以采用苄醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸附促进剂、氟碳化合物和/或其他常规稳定剂或分散剂制备成在盐水中的溶液。

[0504] 最优选地,将本发明的药学上可接受的组合物配制用于口服施用。此类配制品可以与食物一起或不与食物一起施用。在一些实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起施用。在其他实施方案中,本发明的药学上可接受的组合物与食物一起施用。

[0505] 取决于所治疗的感染的严重程度,本发明的药学上可接受的组合物可以口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(诸如通过粉剂、软膏或滴剂)、经颊、作为口服或鼻喷雾剂等施用于人和其他动物。在某些实施方案中,本发明的化合物可以以每天约0.01mg/kg至约50mg/kg并且优选地从约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重的剂量水平每天一次或多次口服或肠胃外施用,以获得所希望的治疗效果。

[0506] 用于口服施用的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外,液体剂型还可以含有本领域通常使用的惰性稀释剂,例如像水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、和脱水山梨糖醇脂肪酸酯、及其混合物。除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0507] 可以使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂根据已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,常规地将无菌的固定油用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(诸如油酸)用于制备注射剂。

[0508] 可注射配制品可以例如通过以下方式来灭菌:经细菌截留过滤器过滤,或掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂,所述组合物可以在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌

可注射介质中。

[0509] 为了延长本发明化合物的效果,通常希望减缓从皮下或肌内注射的化合物吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后,化合物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率进而可以取决于晶体大小和晶形。可替代地,通过将化合物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现胃肠外施用的化合物形式的延迟吸收。通过形成化合物在可生物降解聚合物(诸如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微囊基质来制造可注射的储库(depot)形式。取决于化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制化合物释放的速率。其他可生物降解聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储库可注射配制品。

[0510] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂,所述栓剂可以通过以下方式制备:将本发明化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体(诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体并且因此在直肠或阴道腔内融化并且释放活性化合物。

[0511] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b)粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,诸如甘油;d)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液阻滞剂,诸如石蜡;f)吸收促进剂,诸如季铵化合物;g)润湿剂,例如像鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;h)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0512] 类似类型的固体组合物也可以作为填充剂用于使用赋形剂(诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等)的软和硬填充明胶胶囊中。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳制备,所述包衣和外壳诸如肠溶包衣和药物配制领域中熟知的其他包衣。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以具有这样的组成,即它们仅释放一种或多种活性成分,或优先在肠道的某一部分中,优选以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物也可以作为填充剂用于使用赋形剂(诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等)的软和硬填充明胶胶囊中。

[0513] 活性化合物也可以呈具有如上所指的一种或多种赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳制备,所述包衣和外壳诸如肠溶包衣、释放控制包衣和药物配制领域中熟知的其他包衣。在此类固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(诸如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。此类剂型还可以包含(如在普通实践中)除惰性稀释剂之外的另外物质(例如压片润滑剂)和其他压片助剂(诸如硬脂酸镁和微晶纤维素)。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。它们可以任选地含有遮光剂,并且还可以具有这样的组成,即它们仅释放一种或多种活性成分,或优先在肠道的某一部分中,优选以延迟的方式。可以使用的包埋组合物的例子包括聚合物物质和蜡。

[0514] 用于局部或透皮施用本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载体和如可

能需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。眼科配制品、滴耳剂和滴眼剂也考虑在本发明的范围内。另外,本发明考虑使用透皮贴剂,透皮贴剂具有向身体提供化合物控制递送的附加优点。此类剂型可以通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。吸收促进剂也可以用于增加化合物跨越皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0515] 可以与载体材料组合以产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将根据所治疗的宿主、特定施用模式而变化。优选地,应将提供的组合物配制使得可以向接受这些组合物的患者施用在0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的抑制剂。

[0516] 本发明的化合物可以单独施用或与一种或多种其他治疗性化合物组合施用,可能的组合疗法采用以下形式:固定组合、或本发明化合物和一种或多种其他治疗性化合物交错施用或彼此独立给予、或固定组合和一种或多种其他治疗性化合物的组合施用。此类其他治疗剂的例子包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁、细胞因子抑制性消炎药(CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其他免疫抑制剂;核转位抑制剂,诸如脱氧精胍菌素(DSG);非类固醇消炎药(NSAID),诸如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布;类固醇,诸如泼尼松或地塞米松;抗病毒剂,诸如阿巴卡韦;抗增殖剂,诸如甲氨蝶呤、来氟米特、FK506(他克莫司,普乐可复(Prograf));细胞毒类药物,诸如硫唑嘌呤和环磷酰胺;TNF-α抑制剂,诸如替尼达普、抗TNF抗体或可溶TNF受体和雷帕霉素(西罗莫司或雷帕鸣(Rapamune))或其衍生物。此外或另外,本发明的化合物可以与化学疗法、放射疗法、免疫疗法、光线疗法、手术干预或其组合进行组合而施用,尤其用于肿瘤疗法。如上所述,在其他治疗策略的上下文中,长期疗法与辅助疗法同样可能。其他可能的治疗是在肿瘤消退后维持患者状态的疗法,或甚至化学预防疗法(例如在处于风险中的患者中)。

[0517] 那些另外的药剂可以作为多剂量方案的一部分与含本发明化合物的组合物分开施用。可替代地,那些药剂可以是单一剂型的一部分,在单一组合物中与本发明的化合物混合在一起。如果作为多剂量方案的一部分施用,则可以将两种活性剂同时地、顺序地或在彼此间隔的一段时间内(通常在彼此间隔五小时内)服用。

[0518] 如本文所用,术语“组合”、“组合的”及相关术语是指根据本发明的治疗剂的同时或顺序施用。例如,可以将本发明的化合物与另一种治疗剂以独立单位剂型同时地或顺序地施用或在单一单位剂型中一起施用。因此,本发明提供了一种单一单位剂型,所述单一单位剂型包含当前发明的化合物,另外的治疗剂和药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0519] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的本发明化合物和另外的治疗剂(在如上所述包含另外的治疗剂的那些组合物中)两者的量将根据所治疗的宿主和具体的施用方式而变化。优选地,应配制本发明的组合物使得可以施用在0.01-100mg/kg体重/天之间的剂量的本发明化合物。

[0520] 在包含另外的治疗剂的那些组合物中,另外的治疗剂和本发明的化合物可以协同作用。因此,此类组合物中另外的治疗剂的量将小于仅使用所述治疗剂的单药疗法中所需的量。

[0521] 在本发明的组合物中存在的另外的治疗剂的量将不超过通常在包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中施用的量。优选地,在本发明公开的组合物中另外的治疗剂的量将在包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%的范

围内。

[0522] 还应当理解,针对任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、以及治疗医师的判断和所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中的本发明化合物的量还将取决于组合物中的特定化合物。

[0523] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0524] 本文所述的化合物和组合物总体上可用于抑制PAD4。

[0525] 可以在体外、在体内或在细胞系中测定在本发明中用作PAD4抑制剂的化合物的活性。体外测定包括确定PAD4的抑制的测定。在以下实施例中阐述了测定在本发明中用作PAD4抑制剂的化合物的详细条件。在一些实施方案中,提供的化合物与PAD2相比选择性地抑制PAD4。

[0526] 如本文所用,术语“治疗”(treatment、treat和treating)是指逆转、缓解、延迟疾病或障碍或其一种或多种症状的发作或抑制其进展,如本文所述。在一些实施方案中,可以在出现一种或多种症状之后施用治疗。在其他实施方案中,可以在没有症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状发作之前(例如,鉴于症状病史和/或鉴于遗传或其他易感因素)向易感个体施用治疗。也可以在症状消退之后继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0527] 所提供的化合物是PAD4抑制剂,并且因此可用于治疗与PAD4活性相关的一种或多种障碍。因此,在某些实施方案中,本发明提供了一种用于治疗PAD4介导的障碍的方法,所述方法包括向有需要的患者施用本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0528] 在一个实施方案中,PAD4介导的障碍是由不适当的PAD4活性介导的疾病、病症或障碍。在一些实施方案中,PAD4介导的障碍类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮、和银屑病。在其他实施方案中,由不适当的PAD4活性介导的障碍是类风湿性关节炎。在其他实施方案中,由不适当的PAD4活性介导的障碍是系统性狼疮。在其他实施方案中,由不适当的PAD4活性介导的障碍是血管炎。在其他实施方案中,由不适当的PAD4活性介导的障碍是皮肤红斑狼疮。在其他实施方案中,由不适当的PAD4活性介导的障碍是银屑病。

[0529] 在一个实施方案中,提供了一种治疗类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或银屑病的方法,所述方法包括向有需要的人类受试者施用治疗有效量的提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0530] 在一个实施方案中,提供了一种治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向有需要的人类受试者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了一种治疗系统性狼疮的方法,所述方法包括向有需要的人类受试者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了一种治疗血管炎的方法,所述方法包括向有需要的人类受试者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了一种治疗皮肤红斑狼疮的方法,所述方法包括向有需要的人类受试者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了一种治疗银屑病的方法,所述方法包括向有需要的人类受试者施用治疗有效量的所提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0531] 在一些实施方案中,PAD4介导的障碍选自酸诱导性肺损伤、痤疮(PAPA)、急性淋巴

细胞性白血病、急性呼吸窘迫综合征、艾迪生氏病(Addison's disease)、肾上腺增生、肾上腺皮质功能不全、衰老、艾滋病、酒精性肝炎、酒精性肝炎、酒精性肝病、过敏原诱导性哮喘、过敏性支气管肺、曲霉病、过敏性结膜炎、脱发症、阿尔茨海默病、淀粉样变性、肌萎缩性侧索硬化症、和体重减轻、心绞痛、血管性水肿、免疫缺陷性无汗性外胚层发育不良、强直性脊柱炎、前段炎症、抗磷脂综合征、口疮性口炎、阑尾炎、关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、特应性皮炎、自身免疫性疾病、自身免疫性肝炎、蜜蜂蜇伤诱导性炎症、白塞病(Behcet's disease)、贝赫切特综合征(Behcet's syndrome)、贝尔麻痹(Bells Palsy)、铍中毒、布劳综合征(Blau syndrome)、骨痛、细支气管炎、烧伤、滑囊炎、癌症、心脏肥大、腕管综合症、分解代谢障碍、白内障、脑动脉瘤、化学刺激物诱导性炎症、脉络膜视网膜炎、慢性心力衰竭、早产儿慢性肺病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性阻塞性肺病、结肠炎、复杂的局部疼痛综合征、结缔组织病、角膜溃疡、克罗恩病、cryopyrin相关周期性综合征、隐球菌病、囊性纤维化、白介素-1-受体拮抗剂缺乏(DIRA)、皮炎、皮炎内毒素血症、皮肌炎、弥漫性内因性桥脑神经胶细胞瘤、子宫内膜异位症、内毒素血症、上髁炎、成红细胞减少症、家族性淀粉样变性多神经病、家族性寒冷性荨麻疹、家族性地中海热、胎儿生长迟缓、青光眼、肾小球疾病、肾小球肾炎、痛风、痛风性关节炎、移植物抗宿主病、肠道疾病、头部损伤、头痛、听力丧失、心脏病、溶血性贫血、过敏性紫癜、肝炎、遗传性周期性发热综合征、单纯带状疱疹、HIV-1、霍奇金病、亨廷顿病、透明膜病、高氨血症、高钙血症、高胆固醇血症、伴有回归热的高免疫球蛋白血症D(HIDS)、发育不良和其他贫血、发育不全性贫血、特发性血小板减少性紫癜、色素失调症、传染性单核细胞增多症、炎性肠病、炎性肺病、炎性神经病、炎性疼痛、昆虫咬伤诱导性炎症、虹膜炎、刺激物诱导性炎症、缺血/再灌注、幼年类风湿性关节炎、角膜炎、肾病、由寄生生物感染引起的肾损伤、由寄生生物感染引起的肾损伤、肾移植排斥反应预防、钩端螺旋体病、白血病、吕弗勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、肺损伤、肺损伤、狼疮、狼疮、狼疮性肾炎、淋巴瘤、脑膜炎、间皮瘤、混合性结缔组织病、穆-韦综合征二氏综合征(Muckle-Wells syndrome)(荨麻疹耳聋淀粉样变性)、多发性硬化症、肌肉耗损、肌肉萎缩、重症肌无力、心肌炎、蕈样霉菌病、蕈样霉菌病、骨髓增生异常综合征、肌炎、鼻窦炎、坏死性小肠结肠炎、新生儿发作多系统炎性疾病(NOMID)、肾病综合征、神经炎、神经病理疾病、非过敏原诱导性哮喘、肥胖、眼部过敏、视神经炎、器官移植、骨关节炎、中耳炎、佩吉特病(Paget's disease)、疼痛、胰腺炎、帕金森病(Parkinson's disease)、天疱疮、心包炎、周期性发热、牙周炎、腹膜子宫内膜异位症、百日咳、咽炎和腺炎(PFAPA综合征)、植物刺激诱导性炎症、肺炎(pneumonia)、肺炎(pneumonitis)、肺孢子虫感染、毒常春藤/漆酚油诱导性炎症、结节性多动脉炎、多软骨炎、多囊肾病、多肌炎、银屑病、银屑病、银屑病、银屑病、心理应激性疾病、肺病、肺动脉高压、肺纤维化、坏疽性脓皮病、化脓性无菌性关节炎、肾病、视网膜疾病、风湿性心脏炎、风湿性疾病、类风湿性关节炎、结节病、皮脂溢、败血症、剧痛、镰状细胞、镰状细胞性贫血、二氧化硅诱导性疾病、舍格伦综合征(Sjogren'ssyndrome)、皮肤病、睡眠呼吸暂停、实体瘤、脊髓损伤、史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)、中风、蛛网膜下腔出血、晒伤、颞动脉炎、腱鞘炎、血小板减少症、甲状腺炎、组织移植、TNF受体相关周期性综合征(TRAPS)、弓形体病、移植、创伤性脑损伤、肺结核、1型糖尿病、2型糖尿病、溃疡性结肠炎、荨麻疹、葡萄膜炎、韦格纳肉芽肿(Wegener'sgranulomatosis)、间质性肺病、银屑病性关节炎、幼年特发性关节炎、舍格伦综合征、抗中

性白细胞胞质抗体(ANCA)相关血管炎、抗磷脂抗体综合征、败血症、深静脉血栓形成、纤维化、阿尔茨海默病、硬皮病和CREST综合征。

[0532] 在一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于疗法。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗由不适当的PAD4活性介导的障碍。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或银屑病。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗系统性狼疮。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗血管炎。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗皮肤红斑狼疮。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗银屑病。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗由不适当的PAD4活性介导的障碍的药剂中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或银屑病的药剂中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗类风湿性关节炎的药剂中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗系统性狼疮的药剂中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗血管炎的药剂中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗皮肤红斑狼疮的药剂中的用途。在另一个实施方案中,本发明提供了所提供的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗银屑病的药剂中的用途。在其他实施方案中,本发明提供了一种用于治疗或预防由不适当的PAD4活性介导的障碍的药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明提供了一种用于治疗或预防类风湿性关节炎、血管炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、癌症、囊性纤维化、哮喘、皮肤红斑狼疮或银屑病的药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明提供了一种用于治疗或预防类风湿性关节炎的药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明提供了一种用于治疗或预防系统性狼疮的药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明提供了一种用于治疗或预防血管炎的药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明提供了一种用于治疗或预防皮肤红斑狼疮的药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中,本发明提供了一种用于治疗或预防银屑病的药物组合物,所述药物组合物包含所提供的化合物或其药学上可接受的盐

[0533] 本发明每个方面的所有特征在细节上作必要修改后均适用于所有其他方面。

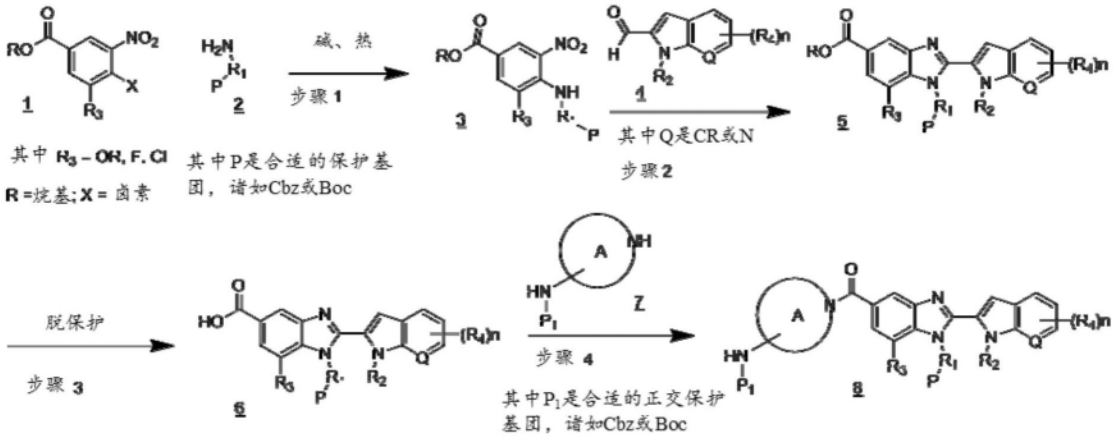
[0534] 为了可以更充分地理解本文描述的发明,阐述以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明目的,并且不应以任何方式解释为限制本发明。

[0535] 实施例

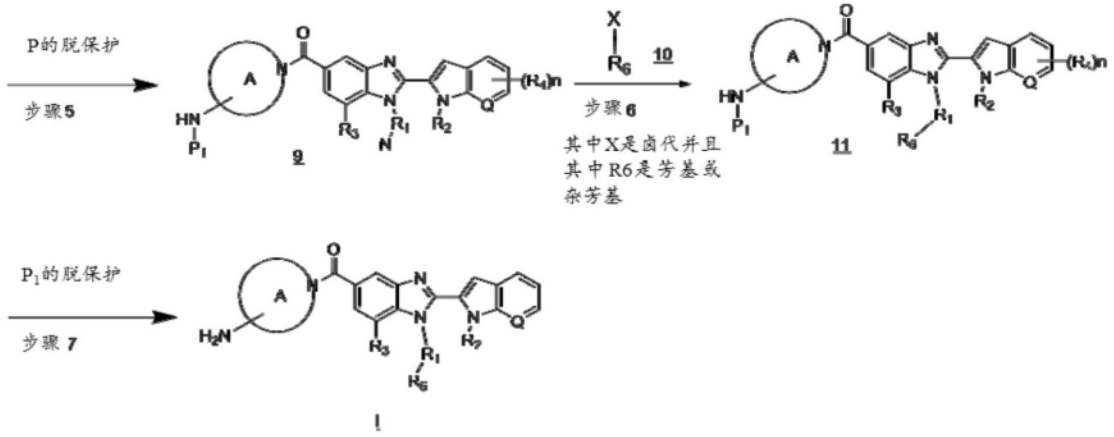
[0536] 如下面实施例中所描绘的,在某些实施方案中,根据以下一般程序制备化合物。应当理解,尽管通用方法描绘了本发明某些化合物的合成,但是可以将以下通用方法和本领域普通技术人员已知的其他方法应用于所有化合物和这些化合物中的每一种的亚类和种类,如本文所述。

[0537] 根据下述方案制备本发明的某些化合物。

[0538] 方案1



[0539]



[0540] 步骤1描述了在碱(诸如碳酸钾)的存在下通过加热从适当活化的硝基酯1和保护的胺2(通过本领域技术人员已知的方法制备)制备氨基硝基化合物3。

[0541] 步骤2描述了通过将混合物与还原剂(诸如连二亚硫酸钠)一起加热,从化合物3和醛4(通过如专利申请WO 2017100594以及类似的专利族成员中所示的方法制备)制备苯并咪唑5。

[0542] 步骤3描述了对于R等于甲基或乙基而言通过碱(诸如氢氧化钠或氢氧化锂)或当R是叔丁基时通过酸(TFA),将酯5脱保护为酸6。

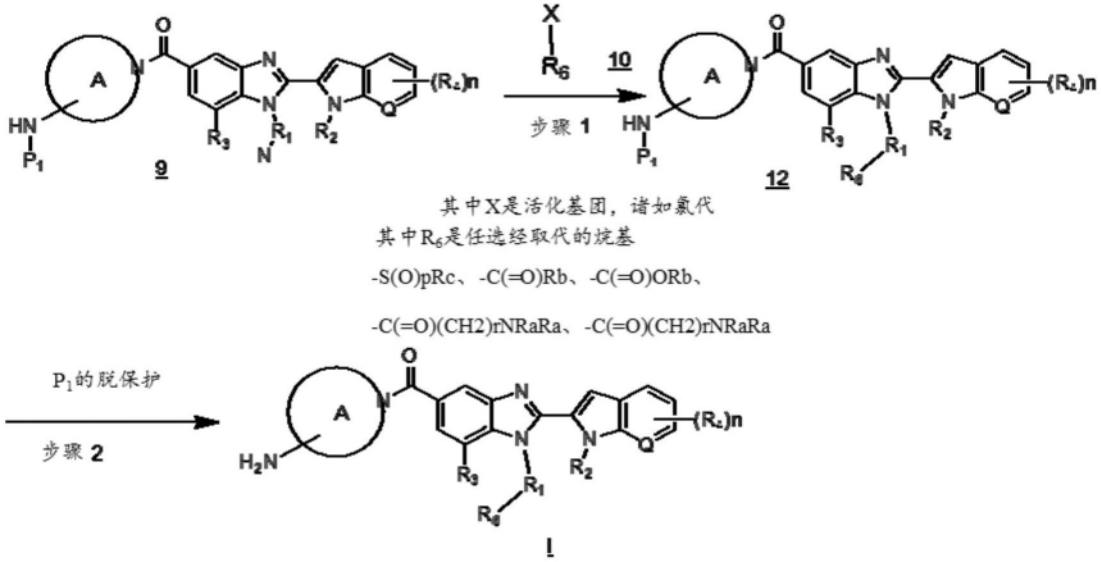
[0543] 步骤4描述了使用标准条件(诸如BOP或HATU和碱)将6与正交保护的二胺7(通过专利申请WO 2017100594以及类似的专利家族成员中所示的方法制备)进行酰胺偶联,以给出酰胺8。

[0544] 步骤5描述了使用适当的条件(诸如对于Boc基团而言为酸或对于Cbz基团而言用钯和氢进行氢解)进行保护基团P的脱保护,以给出胺9。

[0545] 步骤6描述了将芳族卤化物10(可商购或在本领域技术人员已知的条件下制备)与9偶联,以给出化合物11。可以使用Buchwald偶联条件,用钯源(诸如$Pd_2(dba)_3$)、配体(BINAP)和碱(诸如碳酸铯)制备化合物11。其他偶联条件是本领域熟知的。

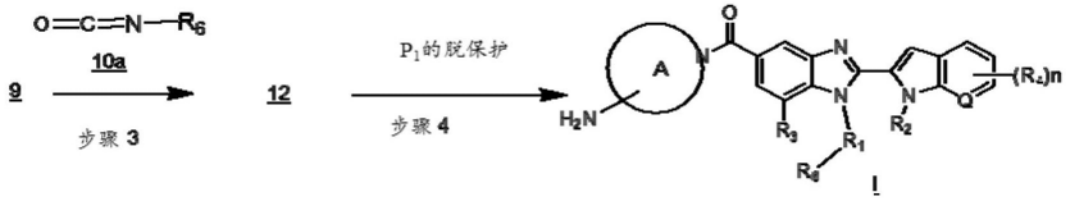
[0546] 步骤7描述了通过将P_1基团脱保护(诸如对于Boc基团而言,酸性条件)制备式(I)的化合物。

[0547] 方案2



[0548]

可替代地

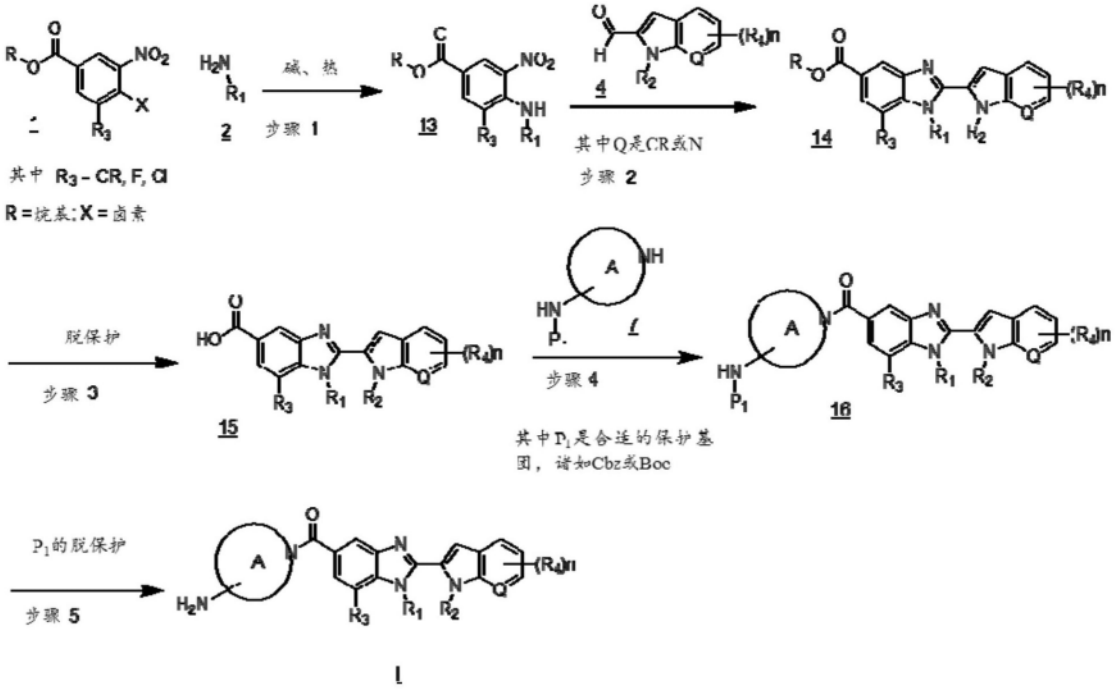


[0549] 步骤1描述了通过使胺9与活化的化合物10反应制备化合物12。可以使用本领域已知的条件形成作为经取代的烷基、磺酰胺、酰胺或氨基甲酸酯的化合物12。

[0550] 步骤2描述了通过将化合物12上的P_1基团脱保护(诸如对于Boc基团而言,酸性条件)制备式(I)的化合物。

[0551] 可替代地,步骤3描述了使胺9与异氰酸酯10a反应,以给出作为脲的化合物12。步骤4描述了通过将化合物12上的P_1基团脱保护(诸如对于Boc基团而言,酸性条件)制备式(I)的化合物。

[0552] 方案3

[0553] 

I

[0554] 步骤1描述了在碱(诸如碳酸钾)的存在下通过加热从适当活化的硝基酯1和胺2制备氨基硝基化合物13。

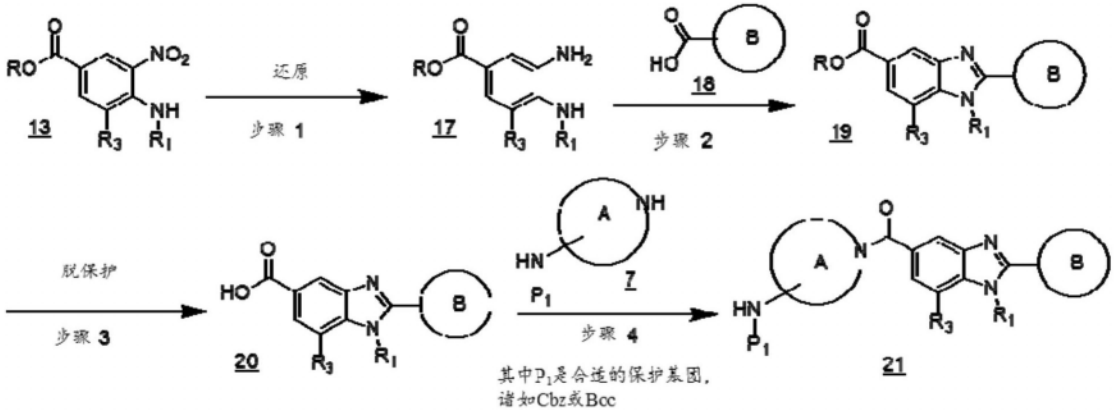
[0555] 步骤2描述了通过将混合物与还原剂(诸如连二亚硫酸钠)一起加热,从化合物13和醛4制备苯并咪唑14。

[0556] 步骤3描述了对于R等于甲基或乙基而言通过碱(诸如氢氧化钠或氢氧化锂),将酯14脱保护为酸15。

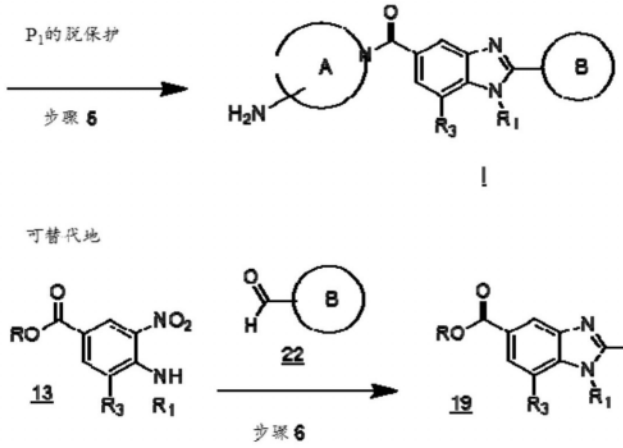
[0557] 步骤4描述了使用标准条件(诸如BOP或HATU和碱)将15与适当保护的二胺7进行酰胺偶联,以给出酰胺16。

[0558] 步骤5描述了通过将P_1基团脱保护(诸如对于Boc基团而言,酸性条件)制备式(I)的化合物。

[0559] 方案4



[0560]



[0561] 步骤1描述了通过使用本领域已知的方法(诸如氢化或金属辅助还原(例如用锌或锡)),将硝基酯13还原来制备二氨基化合物17。

[0562] 步骤2描述了使用标准方法(诸如BOP或HATU和碱),然后将混合物与酸(诸如乙酸)一起加热而从化合物17和酸18通过酰胺偶联制备苯并咪唑19。也可以在酸处理前分离酰胺中间体,以给出19。

[0563] 步骤3描述了对于R等于甲基或乙基而言通过碱(诸如氢氧化钠或氢氧化锂),将酯19脱保护为酸20。

[0564] 步骤4描述了使用标准条件(诸如BOP或HATU和碱)将20与适当保护的二胺7进行酰胺偶联,以给出酰胺21。

[0565] 步骤5描述了将21的P_1基团脱保护(诸如对于Boc基团而言,酸性条件)制备式(I)的化合物。

[0566] 可替代地,步骤6描述了通过将混合物与还原剂(诸如连二亚硫酸钠)一起加热,从化合物13和醛22制备苯并咪唑19。

[0567] 分析型LCMS方法的描述:

[0568] 方法1:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后在100%B下保持0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。

[0569] 方法2:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经

3min 0%B至100%B,然后在100%B下保持0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。

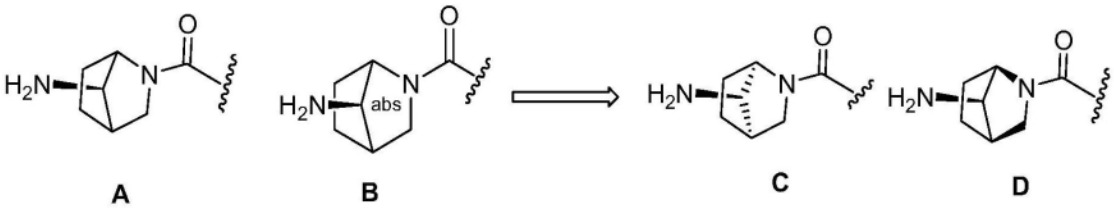
[0570] 方法3:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%TFA的水;流动相B:含0.05%TFA的ACN;梯度:经1分钟2%-98%B,然后在98%B下保持0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。

[0571] 方法4:Shimadzu UPLC C18,2.1x 50mm,1.9μm颗粒;流动相A:5:95ACN:含0.05%TFA的水;流动相B:95:5ACN:含0.05%TFA的水;温度:50℃;梯度:经1.5分钟0-100%B,然后在100%B下保持0.30分钟;流量:0.60mL/min;检测:在254nm下的UV。

[0572] 将最终产物均如下用树脂处理,以去除痕量金属。将纯化的材料用DMF稀释,用Si-吡啶处理,并且振摇至少2h。通常通过离心蒸发,将所得混合物过滤并且干燥。

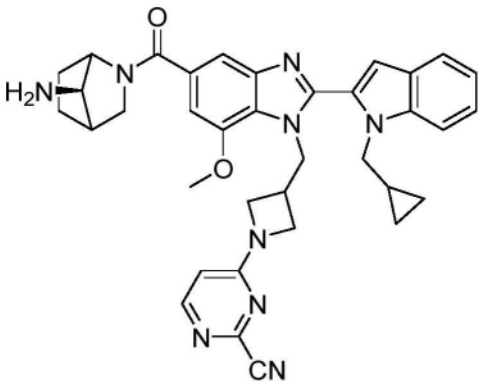
[0573] 在本申请中上义地以下面的A和B绘制的结构(图1)意指代表完全手性结构C或D,其中手性氮杂双双环庚烷部分命名为((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)。

[0574] 图1

[0575] 

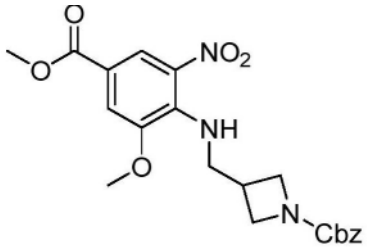
[0576] 实施例1

[0577] 4-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈

[0578] 

[0579] 中间体1A:3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷

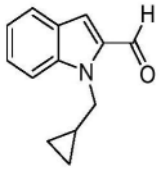
[0580] -1-甲酸苄酯

[0581] 

[0582] 在60℃下,将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(2.79g,11.35mmol)、3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(2.5g,11.35mmol)和碳酸钾(4.71g,34.0mmol)在DMF(20mL)中

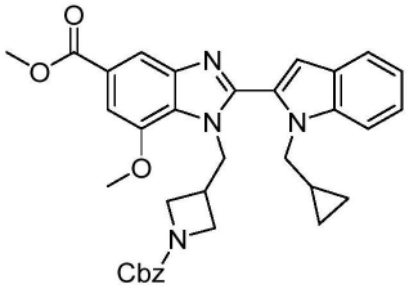
的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈红色胶状物的3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(3.755g,8.31mmol,73.2%产率)。LC/MS(M+H):430;LC保留时间:1.07min(分析型HPLC方法3)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ8.51(d,J=1.9Hz,1H),8.21-8.13(m,1H),7.57-7.51(m,1H),7.41-7.31(m,5H),5.15-5.05(m,2H),4.22-4.11(m,2H),3.99-3.86(m,8H),3.82-3.73(m,2H),2.94-2.79(m,1H)。

[0583] 中间体1B:1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛

[0584] 

[0585] 在氮气下向氢化钠(0.854g,21.36mmol)在无水DMF(50mL)中的悬浮液中添加1H-吲哚-2-甲醛(3.10g,21.36mmol)在DMF(20mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌45min。将(溴甲基)环丙烷(2.88g,21.36mmol)添加到混合物中并且将反应在室温下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(45mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(3x 45mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至50:50梯度)以产出呈透明油状物的1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(3.41g,16.26mmol,76%产率)。LC/MS(M+H):200;LC保留时间:0.99min(分析型HPLC方法3)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ9.90(s,1H),7.82-7.70(m,1H),7.51-7.39(m,2H),7.32-7.26(m,1H),7.24-7.14(m,1H),4.53(d,J=6.9Hz,2H),1.48-1.18(m,1H),0.58-0.35(m,4H)。

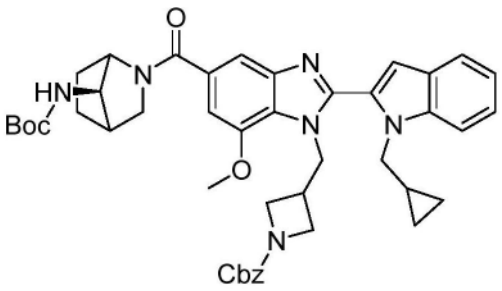
[0586] 中间体1C:1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0587] 

[0588] 向3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(840mg,1.956mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(390mg,1.956mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(1022mg,5.87mmol)在水(5.00mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物用EtOAc(10mL)稀释,并且用饱和氯化钠水溶液(2x 10mL)洗涤。将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)以给出呈灰白色泡沫的1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(780mg,1.281mmol,65.5%产率)。LC/MS(M+H):579;LC保留时间:1.17min(分析型HPLC方法3);^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.07(d,J=1.3Hz,1H),7.70(d,J=7.9Hz,1H),7.60(d,J=8.6Hz,1H),7.56(s,1H),7.38-7.16(m,7H),7.02(s,1H),4.99-4.88(m,4H),4.29-3.90

(m,10H),3.65(dd,J＝8.8,5.3Hz,2H),3.09-2.98(m,1H),1.05-0.95(m,1H),0.42-0.30(m,2H),0.10--0.02(m,2H)。

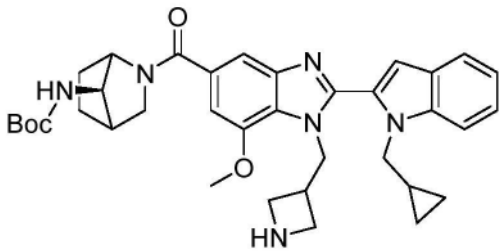
[0589] 中间体1D:3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0590] 

[0591] 在50℃下,将氢氧化钠(5.18mL,5.18mmol)和((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,1.037mmol)在THF(7.0mL)中的混合物搅拌2天。将混合物冷却至室温,添加1.0N HCl水溶液(3.90mL)并且将混合物浓缩。将所得混合物用EtOAc(2x 15mL)萃取,将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩以给出1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。LC/MS(M+H):565;LC保留时间:1.03min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0592] 在室温下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,1.037mmol)、BOP(459mg,1.037mmol)和TEA(0.723mL,5.18mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度)以产出呈白色固体的3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(659mg,0.825mmol,80%产率)。LC/MS(M+H):759;LC保留时间:1.08min(分析型HPLC方法3)。

[0593] 中间体1E:((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0594] 

[0595] 在1atm的氢气下,将3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(659mg,0.868mmol)和10%钯碳(92mg,0.087mmol)在

MeOH(15mL)中的混合物氢化18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩以给出粗产率的呈白色固体的((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(518mg,0.788mmol,91%产率)。LC/MS(M+H):625;LC保留时间:0.86min(分析型HPLC方法3)。

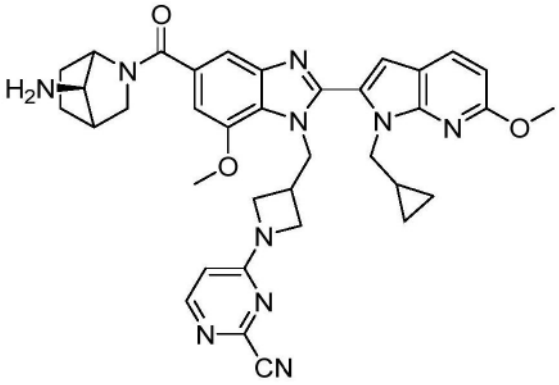
[0596] 实施例1:4-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈

[0597] 在80℃下,将((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.024mmol)、4-溴嘧啶-2-甲腈(4.42mg,0.024mmol)、碳酸铯(15.64mg,0.048mmol)、BINAP(0.747mg,1.200μmol)和Pd2(dba)3(1.099mg,1.200μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

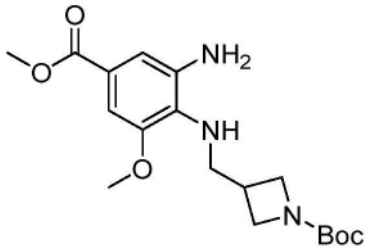
[0598] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:在18%B下保持0分钟,经20分钟18%-58%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈(12.2mg,19.4μmol,81%)。LC/MS(M+H):627;LC保留时间:1.81min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.03(br d,J=5.8Hz,1H),7.60-7.51(m,2H),7.47-7.28(m,1H),7.22-7.12(m,1H),7.07-6.99(m,1H),6.97-6.83(m,2H),6.45-6.33(m,1H),4.87-4.70(m,2H),4.46-4.07(m,3H),4.00-3.88(m,2H),3.85(br s,3H),3.71-3.30(m,4H),3.13-2.94(m,2H),2.60-2.46(m,1H),1.94-1.72(m,3H),1.61-1.47(m,1H),1.19-1.04(m,1H),0.96-0.69(m,1H),0.29-0.16(m,2H),0.06--0.06(m,2H)。

[0599] 实施例2

[0600] 4-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈

[0601] 

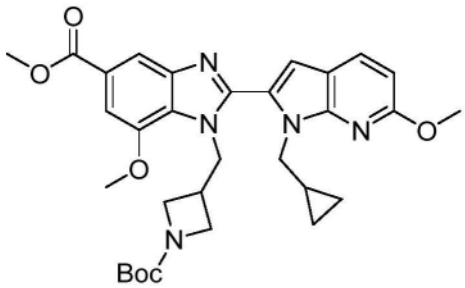
[0602] 中间体2A:3-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0603] 

[0604] 在80℃下,将1-boc-3-(氨基甲基)氮杂环丁烷(227mg,1.221mmol)、4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(300mg,1.221mmol)和碳酸钾(506mg,3.66mmol)在DMF(5.0mL)中的混合物搅拌5小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈橙色胶状物的3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(360mg,0.865mmol,70.8%产率)。LC/MS(2M+H):791;LC保留时间:1.08min(分析型HPLC方法3)。

[0605] 在1atm的氢气下,将3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和10%钯碳(130mg,0.122mmol)在MeOH(10mL)中的混合物氢化4小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色泡沫的3-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(330mg,0.858mmol,70.2%产率)。LC/MS(M+H):366;LC保留时间:0.80min(分析型HPLC方法3)。

[0606] 中间体2B:1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

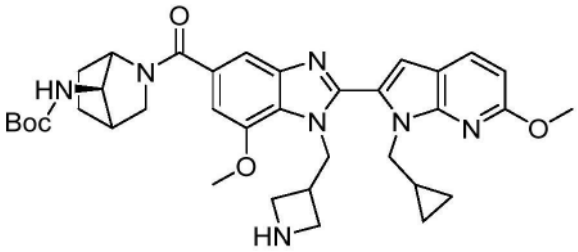
[0607] 

[0608] 向3-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(860mg,2.353mmol)、1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(638mg,2.59mmol)和TEA(0.984mL,7.06mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加HATU(984mg,

2.59mmol),将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗3-(((2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺基)-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(M+H):594;LC保留时间:1.18min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0609] 在80℃下,将3-(((2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺基)-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯在HOAc(20mL)中的溶液搅拌18小时。将混合物浓缩。将混合物用EtOAc(25mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(120mg,0.188mmol,7.97%产率)。LC/MS(M+H):576;LC保留时间:1.16min(分析型HPLC方法3)。

[0610] 中间体2C:3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0611] 

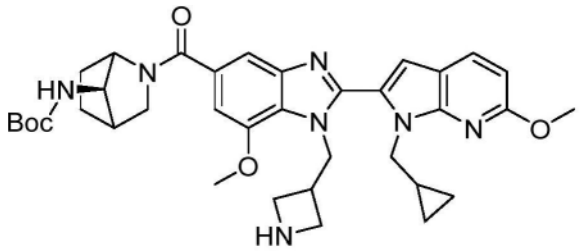
[0612] 在50℃下,将1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(120mg,0.208mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(1.042mL,1.042mmol)在THF(4.0mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物冷却至室温。添加1.0M HCl水溶液(1.10mL)并且将混合物浓缩。将混合物用EtOAc(5mL)稀释并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。LC/MS(M+H):562;LC保留时间:1.08min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0613] 在室温下,将1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩以给出粗氨基酸。LC/MS(M+H):462;LC保留时间:0.77min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0614] 向粗氨基酸和TEA(0.291mL,2.085mmol)在DMF(3.0mL)中的混合物中添加(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲酸苄酯(57.1mg,0.229mmol),并且将所得的混合物在室温下搅拌2小时。然后将((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(53.1mg,0.250mmol)和BOP(101mg,0.229mmol)添加到混合物中并且在室温下继续搅拌2小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产

物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10％MeOH/EtOAc100:0至0:100梯度)以给出呈浅棕色胶状物的3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(110mg,0.139mmol,66.8％产率)。LC/MS(M+H):790;LC保留时间:1.06min(分析型HPLC方法3)。

[0615] 中间体2D:((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0616] 

[0617] 在1atm的氢气下,将3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(110mg,0.139mmol)和10％钯碳(148mg,0.139mmol)在MeOH(10mL)中的混合物氢化8小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈棕色泡沫的((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(81mg,0.111mmol,80％产率)。LC/MS(M+H):656;LC保留时间:0.84min(分析型HPLC方法3)。

[0618] 实施例2:4-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈

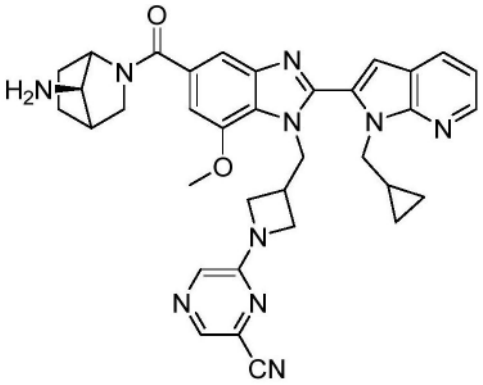
[0619] 在100℃下,将((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.023mmol)、4-溴嘧啶-2-甲腈(4.21mg,0.023mmol)、碳酸铯(14.90mg,0.046mmol)、BINAP(0.712mg,1.144μmol)和Pd2(dba)3(1.047mg,1.144μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0620] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流

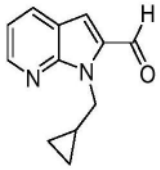
动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:在19%B下保持0分钟,经20分钟19%-59%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈(7.3mg,11.1μmol,48.2%)。LC/MS(M+H):659;LC保留时间:1.77min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.83(m,1H),7.77-7.70(m,1H),7.38-7.15(m,1H),6.84-6.75(m,2H),6.52-6.38(m,1H),6.32-6.18(m,1H),4.81-4.57(m,2H),4.38-3.94(m,3H),3.89-3.67(m,4H),3.50-3.18(m,2H),3.08-2.83(m,3H),2.74-2.37(m,4H),1.89-1.37(m,4H),1.27-0.49(m,3H),0.21-0.07(m,2H),0.05--0.05(m,2H)。

[0621] 实施例3

[0622] 6-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲腈

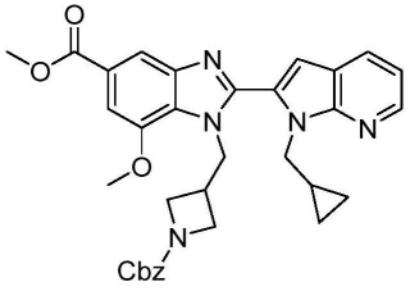
[0623] 

[0624] 中间体3A:1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛

[0625] 

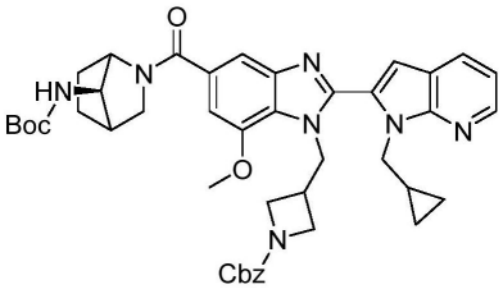
[0626] 在氮气下,向氢化钠(0.739g,18.47mmol)在无水DMF(50mL)中的悬浮液中添加1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(2.70g,18.47mmol)在DMF(20mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌45min。在室温下,将(溴甲基)环丙烷(2.494g,18.47mmol)添加到混合物中并且将反应在室温下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(45mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(3x45mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至50:50梯度),以产出呈透明油状物的1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(2.93g,13.90mmol,75%产率)。LC/MS(M+H):201;LC保留时间:0.86min(分析型HPLC方法3)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ10.01-9.91(m,1H),8.60-8.47(m,1H),8.13-8.04(m,1H),7.26-7.23(m,1H),7.20-7.13(m,1H),4.69-4.53(m,2H),1.49-1.35(m,1H),0.54-0.38(m,4H)。

[0627] 中间体3B:1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0628] 

[0629] 向3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯、中间体1A(815mg,1.898mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(380mg,1.898mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(991mg,5.69mmol)在水(5.00mL)中的溶液,将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物用EtOAc(10mL)稀释,并且用饱和氯化钠水溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色泡沫的1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(818mg,1.341mmol,70.6%产率)。LC/MS(M+H):580;LC保留时间:1.13min(分析型HPLC方法3)。

[0630] 中间体3C:3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

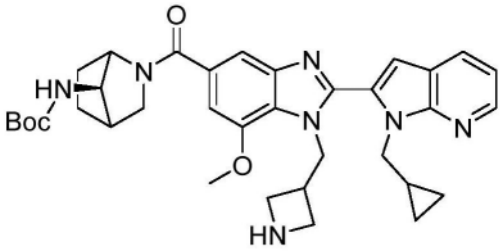
[0631] 

[0632] 在50℃下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(1.66g,2.86mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(14.32mL,14.32mmol)在THF(20mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物冷却至室温。将1.0M HCl水溶液(5.5mL)添加到混合物中,并且去除THF。将所得混合物用EtOAc(45mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。LC/MS(M+H):566;LC保留时间:0.89min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0633] 在室温下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.608g,2.86mmol)、BOP(1.267g,2.86mmol)和TEA(1.996mL,14.32mmol)在DMF(30mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(45mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 45mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出3-((5-

((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.85g,2.313mmol,81％产率)。LC/MS(M+H):760;LC保留时间:0.98min(分析型HPLC方法3)。

[0634] 中间体3D:((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0635] 

[0636] 在1atm的氢气下,将3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.80g,2.369mmol)和10％钯碳(0.252g,0.237mmol)在MeOH(60mL)中的混合物氢化18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(1.42g,2.156mmol,91％产率)。LC/MS(M+H):626;LC保留时间:0.81min(分析型HPLC方法3)。

[0637] 实施例3:6-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲腈

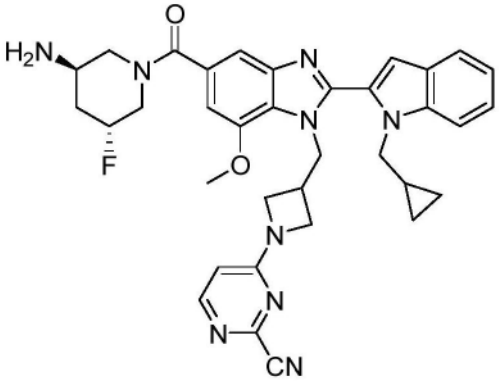
[0638] 在90℃下,将((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.024mmol)、6-氯吡嗪-2-甲腈(3.34mg,0.024mmol)、碳酸铯(15.62mg,0.048mmol)、BINAP(0.746mg,1.199μmol)和Pd2(dba)3(1.098mg,1.199μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.024mmol)。将材料按原样用于下一反应中。

[0639] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(6-氰基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;梯度:在12％B下保持0分钟,经20分钟12％-52％B,然后在100％

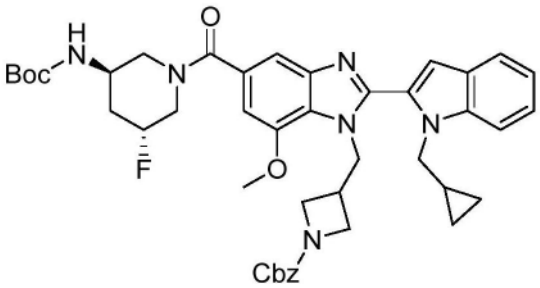
B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈(13.5mg,21.5μmol,89.5%)。LC/MS(M+H):629;LC保留时间:1.33min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.28-8.23(m,1H),8.09-8.04(m,1H),8.00-7.93(m,1H),7.90-7.85(m,1H),7.45-7.28(m,1H),7.10-7.04(m,1H),7.00-6.94(m,1H),6.93-6.83(m,1H),4.89-4.72(m,2H),4.43-4.03(m,3H),3.94-3.77(m,4H),3.67-3.40(m,2H),3.10-2.94(m,2H),2.86-2.71(m,2H),2.57-2.42(m,1H),1.93-1.65(m,4H),1.57-1.44(m,1H),1.15-1.05(m,1H),0.93-0.64(m,2H),0.21-0.11(m,2H),0.04--0.04(m,2H)。

[0640] 实施例4

[0641] 4-(3-((5-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈

[0642] 

[0643] 中间体4A:3-((5-((3R,5R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟哌啶-1-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

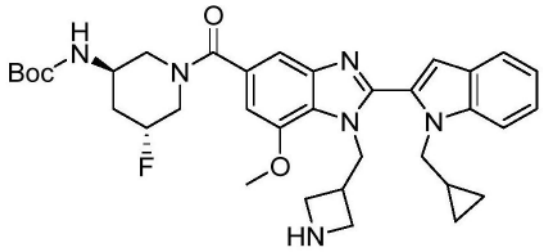
[0644] 

[0645] 在50℃下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯、中间体1C(187mg,0.323mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(1.616mL,1.616mmol)在THF(4.0mL)中的混合物搅拌18小时。添加1.0M HCl水溶液(1.62mL)并且将混合物浓缩,以给出粗1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。LC/MS(M+H):565;LC保留时间:0.98min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0646] 在室温下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲

基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、((3R,5R)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(70.5mg,0.323mmol)、BOP(143mg,0.323mmol)和TEA(0.225mL,1.616mmol)在DMF(5.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈透明胶状物的3-((5-((3R,5R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟哌啶-1-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(195mg,0.242mmol,74.9%产率)。LC/MS(M+H):765;LC保留时间:1.01min(分析型HPLC方法3)。

[0647] 中间体4B:((3R,5R)-1-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0648] 

[0649] 在1atm的氢气下,将3-((5-((3R,5R)-3-((叔丁氧羰基)氨基)-5-氟哌啶-1-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(195mg,0.255mmol)和10%钯碳(27.1mg,0.025mmol)在MeOH(15mL)中的混合物氢化6小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的((3R,5R)-1-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(148mg,0.223mmol,87%产率)。LC/MS(M+H):631;LC保留时间:0.78min(分析型HPLC方法3)。

[0650] 实施例4:4-(3-((5-((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈

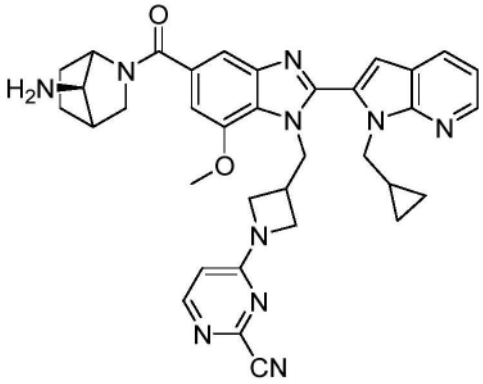
[0651] 在80℃下,将((3R,5R)-1-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.024mmol)、4-溴嘧啶-2-甲腈(4.38mg,0.024mmol)、碳酸铯(15.50mg,0.048mmol)、BINAP(0.740mg,1.189μmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.089mg,1.189μmol在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((3R,5R)-1-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0652] 在室温下,将((3R,5R)-1-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-Âμm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯

度:在20%B下保持0分钟,经20分钟20%-60%B,然后在100%B下保持6分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈(8.4mg,13.3μmol,55.2%)。LC/MS(M+H):634;LC保留时间:1.66min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.00(br d,J=6.1Hz,1H),7.54(br d,J=7.6Hz,2H),7.27-7.08(m,2H),7.00(br t,J=7.3Hz,1H),6.91(s,1H),6.77(s,1H),6.38(br d,J=6.1Hz,1H),4.77(br d,J=6.4Hz,2H),4.21(br s,2H),3.98-3.85(m,2H),3.59(br d,J=8.5Hz,2H),3.09-2.47(m,3H),2.30-1.81(m,3H),1.76(s,2H),1.50-0.63(m,5H),0.21(br d,J=7.0Hz,2H),0.05--0.05(m,2H)。

[0653] 实施例5

[0654] 4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈

[0655] 

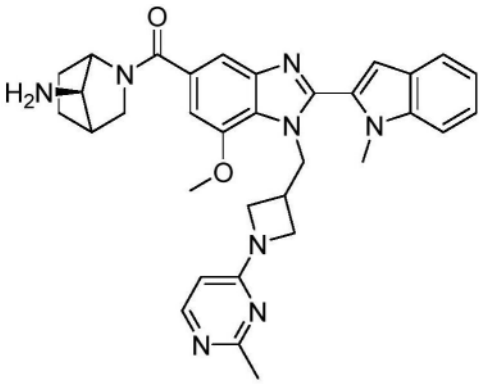
[0656] 在100℃下,将((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯、中间体3D(20mg,0.032mmol)、4-溴嘧啶-2-甲腈(5.88mg,0.032mmol)、碳酸铯(20.83mg,0.064mmol)、BINAP(0.995mg,1.598μmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.463mg,1.598μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0657] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(Phenomenex,Luna 5微米30x 250mm,流速=30ml/min.,梯度=在30min内20%A至100%B,A=H2O/ACN/TFA(90:10:0.1),B=H2O/ACN/TFA(10:90:0.1))纯化。将半纯的产物经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:

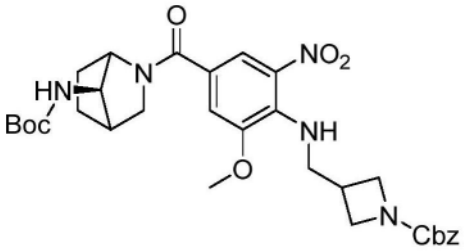
95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟10%-50%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈(8.8mg,14μmol,43.7%)。LC/MS(M+H):629;LC保留时间:1.44min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ8.48-8.37(m,1H),8.21-8.08(m,2H),7.67-7.41(m,1H),7.27-7.18(m,1H),7.13-7.10(m,1H),7.09-7.00(m,1H),6.59-6.46(m,1H),5.02-4.88(m,2H),4.61-4.18(m,3H),4.13-3.92(m,5H),3.83-3.49(m,4H),3.25-3.07(m,2H),2.72-2.57(m,2H),2.47-2.31(m,1H),2.10-1.82(m,3H),1.77-1.58(m,1H),1.33-1.19(m,1H),1.12-0.96(m,1H),0.39-0.29(m,2H),0.24-0.15(m,2H)。

[0658] 实施例6

[0659] ((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-((1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

[0660] 

[0661] 中间体6A:3-(((4-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

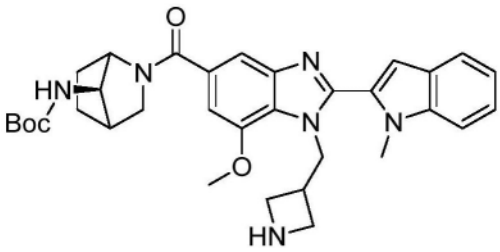
[0662] 

[0663] 在50℃下,将3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯、中间体1A(0.98g,2.282mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(11.41mL,11.41mmol)在THF(30mL)中的混合物搅拌18小时。将1.0M HCl水溶液(12mL)添加到混合物中,并且然后将其浓缩以给出粗4-(((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸。LC/MS(M+H):416;LC保留时间:0.92min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0664] 在室温下,将4-(((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.484g,2.282mmol)、BOP(1.009g,2.282mmol)和TEA(1.590mL,11.41mmol)在DMF(20mL)中的混合物

搅拌2小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈橙色泡沫的3-(((4-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.010g,1.574mmol,69.0%产率)。LC/MS(M+H):610;LC保留时间:1.07min(分析型HPLC方法3)。

[0665] 中间体6B:((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0666] 

[0667] 在室温下在氮气下,向3-(((4-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(150mg,0.246mmol)和6-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-甲醛(47.6mg,0.246mmol)在EtOH(0.80mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(128mg,0.738mmol)在水(0.40mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(6-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(105mg,0.132mmol,53.8%产率)。LC/MS(M+H):753;LC保留时间:1.05min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0668] 在1atm的氢气下,将3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(6-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(105mg,0.132mmol)和10%钯碳(26.2mg,0.025mmol)在MeOH(10mL)中的混合物氢化4小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(76mg,0.123mmol,50.2%产率)。LC/MS(M+H):585;LC保留时间:0.72min(分析型HPLC方法3)。

[0669] 实施例6:((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-((1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

[0670] 在80℃下,将((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.026mmol)、4-溴-2-甲基嘧啶(4.44mg,0.026mmol)、碳酸铯(16.72mg,0.051mmol)、BINAP(0.799mg,1.283μmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.175mg,1.283μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳

酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-((1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0671] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-((1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在12%B下保持0分钟,经20分钟12%-52%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-[7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(5.6mg,9.7μmol,37.3%)。LC/MS(M+H):577;LC保留时间:0.94min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.93(d,J=5.8Hz,1H),7.66(br d,J=8.0Hz,1H),7.58(br d,J=8.2Hz,1H),7.41(br s,1H),7.31(br t,J=7.6Hz,1H),7.15(br t,J=7.4Hz,1H),6.98(s,2H),6.01(d,J=5.9Hz,1H),4.85(br d,J=7.1Hz,2H),4.03-3.87(m,4H),3.67-3.36(m,7H),3.27-2.95(m,3H),2.34-2.16(m,3H),2.09-1.68(m,6H),1.56-1.32(m,1H),1.11-0.73(m,1H)。

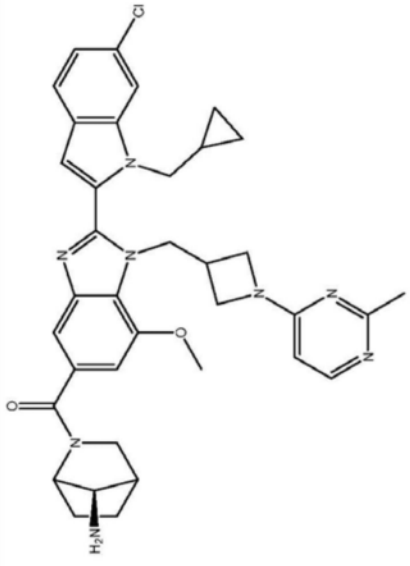
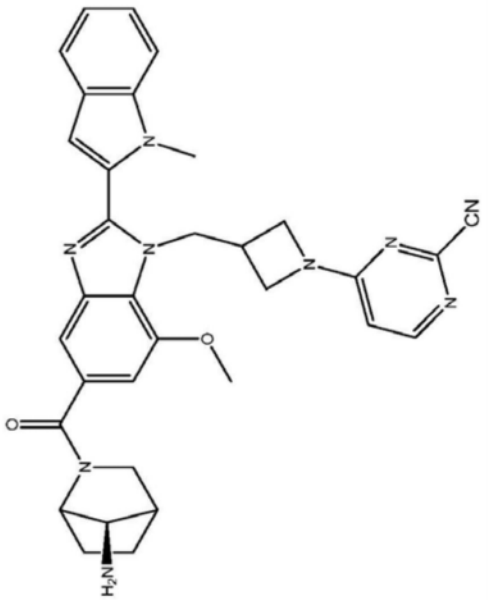
[0672] 如针对实施例1-6给出的一般程序所述制备表1中的实施例7至实施例87。

[0673] 表1

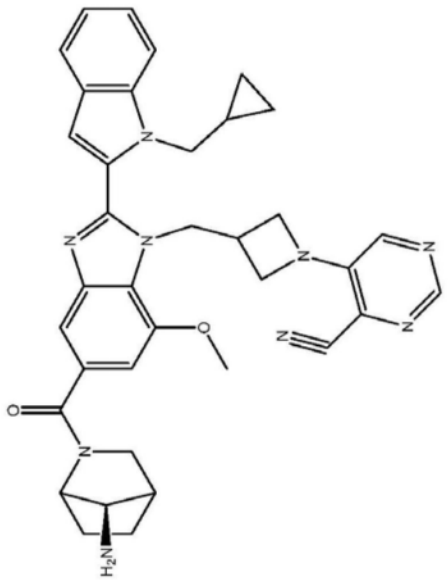
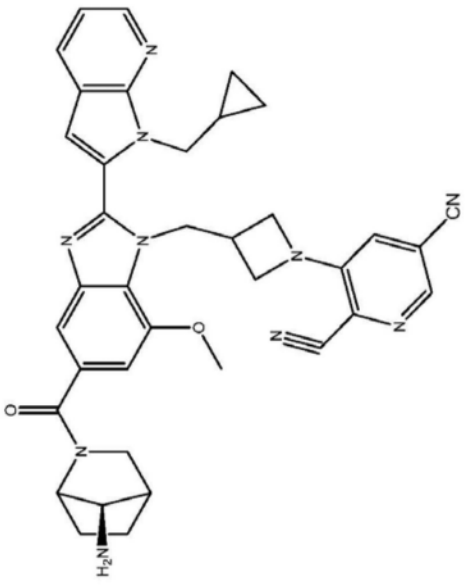
[0674]

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
7		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.45	1	628
8		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]烟酰胺-2-甲酰胺	1.59	1	680

[0675]

9		(1R,4R,7R)-2-{2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.62	1	651
10		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.44	2	588

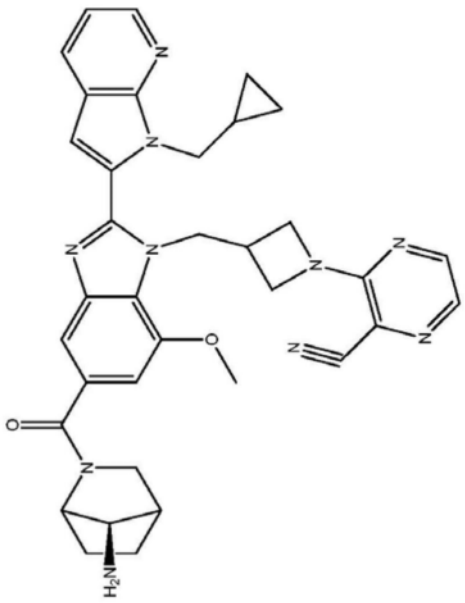
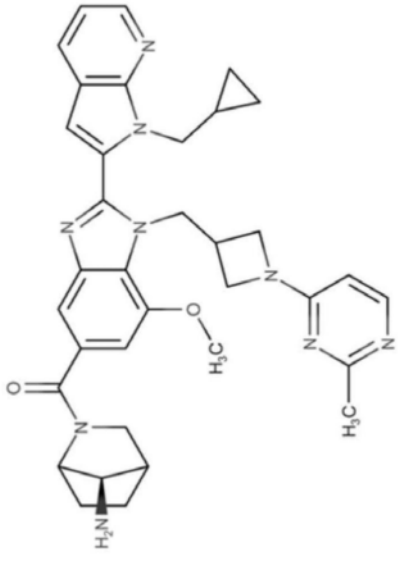
[0676]

11		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.64	2	628
12		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2,5-二甲腈	0.82	3	653

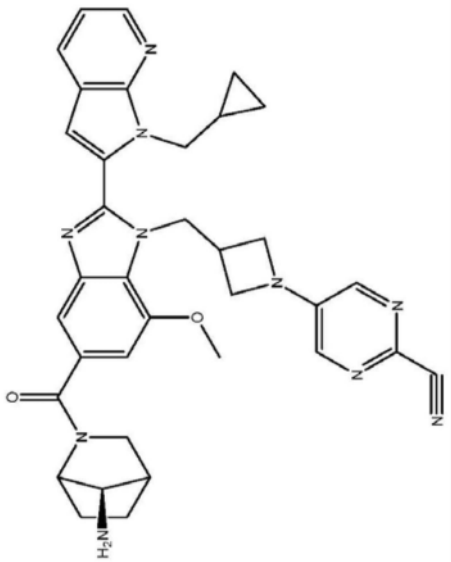
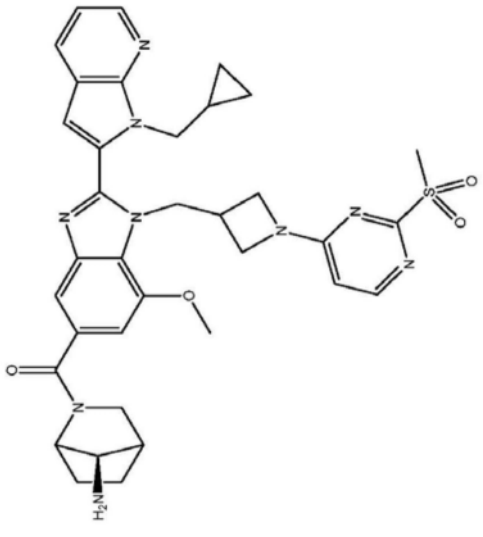
[0677]

13		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.36	1	682
14		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2,5-二甲腈	1.33	2	628

[0678]

15		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.46	2	628
16		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.14	1	618

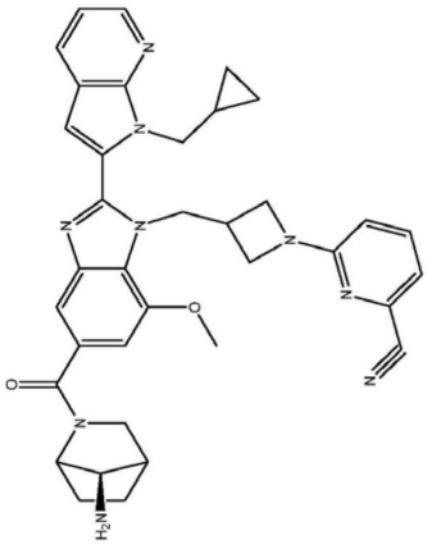
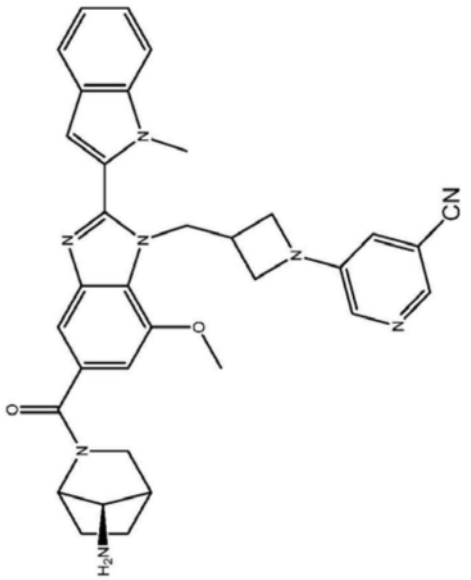
[0679]

17		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.39	1	629
18		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.14	2	682

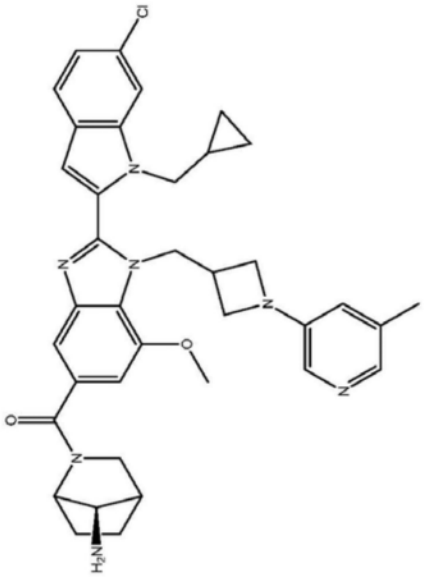
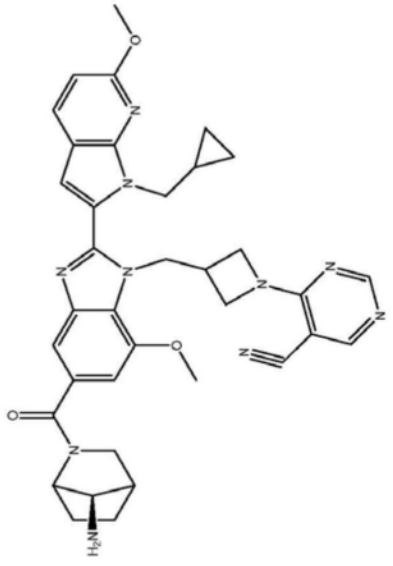
[0680]

19		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.45	2	628
20		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.04	2	634

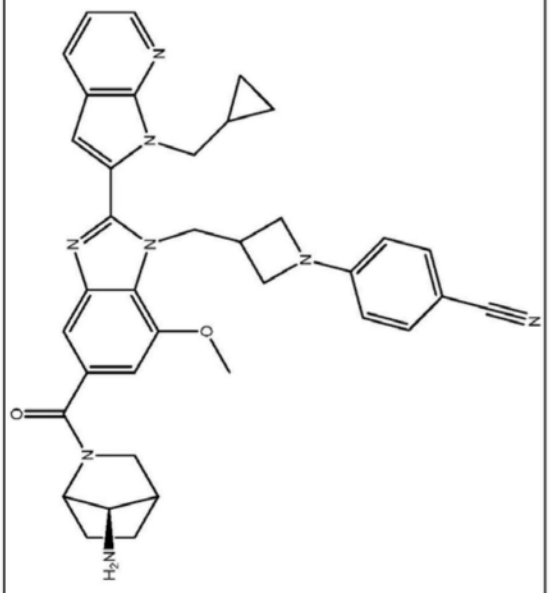
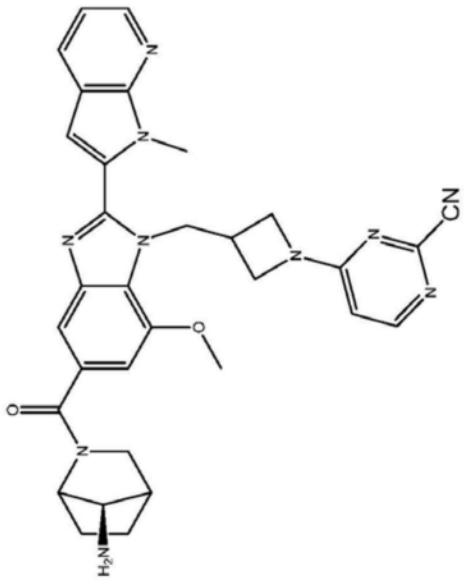
[0681]

21		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈	1.53	2	628
22		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.38	2	587

[0682]

23		(1R,4R,7R)-2-{2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(5-甲基吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.89	1	650
24		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-甲腈	1.25	2	659

[0683]

25		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯甲腈	1.69	1	627
26		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.39	1	588

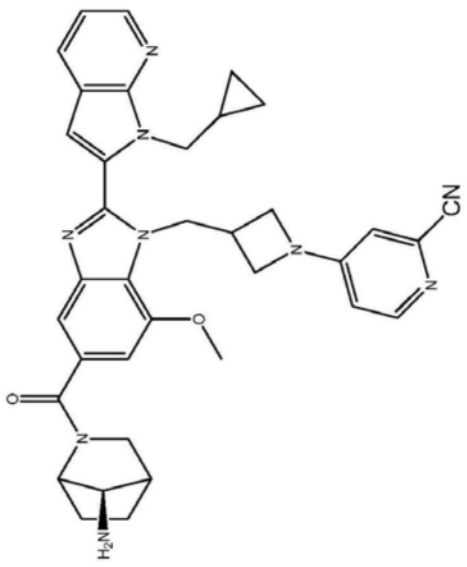
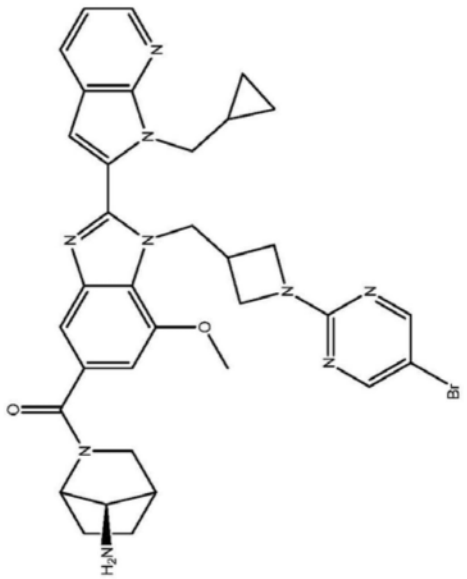
[0684]

27		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.14	2	604
28		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.88	2	604

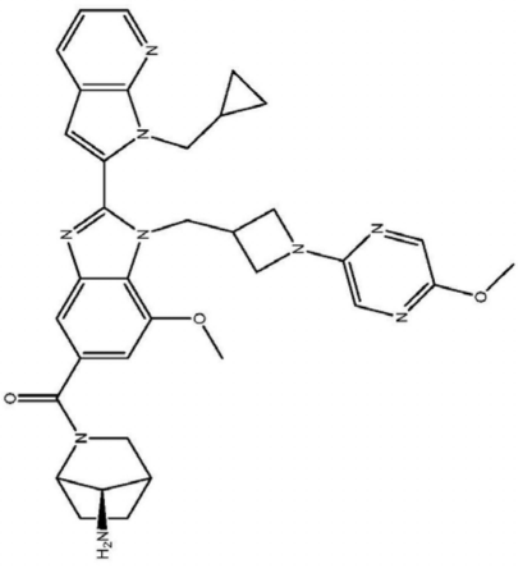
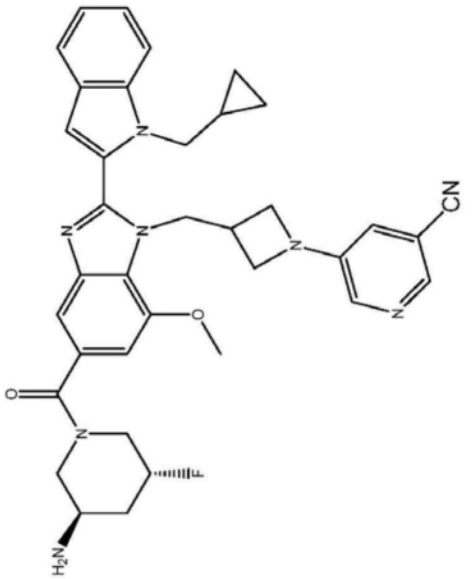
[0685]

29		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-5-溴吡啶-3-甲腈	1.7	1	706
30		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.35	1	604

[0686]

31		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈	1.42	1	628
32		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(5-溴嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.46	2	682

[0687]

33		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(5-甲氧基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.55	1	634
34		5-[3-({5-[(3R,5R)-3-氟基-5-氟哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.69	1	633

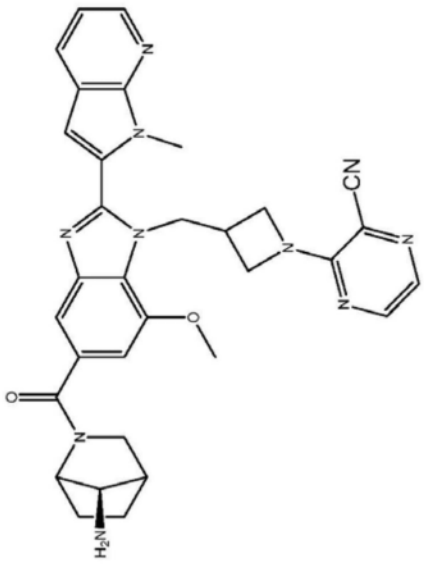
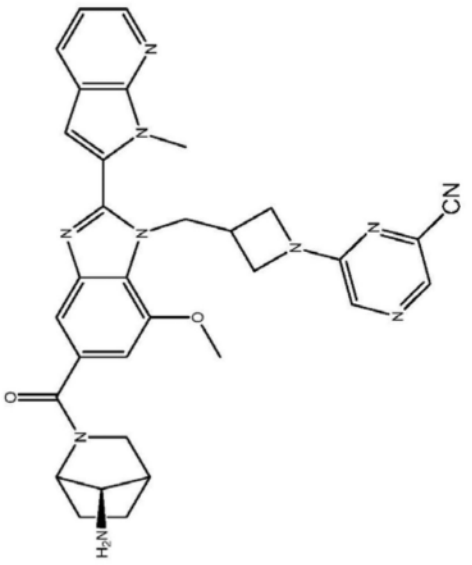
[0688]

35		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈	1.81	1	658
36		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈	1.28	2	628

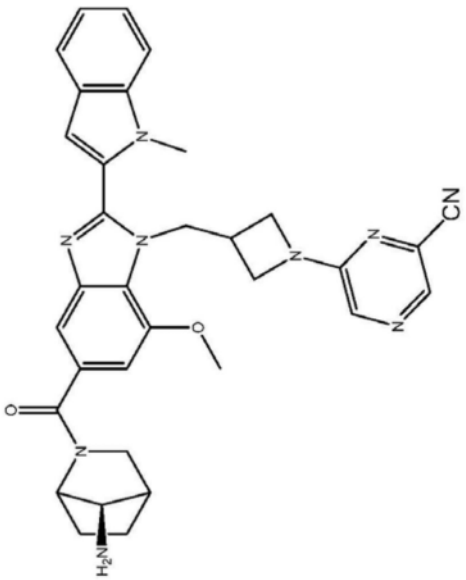
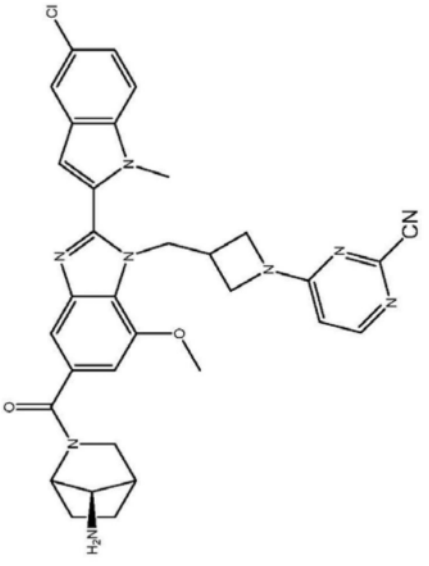
[0689]

37		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-5-甲腈	1.43	1	629
38		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-5-氯吡啶-2-甲腈	1.64	2	662

[0690]

39		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.08	2	589
40		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.32	1	589

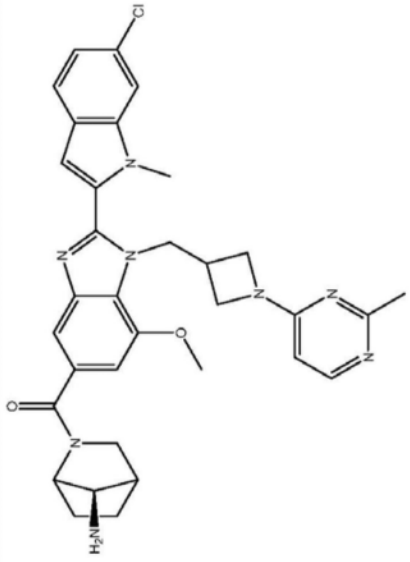
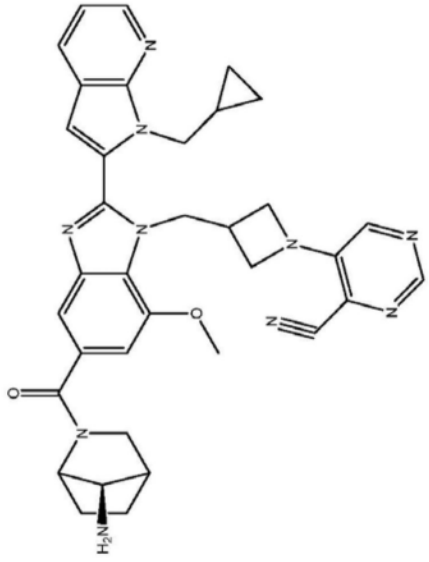
[0691]

41		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.59	1	588
42		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.69	1	622

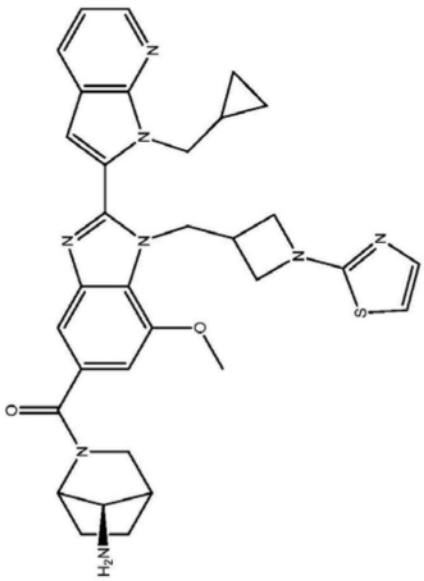
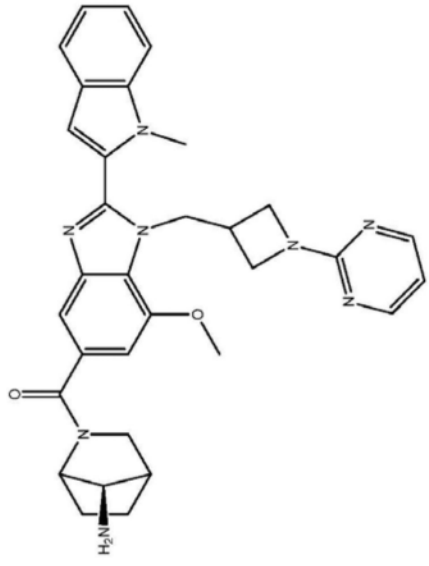
[0692]

43		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(3-甲氧基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.24	2	634
44		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.37	1	588

[0693]

45		(1R,4R,7R)-2-[2-(6-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	1	611
46		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.23	2	629

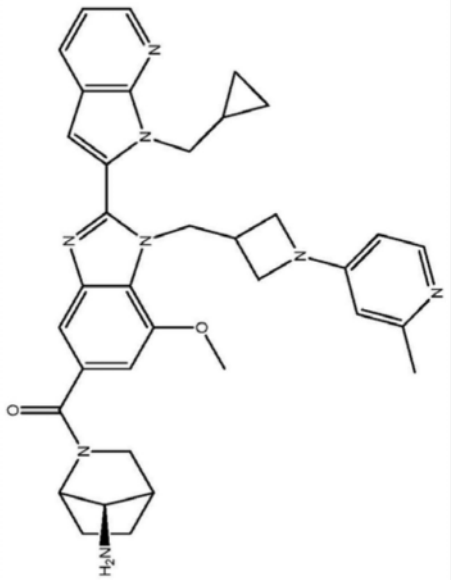
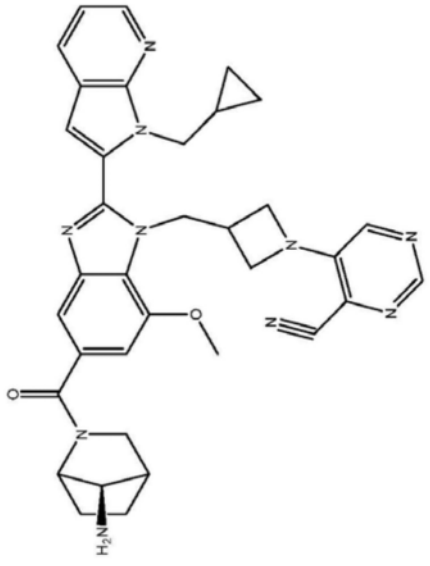
[0694]

47		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(1,3-噻唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.45	1	609
48		(1R,4R,7R)-2-[7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-{[1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.52	1	562

[0695]

49		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.06	2	633
50		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-苯基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.66	2	602

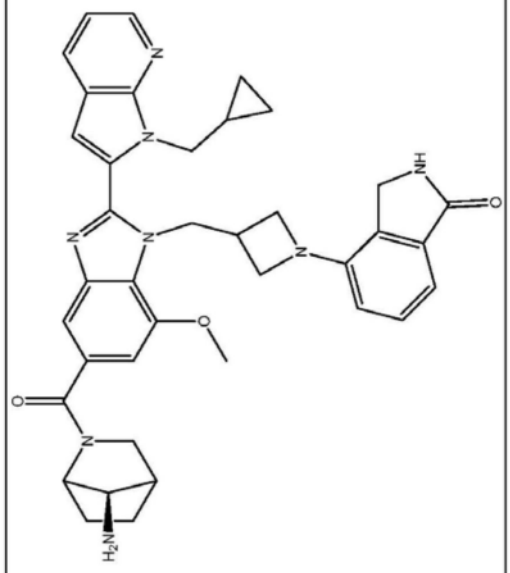
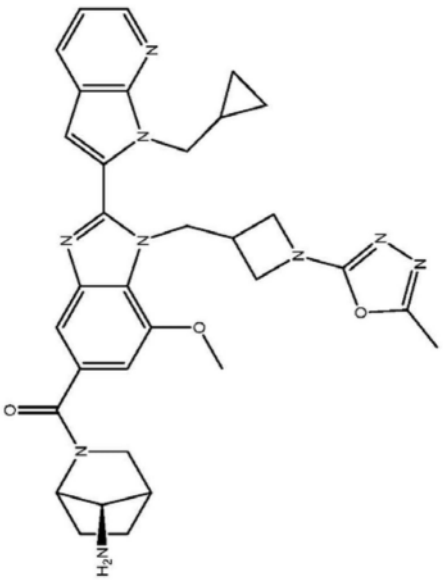
[0696]

51		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.19	1	617
52		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.39	1	629

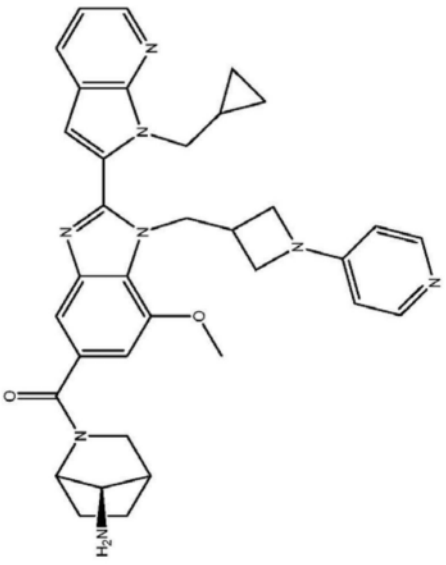
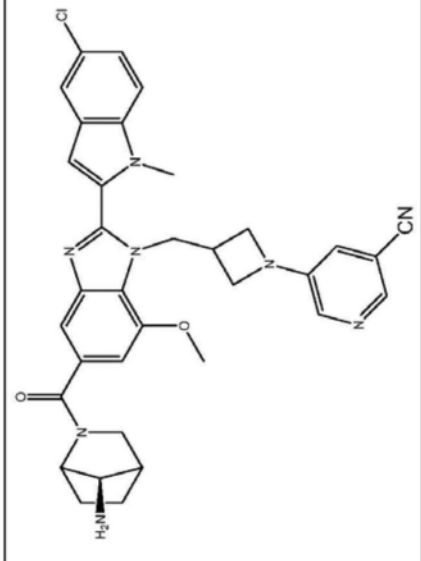
[0697]

53		(1R,4R,7R)-2-{2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(2-环丙基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.52	2	677
54		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲腈	1.93	1	658

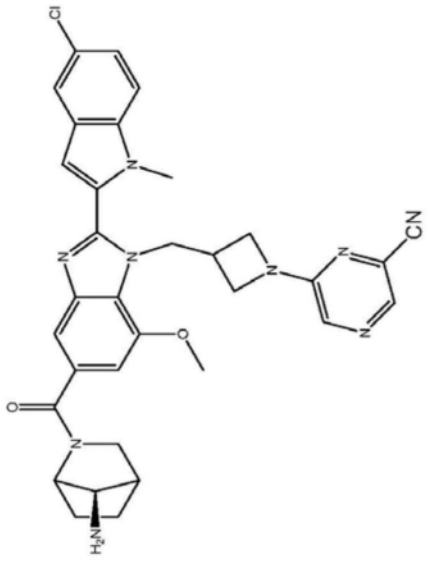
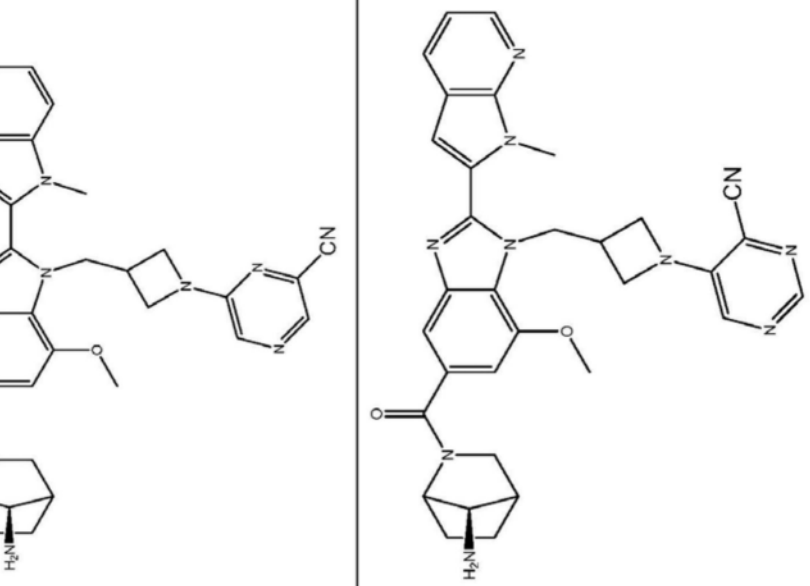
[0698]

55		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	1.19	2	657
56		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(5-甲基-1,3,4-氧杂二唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.18	1	608

[0699]

57		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.99	1	603
58		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.69	1	621

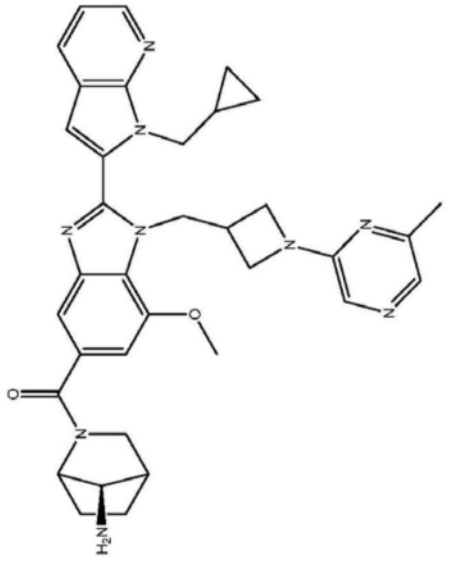
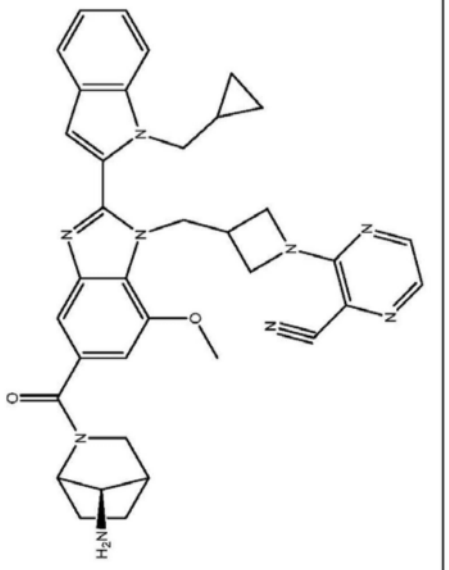
[0700]

59		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.65	1	622
60		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.04	2	589

[0701]

61		(1R,4R,7R)-2-[2-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.42	1	611
62		(1R,4R,7R)-2-[2-(5-氯-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.54	1	597

[0702]

63		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.41	1	618
64		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.67	2	628

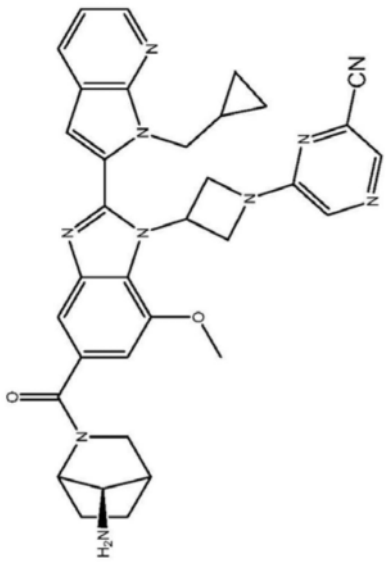
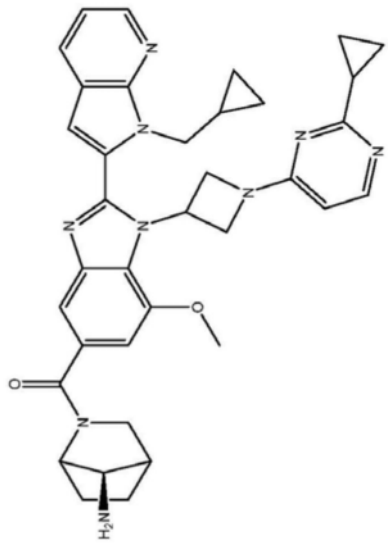
[0703]

65		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.67	2	628
66		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.63	1	617

[0704]

67		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.75	1	627
68		4-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈	1.33	2	615

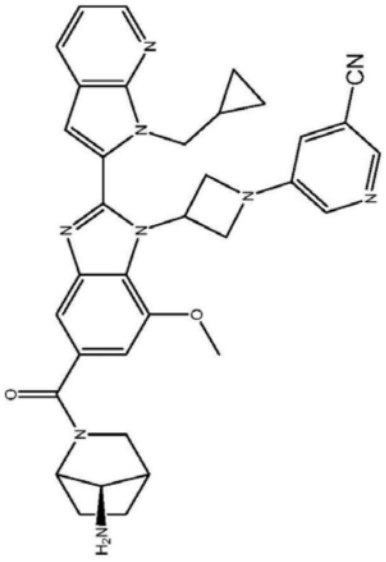
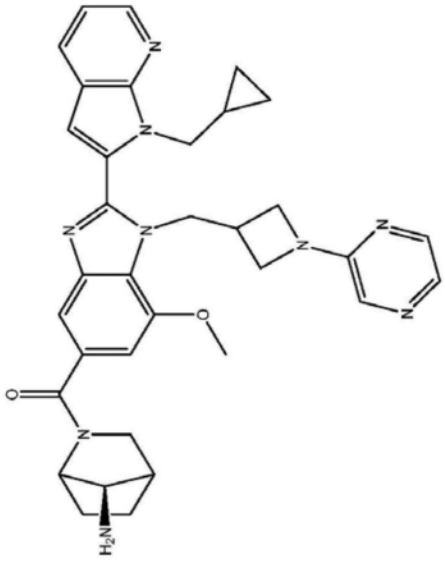
[0705]

69		6-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲腈	1.54	1	615
70		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[1-(2-环丙基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.23	2	630

[0706]

71		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(2-甲氧基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.55	1	620
72		2-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-甲酸	1.18	2	634

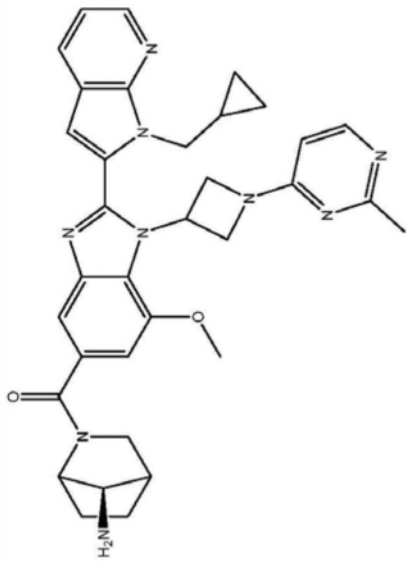
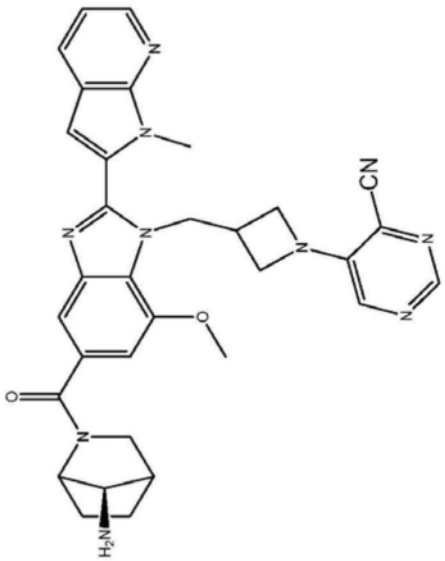
[0707]

73		5-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-甲腈	1.33	2	614
74		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.43	1	604

[0708]

75		5-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈	1.43	1	615
76		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.17	2	590

[0709]

77		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.26	1	604
78		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.13	1	589

[0710]

79		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2-羟基嘧啶-5-甲腈	1.09	1	645
80		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	1	590

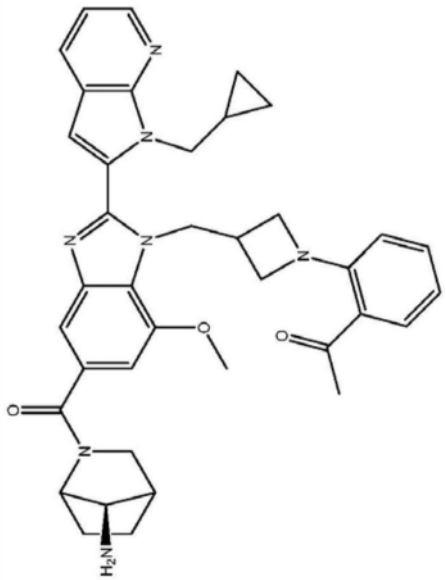
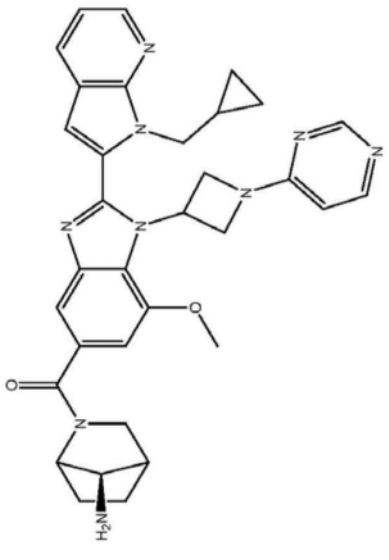
[0711]

81		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-(1-苯基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.72	2	588
82		5-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-甲腈	1.32	2	615

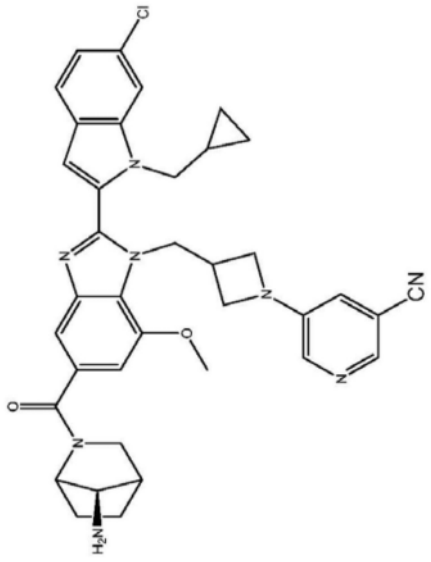
[0712]

83		(1R,4R,7R)-2-(7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1-{[1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.12	1	564
84		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(1,3-噻唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.49	1	609

[0713]

85		1-{2-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]苯基}乙-1-酮	1.38	2	644
86		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.97	2	590

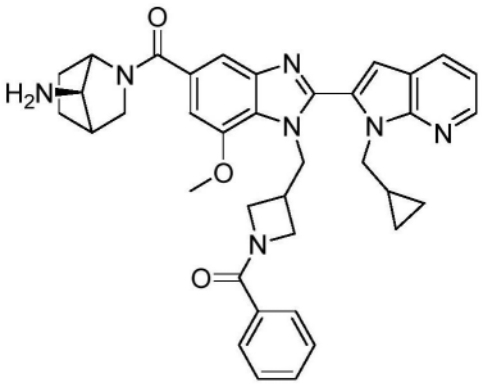
[0714]

87		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[6-氯-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	2.04	1	660

[0715] 实施例88

[0716] (1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-

吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

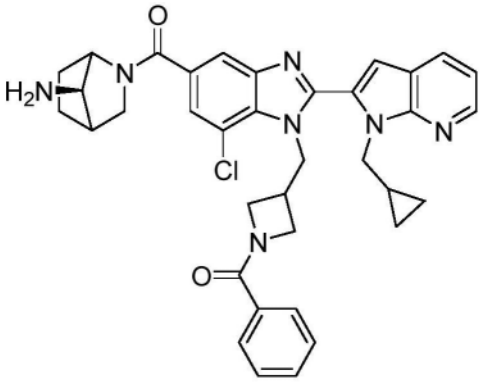
[0717] 

[0718] 在0℃下,向((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体3D)(10mg,0.016mmol)和TEA(0.011mL,0.080mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加苯甲酰氯(2.246mg,0.016mmol)在DCM(0.1mL)中的溶液中,将混合物在0℃下搅拌30min。并且将混合物浓缩以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

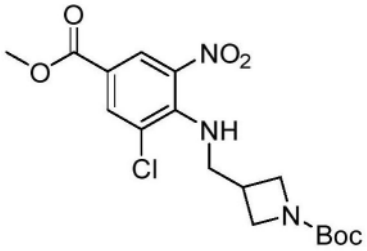
[0719] ((1R,4R,7R)-2-(1-((1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物,将混合物在室温下搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在12%B下保持0分钟,经20分钟12%-52%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(6.7mg,10.6μmol,66.5%)。LC/MS(2M+H):630;LC保留时间:1.45min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(499MHz,甲醇-d_4)δ8.47-8.40(m,1H),8.19-8.12(m,1H),7.55-7.44(m,2H),7.41-7.31(m,4H),7.29-7.23(m,1H),7.12-7.04(m,2H),5.06-4.95(m,2H),4.51-4.42(m,2H),4.40-4.33(m,1H),4.32-4.23(m,1H),4.20-4.11(m,1H),4.08-4.03(m,3H),3.99-3.93(m,1H),3.93-3.80(m,2H),3.79-3.63(m,1H),3.52-3.39(m,1H),3.31-3.07(m,3H),2.45-2.24(m,1H),2.16-1.87(m,3H),1.72-1.45(m,1H),0.97-0.83(m,1H),0.34-0.23(m,2H),0.17--0.03(m,2H)。

[0720] 实施例89

[0721] (3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)(苯基)甲酮

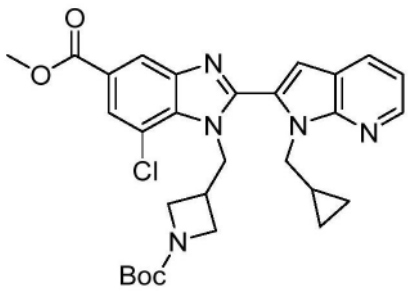
[0722] 

[0723] 中间体89A:3-(((2-氯-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0724] 

[0725] 在室温下,将3,4-二氯-5-硝基苯甲酸甲酯(430mg,1.720mmol)、3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(320mg,1.720mmol)和碳酸钾(713mg,5.16mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈浅棕色胶状物的3-(((2-氯-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(481mg,1.143mmol,66.5%产率)。LC/MS(2M+H):799;LC保留时间:1.06min(分析型HPLC方法3)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ8.66(d,J=2.1Hz,1H),8.16(d,J=2.0Hz,1H),4.12-4.06(m,2H),3.98-3.88(m,3H),3.81(dd,J=7.3,5.5Hz,2H),3.68(dd,J=8.9,5.0Hz,2H),2.83(quint,J=7.7,5.0Hz,1H),1.49-1.40(m,9H)。

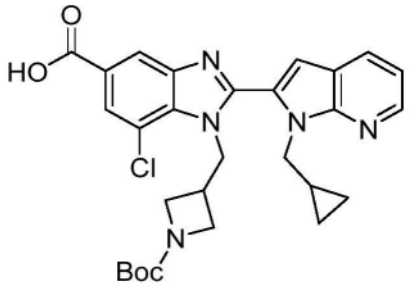
[0726] 中间体89B:1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0727] 

[0728] 向3-(((2-氯-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(733mg,1.833mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(367mg,1.833mmol)在EtOH(6.0mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(958mg,5.50mmol)在水(3.00mL)中的溶液,将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和氯化钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅

胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈灰白色泡沫的1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(718mg,1.240mmol,67.6%产率)。LC/MS(2M+H):550;LC保留时间:1.14min(分析型HPLC方法3)。^{1}H NMR(499MHz,氯仿-d)δ8.50(d,J=4.9Hz,1H),8.48(s,1H),8.08(s,1H),8.05(d,J=7.8Hz,1H),7.20(dd,J=7.9,4.6Hz,1H),6.88(s,1H),5.06(d,J=7.3Hz,2H),4.56(br d,J=6.1Hz,2H),4.03-3.97(m,3H),3.94-3.80(m,2H),3.51(br s,2H),3.06-2.98(m,1H),1.31(s,9H),1.13-1.05(m,1H),0.41-0.34(m,2H),0.29-0.23(m,2H)。

[0729] 中间体89C:1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0730] 

[0731] 在50℃下,将1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(85mg,0.154mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(0.825mL,0.825mmol)在THF(5.0mL)中的混合物搅拌18小时。添加1.0N HCl水溶液(0.83mL)并且将混合物浓缩。将混合物用EtOAc(15mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(78mg,0.131mmol,79%产率)。LC/MS(2M+H):536;LC保留时间:0.96min(分析型HPLC方法3)。

[0732] 实施例89:(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)(苯基)甲酮

[0733] 在室温下,将1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(15mg,0.028mmol)在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩以给出粗1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。将材料按原样用于下一反应中。

[0734] 向1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和TEA(0.023mL,0.168mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加苯甲酰氯(3.93mg,0.028mmol)在DCM(0.10mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌1小时。将所得的混合物浓缩以给出粗1-((1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。将材料按原样用于下一反应中。

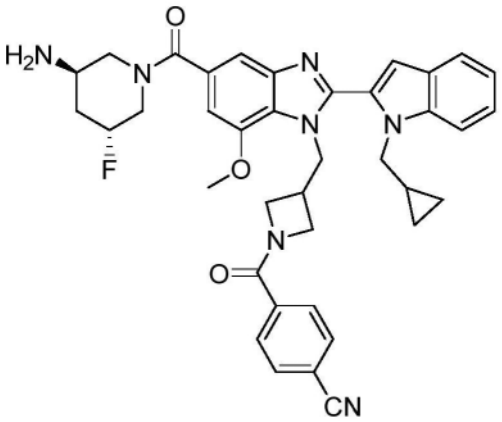
[0735] 在室温下,将1-((1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(5.94mg,0.028mmol)、BOP(12.38mg,0.028mmol)和TEA(0.023mL,0.168mmol)在DMF(3.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0736] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在13%B下保持0分钟,经20分钟13%-53%B,然后在100%B下保持6分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(10.4mg,16.4μmol,58.6%)。LC/MS(M+H):634;LC保留时间:1.61min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=4.0Hz,1H),8.06(d,J=7.8Hz,1H),7.90-7.77(m,1H),7.69(s,1H),7.46-7.35(m,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.19-7.05(m,5H),5.00(br d,J=6.6Hz,2H),4.43-4.23(m,2H),4.12-3.85(m,2H),3.76-3.55(m,2H),3.28-2.84(m,2H),2.83-2.74(m,2H),2.67-2.59(m,2H),2.19-2.01(m,1H),1.95-1.51(m,2H),1.42-1.07(m,1H),0.92-0.71(m,1H),0.23--0.11(m,4H)。

[0737] 实施例90

[0738] 4-[3-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈

[0739] 

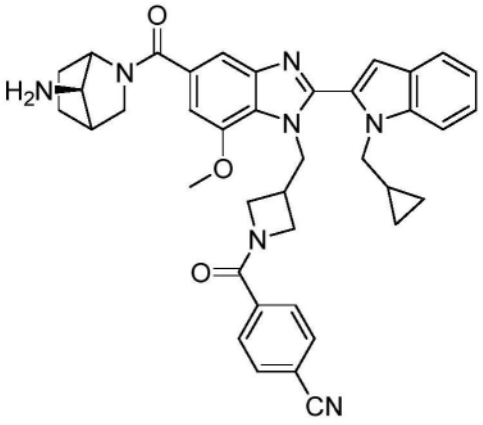
[0740] 向((3R,5R)-1-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体4B)(10mg,0.016mmol)和TEA(6.63μl,0.048mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加4-氰基苯甲酰氯(2.63mg,0.016mmol),并且将混合物在室温下搅拌60min。并且将混合物浓缩以给出粗((3R,5R)-1-(1-((1-(4-氰基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-

吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0741] 在室温下,将((3R,5R)-1-(1-((1-(4-氰基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在20%B下保持0分钟,经20分钟20%-60%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈(6.7mg,10.2μmol,63.5%)。LC/MS(M+H):660;LC保留时间:1.60min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.90-7.52(m,4H),7.39(br d,J=7.9Hz,2H),7.29-7.17(m,2H),7.07(br t,J=7.3Hz,1H),6.97(s,1H),6.80(s,1H),4.82(br d,J=6.7Hz,2H),4.52-3.72(m,7H),3.67-3.52(m,1H),3.00-2.74(m,3H),2.69-2.57(m,1H),2.15-1.99(m,1H),1.88-1.73(m,2H),1.60-0.50(m,4H),0.28--0.13(m,4H)。

[0742] 实施例91

[0743] 4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈

[0744] 

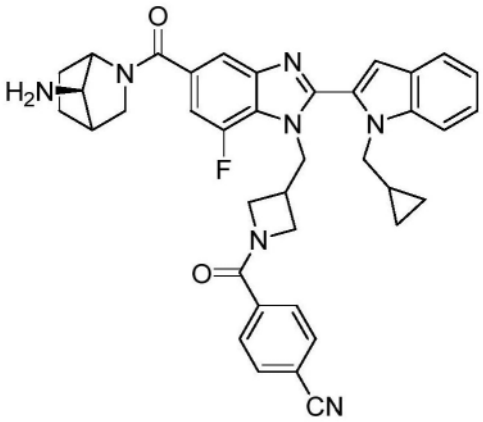
[0745] 在0℃下,向((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)和TEA(0.011mL,0.080mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加4-氰基苯甲酸(2.355mg,0.016mmol)在DCM(0.1mL)中的溶液,并且将混合物在0℃下搅拌30min。将所得混合物浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(4-氰基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0746] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(4-氰基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将

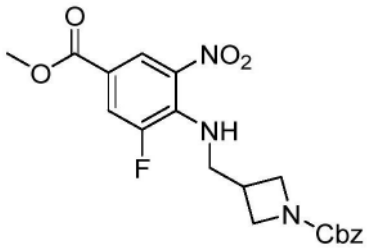
混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在17%B下保持0分钟,经20分钟17%-57%B,然后在100%B下保持6分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈(7.9mg,12.1μmol,75.5%)。LC/MS(2M+H):654;LC保留时间:1.06min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.88-7.50(m,4H),7.44-7.17(m,4H),7.09-7.01(m,1H),6.98-6.79(m,2H),4.80(br s,2H),4.35-3.75(m,6H),3.73-3.36(m,2H),3.13-2.73(m,4H),2.67-2.57(m,2H),2.20-1.51(m,3H),1.43-0.66(m,3H),0.27-0.09(m,2H),0.06--0.13(m,2H)。

[0747] 实施例92

[0748] 4-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)苯甲腈

[0749] 

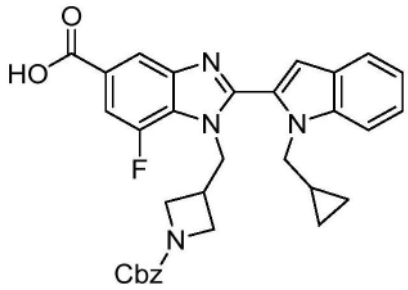
[0750] 中间体92A:3-(((2-氟-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[0751] 

[0752] 在室温下,将4-氯-3-氟-5-硝基苯甲酸甲酯(600mg,2.57mmol)、3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(566mg,2.57mmol)和碳酸钾(1065mg,7.71mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌3天。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈浅棕色胶状物的3-(((2-氟-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(1.02mg,2.322μmol,0.090%产率)。LC/MS(M+H):418;LC保留时间:1.00min(分析型HPLC方法3)。

[0753] 中间体92B:1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲

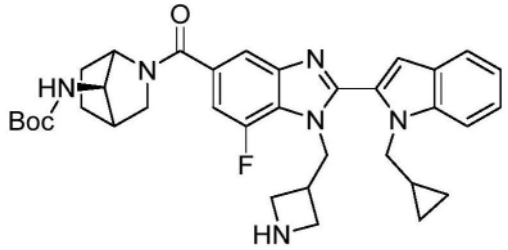
基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0754] 

[0755] 向3-(((2-氟-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(60mg,0.144mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(28.6mg,0.144mmol)在EtOH(3.0mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(75mg,0.431mmol)在水(1.5mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌18小时。混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和氯化钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯。LC/MS(M+H):567;LC保留时间:1.12min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0756] 在50℃下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1.0M氢氧化钠水溶液(0.719mL,0.719mmol)在THF(5.0mL)中的混合物搅拌18小时。添加1.0N HCl水溶液(0.72mL)并且将混合物浓缩。将混合物用EtOAc(15mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(66mg,0.107mmol,74.8%产率)。LC/MS(M+H):553;LC保留时间:1.59min(分析型HPLC方法4)。

[0757] 中间体92C:((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0758] 

[0759] 在室温下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(66mg,0.119mmol)、((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(25.4mg,0.119mmol)、BOP(52.8mg,0.119mmol)和TEA(0.083mL,0.597mmol)在DMF(3.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度)以给出3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯。LC/MS(M+H):

747;LC保留时间:1.08min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0760] 在1atm的氢气下,将3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯和10%钯碳(12.71mg,0.012mmol)在MeOH(5.0mL)中的混合物氢化18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.088mmol,73.8%产率)。LC/MS(M+H):613;LC保留时间:0.77min(分析型HPLC方法3)。

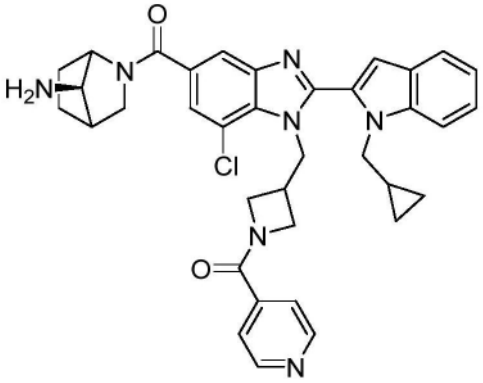
[0761] 实施例92:4-(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)苯甲腈

[0762] 向((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)和TEA(0.011mL,0.082mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加4-氰基苯甲酰氯(2.70mg,0.016mmol)在DCM(0.10mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌30min。并且将混合物浓缩以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(4-氰基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

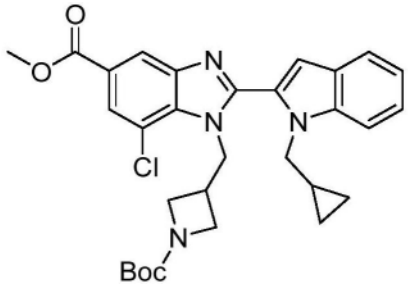
[0763] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(4-氰基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-氟-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在19%B下保持0分钟,经20分钟19%-59%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-氟-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈(6mg,9.3μmol,58.4%)。LC/MS(2M+H):642;LC保留时间:1.59min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.84-7.45(m,5H),7.34-7.25(m,2H),7.23-7.09(m,2H),7.06-6.94(m,2H),4.87-4.58(m,2H),4.36-3.83(m,4H),3.63-3.27(m,2H),3.11-2.82(m,2H),2.79-2.69(m,1H),2.64-2.53(m,1H),2.14-1.44(m,4H),1.37-0.61(m,3H),0.22-0.21(m,4H)。

[0764] 实施例93

[0765] (3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮

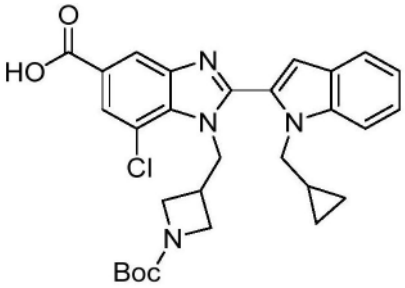
[0766] 

[0767] 中间体93A:1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0768] 

[0769] 向3-(((2-氯-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.125mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(24.92mg,0.125mmol)在EtOH(3.0mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(65.3mg,0.375mmol)在水(1.500mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌18小时。将所得的混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和的氯化钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯。LC/MS(M+H):549;LC保留时间:1.17min(分析型HPLC方法3)。

[0770] 中间体93B:1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0771] 

[0772] 在50℃下,将1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1.0M氢氧化钠水溶液(0.625mL,0.625mmol)在THF(5.0mL)中的混合物搅拌18小时。添加1.0N HCl水溶液(0.63mL)并且将混合物浓缩。将混合物用EtOAc(15mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(50mg,0.084mmol,67.3%产率)。LC/MS(M+

H):535;LC保留时间:1.64min(分析型HPLC方法4)。

[0773] 实施例93:(3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)(吡啶-4-基)甲酮

[0774] 在室温下,将1-((1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(16mg,0.030mmol)在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩以给出粗1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。将材料按原样用于下一反应中。

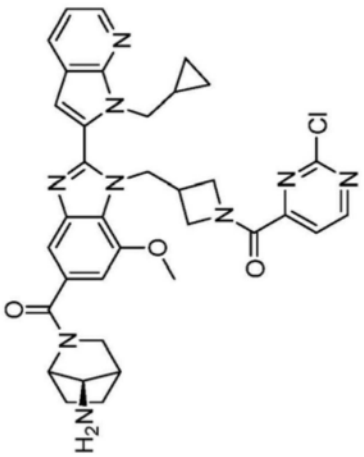
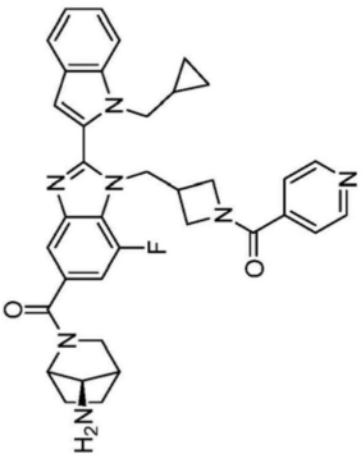
[0775] 向1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸和TEA(0.025mL,0.179mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中添加异烟酰氯(4.23mg,0.030mmol)在DCM(0.10mL)中的溶液,并且将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物浓缩以给出粗7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-((1-异烟酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。将材料按原样用于下一反应中。

[0776] 在室温下,将7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-((1-异烟酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(6.35mg,0.030mmol)、BOP(13.23mg,0.030mmol)和TEA(0.025mL,0.179mmol)在DMF(3.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-((1-异烟酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

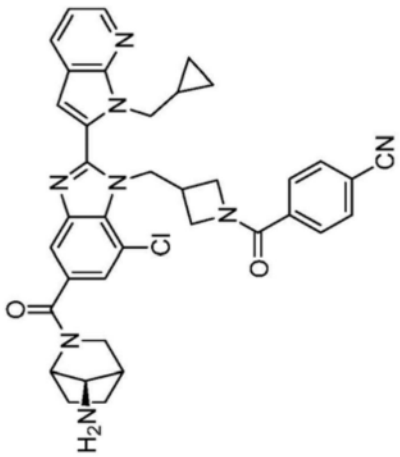
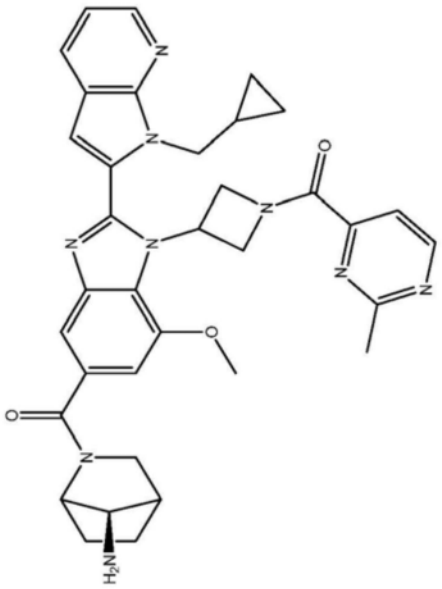
[0777] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(7-氯-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-((1-异烟酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在22%B下保持0分钟,经25分钟22%-44%B,然后在100%B下保持2分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-{7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(8.9mg,14μmol,46.8%)。LC/MS(M+H):634;LC保留时间:1.39min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.37-8.28(m,2H),7.82-7.49(m,4H),7.38-7.14(m,2H),7.06-6.91(m,3H),4.98-4.78(m,2H),4.28-3.80(m,4H),3.59-3.29(m,2H),3.08-2.81(m,2H),2.76-2.68(m,2H),2.62-2.51(m,2H),2.09-1.43(m,4H),1.35-0.62(m,3H),0.22--0.18(m,4H)。

[0778] 如针对实施例88至93给出的一般程序所述制备表2中的实施例94至193。

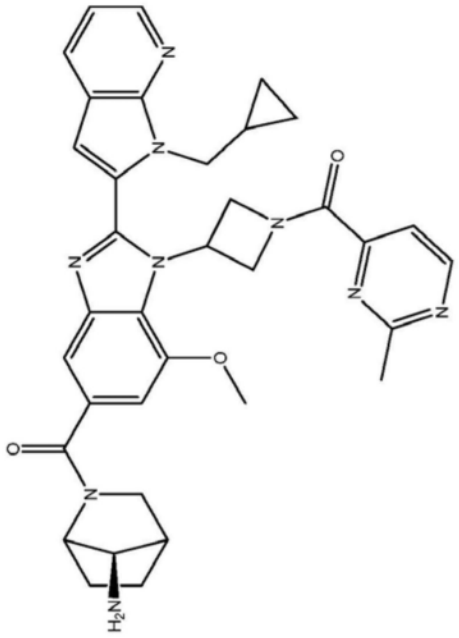
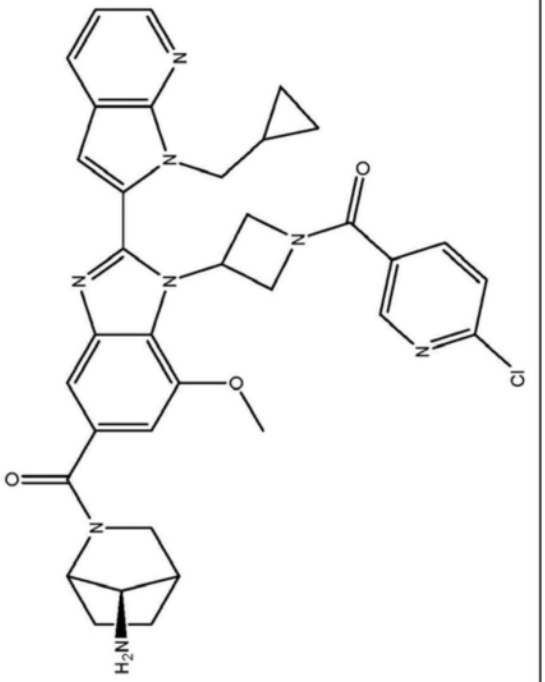
[0779] 表 2

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
94		(1R,4R,7R)-2-{1-[1-(2-氯嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.28	2	652
95		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-氟-1-{[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.08	2	618

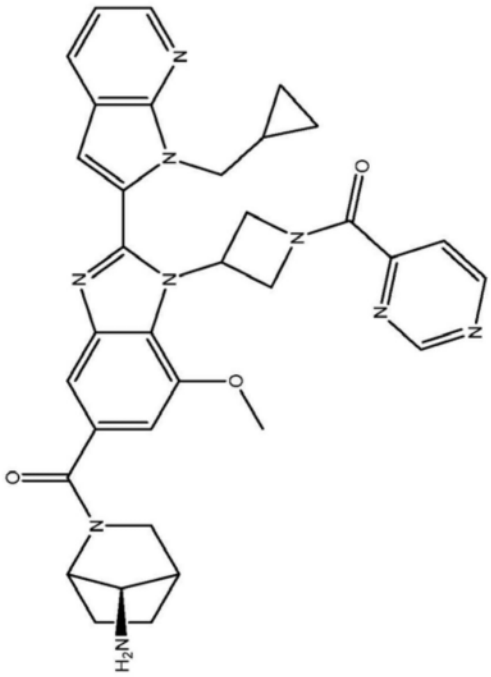
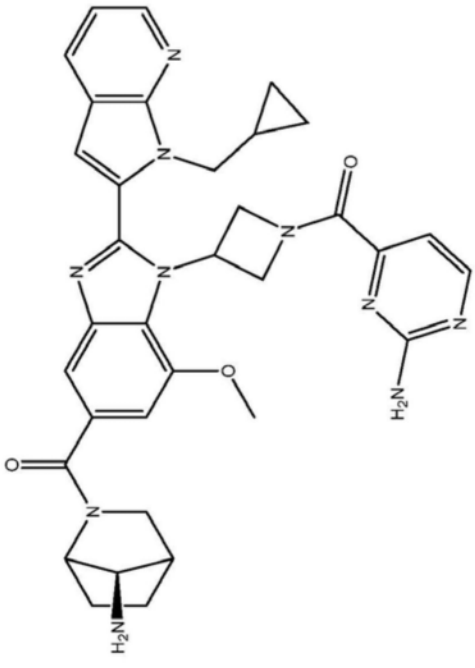
[0780]

96		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.35	2	659
97		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(2-甲基嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.29	1	632

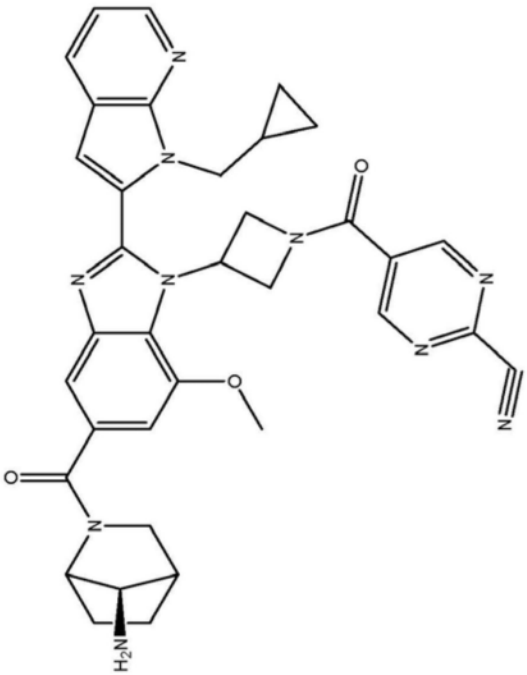
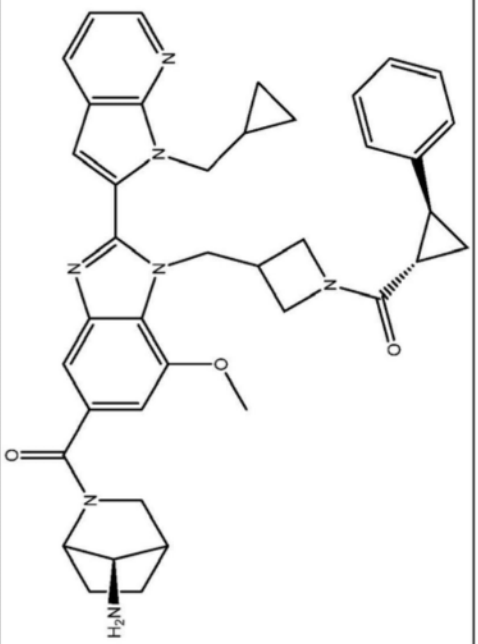
[0781]

98		(1R,4R,7R)-2-{1-[1-(2-氯吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.35	1	651
99		(1R,4R,7R)-2-{1-[1-(6-氯吡啶-3-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.41	1	651

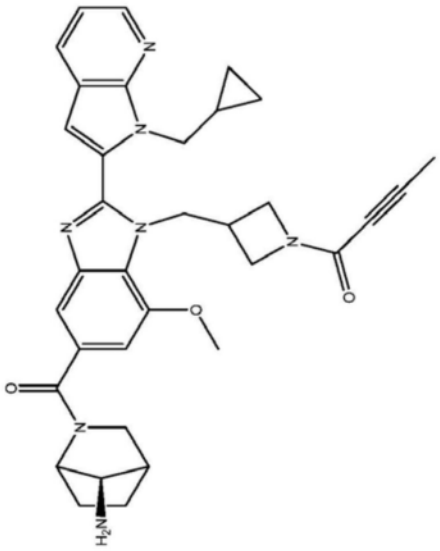
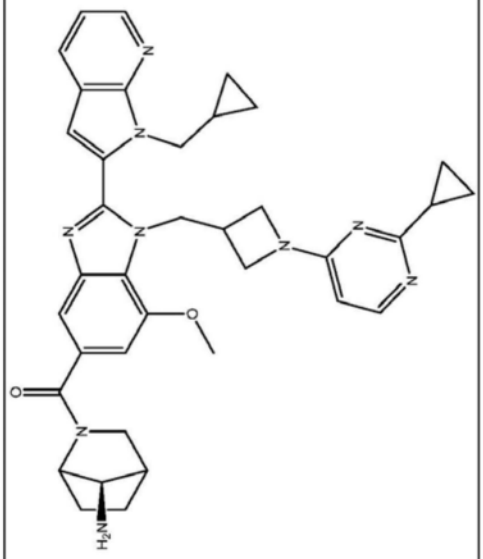
[0782]

100		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.09	2	618
101		(1R,4R,7R)-2-{1-[1-(2-氨基嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.18	1	633

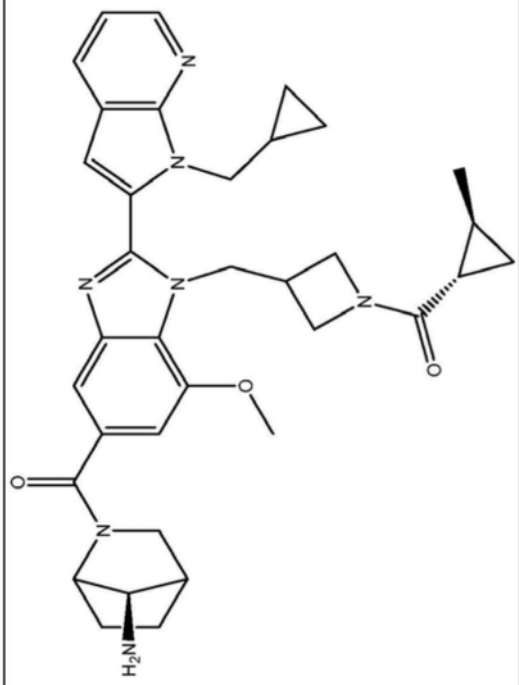
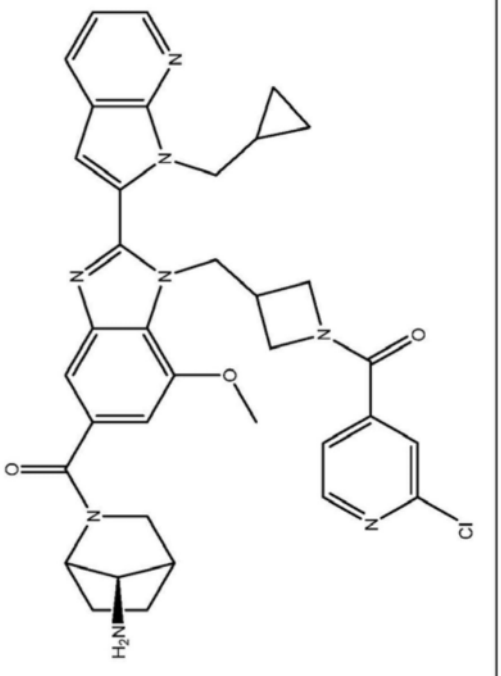
[0783]

102		5-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-羰基}氮杂环丁烷-1-羰基)嘧啶-2-甲腈	1.24	2	643
103		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-({1-[(1S,2S)-2-苯基环丙烷羰基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.44	2	670

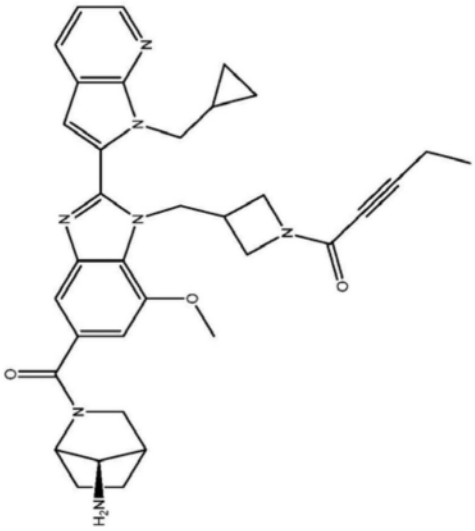
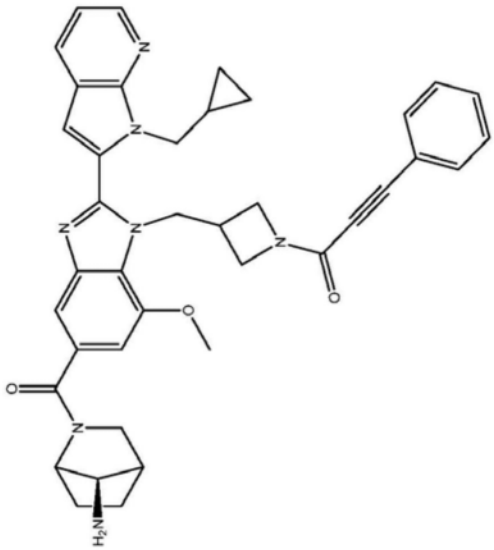
[0784]

104		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]丁-2-炔-1-酮	1.52	1	592
105		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2-环丙基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.45	1	644

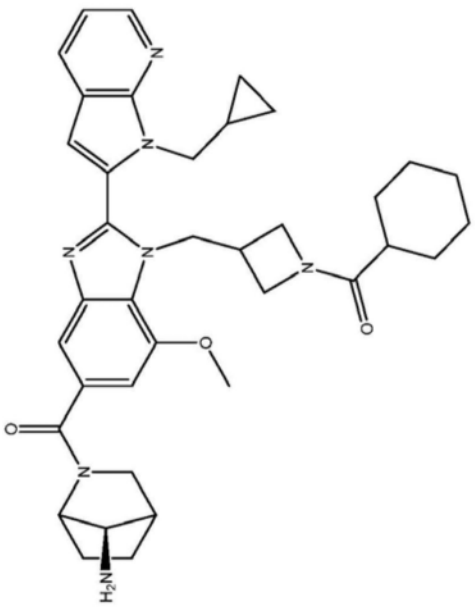
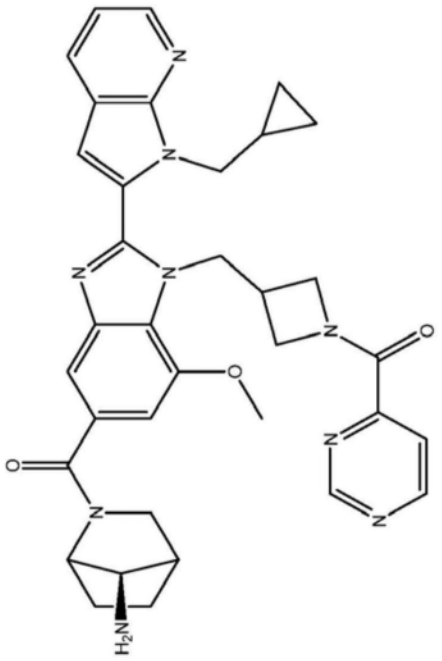
[0785]

106		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-({1-[(1S,2S)-2-甲基环丙烷羰基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.37	2	608
107		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(2-氯吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.38	1	665

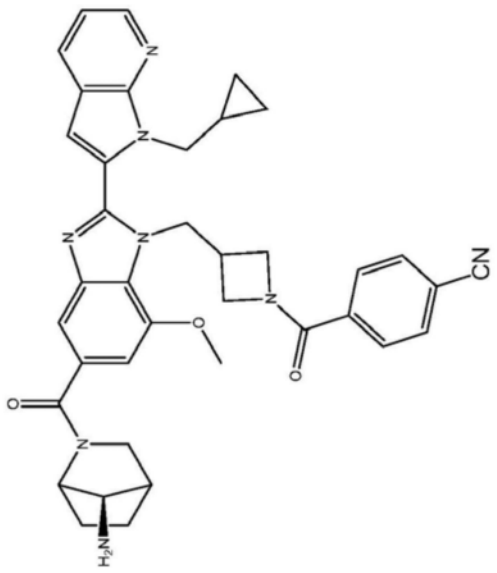
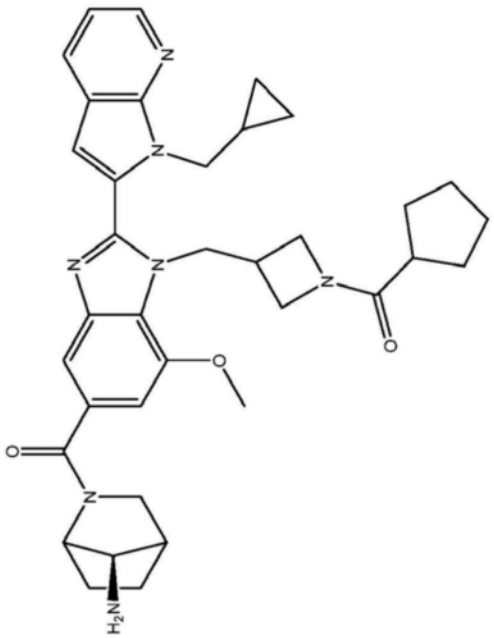
[0786]

108		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2-炔-1-酮	1.48	1	606
109		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-3-苯基丙-2-炔-1-酮	1.63	2	654

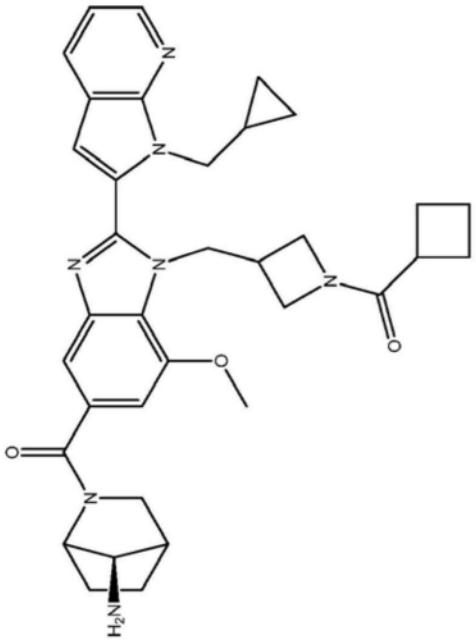
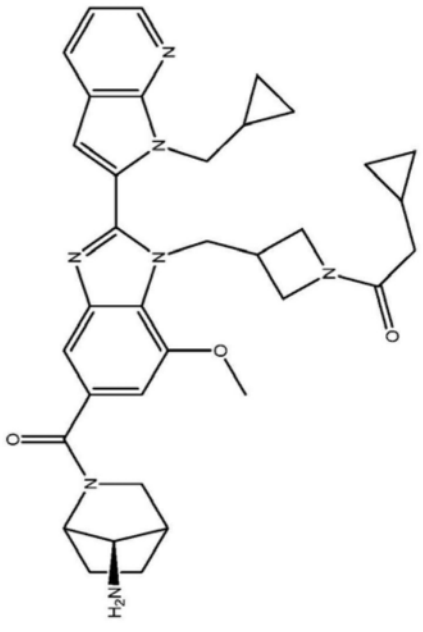
[0787]

110		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-环己烷羰基-氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.41	2	636
111		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.15	1	632

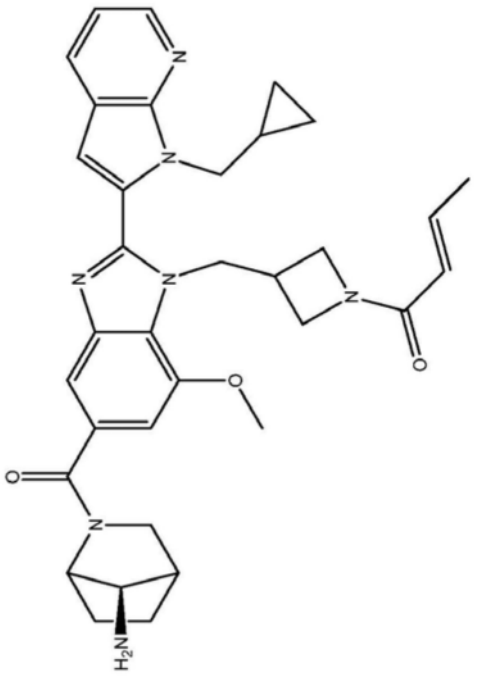
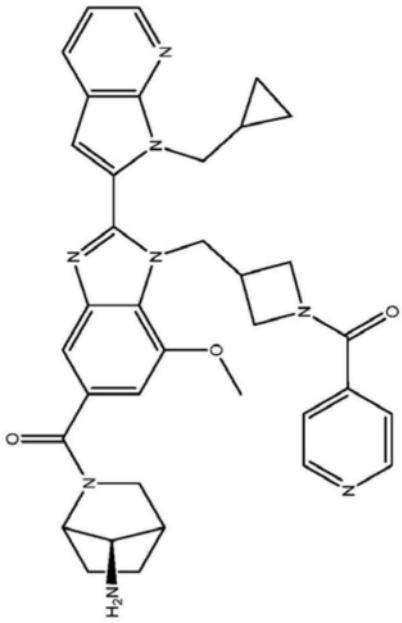
[0788]

112		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.48	1	655
113		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-环戊烷羰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.55	1	644

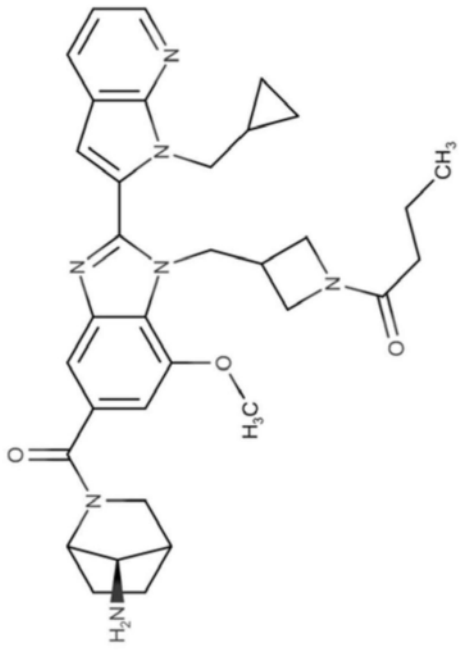
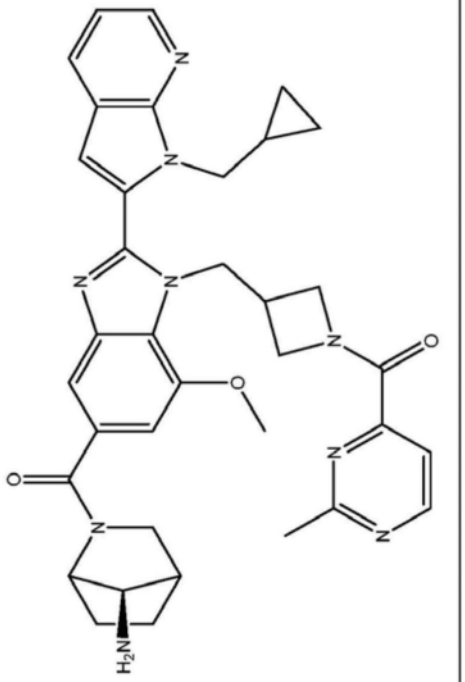
[0789]

114		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-环丁烷羰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.47	1	608
115		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2-环丙基乙-1-酮	1.43	1	608

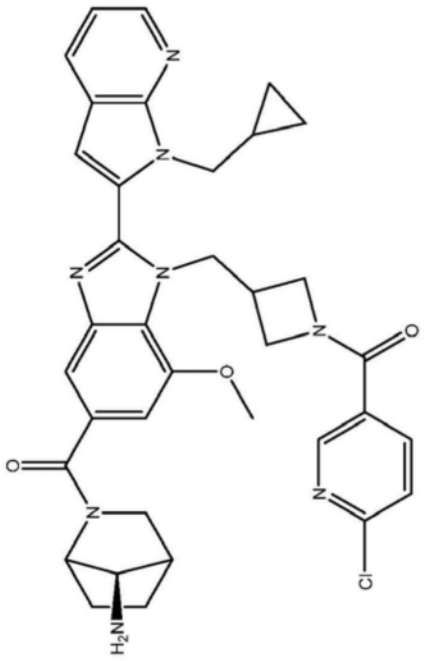
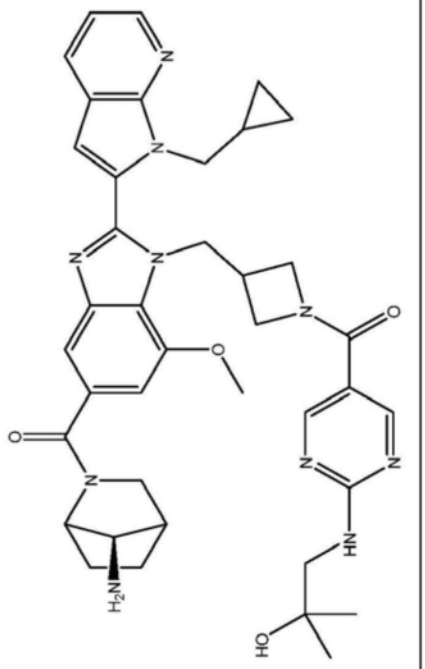
[0790]

116		(2E)-1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]丁-2-烯-1-酮	1.36	2	594
117		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.9	2	631

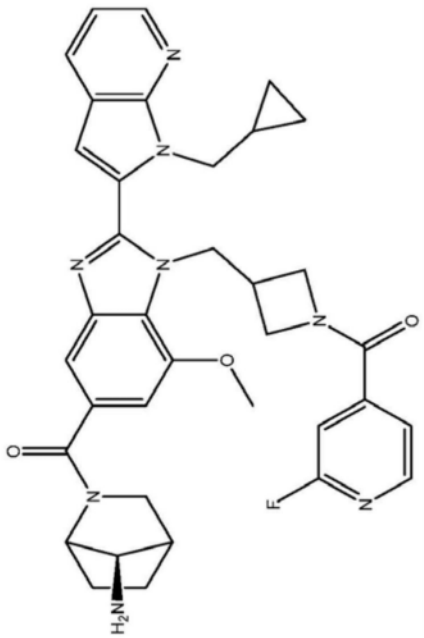
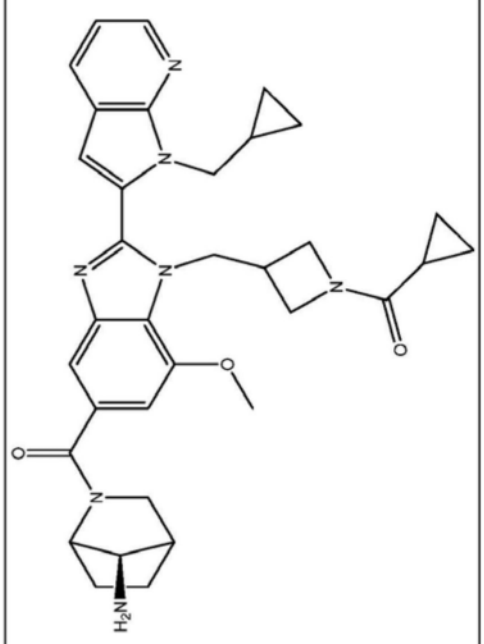
[0791]

118		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]丁-1-酮	1.27	596
119		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.26	646

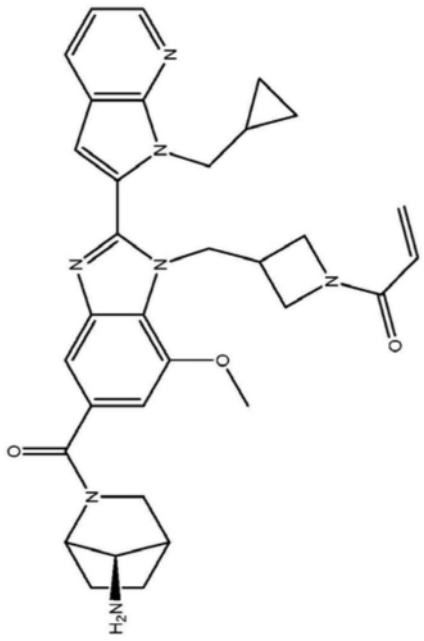
[0792]

120		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(6-氯吡啶-3-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.37	1	664
121		1-({5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]嘧啶-2-基}氨基)-2-甲基丙-2-醇	1.04	2	719

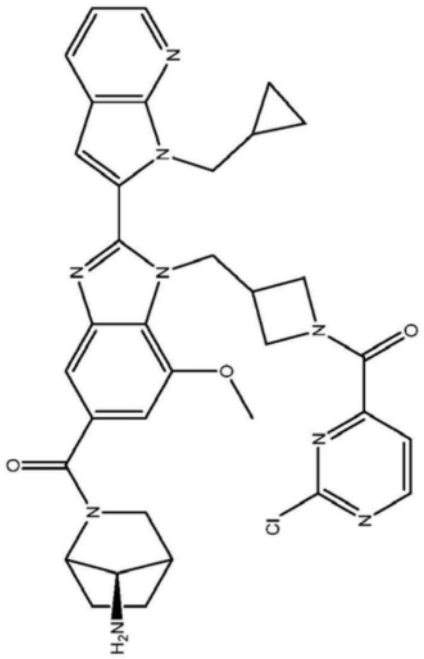
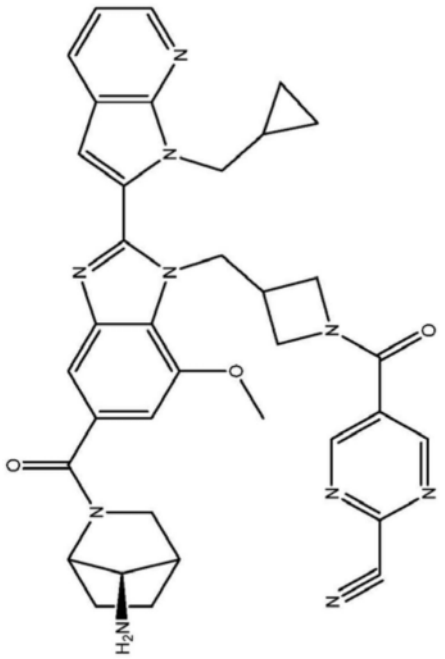
[0793]

122		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2-氟吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.14	2	649
123		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-环丙烷羰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.38	1	594

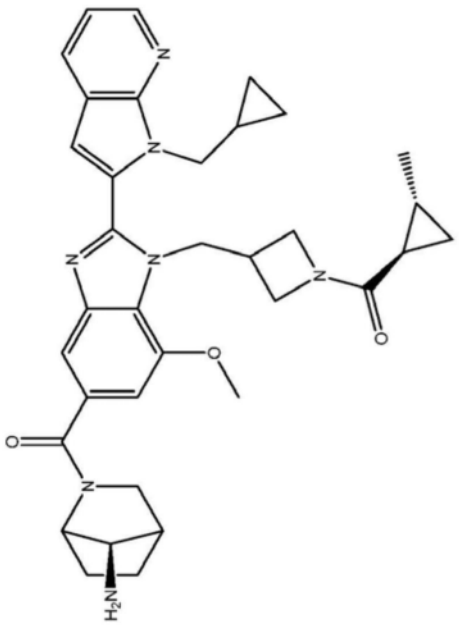
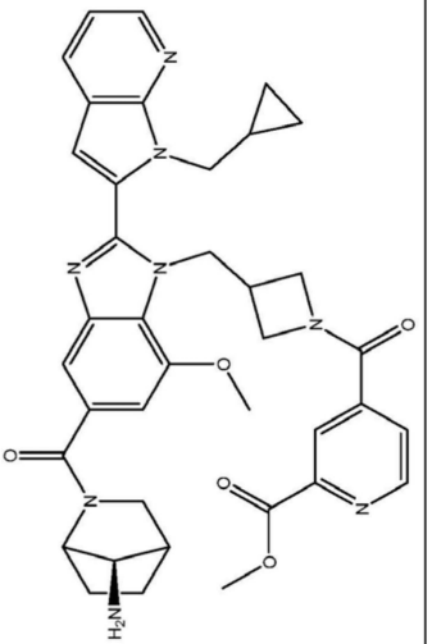
[0794]

124		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]丙-2-烯-1-酮	1.28	1	580
125		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(2-氨基嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.95	2	647

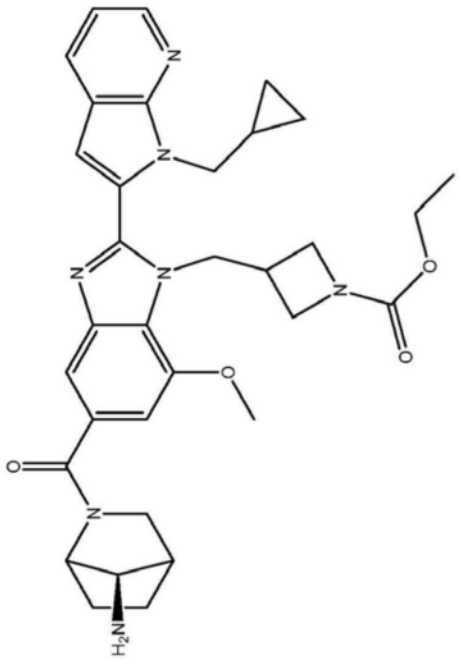
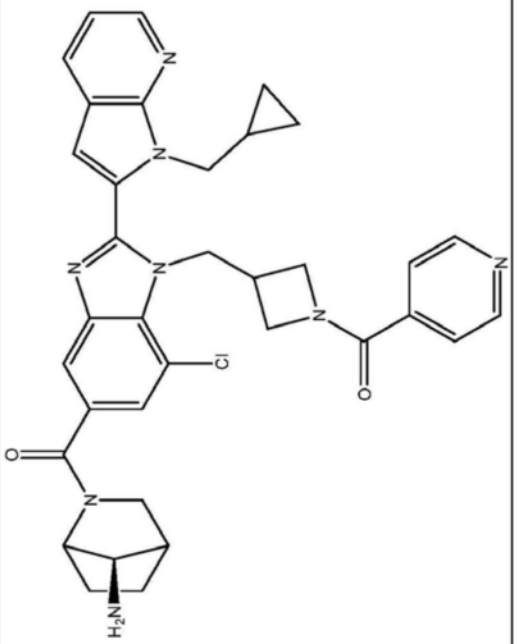
[0795]

126		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(2-氯嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.24	2	666
127		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]嘧啶-2-甲腈	1.19	2	657

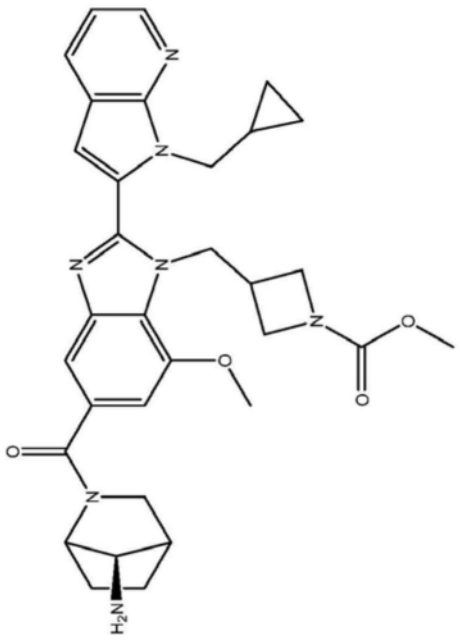
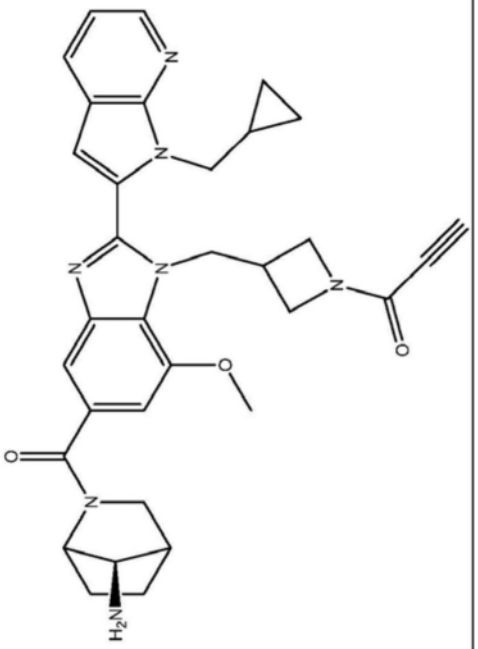
[0796]

128		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-({1-[(1R,2R)-2-甲基环丙烷羰基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.48	1	608
129		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡啶-2-甲酸甲酯	1.12	1	689

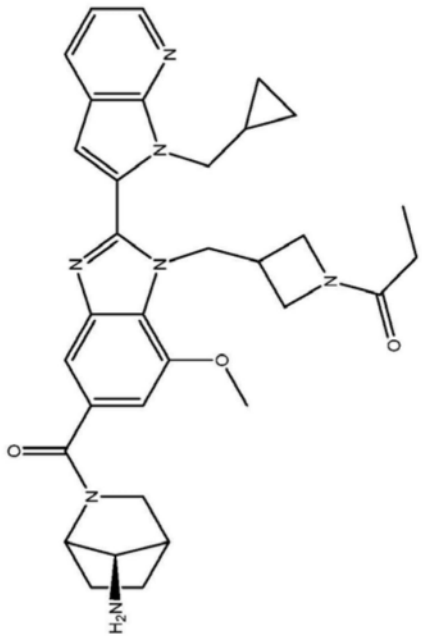
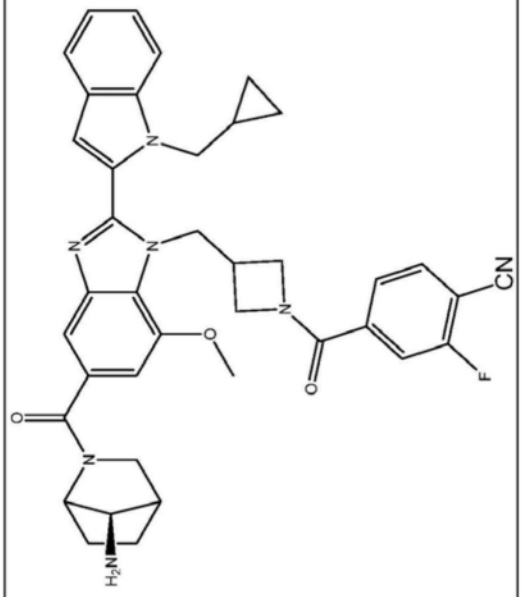
[0797]

130		3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸乙酯	1.37	1	598
131		(1R,4R,7R)-2-{7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.07	2	635

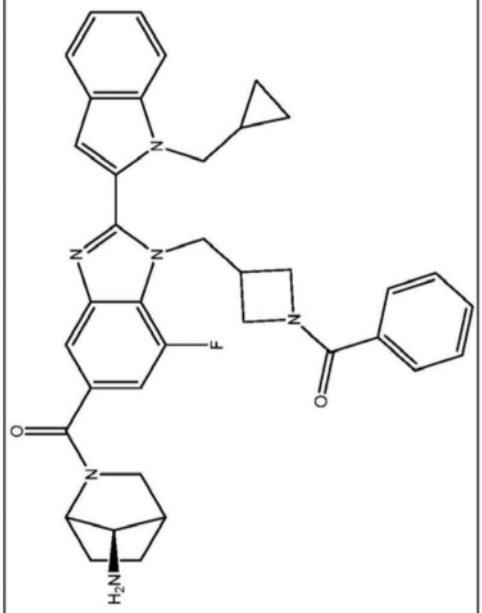
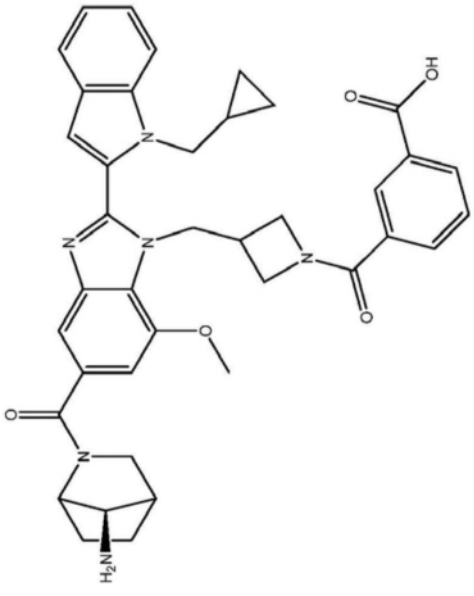
[0798]

132		3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯	1.39	1	584
133		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]丙-2-炔-1-酮	1.25	1	578

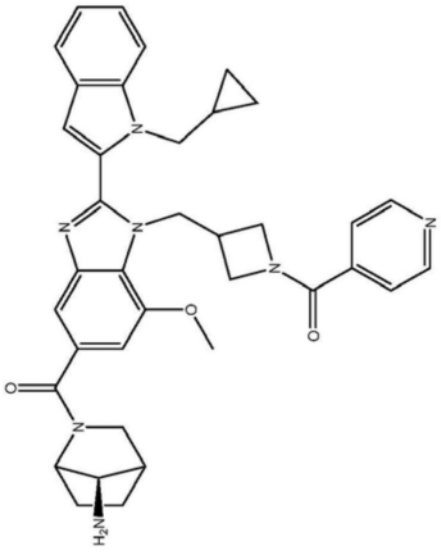
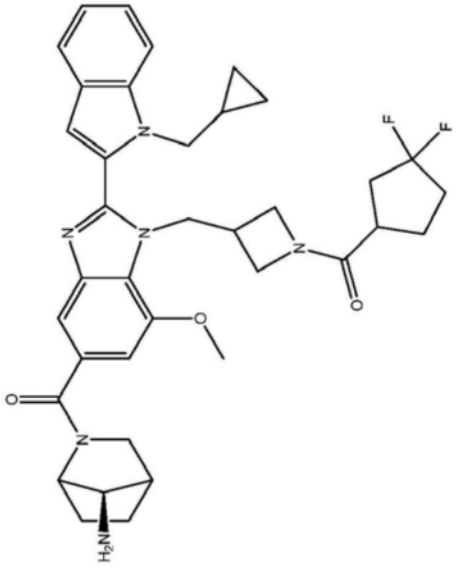
[0799]

134		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-酮	1.17	1	582
135		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-2-氟苯甲腈	1.72	1	672

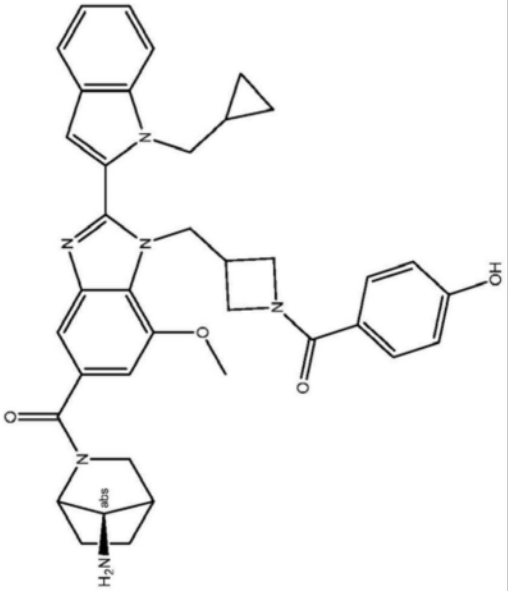
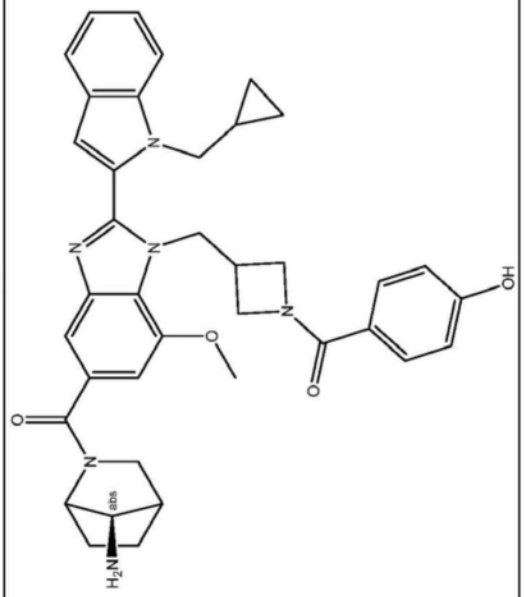
[0800]

136		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-氟-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.7	1	617
137		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲酸	1.22	1	673

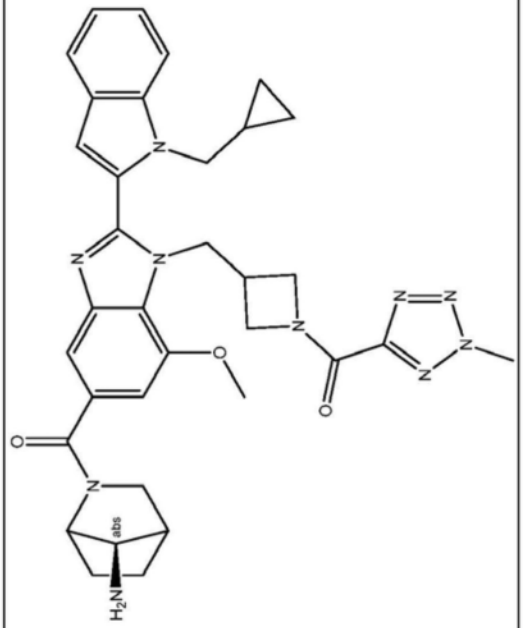
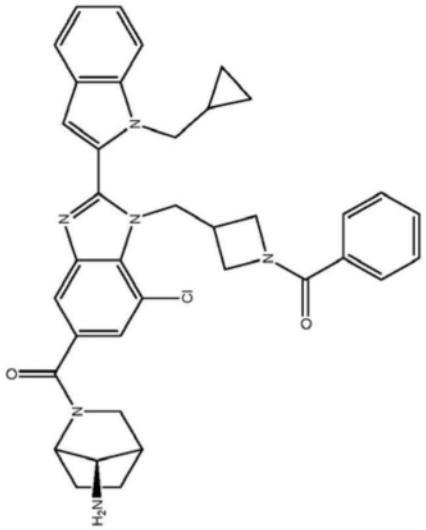
[0801]

138		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.46	1	630
139		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(3,3-二氟环戊烷羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.8	1	657

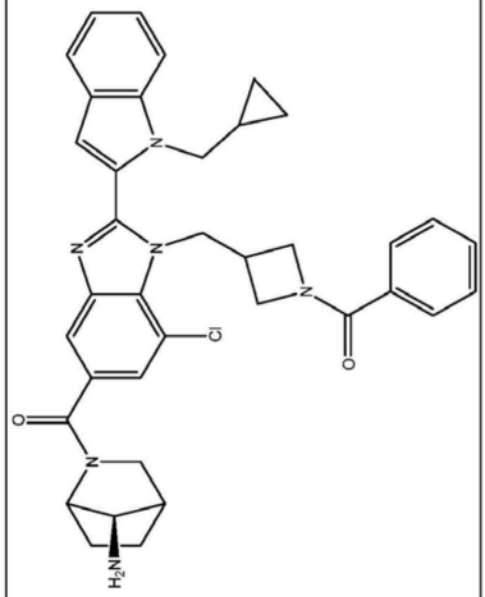
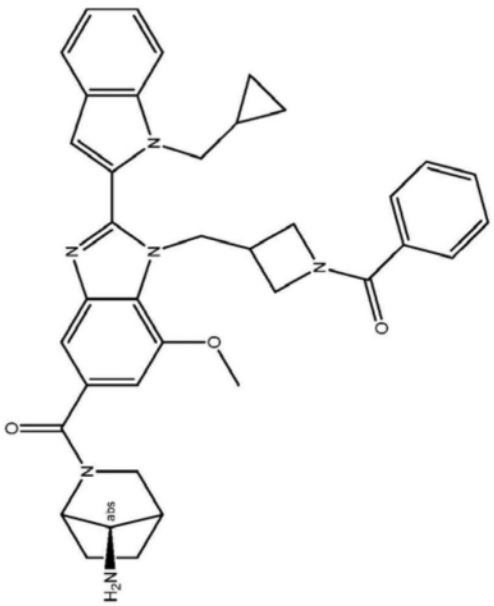
[0802]

140		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯酚	1.5	1	645
141		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.56	1	654

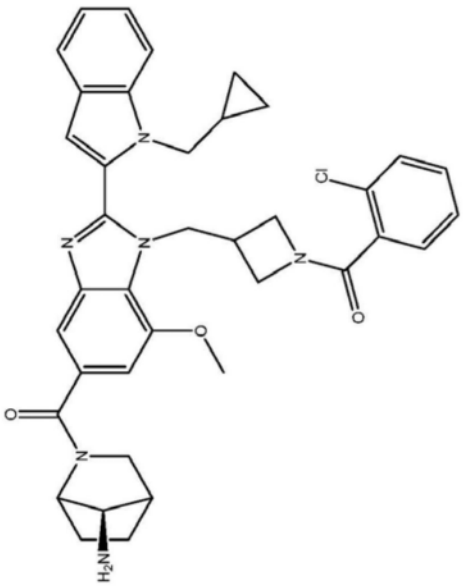
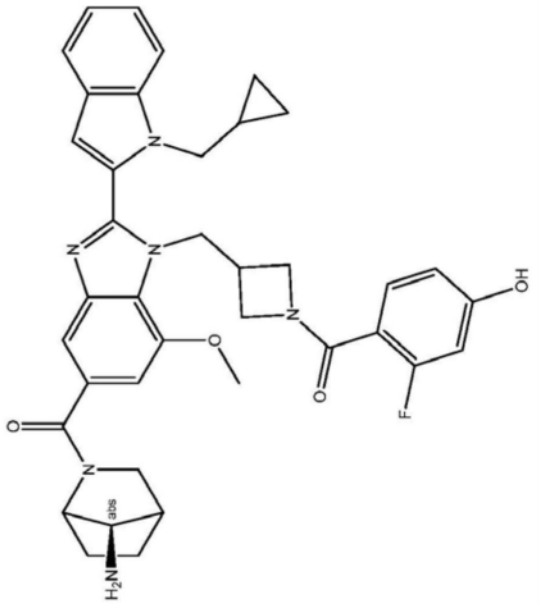
[0803]

142		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.47	1	635
143		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.63	2	633

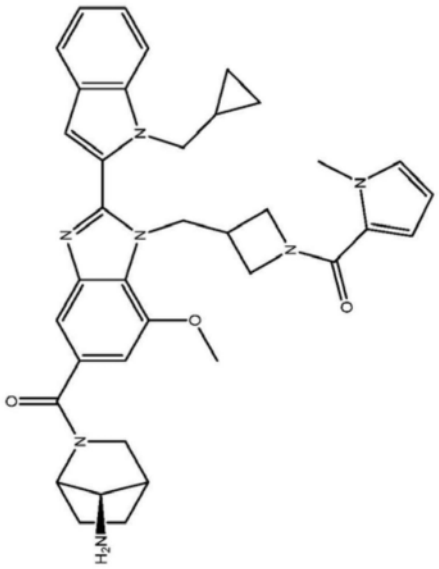
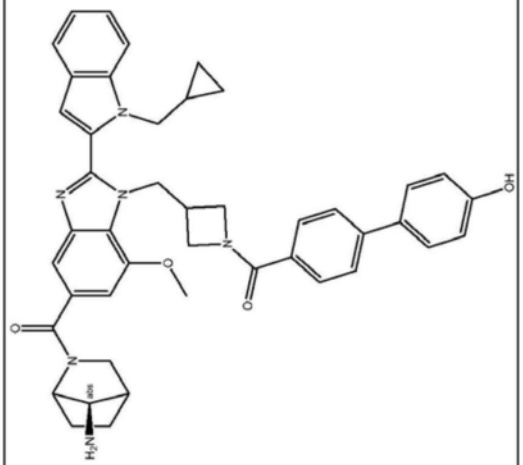
[0804]

144		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-环戊烷羰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.64	1	621
145		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.57	2	629

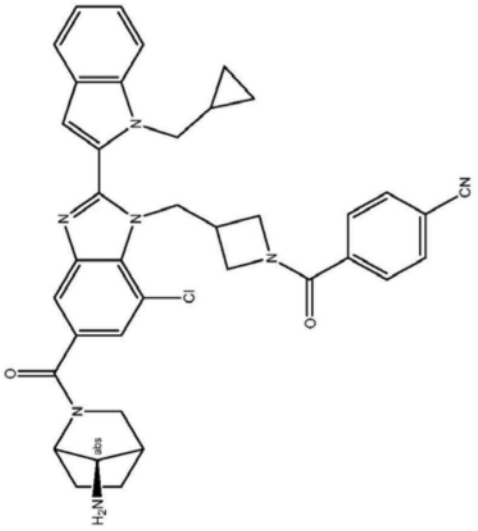
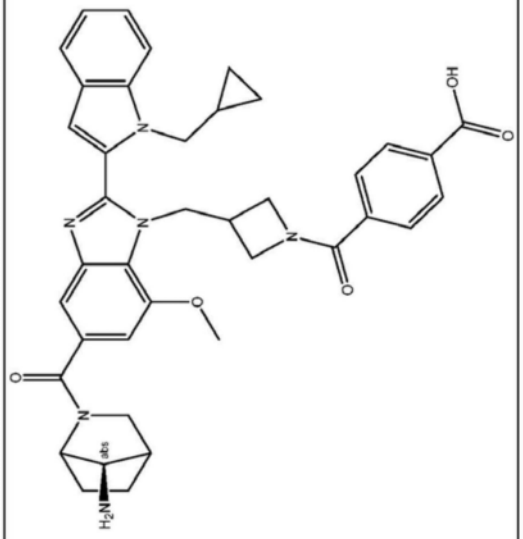
[0805]

146		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(2-氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.6	2	663
147		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-3-氟苯酚	1.54	1	663

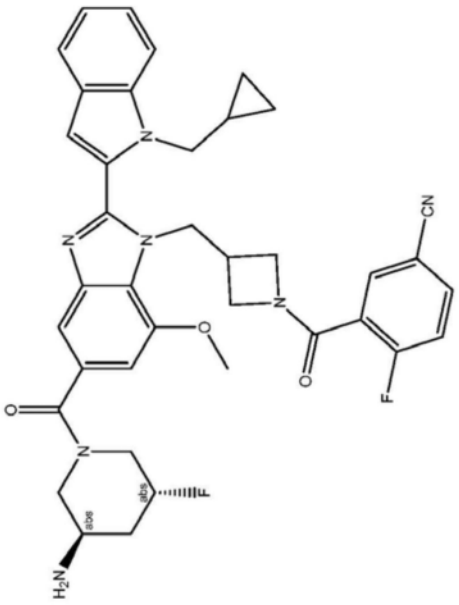
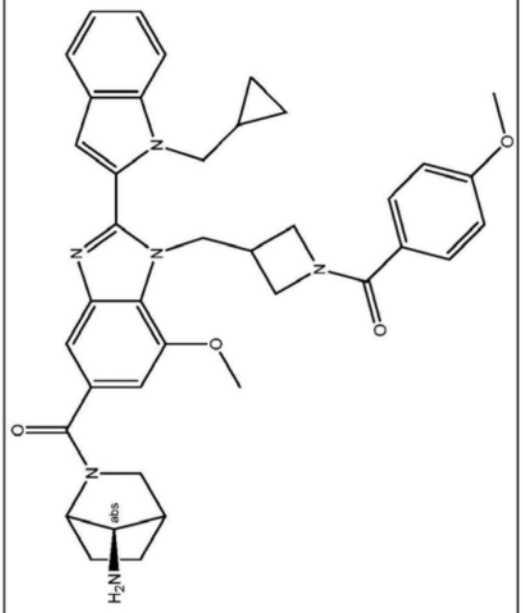
[0806]

148		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(1-甲基-1H-吡咯-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.64	1	632
149		4'-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-[1,1'-联苯基]-4-醇	1.73	1	721

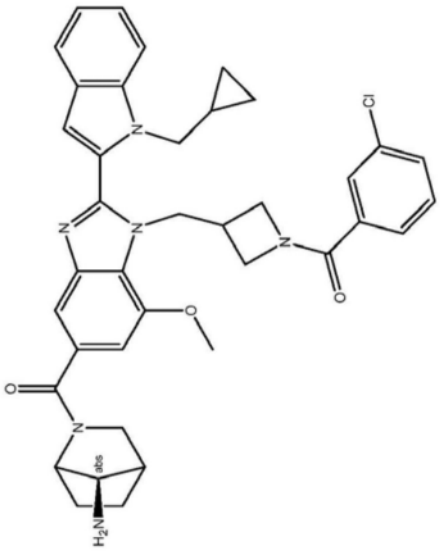
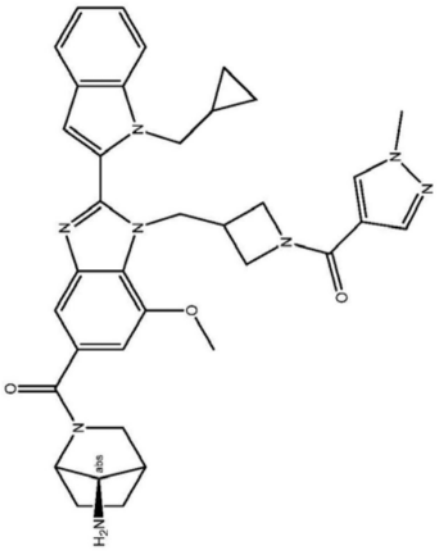
[0807]

150		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.63	1	658
151		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲酸	1.12	1	673

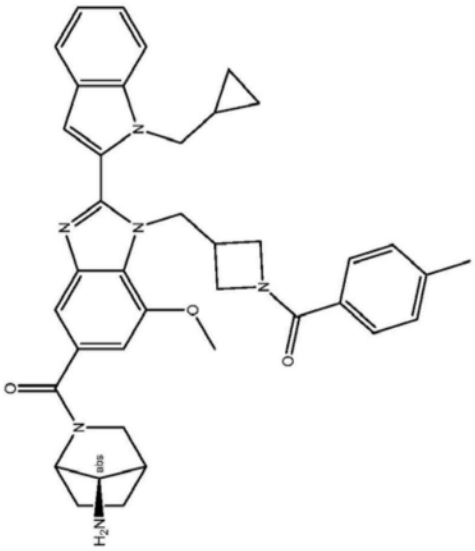
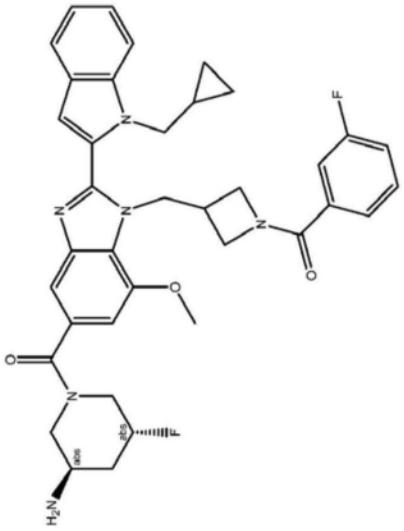
[0808]

152		3-[3-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟吡咯-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-4-氟苯甲腈	1.59	2	678
153		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(4-甲氧基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.7	1	681

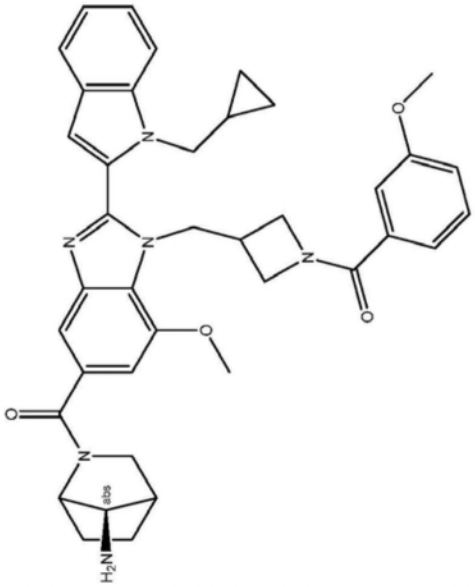
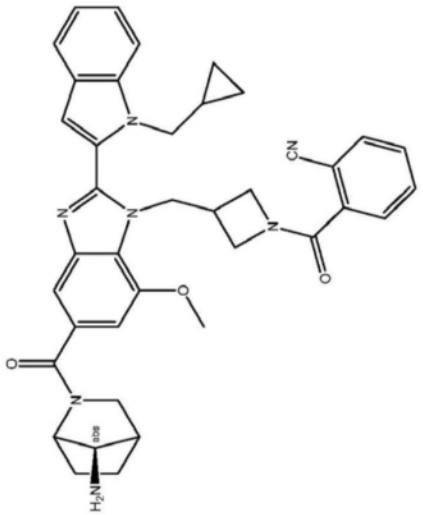
[0809]

154		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(3-氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.7	2	663
155		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.31	1	633

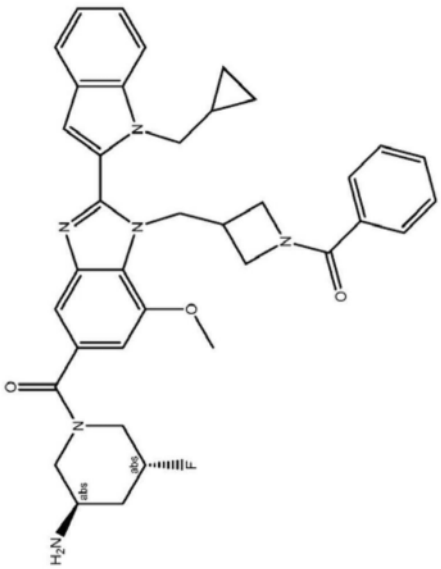
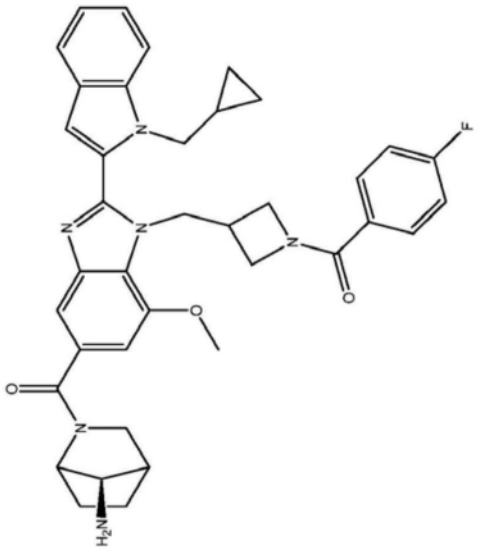
[0810]

156		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(4-甲基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.65	2	643
157		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(3-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.76	1	652

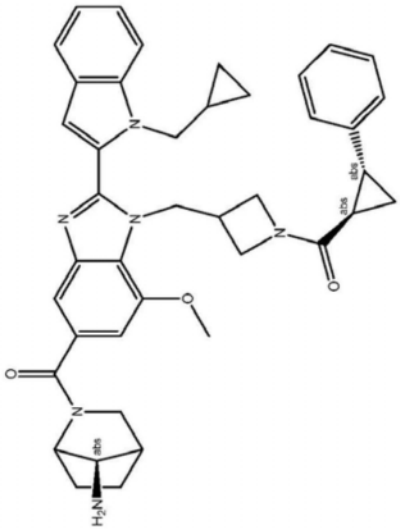
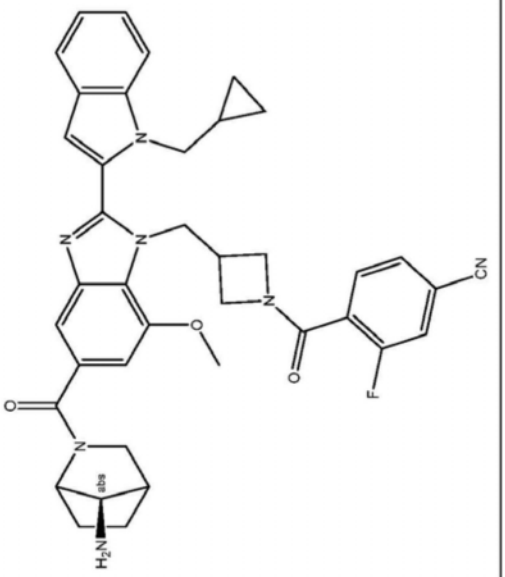
[0811]

158		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(3-甲氧基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.73	1	681
159		2-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.55	1	654

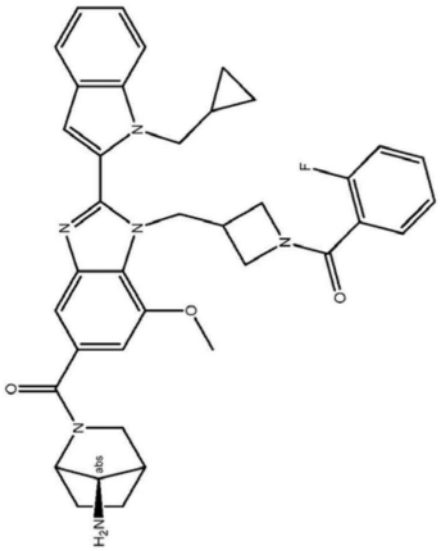
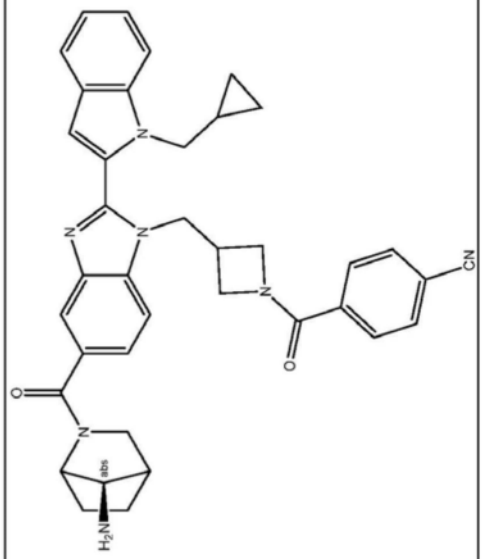
[0812]

160		(3R,5R)-1-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.71	1	635
161		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(4-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.76	1	647

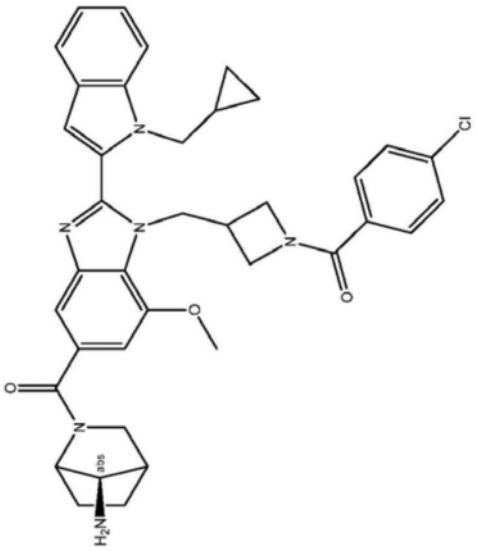
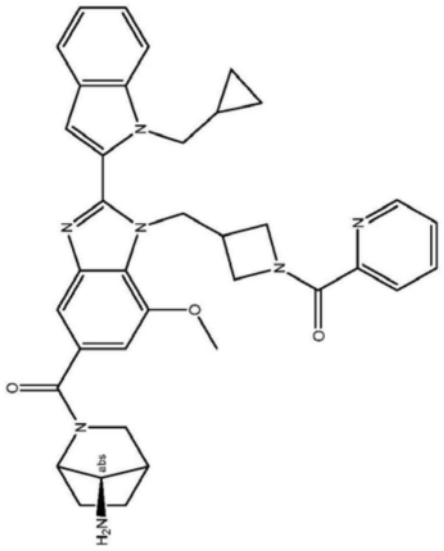
[0813]

162		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-({1-[(1R,2R)-2-苯基环丙烷羰基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.95	1 669
163		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-3-氟苯甲腈	1.67	1 672

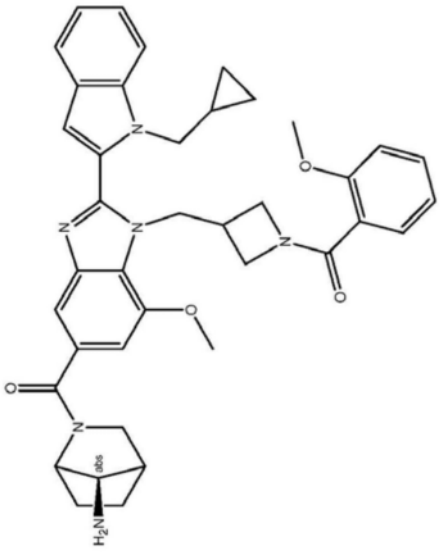
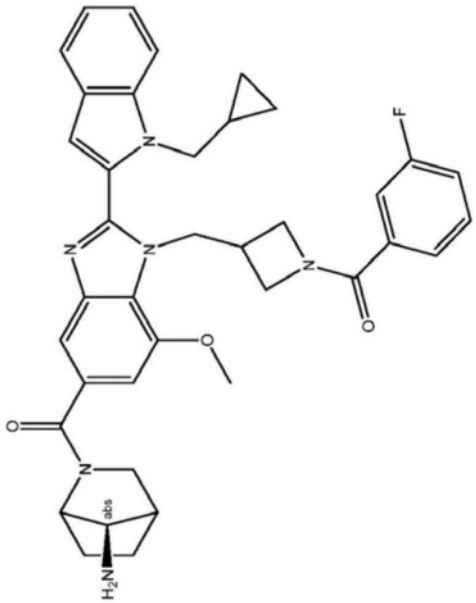
[0814]

164		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.45	2	647
165		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.39	2	624

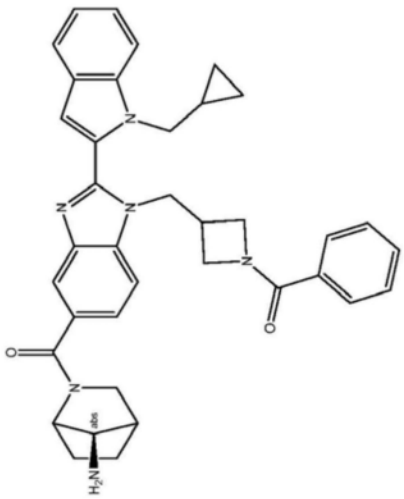
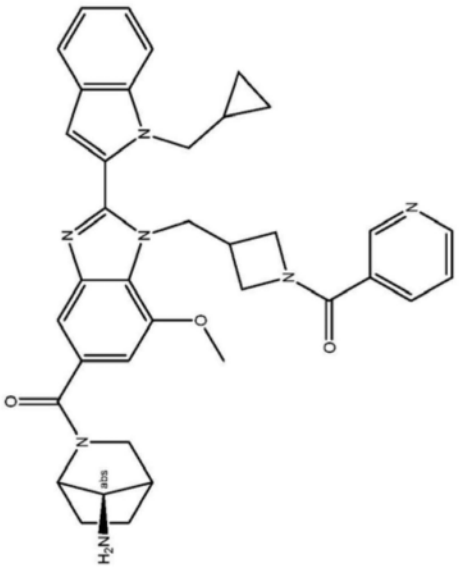
[0815]

166		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(4-氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.71	2	663
167		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.46	1	630

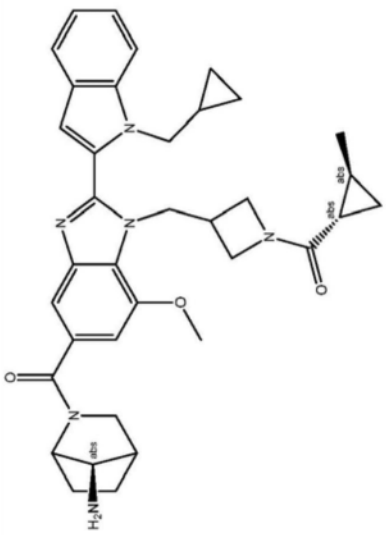
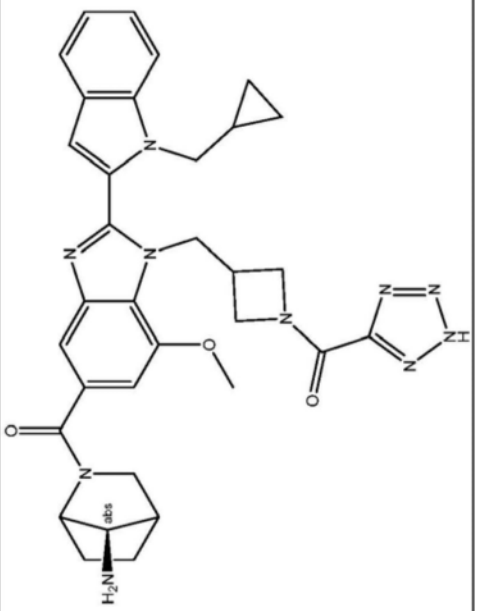
[0816]

168		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.44	2	659
169		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(3-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.62	2	647

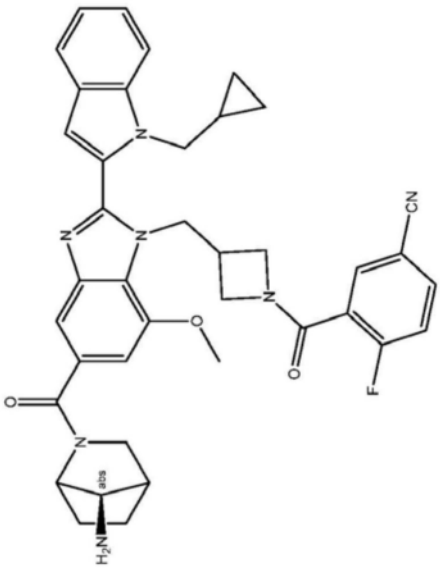
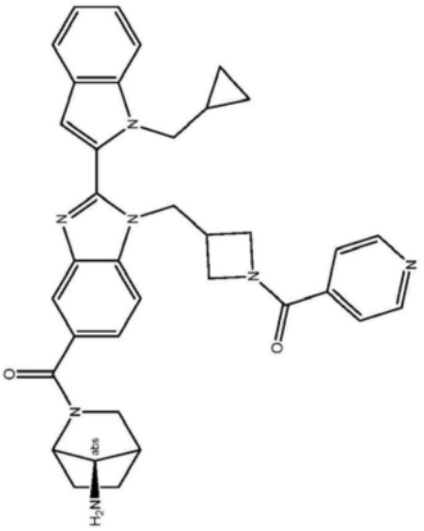
[0817]

170		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.58	1	599
171		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-3-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.37	1	630

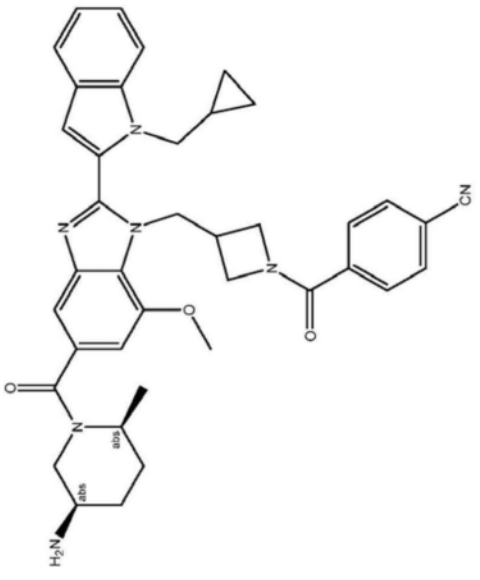
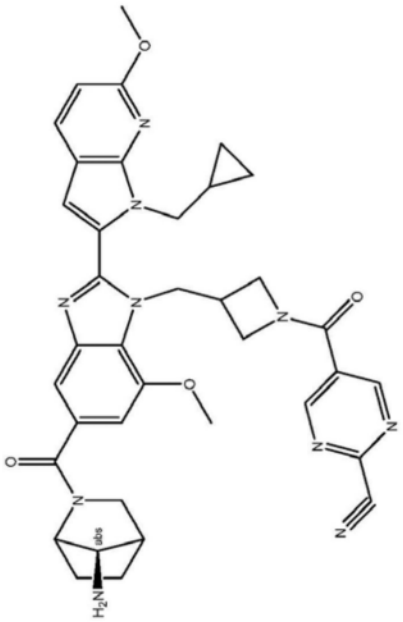
[0818]

172		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-({1-[(1S,2S)-2-甲基环丙烷羰基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.67	607
173		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2H-1,2,3,4-四唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	621

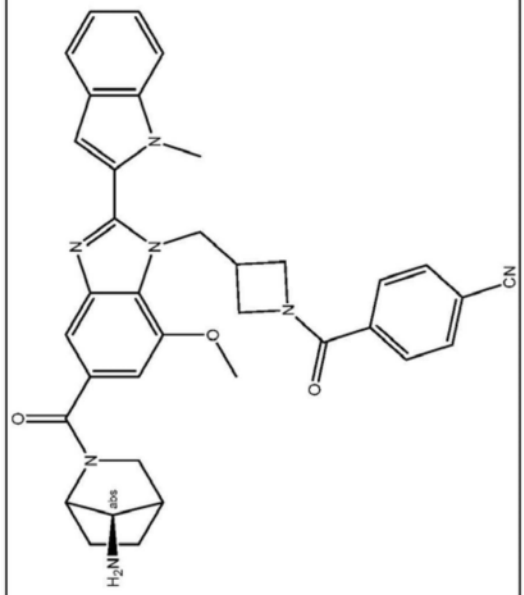
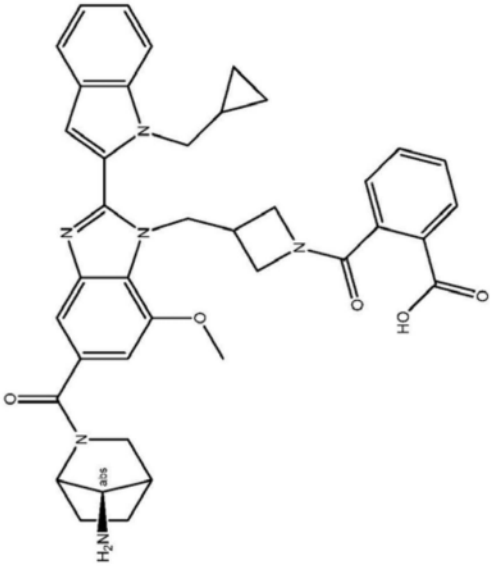
[0819]

174		3-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-4-氟苯甲腈	1.55	2	672
175		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.18	2	600

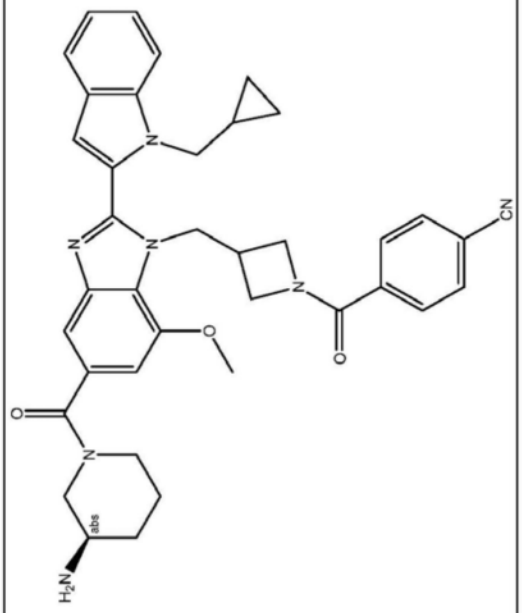
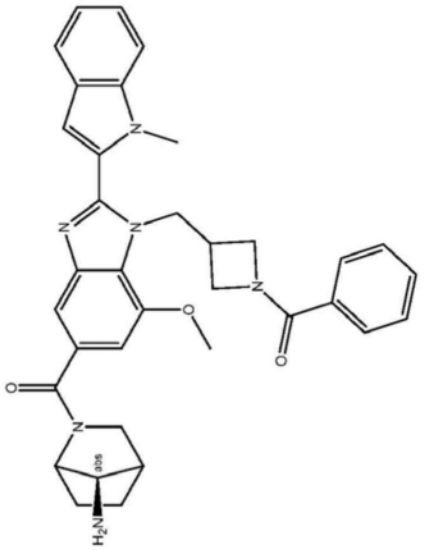
[0820]

176		4-[3-({5-[(2S,5R)-5-氨基-2-甲基吡啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.66	1	656
177		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-6-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]嘧啶-2-甲腈	1.68	1	687

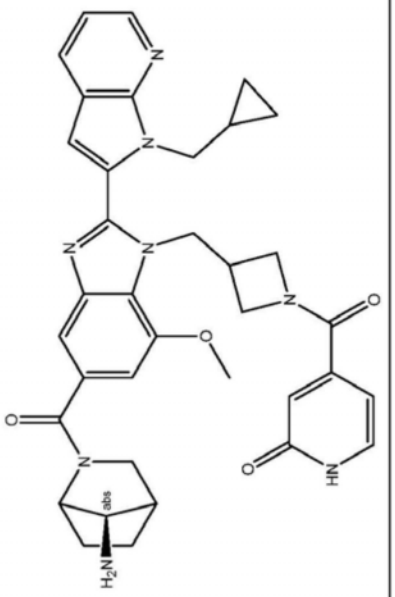
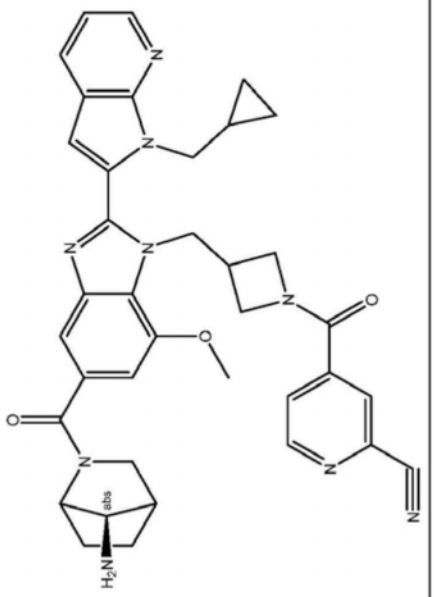
[0821]

178		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	614	2	1.41
179		2-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲酸	672	2	1.5

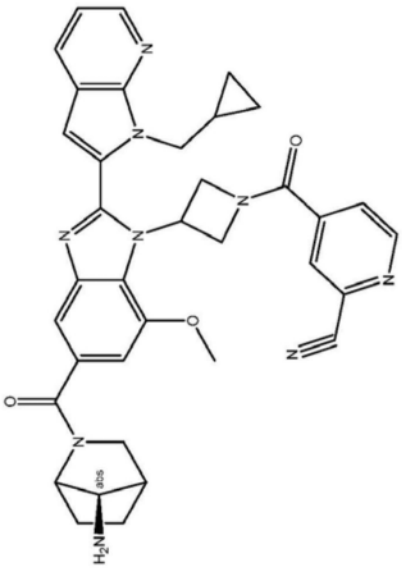
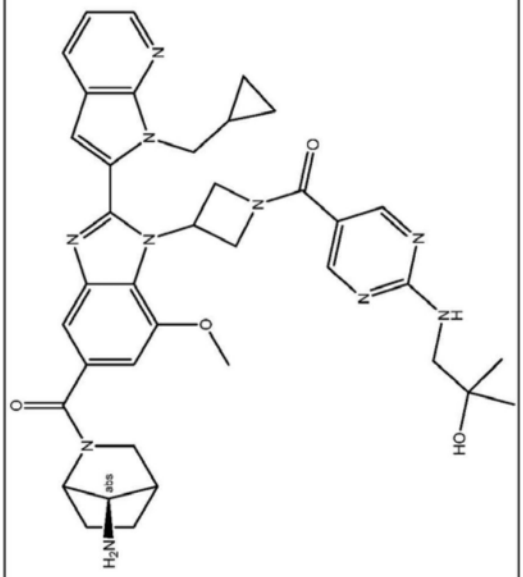
[0822]

180		4-[3-({5-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.61	1	642
181		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.45	2	589

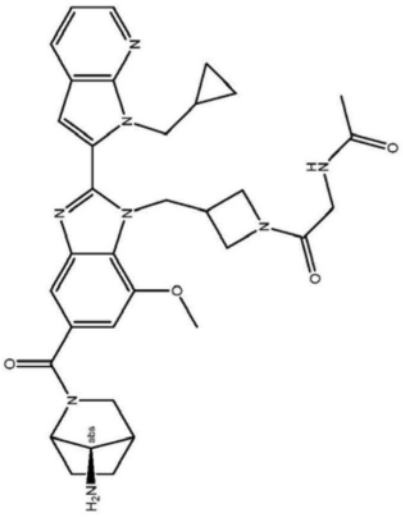
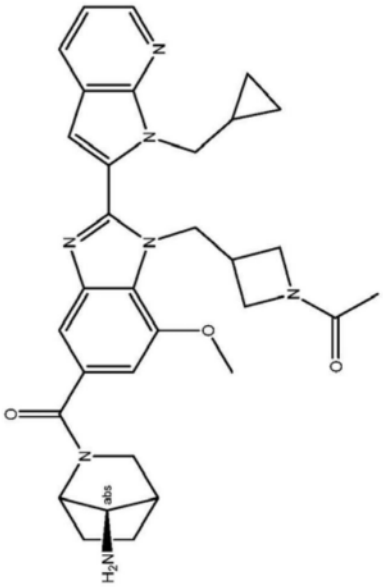
[0823]

182		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-1,2-二氢吡啶-2-酮	1.02	1	647
183		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡啶-2-甲腈	1.13	2	656

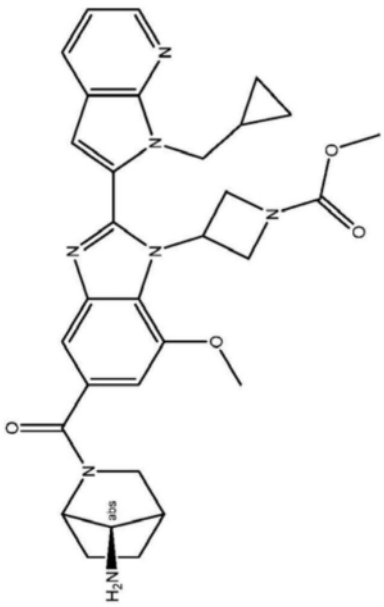
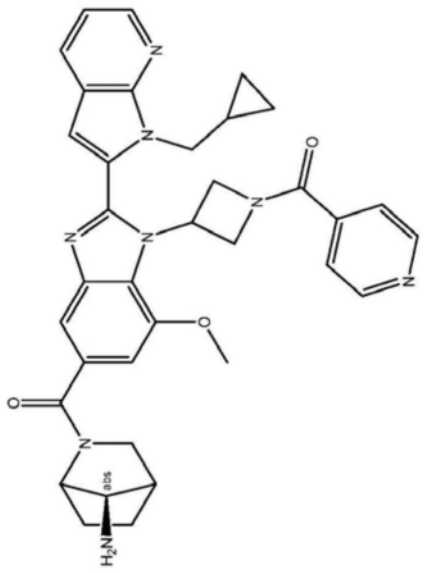
[0824]

184		4-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-羰基)吡啶-2-甲腈	1.29	1	642
185		1-{[5-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-羰基)嘧啶-2-基]氨基}-2-甲基丙-2-醇	1.08	2	705

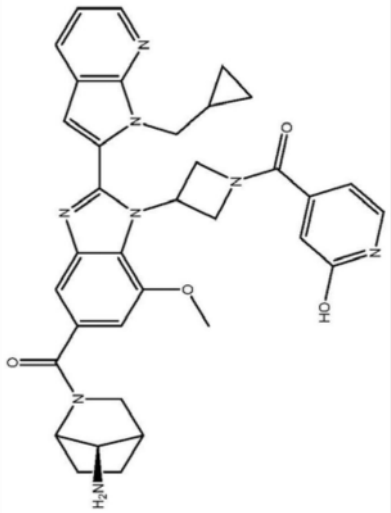
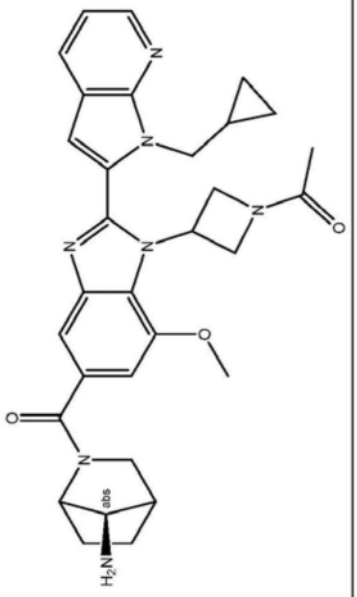
[0825]

186		N-{2-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]-2-氧代乙基}乙酰胺	1.05	2	625
187		1-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]乙-1-酮	1.1	1	568

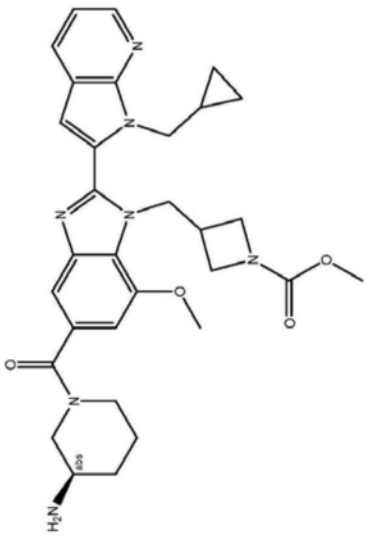
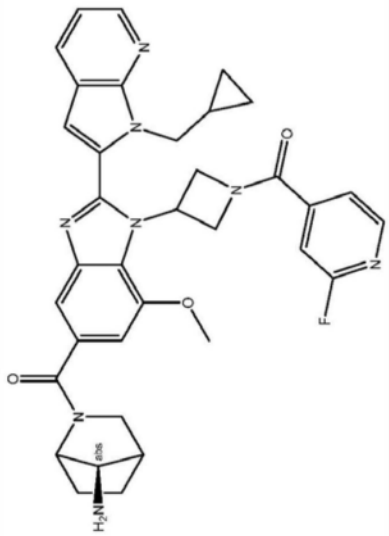
[0826]

188		3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯	1.19	2	570
189		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.2	1	617

[0827]

190		4-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-羰基)吡啶-2-醇	1.06	1	633
191		1-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮	1.08	1	554

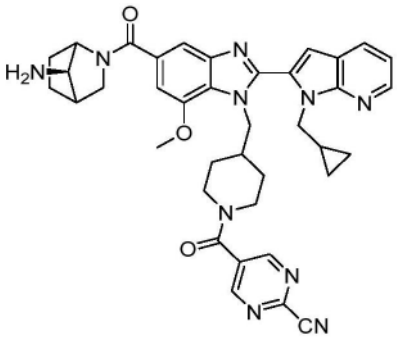
[0828]

192		3-({5-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯	1.26	572
193		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[1-(2-氟吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.2	635

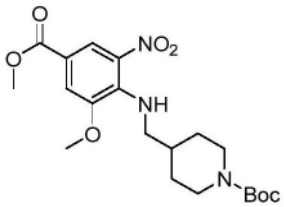
[0829] 实施例194

[0830] 5-(4-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙

基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)嘧啶-2-甲腈

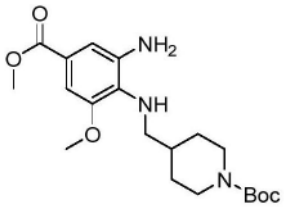
[0831] 

[0832] 中间体194A:4-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0833] 

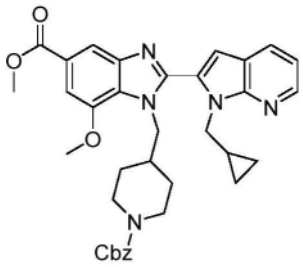
[0834] 在80℃下,将4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.0g,9.33mmol)、4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(2.292g,9.33mmol)和碳酸钾(3.87g,28.0mmol)在DMF(30mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈橙色胶状物的4-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.42g,7.67mmol,82%产率)。LC/MS(2M+Na):869;LC保留时间:1.08min(分析型HPLC方法3)。

[0835] 中间体194B:4-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0836] 

[0837] 在1atm的氢气下,将4-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.42g,8.08mmol)和10%钯碳(0.859g,0.808mmol)在MeOH(30mL)中的混合物氢化18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗4-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.20g,6.51mmol,81%产率)。将粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。LC/MS(M+H):394;LC保留时间:0.80min(分析型HPLC方法3)。

[0838] 中间体194C:1-((1-((苄基氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0839] 

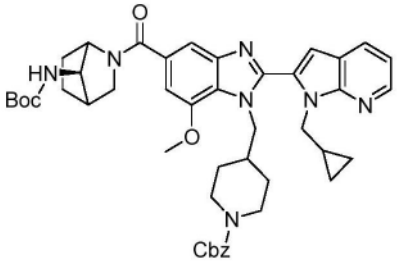
[0840] 在0℃下,向4-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.61g,4.09mmol)、1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(0.885g,4.09mmol)和TEA(1.711mL,12.27mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加HATU(1.556g,4.09mmol),并且将混合物在0℃下搅拌30min。然后在室温下搅拌18小时。将所得的混合物用EtOAc(25mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗4-(((2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺基)-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,1.690mmol,41.3%产率)。将材料按原样用于下一反应中。

[0841] 在70℃下,将4-(((2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺基)-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,1.690mmol)在乙酸(25mL)中的溶液搅拌18小时。将混合物浓缩。将所得的混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的1-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(950mg,1.656mmol,40.5%产率)。将材料按原样用于下一反应中。

[0842] 在室温下,将1-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(950mg,1.656mmol)在DCM(5.0mL)和TFA(5.0mL)中的混合物搅拌30min,并且将混合物浓缩以给出粗2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯,TFA盐。将材料按原样用于下一反应中。

[0843] 向2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯,TFA盐和TEA(1.154mL,8.28mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲酸苄酯(413mg,1.656mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出1-((1-((苄基氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(650mg,1.016mmol,61.4%产率)。LC/MS(M+H):608;LC保留时间:1.08min(分析型HPLC方法3)。

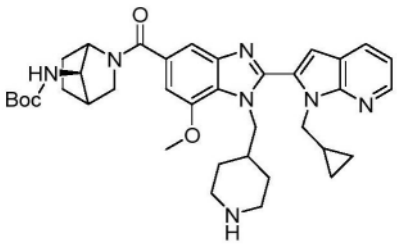
[0844] 中间体194D:4-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯

[0845] 

[0846] 在50℃下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(650mg,1.070mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(5.35mL,5.35mmol)在THF(20mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物冷却至室温。将1.0M HCl水溶液(5.5mL)添加到混合物中并且将混合物浓缩以给出粗1-((1-((苄基氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(635mg,0.963mmol,90%产率)。LC/MS(M+H):594;LC保留时间:0.97min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0847] 在室温下,将1-((1-((苄基氧基)羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(635mg,0.963mmol)、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(227mg,1.070mmol)、BOP(473mg,1.070mmol)和TEA(0.745mL,5.35mmol)在DMF(30mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)和1.0M HCl水溶液(15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色泡沫的4-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(800mg,0.965mmol,90%产率)。LC/MS(M+H):788;LC保留时间:1.02min(分析型HPLC方法3)。

[0848] 中间体194E:((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0849] 

[0850] 在1atm的氢气下,将4-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸苄酯(800mg,1.015mmol)和10%钯碳(108mg,0.102mmol)在MeOH(20mL)中的混合物氢化18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(651mg,0.946mmol,93%产率)。LC/MS(M+H):654;LC保留时间:0.73min(分析型HPLC方法3)。

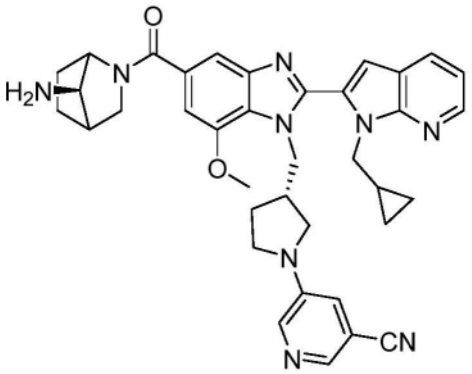
[0851] 实施例194(BMT-359318-01-001):5-(4-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)嘧啶-2-甲腈

[0852] 在室温下,将2-氰基嘧啶-5-甲酸(3.42mg,0.023mmol)、BOP(11.16mg,0.025mmol)和TEA(0.011mL,0.080mmol)在DMF(1.0mL)中的混合物搅拌10min。然后将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.023mmol)添加到反应混合物中并且将所得的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-5-羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0853] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-5-羰基)哌啶-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:在10%B下保持0分钟,经20分钟10%-50%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离5-[4-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)哌啶-1-羰基]嘧啶-2-甲腈(13.3mg,19.4μmol,84.4%)。LC/MS(M+H):685;LC保留时间:1.48min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.29-8.23(m,3H),7.50-7.31(m,1H),7.23(d,J=8.2Hz,1H),7.13-7.06(m,2H),6.96-6.85(m,1H),4.51-4.00(m,6H),3.92(br s,3H),3.14-3.06(m,1H),2.90-2.51(m,2H),1.98-1.71(m,3H),1.59(br s,1H),1.28-0.90(m,3H),0.23(br d,J=7.3Hz,2H),0.00(br s,2H)。

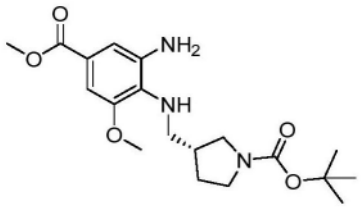
[0854] 实施例195

[0855] 5-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲腈

[0856] 

[0857] 中间体195A:(R)-3-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)吡咯

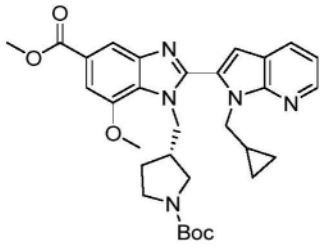
烷-1-甲酸叔丁酯

[0858] 

[0859] 在80℃下,将(R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.815g,4.07mmol)、4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.00g,4.07mmol)和碳酸钾(1.688g,12.21mmol)在DMF(20mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出(R)-3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.442mmol,60.0%产率)。LC/MS(M+H):410;LC保留时间:1.07min(分析型HPLC方法3)。

[0860] 在1atm的氢气下,将(R)-3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g,2.442mmol)和10%钯碳(0.433g,0.407mmol)在MeOH(80mL)中的混合物氢化5小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色泡沫的(R)-3-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(945mg,2.241mmol,55.1%产率)。LC/MS(M+H):380;LC保留时间:0.79min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0861] 中间体195B:(R)-1-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

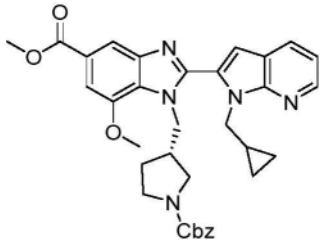
[0862] 

[0863] 在室温下,将1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸(539mg,2.490mmol)、(R)-3-(((2-氨基-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(945mg,2.490mmol)、HATU(947mg,2.490mmol)和TEA(1.736mL,12.45mmol)的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗(R)-3-(((2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺基)-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。LC/MS(M+H):578;LC保留时间:1.07min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0864] 在80℃下,将(R)-3-(((2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺基)-6-甲氧基-4-(甲氧基羰基)苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在乙酸(20mL)中的混合物搅拌5小时。将混合物冷却至室温并且然后浓缩。将所得的混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色泡沫的(R)-

1-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(440mg,0.747mmol,30.0%产率)。LC/MS(M+H):560;LC保留时间:1.09min(分析型HPLC方法3)。

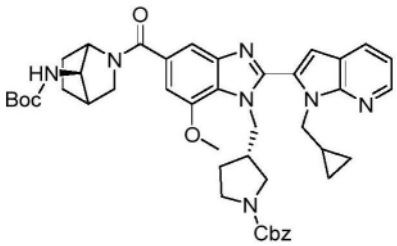
[0865] 中间体195C:(R)-1-((1-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0866] 

[0867] 在室温下,将(R)-1-((1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(440mg,0.786mmol)在DCM(2.0mL)和TFA(2.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩以给出粗(S)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(吡咯烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0868] 向(S)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(吡咯烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和TEA(0.110mL,0.786mmol)在THF(10mL)中的混合物中添加TEA(0.110mL,0.786mmol),并且将所得的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩并且使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出(R)-1-((1-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(450mg,0.720mmol,92%产率)。LC/MS(M+H):594;LC保留时间:1.10min(分析型HPLC方法3)。

[0869] 中间体195D:(3R)-3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

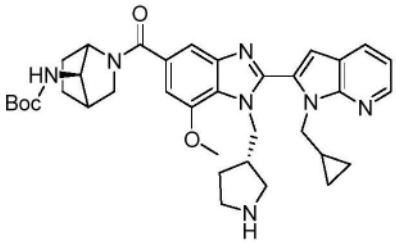
[0870] 

[0871] 在50℃下,将(R)-1-((1-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(450mg,0.758mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(3.79mL,3.79mmol)在THF(15mL)中的混合物搅拌18小时。LCMS指示50%转化为产物。添加另一部分的1.0M氢氧化钠水溶液(3.79mL,3.79mmol)并且将混合物在室温下搅拌18小时。然后添加1.0M HCl水溶液(8.0mL)并且将混合物用EtOAc(2x 35mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗(R)-1-((1-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸。LC/MS(M+H):580;LC保留时间:1.00min(分析型HPLC方法3)。将材料按

原样用于下一反应中。

[0872] 在室温下,将(R)-1-((1-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(161mg,0.758mmol)、BOP(335mg,0.758mmol)和TEA(0.528mL,3.79mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌2小时。将所得的混合物用EtOAc(25mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的(3R)-3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(566mg,0.695mmol,92%产率)。LC/MS(M+H):774;LC保留时间:1.02min(分析型HPLC方法3)。

[0873] 中间体195E:((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(((S)-吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0874] 

[0875] 在1atm的氢气下,将(3R)-3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(566mg,0.731mmol)和10%钯碳(78mg,0.073mmol)在MeOH(20mL)中的混合物搅拌18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(((S)-吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(448mg,0.665mmol,91%产率)。LC/MS(M+H):640;LC保留时间:0.81min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

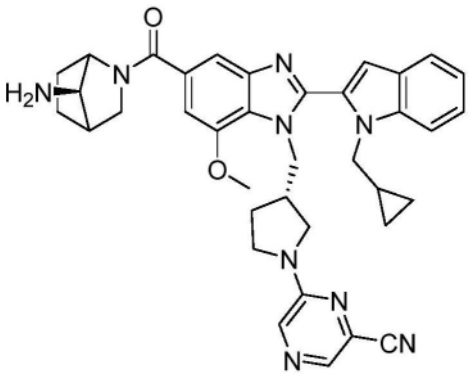
[0876] 实施例195:5-((3S)-3-((5-((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)烟碱甲腈

[0877] 在80℃下,将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(((S)-吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.023mmol)、5-溴烟腈(4.29mg,0.023mmol)、碳酸铯(15.28mg,0.047mmol)、BINAP(0.730mg,1.172μmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.073mg,1.172μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将所得的混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-(((S)-1-(5-氰基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

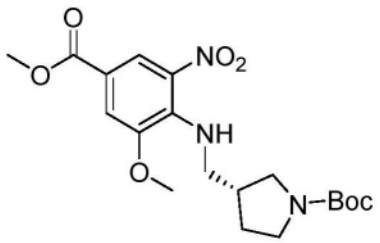
[0878] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-(((S)-1-(5-氰基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在20%B下保持0分钟,经20分钟20%-60%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离5-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲腈(13.2mg,20.6μmol,89.4%)。LC/MS(M+H):642;LC保留时间:1.35min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 8.26-8.07(m,1H),7.90-7.66(m,3H),7.42-7.11(m,1H),7.02-6.67(m,4H),4.58-4.41(m,2H),4.30-4.15(m,2H),3.65-2.42(m,9H),2.12-1.92(m,1H),1.87-0.58(m,9H),0.23-0.26(m,4H)。

[0879] 实施例196

[0880] 6-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈

[0881] 

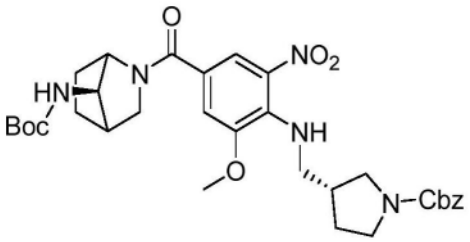
[0882] 中间体196A:(R)-3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0883] 

[0884] 在80℃下,将(R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯盐酸盐(335mg,1.415mmol)、4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(348mg,1.415mmol)和碳酸钾(978mg,7.08mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(25mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)。产出呈橙色胶状物的(R)-3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(421mg,0.977mmol,

69.0%产率)。LC/MS(2M+Na):841;LC保留时间:1.06min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0885] 中间体196B:(3R)-3-(((4-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

[0886] 

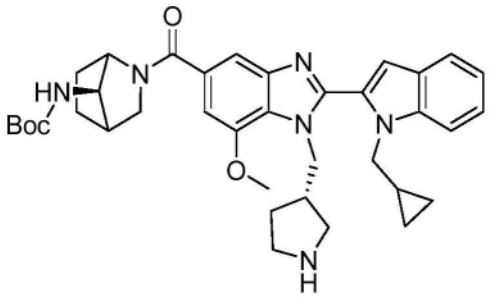
[0887] 在室温下,将(R)-3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(387mg,0.945mmol)在DCM(5.0mL)和TFA(5.0mL)中的混合物搅拌30min。将所得的混合物浓缩以给出粗(S)-3-甲氧基-5-硝基-4-((吡咯烷-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0888] 向(S)-3-甲氧基-5-硝基-4-((吡咯烷-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯在THF(20mL)中的溶液中添加TEA(0.659mL,4.73mmol)和(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲酸苄酯(236mg,0.945mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将所得的混合物浓缩以给出粗(R)-3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0889] 在60℃下,将(R)-3-(((2-甲氧基-4-(甲氧基羰基)-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯和1.0M氢氧化钠水溶液(9.45mL,9.45mmol)在THF(20mL)中的混合物搅拌18小时。将THF去除并且添加1.0MHCl水溶液。将混合物用EtOAc(2x 15mL)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗(R)-4-(((1-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸。将材料按原样用于下一反应中。

[0890] 在室温下,将(R)-4-(((1-((苄基氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(201mg,0.945mmol)、BOP(418mg,0.945mmol)和TEA(0.659mL,4.73mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌18小时。将所得的混合物用EtOAc(25mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 25mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度)。产出呈橙色固体的(3R)-3-(((4-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(517mg,0.829mmol,88%产率)。

[0891] 中间体196C:((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(((S)-吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0892] 

[0893] 在室温下在氮气下,向(3R)-3-(((4-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(150mg,0.240mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(47.9mg,0.240mmol)在EtOH(0.80mL)中的溶液中添加亚硫酸氢钠(126mg,0.721mmol)在水(0.40mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的(3R)-3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯。LC/MS(M+H):773;LC保留时间:1.04min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0894] 在1atm的氢气下,将3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(133mg,0.188mmol)和10%钯碳(25.6mg,0.024mmol)在MeOH(10mL)中的混合物氢化18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(((S)-吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(108mg,0.161mmol,66.8%产率)。LC/MS(M+H):639;LC保留时间:0.78min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0895] 实施例196:6-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈

[0896] 在80℃下,将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(((S)-吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.023mmol)、6-溴吡嗪-2-甲腈(4.32mg,0.023mmol)、碳酸铯(15.30mg,0.047mmol)、BINAP(0.731mg,1.174μmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.075mg,1.174μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-(((S)-1-(6-氰基吡嗪-2-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

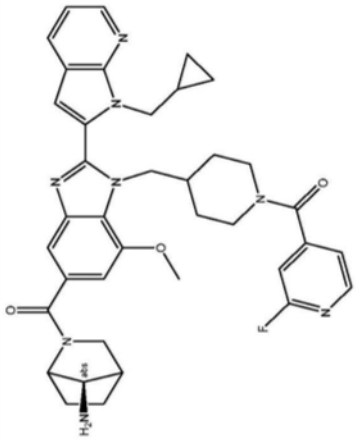
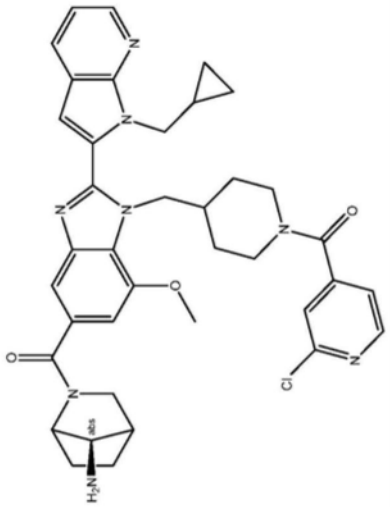
[0897] 在室温下,将((7R)-2-(1-(((S)-1-(6-氰基吡嗪-2-基)吡咯烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环

[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:在20%B下保持0分钟,经20分钟20%-60%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离6-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈(14.2mg,22.1μmol,96.2%)。LC/MS(M+H):642;LC保留时间:1.62min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.00-7.81(m,2H),7.48-7.26(m,3H),7.17-7.06(m,1H),7.00-6.75(m,3H),4.62-2.43(m,15H),1.97-0.86(m,7H),0.30-0.16(m,2H),0.12--0.06(m,2H)。

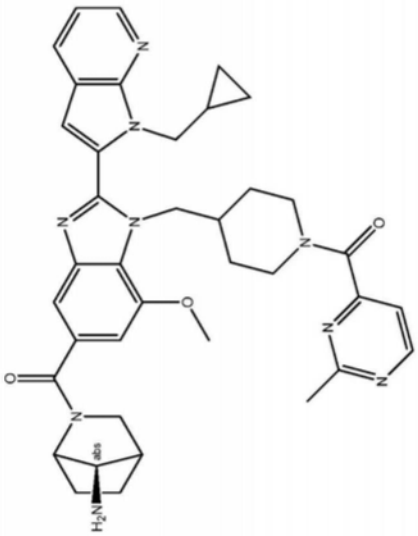
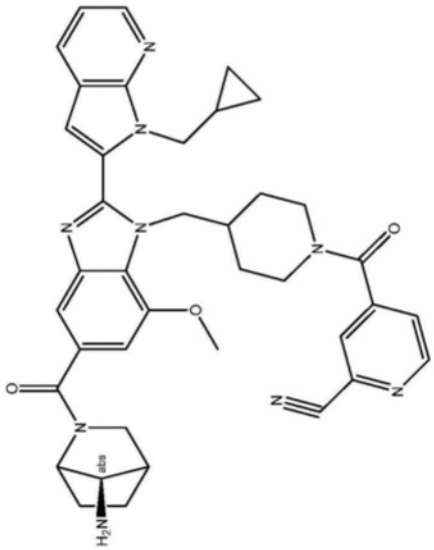
[0898] 如针对实施例194至196给出的一般程序所述制备表3中的实施例197至241。

[0899]

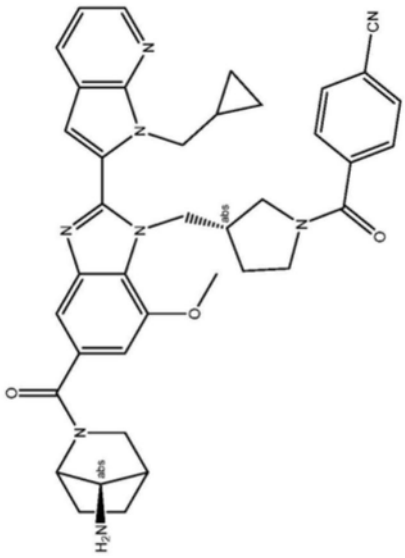
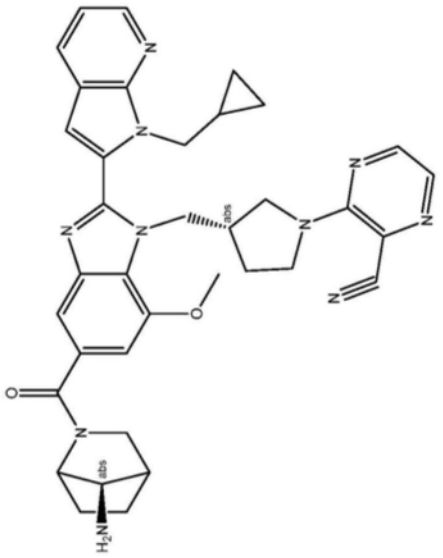
表 3

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
197		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2-氟吡啶-4-羰基)哌啶-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.26	1	677
198		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(2-氯吡啶-4-羰基)哌啶-4-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.63	2	693

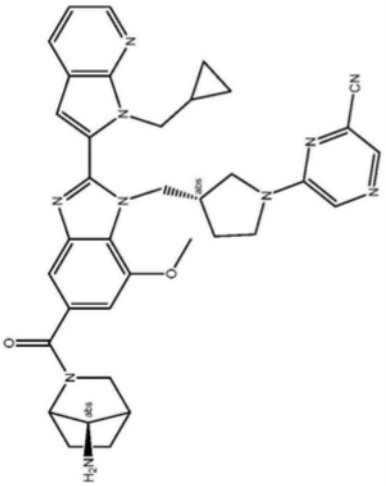
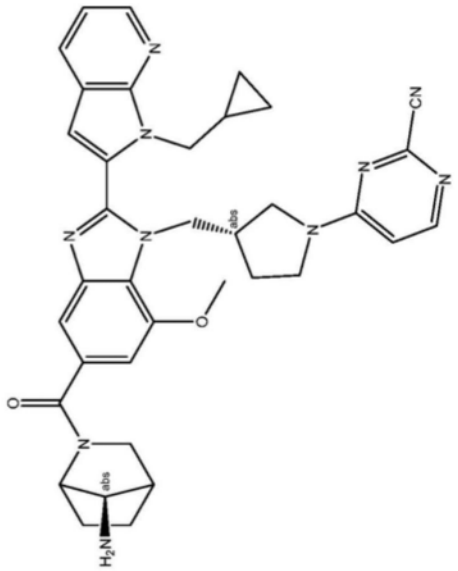
[0900]

199		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-羰基)哌啶-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.23	2	674
200		4-[4-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)哌啶-1-羰基]吡啶-2-甲腈	1.44	1	684

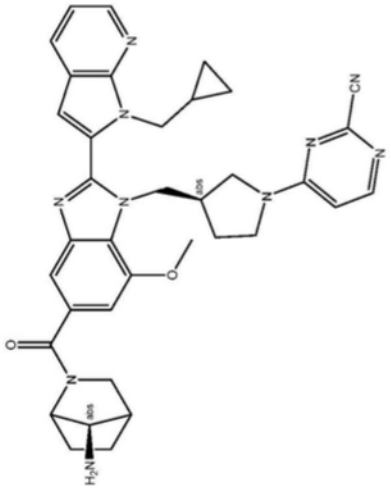
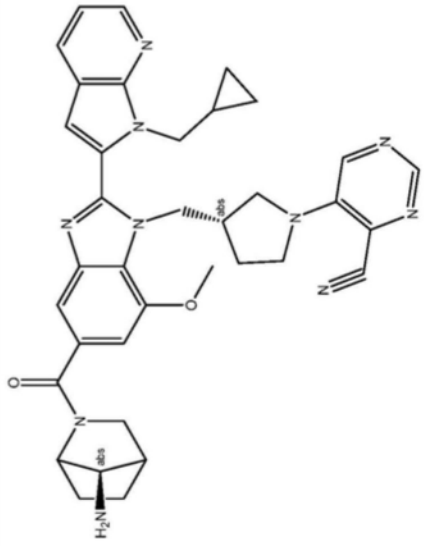
[0901]

201		4-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-羰基]苯甲腈	1.31	2	669
202		3-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.49	2	643

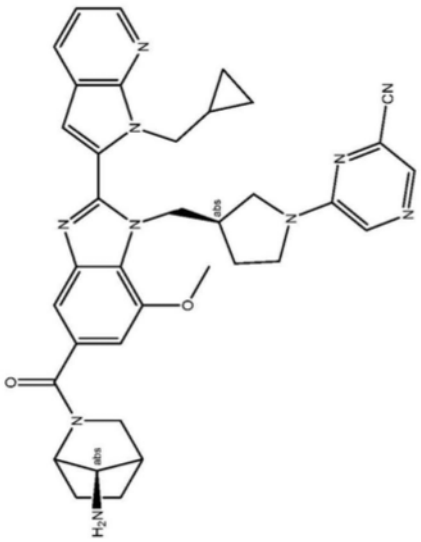
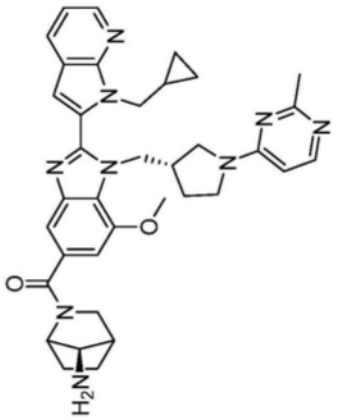
[0902]

203		6-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.6	2	643
204		4-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.46	2	643

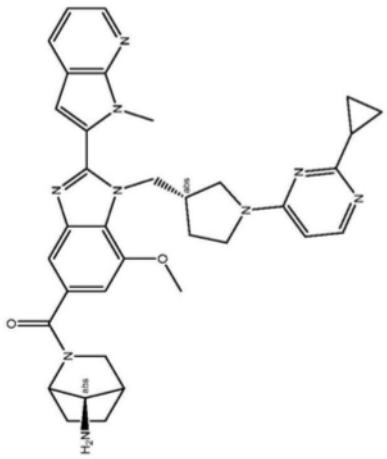
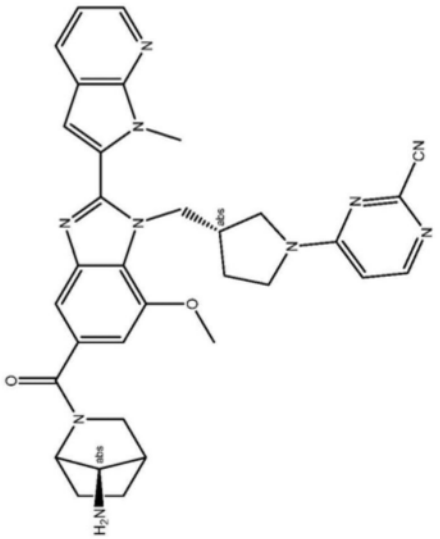
[0903]

205		4-[(3R)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.51	2	643
206		5-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.38	2	643

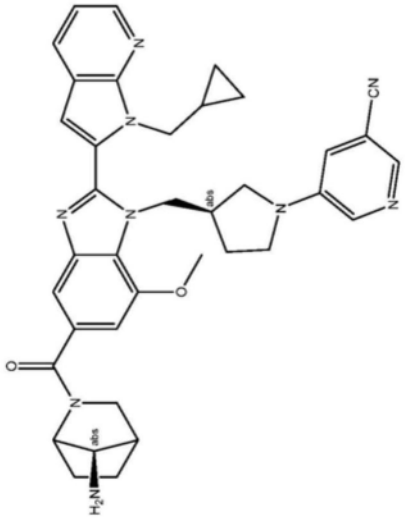
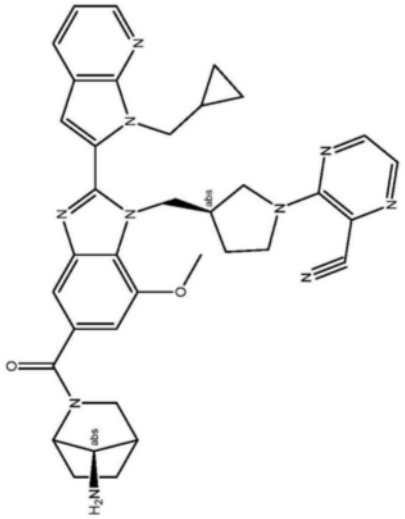
[0904]

207		6-[(3R)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.57	2	643
208		((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-(((S)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.27	1	632

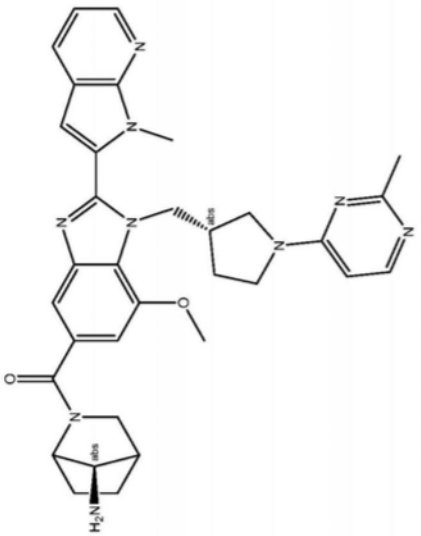
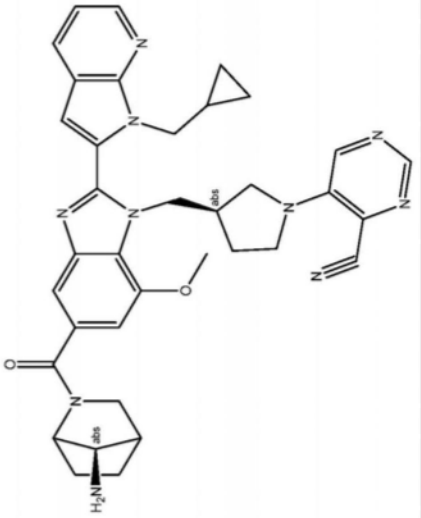
[0905]

209		(1R,4R,7R)-2-(1-{[(3S)-1-(2-环丙基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.42	2	618
210		4-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.26	2	603

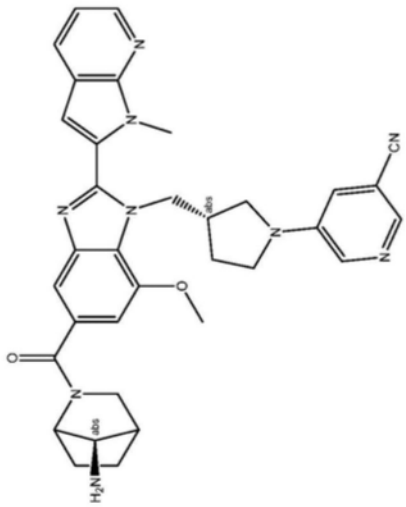
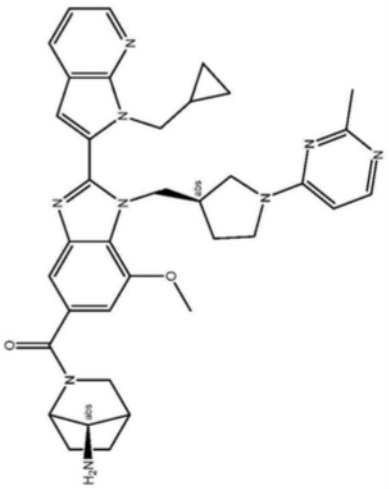
[0906]

211		5-[(3R)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.54	2	642
212		3-[(3R)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.51	2	643

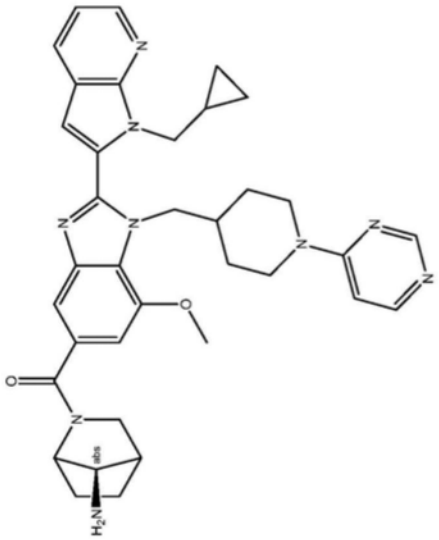
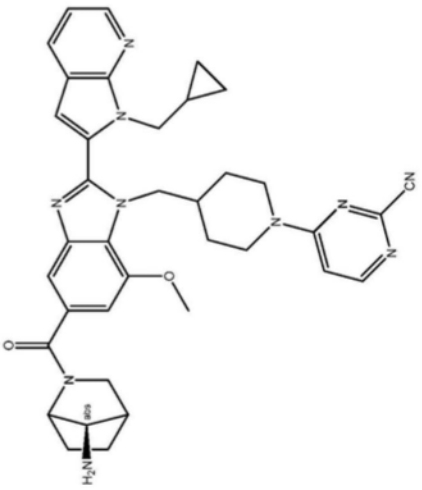
[0907]

213		(1R,4R,7R)-2-(7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1-{[(3S)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	2	591
214		5-[(3R)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶-4-甲腈	1.35	2	643

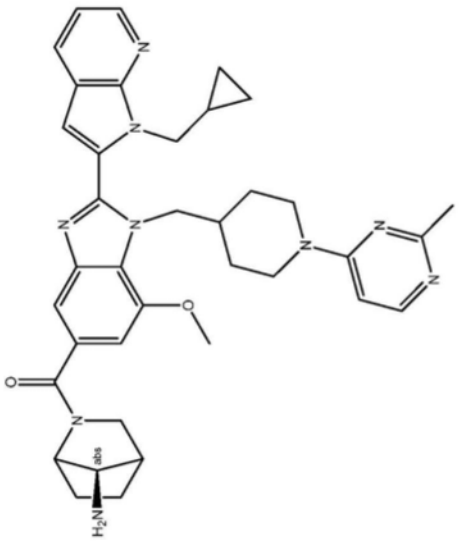
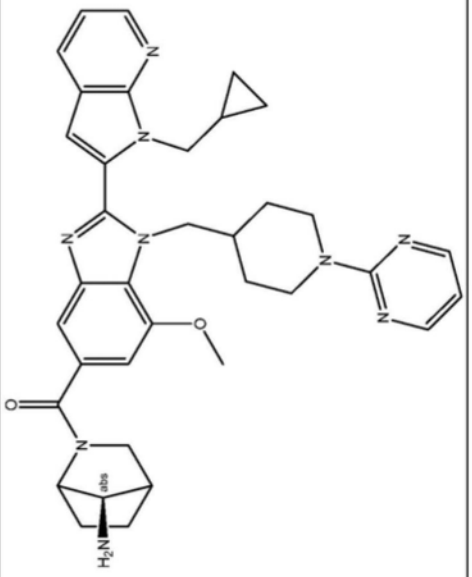
[0908]

215		5-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.25	1	602
216		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[(3R)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	2	632

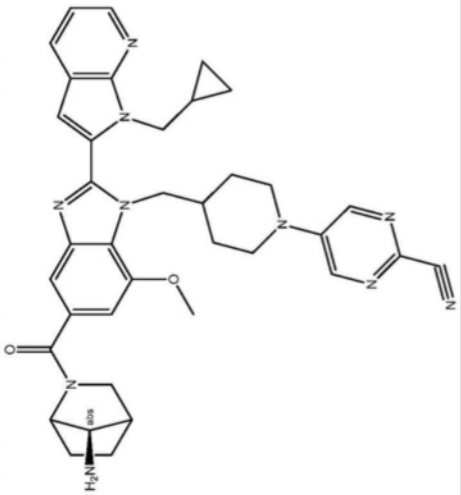
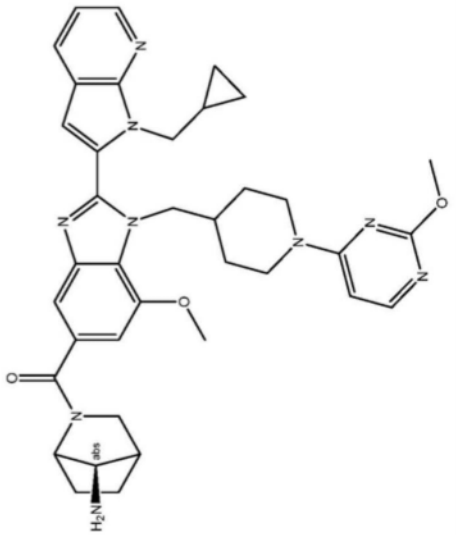
[0909]

217		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-4-基)哌啶-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.09	632
218		4-[4-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.7	657

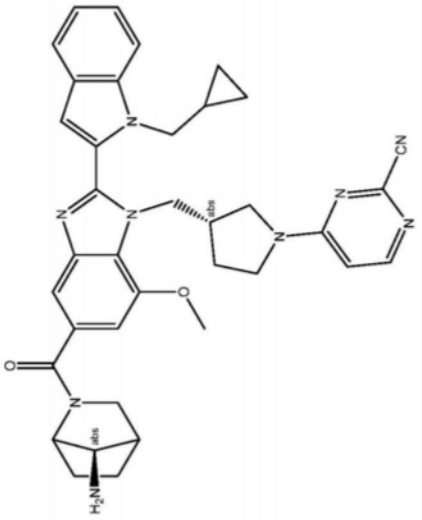
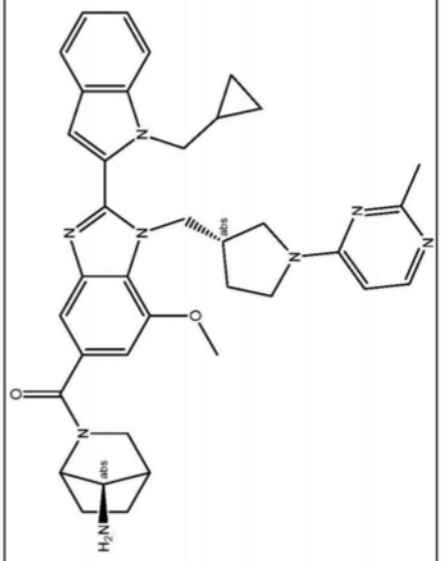
[0910]

219		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.29	2	646
220		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-基)哌啶-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.71	2	632

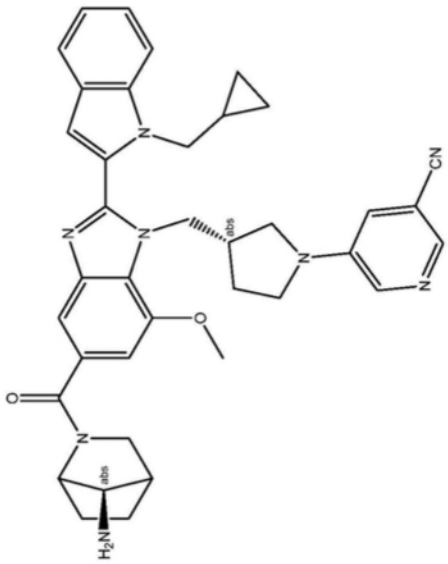
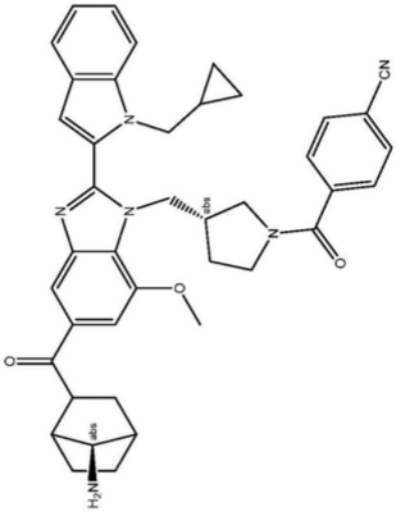
[0911]

221		5-[4-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)哌啶-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.62	2	657
222		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.8	2	662

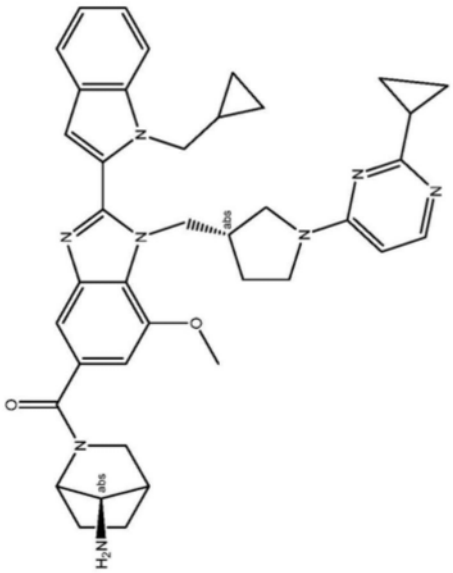
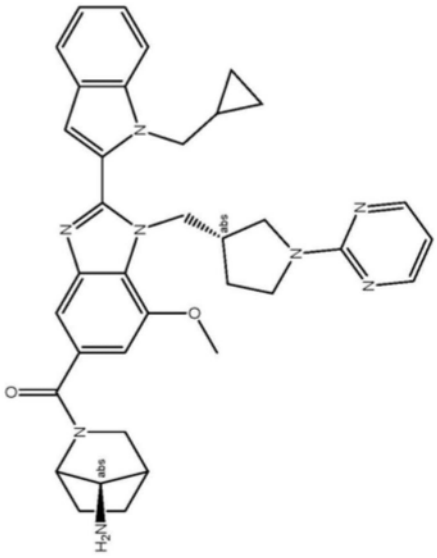
[0912]

223		4-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.56	1	642
224		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[(3S)-1-(2-甲基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.13	1	631

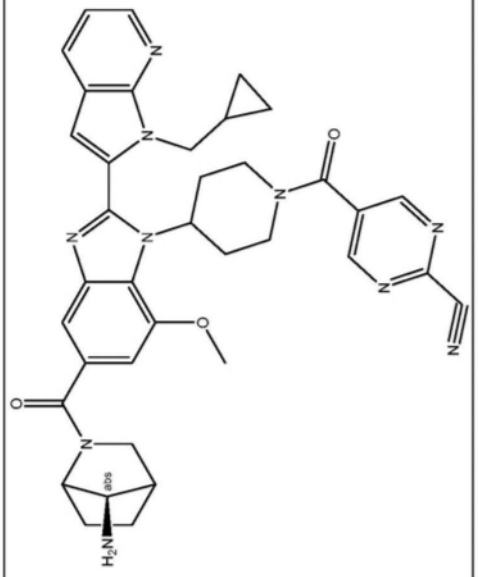
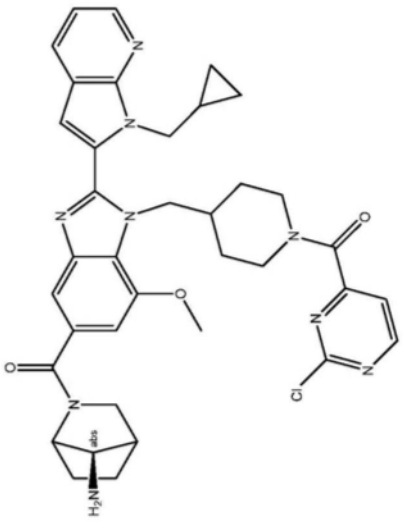
[0913]

225		5-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.51	1	641
226		4-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-羰基]苯甲腈	1.48	1	668

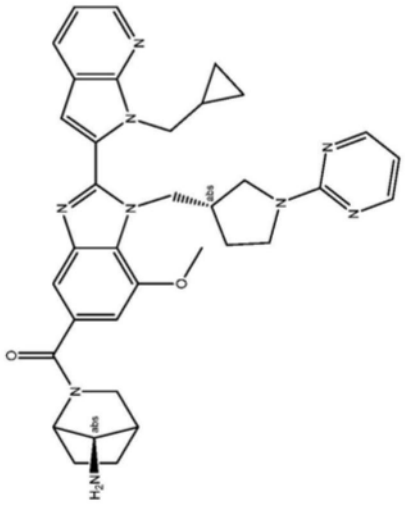
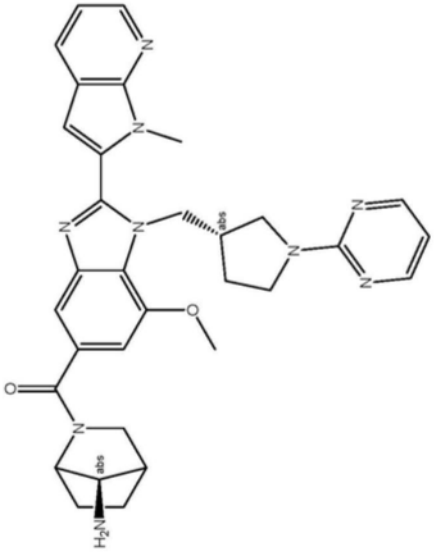
[0914]

227		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[(3S)-1-(2-环丙基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.73	2	657
228		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[(3S)-1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.85	2	617

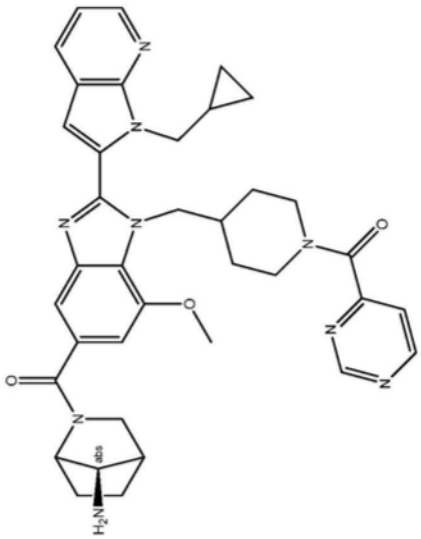
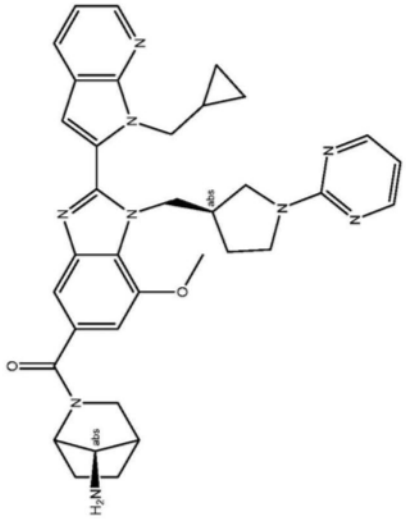
[0915]

229		5-(4-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}哌啶-1-羰基)嘧啶-2-甲腈	1.25	1	671
230		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(2-氯嘧啶-4-羰基)哌啶-4-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.49	2	694

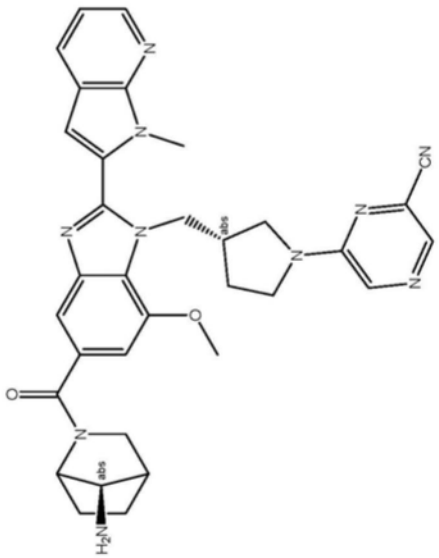
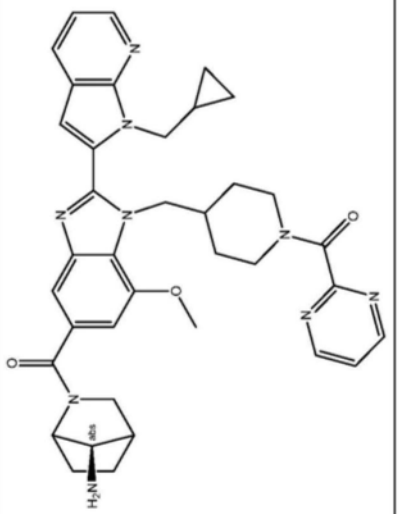
[0916]

231		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[(3S)-1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.43	1	618
232		(1R,4R,7R)-2-(7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1-{[(3S)-1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.13	1	578

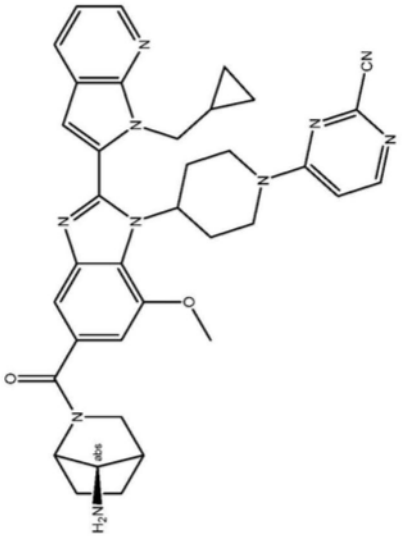
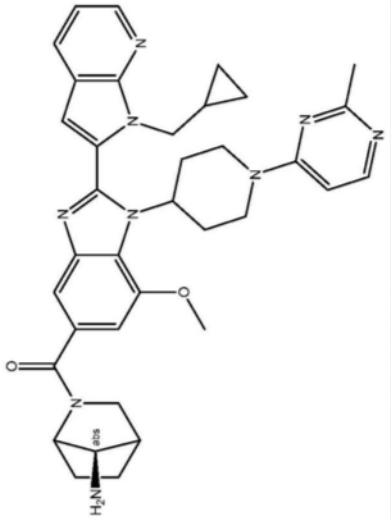
[0917]

233		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-4-羰基)哌啶-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.18	2	660
234		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[(3R)-1-(嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.16	1	618

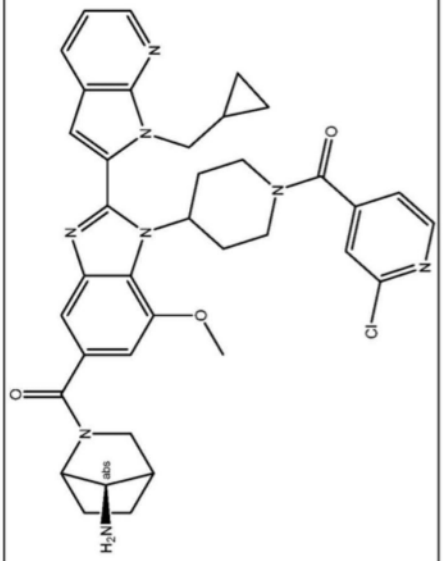
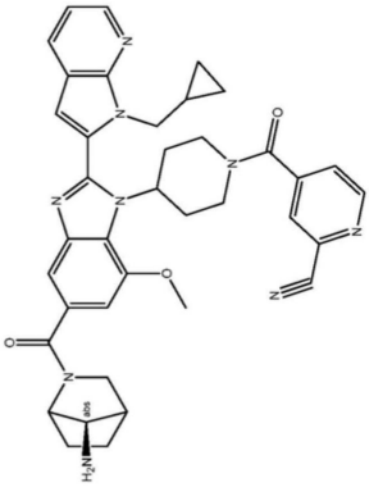
[0918]

235		6-[(3S)-3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-{1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.31	2	603
236		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-羰基)哌啶-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.06	1	660

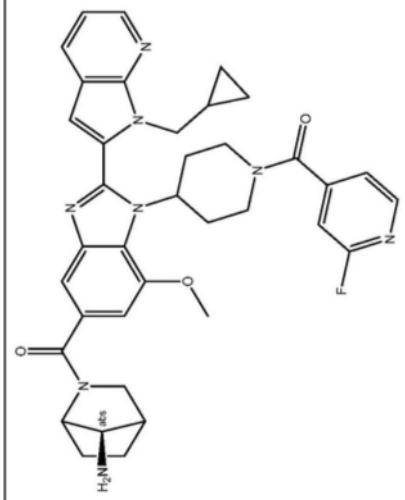
[0919]

237		4-(4-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}哌啶-1-基)嘧啶-2-甲腈	1.42	1	643
238		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[1-(2-甲基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.01	1	632

[0920]

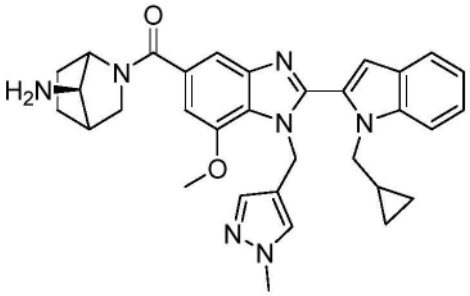
239		(1R,4R,7R)-2-{1-[1-(2-氯吡啶-4-羰基)哌啶-4-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.48	2	679
240		4-(4-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}哌啶-1-羰基)吡啶-2-甲腈	1.3	1	670

[0921]

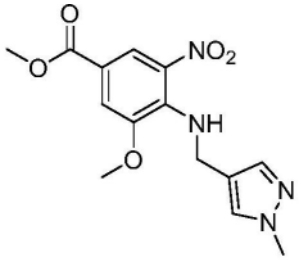
241		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[1-(2-氟吡啶-4-羰基)哌啶-4-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.42	2	663

[0922] 实施例242

[0923] (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

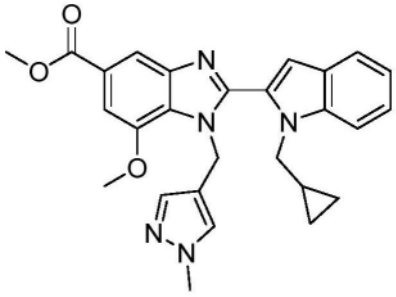
[0924] 

[0925] 中间体242A:3-甲氧基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯

[0926] 

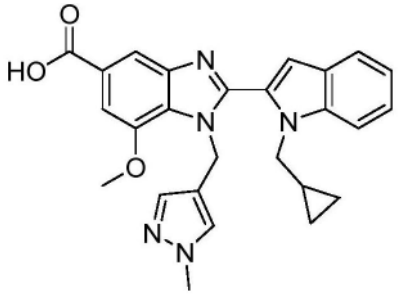
[0927] 在80℃下,将(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺(600mg,5.40mmol)、4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1326mg,5.40mmol)和碳酸钾(2238mg,16.19mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(35mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 35mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈橙色固体的3-甲氧基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(395mg,1.172mmol,21.70%产率)。LC/MS(M+H):321;LC保留时间:0.81min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0928] 中间体242B:2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[0929] 

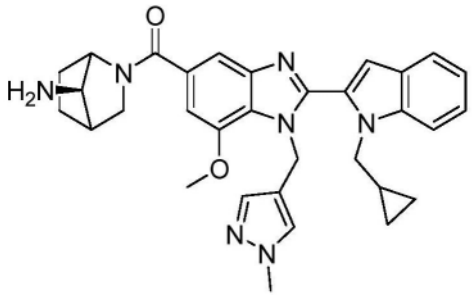
[0930] 在室温下在氮气下,向3-甲氧基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(100mg,0.312mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(62.2mg,0.312mmol)在EtOH(2.000mL)中的溶液中添加亚硫酸氢钠(163mg,0.937mmol)在水(1.000mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌6小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度)。产出呈白色泡沫的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(108mg,0.219mmol,70.0%产率)。LC/MS(M+H):470;LC保留时间:0.96min(分析型HPLC方法3)。

[0931] 中间体242C:2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0932] 

[0933] 在60℃下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(105mg,0.224mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(1.118mL,1.118mmol)在THF(5.0mL)中的混合物搅拌18小时。添加1.0M HCl水溶液(1.2mL)并且将混合物用EtOAc(2x 10mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且浓缩以给出粗产率的呈灰白色固体的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(109mg,0.215mmol,96%产率)。LC/MS(M+H):456;LC保留时间:0.86min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0934] 实施例242:(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

[0935] 

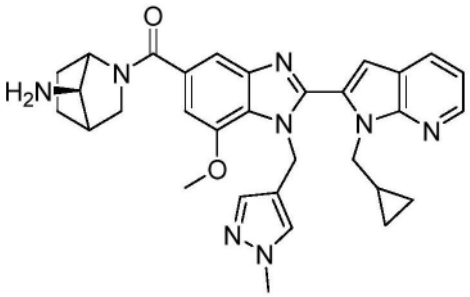
[0936] 在室温下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(15mg,0.033mmol)、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(6.99mg,0.033mmol)、BOP(14.56mg,0.033mmol)和TEA(0.023mL,0.165mmol)在DMF(1.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

[0937] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在15%B下保持0分钟,经20分钟15%-55%B,然后在100%B下保持6分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。

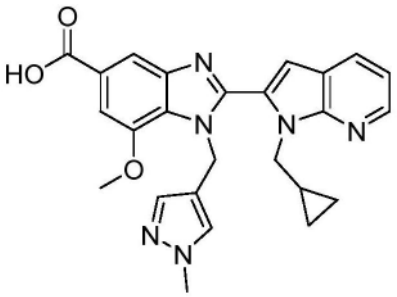
分离(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(9.4mg,17.1μmol,51.8%)。LC/MS(M+H):550;LC保留时间:1.34min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.66(br d,J=7.9Hz,1H),7.62(br d,J=8.2Hz,1H),7.35-7.28(m,2H),7.27-7.21(m,1H),7.11(br t,J=7.3Hz,1H),7.02-6.88(m,3H),5.56(br s,2H),4.35-4.15(m,2H),3.96(s,2H),4.08(br s,1H),3.76-3.58(m,3H),3.42-3.22(m,1H),3.16-2.95(m,2H),2.21-2.03(m,1H),2.01-1.86(m,2H),1.80-1.58(m,1H),1.48-1.26(m,1H),1.23-1.11(m,1H),0.81(br s,1H),0.17-0.08(m,2H),0.08--0.09(m,2H)。

[0938] 实施例243

[0939] (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

[0940] 

[0941] 中间体243A:2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0942] 

[0943] 向3-甲氧基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯(中间体242A)(50mg,0.156mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(31.3mg,0.156mmol)在EtOH(3.0mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(82mg,0.468mmol)在水(1.500mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌8小时。将所得的混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以产出呈透明胶状物的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(58mg,0.123mmol,79%产率)。LC/MS(M+H):471;LC保留时间:0.88min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0944] 在50℃下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(58mg,0.123mmol)和氢氧化钠(0.781mL,0.781mmol)在MeOH(5.0mL)中的混合物搅拌4小时,然后在室温下搅拌18小时。

添加1.0N HCl水溶液(0.80mL)你去将混合物浓缩以给出粗产率的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(56mg,0.117mmol,74.7%产率)。LC/MS(M+H):457;LC保留时间:0.75min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

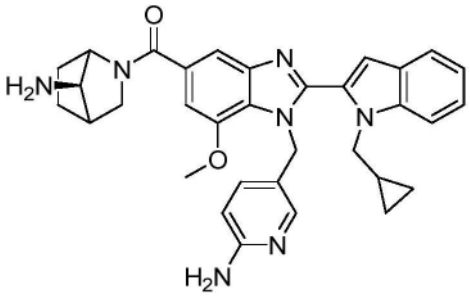
[0945] 实施例243:(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

[0946] 在室温下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(10mg,0.022mmol)、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(4.65mg,0.022mmol)、BOP(9.69mg,0.022mmol)和TEA(9.16μl,0.066mmol)在DMF(1.0mL)中的混合物搅拌60min。将混合物用EtOAc(5mL)稀释并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

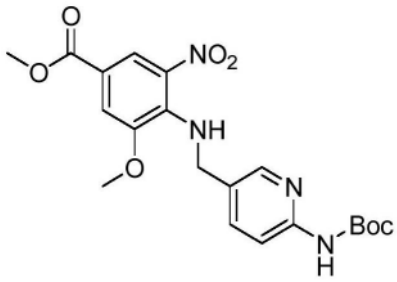
[0947] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在10%B下保持0分钟,经20分钟10%-50%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(5.9mg,10.7μmol,48.7%)。LC/MS(M+H):551;LC保留时间:1.24min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(499MHz,甲醇-d_4)δ8.49-8.36(m,1H),8.22-8.14(m,1H),7.56-7.45(m,1H),7.36-7.23(m,2H),7.14-7.09(m,2H),7.06-7.03(m,1H),5.83-5.69(m,2H),4.45-4.32(m,2H),4.18-4.08(m,3H),4.04-3.94(m,1H),3.81-3.66(m,4H),3.49-3.41(m,1H),3.31-3.15(m,2H),2.46-2.26(m,1H),2.18-1.88(m,3H),1.73-1.50(m,1H),0.86-0.66(m,1H),0.22-0.12(m,2H),0.04--0.08(m,2H)。

[0948] 实施例244

[0949] (1R,4R,7R)-2-{1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

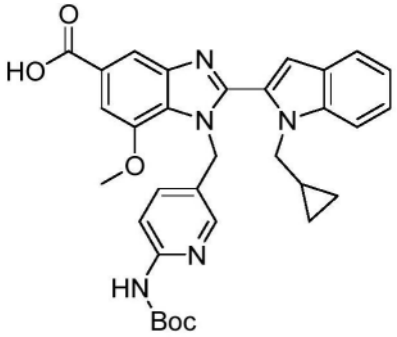
[0950] 

[0951] 中间体244A:4-(((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯

[0952] 

[0953] 在室温下,将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(500mg,2.036mmol)、2-(Boc-氨基)-5-(氨基甲基)吡啶(455mg,2.036mmol)和碳酸钾(844mg,6.11mmol)在DMF(8.0mL)中的混合物搅拌3天。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈橙色固体的4-(((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(307mg,0.674mmol,33.1%产率)。LC/MS(M+H):433;LC保留时间:0.85min(分析型HPLC方法3)。

[0954] 中间体244B:1-((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0955] 

[0956] 向4-(((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(60mg,0.139mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(27.6mg,0.139mmol)在EtOH(3.0mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(72.5mg,0.416mmol)在水(1.500mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和氯化钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)。产出呈白色固体的1-((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯。LC/MS(M+H):582;LC保留时间:1.65min(分析型HPLC方法4)。

[0957] 在60℃下,将1-((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1.0M氢氧化钠水溶液(0.694mL,0.694mmol)在MeOH(3.0mL)中的混合物搅拌4小时。添加1.0N HCl水溶液(0.85mL)并且将混合物浓缩。将混合物用EtOAc(15mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的呈浅棕色固体的1-((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(20mg,0.032mmol,22.85%产率)。LC/

MS(M+H):568;LC保留时间:0.95min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

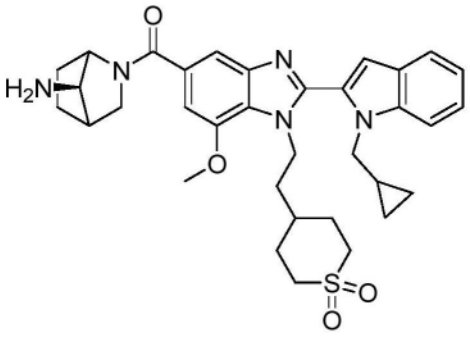
[0958] 实施例244:(1R,4R,7R)-2-{1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

[0959] 在室温下,将1-((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(20mg,0.035mmol)、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(7.48mg,0.035mmol)、BOP(15.58mg,0.035mmol)和TEA(0.015mL,0.106mmol)在DMF(1.0mL)中的混合物搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

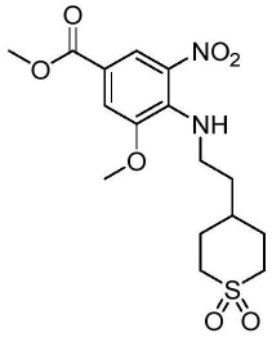
[0960] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((6-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和DMF(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在15%B下保持0分钟,经25分钟15%-55%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-{1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(3.7mg,6.6μmol,18.8%)。LC/MS(M+H):562;LC保留时间:1.36min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.72-7.56(m,2H),7.49-7.32(m,2H),7.31-7.19(m,1H),7.15-7.05(m,1H),7.01-6.82(m,3H),6.30-6.16(m,1H),5.86-5.72(m,2H),5.67-5.54(m,2H),4.33-4.18(m,2H),4.00-3.89(m,3H),3.67-3.23(m,1H),3.19-2.94(m,2H),2.23-1.91(m,3H),1.80-1.59(m,1H),1.49-1.11(m,3H),1.05-0.59(m,2H),0.18-0.07(m,2H),0.04--0.04(m,2H)。

[0961] 实施例245

[0962] ((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

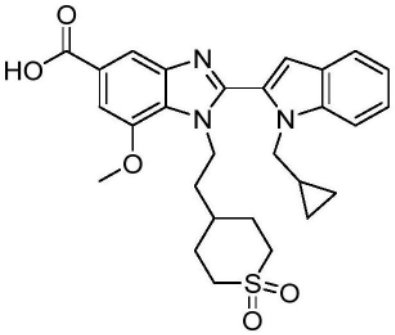
[0963] 

[0964] 中间体245A:4-((2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯

[0965] 

[0966] 在室温下,将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(350mg,1.425mmol)、2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙胺(253mg,1.425mmol)和碳酸钾(591mg,4.27mmol)在DMF(8.0mL)中的混合物搅拌4天。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)。产出呈橙色泡沫的4-((2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(425mg,1.045mmol,73.3%产率)。LC/MS(M+H):387;LC保留时间:0.84min(分析型HPLC方法3)。

[0967] 中间体245B:2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0968] 

[0969] 向4-((2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(50mg,0.129mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(25.8mg,0.129mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(67.6mg,0.388mmol)在水(5.00mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌4小时。将所得的混合物用EtOAc(10mL)稀释,并且用饱和的氯化钠水溶液(2x 10mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度)。产出呈白色固体的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯。LC/MS(M+H):536;LC保留时间:0.93min(分析型HPLC方法3)。

[0970] 在室温下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1.0M氢氧化钠水溶液(0.647mL,0.647mmol)在THF(10mL)中的混合物搅拌3天。添加1.0N HCl水溶液(0.65mL)并且将混合物浓缩。将所得的混合物用EtOAc(15mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(56mg,0.102mmol,79%产率)。LC/MS(M+H):522;LC保留时间:0.83min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

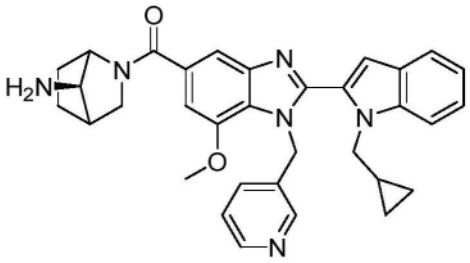
[0971] 实施例245:((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

[0972] 在室温下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(10mg,0.019mmol)、((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(4.07mg,0.019mmol)、BOP(8.48mg,0.019mmol)和TEA(8.02μl,0.058mmol)在DMF(1.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

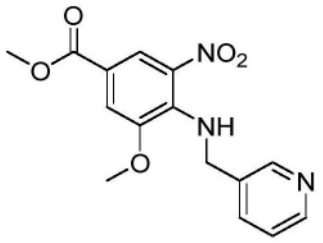
[0973] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和DMF(1.0mL)中的混合物搅拌30min。然后将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在22%B下保持0分钟,经20分钟22%-62%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(10.4mg,16.9μmol,88.9%)。LC/MS(M+H):616;LC保留时间:1.47min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.72-7.57(m,2H),7.44-7.30(m,1H),7.28-7.22(m,1H),7.14-7.07(m,1H),7.01-6.86(m,2H),4.49-4.37(m,2H),4.34-4.24(m,2H),4.01-3.92(m,3H),3.51-3.24(m,2H),3.15-2.87(m,5H),2.21-1.87(m,5H),1.76-1.47(m,6H),1.44-1.13(m,3H),1.00-0.76(m,2H),0.29-0.17(m,2H),0.06--0.08(m,2H)。

[0974] 实施例246

[0975] (1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(吡啶-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

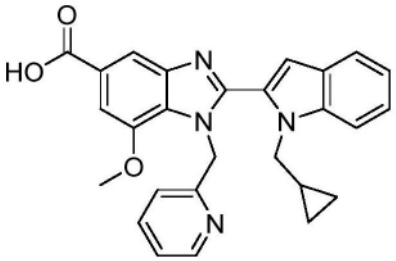
[0976] 

[0977] 中间体246A:3-甲氧基-5-硝基-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯

[0978] 

[0979] 在室温下,将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(500mg,2.036mmol)、3-(氨基甲基)吡啶(220mg,2.036mmol)和碳酸钾(844mg,6.11mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌18小时。LCMS指示10%产物。将混合物在室温下搅拌4天。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈橙色固体的3-甲氧基-5-硝基-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(345mg,1.033mmol,50.7%产率)。LC/MS(M+H):318;LC保留时间:0.84min(分析型HPLC方法3)。

[0980] 中间体246B:2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0981] 

[0982] 向3-甲氧基-5-硝基-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(50mg,0.158mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(31.4mg,0.158mmol)在EtOH(3.0mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(82mg,0.473mmol)在水(1.500mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和氯化钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯。LC/MS(M+H):467;LC保留时间:0.84min(分析型HPLC方法3)。

[0983] 在室温下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1.0M氢氧化钠水溶液(0.788mL,0.788mmol)在MeOH(3.0mL)中的混合物搅拌3天。

[0984] 添加1.0N HCl水溶液(0.85mL)并且将混合物浓缩。将所得的混合物用EtOAc(15mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(42mg,0.084mmol,53.0%产率)。LC/MS(M+H):453;LC保留时间:0.74min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

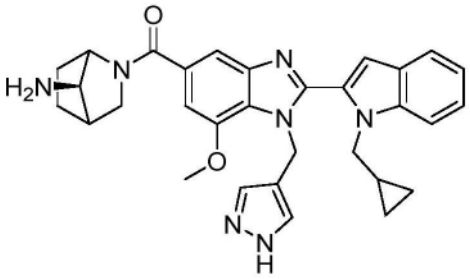
[0985] 实施例246:(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(吡啶-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺

[0986] 在室温下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(10mg,0.022mmol)、((7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基

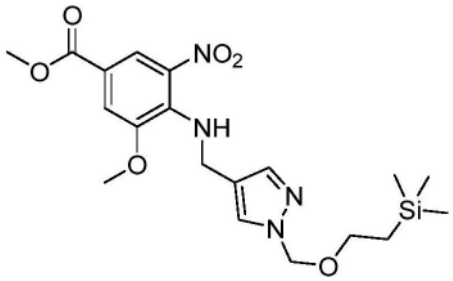
甲酸叔丁酯(4.69mg,0.022mmol)、BOP(9.77mg,0.022mmol)和TEA(9.24μl,0.066mmol)在DMF(1.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将乙酸乙酯层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在17%B下保持0分钟,经20分钟17%-57%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(吡啶-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(9.5mg,17.4μmol,79%)。LC/MS(M+H):547;LC保留时间:1.69min(分析型HPLC方法1)^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.31-8.19(m,1H),8.08-7.91(m,1H),7.55-7.43(m,2H),7.37-7.06(m,4H),7.03-6.91(m,1H),6.87-6.65(m,2H),5.79-5.55(m,2H),4.24-4.08(m,2H),3.83-3.66(m,3H),3.65-3.43(m,1H),3.43-3.09(m,1H),3.07-2.80(m,2H),2.10-1.76(m,3H),1.65-1.43(m,1H),1.35-0.95(m,2H),0.74-0.55(m,1H),0.07--0.06(m,2H),-0.08--0.20(m,2H)。

[0987] 实施例247

[0988] (1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

[0989] 

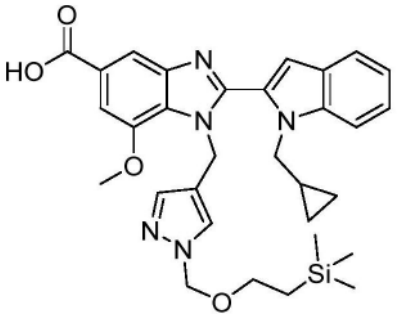
[0990] 中间体247A:3-甲氧基-5-硝基-4-(((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯

[0991] 

[0992] 在80℃下,将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(700mg,2.85mmol)、(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲胺(648mg,2.85mmol)和碳酸钾(1182mg,8.55mmol)在DMF(10mL)中的混合物搅拌4小时。将混合物冷却至室温,用EtOAc(15mL)稀释,

并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈橙色胶状物的3-甲氧基-5-硝基-4-(((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(630mg,1.371mmol,48.1%产率)。LC/MS(M+H):437;LC保留时间:1.07min(分析型HPLC方法3)。

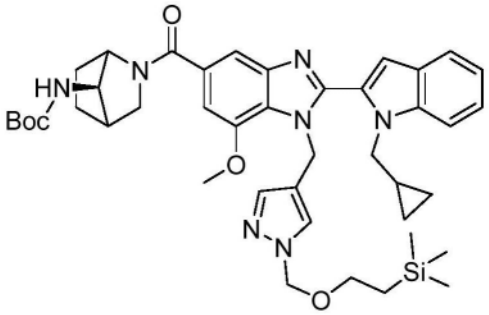
[0993] 中间体247B:2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

[0994] 

[0995] 向3-甲氧基-5-硝基-4-(((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(100mg,0.229mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-甲醛(45.6mg,0.229mmol)在EtOH(3.0mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(120mg,0.687mmol)在水(1.500mL)中的溶液,并且将混合物在80℃下搅拌6小时。将所得的混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和的氯化钠水溶液(2x 5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色泡沫的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯。LC/MS(M+H):586;LC保留时间:1.15min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0996] 在50℃下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(104mg,0.169mmol)和1.0M氢氧化钠水溶液(1.145mL,1.145mmol)在THF中的混合物搅拌18小时。将混合物冷却至室温,添加HCl水溶液(1.20mL),并且将混合物浓缩。将所得的混合物用EtOAc(2x15mL)萃取并且将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗产率的2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(105mg,0.165mmol,72.2%产率)。LC/MS(M+H):572;LC保留时间:1.07min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[0997] 中间体247C:((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[0998] 

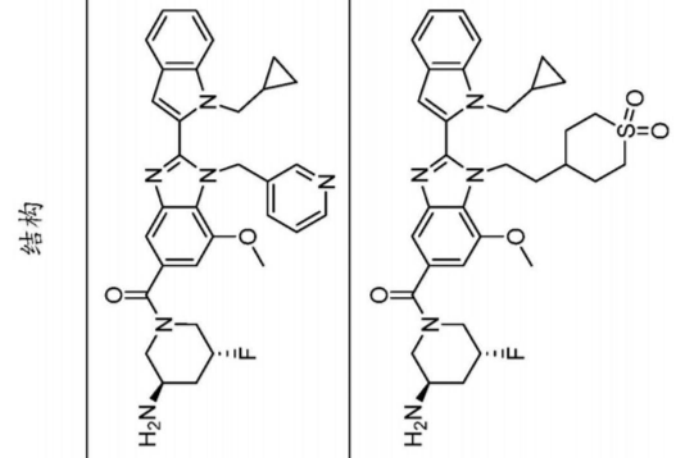
[0999] 在室温下,将2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(53mg,0.093mmol)、((1R,4R,7R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(19.68mg,0.093mmol)、BOP(41.0mg,0.093mmol)和TEA(0.039mL,0.278mmol)在DMF(2.0mL)中的混合物搅拌2小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(43.4mg,0.054mmol,58%产率)。LC/MS(M+H):766;LC保留时间:1.09min(分析型HPLC方法3)。

[1000] 实施例247:(1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲酮

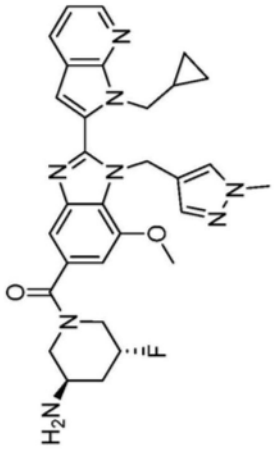
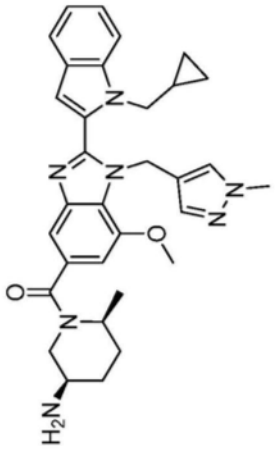
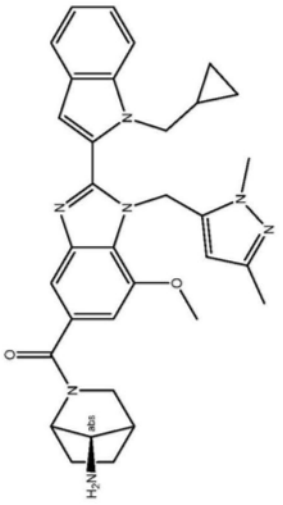
[1001] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.020mmol)在TFA(1.0mL)中的混合物搅拌1小时。将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在14%B下保持0分钟,经20分钟14%-54%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(5.3mg,9.9μmol,49.5%)。LC/MS(M+H):536;LC保留时间:1.49min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.60-7.45(m,2H),7.34-7.12(m,2H),7.10-6.96(m,3H),6.92-6.78(m,2H),5.59-5.43(m,2H),4.22-4.06(m,2H),3.91-3.81(m,3H),3.69-3.38(m,1H),3.06-2.86(m,2H),2.12-1.95(m,1H),1.91-1.79(m,2H),1.66-1.48(m,1H),1.33-1.18(m,1H),1.13-1.02(m,1H),0.72-0.58(m,1H),0.06--0.08(m,2H),-0.12--0.20(m,2H)。

[1002] 如针对实施例242至247给出的一般程序所述制备表4中的实施例248至310。

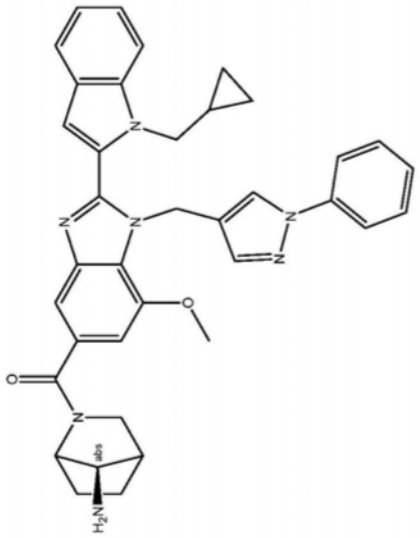
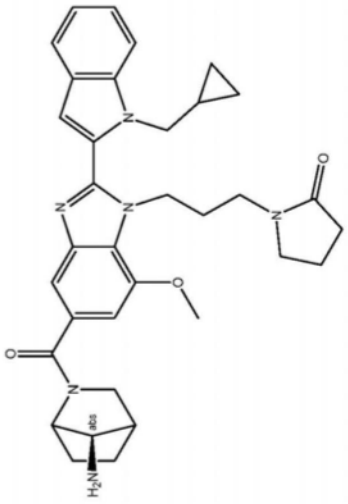
[1003] 表 4

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
248		((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.67	1	553
249		((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-(2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)乙基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.45	1	622

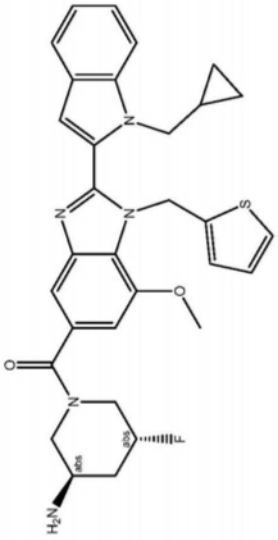
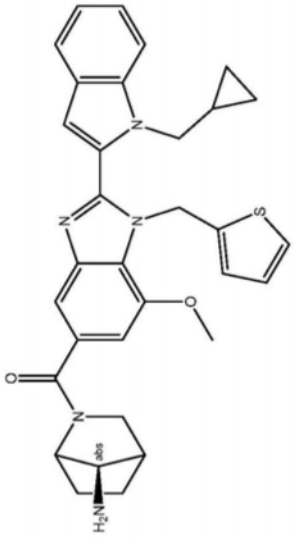
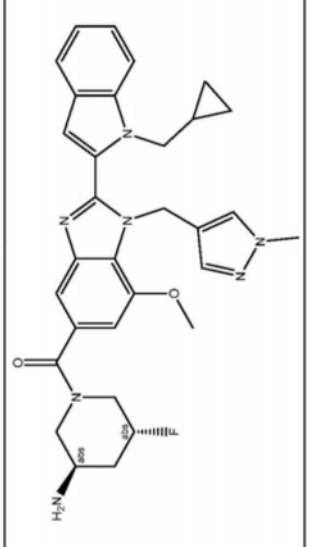
[1004]

250		((3R,5R)-3-氨基-5-氟吡啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.26	1	557
251		((2S,5R)-5-氨基-2-甲基吡啶-1-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-7-甲氧基-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.45	2	522
252		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.74	1	564

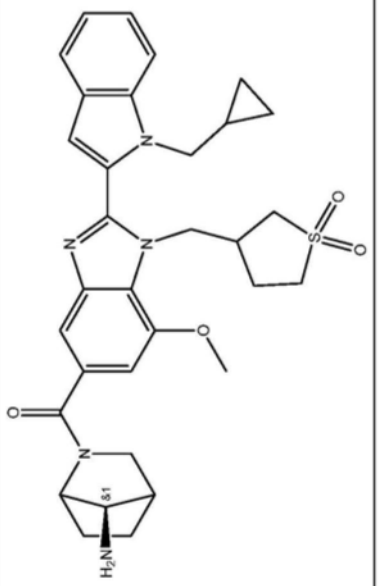
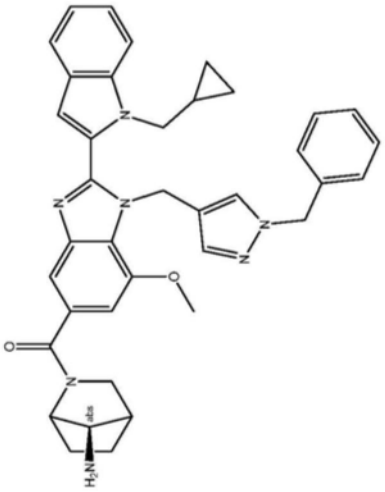
[1005]

253		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	2.01	1 612
254		1-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙基)吡咯烷-2-酮	1.59	1 581

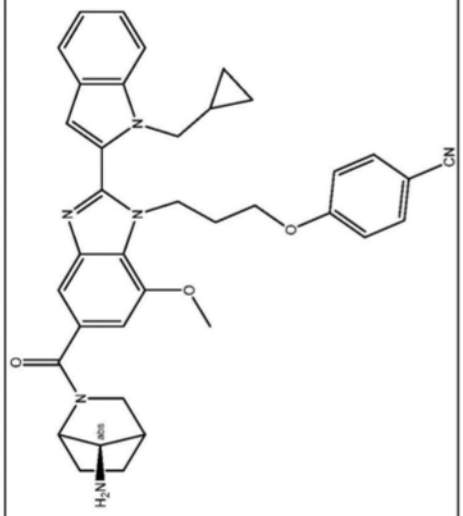
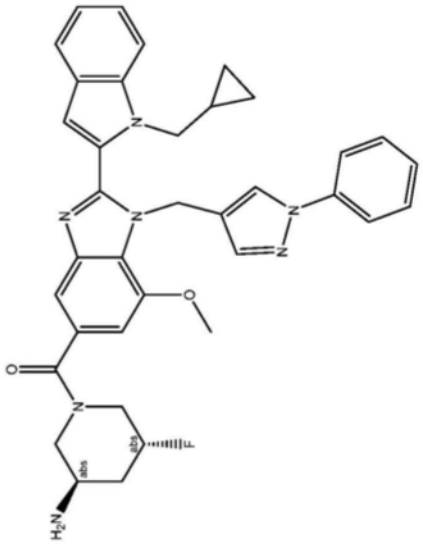
[1006]

255		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(噻吩-2-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.98	1	558
256		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(噻吩-2-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	2.01	1	552
257		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.5	1	556

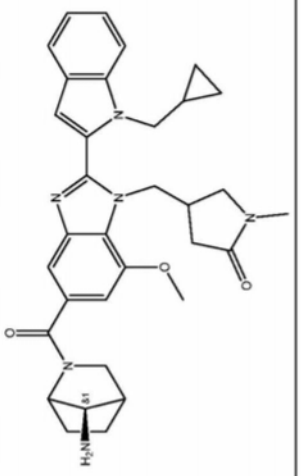
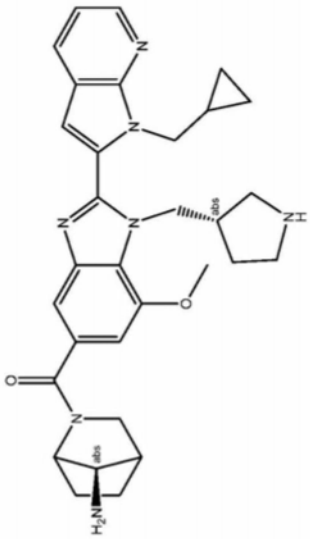
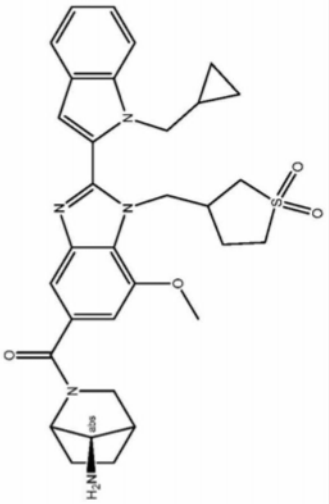
[1007]

258		外消旋-((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.58	1	588
259		(1R,4R,7R)-2-{1-[(1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.96	1	626

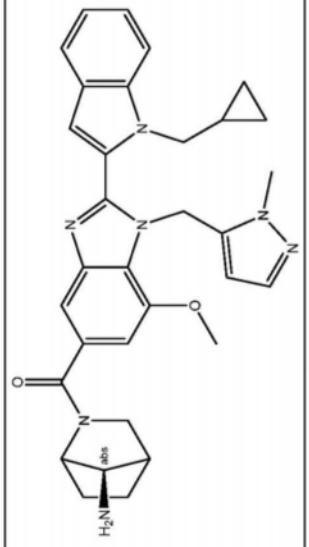
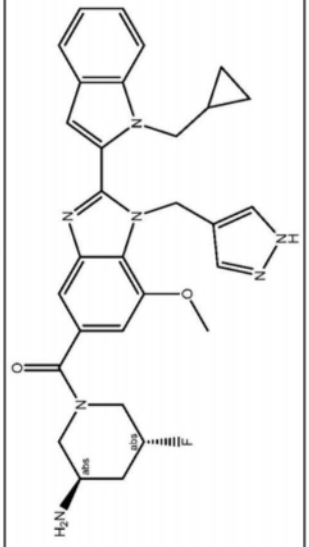
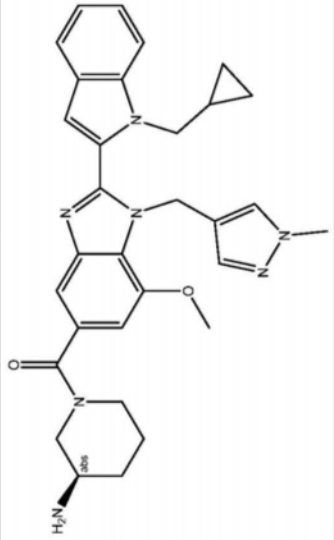
[1008]

260		4-(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙氧基)苯甲腈	1.71	2	615
261		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	2.07	1	618

[1009]

262		4-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮	1.58	1	567
263		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[(3S)-吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.08	1	540
264		((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.42	1	588

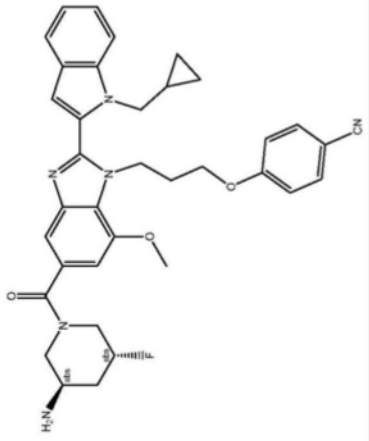
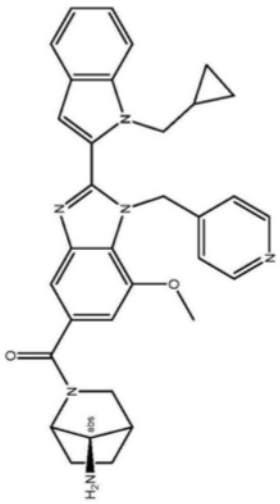
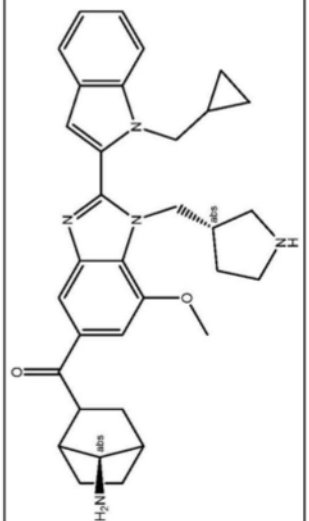
[1010]

265		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.72	1	549
266		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.48	1	542
267		(3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺	1.41	2	538

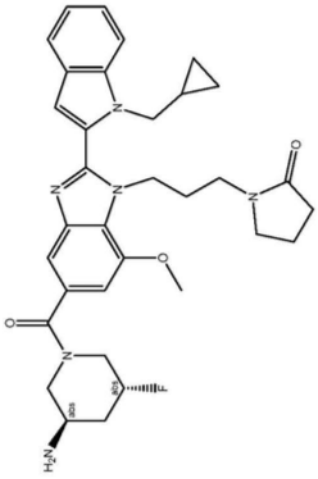
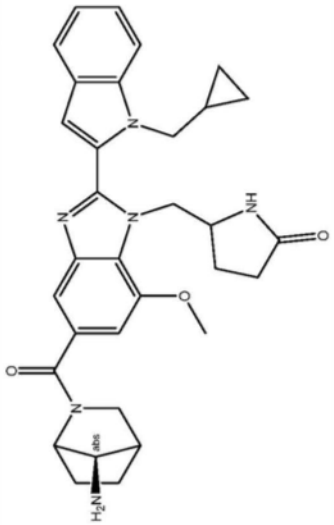
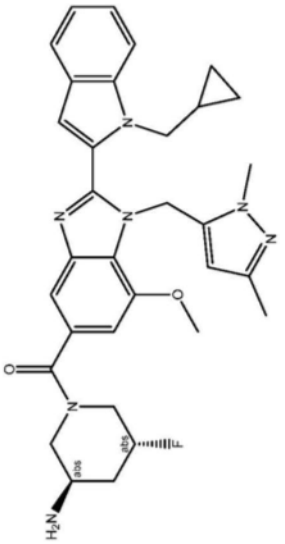
[1011]

268		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1,2-噁唑-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.52 2	537
269		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.59 2	567
270		(1R,4R,7R)-2-{1-苄基-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	2.12 1	546

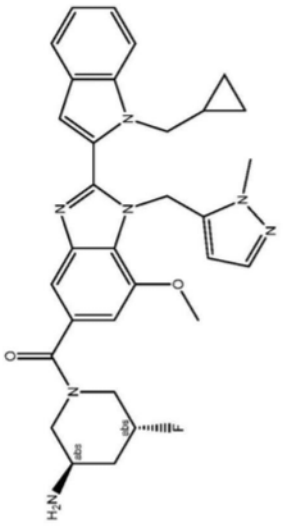
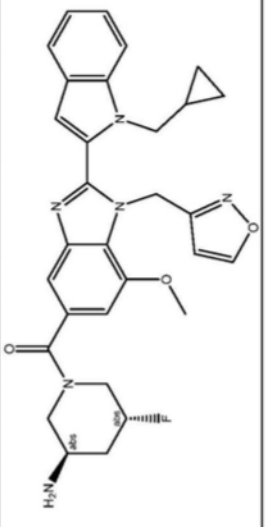
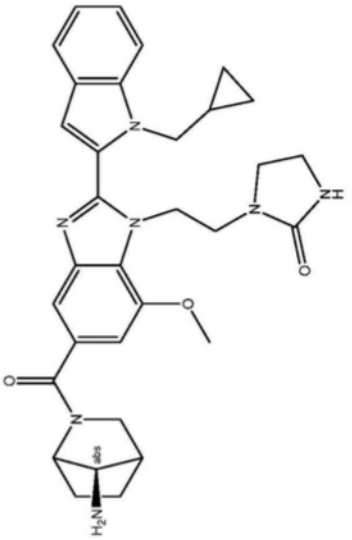
[1012]

271		4-(3-{5-[(3R,5R)-3-氟基-5-氟吡啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙氧基)苯甲腈	1.86	1	621
272		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.68	1	547
273		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[(3S)-吡咯烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}双环[2.2.1]庚-7-胺	1.02	2	539

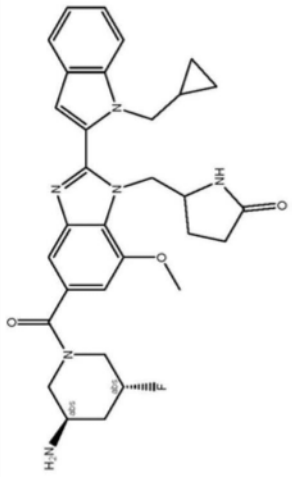
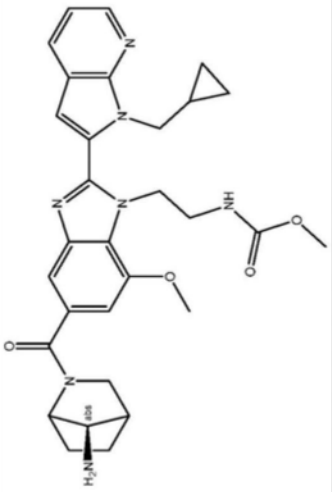
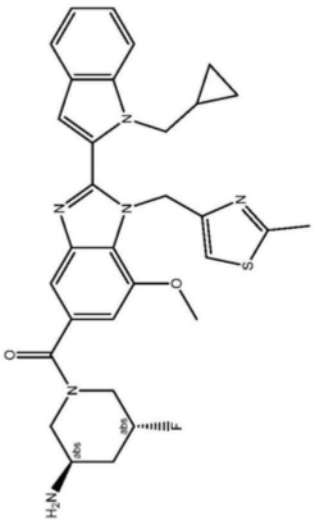
[1013]

274		1-(3-{5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟吡啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}丙基)吡咯烷-2-酮	1.38	587
275		5-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-2-酮	1.26	553
276		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.53	570

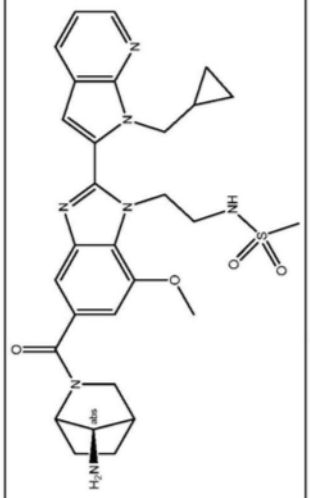
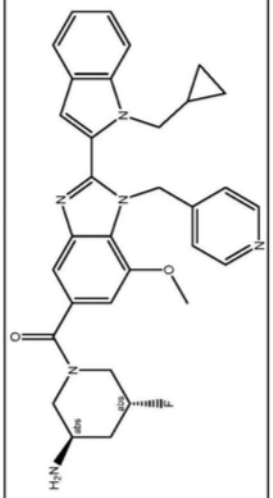
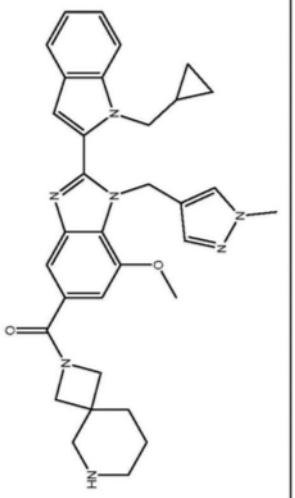
[1014]

277		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.48	2	556
278		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1,2-噁唑-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.51	1	543
279		1-(2-{5-[((1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙基)咪唑啉-2-酮	1.47	1	567

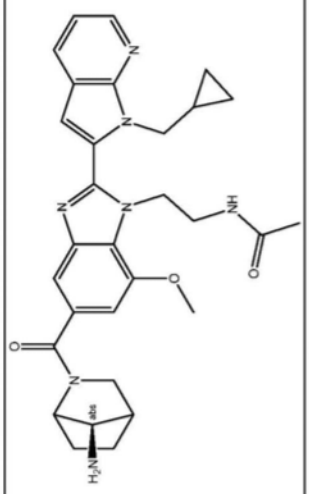
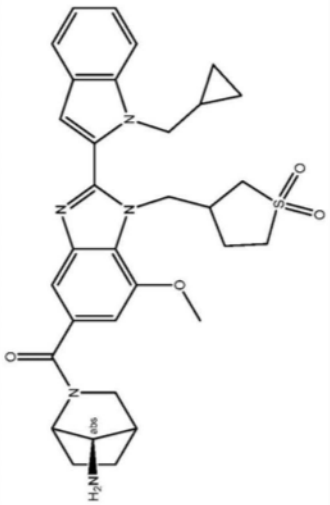
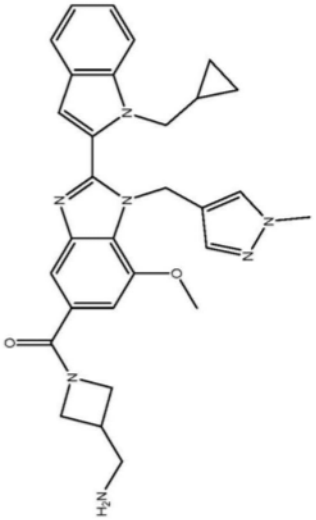
[1015]

283		5-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟吡啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)吡咯烷-2-酮	1.3	1	559
284		N-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙基)氨基甲酸甲酯	1.17	1	558
285		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.82	1	573

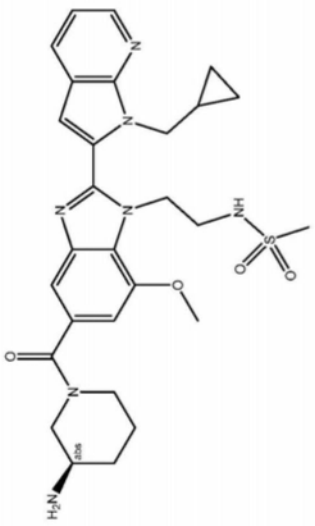
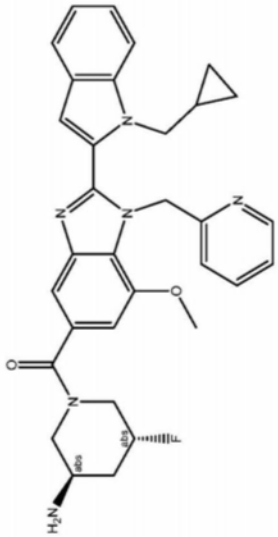
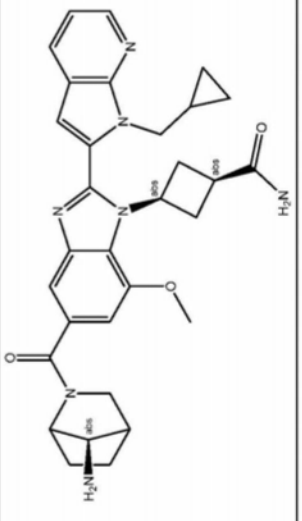
[1016]

286		N-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙基)甲磺酰胺	1.09	1	578
287		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(吡啶-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.24	2	553
288		2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2,6-二氮杂螺[3.5]壬烷	1.44	2	564

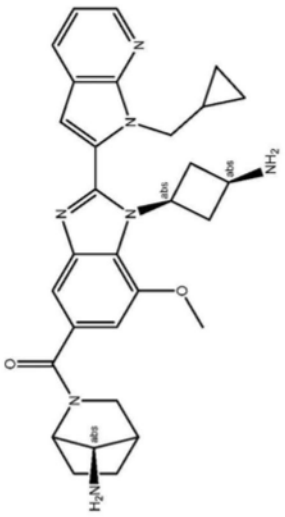
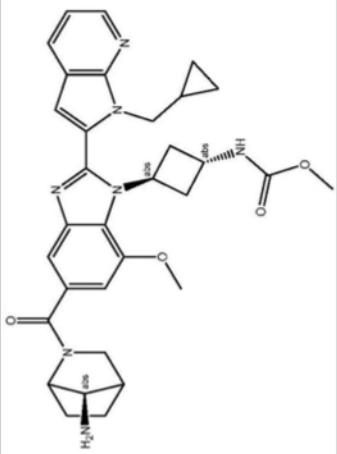
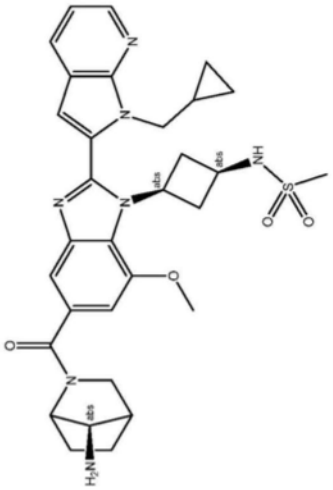
[1017]

289		N-(2-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙基)乙酰胺	1.02	1	542
290		((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(2-(1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基)-1-((1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮	1.42	1	588
291		(1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}氮杂环丁烷-3-基)甲胺	1.42	1	524

[1018]

292		N-(2-{5-[(3R)-3-氨基哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}乙基)甲磺酰胺	0.93	2	566
293		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(吡啶-2-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.79	1	553
294		(1s,3s)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁烷-1-甲酰胺	0.96	1	554

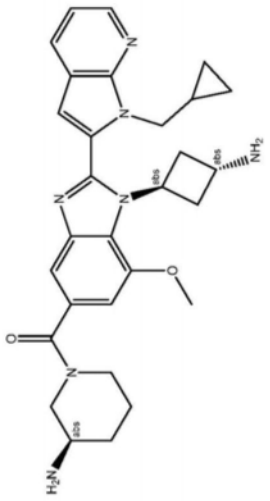
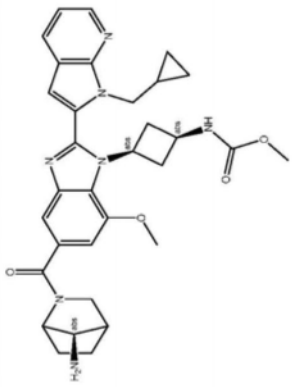
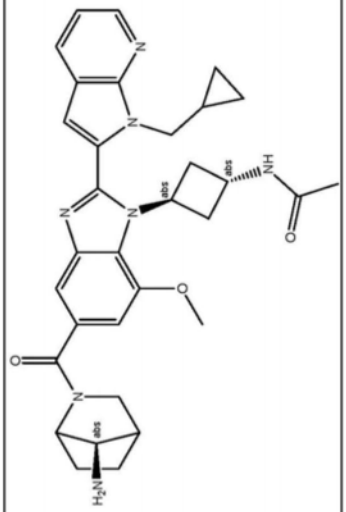
[1019]

295		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1s,3s)-3-氨基环丁基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.74	2	526
296		N-[(1r,3r)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁基]氨基甲酸甲酯	1.07	2	584
297		N-[(1s,3s)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁基]甲磺酰胺	1.14	1	604

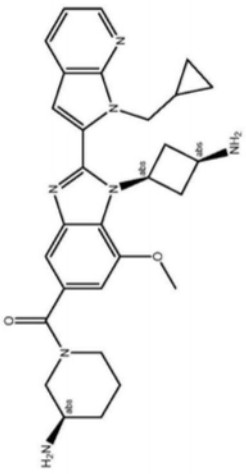
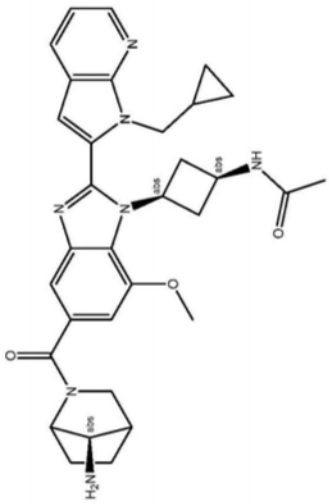
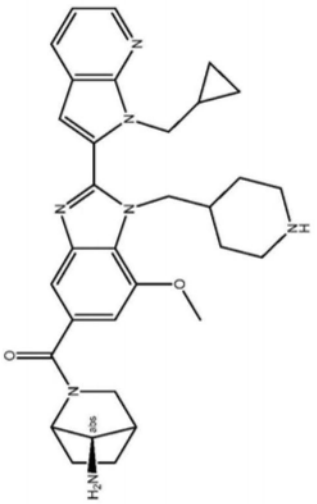
[1020]

298		N-[(1r,3r)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁基]甲磺酰胺	1.15	1	604
299		2-氧代-N-[(1r,3r)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁基]-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺	0.84	2	647

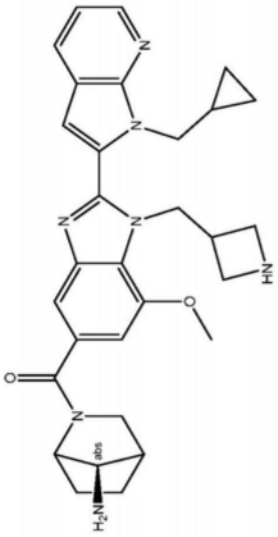
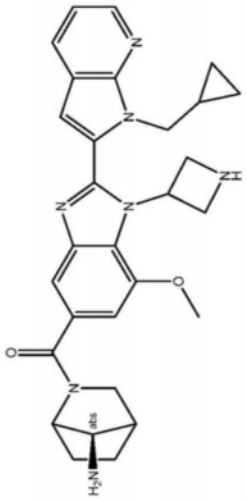
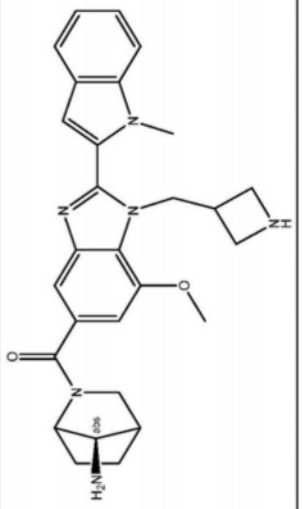
[1021]

300		(3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1r,3r)-3-氨基环丁基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}吡啶-3-胺	0.73	1	514
301		N-[(1s,3s)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁基]氨基甲酸甲酯	1.09	2	584
302		N-[(1r,3r)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁基]乙酰胺	1.02	1	568

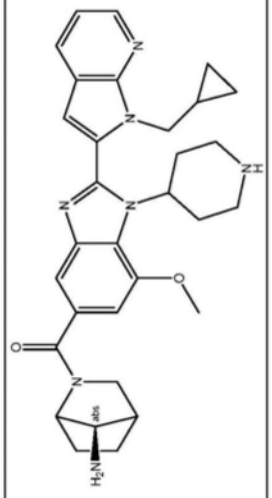
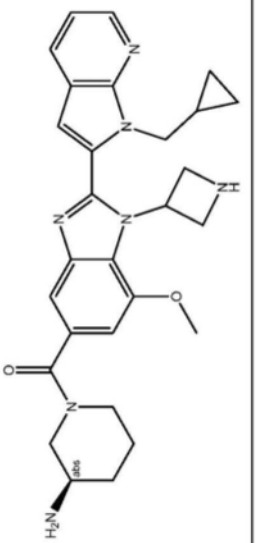
[1022]

303		(3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1s,3s)-3-氨基环丁基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺	0.76	1	514
304		N-[(1s,3s)-3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}环丁基]乙酰胺	0.89	2	568
305		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(哌啶-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.81	2	554

[1023]

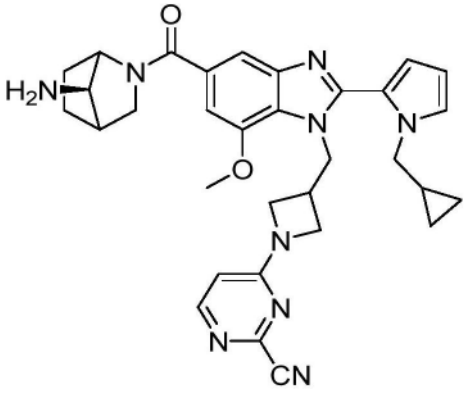
306		(1R,4R,7R)-2-{1-[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.86	1	526
307		(1R,4R,7R)-2-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.84	1	512
308		(1R,4R,7R)-2-{1-[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.93	1	485

[1024]

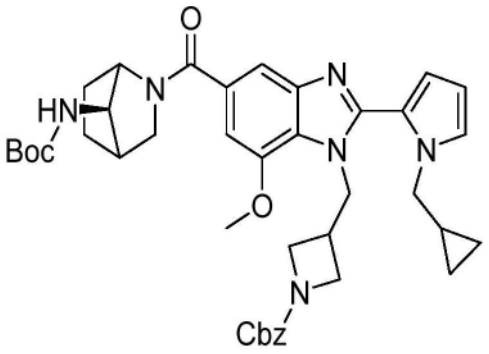
309		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-(哌啶-4-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.79	2	540
310		(3R)-1-[1-(氮杂环丁烷-3-基)-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]哌啶-3-胺	0.99	1	500

[1025] 实施例311

[1026] 4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈

[1027] 

[1028] 中间体311A:3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

[1029] 

[1030] 在室温下在氮气下,向3-(((4-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(150mg,0.246mmol)和1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-甲醛(36.7mg,0.246mmol)在EtOH(0.80mL)中的溶液中添加连二亚硫酸钠(128mg,0.738mmol)在水(0.40mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物用EtOAc(15mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 15mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩。使粗产物经受ISCO快速色谱法(硅胶/己烷-10%MeOH/EtOAc 100:0至0:100梯度),以产出呈白色固体的3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(133mg,0.188mmol,76%产率)。LC/MS(M+H):709;LC保留时间:0.93min(分析型HPLC方法3)。将材料按原样用于下一反应中。

[1031] 在1atm的氢气下,将3-((5-((1R,4R,7R)-7-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(133mg,0.188mmol)和10%钯碳(26.2mg,0.025mmol)在MeOH(10mL)中的混合物氢化18小时。将Pd/C滤除并且将滤液浓缩,以给出粗产率的呈白色固体的((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(105mg,0.183mmol,74.3%产率)。将材料按原样用于下一反应中。

[1032] 实施例311:4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁

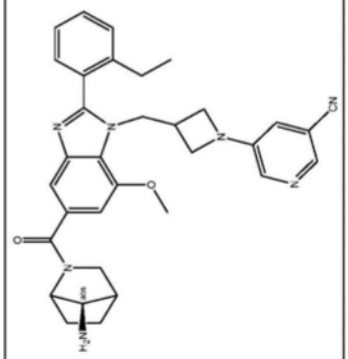
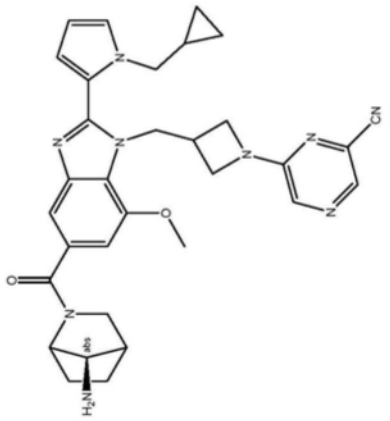
烷-1-基]嘧啶-2-甲腈

[1033] 在80℃下,将((1R,4R,7R)-2-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.026mmol)、4-溴嘧啶-2-甲腈(4.80mg,0.026mmol)、碳酸铯(17.01mg,0.052mmol)、BINAP(0.813mg,1.305μmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.195mg,1.305μmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且浓缩,以给出粗((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。将材料按原样用于下一反应中。

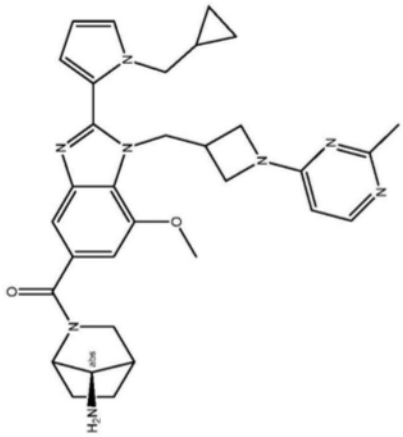
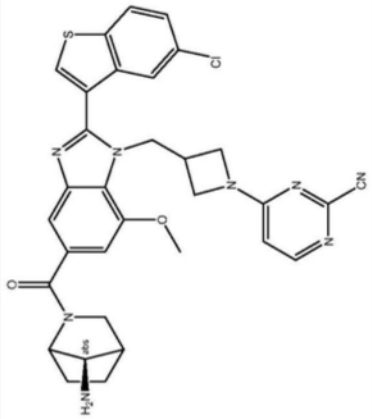
[1034] 在室温下,将((1R,4R,7R)-2-(1-((1-(2-氰基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。然后将混合物浓缩。将粗材料经由具有以下条件的制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在17%B下保持0分钟,经20分钟17%-57%B,然后在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min;柱温:25C。通过MS信号触发级分收集。将含有所希望的产物的级分合并并且经由离心蒸发干燥。分离4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈(8.9mg,15.4μmol,59.3%)。LC/MS(M+H):578;LC保留时间:1.20min(分析型HPLC方法2)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07-7.89(m,1H),7.29-7.11(m,1H),7.04-6.89(m,1H),6.86-6.66(m,1H),6.50-6.27(m,2H),6.12-5.94(m,1H),4.72-4.58(m,2H),3.91-3.71(m,5H),3.61-3.41(m,5H),3.09-2.46(m,4H),2.14-1.74(m,3H),1.65-1.44(m,1H),1.36-0.93(m,2H),0.89-0.63(m,2H),0.30-0.14(m,2H),0.04--0.09(m,2H)。

[1035] 如针对实施例311给出的一般程序所述制备表5中的实施例312至324。

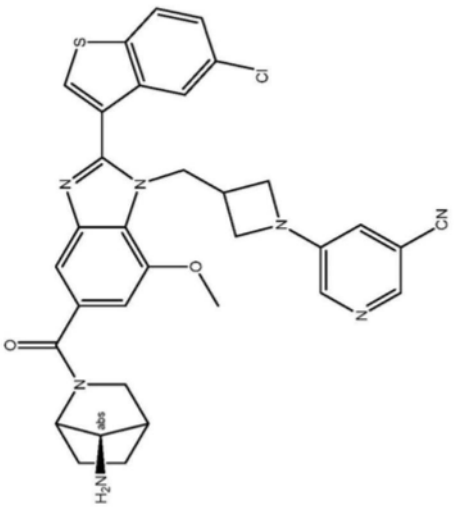
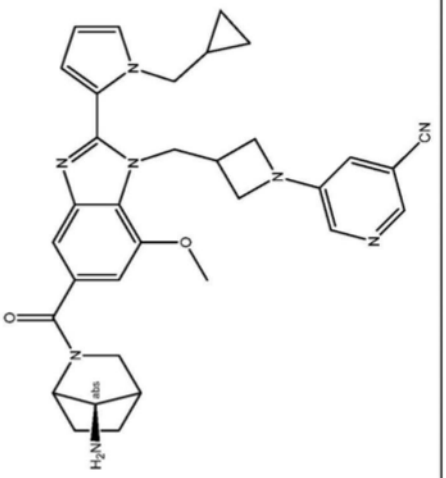
[1036] 表 5

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
312		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(2-乙基苯基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.55	1	562
313		6-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡嗪-2-甲腈	1.51	1	578

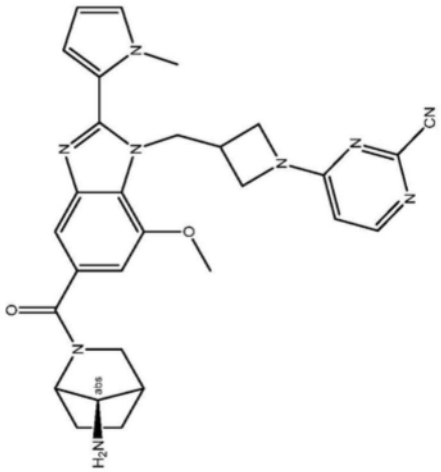
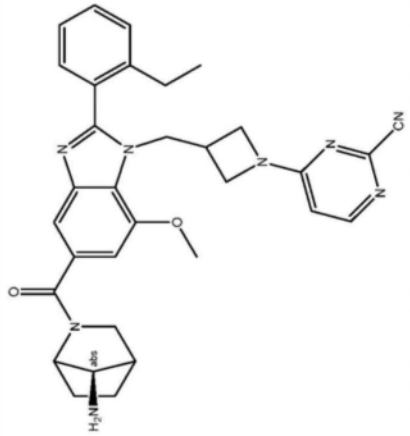
[1037]

314		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	0.83	2	567
315		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.62	1	625

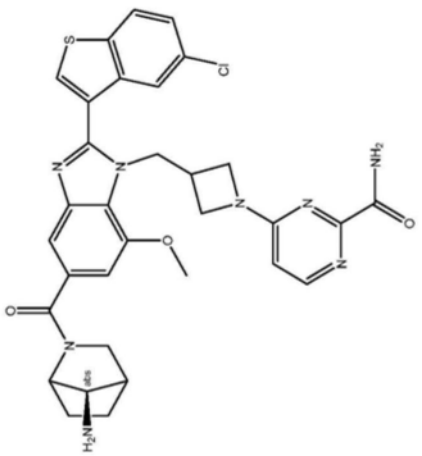
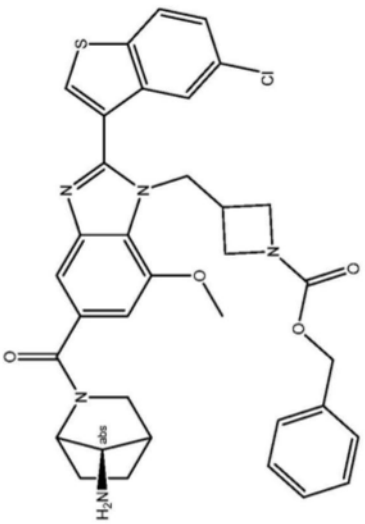
[1038]

316		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.69	1	624
317		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲腈	1.63	1	577

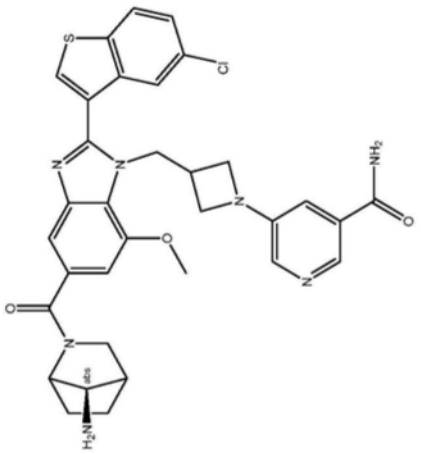
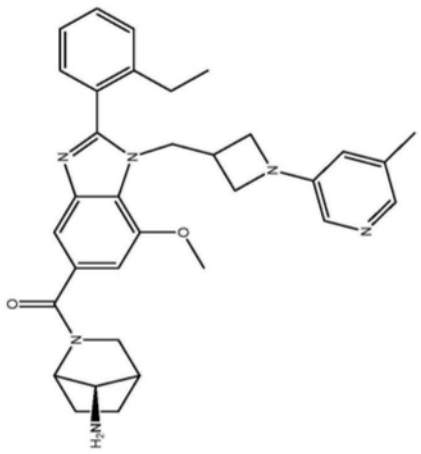
[1039]

318		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.05	2	538
319		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(2-乙基苯基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲腈	1.31	2	562

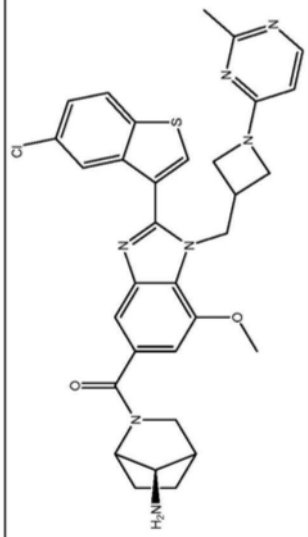
[1040]

320		4-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶-2-甲酰胺	1.38	1	643
321		3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯	1.77	1	656

[1041]

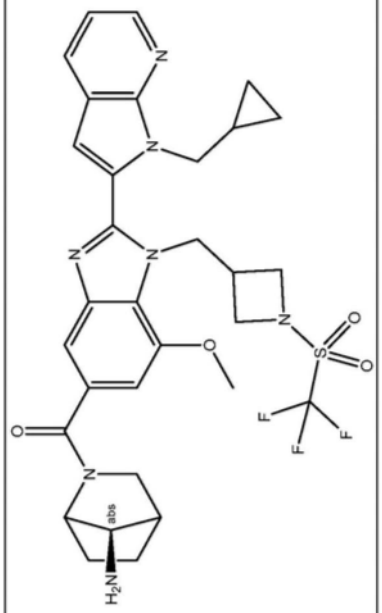
322		5-[3-({5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺	1.39	1	642
323		(1R,4R,7R)-2-[2-(2-乙基苯基)-7-甲氧基-1-{[1-(5-甲基吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.61	1	551

[1042]

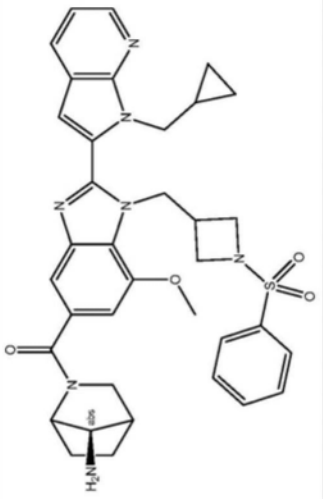
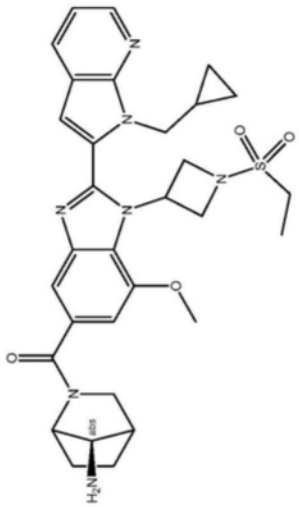
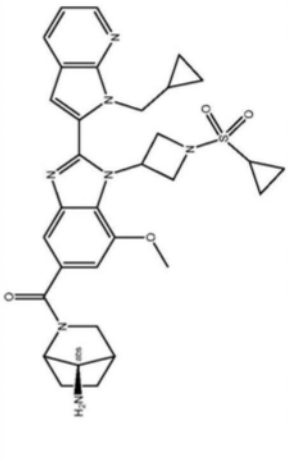
324		(1R,4R,7R)-2-[2-(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.42	1	614

[1043] 如针对上述实施例给出的一般程序所述和本领域技术人员已知的条件制备表6中的实施例325至341。

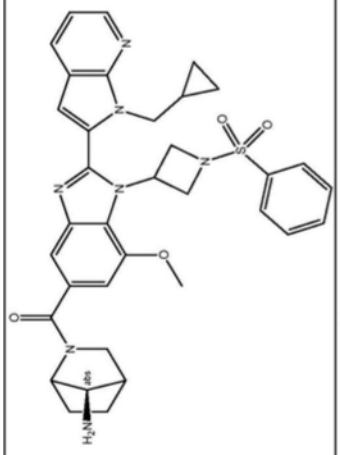
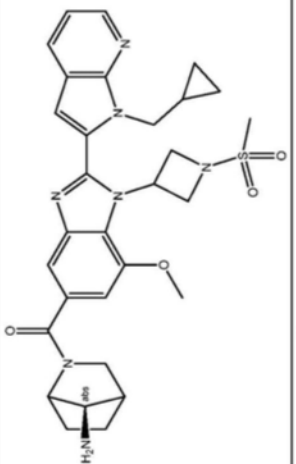
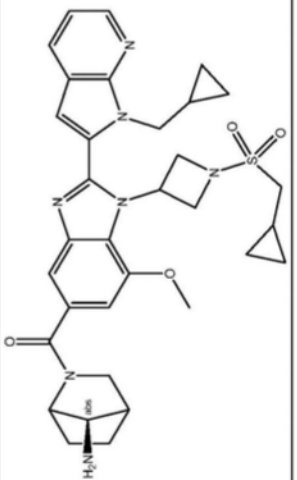
[1044] 表 6

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
325		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-三氟甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.73	1	658

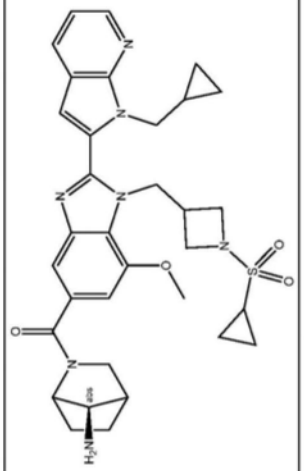
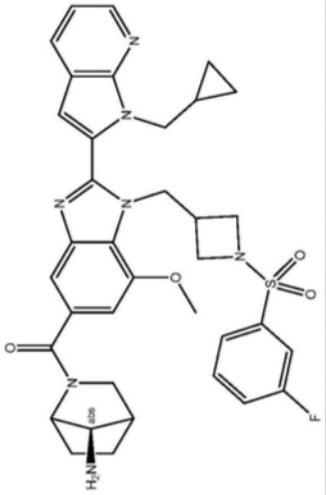
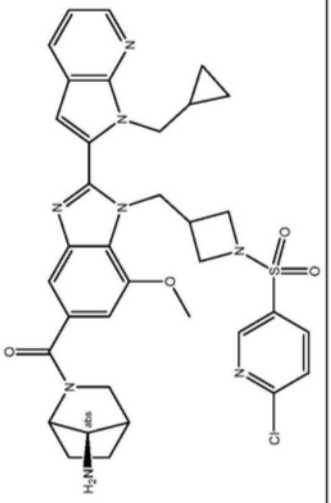
[1045]

326		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.56	1	666
327		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[1-(乙磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.39	1	604
328		(1R,4R,7R)-2-{1-[1-(环丙烷磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.28	2	616

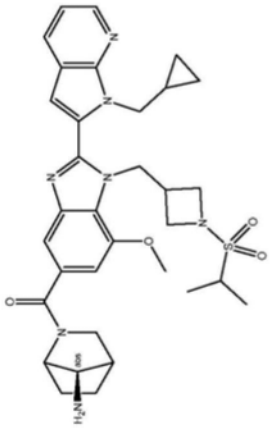
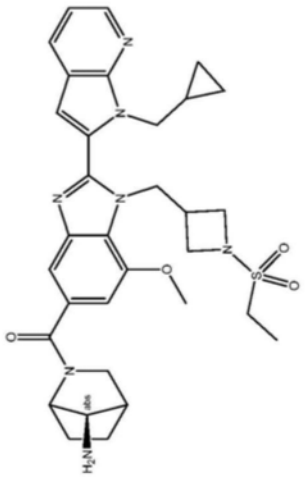
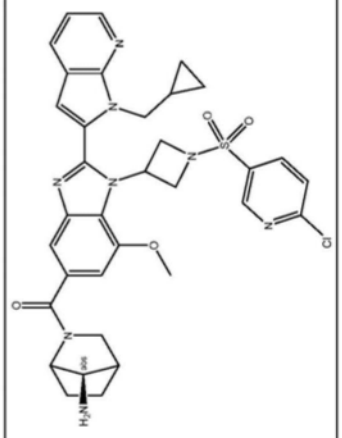
[1046]

329		(1R,4R,7R)-2-{1-[1-(苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.56	1	652
330		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.3	1	590
331		(1R,4R,7R)-2-[1-(1-环丙基甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.36	2	630

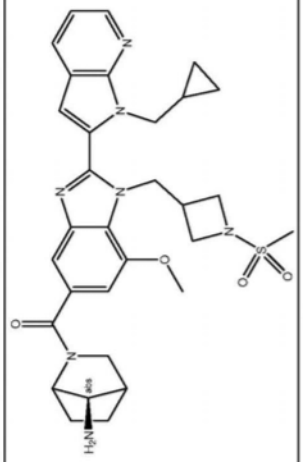
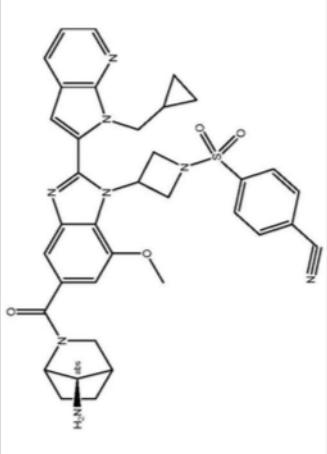
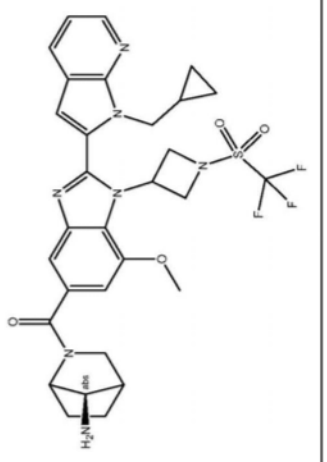
[1047]

332		(1R,4R,7R)-2-(1-{[1-(环丙烷磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.18	2	630
333		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(3-氟苯磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.62	1	684
334		(1R,4R,7R)-2-[1-({1-[(6-氯吡啶-3-基)磺酰基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.43	2	701

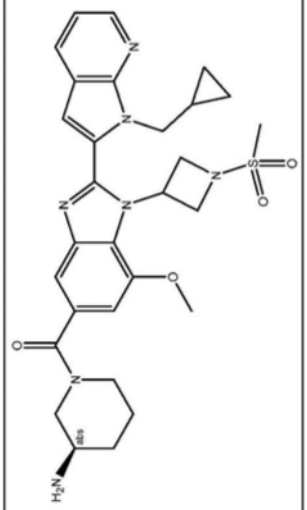
[1048]

335		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(丙烷-2-磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.45	1	632
336		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(乙磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.14	2	618
337		(1R,4R,7R)-2-(1-{1-[(6-氯吡啶-3-基)磺酰基]氮杂环丁烷-3-基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.6	1	687

[1049]

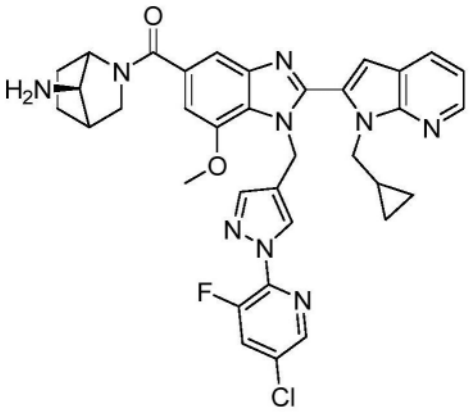
338		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.19 2	604
339		4-[(3-{5-[(1R,4R,7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}氮杂环丁烷-1-基)磺酰基]苯甲腈	1.38 2	677
340		(1R,4R,7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-(1-三氟甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.78 1	644

[1050]

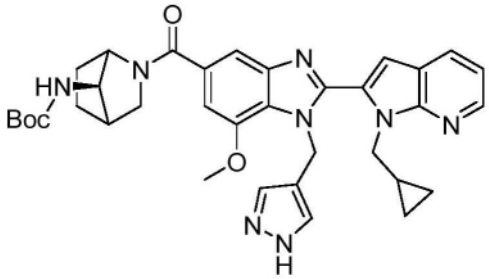
341		(3R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺	1.22	1	578

[1051] 实施例342

[1052] ((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(1-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

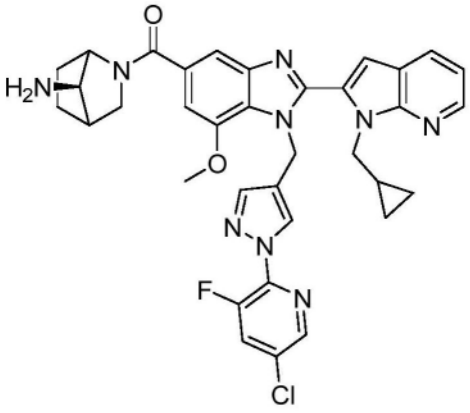
[1053] 

[1054] 中间体342A:((7R)-2-(1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[1055] 

[1056] 与中间体247C中相同的程序制备((7R)-2-(1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)氨基甲酸叔丁酯。LC/MS(M+H):643;LC保留时间:0.81min(分析型HPLC方法3)。

[1057] 实施例342:((7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)(1-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮

[1058] 

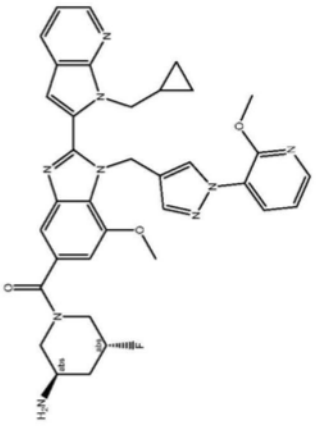
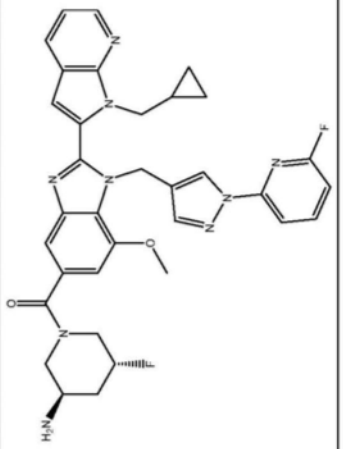
[1059] 在110℃下,将((3R,5R)-1-(1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)、2-溴-5-氯-3-氟吡啶(3.93mg,0.019mmol)、碘化亚铜(I)(0.889mg,4.67μmol)、磷酸钾(9.91mg,0.047mmol)和(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(2.213mg,0.016mmol)在脱气的二噁烷(1.0mL)中的混合物在氮气下在密封小瓶中搅

拌18小时。将混合物用EtOAc(5mL)稀释,将沉淀滤除,并且将滤液浓缩,以给出粗((3R,5R)-1-(1-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。LC/MS(M+H):772;LC保留时间:0.95min(分析型HPLC方法3)。

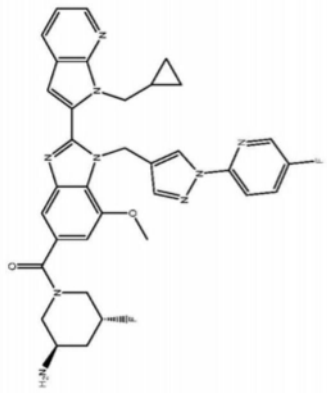
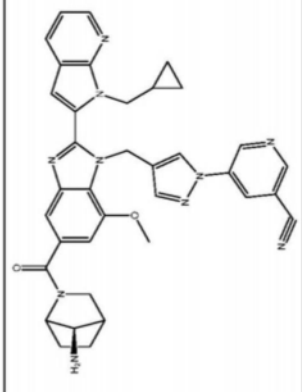
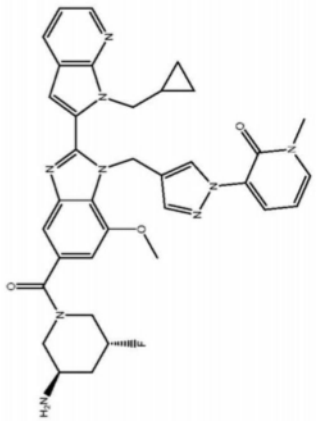
[1060] 在室温下,将((3R,5R)-1-(1-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)-5-氟哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯在DCM(1.0mL)和TFA(1.0mL)中的混合物搅拌30min。将混合物浓缩。将粗产物用以下纯化:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:在24%B下保持0分钟,经20分钟24%-64%B,然后在100%B下保持4分钟;流速:20mL/min;柱温:25℃。产出((3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-基)(1-((1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(7.90mg,0.012mmol,74.0%产率)。LC/MS(M+H):672;LC保留时间:1.67min(分析型HPLC方法1)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.43-8.03(m,4H),7.99-7.83(m,1H),7.54-7.44(m,1H),7.37-7.26(m,1H),7.24-7.12(m,1H),7.11-7.00(m,1H),6.93-6.79(m,1H),5.83-5.66(m,2H),5.06-4.69(m,1H),4.42-4.27(m,2H),4.03-3.86(m,3H),3.06-2.59(m,2H),2.21-1.83(m,2H),1.62-1.34(m,1H),1.24-1.08(m,1H),1.00-0.63(m,2H),0.12--0.19(m,5H)。

[1061] 如针对实施例342给出的一般程序所述制备表7中的实施例343至实施例411。

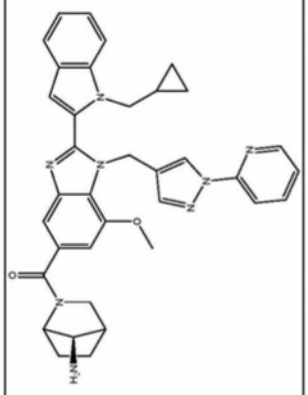
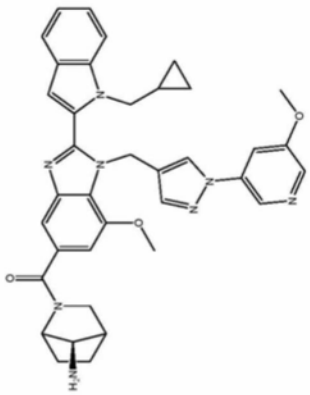
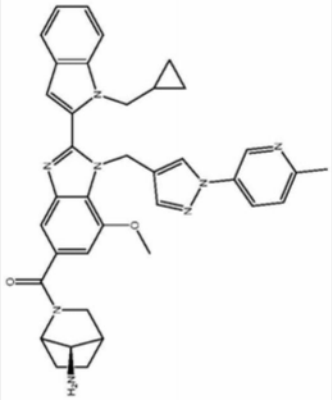
[1062] 表 7

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
343		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.65	1	650.2
344		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(6-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.66	2	638.2

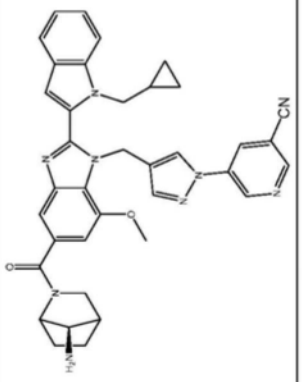
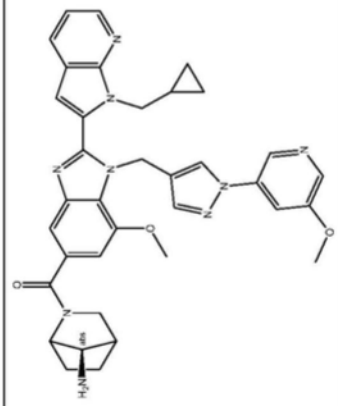
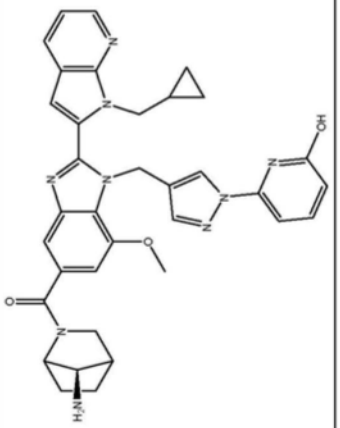
[1063]

345		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.43	2	638.1
346		5-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-甲腈	1.62	1	639
347		3-[4-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟吡啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮	1.35	2	650.2

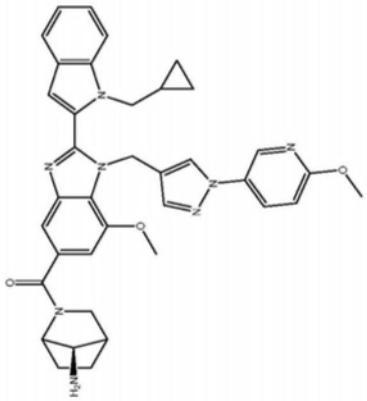
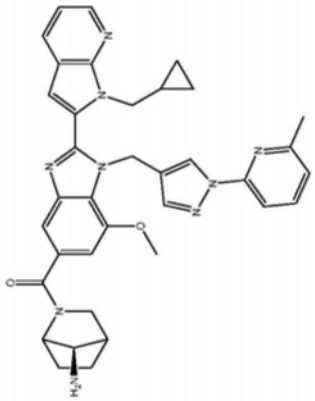
[1064]

348		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.96	1	1225.3 [2M+H]
349		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.78	1	643.3
350		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.79	1	627.3

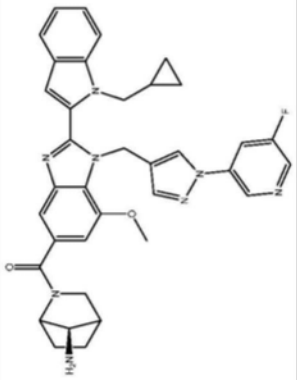
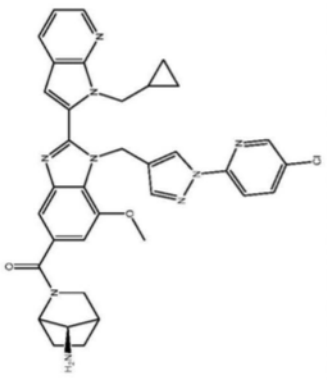
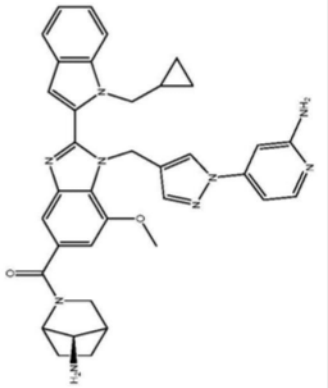
[1065]

351		5-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-甲腈	1.54	2	638.2
352		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.54	1	644.2
353		6-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.42	2	629.9

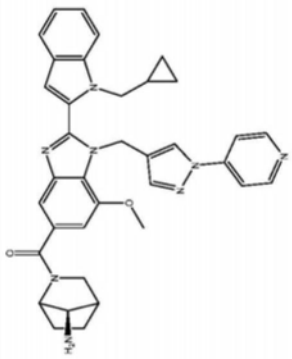
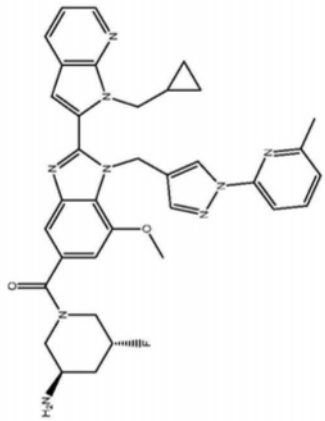
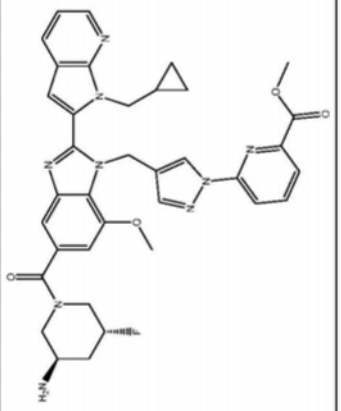
[1066]

354		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.97	1	643.2
355		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.83	1	628

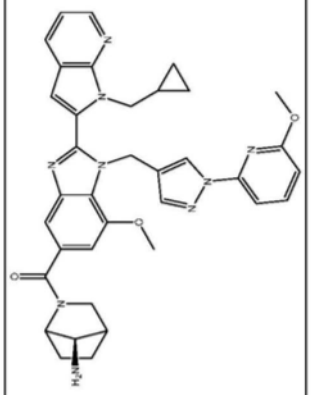
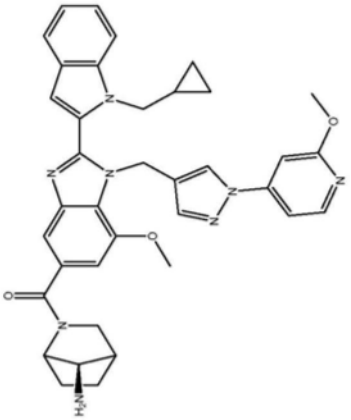
[1067]

359		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.88	1	631.2
360		(7R)-2-(1-{[1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.94	1	648
361		(7R)-2-(1-{[1-(2-氨基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.61	1	628.2

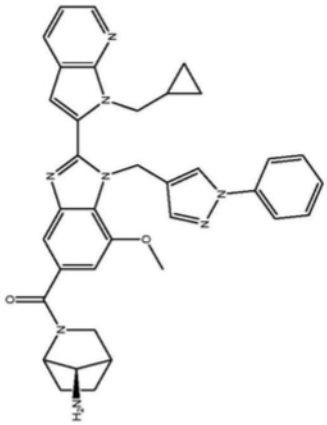
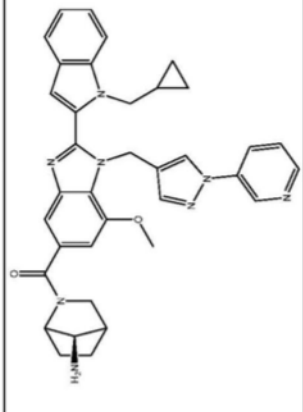
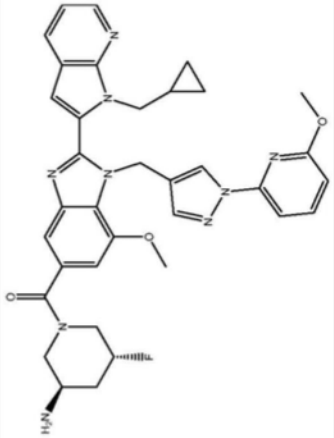
[1068]

362		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.16	2	613.3
363		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.89	1	634.2
364		6-[4-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟吡啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-甲酸甲酯	1.7	1	678

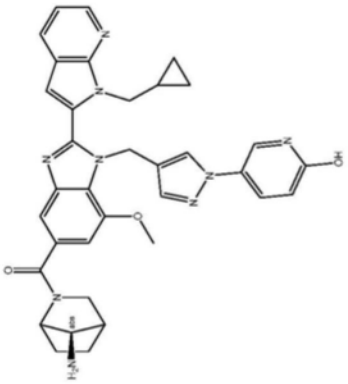
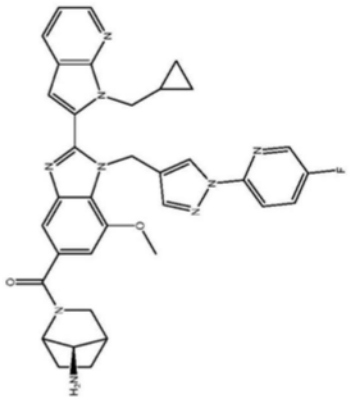
[1069]

365		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.81	1	644.4
366		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.85	1	643.5

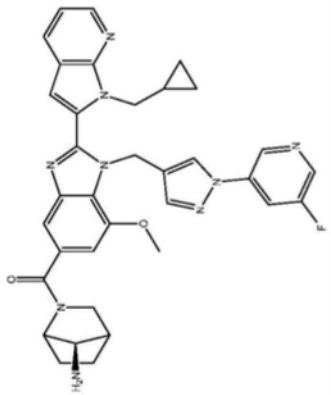
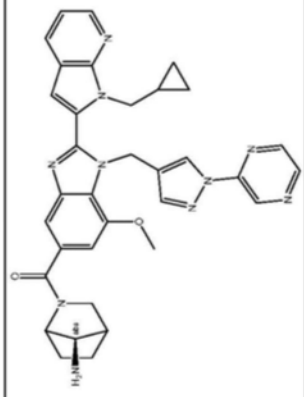
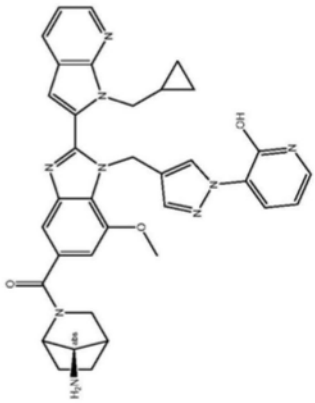
[1070]

367		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.47	2	613.2
368		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.78	1	613.3
369		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.82	1	650.2

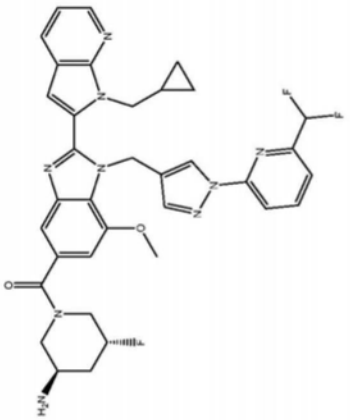
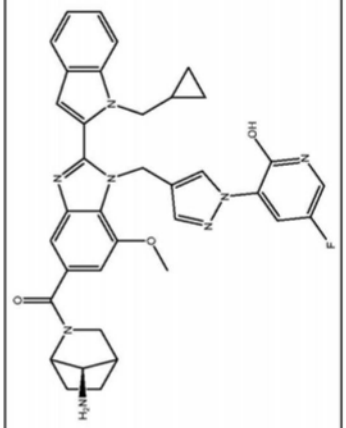
[1071]

370		5-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.17	2	630.3
371		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(5-氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.71	1	632.4

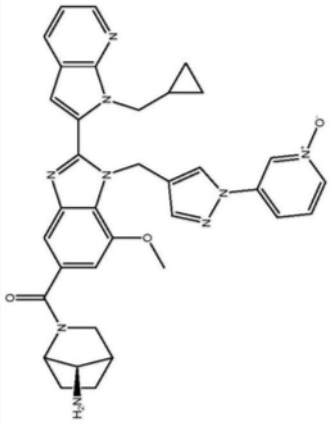
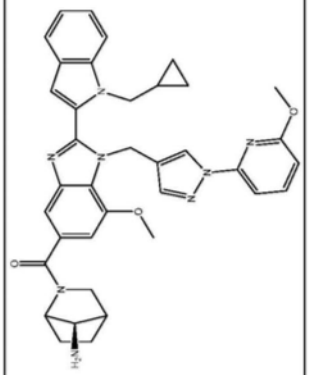
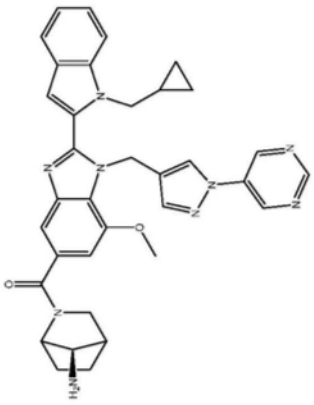
[1072]

372		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.56	1	632.2
373		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡嗪-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.58	1	615.2
374		3-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.22	2	630.4

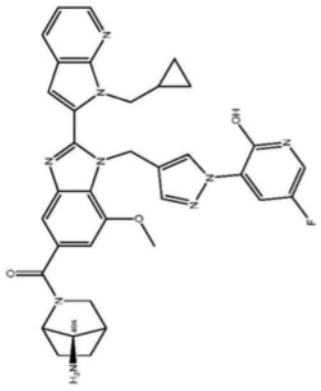
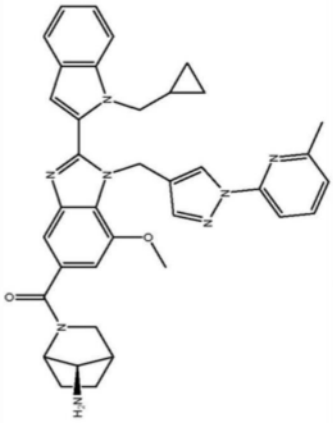
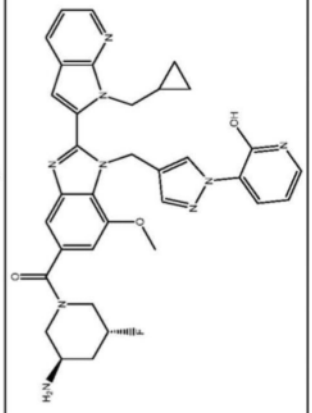
[1073]

375		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-({1-[6-(二氟甲基)吡啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.67	2	670.2
376		3-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]-5-氟吡啶-2-醇	1.44	2	647.1

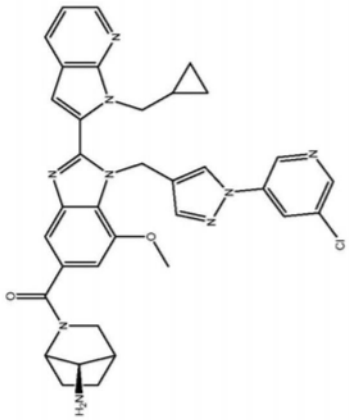
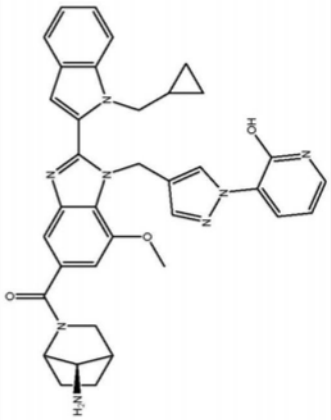
[1074]

377		3-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-1-鎓-1-醇盐	1.26	1	630.2
378		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	2.06	1	643.4
379		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.48	2	614

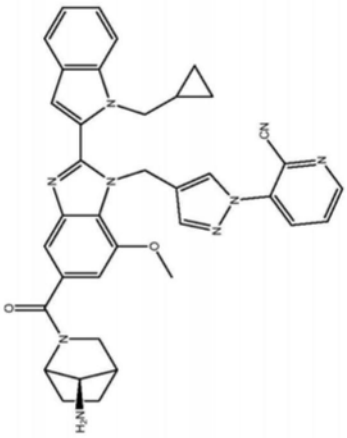
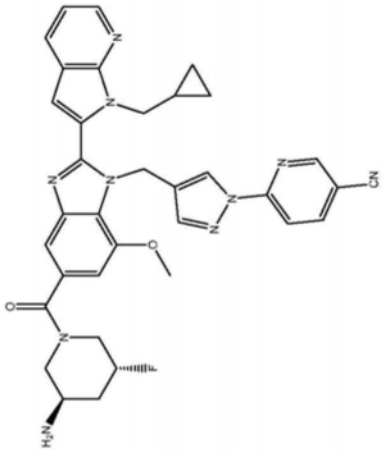
[1075]

380		3-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]-5-氟吡啶-2-醇	1.35	2	647.9
381		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	2.01	1	627.5
382		3-[4-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.41	1	636.2

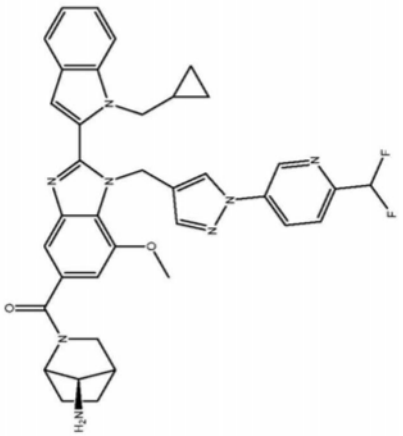
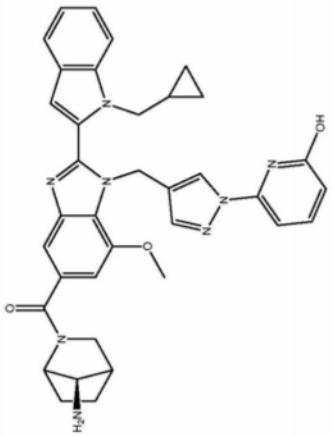
[1076]

383		(7R)-2-(1-{[1-(5-氯吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.78	648.1
384		3-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.44 2	629

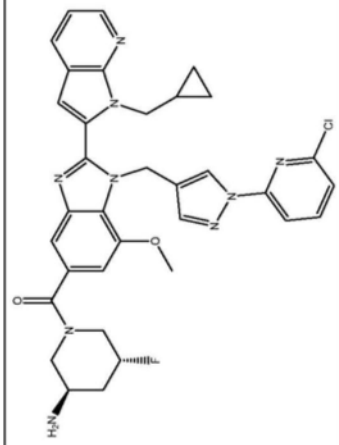
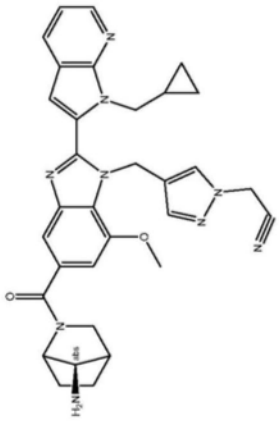
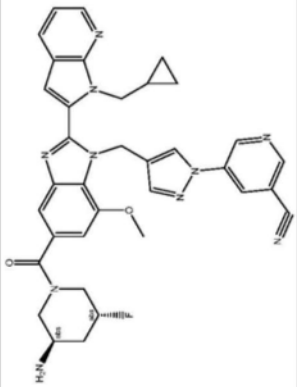
[1077]

385		3-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-甲腈	1.48	2	638.3
386		6-[4-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-甲腈	1.55	2	645.2

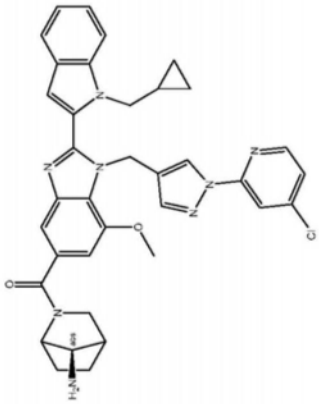
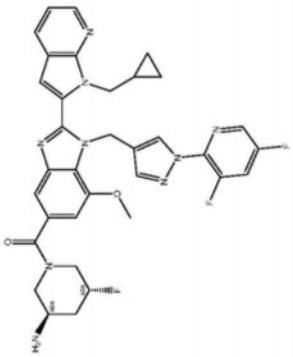
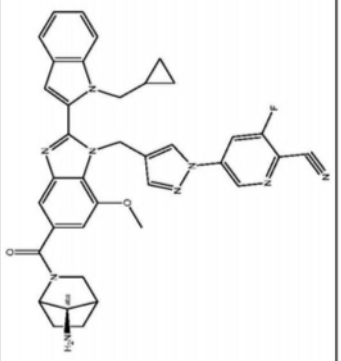
[1078]

387		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-({1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.94	1	663
388		6-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.52	2	629.5

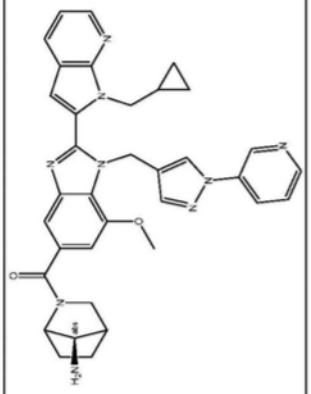
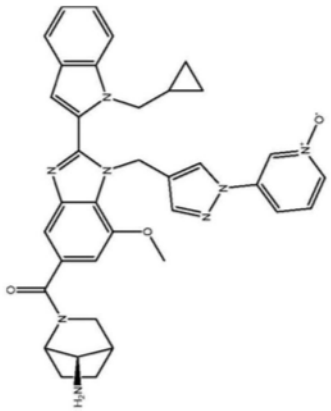
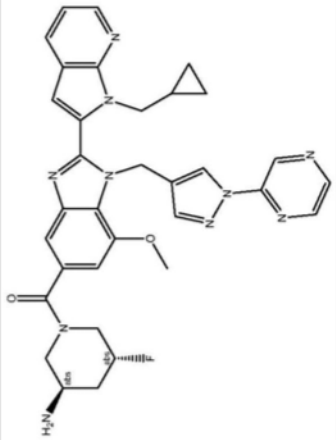
[1079]

389		(3R,5R)-1-(1-{[1-(6-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-5-氟吡咯-3-胺	1.83	1	654.4
390		2-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]乙腈	1.25	2	576.2
391		5-[4-({5-[(3R,5R)-3-氨基-5-氟吡咯-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-甲腈	1.59	1	645.1

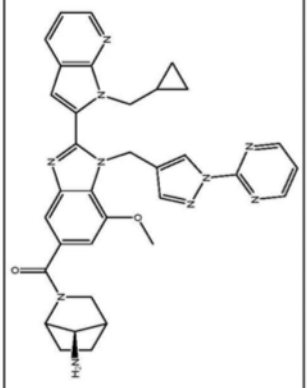
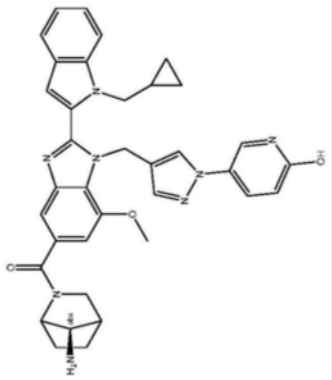
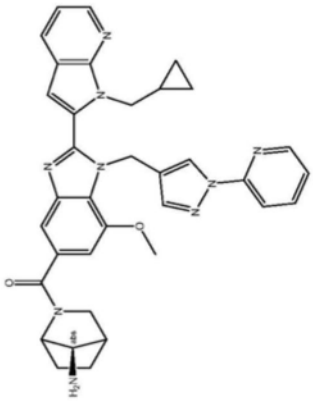
[1080]

392		(7R)-2-(1-{[1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.92	2	647.2
393		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.53	1	656.2
394		5-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]-3-氟吡啶-2-甲腈	1.79	2	656.4

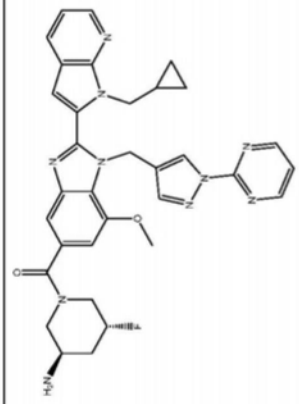
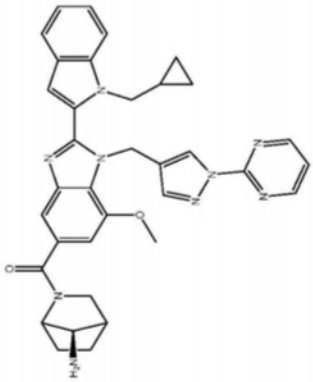
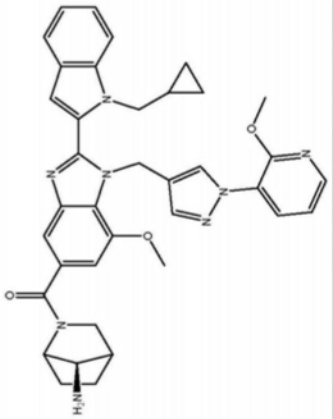
[1081]

395		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	2	614.2
396		3-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-1-鎓-1-醇盐	1.45	1	629.4
397		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡嗪-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.42	2	621.2

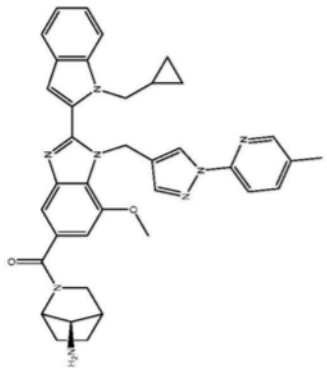
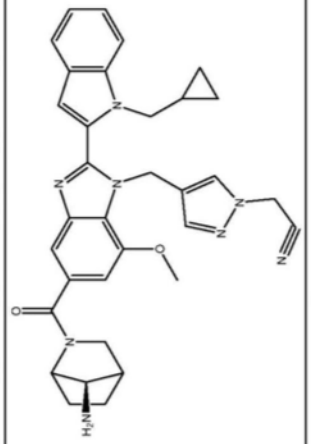
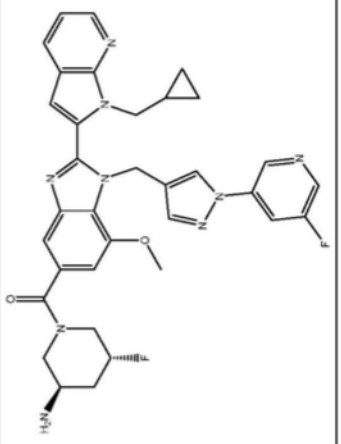
[1082]

398		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.34	1	615.2
399		5-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.38	1	629.5
400		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.81	1	613.9

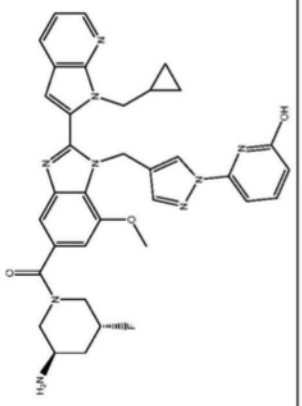
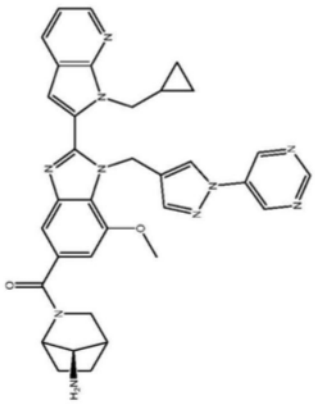
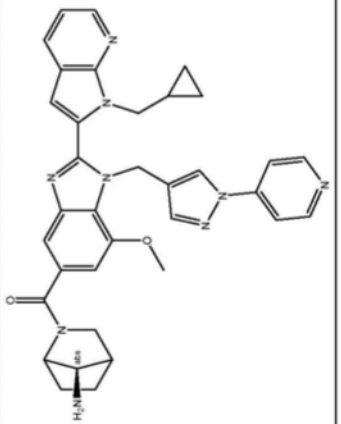
[1083]

401		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.32	1	621.4
402		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.63	1	614.2
403		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.67	2	643.5

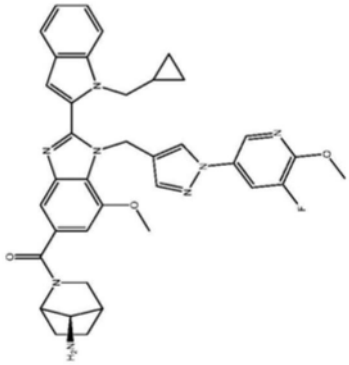
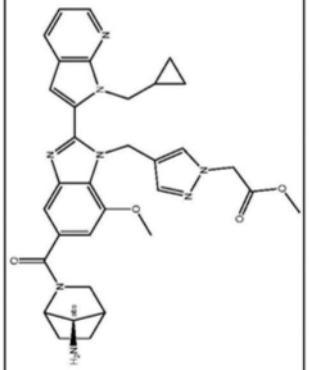
[1084]

404		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(5-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.83	2	627
405		2-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]乙腈	1.59	1	574.9
406		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	2.1	2	638.2

[1085]

407		6-[4-({5-[(3R,5R)-3-氟基-5-氟哌啶-1-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]吡啶-2-醇	1.38	2	636.2
408		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-5-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.45	1	615.3
409		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.31	1	614.4

[1086]

410		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.7	2	661.1
411		2-[4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1H-吡唑-1-基]乙酸甲酯	1.37	1	609.2

[1087] 如针对实施例88至93和表2中的其他实施例给出的一般程序所述制备表8中的实施例412至实施例472。

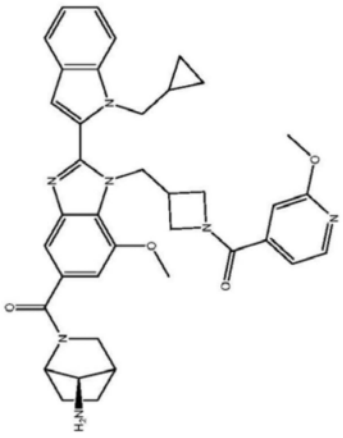
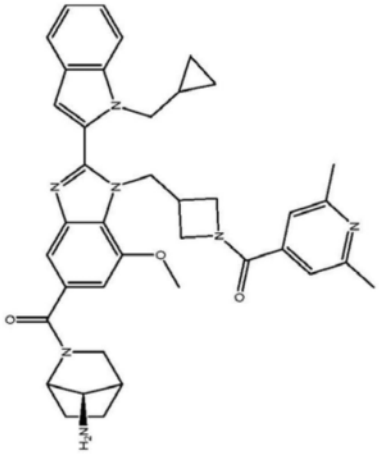
[1088] 表 8

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
412		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-({1-[2-(甲基氨基)吡啶-4-羰基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.42	1	659.4
413		(3R)-1-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}哌啶-3-胺	1.35	1	618.2

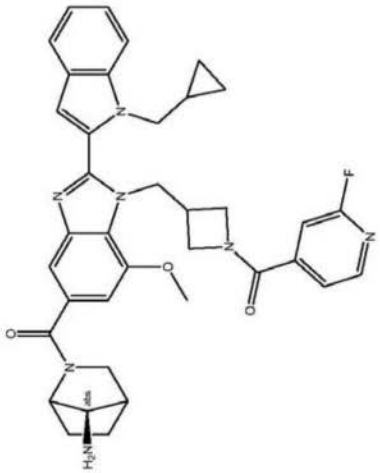
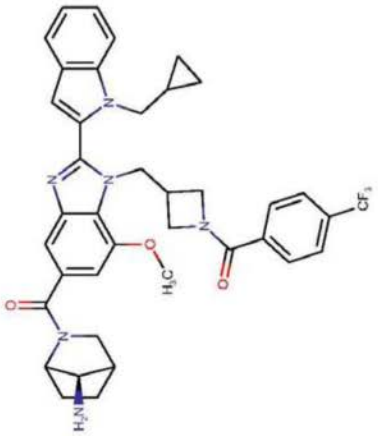
[1089]

414		(7R)-2-(1-{[1-(2-氯-1,3-噻唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.78	1	670.1
415		5-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡啶-2-甲腈	1.51	1	655.4
416		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(噻吩-3-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.74	1	635

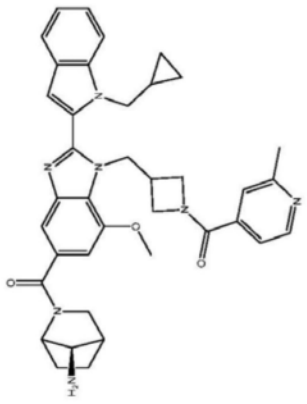
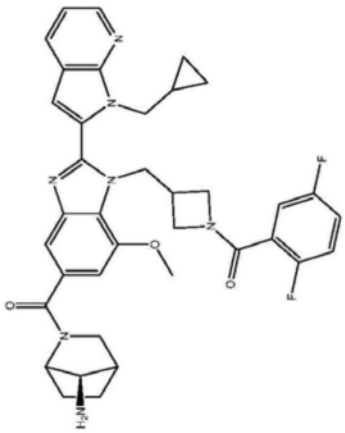
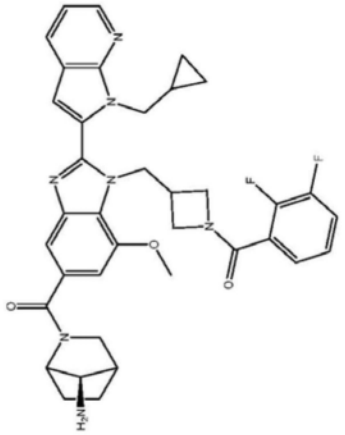
[1090]

417		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.74	1	660
418		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(2,6-二甲基吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.65	1	658

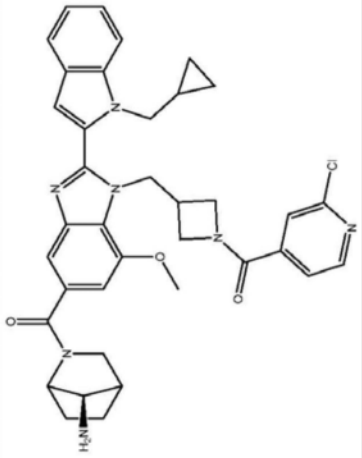
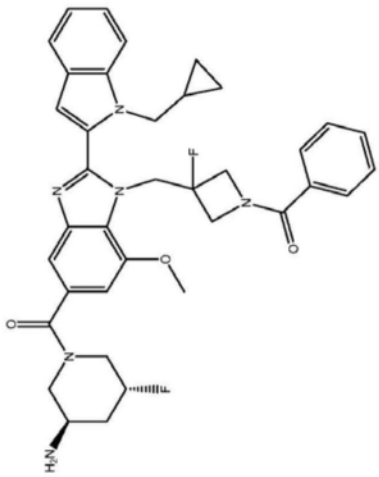
[1091]

419		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-{[1-(2-氟吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.71	1	648.2
420		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-({1-[4-(三氟甲基)苯甲酰]氮杂环丁烷-3-基}甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.71	2	697.4

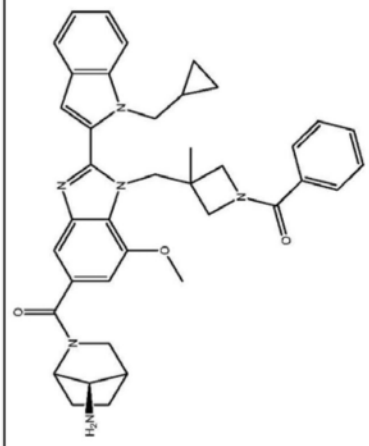
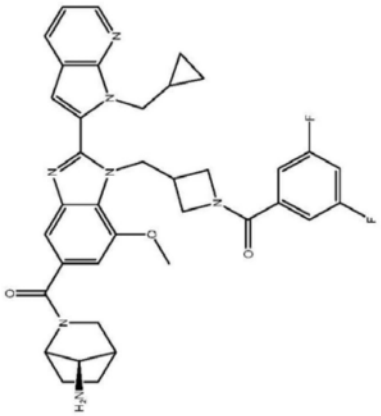
[1092]

421		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲基吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.06	2	644.3
422		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.26	2	666.2
423		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2,3-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.46	1	666.2

[1093]

424		(7R)-2-(1-{[1-(2-氯吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.54	1	664.3
425		(3R,5R)-1-{1-[(1-苯甲酰-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.79	1	653.2

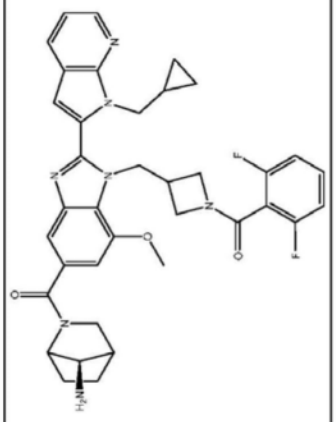
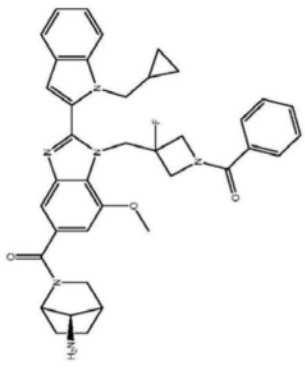
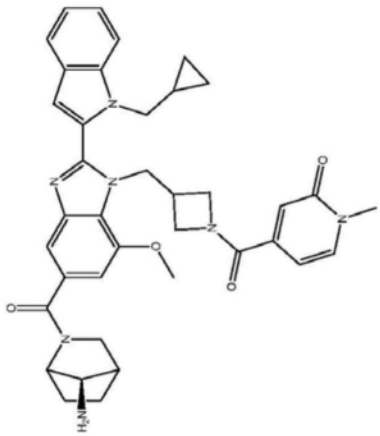
[1094]

426		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.69	1	643.5
427		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(3,5-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.52	1	666.2

[1095]

428		(7R)-2-(1-{[1-(2-氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.41	2	664.2
429		(7R)-2-(1-{[1-(4-氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.42	2	664.4
430		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(3,3-二氟环戊烷羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.44	1	658

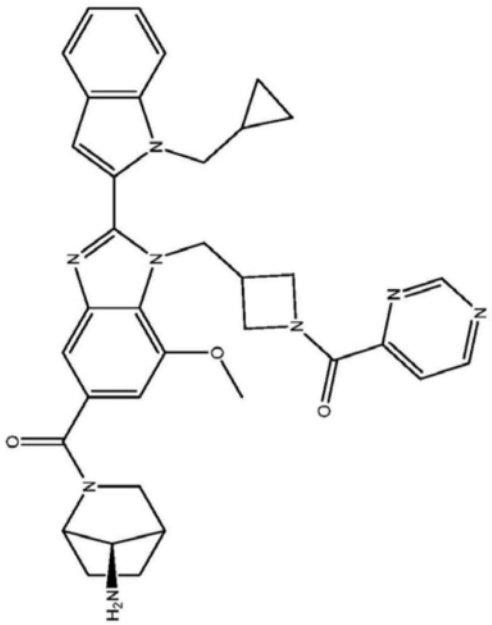
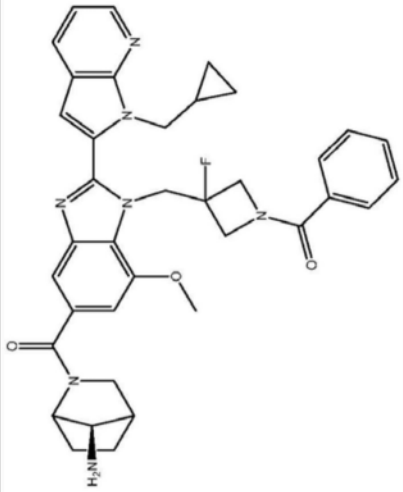
[1096]

431		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2,6-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.41	1	666.5
432		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.7	1	647.3
433		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-1-甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮	1.12	2	660.3

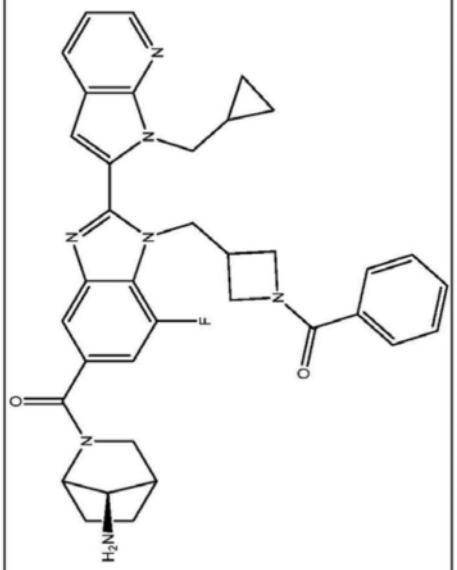
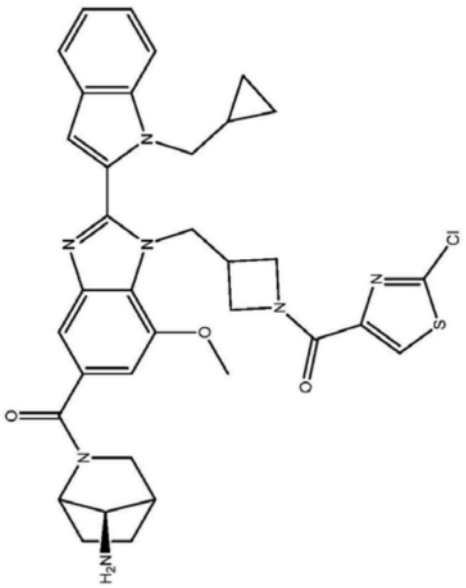
[1097]

434		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2,4-二氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.28	2	666.3
435		6-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡啶-3-甲腈	1.59	1	655.2
436		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(吡嗪-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	2	631.2

[1098]

437		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.46	1	631.1
438		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.54	1	648.3

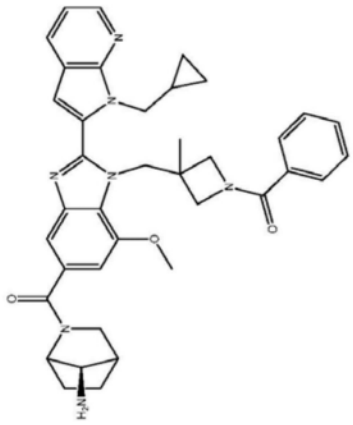
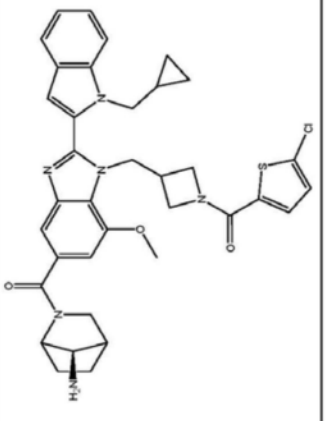
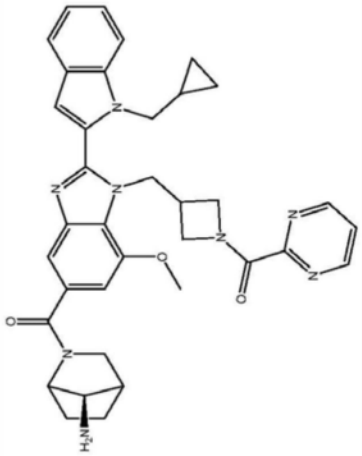
[1099]

439		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-氟-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.27	2	618.4
440		(7R)-2-(1-{[1-(2-氯-1,3-噻唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.86	1	669.9

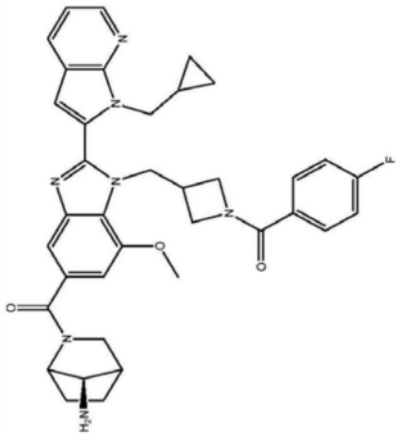
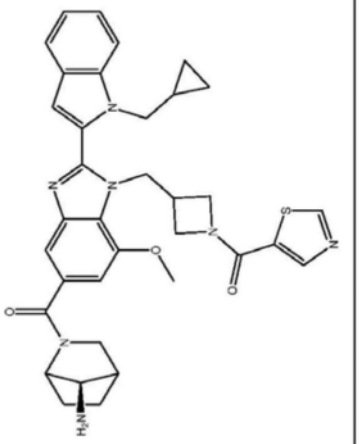
[1100]

441		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(2-甲氧基吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.18	2	661.4
442		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.39	1	648.2
443		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.33	1	631

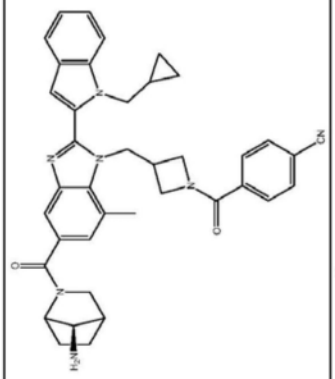
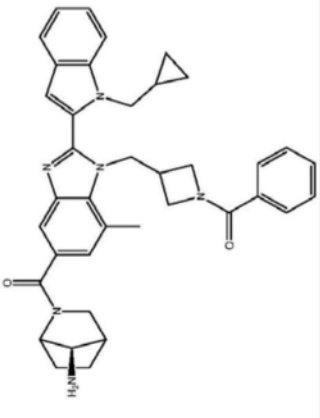
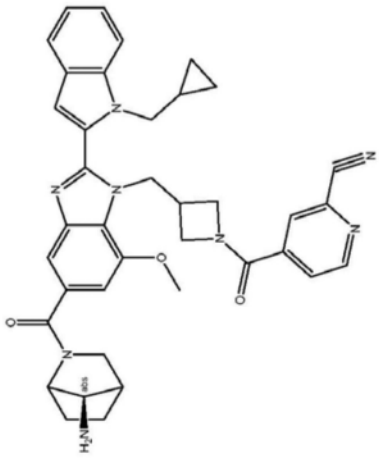
[1101]

444		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.39	1	644.5
445		(7R)-2-(1-{[1-(5-氯噻吩-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.78	1	669.2
446		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(嘧啶-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.22	2	631.4

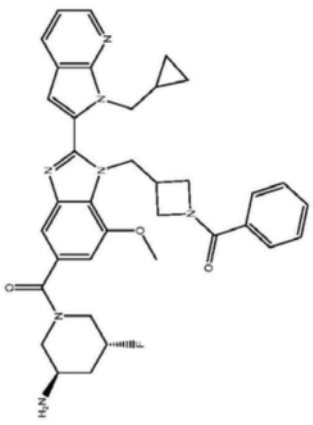
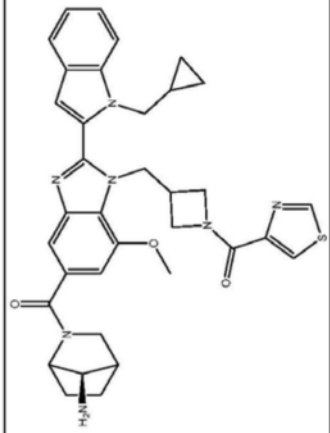
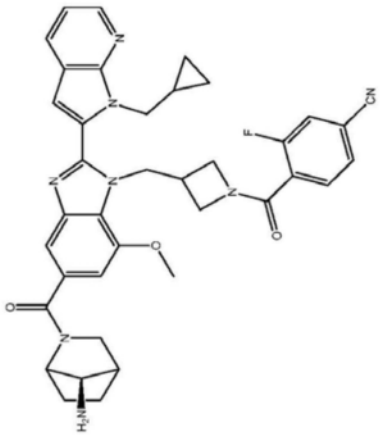
[1102]

447		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(4-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.48	1	648.3
448		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(1,3-噻唑-5-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.25	2	636.4

[1103]

449		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.37	2	638.4
450		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.55	1	613.4
451		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡啶-2-甲腈	1.38	2	655.4

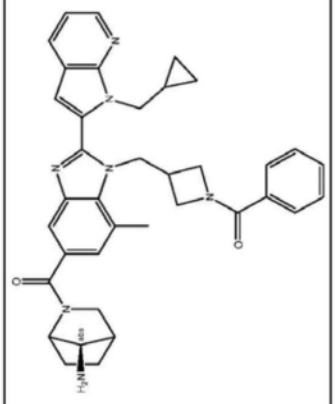
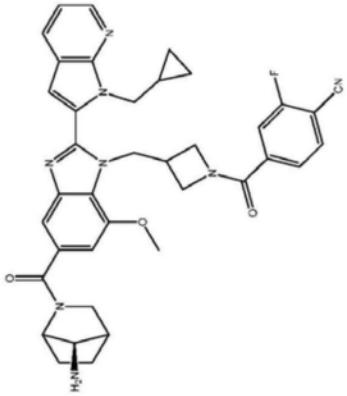
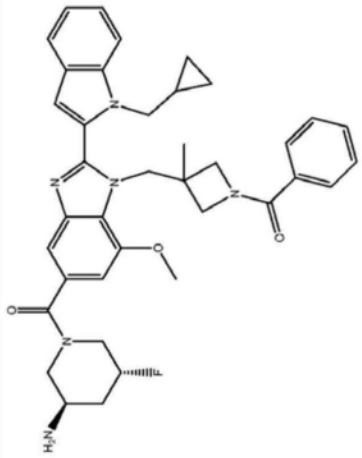
[1104]

452		(3R,5R)-1-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.37	2	636
453		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(1,3-噻唑-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.45	1	636.4
454		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-3-氟苯甲腈	1.5	1	673.3

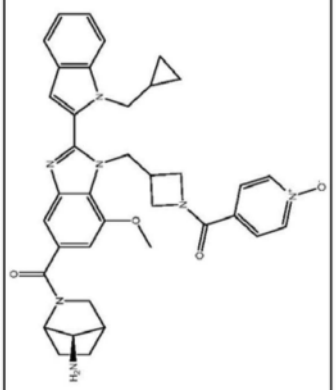
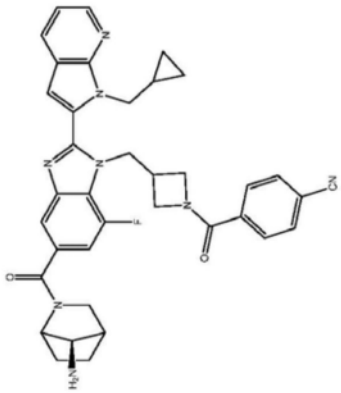
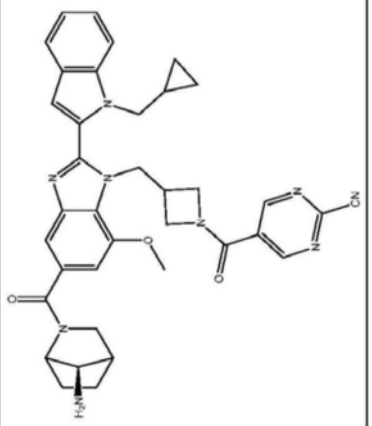
[1105]

455		3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-N-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺	1.27	2	645.3
456		(7R)-2-(1-{[1-(3-氯苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.39	2	664
457		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-{[1-(噻吩-2-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.76	1	635.3

[1106]

458		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.41	1	614.4
459		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]-2-氟苯甲腈	1.44	1	673.2
460		(3R,5R)-1-{1-[(1-苯甲酰-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.76	1	649.3

[1107]

461		4-[3-({5-[(7R)-7-氧基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]吡啶-1-鎓-1-醇盐	1.38	1	646.3
462		4-[3-({5-[(7R)-7-氧基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-氟-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.24	2	643.4
463		5-[3-({5-[(7R)-7-氧基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]嘧啶-2-甲腈	1.58	1	656.2

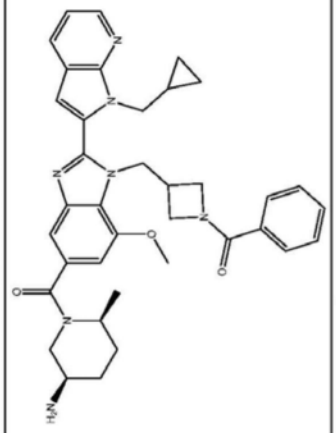
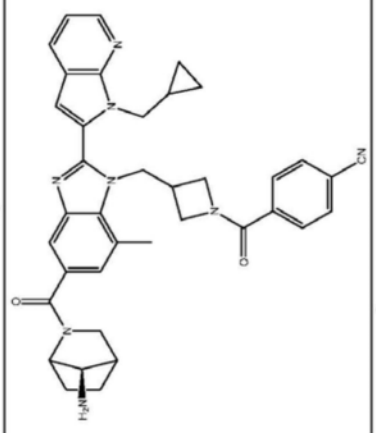
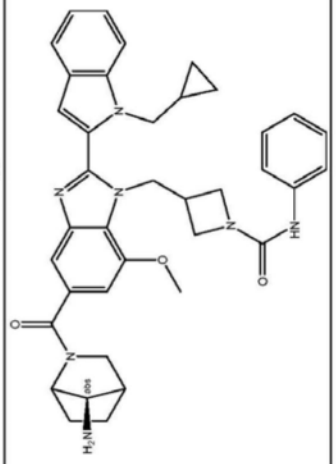
[1108]

464		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-{[1-(3-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.3	2	648.4
465		(7R)-2-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.32	1	600.4
466		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-氟-1-{[1-(吡啶-4-羰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.12	1	619.2

[1109]

467		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.27	1	625.2
468		(3R,5R)-1-{1-[(1-苯甲酰-3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.55	1	654.3
469		(3R,5R)-1-{1-[(1-苯甲酰-3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.43	1	650.5

[1110]

470		(3R,6S)-1-{1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-6-甲基哌啶-3-胺	1.51	1	632
471		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈	1.16	2	639.3
472		3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-N-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺	1.51	2	644.3

[1111] 如针对实施例242至247和表4中的其他实施例给出的一般程序所述制备表9中的实施例473至实例524。

[1112]

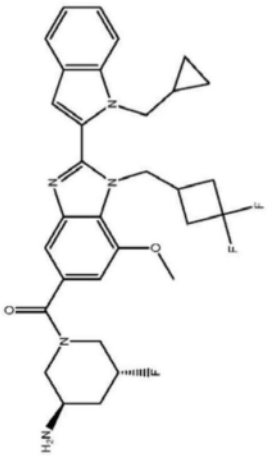
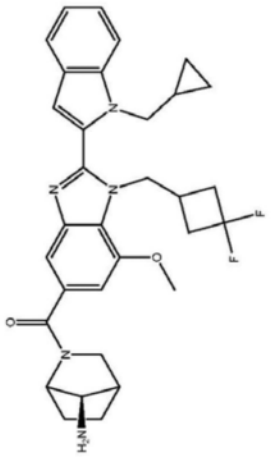
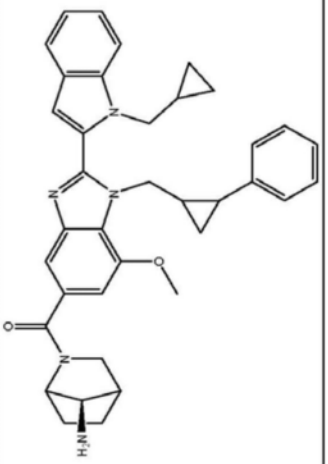
表 9

实施例编号	结构	名称	LC/MS Rt(min)	LC/MS 方法	M+H(观察到的离子)
473		4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮	1.36	1	567.3

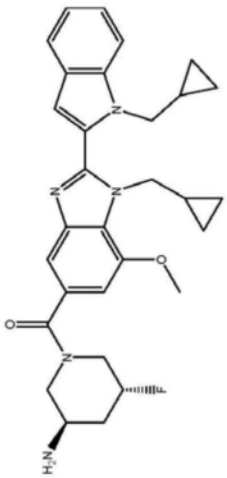
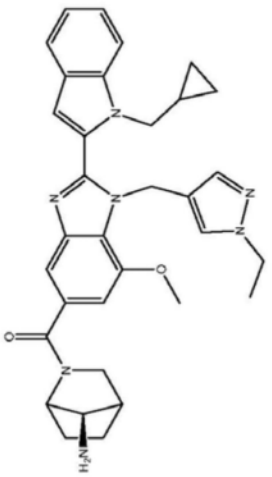
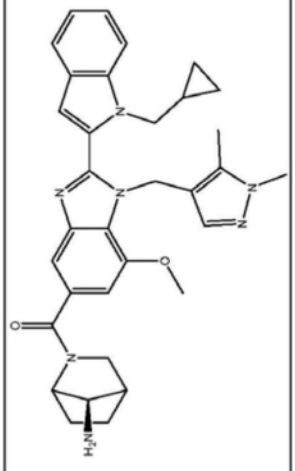
[1113]

474		4-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮	1.37	1	567.4
475		3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)环丁烷-1-甲酰胺	1.28	1	568.2
476		(7R)-2-[1-(环丙基甲基)-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.88	1	510.6

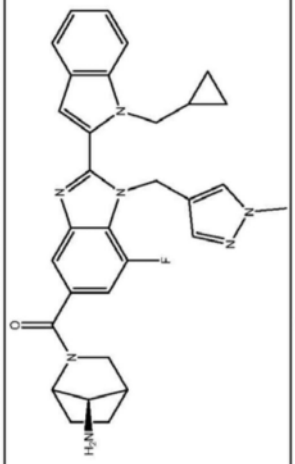
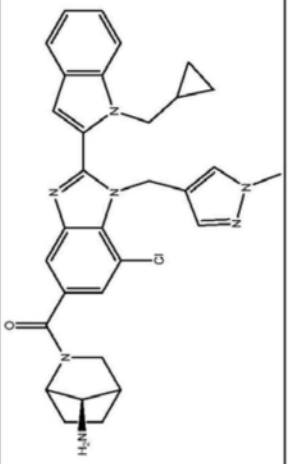
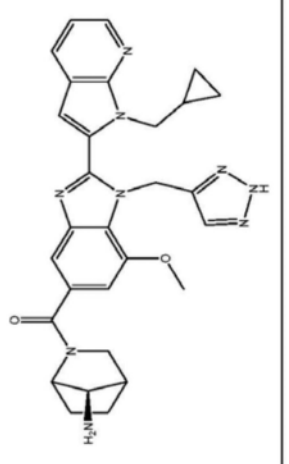
[1114]

477		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.72	2	566.3
478		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.68	2	560.3
479		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(2-苯基环丙基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(非对映异构体混合物)	2.05	2	586.2

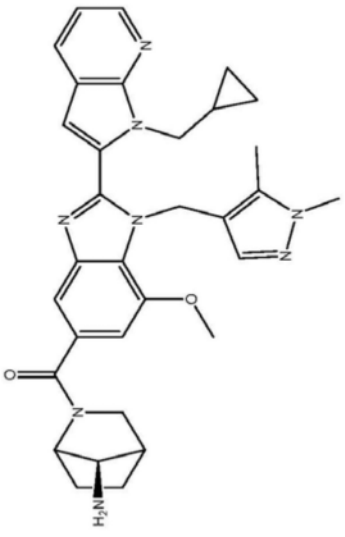
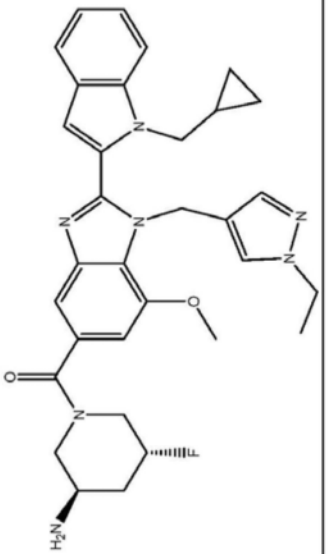
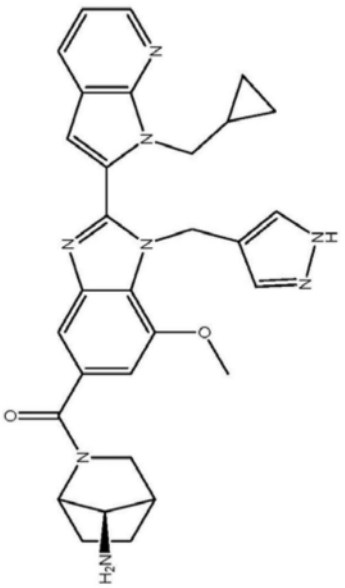
[1115]

480		(3R,5R)-1-[1-(环丙基甲基)-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-5-氟吡啶-3-胺	1.77	2	516.6
481		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.62	1	564.4
482		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.57	1	564.3

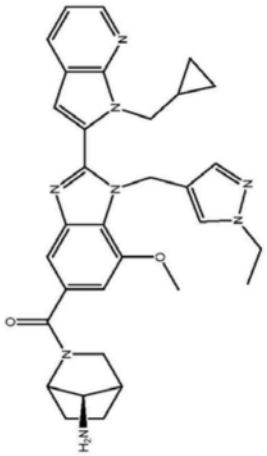
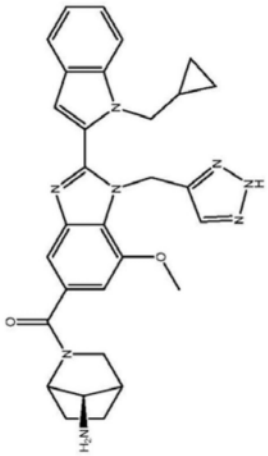
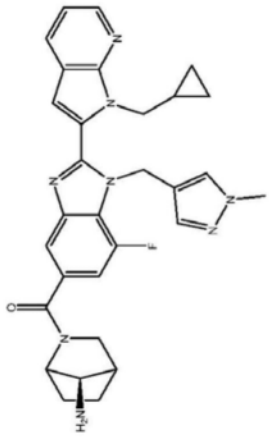
[1116]

483		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-氟-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.63	1	537.9
484		(7R)-2-{7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.47	2	554.4
485		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(2H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.17	2	537.9

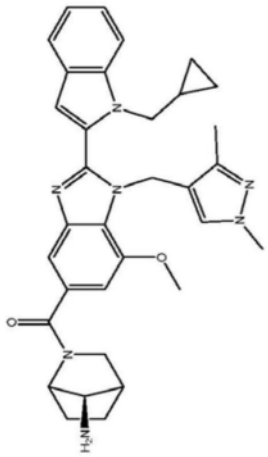
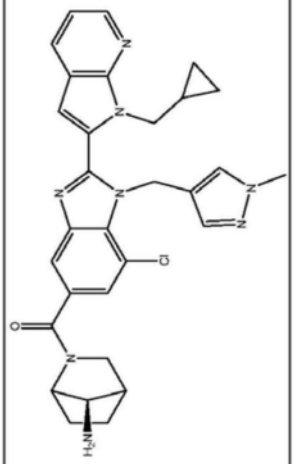
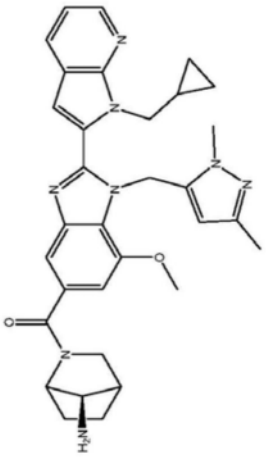
[1117]

486		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.47	1	1129.4
487		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.6	1	570.4
488		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.19	1	537.2

[1118]

489		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.36	1	565.4
490		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(2H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.4	2	537.1
491		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-氟-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.47	1	539.2

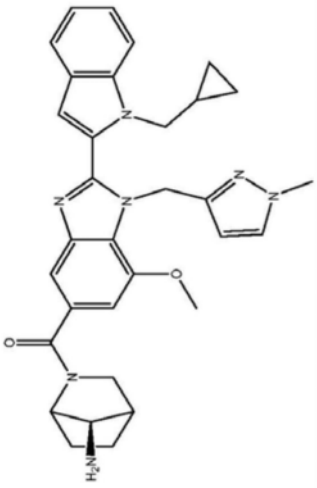
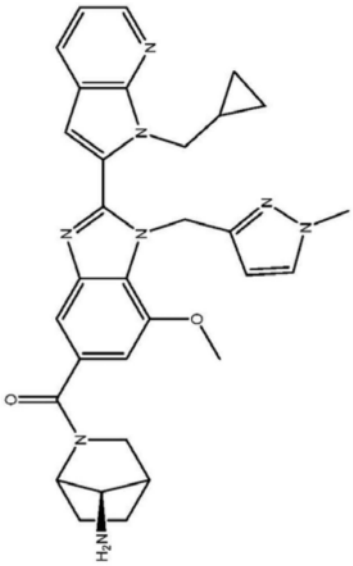
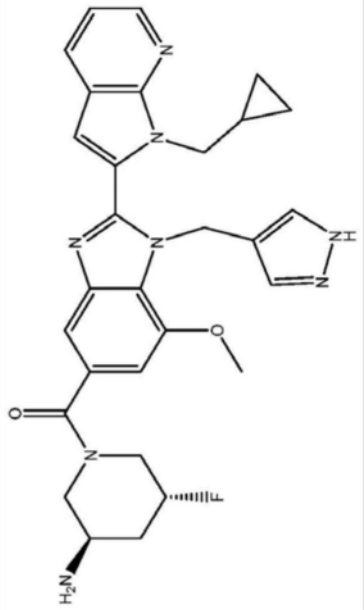
[1119]

492		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.54	1 564.5
493		(7R)-2-{7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.34	1 555.2
494		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.43	1 565.2

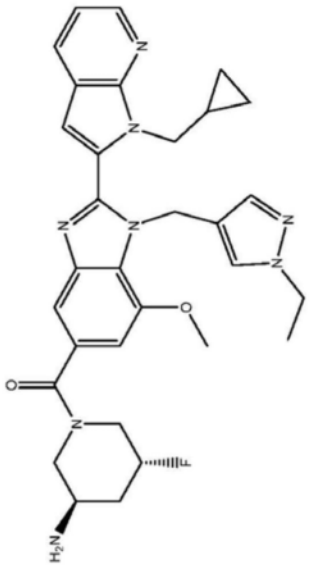
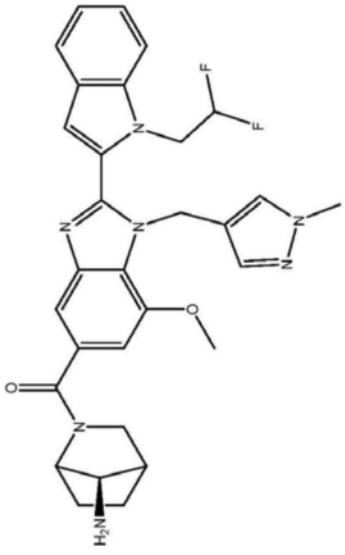
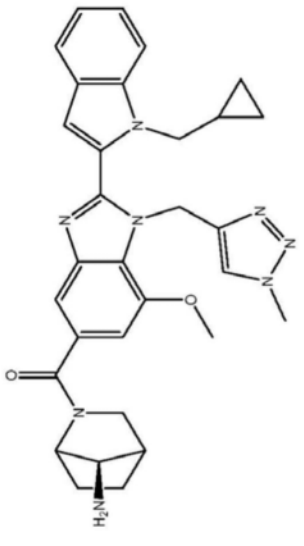
[1120]

495		(7R)-2-{7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吲哚-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.51	1	578.2
496		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.25	1	551.2
497		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.14	2	565.4

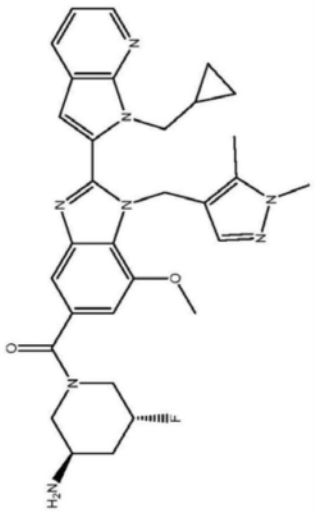
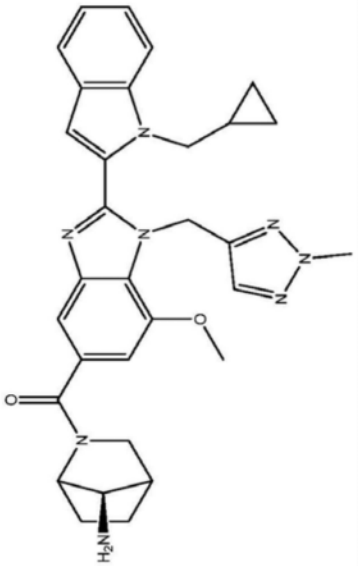
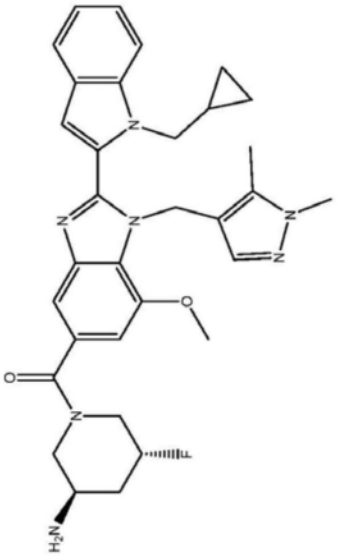
[1121]

498		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	2.4	1	550.1
499		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.2	2	551.4
500		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.19	1	543.2

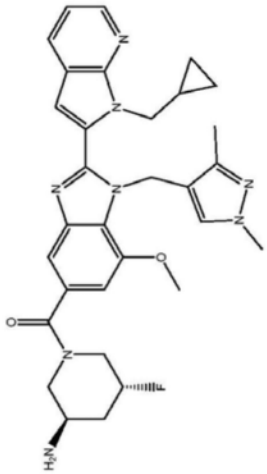
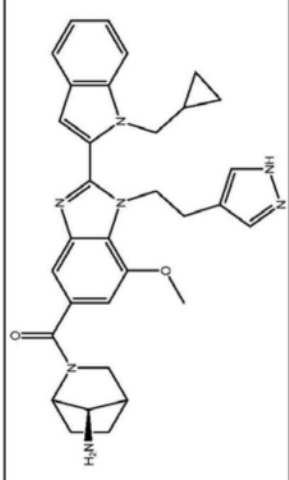
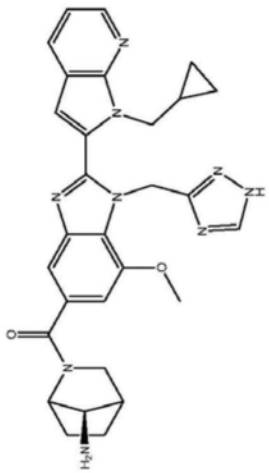
[1122]

501		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.35	1	571.4
502		(7R)-2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.55	1	560.2
503		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.39	2	551.4

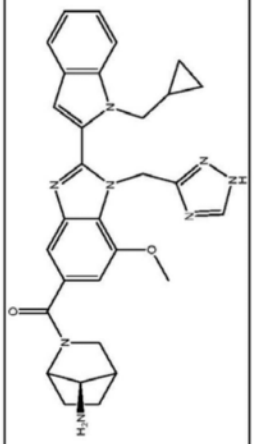
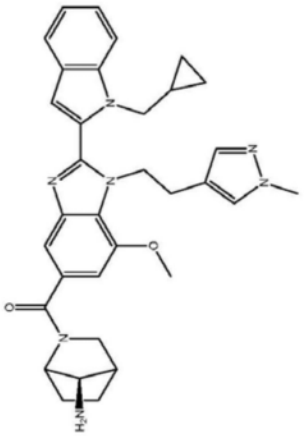
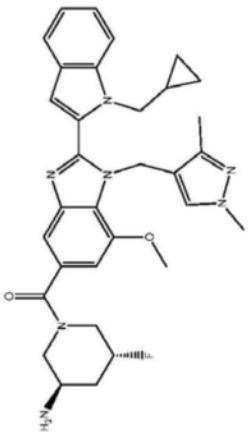
[1123]

504		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.29	2	571.3
505		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(2-甲基-2H-1,2,3-三氮唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.67	1	551.4
506		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.58	1	570.4

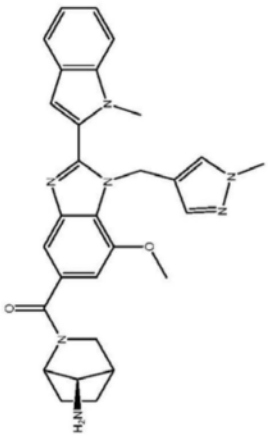
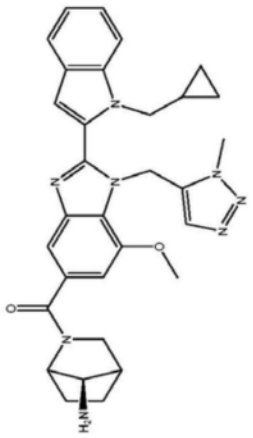
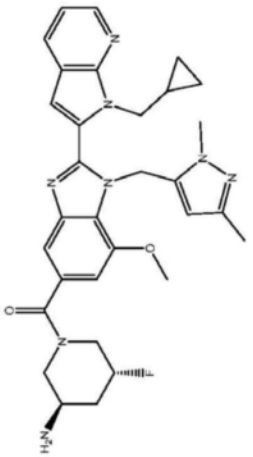
[1124]

507		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.13	2	571.2
508		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.57	1	550.2
509		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1H-1,2,4-三氮唑-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.25	1	538.1

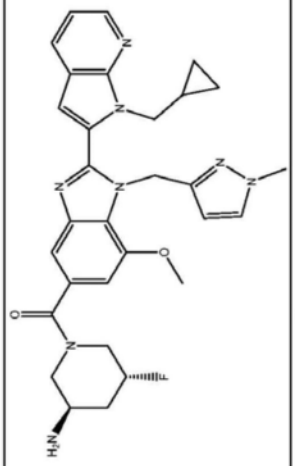
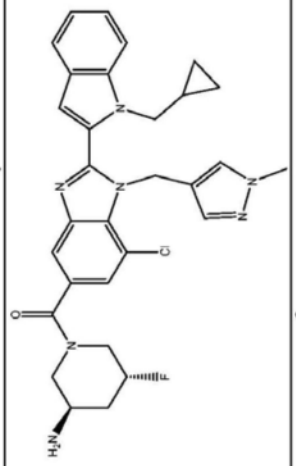
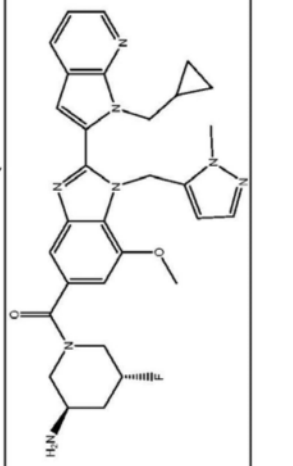
[1125]

510		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1H-1,2,4-三氮唑-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.38	1	537.2
511		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.55	1	564.4
512		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟哌啶-3-胺	1.42	2	570.4

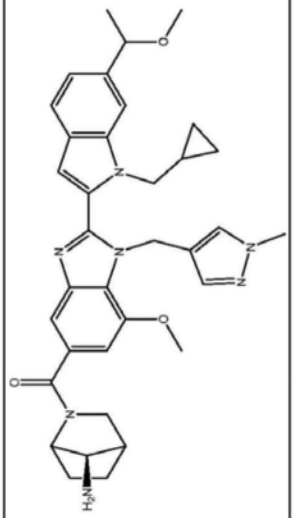
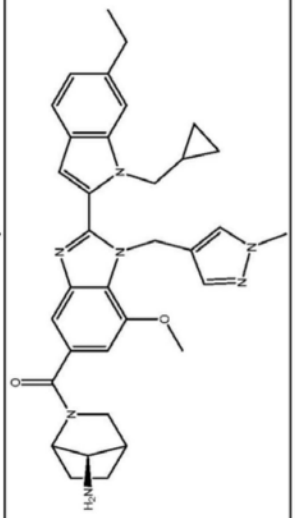
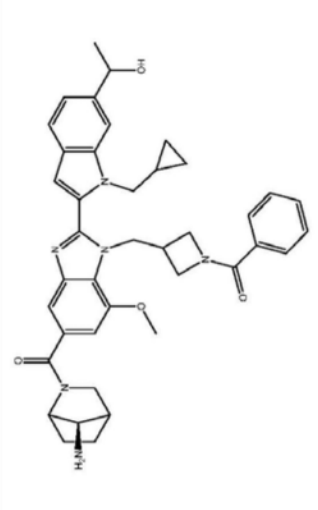
[1126]

513		(7R)-2-[7-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.55	1	510.2
514		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-1,2,3-三氮唑-5-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.47	1	551.4
515		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-1-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.4	1	570.9

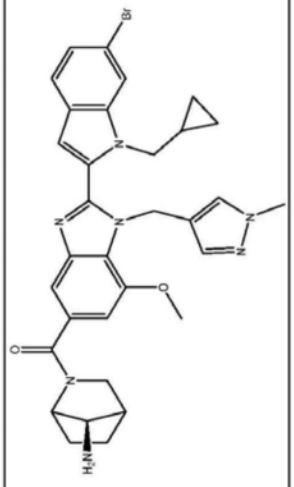
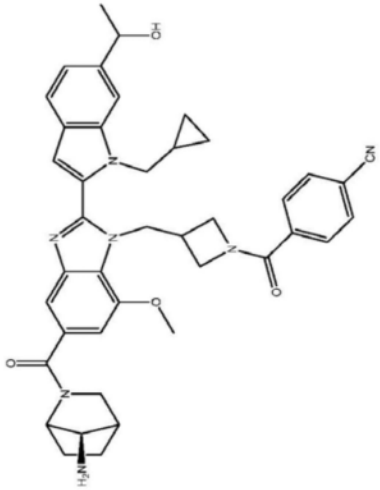
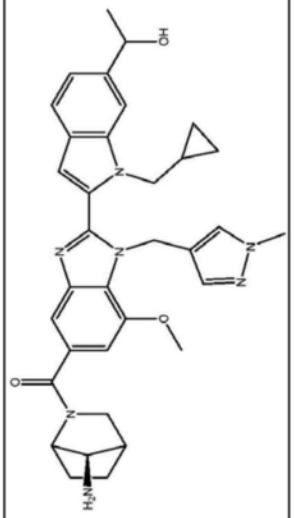
[1127]

516		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.22	2	557.4
517		(3R,5R)-1-{7-氯-2-[1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.56	1	560.2
518		(3R,5R)-1-{2-[1-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-5-氟吡啶-3-胺	1.25	1	557.2

[1128]

519		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-(1-甲氧基乙基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺(非对映异构体混合物)	1.4	2	608.4
520		(7R)-2-{2-[1-(环丙基甲基)-6-乙基-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.63	2	578.1
521		1-(2-{5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-1-[(1-苯甲酰氮杂环丁烷-3-基)甲基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)乙-1-醇(非对映异构体混合物)	1.21	2	673.2

[1129]

522		(7R)-2-{2-[6-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-羰基}-2-氮杂双环[2.2.1]庚-7-胺	1.52	2	628.1
523		4-[3-({5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-2-[1-(环丙基甲基)-6-(1-羟基乙基)-1H-吲哚-2-基]-7-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基}甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯甲腈(非对映异构体混合物)	1.32	1	698.1
524		1-(2-{5-[(7R)-7-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羰基]-7-甲氧基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-2-基}-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)乙-1-醇(非对映异构体混合物)	1.38	1	594.2

[1130] 生物学测定

[1131] 使用以下描述的测定方案,将本发明的化合物测定为PAD4的抑制剂。

[1132] RFMS人PAD4功能测定:

[1133] 将化合物溶解于100％DMSO中,以达到10mM的化合物浓度。将化合物储备溶液储存于室温下。在DMSO中制备一系列稀释液并且将其用20μL的混合体积混合8次。测定中化合物的最终最高浓度为50μM。最终测定条件如下:

[1134] 反应体积:26μl

[1135] 测定缓冲液:25mM hepes(pH 7.5),5mM NaCl、1mM DTT、0.2mg/ml BSA、0.01％CHAPS、50μM钙和5μM TPEN

[1136] 最终浓度:5nM hPAD4酶、250μM BAEE和0.5％DMSO

[1137] 总孵育时间:在37℃下化合物和酶预孵育30min,酶/底物反应90min,在37℃下与苯乙二醛反应30min

[1138] 终止溶液:40μl在ACN中的5％TCA

[1139] 将0.13μL化合物溶液添加到13μL在测定缓冲液中的10nM PAD4中。30min后,在25mM hepes(pH 7.5)中添加13μl的500μM BAEE,添加5mM NaCl、1mM DTT、0.2mg/ml BSA、0.01％CHAPS、50μM钙、5μM TPEN,并且在37℃下将反应孵育90min。通过添加15μl的6.1N TCA(100％最终浓度是20％)将酶反应淬灭,然后添加35μl的8.5mM苯乙二醛(最终浓度4mM)并且在37℃下将反应孵育30min。

[1140] 30分钟后,将板减速旋转以去除所有的沉淀。将酶反应用等体积的含有内标(修饰的瓜氨酸)的甲醇淬灭。将样品加载到Rapid Fire RF300系统(Agilent)上,其中首先将它们啜吸(sipped)持续1000ms并且然后使用含有0.01％甲酸的乙腈混合物直接加载至C18分离柱筒进行3000ms的脱盐。流动相的流速是1.5ml/min。一旦样品从柱筒中洗脱出来,就使用含有0.01％甲酸的乙腈的流动相从而以1.25ml/min的流速将样品移入质谱仪中持续4000ms/将配备有ESI的Sciex API5500三重四极杆质谱仪(Applied Biosystems)用于分析肽基瓜氨酸和内标离子。

[1141] 分别在m/z 424.5至350.4和m/z 293至247处监测产物和内标的MRM跃迁。将每次跃迁的驻留时间设置为200ms,并且在400℃的源温度下在5500下使用ESI电压。使用Rapid Fire Integrator软件对每次跃迁的提取离子峰进行积分。将分析物的峰面积用内标归一化。

[1142] 对于给出的化合物实施例,下表示出了在rapid-fire质谱(RFMS)测定中的人PAD4(hPAD4)IC_{50}。

[1143] 表11.PAD4活性

[1144]

实施例编号	hPAD4 RFMS IC_{50} μM
1	0.014
2	0.049
3	0.055
4	0.035
5	0.051
6	0.078
7	0.094
8	0.018
9	0.021
10	0.032
11	0.037
12	0.038
13	0.038
14	0.046
15	0.047
16	0.048
17	0.050
18	0.054
19	0.055
20	0.057
21	0.057
22	0.060
23	0.062
24	0.068
25	0.072
26	0.072
27	0.072
28	0.073
29	0.078
30	0.084
31	0.085
32	0.086
33	0.087
34	0.088
35	0.090
36	0.092
37	0.093
38	0.094
39	0.094
40	0.098

[1145]

41	0.100
42	0.102
43	0.103
44	0.112
45	0.114
46	0.118
47	0.119
48	0.122
49	0.126
50	0.141
51	0.152
52	0.156
53	0.157
54	0.162
55	0.163
56	0.166
57	0.168
58	0.169
59	0.171
60	0.171
61	0.187
62	0.192
63	0.199
64	0.023
65	0.028
66	0.039
67	0.040
68	0.124
69	0.058
70	0.087
71	0.111
72	0.113
73	0.149
74	0.210
75	0.216
76	0.292
77	0.307
78	0.373
79	0.400
80	0.403
81	0.403
82	0.424
83	0.440
84	0.511
85	0.638
86	1.682
87	2.280
88	0.021
89	0.041
90	0.028
91	0.009

[1146]

92	0.012
93	0.016
94	0.034
95	0.016
96	0.083
97	0.063
98	0.071
99	0.111
100	0.117
101	0.125
102	0.141
103	0.014
104	0.027
105	0.031
106	0.032
107	0.033
108	0.040
109	0.041
110	0.046
111	0.051
112	0.051
113	0.052
114	0.054
115	0.059
116	0.059
117	0.066
118	0.068
119	0.069
120	0.073
121	0.095
122	0.098
123	0.100
124	0.102
125	0.102
126	0.108
127	0.109
128	0.109
129	0.116
130	0.128
131	0.138
132	0.148
133	0.165
134	0.193
135	0.008
136	0.011
137	0.011
138	0.011
139	0.012
140	0.014
141	0.014
142	0.014

[1147]

143	0.023
144	0.017
145	0.018
146	0.018
147	0.019
148	0.019
149	0.019
150	0.020
151	0.020
152	0.021
153	0.021
154	0.021
155	0.022
156	0.022
157	0.023
158	0.023
159	0.024
160	0.025
161	0.025
162	0.025
163	0.026
164	0.026
165	0.030
166	0.031
167	0.031
168	0.033
169	0.033
170	0.035
171	0.041
172	0.042
173	0.050
174	0.064
175	0.051
176	0.080
177	0.054
178	0.086
179	0.093
180	0.095
181	0.101
182	0.204
183	0.276
184	0.309
185	0.316
186	0.316
187	0.358
188	0.393
189	0.583
190	0.782
191	0.884
192	1.575
193	2.723

[1148]

194	0.074
195	0.014
196	0.016
197	0.117
198	0.131
199	0.162
200	0.198
201	0.018
202	0.021
203	0.023
204	0.035
205	0.037
206	0.047
207	0.057
208	0.025
209	0.061
210	0.075
211	0.080
212	0.081
213	0.099
214	0.116
215	0.148
216	0.153
217	0.056
218	0.087
219	0.067
220	0.072
221	0.096
222	0.166
223	0.018
224	0.019
225	0.026
226	0.037
227	0.041
228	0.099
229	0.219
230	0.237
231	0.203
232	0.310
233	0.315
234	0.332
235	0.366
236	0.402
237	0.540
238	0.922
239	0.927
240	1.443
241	2.545
242	0.041
243	0.033
244	0.011

[1149]

245	0.020
246	0.025
247	0.027
248	0.116
249	0.035
250	0.089
251	0.048
252	0.022
253	0.027
254	0.031
255	0.037
256	0.041
257	0.041
258	0.043
259	0.044
260	0.048
261	0.049
262	0.055
263	0.020
264	0.057
265	0.065
266	0.082
267	0.098
268	0.114
269	0.127
270	0.140
271	0.145
272	0.179
273	0.033
274	0.261
275	0.298
276	0.298
277	0.319
278	0.460
279	0.491
280	0.555
281	0.649
282	0.780
283	0.895
284	0.925
285	1.025
286	1.187
287	1.233
288	1.283
289	1.292
290	1.588
291	1.913
292	2.059
293	2.663
294	0.456
295	0.282

[1150]

296	0.582
297	2.101
298	0.331
299	0.603
300	0.912
301	1.000
302	1.210
303	1.647
304	2.878
305	0.303
306	0.243
307	0.297
308	0.538
309	1.165
310	1.904
311	0.134
312	0.380
313	0.403
314	0.552
315	0.929
316	1.147
317	1.187
318	1.299
319	1.300
320	1.346
321	1.528
322	2.054
323	2.989
324	1.876
325	0.163
326	0.197
327	0.057
328	0.125
329	0.163
330	0.184
331	0.190
332	0.219
333	0.222
334	0.225
335	0.245
336	0.310
337	0.479
338	0.498
339	0.536
340	1.257
341	2.975
342	0.026
343	0.116
344	0.039
345	0.049
346	0.061

[1151]

347	0.097
348	0.014
349	0.015
350	0.016
351	0.018
352	0.019
353	0.020
354	0.022
355	0.022
356	0.023
357	0.023
358	0.023
359	0.023
360	0.024
361	0.025
362	0.025
363	0.025
364	0.026
365	0.027
366	0.028
367	0.029
368	0.029
369	0.029
370	0.030
371	0.030
372	0.032
373	0.034
374	0.035
375	0.035
376	0.037
377	0.037
378	0.037
379	0.037
380	0.037
381	0.037
382	0.041
383	0.041
384	0.041
385	0.042
386	0.042
387	0.042
388	0.043
389	0.043
390	0.045
391	0.047
392	0.048
393	0.049
394	0.050
395	0.050
396	0.051
397	0.053

[1152]

398	0.054
399	0.057
400	0.057
401	0.059
402	0.066
403	0.066
404	0.066
405	0.066
406	0.069
407	0.072
408	0.074
409	0.082
410	0.087
411	0.055
412	0.018
413	0.263
414	0.035
415	0.041
416	0.010
417	0.011
418	0.014
419	0.016
420	0.020
421	0.021
422	0.022
423	0.023
424	0.025
425	0.027
426	0.024
427	0.024
428	0.028
429	0.029
430	0.030
431	0.030
432	0.031
433	0.031
434	0.033
435	0.034
436	0.034
437	0.034
438	0.035
439	0.036
440	0.037
441	0.038
442	0.039
443	0.042
444	0.043
445	0.043
446	0.043
447	0.043
448	0.044

[1153]

449	0.044
450	0.046
451	0.047
452	0.048
453	0.053
454	0.053
455	0.059
456	0.059
457	0.063
458	0.065
459	0.066
460	0.067
461	0.068
462	0.070
463	0.073
464	0.076
465	0.083
466	0.084
467	0.091
468	0.099
469	0.129
470	0.177
471	0.228
472	0.075
473	0.129
474	0.149
475	0.180
476	0.100
477	0.142
478	0.048
479	0.212
480	0.301
481	0.020
482	0.023
483	0.030
484	0.030
485	0.047
486	0.045
487	0.046
488	0.055
489	0.055
490	0.058
491	0.057
492	0.078
493	0.083
494	0.086
495	0.088
496	0.102
497	0.109
498	0.092
499	0.125

[1154]

500	0.127
501	0.136
502	0.146
503	0.149
504	0.158
505	0.163
506	0.225
507	0.256
508	0.289
509	0.300
510	0.326
511	0.338
512	0.373
513	0.391
514	0.409
515	0.501
516	0.574
517	0.590
518	0.606
519	0.107
520	0.034
521	0.086
522	0.023
523	0.034
524	0.048