



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 115279771 B

(45) 授权公告日 2025. 03. 21

(21) 申请号 202180021290.6

E • 佩罗拉

(22) 申请日 2021.01.14

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理师 陈文平 黄海波

申请公布号 CN 115279771 A

(43) 申请公布日 2022.11.01

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 519/00 (2006.01)

62/961,463 2020.01.15 US

C07D 471/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/12 (2006.01)

2022.09.14

C07D 491/052 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 35/00 (2006.01)

PCT/US2021/013359 2021.01.14

A61P 31/12 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 37/04 (2006.01)

W02021/146370 EN 2021.07.22

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/4741 (2006.01)

(73) 专利权人 缆图药品公司

(56) 对比文件

地址 美国马萨诸塞州

CN 110678466 A, 2020.01.10

(72) 发明人 J • D • 布鲁贝克 C • V • 米杜图鲁

US 2018072718 A1, 2018.03.15

M • J • 布科 T • A • 蒂尼恩

审查员 杨森

J • L • 金 J • T • 克洛斯

权利要求书104页 说明书195页

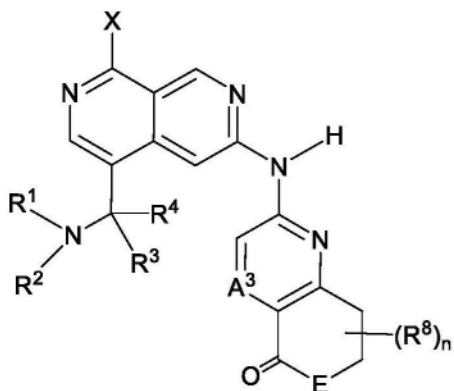
(54) 发明名称

MAP4K1抑制剂

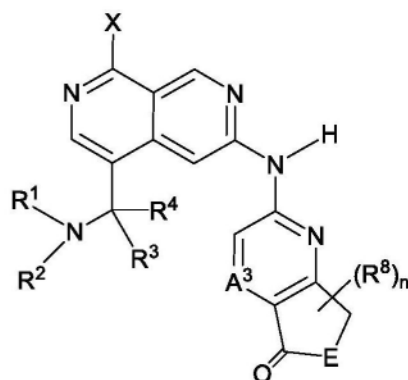
(57) 摘要

本公开的一个实施例是由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐。式I中的变量在本文中定义。式I的化合物是选择性MAP4K1抑制剂,其可以用于治疗受益于控制MAP4K1活性的受试者的疾病或障碍。

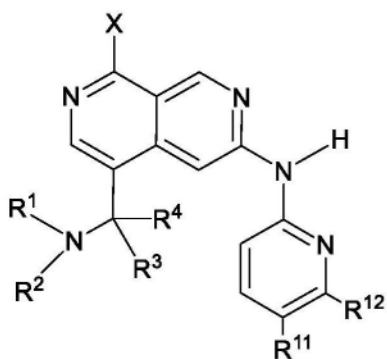
1. 式V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物：



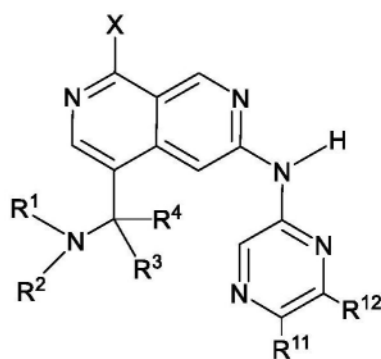
V



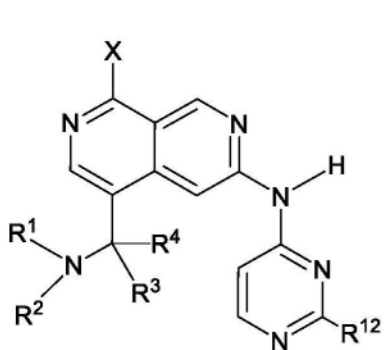
VI



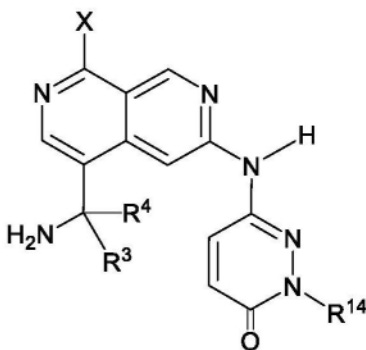
VII



VIII



IX



X

或其药学上可接受的盐,其中:

A³选自CH和N;

E是CH₂、NH或O; R⁸是C₁₋₃烷基,并且n是0至4; 附接到同一碳原子的两个R⁸基团与它们所附接的碳原子一起形成C₃₋₅环烷基; 或者附接到两个相邻碳原子的两个R⁸基团与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成C₄₋₆环烷基;

X选自OR⁶、NHR⁷和卤素;

R¹和R²各自独立地选自氢、任选地被OH取代的C₁₋₄烷基、环丁基和氧杂环丁烷基; R³和R⁴各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基;

R⁶选自C₁₋₃烷基和C₃₋₆环烷基,其中所述烷基和环烷基任选地被1-3个R⁹取代;

R⁷选自C₁₋₃烷基和C₃₋₅环烷基;

R^9 选自 C_{1-3} 烷基、被卤素取代的 C_{3-6} 环烷基、卤素、 C_{1-3} 烷氧基和OH；

R^{11} 选自COOH和CN；

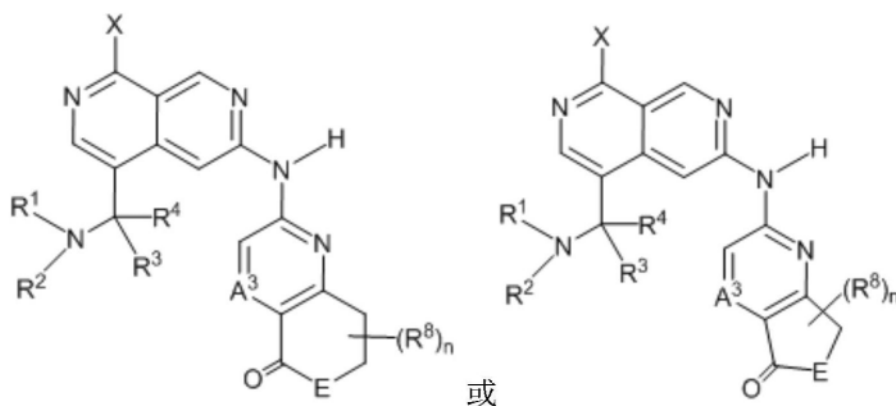
R^{12} 选自 C_{1-5} 烷基、 C_{4-6} 环烷基、3元至6元杂环和 OR^{13} ，其中所述烷基、环烷基或杂环任选地被OH、 NH_2 、1-4个卤素或 R^{15} 取代；

R^{13} 是 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 是 C_{1-6} 烷基；并且

R^{15} 是 C_{1-3} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物由式V或VI表示：



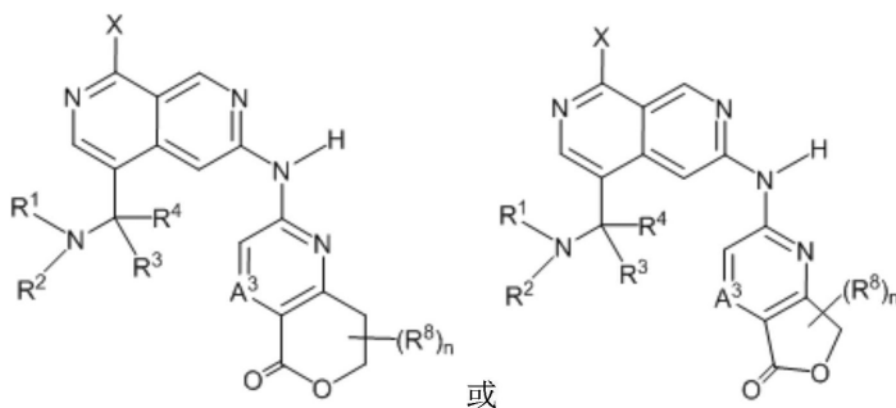
V,

VI,

或其药学上可接受的盐，

其中E是 CH_2 、NH或O； R^8 是 C_{1-3} 烷基，并且n是0至4；附接到同一碳原子的两个 R^8 基团与它们所附接的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基；或者附接到两个相邻碳原子的两个 R^8 基团与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成 C_{4-6} 环烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物，其中所述化合物由式V(A)或VI(A)表示：

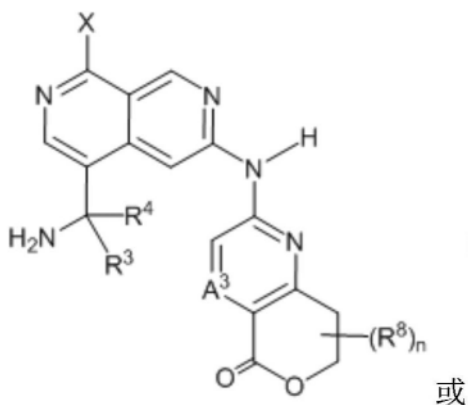


V(A),

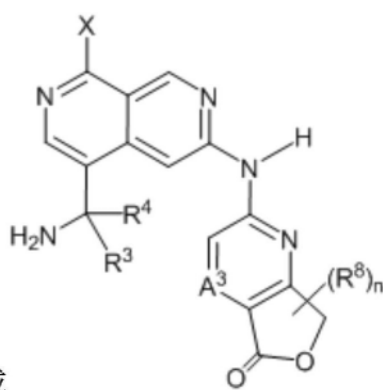
VI(A),

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其中所述化合物由式V(B)或VI(B)表示：



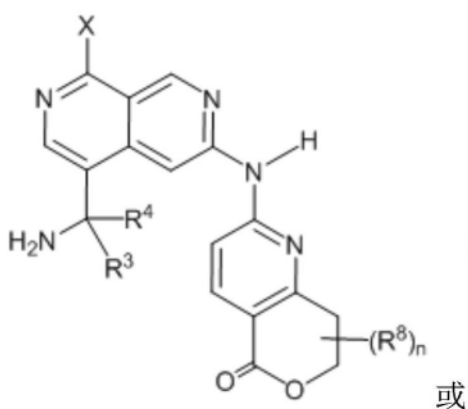
V (B),



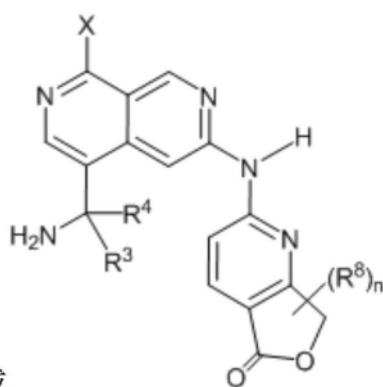
VI (B),

或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求4所述的化合物, 其中所述化合物由式V(C) 或VI(C) 表示:



V (C),



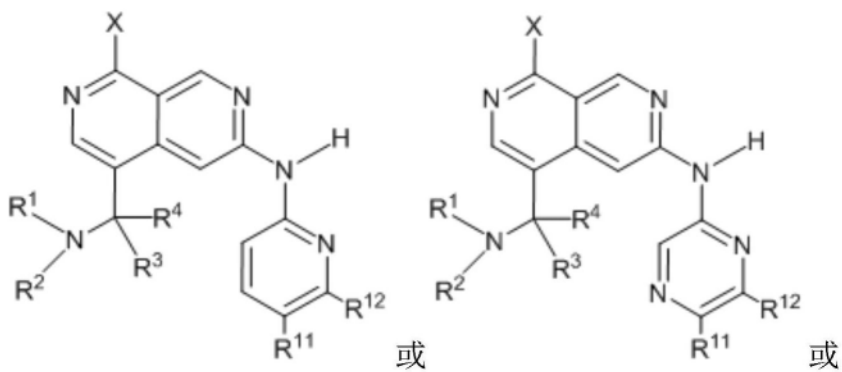
VI (C),

或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 是甲基, 并且n是0、1、2、3或4。

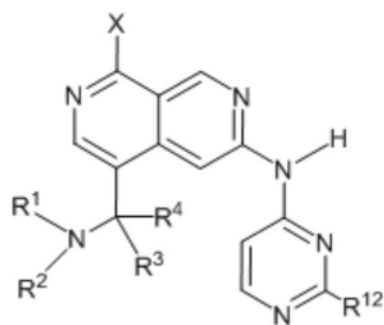
7. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中附接到同一碳原子的两个 R^8 与它们所附接的碳原子一起形成环丙基; 或者附接到两个相邻碳原子的两个 R^8 与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成环戊基。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物由式VII、VIII或IX表示:



VII,

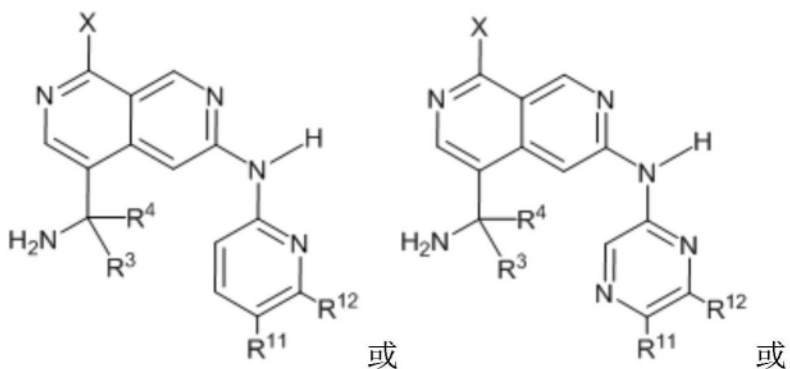
VIII,



IX,

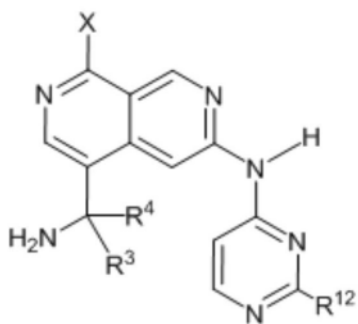
或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中所述化合物由式VII (A)、VIII (A) 或IX (A) 表示:



VII (A),

VIII (A),



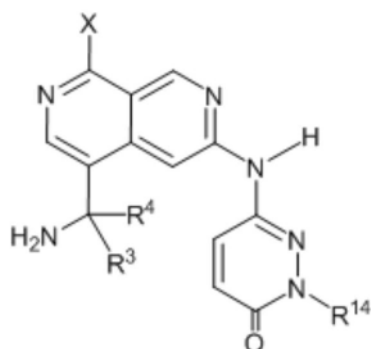
IX (A),

或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{11} 是CN。

11. 根据权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12} 选自异丙基、氟丙基、三氟异丙基、异丁基、叔丁基、异丙氧基、甲基吡咯烷、甲基氮杂环丁烷和羟基环己基。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式X表示:



X,

或其药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{14} 是异丁基。

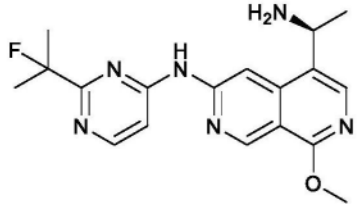
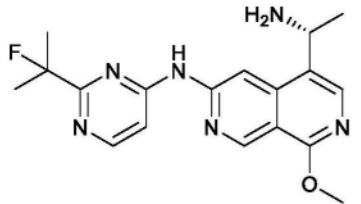
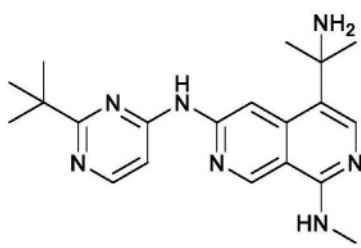
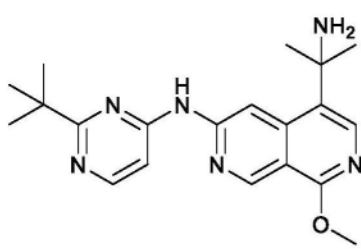
14. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是 OR^6 ,并且 R^6 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟乙基、三氟异丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟异丙基、环丁基和环丙基,其中环丙基任选地被甲基或一个或两个氟取代,其中环丁基任选地被OH取代。

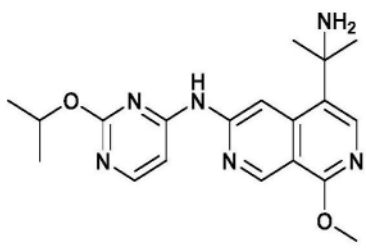
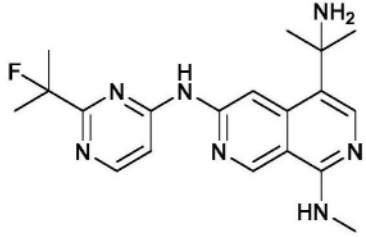
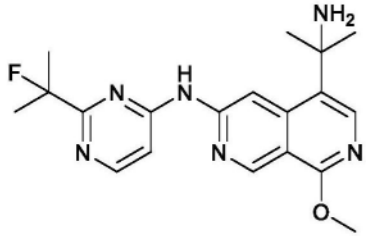
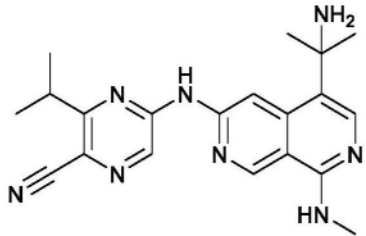
15. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是 OR^6 ,并且 R^6 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟乙基、三氟异丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟异丙基、环丁基和环丙基,其中环丙基任选地被甲基或一个或两个氟取代。

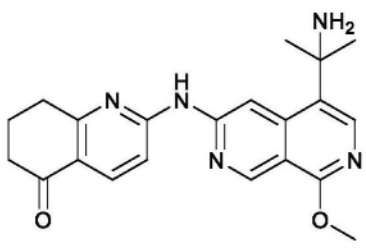
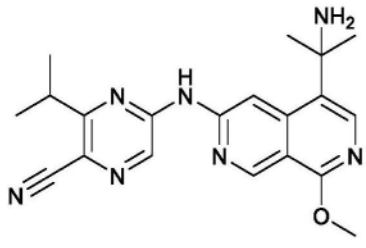
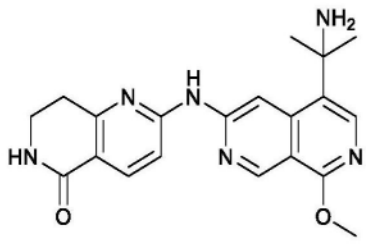
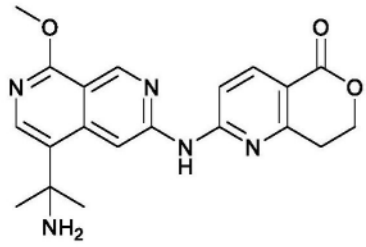
16. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X是 NHR^7 ,并且 R^7 选自甲基、乙基、环丙基和环丁基。

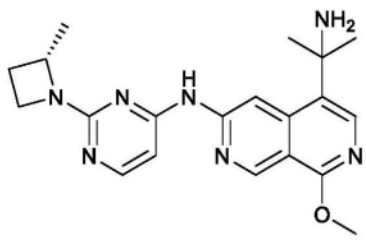
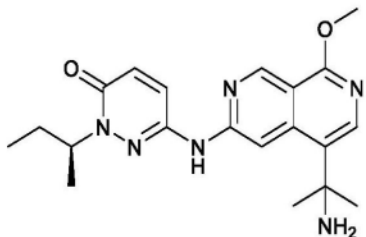
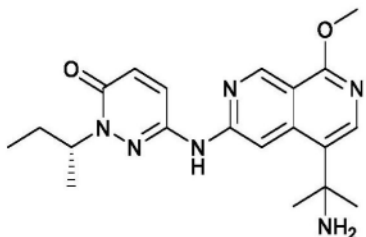
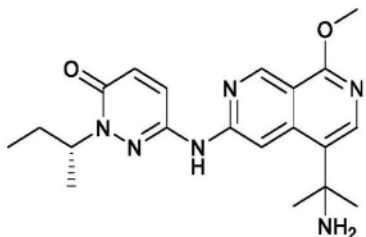
17. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、甲基、乙基、环丙基和环丁基。

18. 化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自以下化合物:

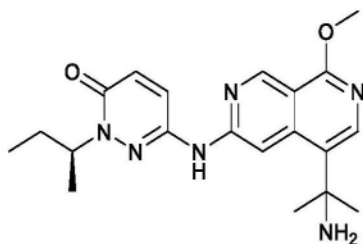
#	结构
1	或  
2	
3	

4	 <chem>CC(C)Oc1ncnc(Nc2ccc3c(NC(C)(C)C)ncn3c2OC)c1</chem>
6	 <chem>CC(C)(C)c1nc(Nc2ccc3c(NC(C)(C)C)ncn3c2NC)nc1</chem>
7	 <chem>CC(C)(C)c1nc(Nc2ccc3c(NC(C)(C)C)ncn3c2OC)nc1</chem>
8	 <chem>CC(C)c1nc(Nc2ccc3c(NC(C)(C)C)ncn3c2NC)c(C#N)n1</chem>

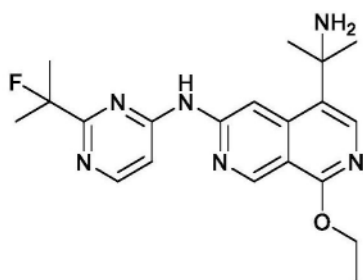
9	
10	
11	
12	

13	
14	 或 
15	

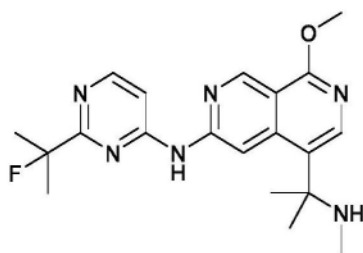
或



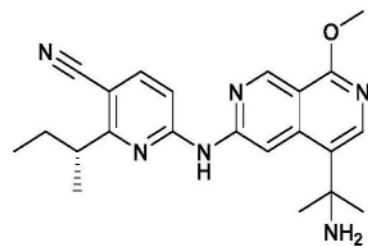
16



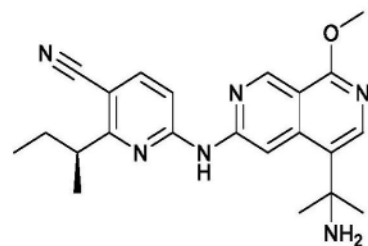
17



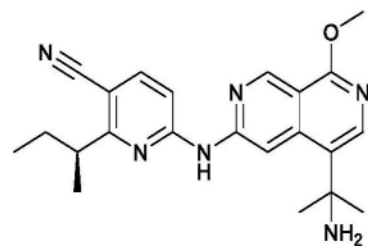
18



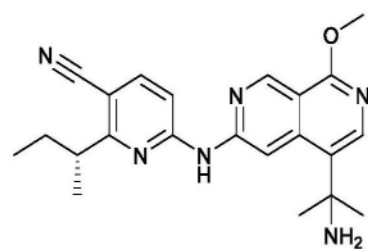
或

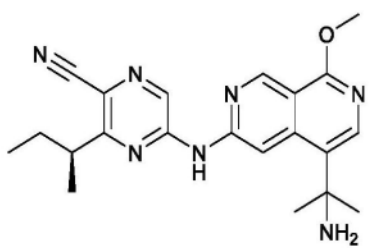
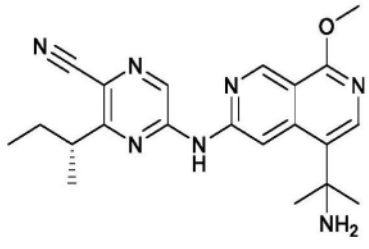
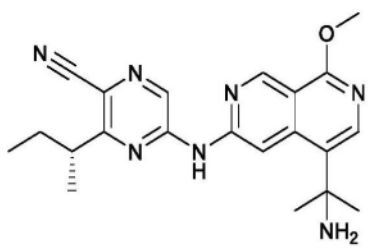
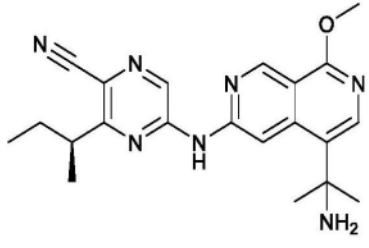
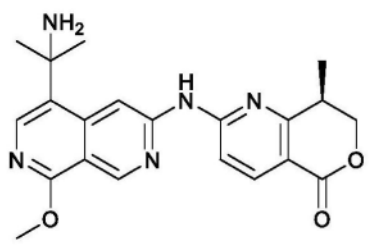


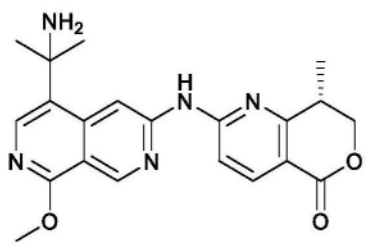
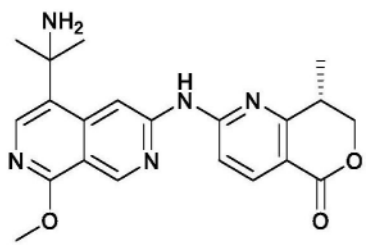
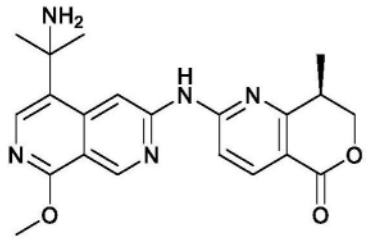
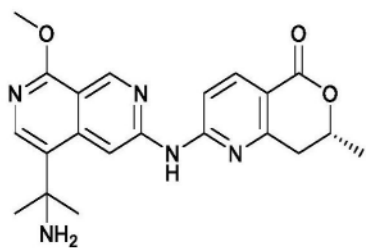
19

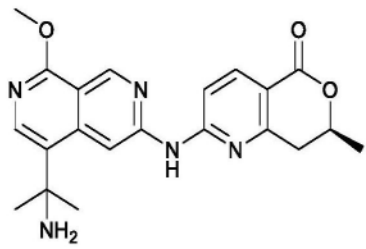
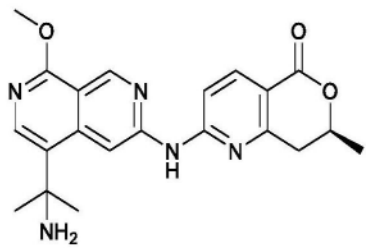
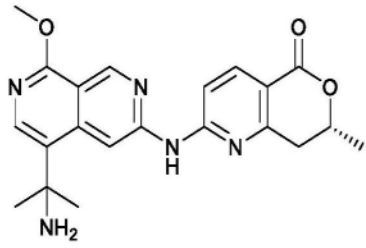
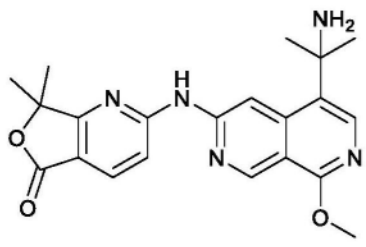


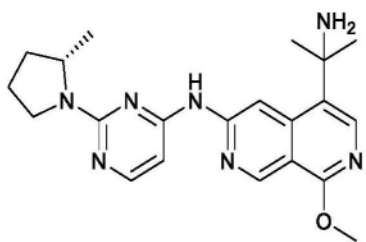
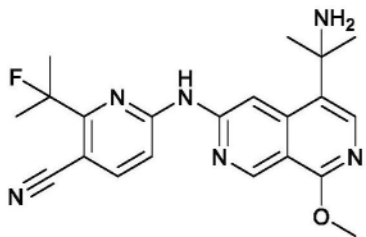
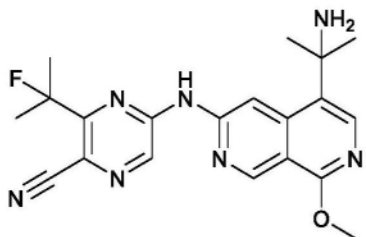
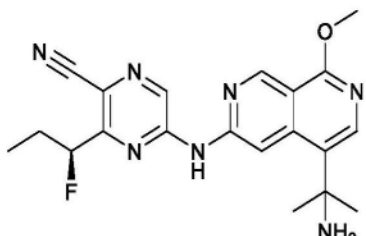
或

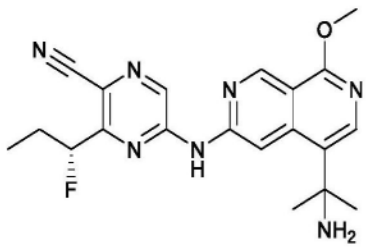
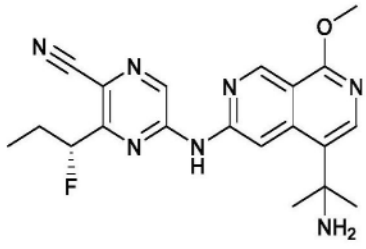
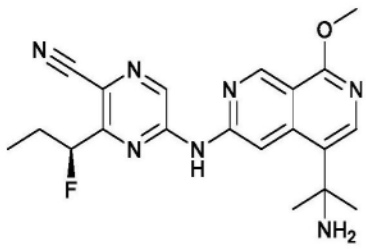
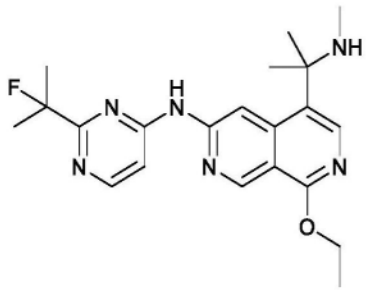


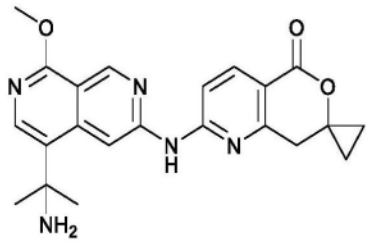
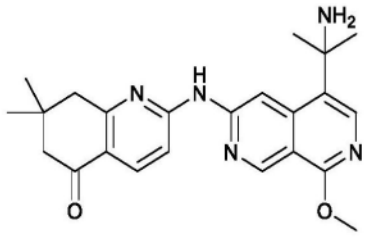
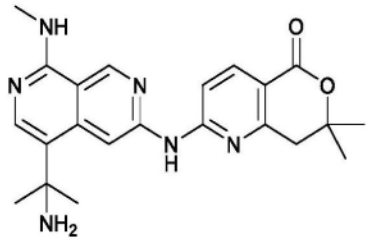
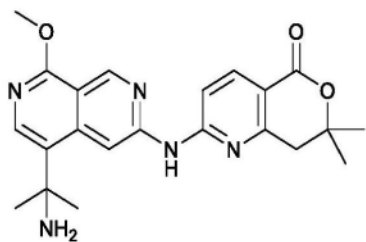
20	或  
21	或  
22	

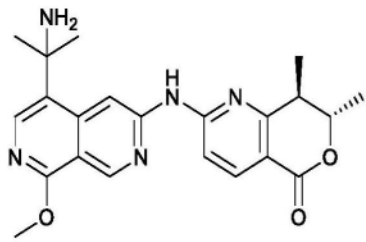
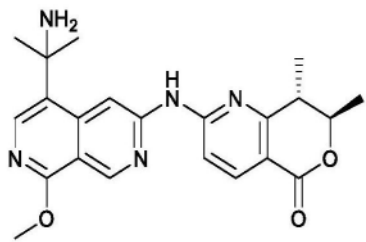
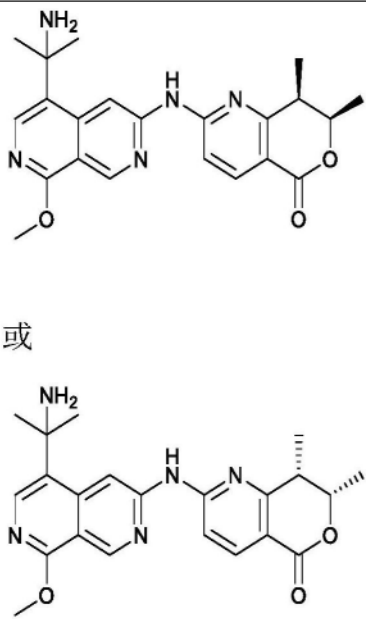
	或 
23	 或 
24	

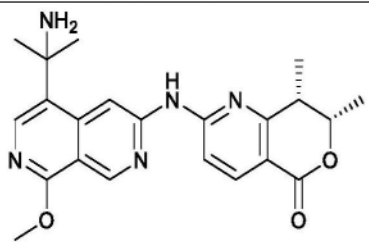
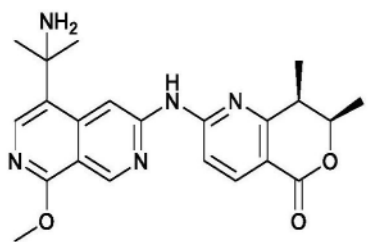
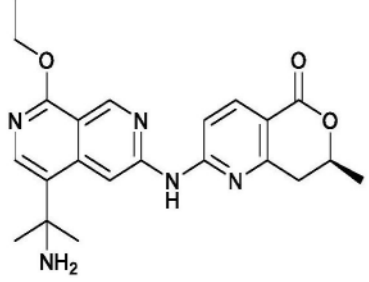
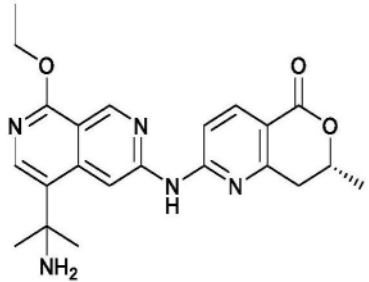
	或 
25	 或 
26	

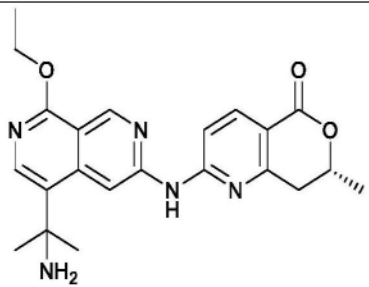
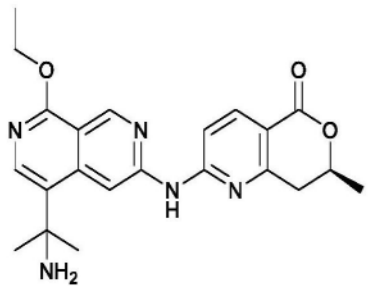
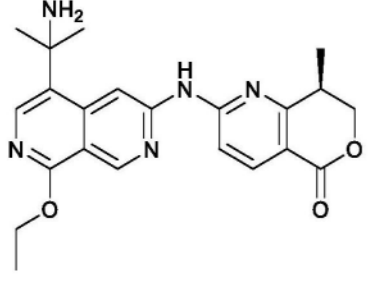
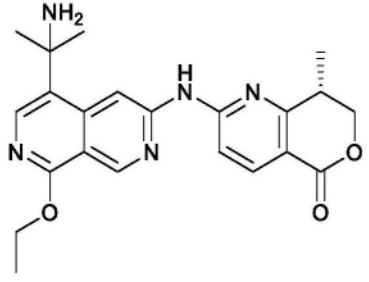
27	
28	
29	
30	

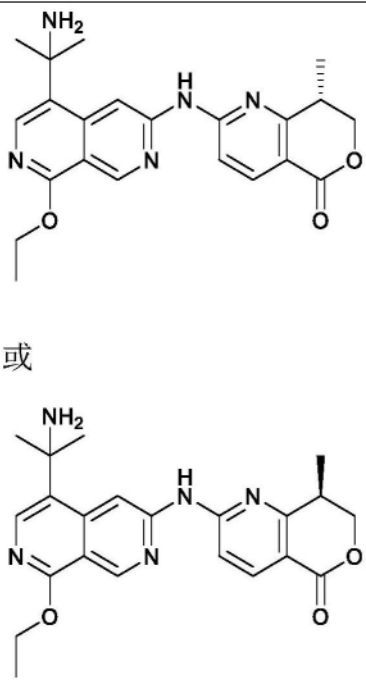
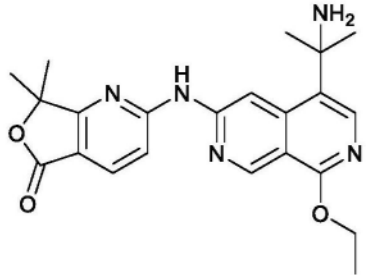
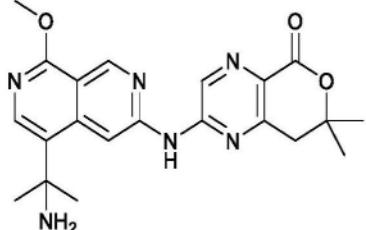
	或 
31	 或 
32	
33	

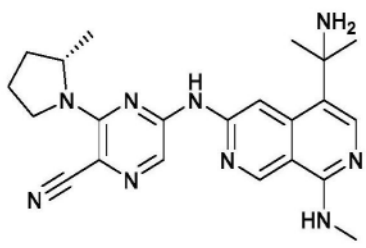
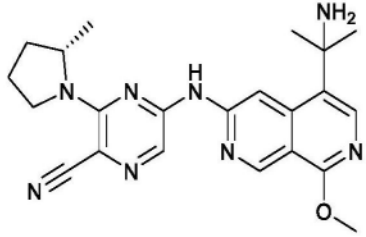
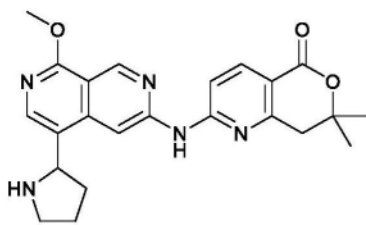
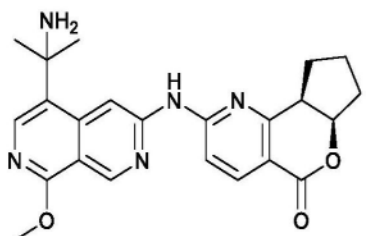
	
34	
35	
36	

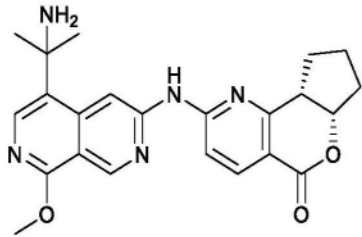
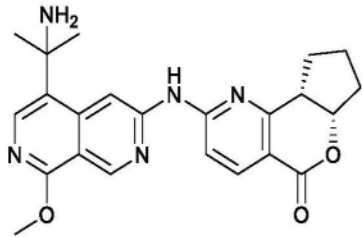
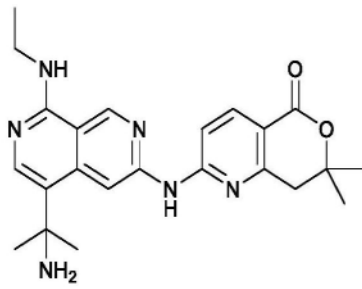
37	
38	
39	或 

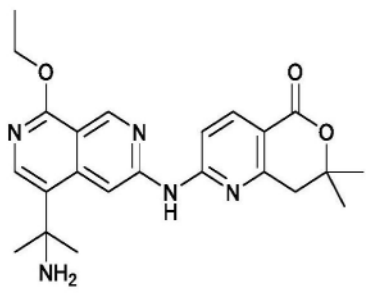
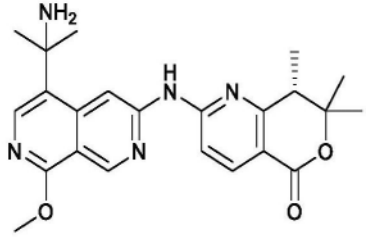
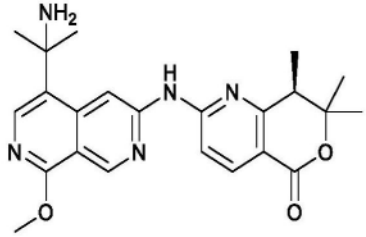
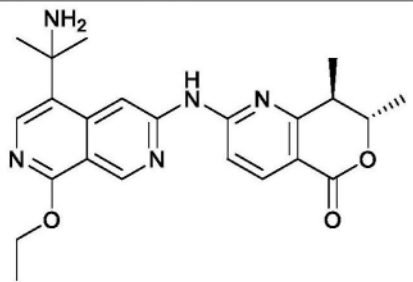
40	 或 
41	 或 

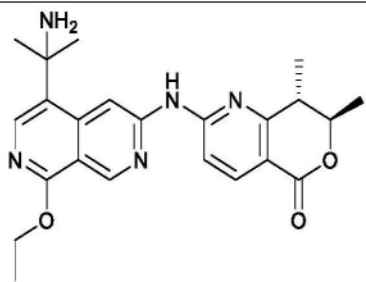
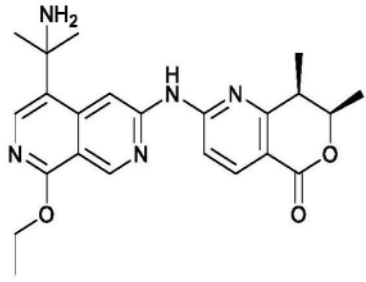
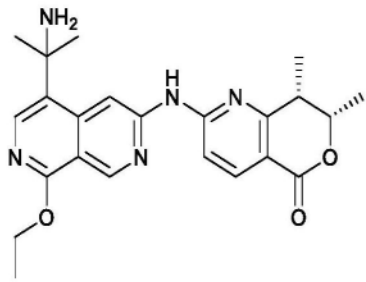
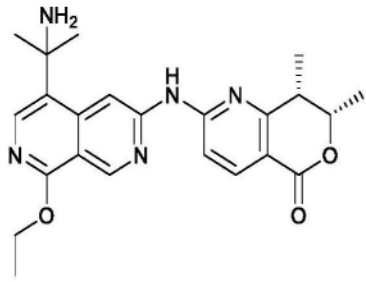
42	 或 
43	 或 

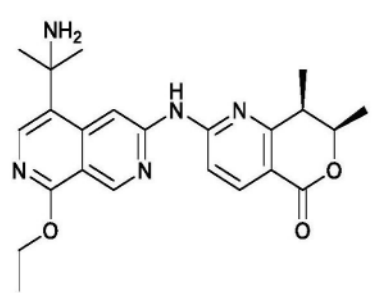
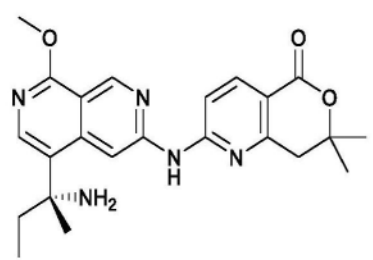
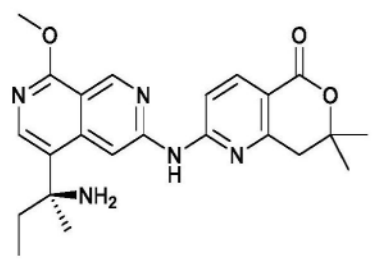
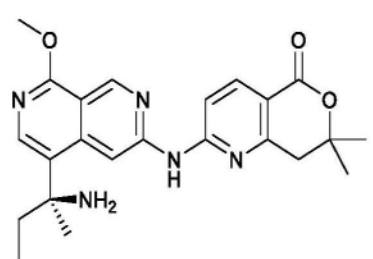
44	或 
45	
47	

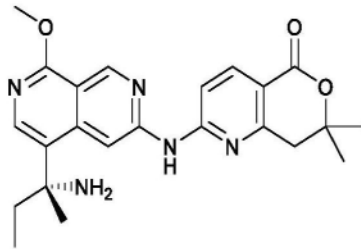
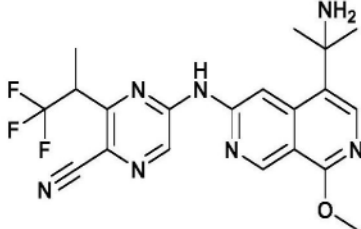
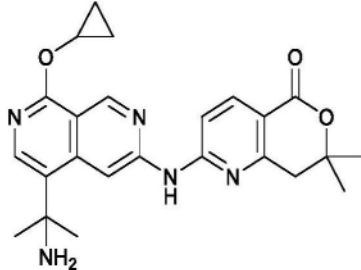
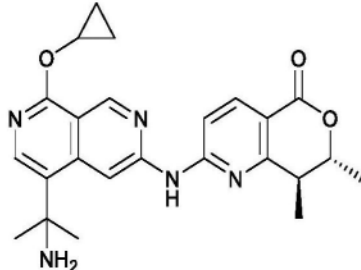
48	 <chem>N#Cc1nc(NC2CC[C@H]2)cnc1Nc3cc4c(ncn3CNC)C[C@H](N)C</chem>
49	 <chem>COc1nc2c(ncn1C[C@H](N)C)ccc2Nc3nc(N#C)c(NC4CC[C@H]4)n3</chem>
50	 <chem>COc1nc2c(ncn1C3CCNC3)ccc2Nc4cc5c(ncn4C)C(=O)OC(C)C5</chem>
51	 <chem>COc1nc2c(ncn1C[C@H](N)C)ccc2Nc3cc4c(ncn3C)C[C@H](N5CC[C@H]5)C4</chem>

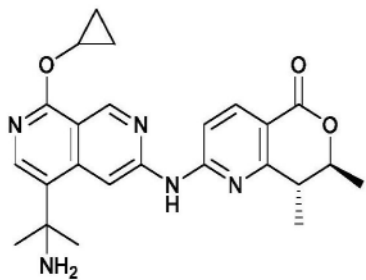
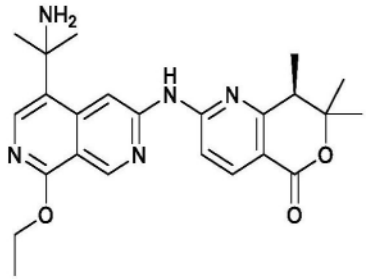
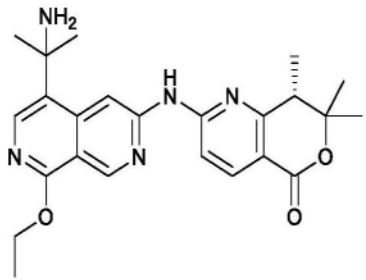
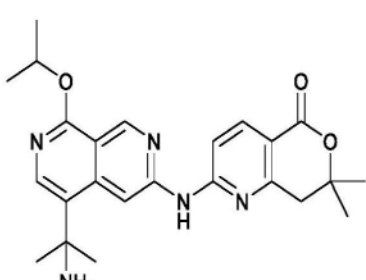
	或 
52	或 
53	

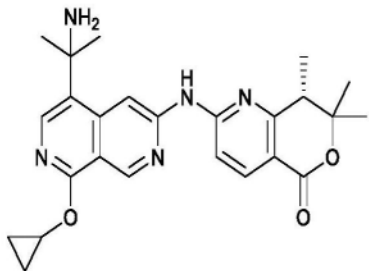
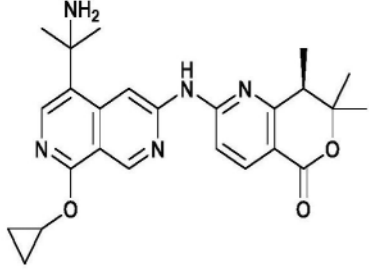
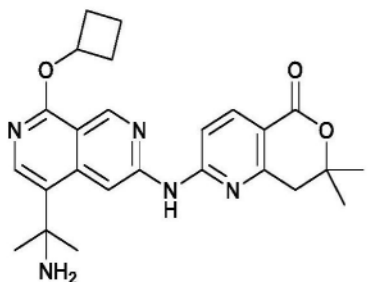
54	
55	
56	
57	

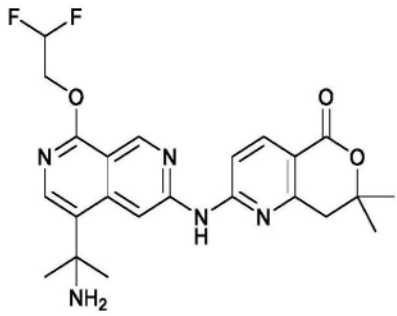
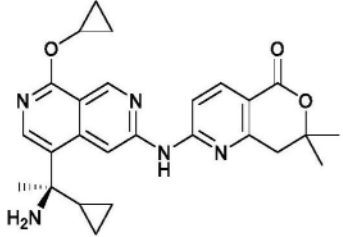
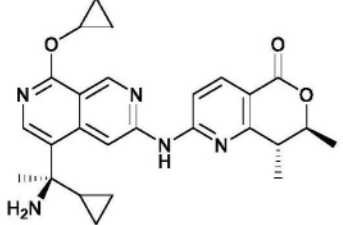
58	
59	 或 
60	

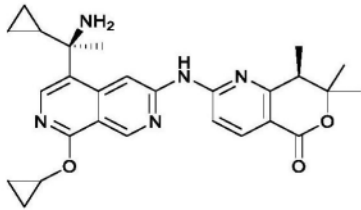
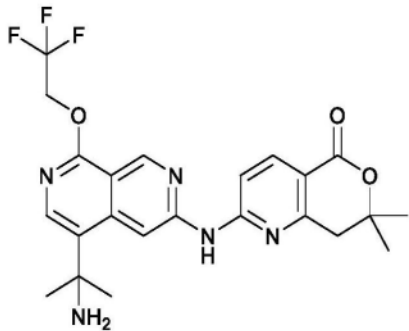
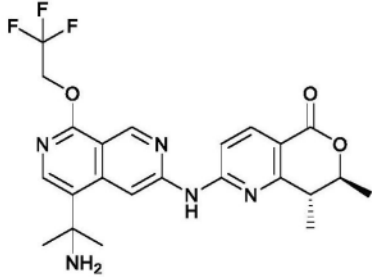
	或  Chemical structure of a pyridine derivative. It features a pyridine ring with an amine group (NH_2) at the 2-position and a lactone ring at the 4-position. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and an ethoxy group at the 5-position.
61	 Chemical structure of a pyridine derivative. It features a pyridine ring with an amine group (NH_2) at the 2-position and a lactone ring at the 4-position. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and an ethoxy group at the 5-position. 或  Chemical structure of a pyridine derivative. It features a pyridine ring with an amine group (NH_2) at the 2-position and a lactone ring at the 4-position. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and an ethoxy group at the 5-position.
62	 Chemical structure of a pyridine derivative. It features a pyridine ring with an amine group (NH_2) at the 2-position and a lactone ring at the 4-position. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 3-position and an ethoxy group at the 5-position.

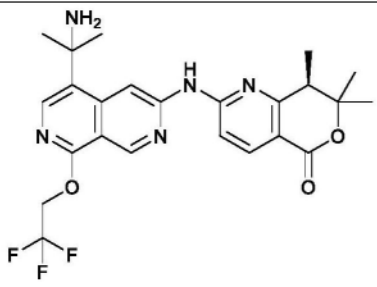
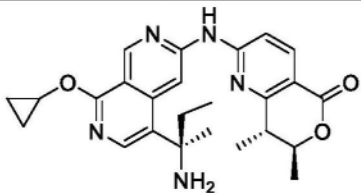
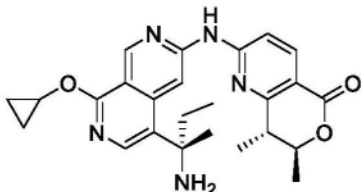
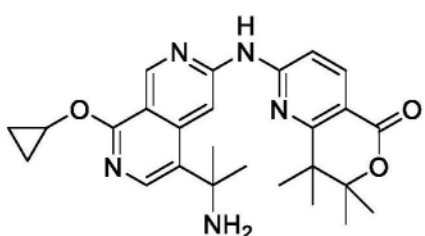
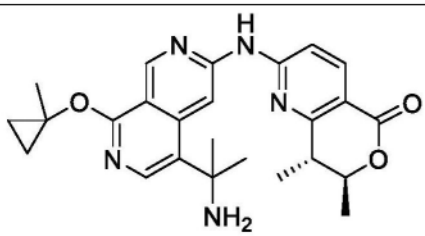
	或 
63	
64	
65	

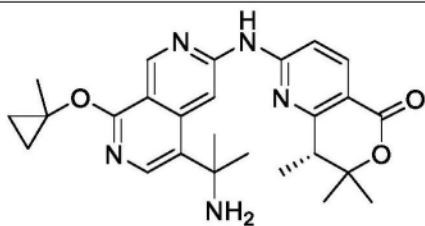
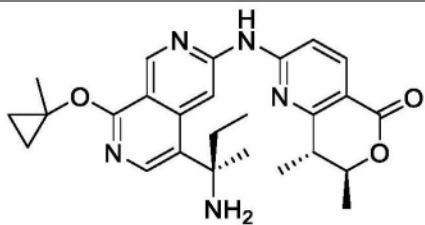
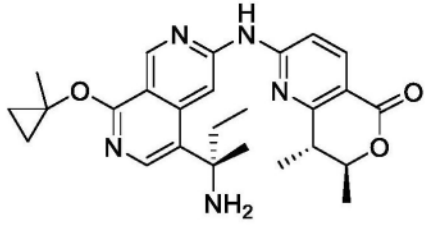
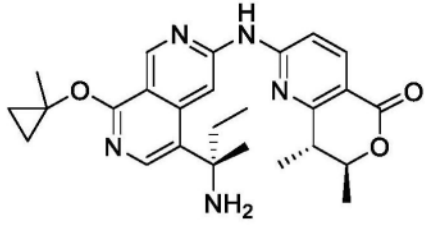
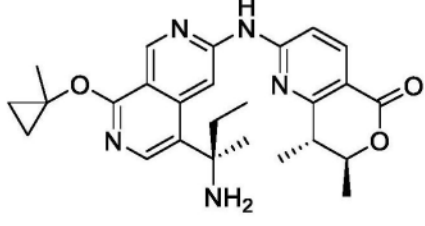
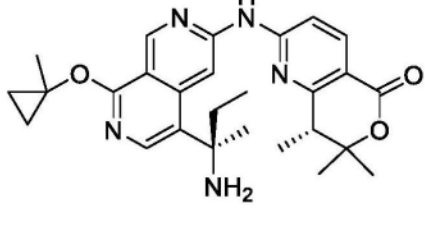
66	
67	
68	
69	

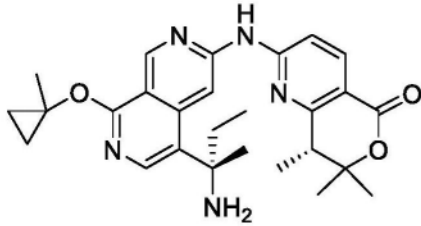
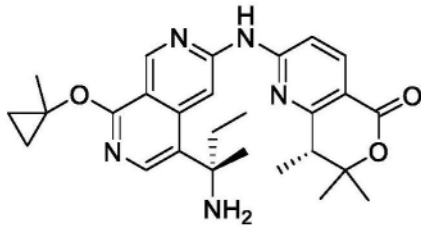
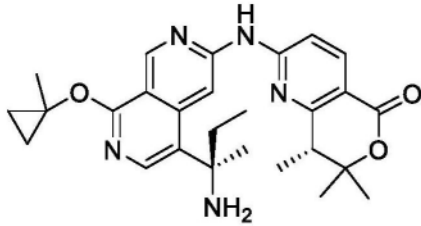
70	
71	
72	

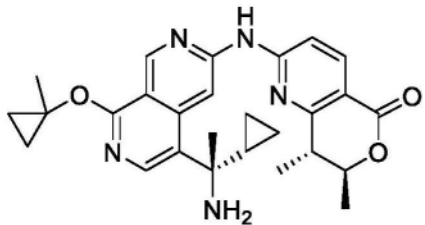
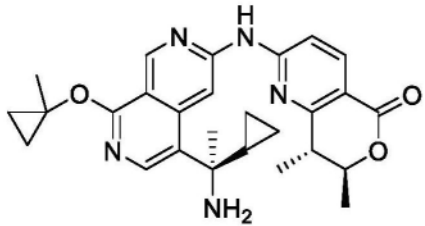
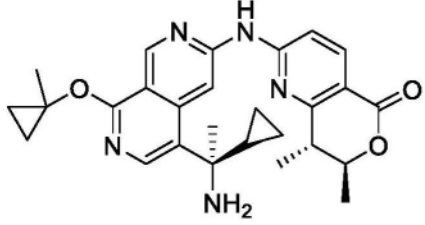
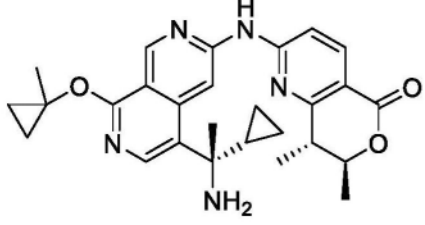
73	
74	
75	

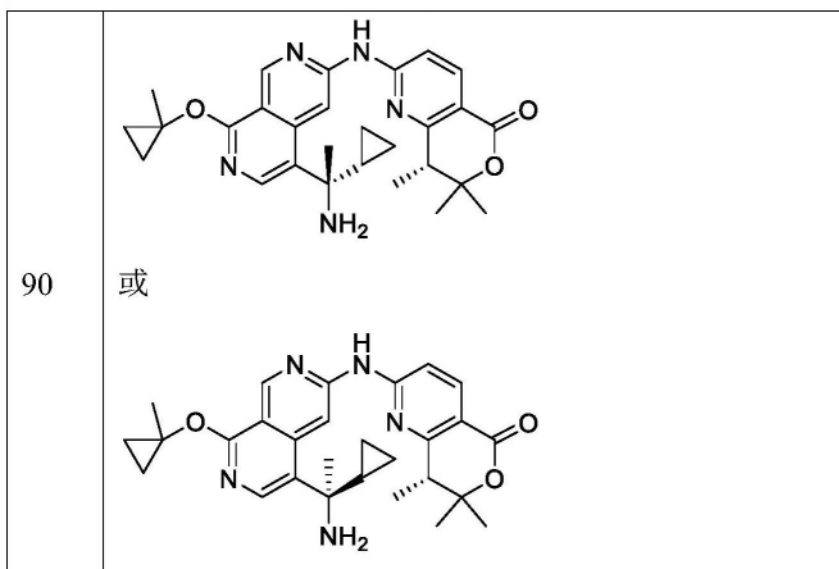
76	
77	
78	
79	

	
80	或  
81	
82	

83	
84	或  
85	或  
86	或 

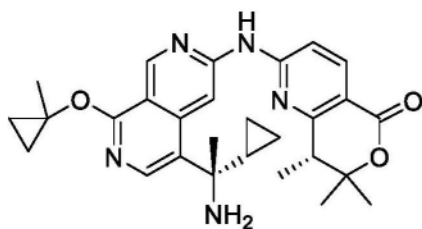
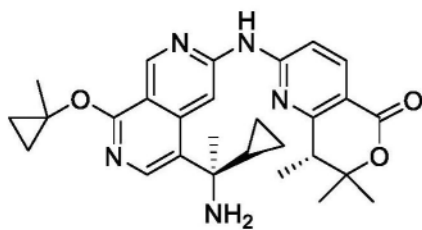
	
87	 或 

88	 或 
89	 或 

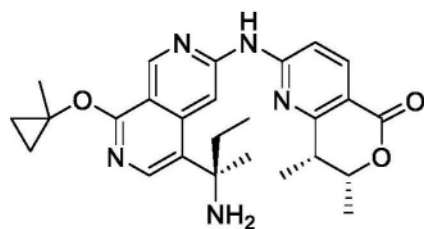


91

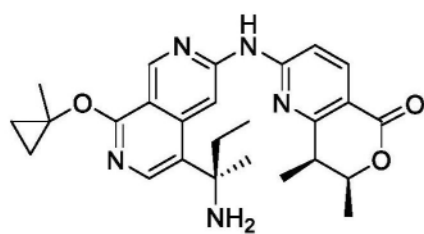
或



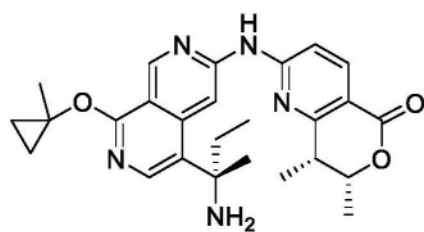
92



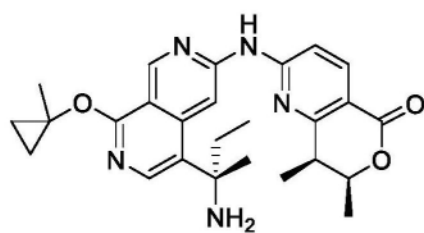
或



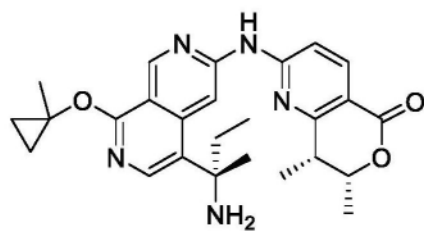
或



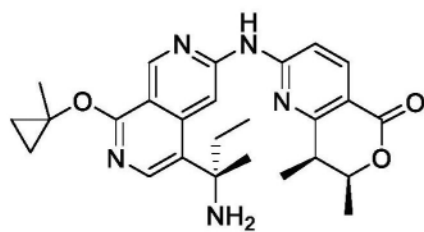
或



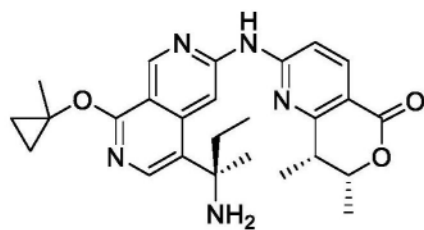
93



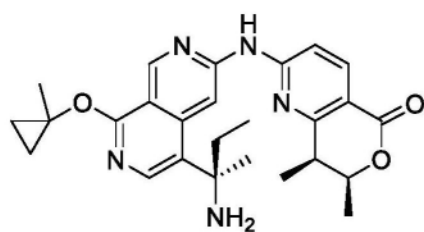
或

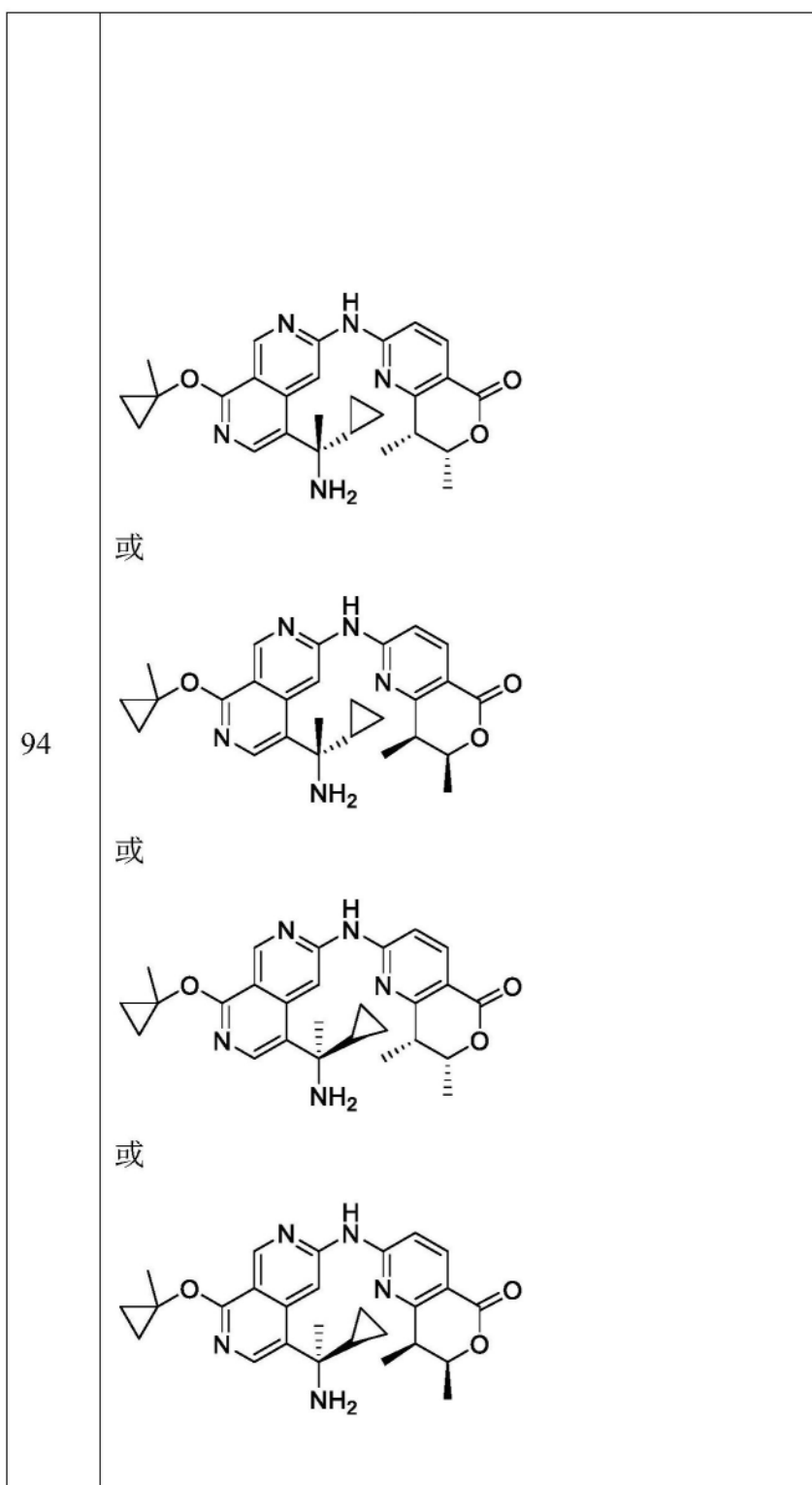


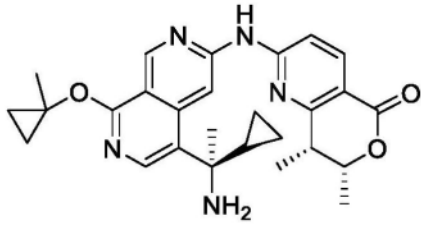
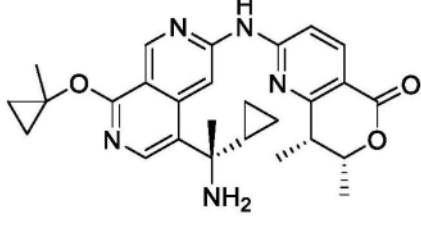
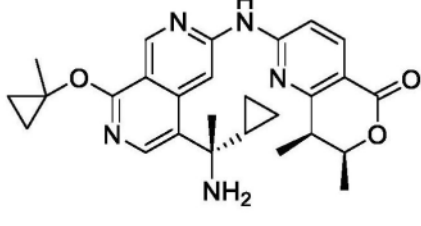
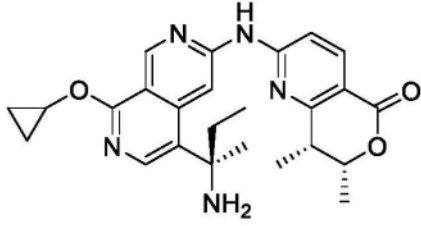
或

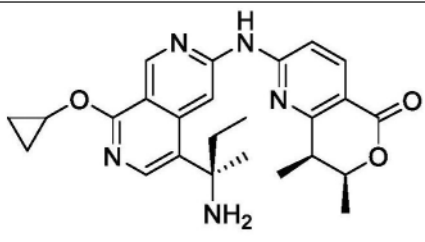
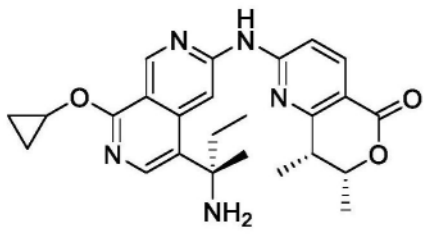
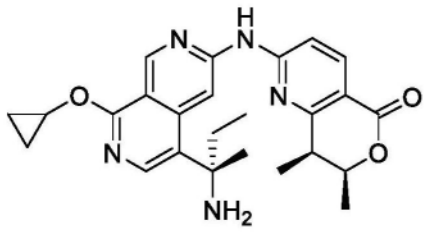
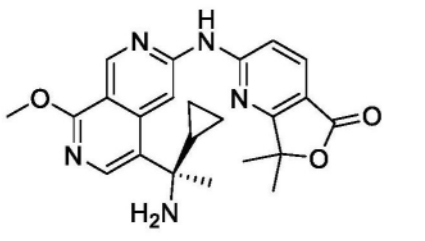
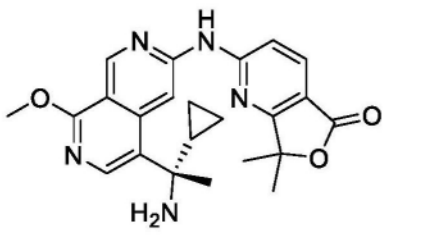


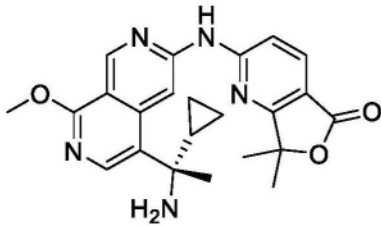
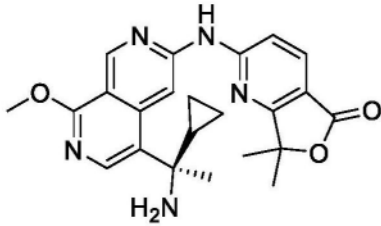
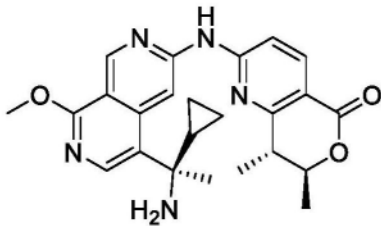
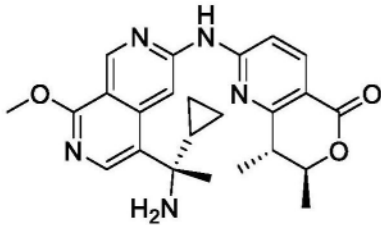
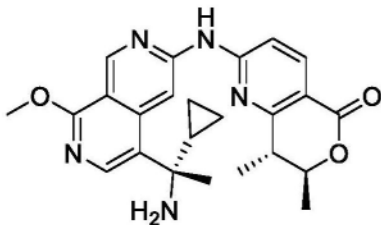
或

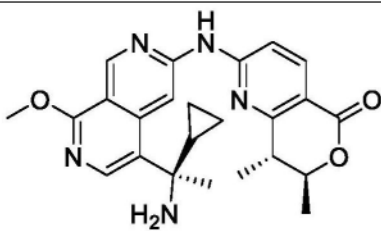
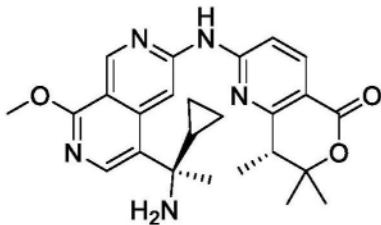
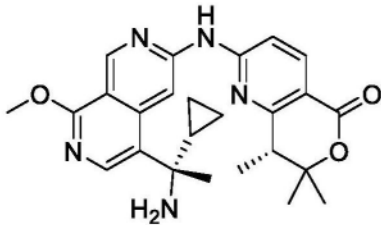


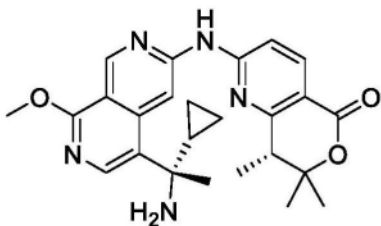
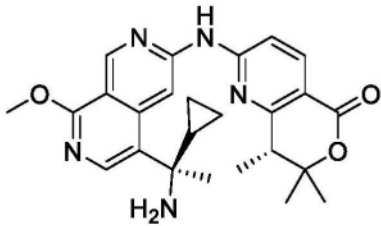
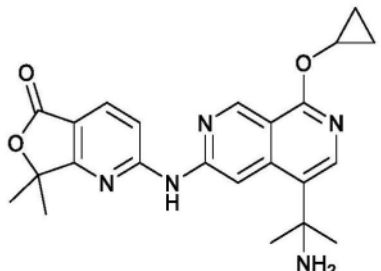
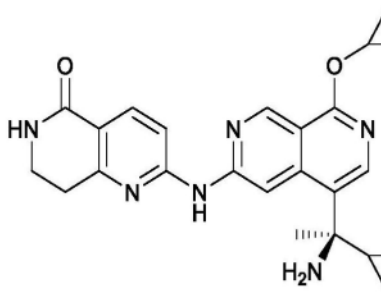


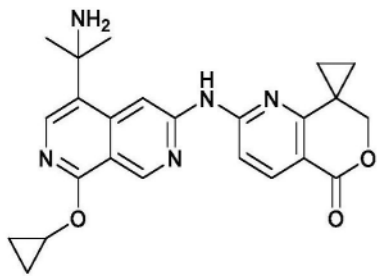
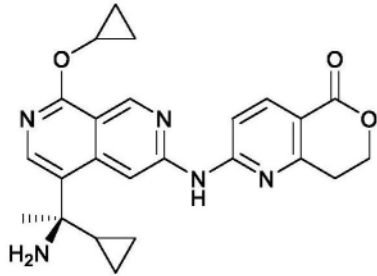
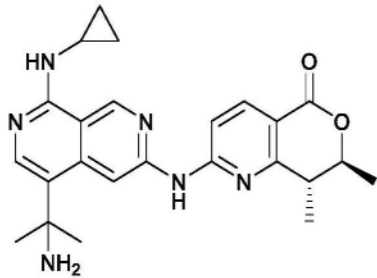
95	 或  或  或 
96	 或

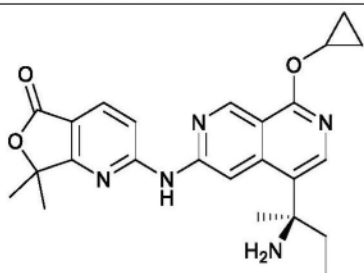
	 或  或 
97	 或 

98	或  
99	或  
100	或 

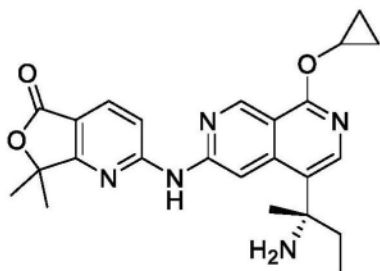
	
101	 或 

102	或  
105	
106	

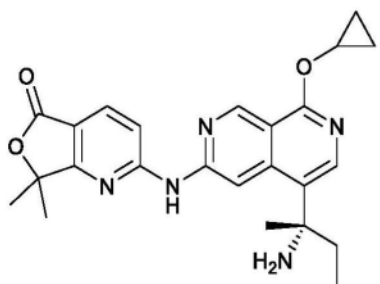
107	
108	
109	
110	



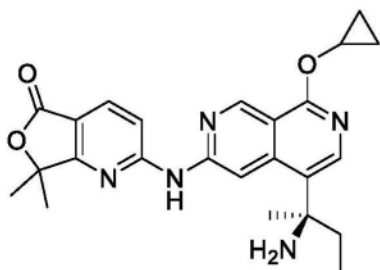
或



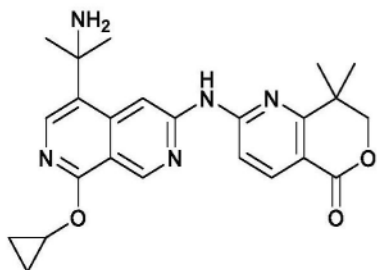
111



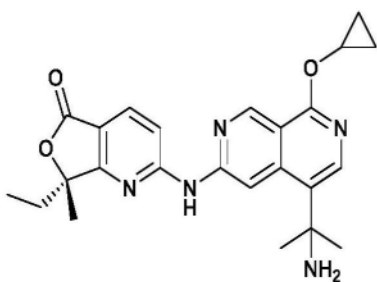
或



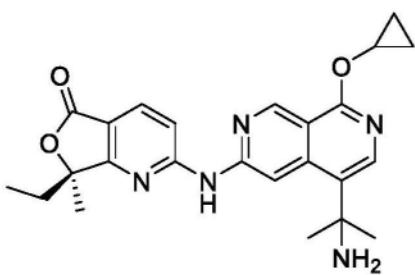
112

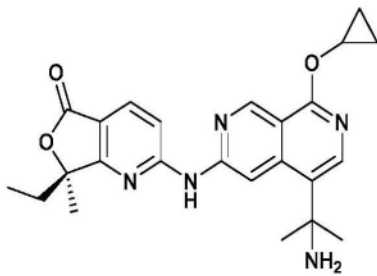
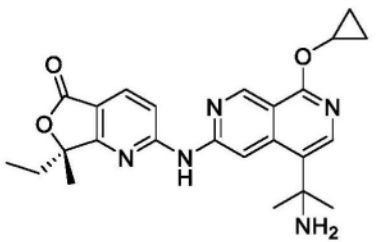
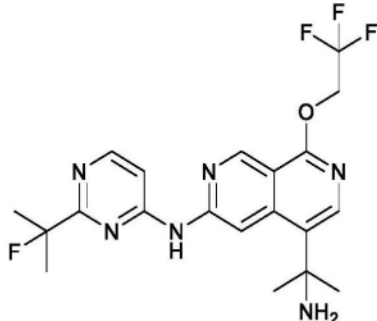
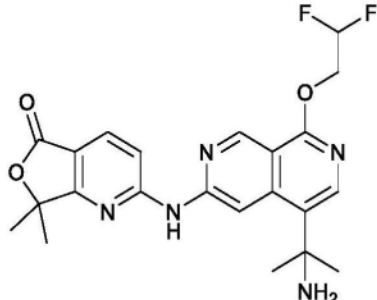


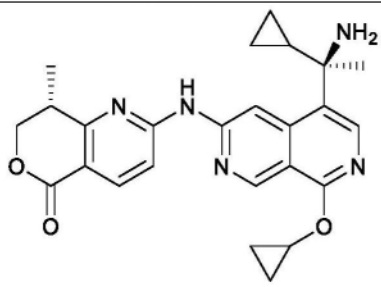
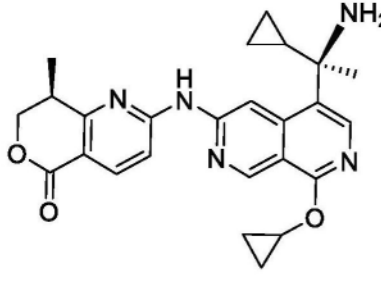
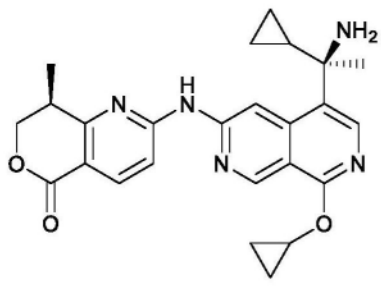
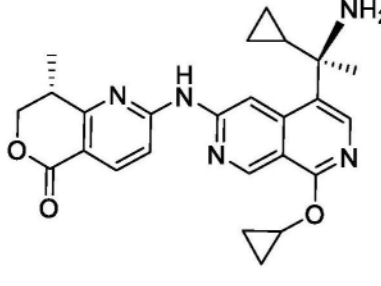
113



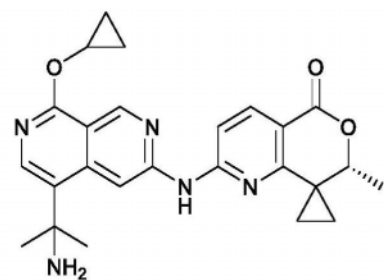
或



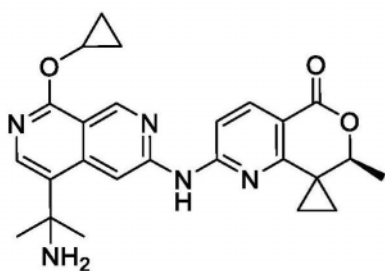
114	 或 
115	
116	

117	 或 
118	 或 

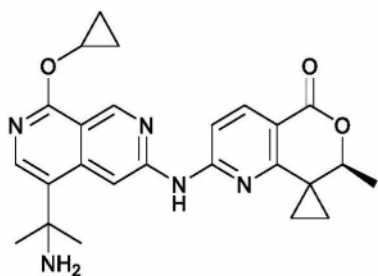
119



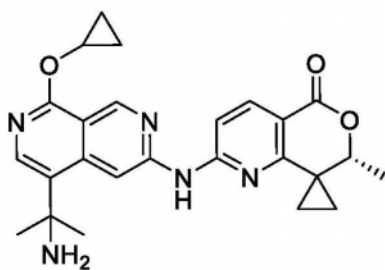
或

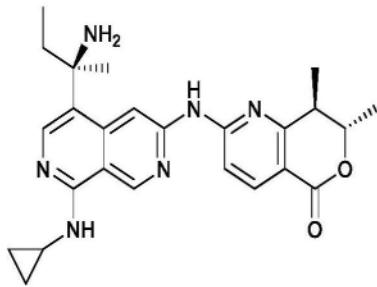
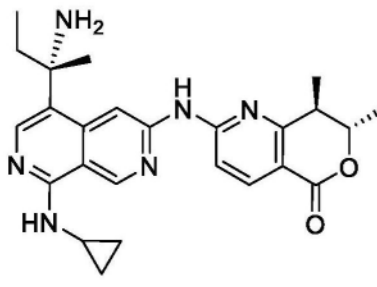
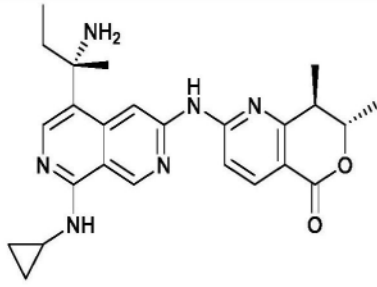
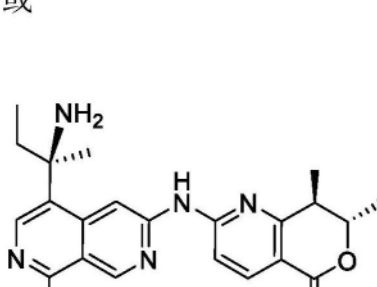


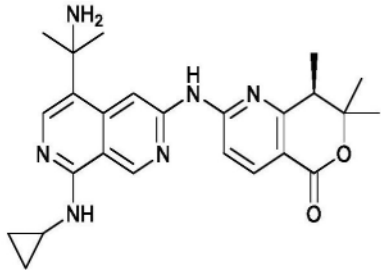
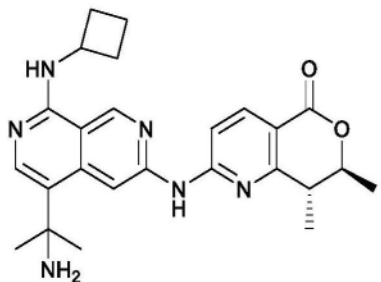
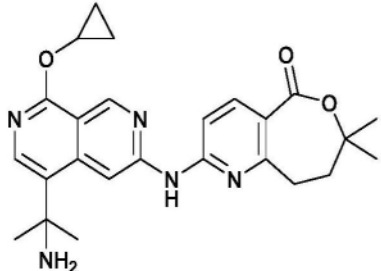
120



或

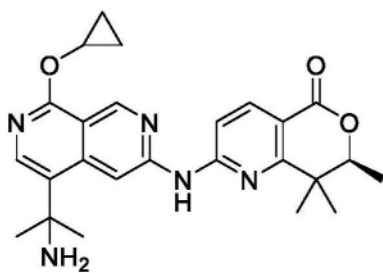
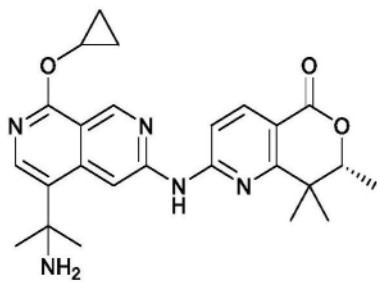


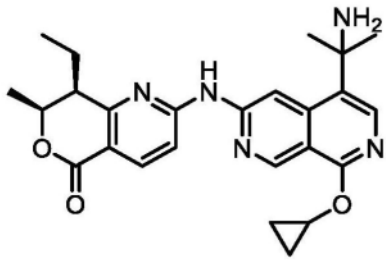
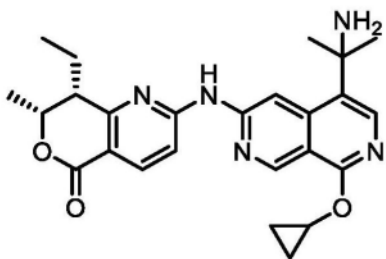
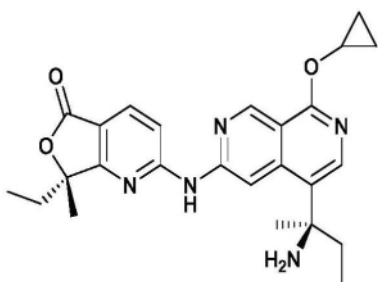
121	 或 
122	 或 

123	
124	
125	

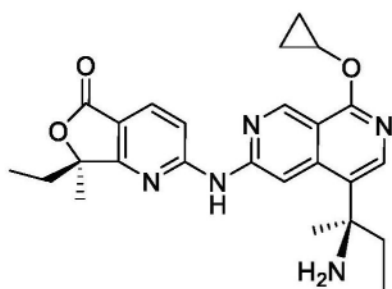
127

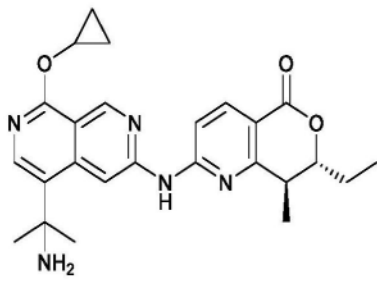
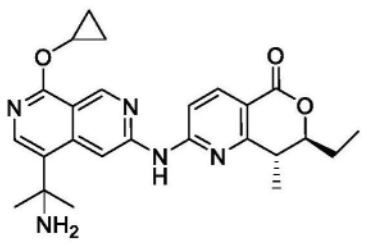
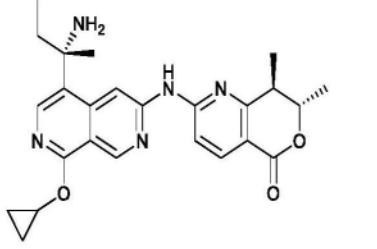
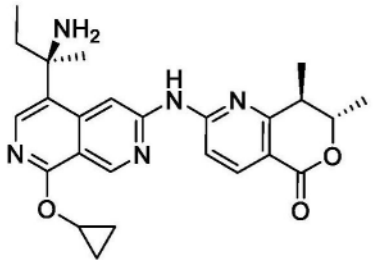
或

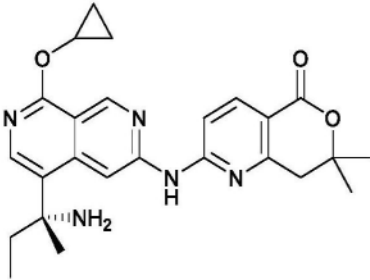
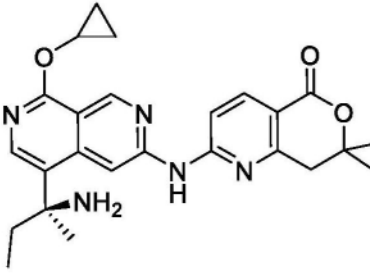
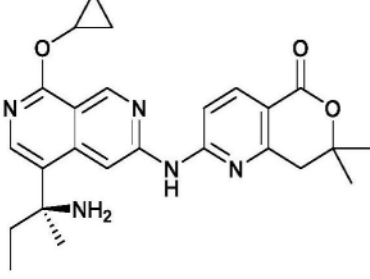
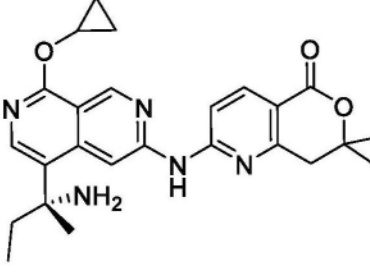


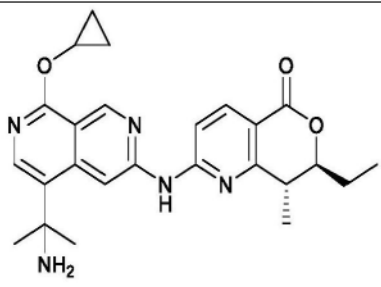
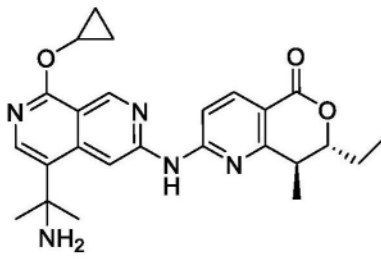
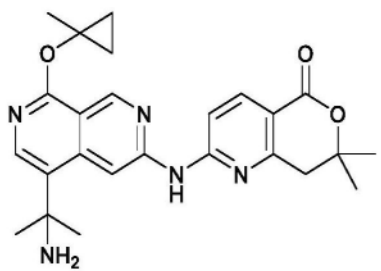
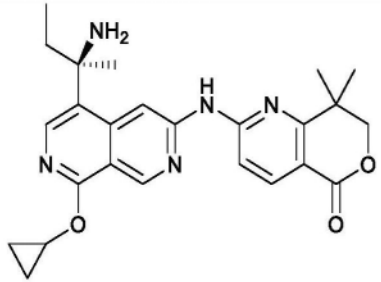
128	 或 
129	

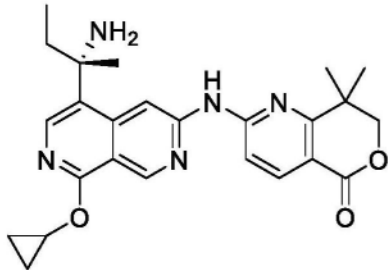
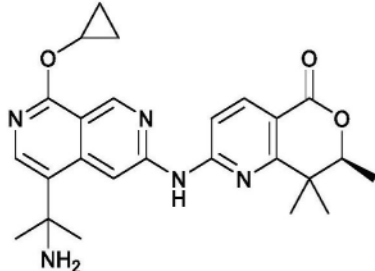
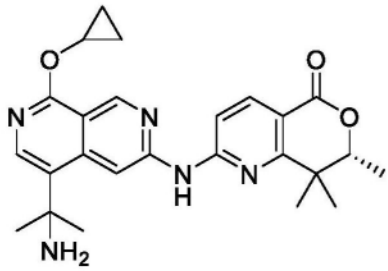
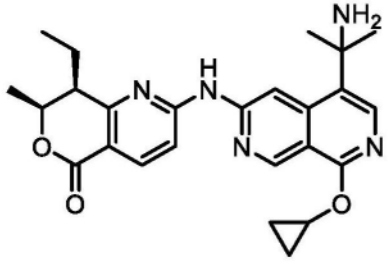
或

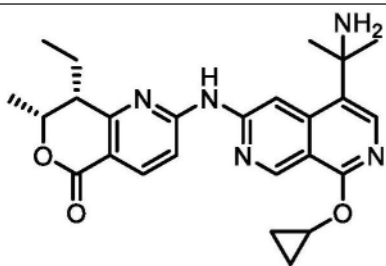


130	 或 
131	 或 

132	 或 
133	 或 

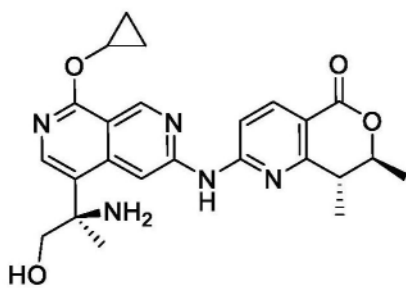
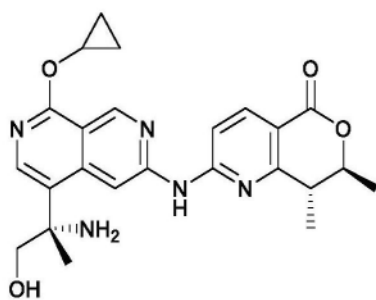
134	 或 
135	
136	

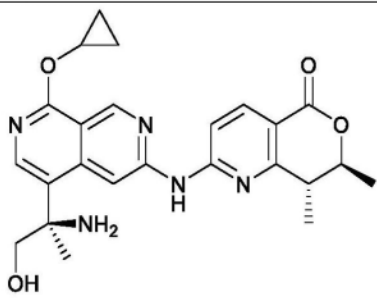
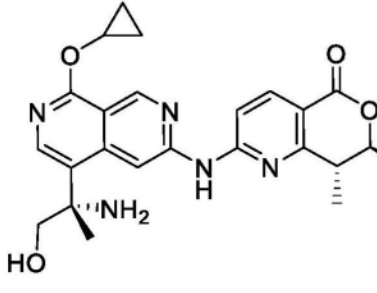
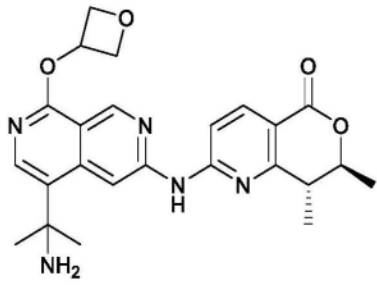
	或 
137	 或 
138	 或

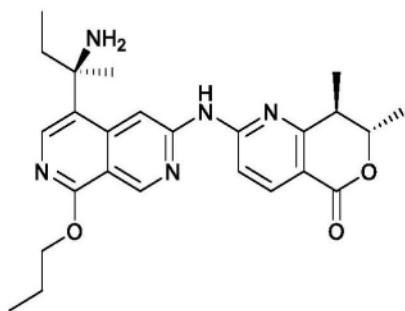


139

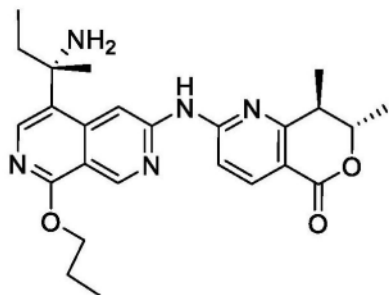
或



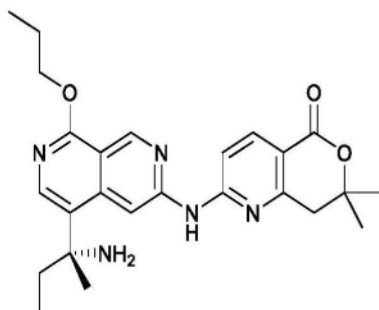
140	 Chemical structure of compound 140: A quinazolinone derivative. The quinazolinone core has a methyl group at the 2-position and a 4-((2S,3S)-3-((cyclopropyloxy)methyl)-2-amino-3-hydroxypropyl)amino group at the 4-position. The quinazolinone ring is connected via its 6-position to the 2-position of a quinazoline ring, which has a cyclopropyloxy group at the 4-position. 或  Chemical structure of compound 140 (enantiomer): A quinazolinone derivative. The quinazolinone core has a methyl group at the 2-position and a 4-((2R,3R)-3-((cyclopropyloxy)methyl)-2-amino-3-hydroxypropyl)amino group at the 4-position. The quinazolinone ring is connected via its 6-position to the 2-position of a quinazoline ring, which has a cyclopropyloxy group at the 4-position.
141	 Chemical structure of compound 141: A quinazolinone derivative. The quinazolinone core has a methyl group at the 2-position and a 4-((2S)-2-((oxet-3-ylmethoxy)methyl)amino)amino group at the 4-position. The quinazolinone ring is connected via its 6-position to the 2-position of a quinazoline ring, which has an oxet-3-ylmethoxy group at the 4-position.
142	



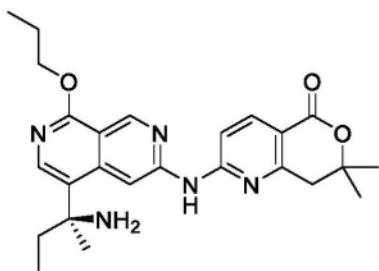
或



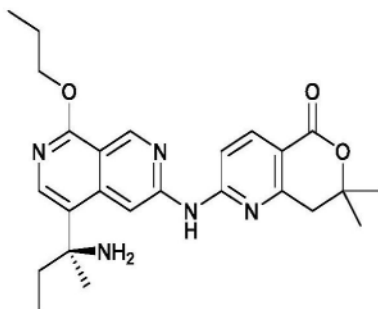
143



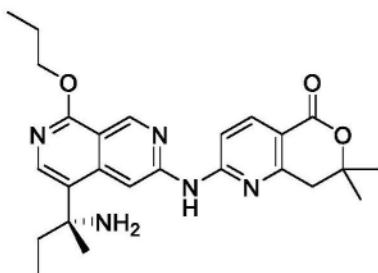
或



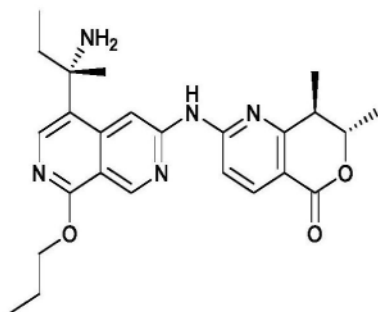
144



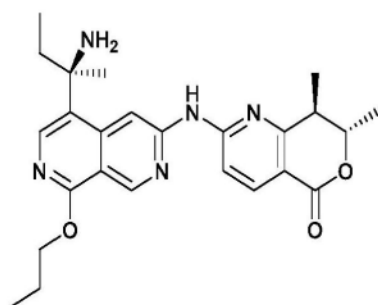
或



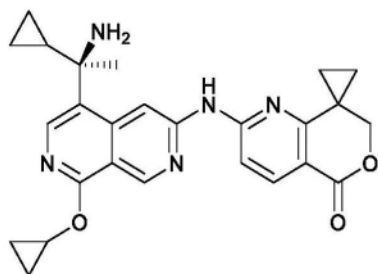
145



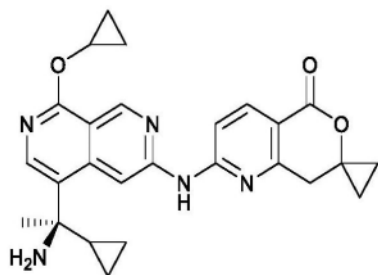
或

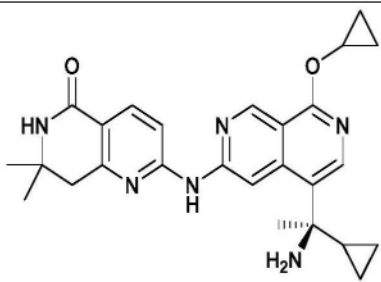
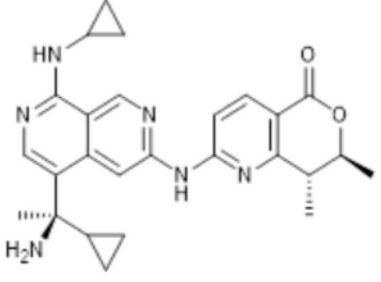
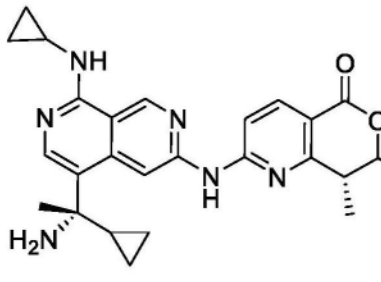


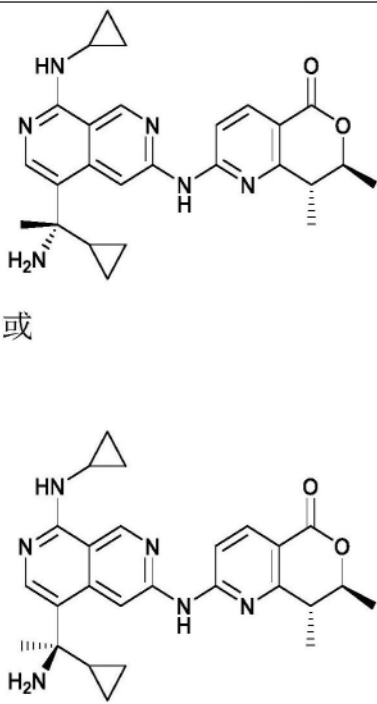
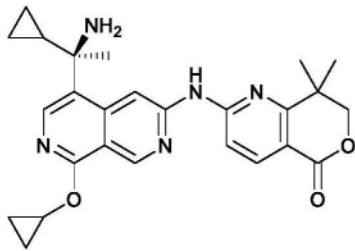
146

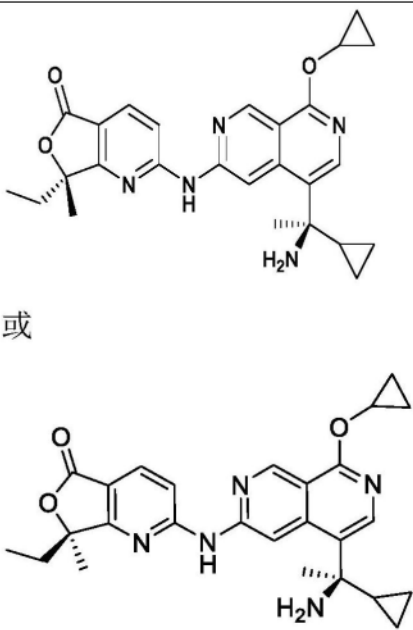
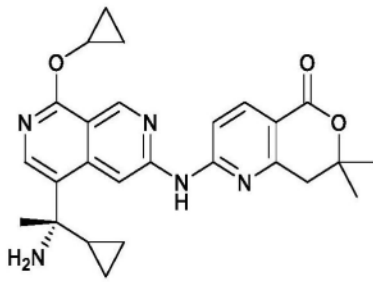
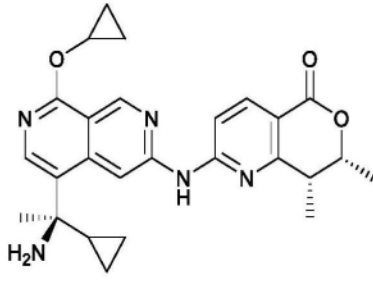


147

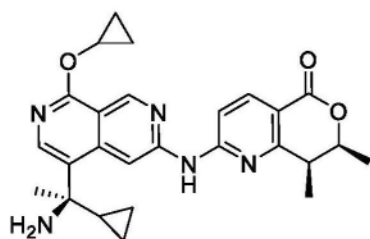


148	
149	或  

150	或 
151	

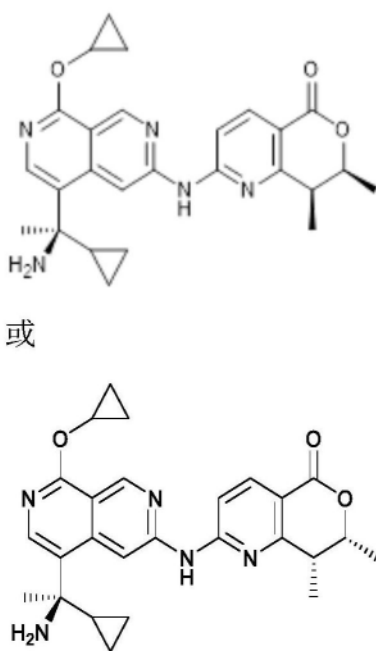
152	或 
153	
154	

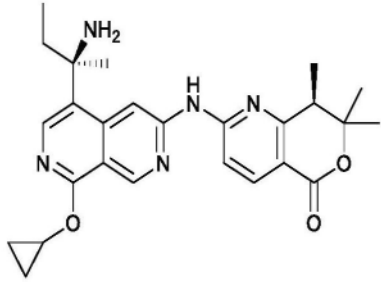
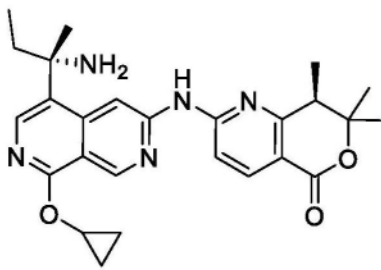
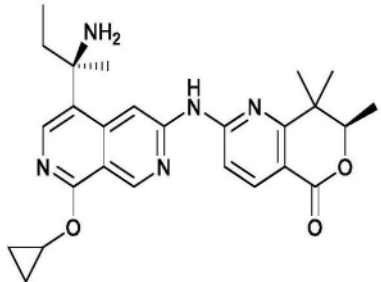
或

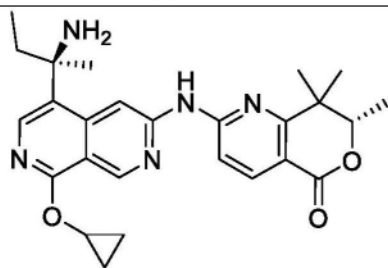


155

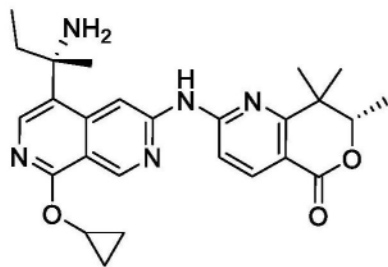
或



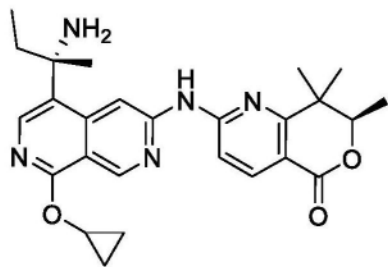
156	 或 
157	 或 



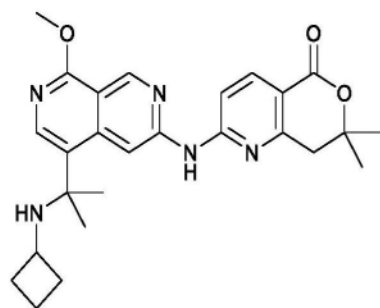
或



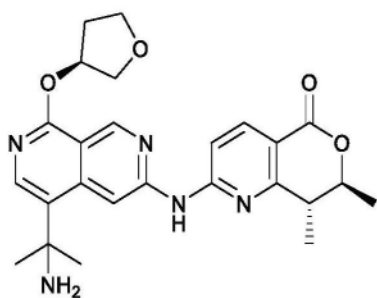
或



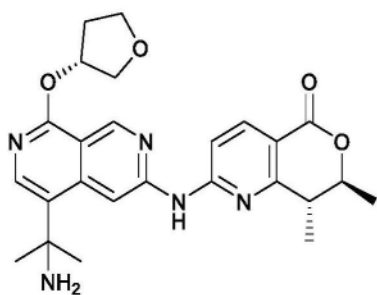
158

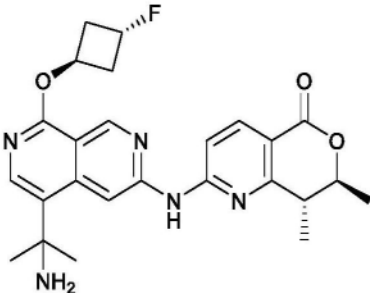
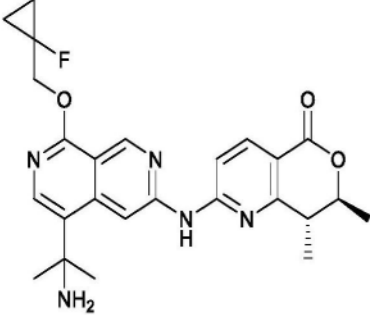


159

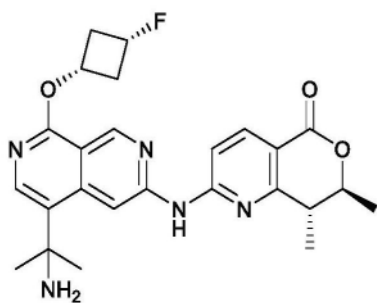


160

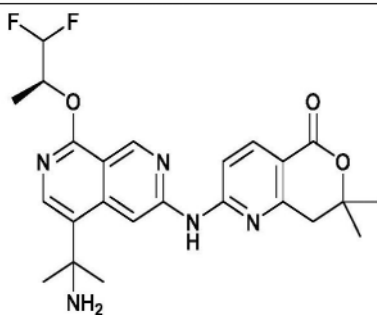


161	
162	

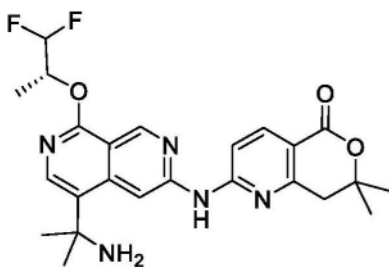
163



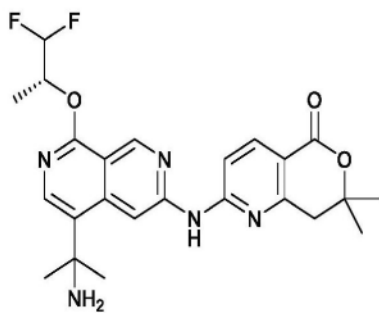
164



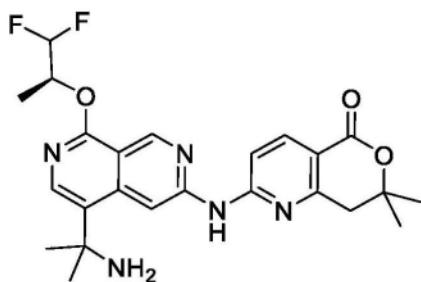
或



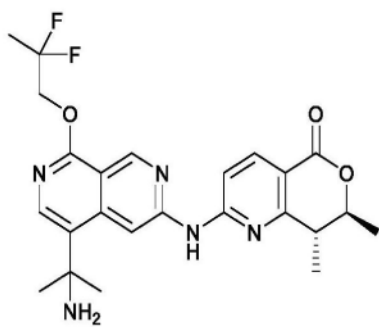
165

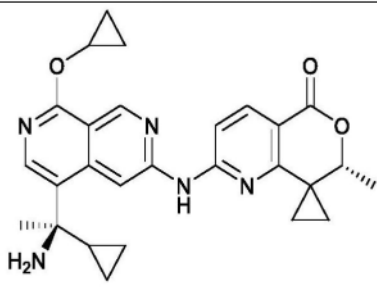
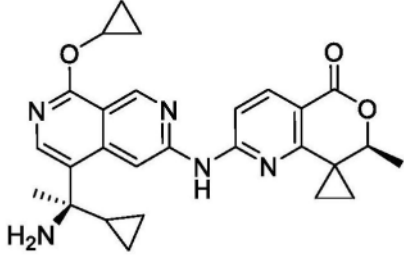
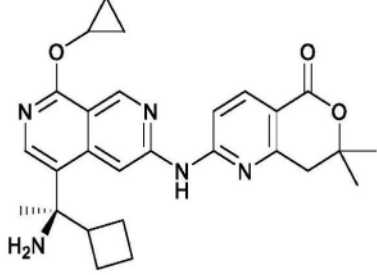
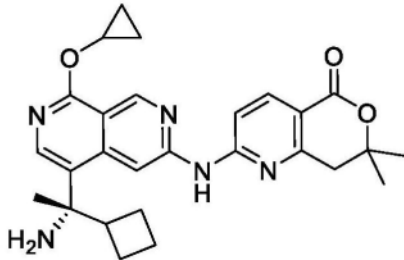


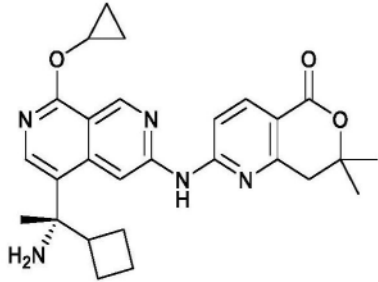
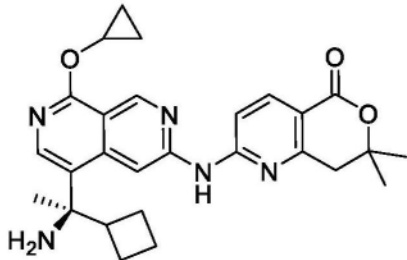
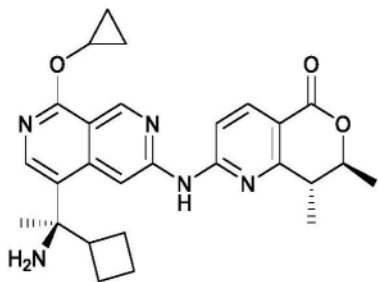
或



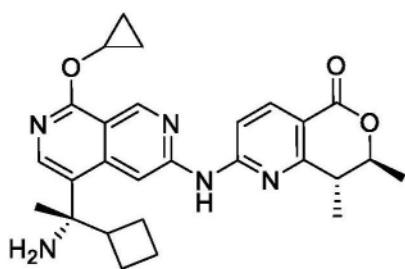
166



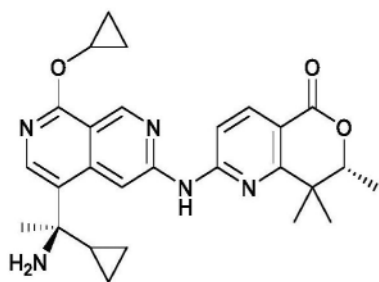
167	 或 
168	 或 

169	 Chemical structure of compound 169: A quinoline ring system substituted with a cyclopropoxy group at position 8, a cyclobutylamino group at position 6, and an amide linkage at position 2. The amide group connects to a pyridine ring, which is further substituted with a lactone ring and a methyl group. 或  Chemical structure of compound 169 (alternative stereochemistry): The same molecule as above, but with the cyclobutylamino group at position 6 shown with a different stereochemistry (dashed bond).
170	 Chemical structure of compound 170: A quinoline ring system substituted with a cyclopropoxy group at position 8, a cyclobutylamino group at position 6, and an amide linkage at position 2. The amide group connects to a pyridine ring, which is further substituted with a lactone ring and a methyl group.

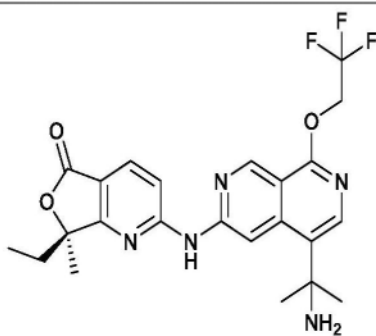
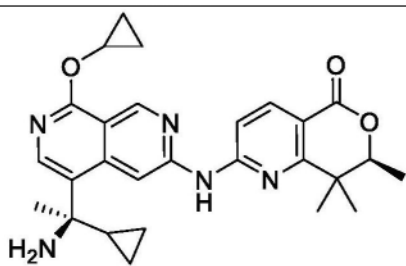
或



171

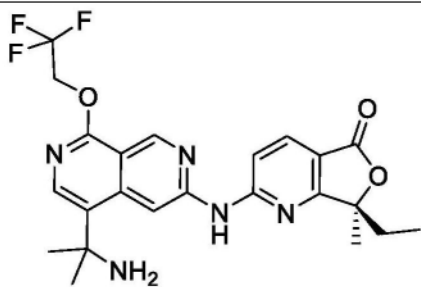


或

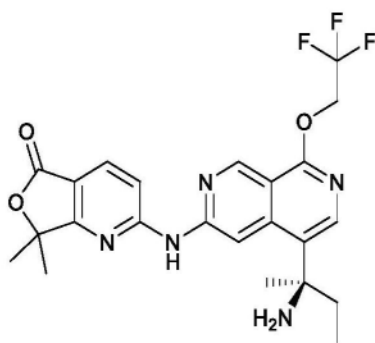


172

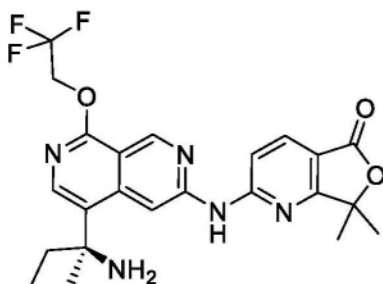
或



173

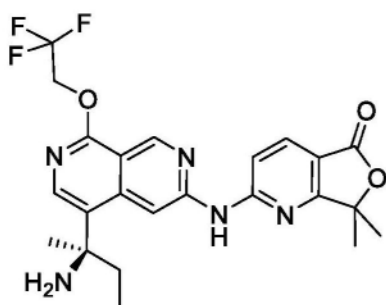


或

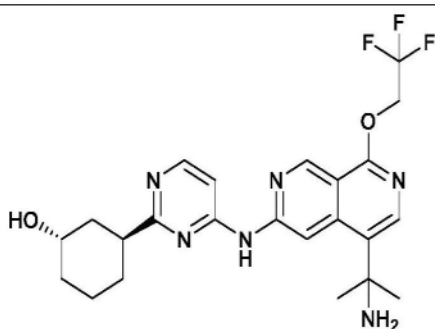


174	或
175	

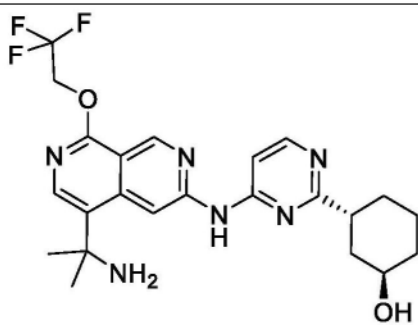
或



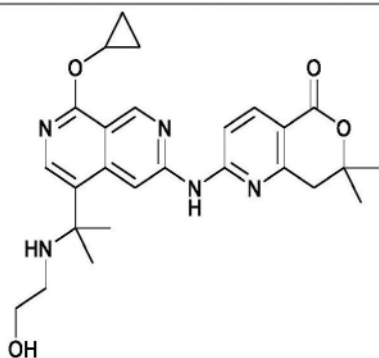
176

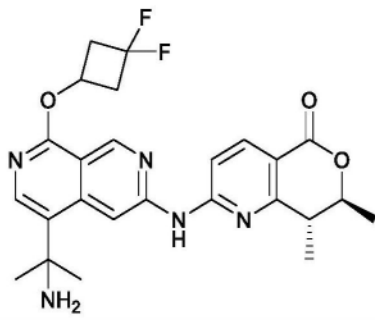
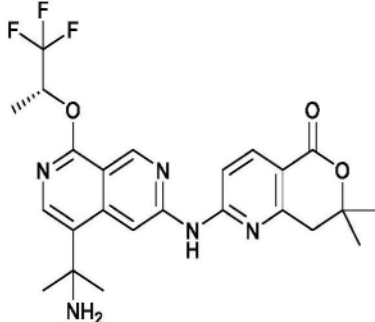
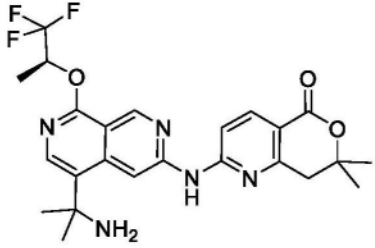


或

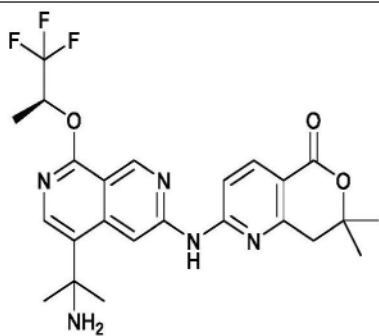


177

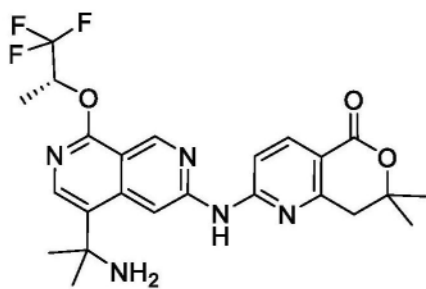


178	
179	 或 

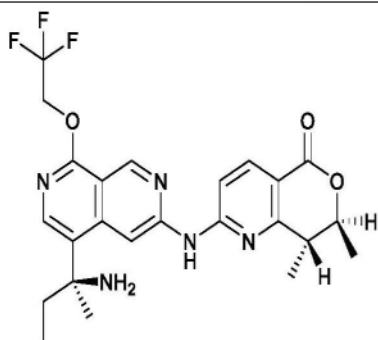
180



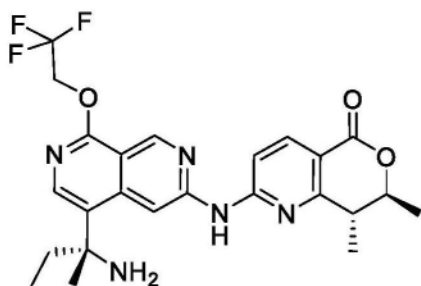
或

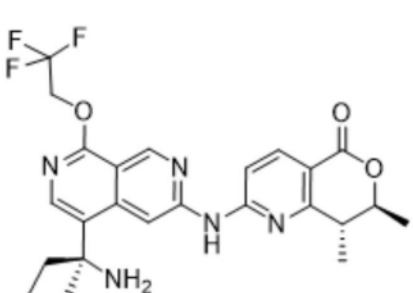
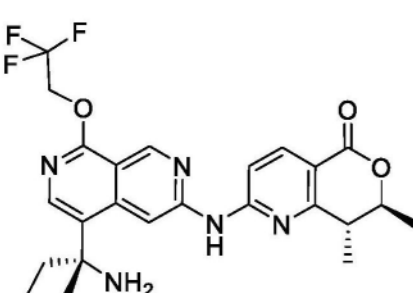
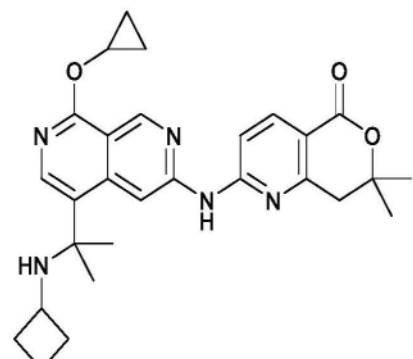


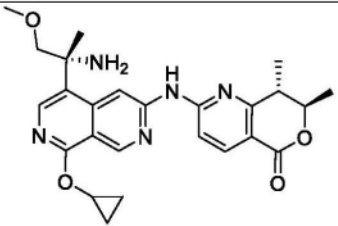
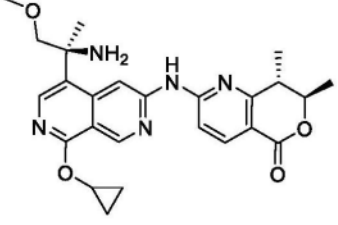
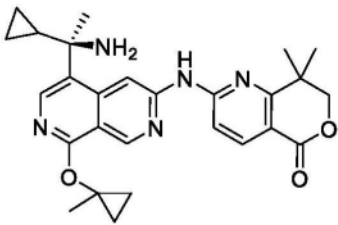
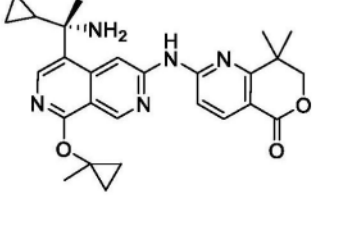
181



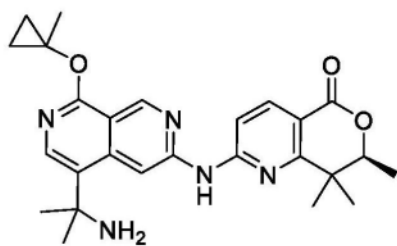
或



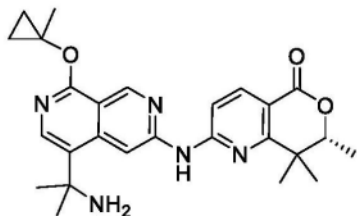
182	 或 
183	

184	 或 
185	 或 

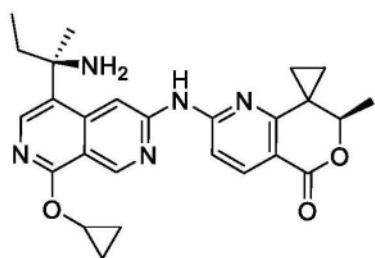
186



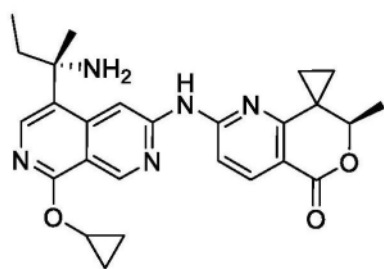
或



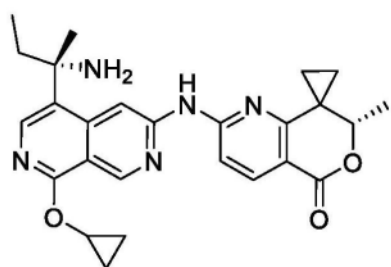
187



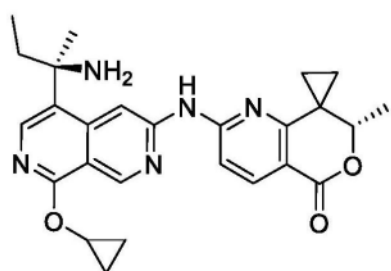
或



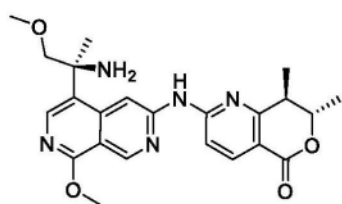
或



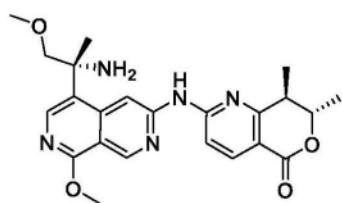
或

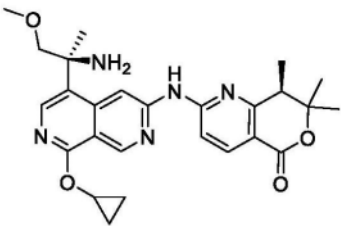
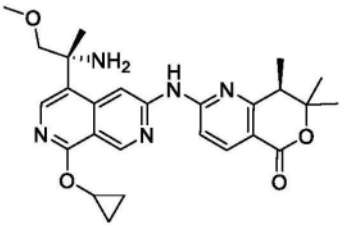
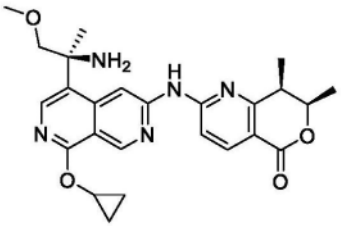
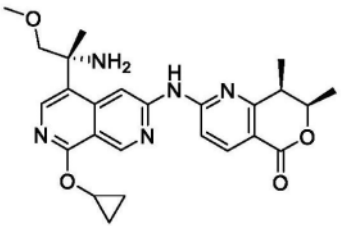
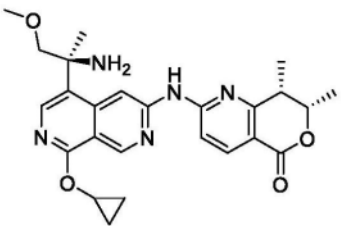


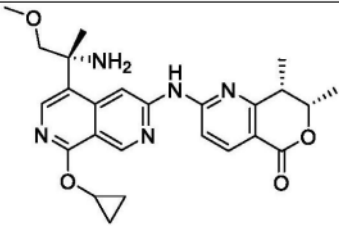
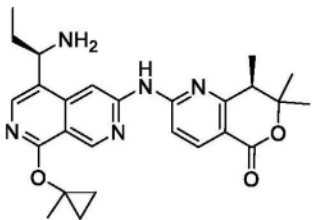
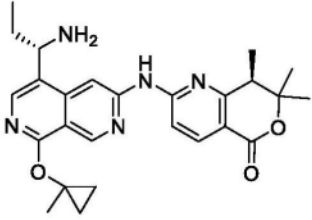
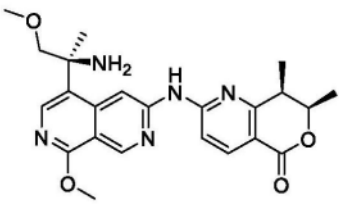
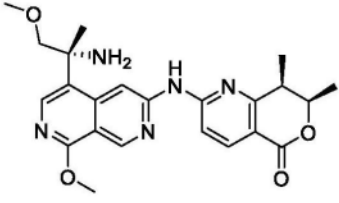
188

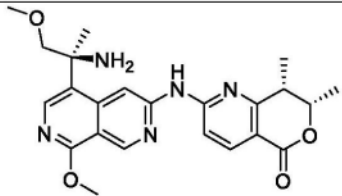
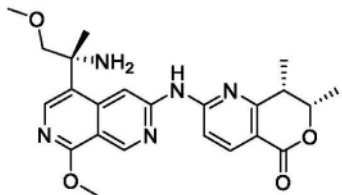
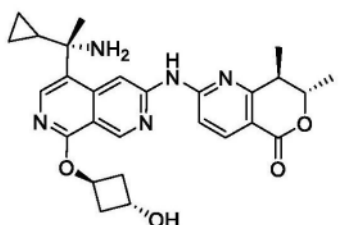
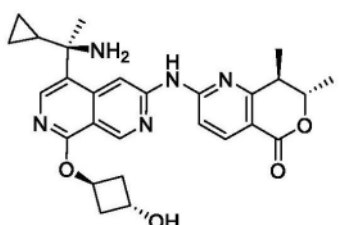
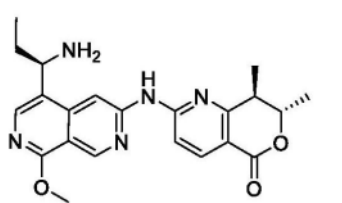


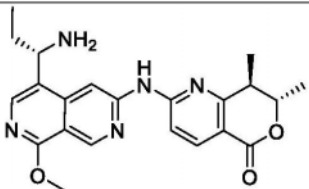
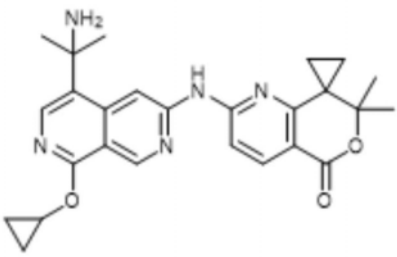
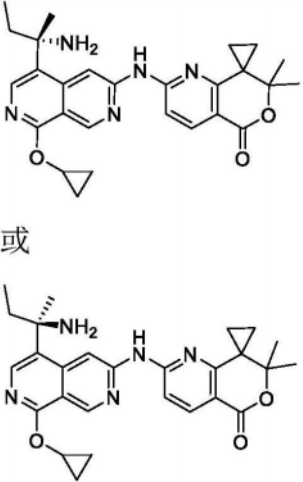
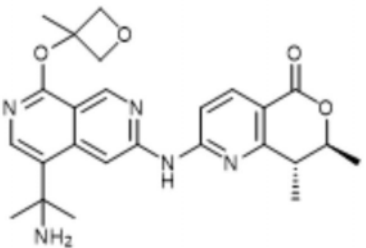
或

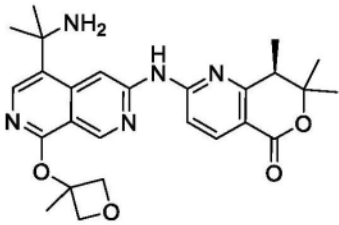
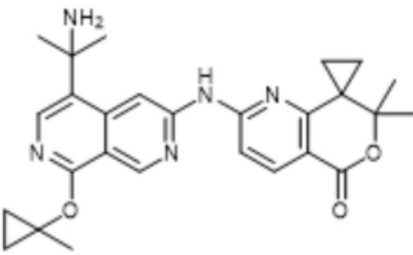


189	 或 
190	 或  或 

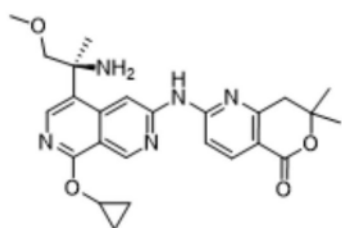
	
191	 或 
192	 或 

	 或 
193	 或 
194	 或 

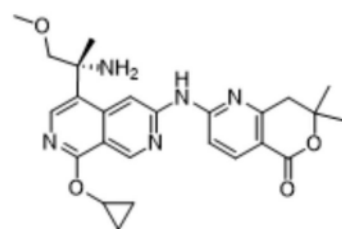
	
195	
196	或 
197	

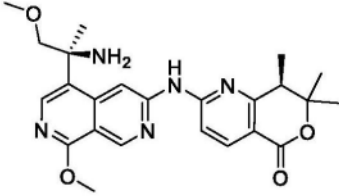
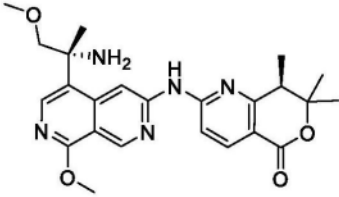
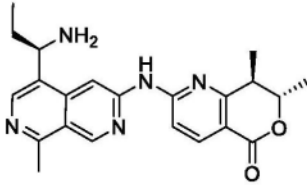
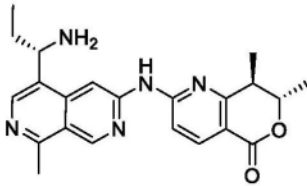
198	
199	

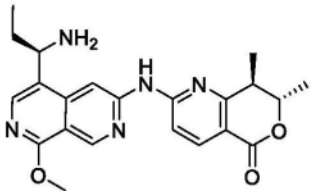
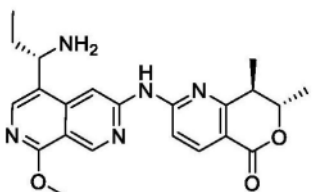
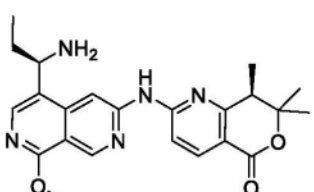
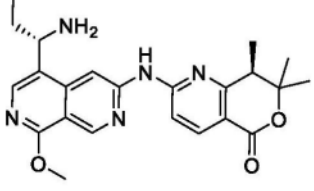
200

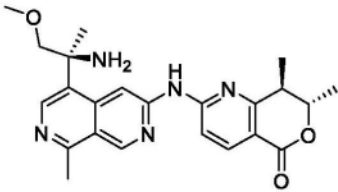
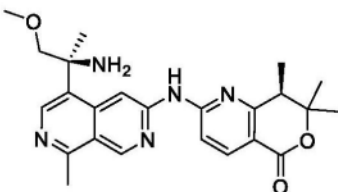


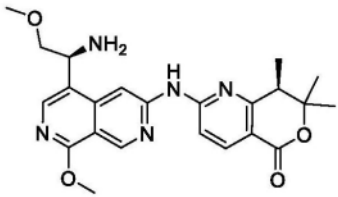
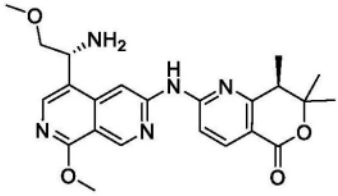
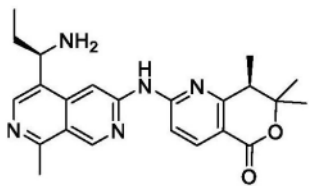
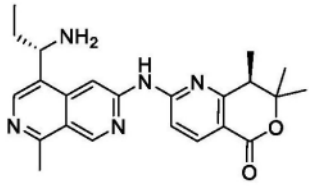
或



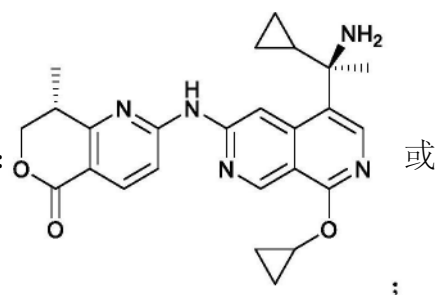
201	 或 
202	 或 

203	 或 
204	 或 

205	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C(=O)OC)ncn1C(=O)OC</chem>
206	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C(=O)OC)ncn1C(=O)OC</chem>

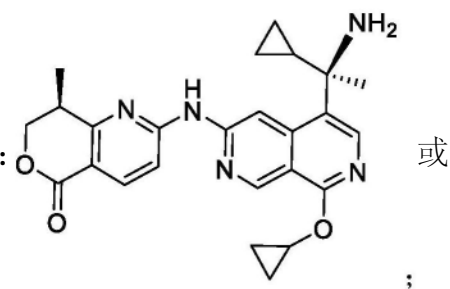
208	 或 
210	 或 

19. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物为:



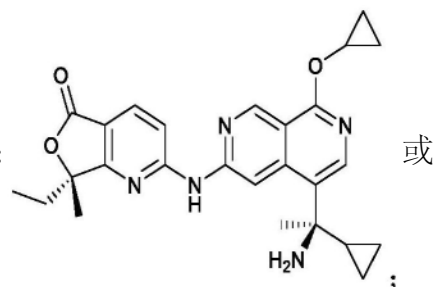
其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



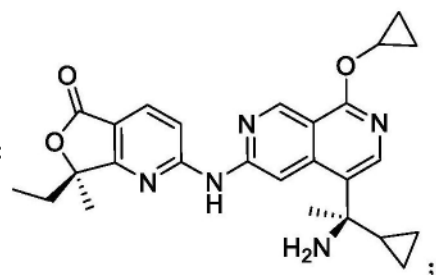
其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



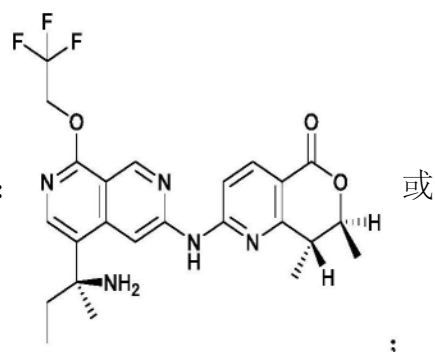
其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



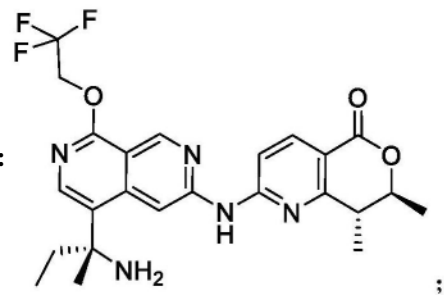
或其药学上可接受的盐。

23. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



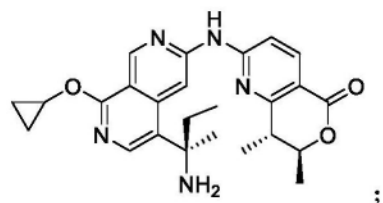
其药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



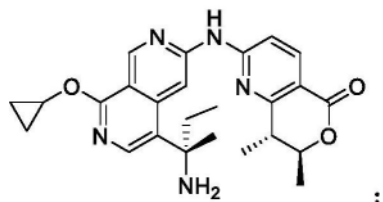
或其药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



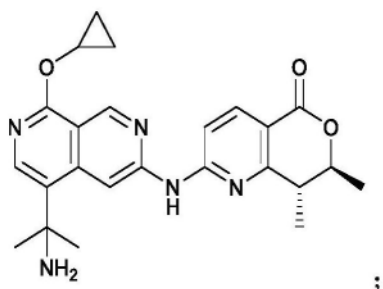
药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为:



药学上可接受的盐。

28. 一种药物组合物,其包含权利要求1至27中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂或赋形剂。

29. 根据权利要求1至27中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐;或根据权利要求28所述的药物组合物在制备用于治疗MAP4K1依赖性疾病的药物中的用途,其中所述MAP4K1依赖性疾病为结直肠癌或肺癌。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述MAP4K1依赖性疾病为肺癌。

MAP4K1抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年1月15日提交的美国临时申请第62/961,463号的优先权,所述美国临时专利申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及MAP4K1抑制剂及其使用方法,如控制受试者中的MAP4K1的活性。

背景技术

[0004] MAP4K1(也被称为造血祖细胞激酶1(HPK1))最初是从造血祖细胞中克隆的(Hu, M.C等人,《基因与发育(Genes Dev)》,1996.10(18):第2251-64页)。MAP4K1作为靶标是特别令人感兴趣的,因为它主要在造血细胞如T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞中表达(Hu, M.C等人,《基因与发育》,1996.10(18):第2251-64页;Kiefer, F等人,《欧洲分子生物学学会杂志(EMBO J)》,1996.15(24):第7013-25页)。已显示MAP4K1激酶活性在T细胞受体(TCR)激活时被诱导(Liou, J等人,《免疫(Immunity)》,2000.12(4):第399-408页),B细胞受体(BCR)(Liou, J等人,《免疫》,2000.12(4):第399-408页),转化生长因子受体(TGF-R)(Wang, W等人,《生物化学杂志(J Biol Chem)》,1997.272(36):第22771-5页;Zhou, G等人,《生物化学杂志》,1999.274(19):第13133-8页),或G_s偶联的PGE₂受体(EP2和EP4)(Ikegami, R等人,《免疫学杂志》,2001.166(7):第4689-96页)。因此,MAP4K1调节各种免疫细胞的多种功能。

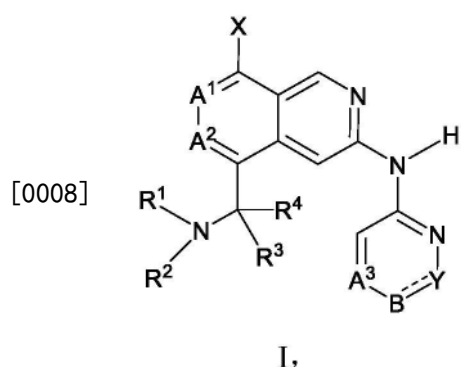
[0005] MAP4K1在调节各种免疫细胞的功能方面很重要,并且它与自身免疫性疾病和抗肿瘤免疫有关(Shui, J.W等人,《自然免疫学(Nat Immunol)》,2007.8(1):第84-91页;Wang, X等人,《生物化学杂志》,2012.287(14):第11037-48页)。那些观察结果表明,MAP4K1活性的减弱可能导致患者的自身免疫。此外,MAP4K1还可以经由T细胞依赖性机制控制抗肿瘤免疫。在产生PGE₂的Lewis肺癌肿瘤模型中,与野生型小鼠相比,在MAP4K1敲除小鼠中肿瘤发展更慢(参见US2007/0087988)。此外,显示MAP4K1缺陷型T细胞的过继转移在控制肿瘤生长和转移方面比野生型T细胞更有效(Alzabin, S等人,《癌症免疫学,免疫疗法(Cancer Immunol Immunother)》,2010.59(3):第419-29页)。类似地,与野生型BMDC相比,来自MAP4K1敲除小鼠的骨髓衍生树突细胞(BMDC)更有效地产生T细胞应答以根除Lewis肺癌(Alzabin, S等人,《免疫学杂志》,2009.182(10):第6187-94页)。从MAP4K1激酶死亡小鼠获得的数据表明,MAP4K1激酶活性对于在包括CD4⁺、CD8⁺、DC、NK至T调节细胞(Treg)的宽范围的免疫细胞中赋予MAP4K1抑制功能至关重要,并且激酶结构域的失活足以引发稳健的抗肿瘤免疫应答。Liu等人,《公共科学图书馆·综合(PLoS ONE)》14(3):e0212670<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212670>。此外,MAP4K1激酶功能的丧失抑制临床前肿瘤模型中的肿瘤生长,并且MAP4K1激酶和PD-L1的治疗性共同阻断增强了抗肿瘤应答。Hernandez S等人,《细胞报告(Cell Reports)》2018 25:第80-94页。最近提出的结果显示了使用小分子在CT-26同基因小鼠模型中的肿瘤生长抑制(Seungmook, L,《癌症研究-美国

癌症研究学会杂志 (Cancer research.AACR Journal) 》,2019,摘要4150)。这些数据证实了MAP4K1是用于增强抗肿瘤免疫的新型药物靶点。因此,需要调节MAP4K1活性的新的化合物,用于治疗MAP4K1依赖性疾病或障碍,如癌症、病毒感染和其它疾病和障碍。

发明内容

[0006] 本文提供了抑制MAP4K1从而增强受试者的免疫应答的化合物和组合物。例如,在实例19中提供的抑制MAP4K1的IC₅₀值证明这些化合物是有效的MAP4K1抑制剂。这里提供的化合物是MAP4K1的选择性抑制剂。还公开了使用本文所述的化合物和组合物用于治疗癌症和病毒感染的方法

[0007] 本公开的一个实施例是一种由式I表示的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐,

[0010] 其中:

[0011] A¹和A²选自N和CH;

[0012] A³选自CH和N;

[0013] X选自C₁₋₃烷基、OR⁶、NHR⁷和卤素;

[0014] B选自CR¹¹和N,Y选自N和CR¹²,并且Y和B之间的键是双键;或者

[0015] B是C(O),Y是NR¹⁴,并且Y和B之间的键是单键;或者Y和B一起形成5元至7元杂环或C₅₋₆环烷基,并且Y和B之间的键是双键,其中所述杂环或环烷基任选地被1-6个R⁸取代;

[0016] 每个R⁸独立地选自C₁₋₃烷基和OH,或者

[0017] 附接到同一碳的两个R⁸形成氧代,或者

[0018] 附接到同一碳原子的两个R⁸与它们所附接的碳原子一起形成C₃₋₅环烷基,或者

[0019] 附接到两个相邻碳原子的两个R⁸与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成C₃₋₆环烷基,其中所述烷基和环烷基任选地被1-6个卤素取代;

[0020] R¹和R²各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₅环烷基和3元至5元杂环,其中所述烷基和环烷基任选地被OH、C₁₋₆烷氧基或1-6个卤素取代;或者

[0021] R¹和R²与它们所附接的原子一起形成4元至6元杂环或C₃₋₆环烷基;

[0022] R³和R⁴各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、被OR¹⁶取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和4元至6元杂环;或者

[0023] R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4元至6元杂环;或者

[0024] R¹和R³与它们所附接的原子一起形成3元至6元杂环;

[0025] R⁶选自C₁₋₃烷基、C₃₋₆环烷基和4元至6元杂环,其中所述烷基、环烷基和杂环任选地

被1-3个R⁹取代;

[0026] R⁷选自氢、C₁₋₃烷基、C₃₋₅环烷基和4元至6元杂环,其中所述烷基、环烷基和杂环任选地被1-3个R⁹取代;

[0027] R⁹选自C₁₋₃烷基、被卤素取代的C₃₋₆环烷基、卤素、SO₂Me、C₁₋₃烷氧基和OH;

[0028] R¹¹选自氢、COOH、CN、卤素和C₁₋₃烷氧基;

[0029] R¹²选自C₁₋₅烷基、C₄₋₆环烷基、3元至6元杂环、NHR¹³、NR¹³R¹³和OR¹³,其中所述烷基、环烷基或杂环任选地被OH、NH₂、1-4个卤素或R¹⁵取代;

[0030] 每个R¹³独立地选自C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基,其中所述烷基或环烷基任选地被卤素取代;

[0031] R¹⁴选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和4元至6元杂环,其中所述烷基、环烷基或杂环任选地被1-6个卤素取代;

[0032] R¹⁵是OH、C₁₋₃烷基或C₃₋₅环烷基;并且

[0033] R¹⁶是H或C₁₋₃烷基。

[0034] 本公开的另一个实施例是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载剂或赋形剂和本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0035] 本公开的另一个实施例是一种治疗MAP4K1依赖性障碍或疾病(例如,治疗癌症或病毒感染)的方法,其包含向受试者施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或包含所述化合物的药物组合物。

[0036] 本公开的另一个实施例是本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或包含所述化合物的药物组合物在制备用于治疗MAP4K1依赖性障碍或疾病(例如,治疗癌症或病毒感染)的药物中的用途。

[0037] 本公开的另一个实施例是本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或包含所述化合物的药物组合物,用于治疗MAP4K1依赖性障碍或疾病(例如,治疗癌症或病毒感染)。

具体实施方式

[0038] 所公开的化合物是MAP4K1抑制剂,其可以用于治疗MAP4K1依赖性障碍或疾病。此类疾病或障碍包括癌症和病毒感染。

[0039] 化合物实施例

[0040] 示例性的实施例包括:

[0041] 第一实施例:由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐。式I中的变量在上文发明内容中进行了描述。

[0042] 第二实施例:由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0043] X选自OR⁶、NHR⁷和卤素;

[0044] R³和R⁴各自独立地选自氢、被OH取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和4元至6元杂环;或者

[0045] R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成C₃₋₆环烷基或4元至6元杂环;或者

[0046] R¹和R³与它们所附接的原子一起形成3元至6元杂环;并且

[0047] 式I中的其余变量在上面的第一实施例中进行了描述。

[0048] 第三实施例:由式I表示的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0049] R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、任选地被OH取代的 C_{1-4} 烷基、环丁基和氧杂环丁烷基(oxetanyl)；

[0050] R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；或者 R^1 和 R^3 与它们所附接的原子一起形成3元至6元杂环；

[0051] 每个 R^8 独立地是 C_{1-3} 烷基；或者

[0052] 附接到同一碳的两个 R^8 形成氧代；或者

[0053] 附接到同一碳原子的两个 R^8 与它们所附接的碳原子一起形成 C_{3-5} 环烷基；或者

[0054] 附接到两个相邻碳原子的两个 R^8 与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基；

[0055] R^6 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中所述烷基和环烷基任选地被1至3个 R^9 取代；

[0056] R^7 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

[0057] R^{11} 选自COOH和CN；

[0058] R^{12} 选自 C_{1-5} 烷基、 C_{4-6} 环烷基、3元至6元杂环和 OR^{13} ，其中所述烷基、环烷基或杂环任选地被OH、 NH_2 、1个至4个卤素或 R^{15} 取代；

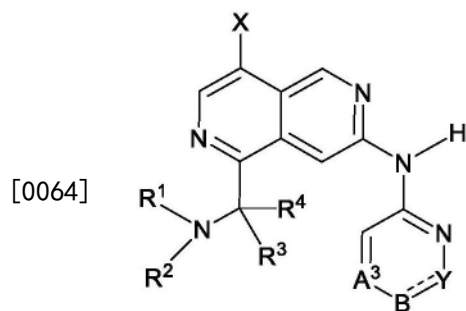
[0059] R^{13} 是 C_{1-6} 烷基；

[0060] R^{14} 是 C_{1-6} 烷基；并且

[0061] R^{15} 是 C_{1-3} 烷基；并且

[0062] 式I中的其余变量在上文第一和/或第二实施例中进行了描述。

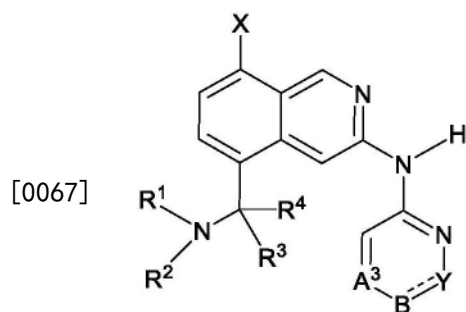
[0063] 第四实施例：由式II表示的化合物：



II,

[0065] 或其药学上可接受的盐。式II中的变量在上文第一、第二和/或第三实施例中进行了描述。

[0066] 第五实施例：由式III表示的化合物：

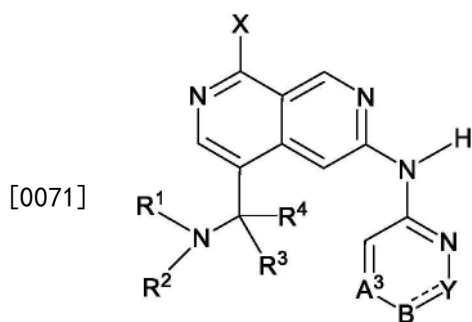


III,

[0068] 或其药学上可接受的盐。式III中的变量

[0069] 在上文第一、第二和/或第三实施例中进行了描述。

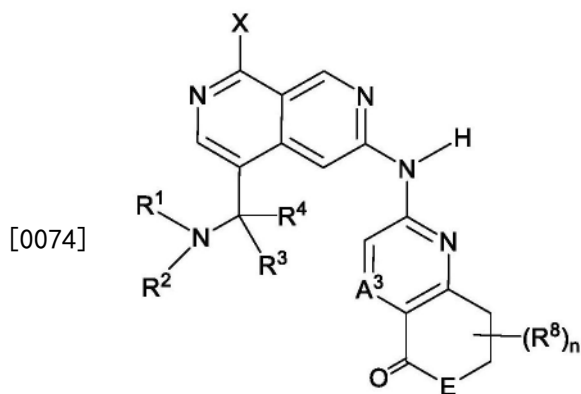
[0070] 第六实施例:由式IV表示的化合物:



IV,

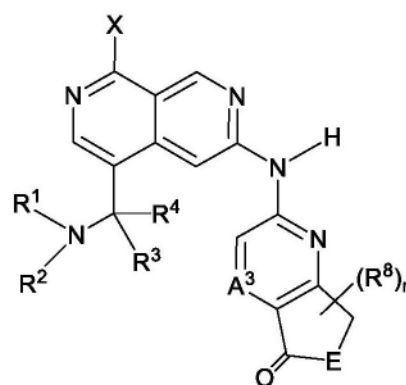
[0072] 或其药学上可接受的盐。式IV中的变量在上文第一、第二和/或第三实施例中进行了描述。

[0073] 第七实施例:由式V或VI表示的化合物:



V,

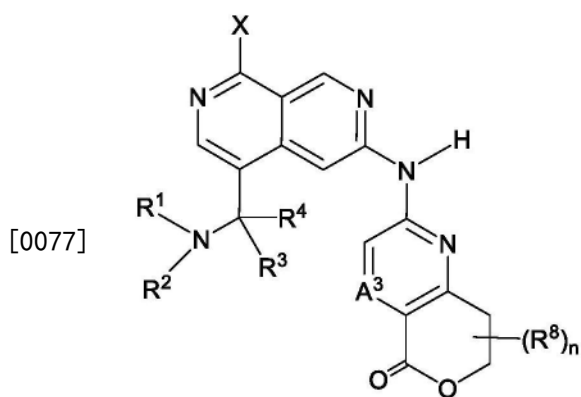
或



VI,

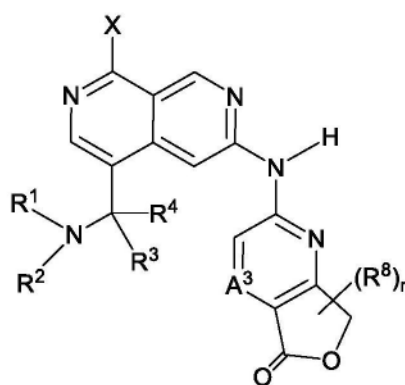
[0075] 或其药学上可接受的盐,其中E是CH₂、NH或O;每个R⁸是C₁₋₃烷基,并且n是0至4;附接到同一碳原子的两个R⁸与它们所附接的碳原子一起形成C₃₋₅环烷基;或者附接到两个相邻碳原子的两个R⁸与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成C₄₋₆环烷基。可替代地,E是NH。在另一个替代方案中,E是O。式V和VI中的其余变量在上文第一、第二和/或第三实施例中进行了描述。

[0076] 第八实施例:由式V(A)或VI(A)表示的化合物:



V(A),

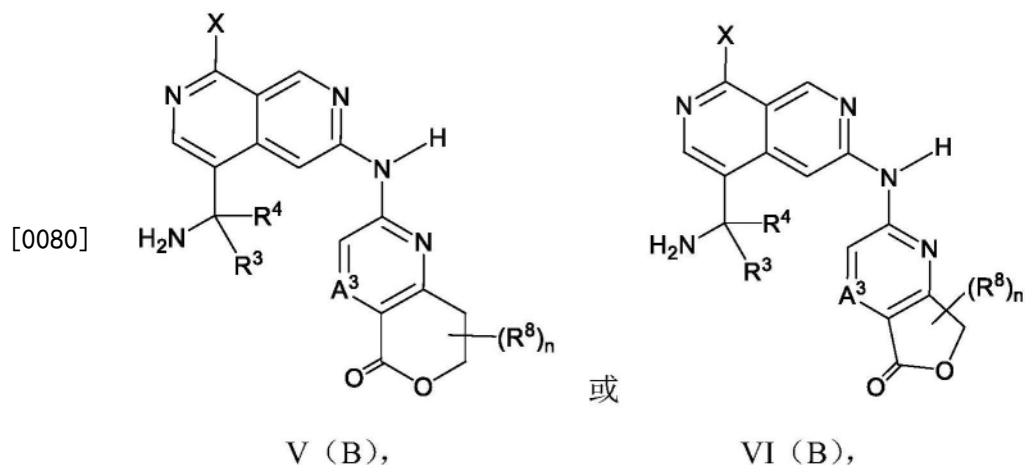
或



VI(A),

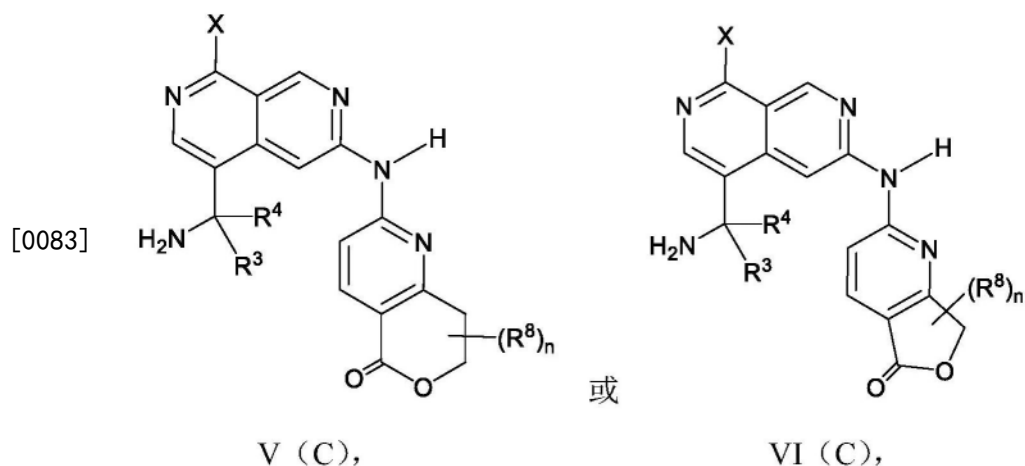
[0078] 或其药学上可接受的盐。式V(A)和VI(A)中的变量在上文第一、第二、第三和/或第七实施例中进行了描述。

[0079] 第九实施例:由式V(B)或VI(B)表示的化合物:



[0081] 或其药学上可接受的盐。式V(B)和VI(B)中的变量在上文第一、第二、第三和/或第七实施例中进行了描述。

[0082] 第十实施例:由式V(C)或VI(C)表示的化合物:



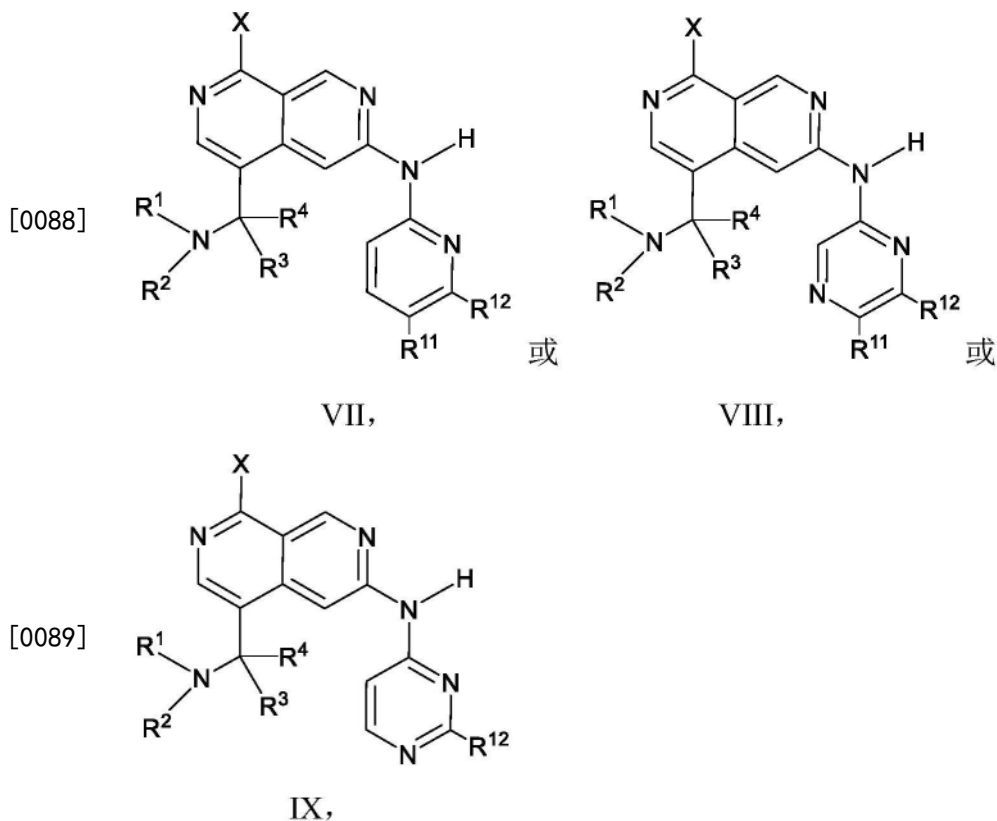
[0084] 或其药学上可接受的盐。式V(C)和VI(C)中的变量在上文第一、第二、第三和/或第七实施例中进行了描述。

[0085] 第十一实施例:由式I、V、VI、V(A)、VI(A)、V(B)、VI(B)、V(C)和VI(C)中任一者表示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸是甲基,并且n是0、1、2、3或4。可替代地,R⁸是甲基,并且n是1;R⁸是甲基,并且n是2;R⁸是甲基,并且n是3;R⁸是甲基,并且n是4;R⁸是乙基,并且n是0、1、2或3;R⁸是乙基,并且n是1;R⁸是乙基,并且n是2;或者R⁸是乙基,并且n是3。式I、V、VI、V(A)、VI(A)、V(B)、VI(B)、V(C)和VI(C)中的其余变量如上文在第一、第二、第三和/或第七实施例中所述。

[0086] 第十二实施例:由式I、V、VI、V(A)、VI(A)、V(B)、VI(B)、V(C)和VI(C)中任一者表示的化合物,或其药学上可接受的盐,其中附接到同一碳原子的两个R⁸与它们所附接的碳原子一起形成环丙基;或者附接到两个相邻碳原子的两个R⁸与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成环戊基。可替代地,附接到同一碳原子的两个R⁸与它们所附接的碳原子一起形成环丁基。在另一个替代方案中,附接到同一碳原子的两个R⁸与它们所附接的碳原子一起形

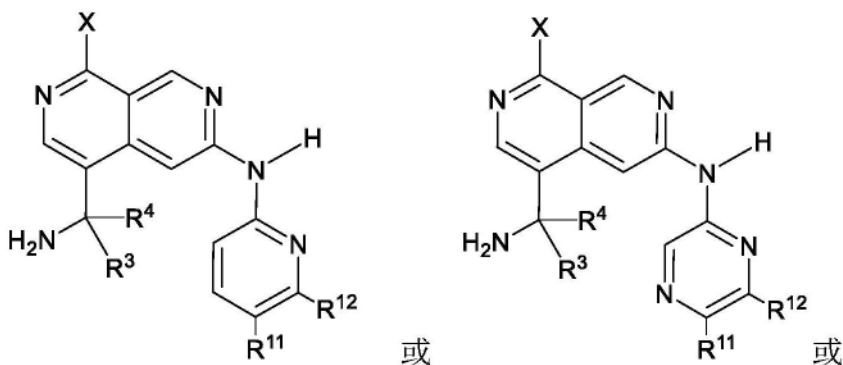
成环戊基。在另一个替代方案中,附接到两个相邻碳原子的两个 R^8 与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成环丁基。在又一个实施例中,附接到两个相邻碳原子的两个 R^8 与它们所附接的两个相邻碳原子一起形成环丙基。式I、V、VI、V(A)、VI(A)、V(B)、VI(B)、V(C)和VI(C)中的其余变量如上文第一、第二、第三和/或第七实施例中所述。

[0087] 第十三实施例:由式VII、VIII或IX表示的化合物:



[0090] 或其药学上可接受的盐。式VII、VIII和IX中的变量如上文第一、第二和/或第三实施例中所述。

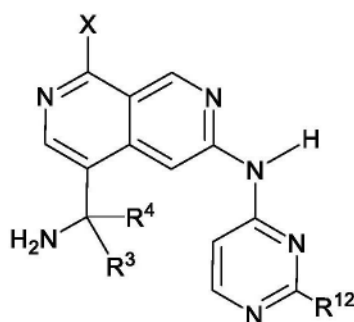
[0091] 第十四实施例:由式VII(A)、VIII(A)或IX(A)表示的化合物:



[0092]

VII (A),

VIII (A),



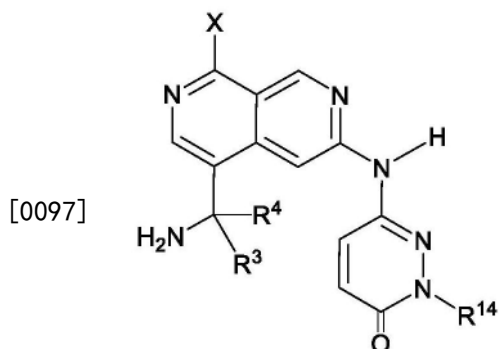
IX (A),

[0093] 或其药学上可接受的盐。式VII (A)、VIII (A) 和IX (A) 中的变量如上文第一、第二和/或第三实施例中所述。

[0094] 第十五实施例：由式I-IV、VII-IX和VII (A) - IX (A) 中任一者表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹¹是CN。式I-IV、VII-IX和VII (A) - IX (A) 中的其余变量如上文第一、第二和/或第三实施例中所述。

[0095] 第十六实施例：由式I-IV、VII-IX和VII (A) - IX (A) 中任一个表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹²选自异丙基、氟丙基、三氟异丙基、异丁基、叔丁基、异丙氧基、甲基吡咯烷、甲基氮杂环丁烷和羟基环己基。式I-IV、VII-IX和VII (A) - IX (A) 中的其余变量如上文第一、第二、第三和/或第十五实施例中所述。

[0096] 第十七实施例：由式X表示的化合物：



[0097]

X,

[0098] 或其药学上可接受的盐。式X中的变量如上文第一、第二和/或第三实施例中所述。

[0099] 第十八实施例：由式I-IV和X中任一个表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R¹⁴为异丁基。式I-IV和X中的其余变量如上文第一、第二和/或第三实施例中所述。

[0100] 第十九实施例：由式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中任一个表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中X是OR⁶，并且R⁶选自甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟乙基、三氟异丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟异丙基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、环丁基和环丙基，其中环丙基任选地被甲基或一个或两个氟取代，其中环丁基任选地被OH取代，其中氧杂环丁烷基任选地被甲基取代。式I-IV和X中的其余变量如上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六和/或第十八实施例中所述。

[0101] 第二十实施例：由式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中任一个表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中X是OR⁶，并且R⁶选自甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟乙基、三氟异丙基、二氟乙基、二氟丙基、二氟异丙基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、环丁基和环丙基，其中环丙基任选地被甲基或一个或两个氟取代。可替代地，R⁶为甲基；在另一个替代方案中，R⁶是乙基；在另一个替代方案中，R⁶是三氟乙基；在另一个替代方案中，R⁶是二氟乙基；在另一个替代方案中，R⁶是丙基；在另一个替代方案中，R⁶是二氟丙基；在另一个替代方案中，R⁶是异丙基；在另一个替代方案中，R⁶是三氟异丙基；在另一个替代方案中，R⁶是二氟异丙基；在另一个替代方案中，R⁶是甲基磺酰基乙基；在另一个替代方案中，R⁶是环丙基；在另一个替代方案中，R⁶是环丁基；在另一替代方案中，R⁶任选地被R⁹取代，其中R⁹是C₁₋₃烷基、被卤素取代的C₃₋₆环烷基、卤素、C₁₋₃烷氧基和OH；在另一个替代方案中，R⁶是被R⁹取代的环丙基，其中R⁹是甲基或一个或两个氟；在另一个替代方案中，R⁶是氧杂环丁烷基；在另一个替代方案中，R⁶是四氢吡喃基；在另一个替代方案中，R⁶是四氢呋喃基；并且在另一个替代方案中，R⁶是被甲基取代的环丙基。式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中的其余变量如上文在第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六和/或第十八实施例中所述。

[0102] 第二十一实施例：由式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)中任一个表示的化合物X或其药学上可接受的盐，其中X是NHR⁷，并且R⁷选自甲基、乙基、环丙基和环丁基。式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中的其余变量在上文第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六和/或第十八实施例中描述。

[0103] 第二十二实施例：由式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)中任一个表示的化合物X，或其药学上可接受的盐，其中X是甲基。式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中的其余变量在上文第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六和/或第十八实施例中描述。

[0104] 第二十三实施例：由式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中任一个表示的化合物或其药学上可接受的盐，其中R³和R⁴各自独立地选自氢、甲基、被OCH₃取代的甲基、乙基、羟甲基、环丙基和环丁基。式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中的其余变量在上文第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六、第十八、第十九、第二十、第二十一和/或第二十二实施例中描述。

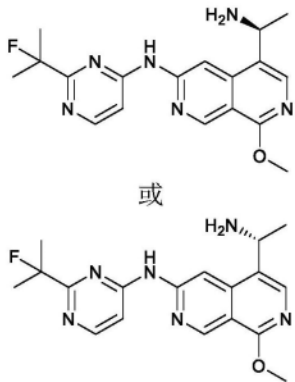
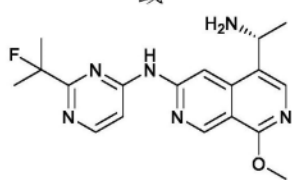
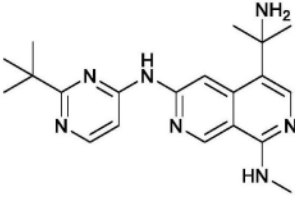
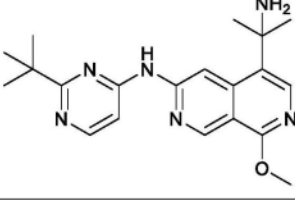
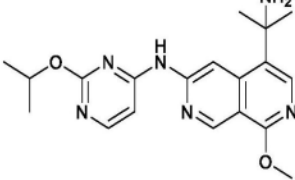
[0105] 第二十四实施例：由式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)中任一个表示的化合物X，或其药学上可接受的盐，其中R³和R⁴各自独立地选自氢、甲基、羟甲基、乙基、环丙基和环丁基。可替代地，R³和R⁴各自独立地选自C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基；在另一个替代方案中，R³和R⁴各自独立地选自C₁₋₃烷基和环丙基；在另一个替代方案中，R³是甲基并且R⁴

是甲基；在另一个替代方案中， R^3 是H并且 R^4 是甲基；在另一个替代方案中， R^3 是乙基并且 R^4 是甲基；在另一个替代方案中， R^3 是 CH_2OH 并且 R^4 是甲基；在另一个替代方案中， R^3 是甲基并且 R^4 是环丙基；在另一个替代方案中，并且在又一个替代方案中， R^3 是甲基并且 R^4 是环丁基。式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X中的其余变量在上文第一、第二、第三、第七、第十一、第十二、第十五、第十六、第十八、第十九、第二十和/或第二十一实施例中描述。

[0106] 本公开还包括在表1中描述和在范例中制备的化合物。用于制备表1中化合物的合成方案列于表1的最后一列，并且每个合成方案的完整细节在通用合成方法和中间体部分中的方案1-17中进行了描述。

[0107] 表1

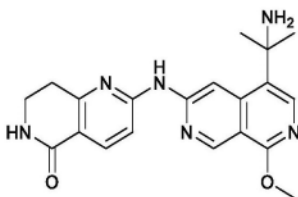
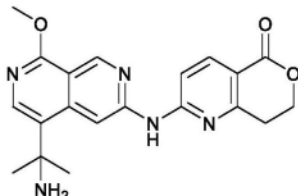
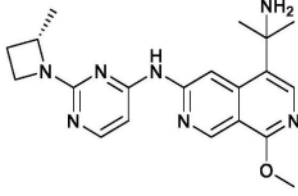
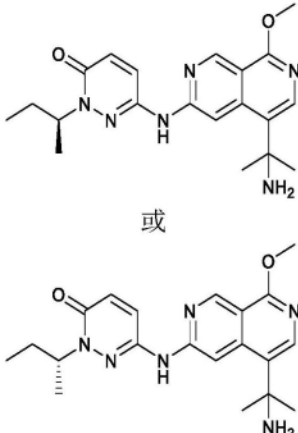
[0108]

#	结构	LCMS (M+1)	NMR	合成方案
1	 或 	357	1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.23 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.09 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.02 (br d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.84-1.61 (m, 6H), 1.49 (br s, 3H), 1.19 (br s, 1H)	1 第二洗脱异构体
2		366	1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)	3
3		367	1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。	2
4		369	1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 5.41-5.48 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	3

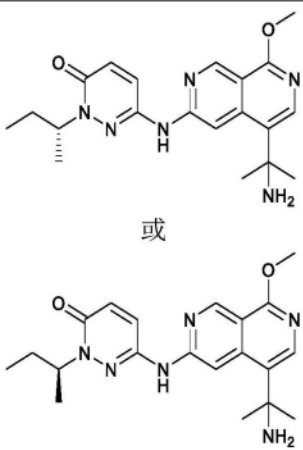
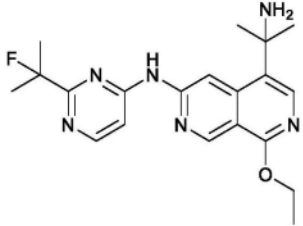
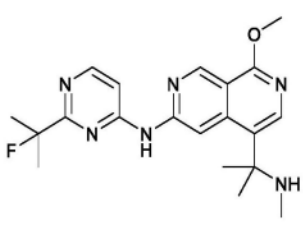
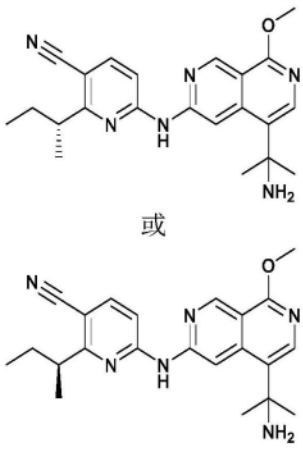
[0109]

5		370	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 6.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.05 (s, 3H), 1.80 (t, 13H, <i>J</i> = 10.8 Hz)。	4
6		370	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 7.76 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 6.85 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.05 (s, 3H), 1.80 (t, 13H, <i>J</i> = 10.8 Hz).	5
7		371	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)	3
8		377	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)	6
9		378	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.52 (s, 1H), 9.32 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.84 (s, 6H)	3
10		378	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H)	3

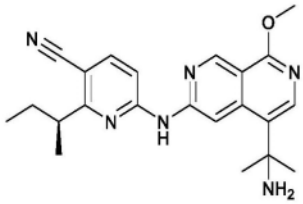
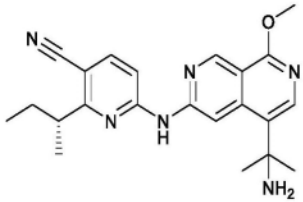
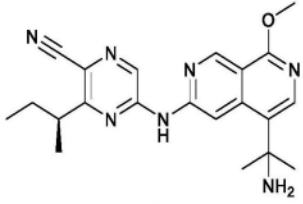
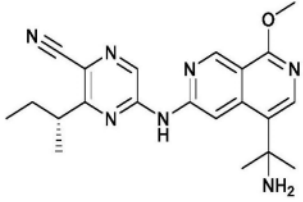
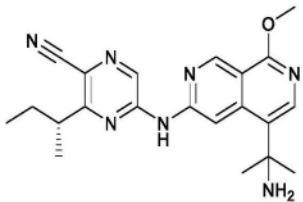
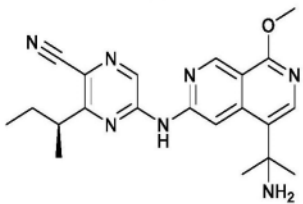
[0110]

11		379	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.83 (s, 6H)	3
12		380	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.69 (s, 6H)	3
13		380	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3
14		383	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 6H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 3

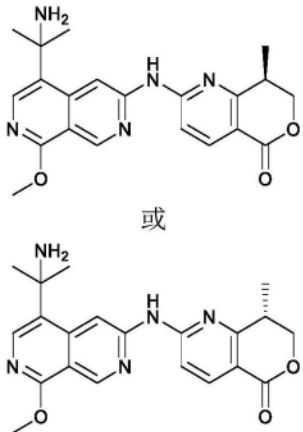
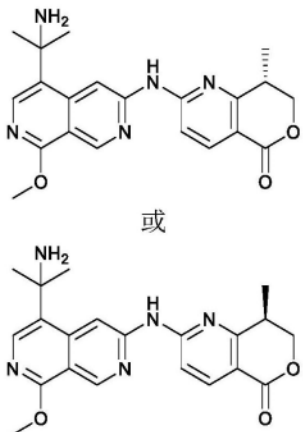
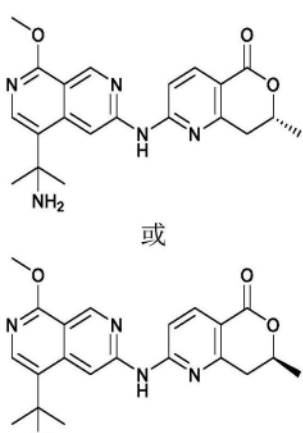
[0111]

15	 或	383	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 6H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 4
16		385	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 9H), 1.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	3
17		385	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.69 (s, 6 H)	10
18	 或	391	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 7

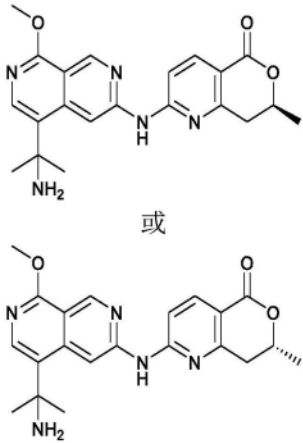
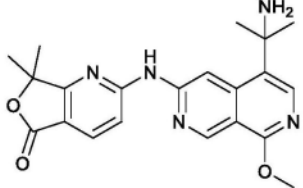
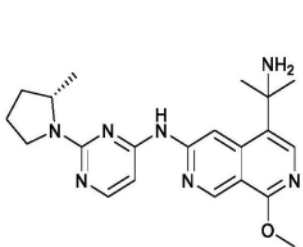
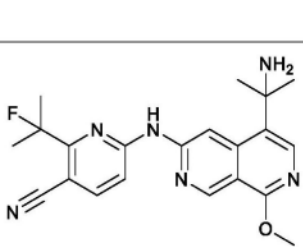
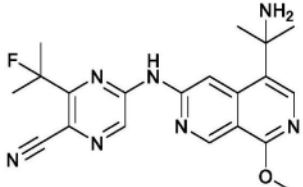
[0112]

19	 或 	391	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 7H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 8
20	 或 	392	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。	3 中间体 29
21	 或 	392	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。	3 中间体 30

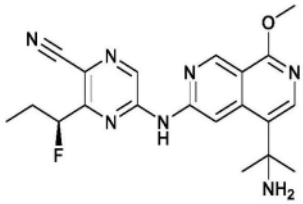
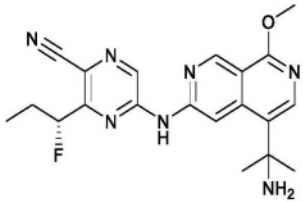
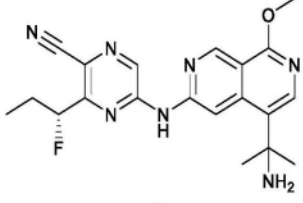
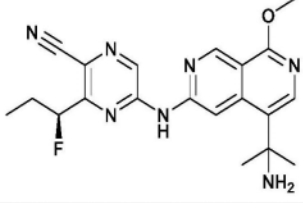
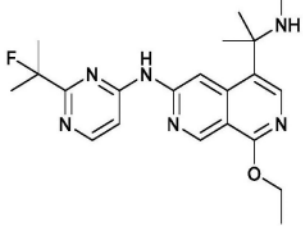
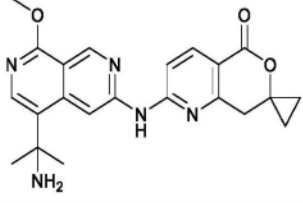
[0113]

22	 或	394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3, 第一洗脱异构体
23	 或	394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3, 第二洗脱异构体
24	 或	394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.69 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.29 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.87-4.77 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3, 第一洗脱异构体

[0114]

25	 或	394	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.70 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.11-3.03 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3, 第二洗脱异构体
26		394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.40 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.86 (s, 6H), 1.78 (s, 6H)	3
27		394	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3
28		395	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.65 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)	3
29		396	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.51 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.40-8.33 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.93-1.82 (m, 6H)	3

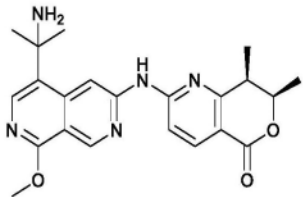
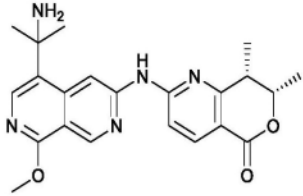
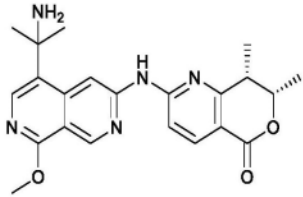
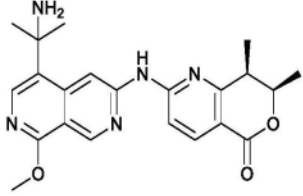
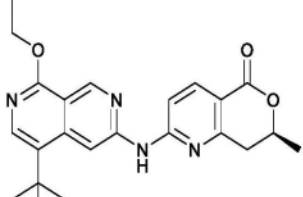
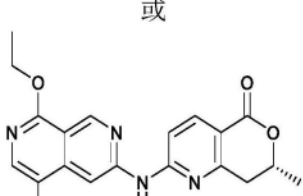
[0115]

30	 或 	396	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.29-2.11 (m, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3, 中间体 26 第一洗脱异构体
31	 或 	396	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.29 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.68-5.53 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.19-1.95 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3, 第二洗脱异构体
32		399	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	10
33		406	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 8.17 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H)	3

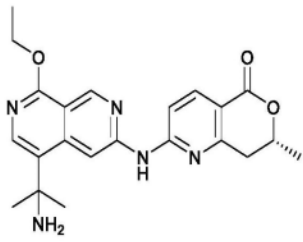
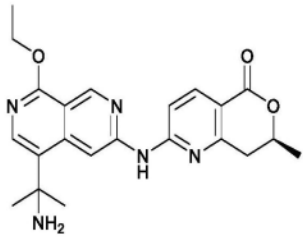
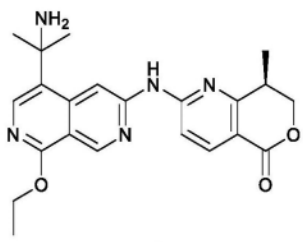
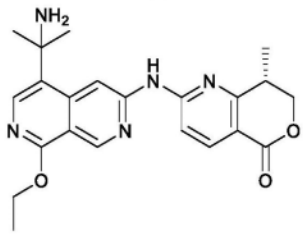
[0116]

34		406	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.47 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 3.04 (s, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.84 (s, 6 H), 1.14 (s, 6 H)	3
35		407	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.20-9.17 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)	5
36		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)	3
37		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3 中间体 17
38		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3 中间体 18

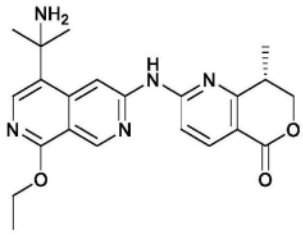
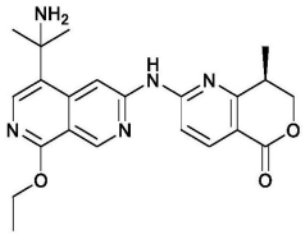
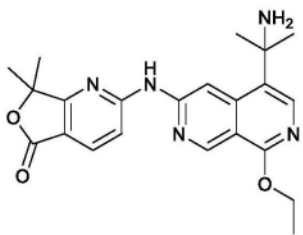
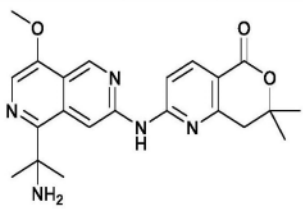
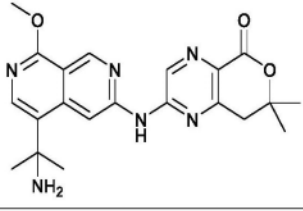
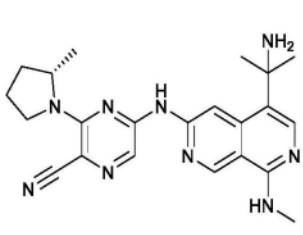
[0117]

39	 或 	408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 第一洗脱异构体
40	 或 	408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.06 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 6H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 第二洗脱异构体
41	 或 	408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.61 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3, 第一洗脱异构体

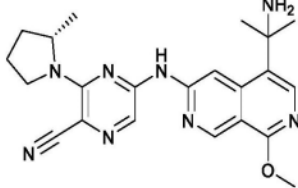
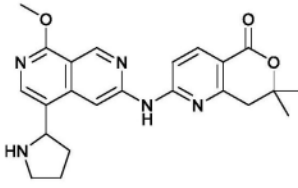
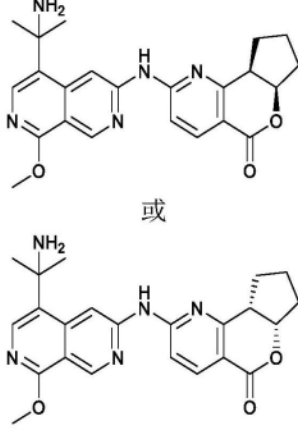
[0118]

42	 或 	408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3, 第二洗脱异构体
43	 或 	408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.54-1.47 (m, 6H)	3, 第一洗脱异构体

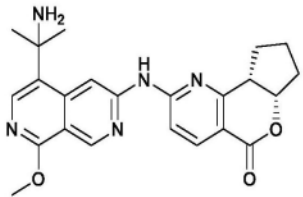
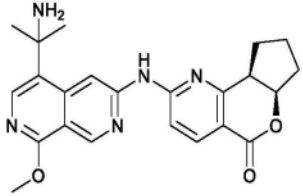
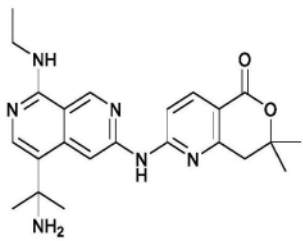
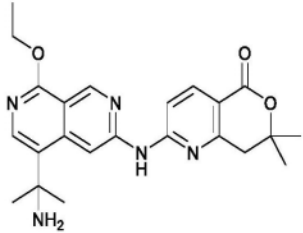
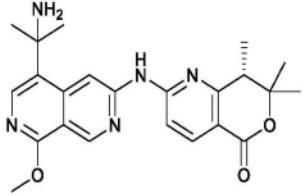
[0119]

44	 或 	408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.53-1.47 (m, 6H)	3 第二洗脱异构 体
45		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.78 (s, 6H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	4
46		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 1.92 (s, 6H), 1.54 (s, 6H)	7
47		409	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.59 (s, 6H)	3
48		418	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.69-4.56 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	6

[0120]

49		419	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H)	3
50		420	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.64 (s, 1H), 9.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.09 (dt, <i>J</i> = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (dt, <i>J</i> = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 3H), 1.43 (s, 6H)。	11
51		420	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.64 (s, 1H), 9.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.09 (dt, <i>J</i> = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 2.98 (dt, <i>J</i> = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 3H), 1.43 (s, 6H)	3 中间体 12

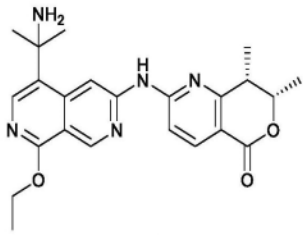
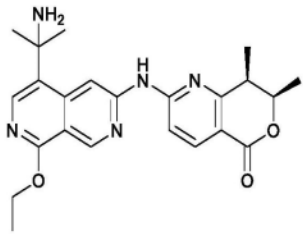
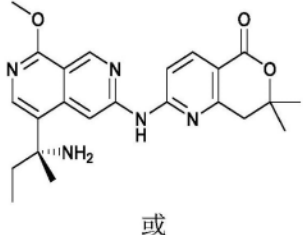
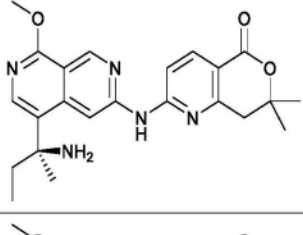
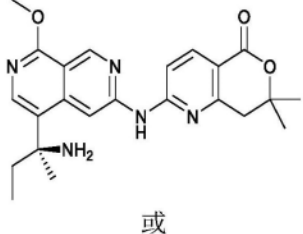
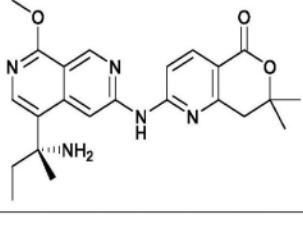
[0121]

52	 或 	520	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H)	3 中间体 13
53		421	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	5
54		422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.52-1.48 (m, 3H)	3
55		422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 21

[0122]

56		422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 20
57		422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.53-1.48 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3 中间体 17
58		422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.53-1.49 (m, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)	3 中间体 18
59		422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 19 第一洗脱异构体

[0123]

60	 或 	422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 6H), 1.54-1.47 (m, 6H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 19 第二洗脱异构体
61	 或 	422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.42-2.12 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3 第一洗脱异构体
62	 或 	422	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.43-2.12 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3, 第二洗脱异构体

[0124]

63		432	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.76-1.74 (m, 9H)	3
64		434		8
65		434	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 6H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.88 – 0.79 (m, 4H)。	8 中间体 18
66		434	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.61 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.63 – 4.52 (m, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 1.39 (dd, <i>J</i> = 24.8, 6.8 Hz, 6H), 0.85 – 0.78 (m, 4H)。	8 中间体 17
67		436	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 20

[0125]

68		436	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.59-4.51 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 21
69		436	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.32 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.53 (s, 6H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	3
70		448	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.65 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.47 (td, <i>J</i> = 6.5, 5.6, 3.5 Hz, 1H), 2.98 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.38 – 1.27 (m, 6H), 0.88 – 0.79 (m, 4H)。	8 中间体 21
71		448	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.65 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 2.98 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.38 – 1.27 (m, 6H), 0.86 – 0.79 (m, 4H)。	3 中间体 20
72		408	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.48-5.35 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.85 (s, 6H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.53 (s, 6H)	9

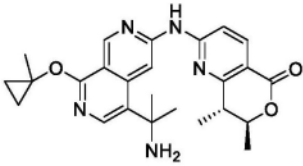
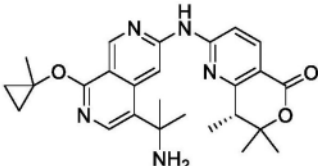
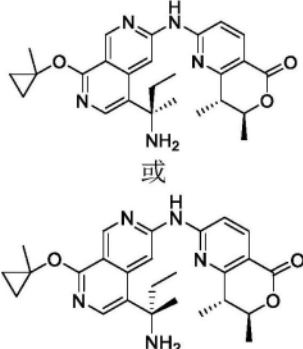
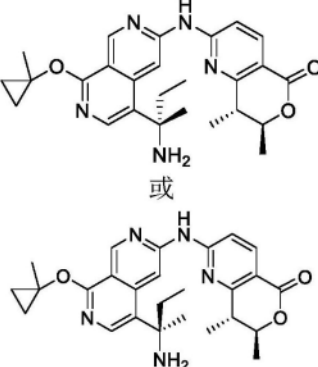
[0126]

73		458	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.52-6.18 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.53 (s, 6H)	3
74		460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.15-8.11 (m, 2 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.54-4.46 (m, 1 H), 3.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2 H), 1.84 (s, 3 H), 1.65-1.56 (m, 1 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6 H), 0.94-0.86 (m, 4 H), 0.84-0.67 (m, 3 H), 0.65-0.54 (m, 1 H)。	3 在实例 3B 的步骤 4 之后的第二洗脱异构体
75		460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 10.62 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.88-1.80 (m, 4H), 0.62-0.53 (m, 1H), 0.50-0.38 (m, 3H)。	3 在实例 3B 的步骤 4 之后的第二洗脱异构体和中间体 17
76		474	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.75-0.49 (m, 4H)	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体和中间体 20

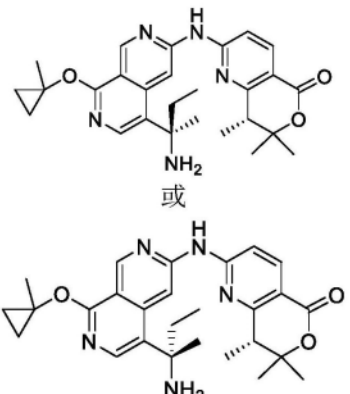
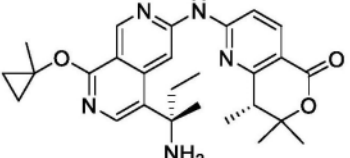
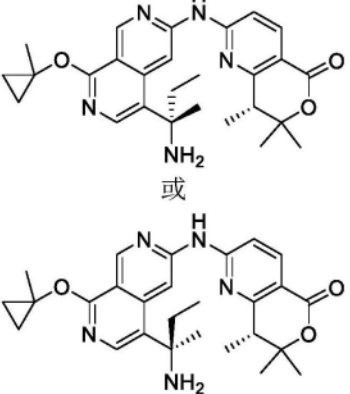
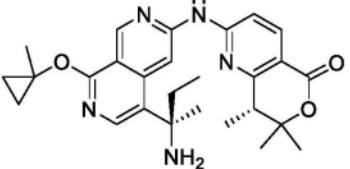
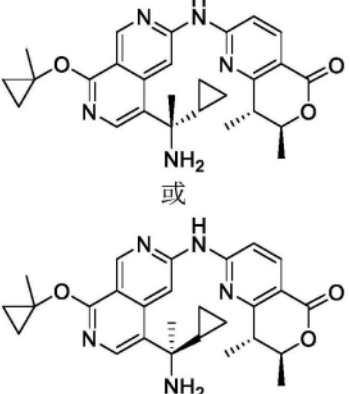
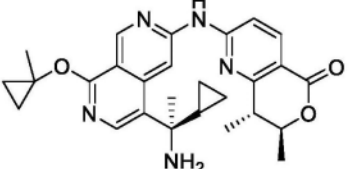
[0127]

77		476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 1.67 (s, 5H), 1.44 (s, 6H)。	8
78		476	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (q, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 4.65 – 4.53 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 1.40 (dd, <i>J</i> = 25.7, 6.8 Hz, 6H)。	8 中间体 17
79		491	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 10.78 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.30 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (q, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 3.01 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。	8 中间体 20
80		448	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.22 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.51-1.42 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 4H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 中间体 17 和中间体 33
81				

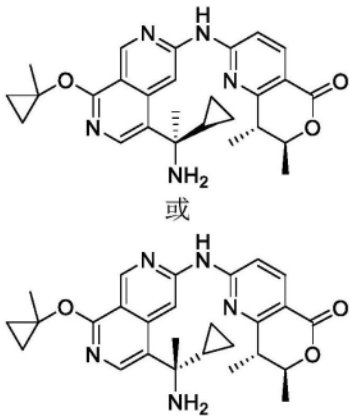
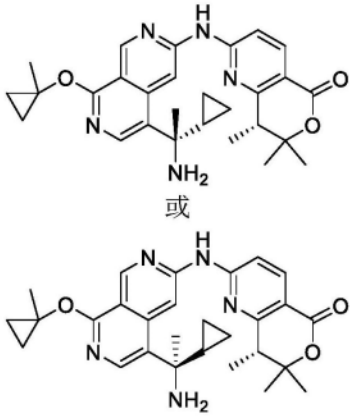
[0128]

82		448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.69-4.63 (m, 1 H), 3.06-3.00 (m, 1 H), 1.80 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6 H), 1.75 (s, 3 H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.33-1.28 (m, 1 H), 1.08-1.05 (m, 2 H), 0.86-0.83 (m, 2 H)。	3 中间体 17
83		462	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (d, <i>J</i> = 20.4 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 3.06-3.01 (m, 1 H), 1.83 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 6 H), 1.75 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 1.08-1.05 (m, 2 H), 0.86-0.83 (m, 2 H)。	3 中间体 20
84		462	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.30 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.86-0.83(m, 2H), 0.82-0.78(m, 3H)。	3 中间体 38 和 中间体 17
85		462	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 3H)。	3 中间体 37 和 中间体 17

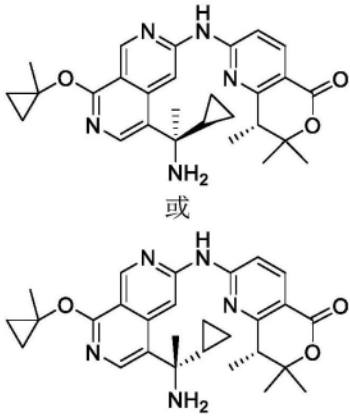
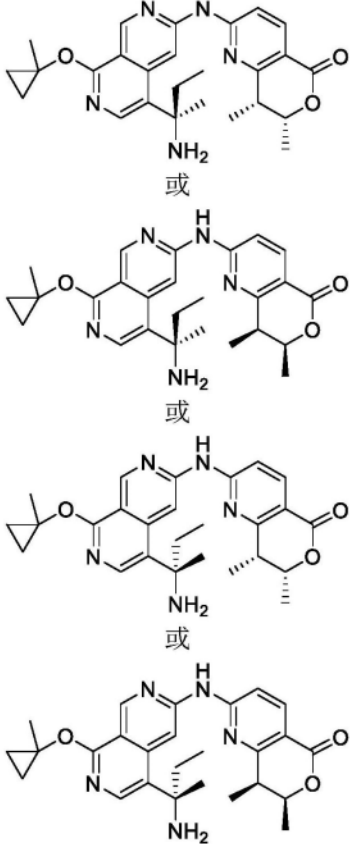
[0129]

86	 或 	476	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32-9.27 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.03 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.78 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 38 和 中间体 20
87	 或 	476	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.79 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 37 和 中间体 20
88	 或 	474	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.31 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 4.57-4.44 (m, 1 H), 3.03-2.86 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.54-1.49 (m, 11 H), 1.12-1.06 (m, 2 H), 0.89-0.83 (m, 2 H), 0.70-0.60 (m, 2 H), 0.52-0.43 (m, 2 H)。	3 中间体 39 和 中间体 17

[0130]

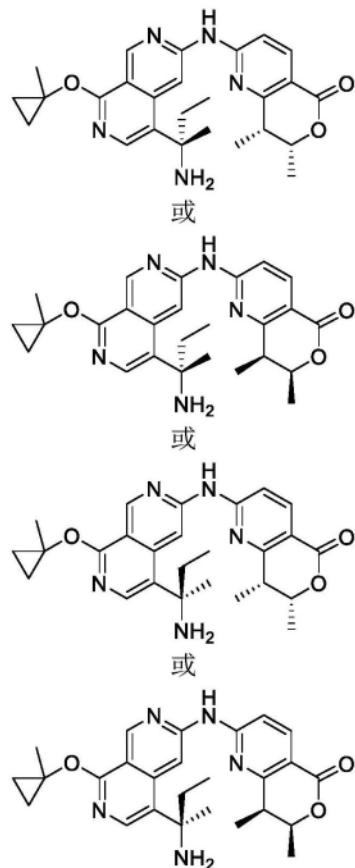
89	 或	474	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2 H), 8.55-8.50 (m, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.60-4.44 (m, 1 H), 3.07-2.92 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.62-1.61 (m, 1 H), 1.54-1.48 (m, 10 H), 1.12-1.06 (m, 2 H), 0.89-0.82 (m, 2 H), 0.73-0.59 (m, 2 H), 0.55-0.42 (m, 2 H)。	3 中间体 40 和 中间体 17
90	 或	488	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.70-0.59 (m, 2H), 0.54-0.43 (m, 2H)。	3 中间体 40 和 中间体 20

[0131]

91	 或	488	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.51-0.42 (m, 2H)。	3 中间体 39 和 中间体 20
92	 或	462	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.16-7.78 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.43 (m, 3H), 1.27-1.25 (m, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.77-0.69 (m, 5H)。	3 中间体 37 和 中间体 41

[0132]

93



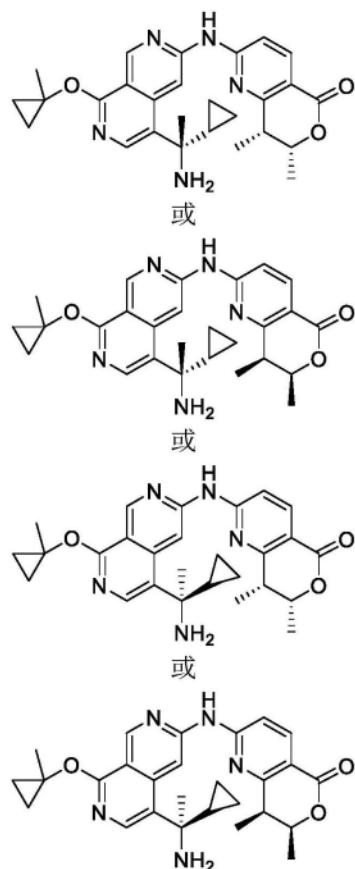
462

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.01-0.99 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 5H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 1H)。

3
中间体 38 和
中间体 41

[0133]

94



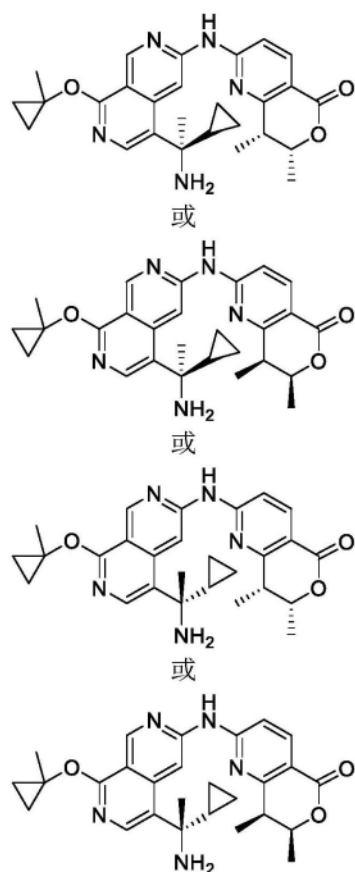
474

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 2.8, 6.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.50 (s, 4H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.02 (s, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.45-0.37 (m, 2H)

3
中间体 39 和
中间体 41

[0134]

95



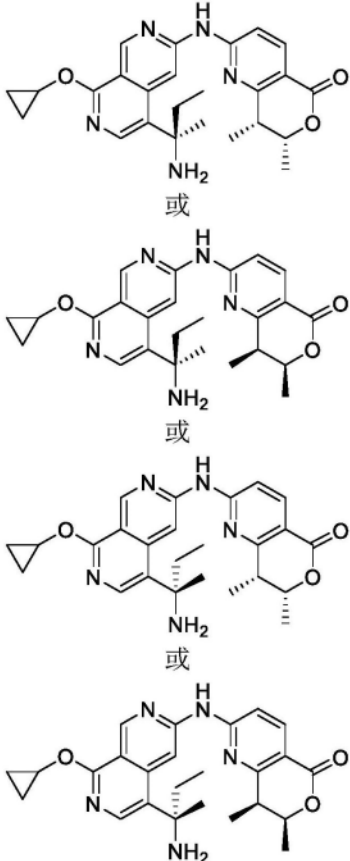
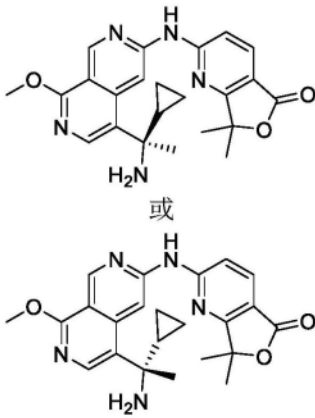
474

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9.47 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.48-8.43 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.49 (s, 4H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.83-0.74 (m, 2H), 0.57 (ddd, *J* = 4.4, 8.4, 16.8 Hz, 2H), 0.49-0.36 (m, 2H)

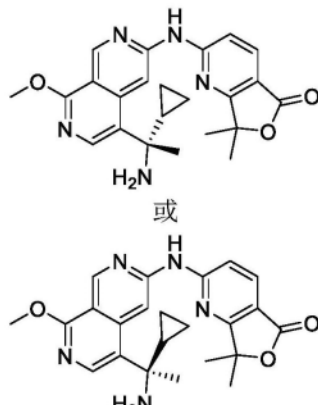
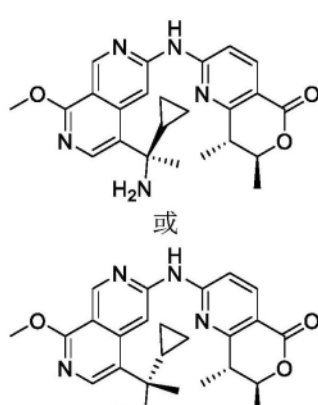
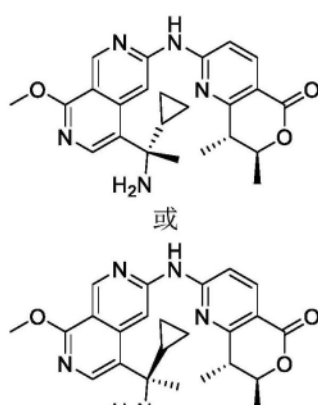
3

中间体 40 和
中间体 41

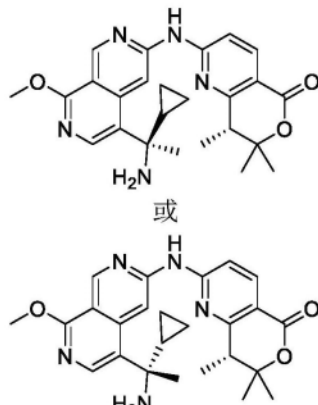
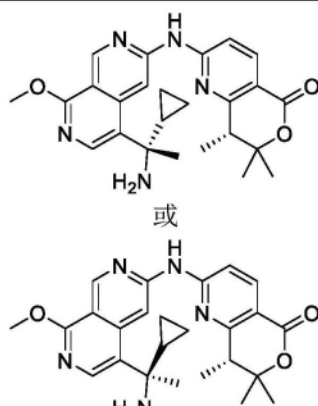
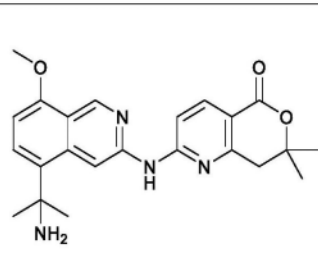
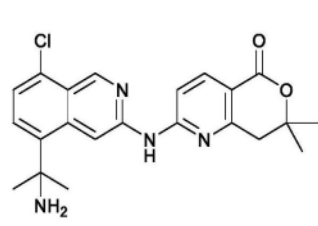
[0135]

96		448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.49 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (dd, <i>J</i> = 3.2, 6.4 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.05 (dd, <i>J</i> = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.94-0.89 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 33 中间体 41
97		420	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.31 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.03-7.93 (m, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.58-4.40 (m, 2 H), 1.53 (s, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.95-0.89 (m, 4 H), 0.72-0.59 (m, 2 H), 0.52-0.41 (m, 2 H)。	3 中间体 43

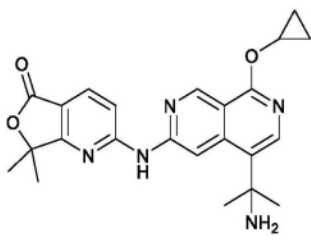
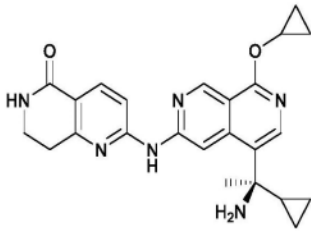
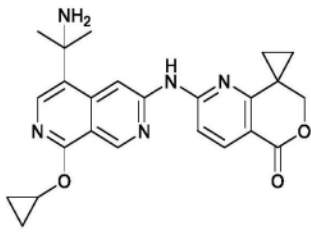
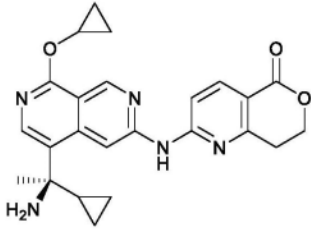
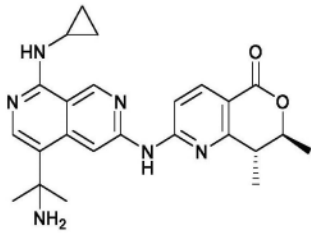
[0136]

98		420	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 1H), 0.64-0.56 (m, 2H), 0.54-0.41 (m, 2H)。	3 中间体 44
99		434	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.72 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.44 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.27-4.08 (m, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.58-1.55 (m, 4 H), 0.72-0.59 (m, 2 H), 0.54-0.43 (m, 2 H)。	3 中间体 43 和 中间体 17
100		434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 6H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.58-0.44 (m, 2H)。	3 中间体 44 和 中间体 17

[0137]

101	 或	448	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.41 (s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.02-7.96 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.15 (s, 3 H), 3.08-2.89 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.55-1.53 (m, 1 H), 1.49 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 6 H), 1.45-1.41 (m, 3 H), 1.37-1.36 (m, 1 H), 0.73-0.57 (m, 2 H), 0.55-0.40 (m, 2 H)。	3 中间体 43 和 中间体 20
102	 或	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 0.66-0.58 (m, 2H), 0.57-0.45 (m, 2H)。	3 中间体 44 和 中间体 20
103		407	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.54 (s, 6H)	4
104		411	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.55 (s, 6H)	12

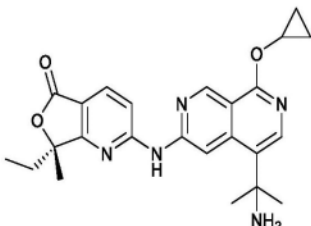
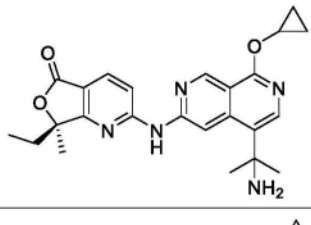
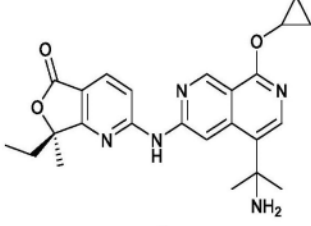
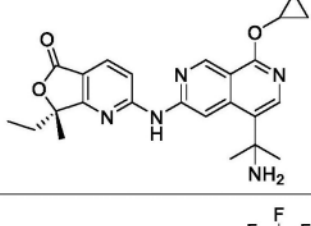
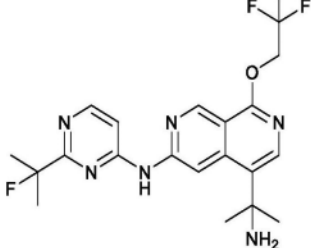
[0138]

105		420	¹ H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.97-10.89 (m, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.30-8.17 (m, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.39-7.23 (m, 1 H), 4.53-4.45 (m, 1 H), 2.06 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1 H), 1.68 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 12 H), 0.90-0.74 (m, 4 H)。	3
106		431	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 4H), 0.75-0.45 (m, 4H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体
107		432	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 4H)。	3
108		432		3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体
109		433	¹ H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.46 (s, 1H), 9.35-9.23 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 0.79-0.69 (m, 2H), 0.62-0.52 (m, 2H)。	5 中间体 17

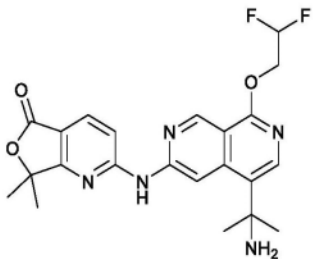
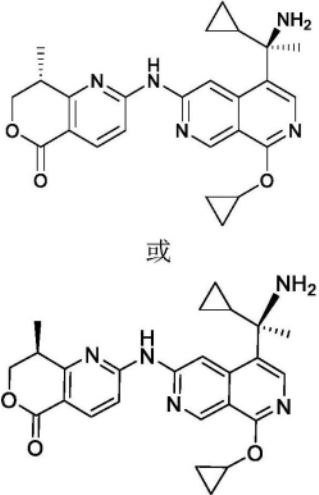
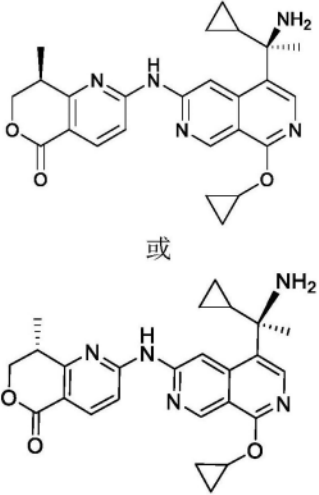
[0139]

110	 或	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.72 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 中间体 33
111	 或	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.72 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。	3 中间体 34
112		434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 4H)	3

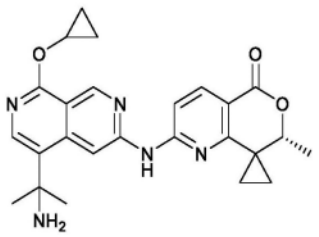
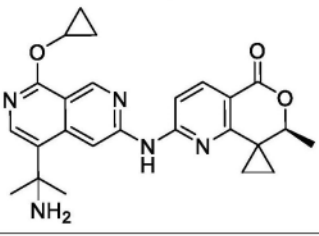
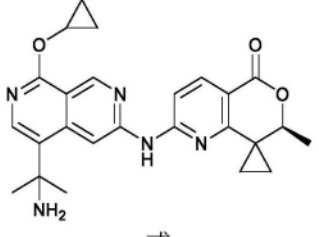
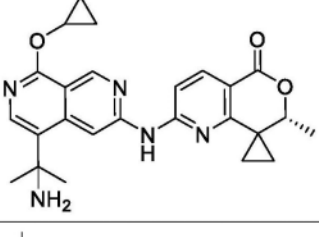
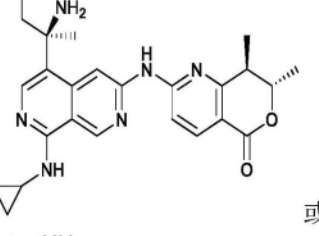
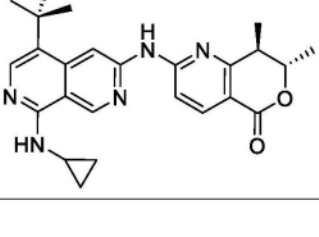
[0140]

113	 或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.74 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 4H), 0.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	3 中间体 47
114	 或 	434	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.28 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3 中间体 46
115		439	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18-5.01 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 9H)。	3

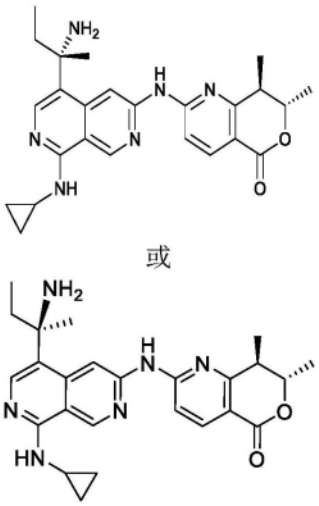
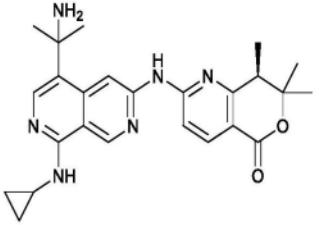
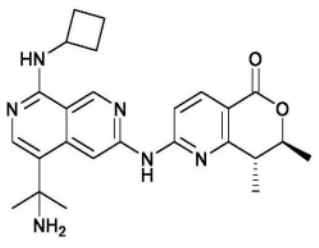
[0141]

116		444		3
117	 或	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.85 (m, 4H), 0.66-0.43 (m, 4H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体和中间体 48
118	 或	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.72-0.57 (m, 3H), 0.51-0.43 (m, 1H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体和中间体 49

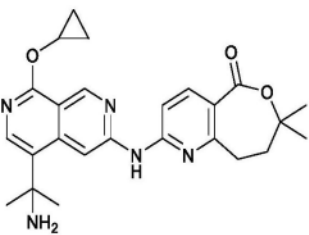
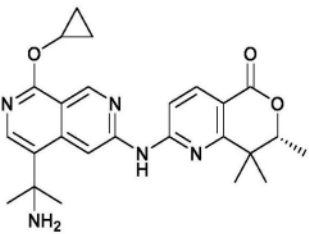
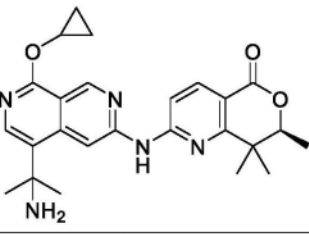
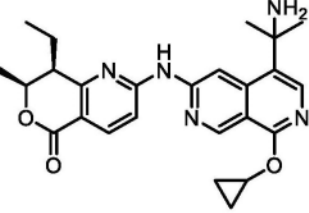
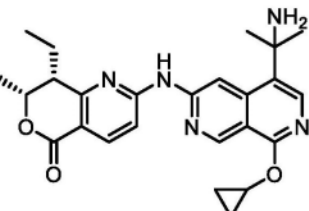
[0142]

119	 或 	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.90-1.63 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 4H)。	3 中间体 50
120	 或 	446	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.27-1.18 (m, 2H), 0.91-0.86 (m, 4H)。	3 中间体 51
121	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.73 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.67-0.61 (m, 2H)。	5 中间体 53 和 中间体 17

[0143]

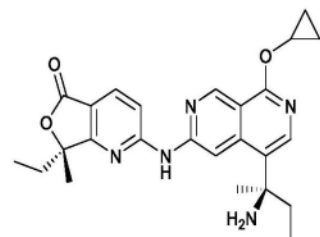
122	 或	447	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.22 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 6H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.68-0.62 (m, 2H)。	5 中间体 52 和 中间体 17,
123		447	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.25 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, <i>J</i> = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)	5 中间体 20
124		447	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 6H), 1.53-1.49 (m, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)	5 中间体 17

[0144]

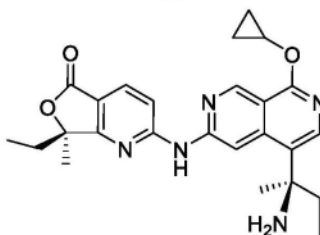
125		448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.32 (s, 6H), 0.81-0.76 (m, 4H)。	3
126	有意省略			
127	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33-8.11 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 4H)	3 中间体 56
128	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32-9.25 (m, 2H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 2H), 4.50 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 6H), 1.57 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.95-0.90 (m, 7H)。	3 中间体 58

[0145]

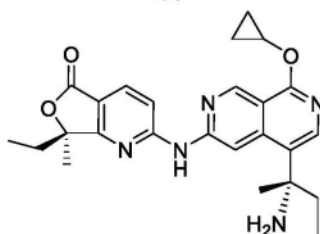
129



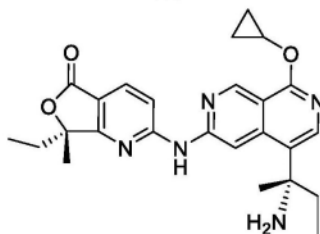
或



或



或



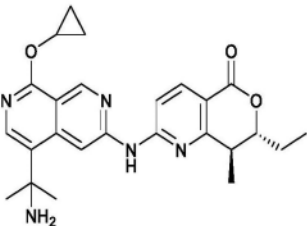
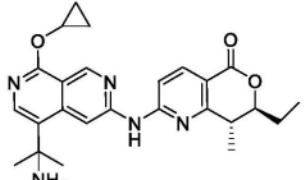
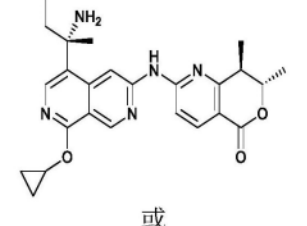
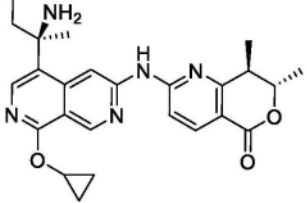
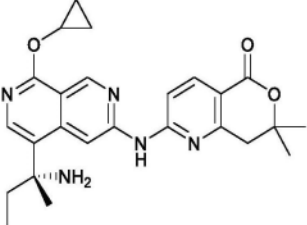
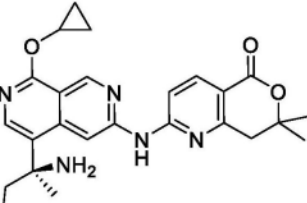
448

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.27-4.12 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H)。

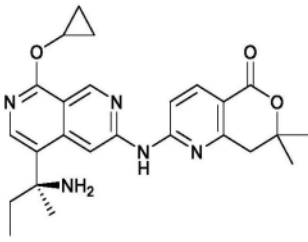
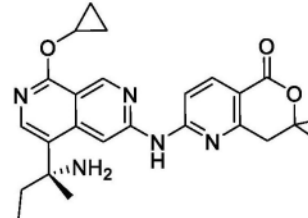
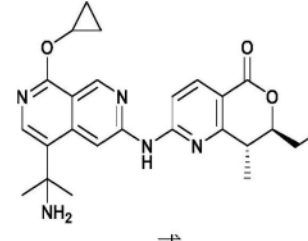
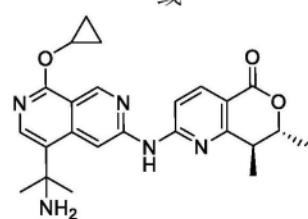
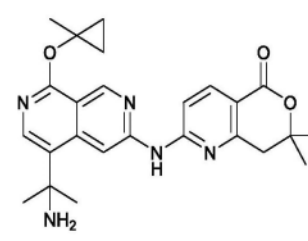
3

中间体 33
中间体 46

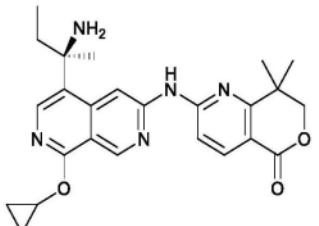
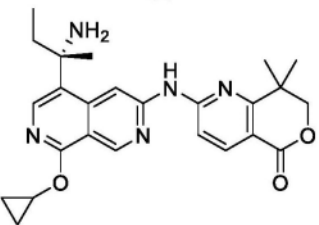
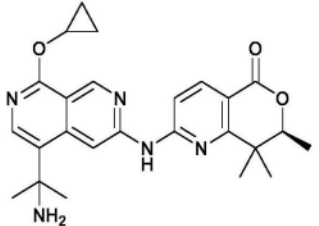
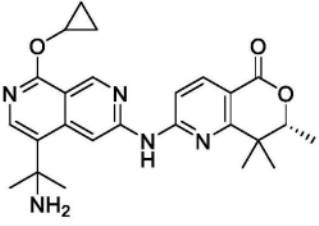
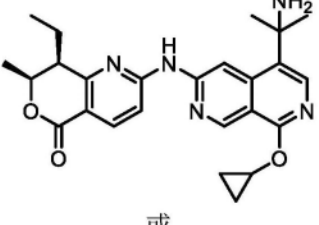
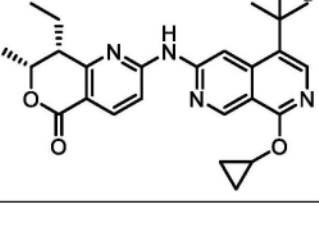
[0146]

130	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 4H)	3 中间体 60
131	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.28 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.92-0.88 (m, 4H), 0.75 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 中间体 34 和 中间体 17
132	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.76 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 中间体 33

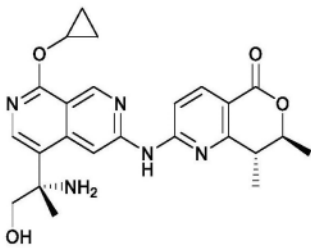
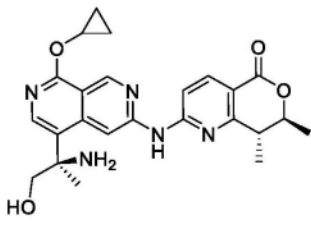
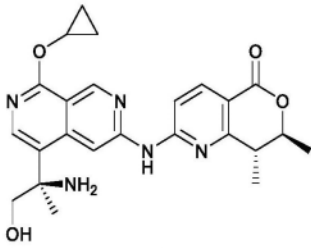
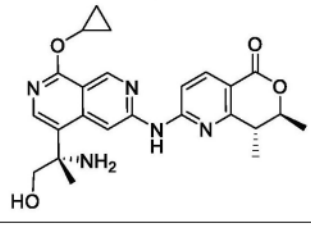
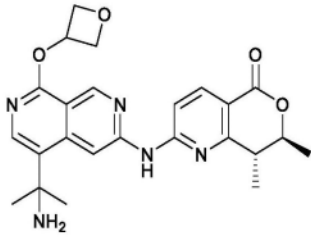
[0147]

133	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 0.92-0.87 (m, 4H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	3 中间体 34
134	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.34 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.00 (d, J = 2.4 Hz, 6H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H), 0.92-0.90 (m, 4H)	3 中间体 61
135		448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H)。	3

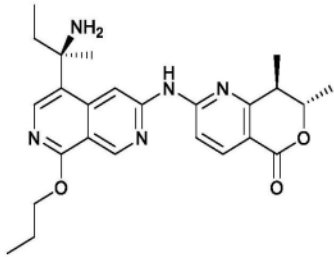
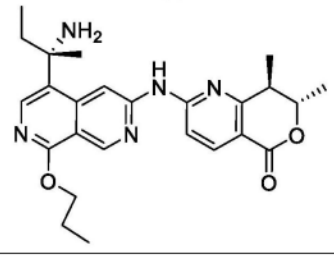
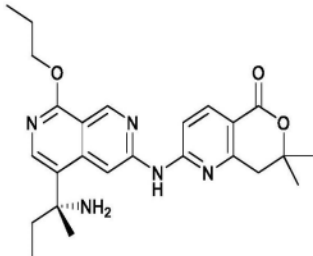
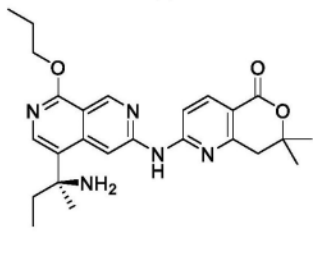
[0148]

136	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 0.94-0.88 (m, 4H), 0.80-0.72 (m, 3H)。	3 中间体 33
137	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.59-4.58 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 1.81 (s, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.96-0.88 (m, 4H)	3 中间体 57
138	 或 	448	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.29-9.24 (m, 2H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 2H), 4.51-4.47 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 6H), 1.57 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.95-0.91 (m, 7H)	3 中间体 59

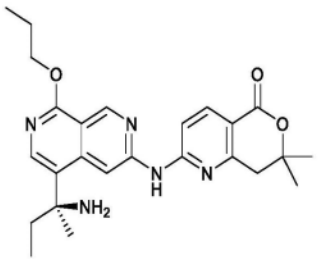
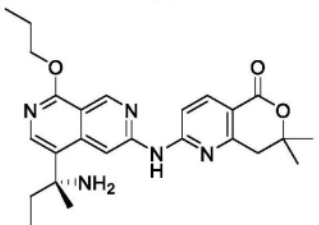
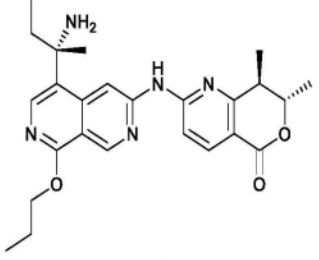
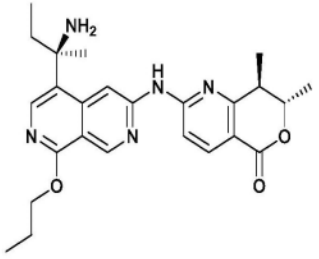
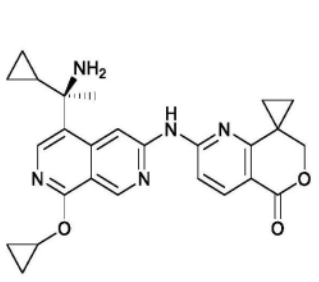
[0149]

139	 或 	450	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 6H), 0.91 (m, 4H)。	实例 13, 第 1 洗脱异构体
140	 或 	450	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.51-1.46 (m, 6H), 0.91 (m, 4H)。	实例 13, 第 2 洗脱异构体
141		450	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H)。	9 中间体 17

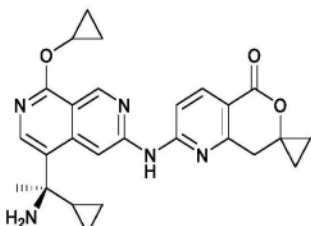
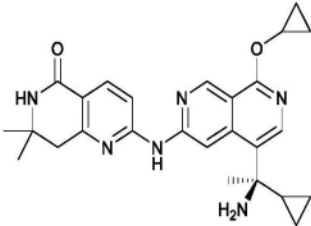
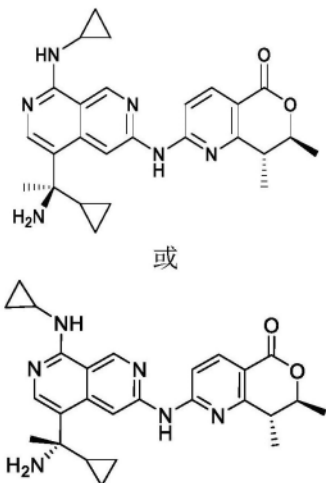
[0150]

142	 或 	450		3 中间体 17 和 中间体 33,在 合成化合物 80 的最后步骤期 间分离
143	 或 	450	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 5H), 1.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 6H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。	3 中间体 33, 在 化合物 132 的 最后步骤期间 分离

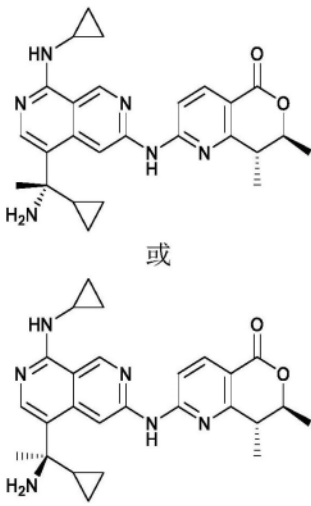
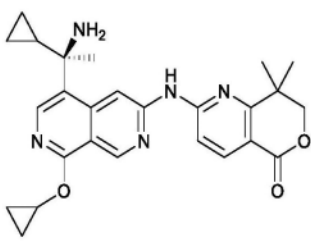
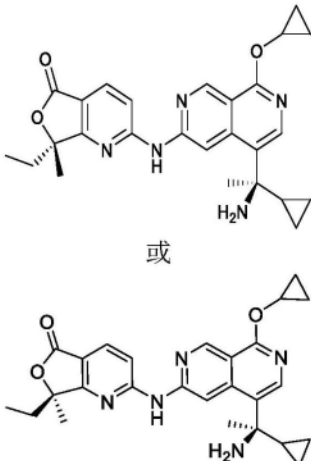
[0151]

144	 或 	450	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.31 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 5H), 1.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 中间体 34, 在化合物 133 的最后步骤期间分离
145	 或 	450	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.471.51-1.44 (m, 6H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)。	3 中间体 17 和中间体 34, 在合成化合物 131 的最后步骤期间分离
146		458	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1 H), 8.78-8.73 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.47-4.43 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 1.68-1.63 (m, 4 H), 1.62-1.53 (m, 2 H), 1.19-1.11 (m, 2 H), 0.92-0.86 (m, 4 H), 0.73-0.56 (m, 3 H), 0.51-0.43 (m, 1 H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体

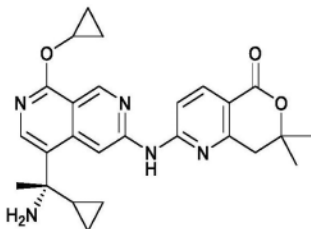
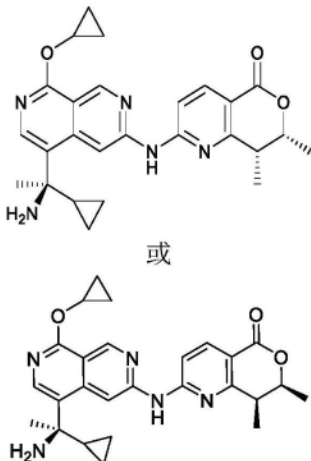
[0152]

147		458	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 6H), 0.73-0.42 (m, 4H)	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体
148		459	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.43 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.38 (s, 6H), 0.92-0.86 (m, 4H), 0.73-0.49 (m, 4H)	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体
149		459	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.85 (dd, <i>J</i> = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.49 (dd, <i>J</i> = 6.8, 11.6 Hz, 6H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 2H), 0.64-0.45 (m, 4H)	5 中间体 43 和 中间体 17

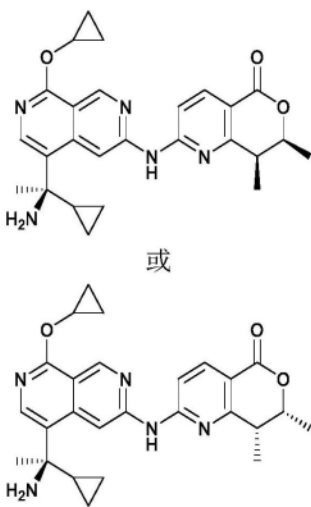
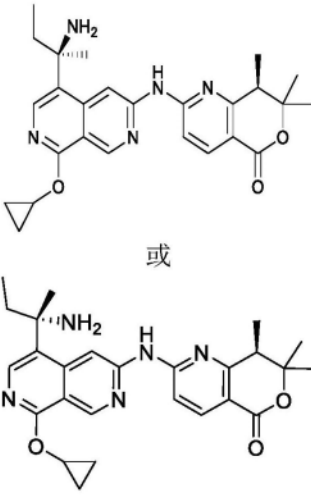
[0153]

150	 或	459	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.23 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, <i>J</i> = 4.8, 6.4 Hz, 1H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.64-0.47 (m, 4H)	5 中间体 44 和 中间体 17
151	 或	460	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 0.96-0.88 (m, 5H), 0.70-0.56 (m, 3H), 0.52-0.45 (m, 1H)	3 在实例 3B 的 步骤 3 之后的 第二洗脱异构 体
152	 或	460	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (s, 1 H), 9.28 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.06-7.92 (m, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.52-4.45 (m, 1 H), 2.20-2.14 (m, 2 H), 1.80 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 0.92-0.88 (m, 5 H), 0.77-0.73 (m, 3 H), 0.67-0.59 (m, 2 H), 0.58-0.50 (m, 1 H), 0.48-0.40 (m, 1 H)。	3 在实例 3B 的 步骤 3 之后的 第二洗脱异构 体 和中间体 46

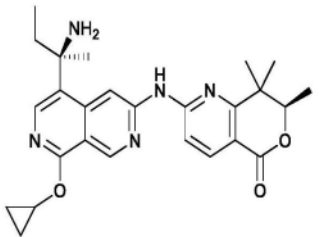
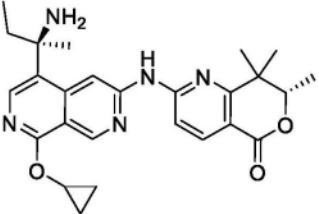
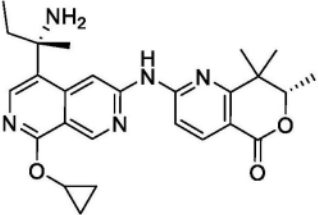
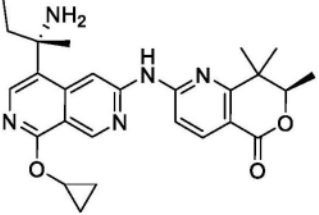
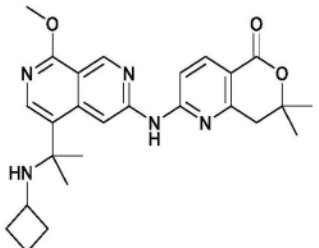
[0154]

153		460	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.28 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.57-4.46 (m, 1 H), 3.19 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2 H), 1.86 (s, 3 H), 1.65-1.57 (m, 1 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 6 H), 0.94-0.86 (m, 4 H), 0.85-0.70 (m, 3 H), 0.66-0.55 (m, 1 H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第一洗脱异构体
154	 或	460	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.57 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.64-4.54 (m, 1 H), 4.44-4.41 (m, 1 H), 3.05-2.96 (m, 1 H), 1.77-1.65 (m, 4 H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.95-0.82 (m, 4 H), 0.68-0.44 (m, 4 H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体和中间体 41

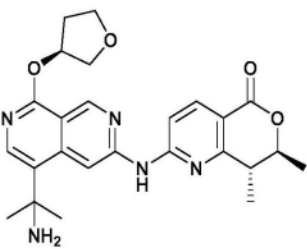
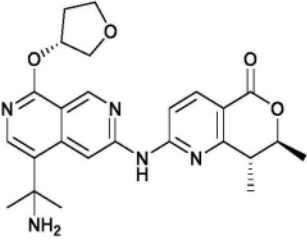
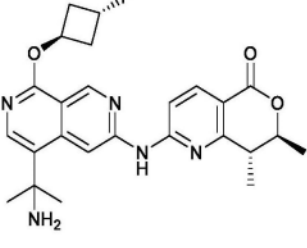
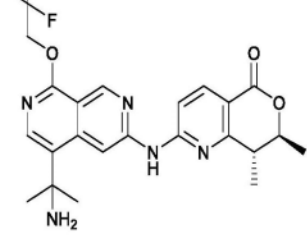
[0155]

155	 或	460	¹ H-NMR (400 MHz, 6 _d -DMSO): δ ppm 10.69 (s, 1 H), 9.80 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 8.40-8.36 (m, 1 H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.92-4.85 (m, 1 H), 4.53-4.46 (m, 1 H), 3.02-2.95 (m, 1 H), 1.61 (s, 4 H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.86-0.82 (m, 4 H), 0.64-0.39 (m, 4 H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体和中间体 42
156	 或	462	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.05 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 4H), 0.76 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。	3 中间体 20 和中间体 33

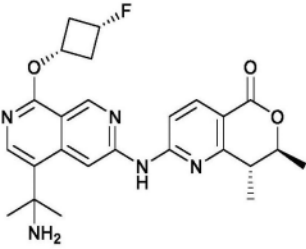
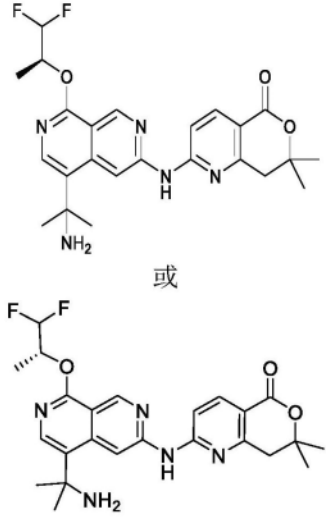
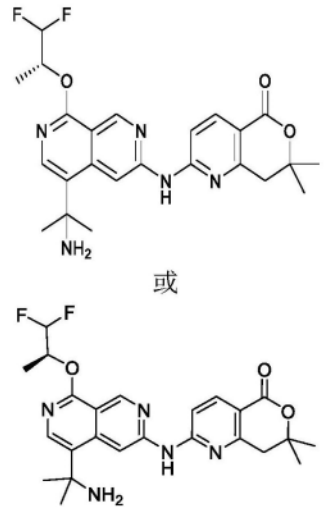
[0156]

157	 或  或  或 	462	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.32 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26-8.11 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.97-0.87 (m, 4H), 0.80-0.70 (m, 3H)	3 中间体 33 和 中间体 56
158		462	¹ H-NMR (400 MHz, 6 <i>d</i> -DMSO): δ ppm 10.80 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.99 (s, 5H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.45 (s, 6H)。	14

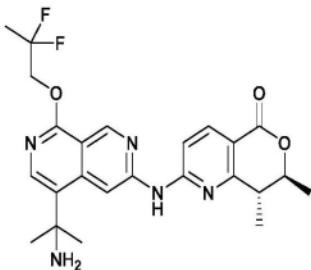
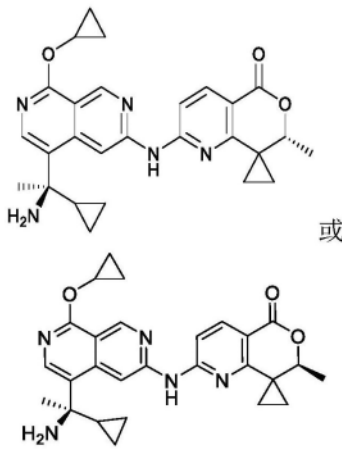
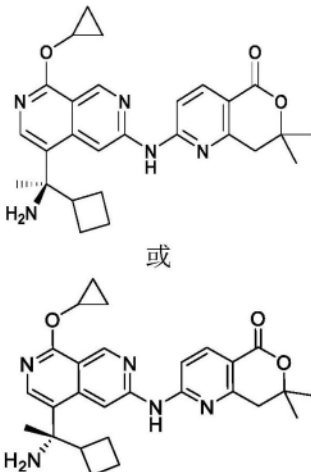
[0157]

159		464	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.16-3.99 (m, 3H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.82 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	3 中间体 17 和 中间体 36h
160		464	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 3H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	3 中间体 17 和 中间体 36g
161		466	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (dt, <i>J</i> = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 6H), 1.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	3 中间体 17 和 中间体 36i
162		466	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 3.07-2.989 (m, 1H), 1.91 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 6H), 1.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 2H)	3 中间体 17

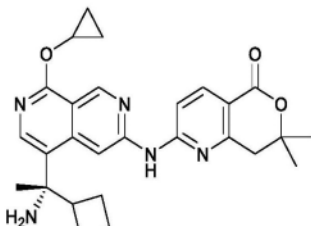
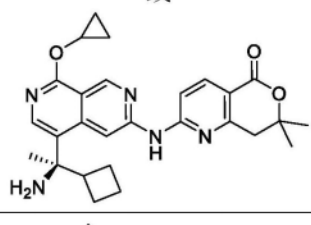
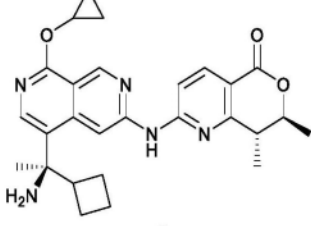
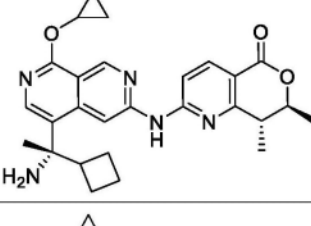
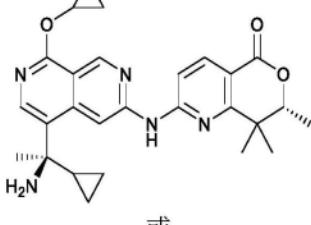
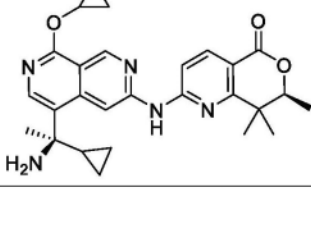
[0158]

163		466	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.24 - 8.03 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.08-4.93 (m, 2H), 4.70-4.61 (m, 1H), 3.16-3.07 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.56-2.32 (m, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 6H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	3 中间体 17 和 中间体 36j
164		472	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.22-7.16 (m, 1 H), 6.32-5.98 (m, 1 H), 5.77-5.59 (m, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.53 (s, 6 H), 1.28 (s, 6 H)。	3 来自 SFC (柱: Daicel Chiralpak IG (250mm×50m m, 10um); 流 动相: [含有 0.1% NH ₄ OH 的 EtOH] 的第 1 洗脱异构体
165		472	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.39 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.23-7.17 (m, 1 H), 6.33-6.00 (m, 1 H), 5.76-5.63 (m, 1 H), 3.22 (s, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.56-1.51 (m, 6 H), 1.28 (s, 6 H)。	3 来自 SFC (柱: Daicel Chiralpak IG (250mm×50m m, 10um); 流 动相: [含有 0.1% NH ₄ OH 的 EtOH] 的第 2 洗脱异构体

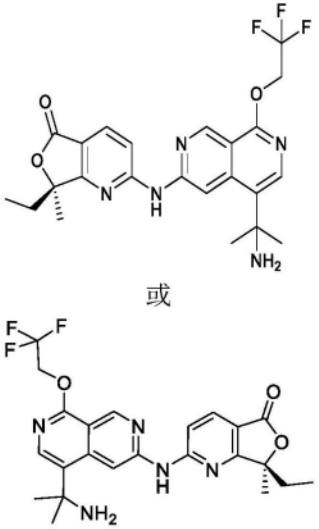
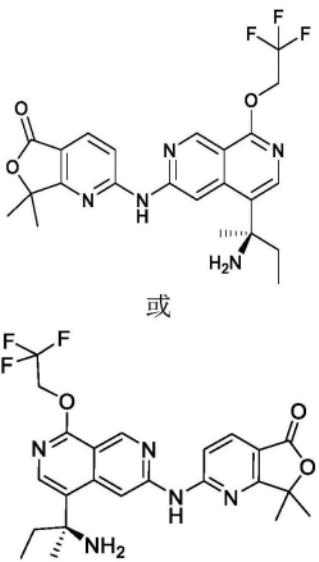
[0159]

166		472	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 6H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H)。	3 中间体 17
167	 或	472	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.14 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 4H), 0.67-0.54 (m, 3H), 0.51-0.42 (m, 1H)。	3 在实例 3B 的步骤 3 之后的第二洗脱异构体和中间体 50
168	 或	474	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.33 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 4.54-4.45 (m, 1 H), 3.70-3.58 (m, 1 H), 3.23 (s, 2 H), 2.24-1.91 (m, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.84-1.60 (m, 3 H), 1.54 (s, 6 H), 0.95-0.84 (m, 4 H)。	3 中间体 63

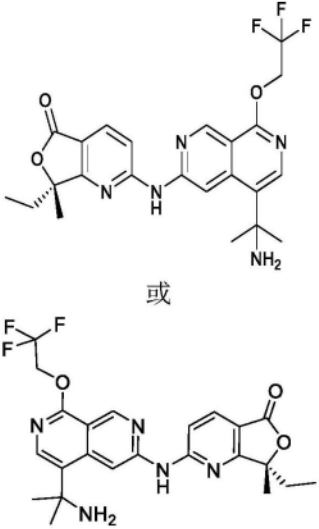
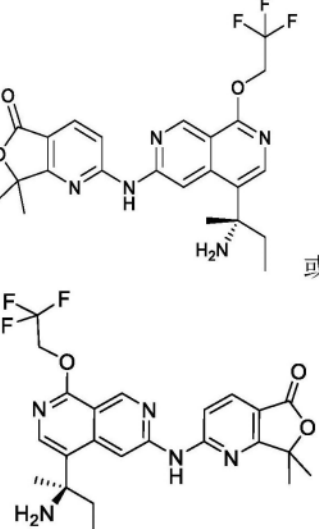
[0160]

169	 或 	474	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.35 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.54-4.44 (m, 1 H), 3.70-3.59 (m, 1 H), 3.24 (s, 2 H), 2.25-1.90 (m, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.84-1.60 (m, 3 H), 1.54 (s, 6 H), 0.89 (s, 4 H)。	3 中间体 64
170	 或 	474	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.31 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.46 (m, 2H), 3.37-3.19 (m, 1H), 3.00 (quin, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.77 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.58 - 1.53 (m, 6H), 0.95-0.88 (m, 4H)。	3 中间体 63 和中间体 17
171	 或 	474	¹ H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.51 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 6H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.89-0.80 (m, 4H), 0.63-0.53 (m, 1H), 0.52-0.41 (m, 3H)	3 中间体 56 和 在实例 3B 的 步骤 4 之后的 第二洗脱异构 体

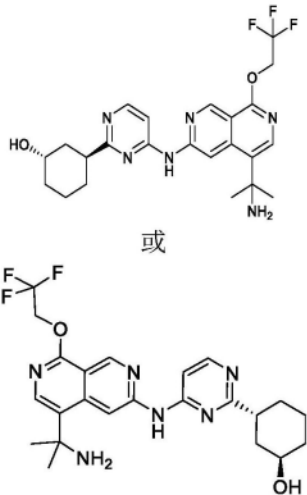
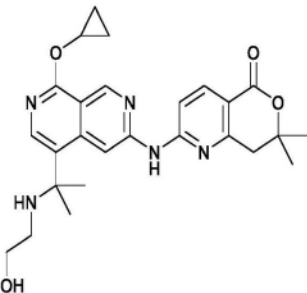
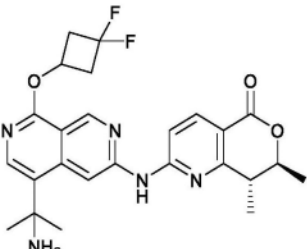
[0161]

172		476	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45-9.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 0.81-0.77 (m, 3H)	3 中间体 47
173		476	¹ H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 11.04 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.28-5.16 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 9H), 0.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 来自 SFC (柱: Daicel Chiralpak AD-H (250mm×30mm, 5μm); 流动相: [含有 0.1% NH ₄ OH 的 EtOH] 的第 1 洗脱异构体

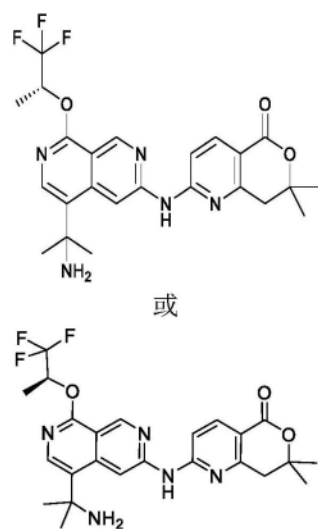
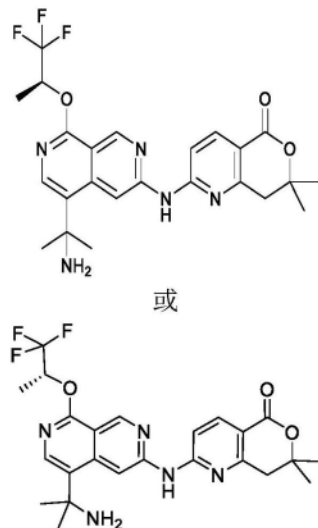
[0162]

174		476	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.45-9.34 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.17-5.10 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.90 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.75 (s, 3H), 0.81-0.77 (m, 3H)	3 中间体 46
175		476	¹ H-NMR (400 MHz, 6 <i>d</i> -DMSO): δ ppm 11.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.30-5.18 (m, 2H), 2.35-2.08 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 0.65 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	3 来自 SFC (柱: Daicel Chiralpak AD-H (250mm×30mm, 5μm); 流动相: [含有 0.1% NH ₄ OH 的 EtOH] 的第 2 洗脱异构体

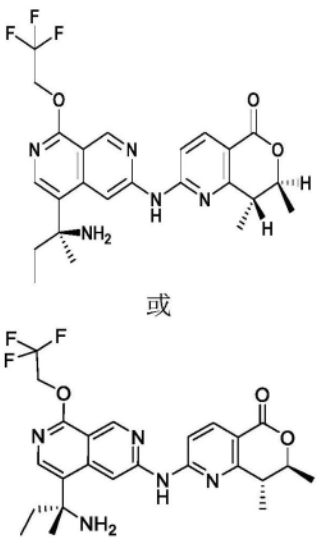
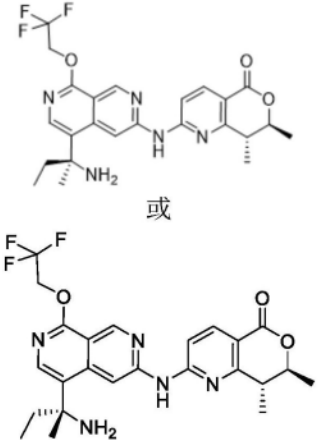
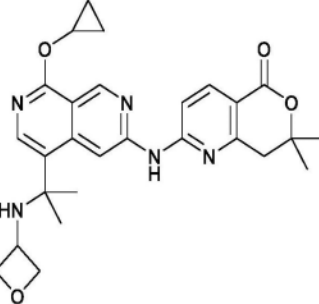
[0163]

176	 或	477	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 86.0 Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.05-1.63 (m, 14H)。	3 中间体 65
177		478	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27- 7.14 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 6H), 1.54 (s, 6H), 0.89 (s, 4H)。	15
178		484	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.42 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.44-5.34 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 1.88 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 6H), 1.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)	3 中间体 17

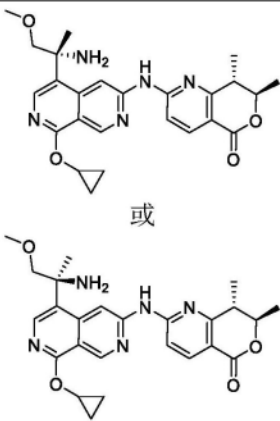
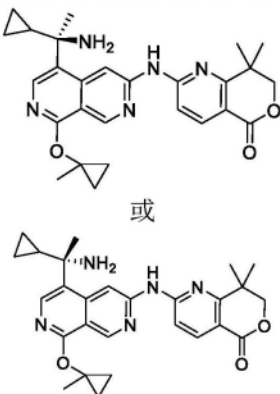
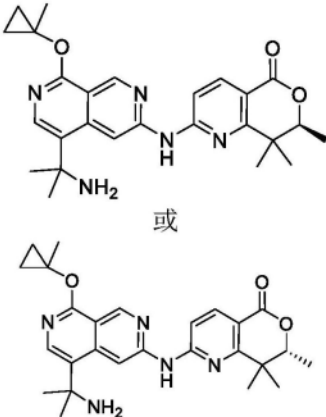
[0164]

179	 或	490	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.54 (s, 6H)	3 从 SFC 中待洗脱的第 2 异构体 柱: Chiralpak IG-3 流动相: \在 CO₂ 中的 [EtOH + 0.05% 二乙胺]
180	 或	490	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.54 (s, 6H)	3 从 SFC 中待洗脱的第 1 异构体 柱: Chiralpak IG-3 流动相: \在 CO₂ 中的 [EtOH + 0.05% 二乙胺]

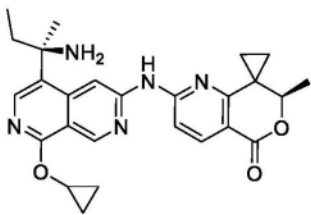
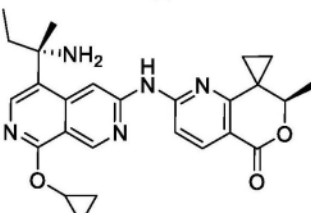
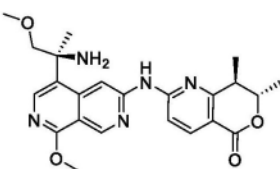
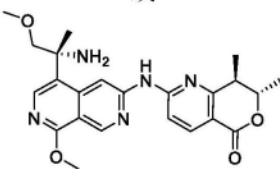
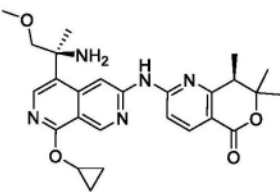
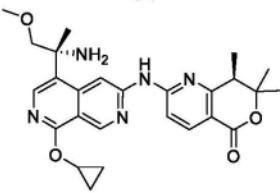
[0165]

181	 或	490		3 从 SFC 柱: ChiralPak IC-H 21 x 250 mm 中 待洗脱的第 1 异构体 流动相: 在 CO₂ 中的 25%2- 丙醇+ 0.5%二 乙胺 和 中间体 17
182	 或	490		3 从 SFC 柱: ChiralPak IC-H 21 x 250 mm 中 待洗脱的第 2 异构体 流动相: 在 CO₂ 中的 25%2- 丙醇+ 0.5%二 乙胺, 和 中间体 17
183		490	¹ H-NMR (400 M Hz, CD ₃ OD): δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.49-4.44 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 0.91-0.88 (m, 4H)。	14

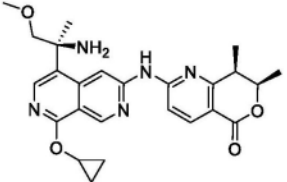
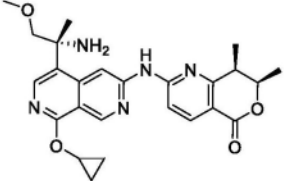
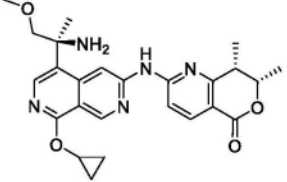
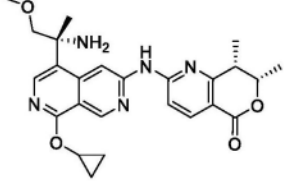
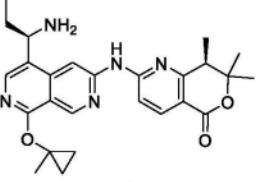
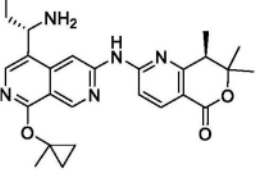
[0166]

184	 或	464	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 6H), 0.93-0.87 (m, 4H)	在实例 16 中描述并使用中间体 17 的第一洗脱异构体
185	 或	474	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.33 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.51-0.41 (m, 2H)。	3 中间体 39
186	 或	462	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.03-0.99 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。	3 中间体 56

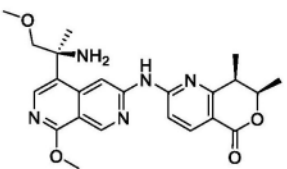
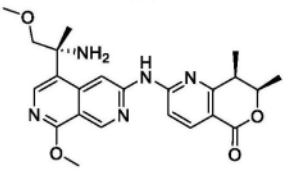
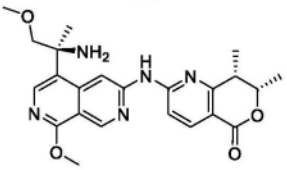
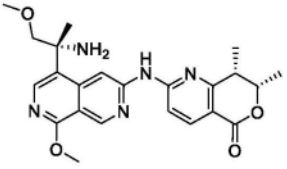
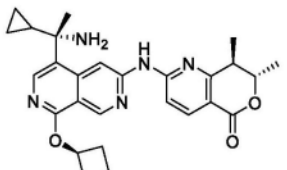
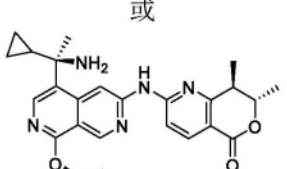
[0167]

187	 或 	460	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.62 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 4H), 0.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)	3 中间体 50 和 中间体 33
188	 或 	438	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 6H)。	16 中间体 67 和中间体 17
189	 或 	478	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.24 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 6H), 1.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.97-0.89 (m, 4H)。	16 中间体 69 和中间体 20

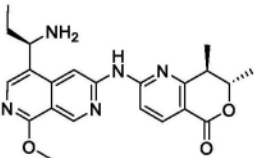
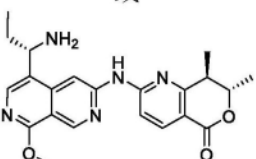
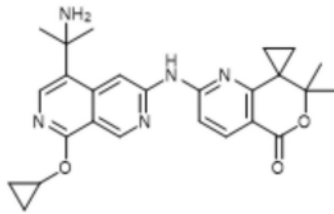
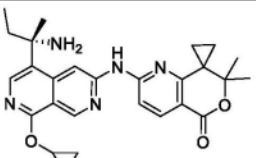
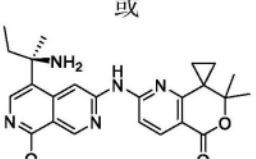
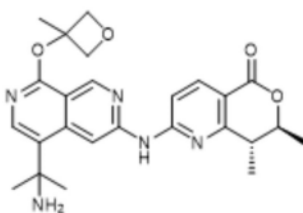
[0168]

190	 或  或  或 	464	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.52 (s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.25-8.19 (m, 2 H), 7.93-7.89 (m, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.87-4.81 (m, 1 H), 4.55-4.47 (m, 1 H), 3.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 3.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.03-2.93 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3 H), 0.96-0.85 (m, 4 H)。	16 中间体 69 和中间体 41
191	 或 	462	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.27 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.84-8.76 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.60-4.54 (m, 1 H), 3.23-3.14 (m, 1 H), 2.13-2.00 (m, 2 H), 1.76 (s, 3 H), 1.56-1.47 (m, 6 H), 1.44 (s, 3 H), 1.10-1.05 (m, 2 H), 1.05-1.00 (m, 3 H), 0.89-0.82 (m, 2 H)。	17 中间体 79 和中间体 20

[0169]

192	 或  或  或 	438	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (s, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 3.2, 6.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.04 (d, <i>J</i> = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	16 中间体 67 和中间体 41
193	 或 	490	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.40 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.65-2.45 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 6H), 0.79-0.48 (m, 4H)。	实例 18

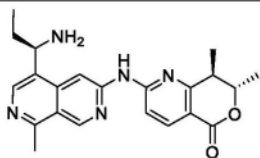
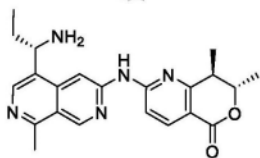
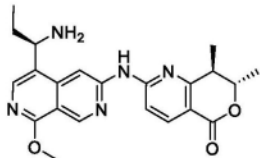
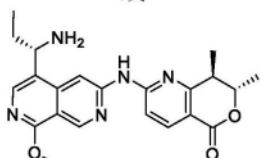
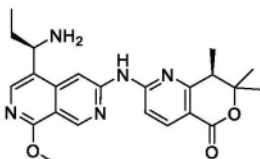
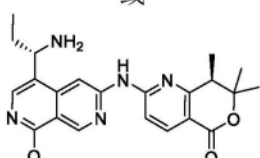
[0170]

194	 或 	407	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.46 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.71-8.67 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 3H)。	17 中间体 73 和 中间体 17
195		460	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.63 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.11 (s, 2H), 0.95-0.90 (m, 4H)。	3
196	 或 	474		3 中间体 33
197		464	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.79 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H)。	9 中间体 17

[0171]

198		478	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.40-7.30 (m, 2H), 8.19-8.09 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.20-3.05 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)。	9 中间体 20
199		474	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 1.77 (s, 9H), 1.60 (s, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.08 (s, 2H), 1.06 (s, 2H), 0.89-0.82 (m, 2H)。	3
200		464	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ ppm 9.46 (s, 1 H), 9.28 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1 H), 8.29-8.17 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 4.55-4.47 (m, 1 H), 3.93 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1 H), 3.61 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.16 (s, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H), 0.95-0.87 (m, 4 H)。	16 中间体 69
201		452	¹ H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.88 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)。	16 中间体 67 和中间体 20

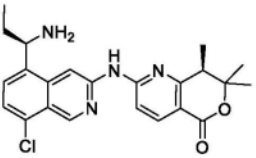
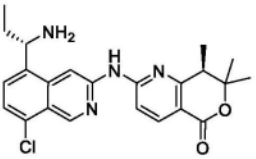
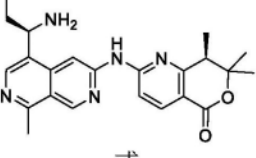
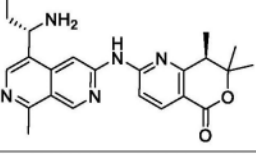
[0172]

202	 或 	392		17 中间体 71 和 中间体 17
203	 或 	408	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.99 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.76 (dq, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.67 (dq, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	17 中间体 76 和中间体 17
204	 或 	422	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.15 (ddd, J = 13.9, 8.9, 5.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.76 (dq, J = 13.9, 7.5, 7.1 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 0.91 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 3H)。	17 中间体 76 和 中间体 20

[0173]

205		422	¹ H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.64 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	16 中间体 17 和 中间体 70
206		436	¹ H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO): δ ppm 10.68 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (d, J = 7.2 Hz, 3H)	16 中间体 20 和 中间体 70
207	 或 	433	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.75-9.52 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 5.03-4.94 (m, 1 H), 4.17 (s, 3 H), 2.30-2.09 (m, 2 H), 1.65-1.56 (m, 2 H), 1.55-1.48 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.04-0.97 (m, 3 H)。	17 中间体 73
208	 或 	438	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.24-8.10 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 9H)。	16 中间体 81 和 中间体 20

[0174]

209	 或 	425	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.13 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 3H)	17 中间体 77 和 中间体 20
210	 或 	406	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9.51 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 4.80-4.76 (m, 1 H), 3.23-3.15 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.19-2.02 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 6 H), 1.45 (s, 3 H), 1.10-0.96 (m, 3 H), 0.77-0.76 (m, 1 H)。	17 中间体 71 和 中间体 20

[0175] 在本教导中包括本文公开的化合物(包括表1和范例中公开的化合物)的药学上可接受的盐以及相应的中性形式。

[0176] 本公开的另一个实施例中,氘化的是本文公开的化合物,包括式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X的化合物或表1和范例中的化合物或任何前述的药学上可接受的盐,其中一个或多个氢原子被氘取代。在氢已经被氘取代的任何一个位置处的氘富集度为至少50%、75%、85%、90%、95%、98%或99%。氘富集度是摩尔百分比,并且通过将富集的位置处具有氘富集度的化合物的数量除以在富集位置处具有氢或氘的化合物的数量来获得。

[0177] 定义

[0178] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触,而没有过度毒性、刺激、过敏反应并具有合理的益处/风险比的药用盐。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,S.M.Berge等人在《药学科学杂志(J.Pharm.Sci.》(1977)66:1-19中描述。具有碱性基团的本教导的化合物可以与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所述的化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括例如无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸和硫酸)和有机酸(如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、甲磺酸和对甲苯磺酸)的盐。具有酸性基团的本教导的化合物可以与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(如镁和钙盐)。

[0179] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”如“烷氧基”、“羟烷基”等意指饱和的脂肪族直链或支链单价烃基。除非另有说明,否则烷基基团通常具有1至6个碳原子(C₁₋₆烷基),可替代地1至3个碳原子(C₁₋₃烷基)。“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链排列的自由基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

[0180] “烷氧基”意指通过氧连接原子附接的烷基自由基,由-O-烷基表示,其中烷基如上

定义。例如,“C₁₋₆烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、异戊氧基、异丙氧基和己氧基。

[0181] 术语“卤素”或“卤代”意指氟或氟(F)、氯或氯(Cl)、溴或溴(Br)、或碘或碘(I)。

[0182] “环烷基”意指饱和的脂肪族环状烃环自由基。除非另有说明,否则环烷基具有3至8个环碳原子(C₃₋₈环烷基)(即,3、4、5、6、7或8个),可替代地3至6个环碳原子(C₃₋₆环烷基)(即,3、4、5或6个),可替代地3至5个碳原子(C₃₋₅环烷基)(即,3、4或5个)。“C₃₋₆环烷基”是指具有3至6个排列在单环中的碳原子的自由基。C₃₋₆环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基以及环己基。C₃₋₅环烷基包括环丙基、环丁基和环戊基。

[0183] 术语“杂环”是指单环非芳香环自由基,除非另有说明,否则所述单环非芳香环自由基含有3至8个选自碳原子和1或2个杂原子的环原子(即“3、4、5、6、7或8元”)。每个杂原子独立地选自氮、季氮、氧化氮(例如,N₀);氧;和硫,包含亚砷和砷。代表性的杂环包括吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基(hydantoinyl)、戊内酰胺、环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢氮茛基(tetrahydropyrindinyl)、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基(tetrahydrothiopyranyl)等。

[0184] 术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,是指用非氢取代基取代给定结构中的氢取代基。因此,例如,取代的烷基是其中至少一个非氢取代基代替烷基基团上的氢取代基的烷基。为了说明,单氟烷基是被氟取代基取代的烷基,并且二氟烷基是被两个氟取代基取代的烷基。应该认识到,如果在一个取代基上存在多于一个的取代基,则每个非氢取代基可以相同或不同(除非另有说明)。

[0185] 如果基团被描述为“任选地取代的”,则所述基团可以是(1)未取代的,或(2)取代的。

[0186] 如果基团被描述为任选地被高达特定数量的非氢取代基取代,则该基团可以是(1)未取代的;(2)被高达该特定数目的非氢取代基或被高达取代基上最大数目的可取代位置取代,以较少者为准。因此,例如,如果基团被描述为任选被高达3个非氢取代基取代的环烷基,那么任何具有少于3个可取代位置的环烷基将任选地被高达仅与环烷基具有可取代位置一样多的非氢取代基取代。

[0187] 具有一个或多个手性中心的化合物可以以多种立体异构形式存在,即每个手性中心可以具有R或S构型或者可以是两者的混合物。立体异构体是仅仅在其空间排列方面不同的化合物。立体异构体包括化合物的所有非对映异构体和对映异构体形式。对映异构体是互为镜像的立体异构体。非对映异构体是具有两个或更多个手性中心的立体异构体,这些手性中心不相同并且彼此不是镜像。

[0188] 当具有一个或多个手性中心的化合物中手性中心处的立体化学构型通过其化学名称(例如,其中构型在化学名称中用“R”或“S”表示)或结构(例如,构型用“楔形”键表示)来描述时,指定的构型相对于相反构型的富集度大于50%、60%、70%、80%、90%、99%或99.9%(除非当结构或名称伴随有“外消旋体(rac)”或“外消旋体(racemate)”的名称时,如下面两个段落中所解释的)。“指定的构型相对于相反构型的富集度”是摩尔百分比,并且通过将手性中心处具有指定的立体化学构型的化合物的数量除以混合物中具有相同或相反立体化学构型的所有化合物的总数来确定。

[0189] 当化合物中手性中心处的立体化学构型由化学名称(例如,其中构型在名称中用“R”或“S”表示)或结构(例如,构型用“楔形”键表示)来描述,并且“外消旋”或“外消旋体”的名称伴随结构或在化学名称中指定时,意指外消旋混合物。

[0190] 当两种或更多种立体异构体由它们的化学名称或结构描述并且名称或结构由“或”连接时,意指两种或更多种立体异构体中的一种或另一种,而不是两者。

[0191] 当公开的具有手性中心的化合物由在该手性中心处没有显示构型的结构描述时,该结构意味着涵盖在该手性中心处具有S构型的化合物、在该手性中心处具有R构型的化合物、或在该手性中心处具有R和S构型的混合物的化合物。当公开的具有手性中心的化合物用其化学名描述,而没有用“S”或“R”表示该手性中心处的构型时,该名称意味着涵盖在该手性中心处具有S构型的化合物、在该手性中心处具有R构型的化合物或在该手性中心处具有R和S构型的混合物的化合物。

[0192] 外消旋混合物是指50%的一种对映异构体和50%的其相应对映异构体的混合物。本教导涵盖本文描述的化合物的所有对映异构体纯的、对映异构体富集的、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的和外消旋混合物以及非对映异构体混合物。

[0193] 对映异构体混合物及非对映异构体混合物可以通过如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物结晶为手性盐复合物或使化合物在手性溶剂中结晶等熟知的方法被拆分成其组分对映异构体或立体异构体。对映异构体和非对映异构体也可以通过熟知的不对称合成方法从非对映异构体纯的或对映异构体纯的中间体、试剂和催化剂中获得。

[0194] 实验部分中的“峰1”或“第一洗脱异构体”是指从色谱分离/纯化获得的预期的反应产物化合物,其比来自相同的先前反应的第二预期的反应产物化合物更早洗脱。第二预期的产物化合物被称为“峰2”或“第二洗脱异构体”。

[0195] 当化合物通过指示单一对映异构体的名称或结构表示时,除非另有说明,否则所述化合物的光学纯度为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%(也被称作“对映异构体纯的”)。光学纯度是混合物中所命名或描绘的对映异构体的重量除以混合物中两种对映异构体的总重量。

[0196] 当所公开的化合物的立体化学通过结构命名或描绘,并且命名或描绘的结构涵盖多于一种立体异构体(例如,如在非对映异构体对中)时,应当理解,除非另有说明,否则包含所涵盖的立体异构体之一或所涵盖的立体异构体的任何混合物。应进一步理解,所命名或描绘的立体异构体的立体异构纯度为至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%。在这种情况下,通过将混合物中所述名称或结构所涵盖的立体异构体的总重量除以混合物中所有立体异构体的总重量来确定立体异构纯度。

[0197] 用途

[0198] 本公开的化合物是MAP4K1抑制剂。词语“抑制剂”的使用是指化合物或其药学上可接受的盐抑制MAP4K1的活性。本文中的“抑制”意指与不存在抑制剂时靶酶的活性相比降低该靶酶的活性。在一些替代方案中,术语“抑制”是指MAP4K1活性降低至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少60%、至少79%、至少80%、至少90%或至少95%。在其他替代方案中,抑制是指MAP4K1活性降低5%至25%、25%至50%、50%至70%、75%至100%。在一些实施例中,抑制是指MAP4K1活性降低约95%至100%,例如活性降低95%、96%、97%、98%、99%或100%。这种降低可以使用本领域技术人员将会识别的多种技术来测量,包括体外激

酶测定。

[0199] 本公开的化合物是选择性MAP4K1抑制剂。如本文所使用的,“选择性MAP4K1抑制剂”是指相对于其他靶标具有选择性抑制MAP4K1激酶的能力的化合物或其药学上可接受的盐。更具体地说,选择性MAP4K1抑制剂具有相对于另一种激酶选择性地抑制MAP4K1的能力。选择性MAP4K1抑制剂能够经由与靶的直接或间接相互作用,相对于脱靶信号传导活性选择性地降低靶信号传导活性。与非选择性化合物或盐相比,用化合物或其药学上可接受的盐选择性地靶向MAP4K1的能力在改善的效力、更少的脱靶活性和增加的临床成功的概率方面提供了优势。选择性地抑制MAP4K1的MAP4K1抑制剂可以具有相对于另一种激酶至少2倍的活性(例如,至少10倍;至少15倍;至少20倍;至少30倍;至少40倍选择性;至少50倍;至少60倍;至少70倍;至少80倍;至少90倍;至少100倍;至少125倍;至少150倍;至少175倍;或至少200倍。在一些替代方案中,选择性MAP4K1抑制剂表现出相对于另一种激酶例如LCK和MAP4K家族成员(MAP4K4 (HGK) 和MAP4K3 (GLK)) 至少15倍的选择性。在一些替代方案中,选择性MAP4K1抑制剂对EGFR和L858R/T790M EGFR具有选择性。在一些替代方案中,本公开的选择性MAP4K1抑制剂对BTK具有选择性。在一些替代方案中,本公开的选择性MAP4K1抑制剂对JNK具有选择性。

[0200] 本公开提供了在有需要的患者中调节(例如,抑制) MAP4K1活性的方法,所述方法包括向患者施用本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗性施用以增强、刺激和/或增加有需要的患者例如癌症患者或具有病毒感染的患者的免疫力。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐降低、抑制或以其他方式减少pSLP76。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗性施用以相对于施用前增强T细胞的活化、引发(priming)、迁移、增殖、存活和细胞溶解活性中的至少一种。在某些方面中,T细胞活化的特征在于相对于施用化合物或其药学上可接受的盐之前,通过T细胞产生的IL-2、IFN- γ 或颗粒酶B的水平提高。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗性施用以诱导细胞周期或细胞活力的改变。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于改善T效应细胞的功能。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于抑制T调节细胞的抑制作用或改善T细胞对包括腺苷和PGE₂的免疫抑制因子的应答。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于增加CD8+肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)的频率。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于提高CD8+/Treg比率。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于增强细胞因子。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于增强细胞因子而对IL-6没有影响。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐间接抑制癌细胞的生长。在一些情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于引发对肿瘤或病毒的免疫应答(即疫苗),以用于增强或产生抗病毒/抗肿瘤免疫。在一种情况下,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可用于增强或促进对疫苗(例如癌症疫苗或个性化癌症疫苗(PCV))或CAR-T细胞疗法的应答。

[0201] 治疗MAP4K1依赖性疾病或障碍的方法可以包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。例如,MAP4K1依赖性疾病或障碍是癌症。术语“癌症”涵盖所有形式的癌症,包括但不限于所有形式的癌、黑色素瘤、母细胞瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病。在一些实施例中,癌症包括转移形式。此外,本公开内容包括使用本公开内容的

化合物或其药学上可接受的盐可以抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。对于本文所述的用途,本公开的任何化合物或其药学上可接受的盐可以单独使用或与其他治疗剂组合使用。

[0202] 在一些实施例中,治疗导致治疗停止后在受试者中的持续的应答。“持续的应答”是指在停止治疗后对减少肿瘤生长的持续的影响。例如,与施用阶段开始时的大小相比,肿瘤大小可以保持相同或更小。在一些实施例中,持续的应答具有至少与治疗持续时间相同的持续时间,为治疗持续时间长度的至少1.5倍、2.0倍、2.5倍或3.0倍。

[0203] 本文公开的治疗方法可以导致部分或完全应答。如本文所使用的,“完全应答”或“CR”是指所有靶病变的消失;“部分应答”或“PR”是指以基线SLD为参考,靶病变的最长直径(SLD)之和至少降低30%;以及“稳定的疾病”或“SD”是指靶病变既没有足够的缩小以符合PR,也没有足够的增加以符合PD,以治疗开始以来最小的SLD作为参考。如本文所使用的,“总体应答率”(或R)是指完全应答(CR)率和部分应答(PR)率的总和。

[0204] 本文公开的治疗方法可以导致施用选择性MAP4K1抑制剂的受试者的无进展生存期和总生存期的增加。如本文所使用的,“无进展生存期”(PFS)是指治疗期间和治疗后的时间长度,在此期间治疗的疾病(例如癌症)没有恶化。无进展生存期可以包括患者经历完全应答或部分应答的时间量,以及患者经历稳定的疾病的时间量。

[0205] 如本文所使用的,“总体存活率”(OS)是指在特定持续时间后可能存活的组中受试者的百分比。

[0206] 在一些实施例中,可用本公开的化合物或其药学上可接受的盐治疗的癌症包括结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、膀胱癌、胃癌、肝癌、胃癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病、尿路上皮癌、默克尔细胞癌、胃食管交界处癌、食管鳞状细胞癌、皮肤鳞状细胞癌和黑色素瘤。

[0207] 在一些实施例中,可用本公开的化合物或其药学上可接受的盐治疗的癌症包括结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、膀胱癌、胃癌、肝癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。

[0208] 在一些实施例中,可使用本公开的化合物或其药学上可接受的盐治疗的癌症包括但不限于实体瘤,包括前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、脑癌、和膀胱癌和血液学癌症,包括淋巴瘤、白血病(慢性和急性形式),例如ALL、AML、CLL、CML、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL),包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤,以及骨髓增生性疾病。

[0209] 在一些实施例中,可使用本公开的化合物或其药学上可接受的盐治疗的疾病和适应症包括但不限于血液学癌症、肉瘤、呼吸道癌、胃肠道癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神经系统癌、妇科癌和皮肤癌。

[0210] 示例性的血液学癌症包括例如淋巴瘤和白血病,例如ALL、AML、急性早幼粒细胞白血病(APL)、CLL、CML、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL),包括原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBCL)、复发性或难治性NHL、复发性滤泡性和原发性CNS淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性疾病,包括原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、骨髓增生异常综合征(MDS)、T细胞急性淋巴细胞淋巴瘤(T-ALL)、多发性骨髓瘤、皮

肤T细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's Macroglobulinemia)、毛细细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤和伯基特淋巴瘤。

[0211] 示例性的肉瘤包括例如软骨肉瘤、尤文肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma)、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤 (rhabdosarcoma)、纤维瘤、脂肪瘤、错构瘤、软组织肉瘤和畸胎瘤。

[0212] 示例性的呼吸道癌包括例如肺癌,例如非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞肺癌、表皮样癌、支气管癌,包括鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌、肺泡 (细支气管) 癌、支气管腺瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[0213] 示例性的胃肠癌包括例如食道的癌症,包括鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤和淋巴瘤;胃癌,包括癌、淋巴瘤和平滑肌肉瘤;胰腺的癌症,包括导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤和血管活性肠肽瘤;小肠的癌症,包括腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤和纤维瘤;大肠的癌症,包括腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤和平滑肌瘤;结肠的癌症;和胆囊的癌症,包括腺癌;以及肠型和弥漫型胃腺癌、直肠癌、常见的腺瘤性息肉病癌和遗传性非息肉病性结直肠癌。

[0214] 示例性的泌尿生殖道癌包括例如肾的癌症,包括腺癌、肾母细胞瘤 (Wilm's tumor) [肾母细胞瘤]、肾细胞癌、尿路上皮癌、肾小球旁细胞瘤 (肾瘤)、血管平滑肌脂肪瘤、肾嗜酸细胞瘤、Bellinio 导管癌 (Bellinio duct carcinoma)、肾透明细胞肉瘤和中胚层肾瘤;肾上腺癌;肾盂癌;膀胱癌,包括移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤和小细胞癌;尿道癌,包括鳞状细胞癌、移行细胞癌和腺癌;前列腺癌,包括腺癌、肉瘤和癌;睾丸癌,包括精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤和脂肪瘤;阴茎癌;和胰腺癌。

[0215] 示例性的肝癌包括例如肝癌,包括肝细胞癌、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、胆道癌和血管瘤。

[0216] 示例性的骨癌包括,例如,成骨肉瘤、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤,包括网状细胞肉瘤、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨纤维瘤,包括骨软骨外生骨瘤、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤,软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤。

[0217] 示例性的神经系统癌症包括例如颅骨癌,包括骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤和畸形性骨炎;脑膜癌,包括脑膜瘤、脑膜肉瘤和神经胶质瘤病;脑癌,包括星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤 (松果体瘤)、神经外胚层肿瘤、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤、脑干和下丘脑胶质瘤;和脊髓癌,包括神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤和肉瘤;以及神经母细胞瘤和 Lhermitte-Duclos 病。

[0218] 示例性的妇科癌症包括,例如,子宫癌,包括子宫内膜癌;子宫颈癌,包括宫颈癌、瘤前宫颈发育不良、鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃状细胞癌和绒毛腺癌;卵巢癌,包括卵巢癌 (浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌、子宫内膜瘤)、颗粒鞘细胞瘤 (granulosa-thecal cell tumor)、支持-间质细胞瘤 (Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤和肾母细胞瘤;外阴癌 (鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤和黑色素瘤;阴道,包括透明细胞癌、鳞状细胞癌和葡萄状肉瘤 (胚胎性横纹肌肉瘤);

阴唇;和输卵管。

[0219] 示例性的皮肤癌包括例如黑色素瘤、皮脂腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、默克尔细胞皮肤癌、痣发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩(keloids)。

[0220] 乳腺癌的实例包括例如ER+/HER2-乳腺癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[0221] 示例性的头颈癌包括例如胶质母细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤、骨肉瘤、鳞状细胞癌、腺癌、口腔癌、咽喉癌,包括口咽癌、喉癌、鼻咽癌、鼻和鼻旁癌、唾液腺癌、口腔癌、眼癌、听神经瘤、垂体腺瘤、下咽癌、以及甲状腺(髓质和乳头状)和甲状旁腺癌。

[0222] 其他癌症包括例如汗腺癌、脊柱肿瘤、胸癌、镰状细胞性贫血和环境诱发的癌症,包括由石棉诱发的癌症。

[0223] 在一些情况下,MAP4K1依赖性疾病或障碍是病毒感染,例如由乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的感染。

[0224] 联合疗法

[0225] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以作为单独的药物药剂(pharmaceutical agent)或与一种或多种其他抗癌剂组合施用以用于治疗癌症,其中所述组合不引起不可接受的副作用。在一些实施例中,其他抗癌剂是免疫肿瘤学药剂(immune-oncology agent)、作为酶/蛋白质/受体抑制剂的抗癌剂、放射或化学疗法。

[0226] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与免疫肿瘤学药剂共同配制。免疫肿瘤学药剂包括例如小分子药物、抗体或其他生物或小分子。生物免疫肿瘤学药剂的实例包括但不限于癌症疫苗、抗体和细胞因子。在一个方面中,抗体是单克隆抗体。在另一方面中,单克隆抗体是人源化的或人的。在另一方面中,抗体是双特异性抗体。

[0227] 在一个方面中,免疫肿瘤学药剂是(i)刺激性(包括共刺激性)受体的激动剂或(ii)T细胞上抑制性(包括共抑制性)信号的拮抗剂,这两者均导致抗原特异性T细胞应答的扩增(通常被称为免疫检查点调节剂)。

[0228] 某些刺激和抑制分子是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。与共刺激或共抑制受体结合的一个重要的膜结合配体家族是B7家族,其中包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。与共刺激或共抑制受体结合的另一个膜结合配体家族是与同源TNF受体家族成员结合的TNF分子家族,包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTfiR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0229] 在一个方面中,T细胞应答可以通过本公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下中的一种或多种的组合来刺激:(i)抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂)如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、

CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4,以及(ii)刺激T细胞活化的蛋白质的激动剂,例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0230] 可以与本公开的化合物或其药学上可接受的盐组合用于治疗癌症的其他药剂(agent)包括NK细胞上的抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上的活化受体的激动剂。例如,本公开的化合物可以与KIR的拮抗剂组合,例如利瑞鲁单抗(lirilumab)。

[0231] 用于联合疗法的其他药剂包括抑制或消耗巨噬细胞或单核细胞的药剂,包括但不限于CSF-1R拮抗剂,例如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155或FPA-008。

[0232] 在另一方面中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种连接阳性共刺激受体的激动剂、减弱通过抑制性受体的信号传导的阻断剂、拮抗剂和一种或多种全身性增加抗肿瘤T细胞的频率的药剂、克服肿瘤微环境内不同的免疫抑制途径(例如,阻断抑制性受体接合(例如,PD-L1/PD-1相互作用)、耗尽或抑制Tregs(例如,使用抗CD25单克隆抗体(例如,达克珠单抗)或通过离体抗CD25珠耗尽)、抑制代谢酶如IDO或逆转/防止T细胞无能或衰竭)的药剂和在肿瘤部位引发先天免疫激活和/或炎症的药剂。

[0233] 在一些实施例中,免疫肿瘤学药剂是CTLA-4拮抗剂,例如拮抗CTLA-4抗体。合适的CTLA-4抗体包括例如YERVOY(伊匹单抗)或曲美木单抗。在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是PD-1拮抗剂,例如拮抗性PD-1抗体。合适的PD-1抗体包括例如OPDIVO(纳武单抗)、KEYTRUDA(派姆单抗)或MEDI-0680(AMP-514;W02012/145493)。免疫肿瘤学药剂还可以包括匹地利珠单抗(CT-011),尽管其对PD-1结合的特异性受到质疑。靶向PD-1受体的另一种方法是由融合到IgG1的Fc部分的PD-L2(B7-DC)的细胞外结构域组成的重组蛋白,被称为AMP-224。

[0234] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是PD-L1拮抗剂,例如拮抗性PD-L1抗体。合适的PD-L1抗体包括,例如,TECENTRIQ(阿替利珠单抗)(RG7446;W02010/077634)、德瓦鲁单抗(MEDI4736)、BMS-936559(W02007/005874)和MSB0010718C(W02013/79174)。

[0235] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是LAG-3拮抗剂,例如拮抗性LAG-3抗体。合适的LAG3抗体包括例如BMS-986016(W010/19570、W014/08218),或IMP-731或IMP-321(W008/132601、W009/44273)。

[0236] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是CD137(4-1BB)激动剂,例如激动性CD137抗体。合适的CD137抗体包括,例如,乌瑞芦单抗(urelumab)和PF-05082566(W012/32433)。

[0237] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是GITR激动剂,例如激动性GITR抗体。合适的GITR抗体包括,例如,BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(W006/105021、W009/009116)和MK-4166(W011/028683)。

[0238] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是IDO拮抗剂。合适的IDO拮抗剂包括例如INCB-024360(W02006/122150、W007/75598、W008/36653、W008/36642)、indoximod或NLG-919(W009/73620、W009/1156652、W0111/56652、W012/142237)。

[0239] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是OX40激动剂,例如激动性OX40抗体。合适的OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是OX40L拮抗剂,例如拮抗性OX40抗体。合适的OX40L拮抗剂包括例如RG-7888(W006/029879)。

[0240] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是CD40激动剂,例如激动性CD40抗体。在另一实施例中,免疫肿瘤学药剂是CD40拮抗剂,例如拮抗性CD40抗体。合适的CD40抗体包括,例如,卢

卡木单抗(lucatumumab)或达西组单抗。

[0241] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是CD27激动剂,例如激动性CD27抗体。合适的CD27抗体包括,例如,伐立鲁单抗。

[0242] 在另一方面中,免疫肿瘤学药剂是MGA271(至B7H3)(W011/109400)。

[0243] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与作为酶/蛋白质/受体抑制剂的抗癌剂组合使用,以治疗此类病症,所述抗癌剂在它们调节活性的靶中表现出不同的偏好。靶向多于一种信号传导通路(或多于一种参与给定信号传导通路的生物分子)可以降低细胞群体中出现的耐药性的可能性,和/或降低治疗的毒性。

[0244] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种其他酶/蛋白质/受体抑制剂组合使用以用于治疗癌症。例如,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与以下激酶的一种或多种抑制剂组合以用于治疗癌症: Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β P ν 、PKA、PKG、PKC、CaM-激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mT或、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、f1t-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/F1t2、F1t4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。

[0245] 在一些实施例中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种以下抑制剂组合以用于治疗癌症。可以与本公开的化合物组合一用于治疗癌症的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4,例如非索替尼、AZD4547、BAY 1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、德立替尼、多韦替尼、TAS-120、J J-42756493、Debiol347、INCB54828、INCB62079和INCB63904)、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2,例如鲁索利替尼、巴瑞克替尼或伊他替尼(INCB39110))、IDO抑制剂(例如,epacadostat和NLG919)、LSD1抑制剂(例如,GSK2979552、INCB59872和INCB60003)、TDO抑制剂、PI3K- δ 抑制剂(例如,INCB50797和INCB50465)、PI3K- γ 抑制剂,例如PI3K- γ 选择性抑制剂(eganelisib)或双重PI3K- δ/γ 选择性抑制剂(杜韦利西布)、CSF1R抑制剂(例如PLX3397和LY3022855)、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl和Mer)、血管生成抑制剂(例如阿瓦斯汀(贝伐单抗))、白细胞介素受体抑制剂、溴和额外的末端家族成员抑制剂(例如,溴结构域抑制剂或BET抑制剂,例如OTX015、CPI-0610、INCB54329和INCB57643)和腺苷受体拮抗剂或其组合。HDAC的抑制剂例如帕比司他和伏立诺他可以本公开的化合物组合。c-Met的抑制剂例如奥妥珠单抗、替沃扎尼(tivantinib)和卡马替尼(capmatinib)(INC-280)与本公开的化合物或其药学上可接受的盐组合。BTK的抑制剂如依鲁替尼可以与本公开的化合物或其药学上可接受的盐组合。mT或的抑制剂例如雷帕霉素、西罗莫司、坦西莫司和依维莫司可以与本公开的化合物或其药学上可接受的盐组合。Raf的抑制剂例如维莫非尼和达拉非尼可以与本公开的化合物或其药学上可接受的盐组合。MEK的抑制剂例如曲美替尼、司美替尼和GDC-0973可以与本公开的化合物或其药学上可接受的盐组合。KIT的抑制剂,包括阿伐普利尼、伊马替尼、舒尼替尼、瑞戈非尼、瑞普替尼(DCC2618)、PLX9486、PLX3397、克瑞拉尼、CDX-0158、CDX-0159。RET的抑制剂包括帕拉西替尼、塞尔帕替尼、阿来替尼、仑伐替尼、卡博替尼、BOS172738(DS-5010)、SL-1001、TPX-0046、司曲替尼(MGCD516)和RXDX-105。Hsp90(例如,坦螺旋霉素)、细胞周期蛋白依赖性激酶(例如,帕博西尼)、PARP(例如,奥拉帕尼)和Pim激酶(LGH447、INCB053914和SGI-1776)的抑制剂也可以与本公开的化合物或药学上可接受的盐组合。

[0246] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种用于治疗癌症的药剂组合使用。在一些实施例中,所述药剂是烷化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷化剂的实例包括苯达莫司汀、氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三氮烯、尿嘧啶芥子、甲川氯(chlormethine)、环磷酰胺(CYTOXAN)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基蜜胺、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、达卡巴嗪和替莫唑胺。在一些实施例中,蛋白酶体抑制剂是卡非佐米。在一些实施例中,皮质类固醇是地塞米松(DEX)。

[0247] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种抗癌药物如化疗剂组合施用。示例性的化疗剂包括以下中的任何一种:阿巴瑞克、阿比特龙、阿法替尼、阿柏西普、阿地白介素、阿仑单抗、阿利维A酸、别嘌呤醇、六甲密胺、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿西替尼、阿扎胞苷(azacitidine)、贝伐单抗、贝沙罗汀、巴瑞克替尼、比卡鲁胺、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomibi)、硼替佐米(bortezomib)、布立尼布、布帕尼西、静脉剂型白消安(busulfan intravenous)、口服白消安(busulfanoral)、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡莫司汀、西地尼布、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、克唑替尼、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、达克替尼、更生霉素(dactinomycin)、达肝素钠(dalteparin sodium)、达沙替尼(dasatinib)、放线菌素D、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、脱氧助间型霉素(deoxycoformycin)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛、阿霉素(doxorubicin)、地芬诺酯、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、依库丽单抗(eculizumab)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、表鬼臼毒素(epidophyllotoxin)、表柔比星(epirubicin)、埃罗替尼(erlotinib)、雌氮芥(estrामustine)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、依托泊苷、依西美坦(exemestane)、柠檬酸芬太尼(fentanyl citrate)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(flurouracil)、氟他胺、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、奥佐米星(ozogamicin)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、醋酸组氨瑞林(histrelin acetate)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、艾德拉尼、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素 α 2a、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸(leucovorin)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(meclorothamine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、甲氨喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、光辉霉素、丝裂霉素(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、navelbene、耐昔妥珠单抗、奈拉滨(nelarabine)、来那替尼、尼洛替尼、尼鲁米特、诺非单抗(nofetumomab)、oserelin、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸二钠(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、帕唑帕尼、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他丁(pentostatin)、

pilaralisib、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、波纳替尼、泼尼松、丙卡巴嗪、喹吖啶、雷戈非尼、瑞洛沙芬、利妥昔单抗、鲁索替尼、索拉非尼、链脲菌素、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、他莫昔芬、替加氟、替莫唑胺、替尼泊苷、拓扑替康、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、曲普瑞林、尿嘧啶芥子、戊柔比星、凡德他尼、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他和唑来膦酸盐。

[0248] 其他抗癌剂包括抗体治疗剂,例如曲妥珠单抗(赫赛汀)。

[0249] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以作为单独的药物药剂或与一种或多种抗病毒剂组合施用以用于治疗慢性病毒感染,其中所述组合不引起不可接受的副作用。慢性病毒感染包括但不限于由以下引起的疾病:丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)。寄生虫感染(例如疟疾)也可以通过上述方法来治疗,其中任选地添加已知可治疗寄生虫病症的化合物代替抗病毒剂。

[0250] 预期与本公开的化合物或其药学上可接受的盐组合使用的合适的抗病毒剂可以包括核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其他抗病毒药物。

[0251] 合适的NRTI的实例包括齐多夫定(AZT);去羟肌苷(ddI);扎西他滨(ddC);司他夫定(d4T);拉米夫定(3TC);阿巴卡韦(1592U89);阿德福韦酯[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(BMS-180194);BCH-I0652;恩曲他滨(emitricitabine)[(-)-FTC]; β -L-FD4(也被称为 β -L-D4C并被命名为 β -L-2',3'-dicleoxy-5-氟-胞苷);DAPD,((-)- β -D-2,6-二氨基-嘌呤二氧戊环);和洛德腺苷(FddA)。典型的合适的NNRTI包括奈韦拉平(BI-RG-587);地拉韦定(BHAP,U-90152);依法韦仑(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-吡啶二酮);和(+)-calanolide A(NSC-675451))和B。典型的合适的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(Ro 31-8959);利托那韦(ABT-538);茚地那韦(MK-639);奈非那韦(AG-1343);安普那韦(141W94);拉西那韦(BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1549。其他抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他韦西;和Yissum项目编号11607。

[0252] 当向患者施用多于一种药物药剂时,它们可以同时、分别、顺序或组合施用(例如,对于多于两种药剂)。例如,当与另外的抗癌剂或抗病毒剂一起施用时,所公开的化合物或其药学上可接受的盐可以在相同的药物制剂中同时施用或在单独的药物制剂中同时施用。或者,当与另外的抗癌剂或抗病毒剂一起施用时,所公开的化合物或其药学上可接受的盐可以在不同的时间施用,这取决于另外的抗癌剂或抗病毒剂的给药要求。

[0253] 公开了药物组合物是,所述药物组合物包括一种或多种本文提供的化合物(例如,式I-IV、V(A)-V(C)、VI(A)-VI(C)、VII-IX、VII(A)-IX(A)和X的化合物)或其药学上可接受的盐,以及典型地至少一种附加物质,例如赋形剂、除本公开的治疗剂外的已知治疗剂、及其组合。在一些实施例中,所公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与已知具有靶向上述疾病或障碍的有益活性的其他药剂组合使用。例如,所公开的化合物或其药学上可接受的盐可以单独施用或与一种或多种抗癌剂或抗病毒剂以及这些化合物的药学上可接受的盐组合施用。

[0254] 如本文所使用的,术语“施用(administer/administering/administration等)”是指可用于使得能够将组合物递送到所需生物作用部位的方法。这些方法包含但不限于关节内(在关节中)、静脉内、肌肉内、肿瘤内、皮内、腹膜内、皮下、口服、局部、鞘内、吸入、经皮、直肠等。可以与本文所描述的药剂和方法一起使用的施用技术见于例如Goodman和Gilman,《治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)》,当前版本;培格曼出版社(Pergamon);以及《雷明顿氏药物科学(Remington's, Pharmaceutical Sciences)》(当前版本),宾夕法尼亚州伊斯顿市的马克出版公司(Mack Publishing Co., Easton, Pa.)。

[0255] “受试者”是需要医学治疗的哺乳动物,优选地人,但也可以是兽医治疗的动物,例如伴侣动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,牛、羊、猪、马等)和实验室动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0256] 施用以向受试者提供“有效量”的化合物或其药学上可接受的盐的精确量将取决于施用模式、疾病或病症的类型和严重程度,以及取决于受试者的特征,如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。所属领域的技术人员将能够根据这些和其它因素确定恰当剂量。当与其它治疗剂组合施用时,例如当与抗癌剂或抗病毒剂组合施用时,任何额外治疗剂的“有效量”将取决于所使用的药物的类型。合适的剂量对于批准的治疗剂是已知的,并且可以由本领域技术人员根据受试者的病症、所治疗的病症的类型和按照例如以下使用的本公开的化合物或其药学上可接受的盐的量来调节:在文献中报道和在《医师案头参考(Physician's Desk Reference)》(第57版,2003)中建议的剂量。

[0257] 术语“有效量”意指当向个体施用时产生有益或所需结果的量,所述结果包含临床结果,例如相比于对照抑制、遏制或减少个体的所治疗病状的症状。举例来说,治疗有效量可以单位剂型(例如0.1mg到约50g/天,可替代地1mg到约5g/天;和另外可替代地,10mg到1克/天)给出。

[0258] 特定的施用模式和施用方案将通过主治临床医生考虑病例的细节(例如受试者、疾病、所涉及的疾病状态,特定治疗以及治疗是否为预防性的)进行选择。治疗可以涉及在几天到数月或甚至数年的时间段内每天一次或每天多次或小于每天一次(如每周一次或每月一次等)给药。

[0259] 本公开的药物组合物被配制可与其预定施用途径相容。在实施例中,根据常规程序将组合物调配为适合于向人类静脉内、皮下、肌肉内、口服、鼻内或局部施用的药物组合物。在优选的实施例中,药物组合物被调配成用于静脉内施用。

[0260] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载剂”是指有助于调配和/或向受试者施用活性剂和/或有助于受试者吸收的物质,并且所述物质可以被包含在本公开的组合物中而不会对受试者引起显著不良的毒理学作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包含水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏(Ringer's)液、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和着色剂等。此类制剂可以进行灭菌,并且如果期望的话,可以与不与本文所提供的化合物有害地反应或干扰其活性的助剂混合,所述助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色物质和/或芳香族物质等。所属领域的技术人员将认识到,其它药

物赋形剂适合与所公开化合物一起使用。

[0261] 一般合成方法和中间体

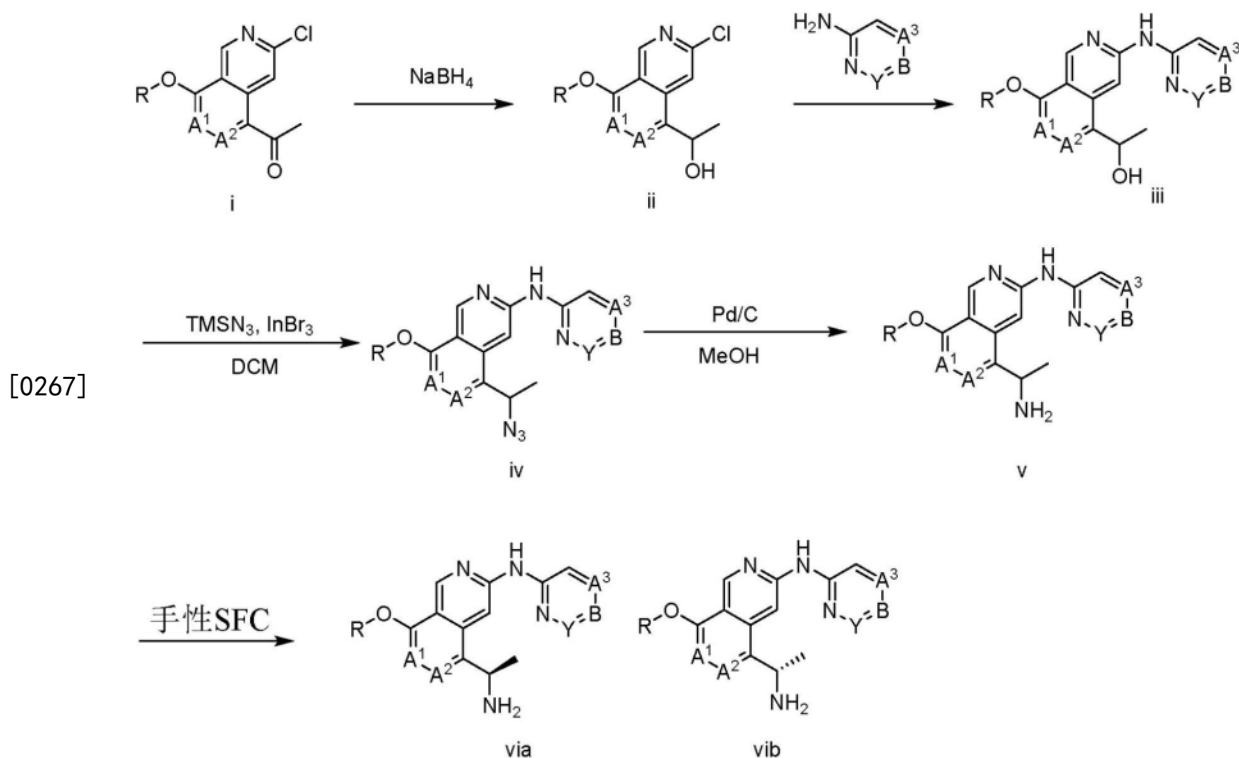
[0262] 本公开的化合物,包括其盐和N-氧化物,可以使用本领域普通技术人员已知的有机合成技术和/或通过参考下文所示的方案和合成实例来制备。以下方案是旨在提供与制备本公开的化合物有关的一般指导的合成方案。本领域技术人员将理解,可以使用有机化学的一般知识来修改或优化方案中所示的制剂以制备本公开的各种化合物。

[0263] 用于制备本公开的化合物的反应可以在有机合成领域的技术人员可以容易选择的合适溶剂中进行。合适的溶剂可以在反应进行的温度(例如,温度范围可以从溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度)下与起始材料(反应物)、中间体或产物基本上不反应。给定的反应可以在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据特定的反应步骤,技术人员可以选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

[0264] 本公开化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以容易地确定保护和脱保护的需要以及适当保护基团的选择。保护基团的化学性质可以见于例如Wuts和Greene的《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis),第5版,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons):新泽西(New Jersey)(2014),其通过引用以其整体并入本文。

[0265] 可以根据本领域已知的任何合适的方法对反应进行监测。例如,可通过以下方法来监测产物形成:光谱手段,如核磁共振(NMR)光谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外(IR)光谱法、分光光度法(例如,紫外-可见光)和质谱分析法(MS);或色谱方法,如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)。

[0266] 方案1

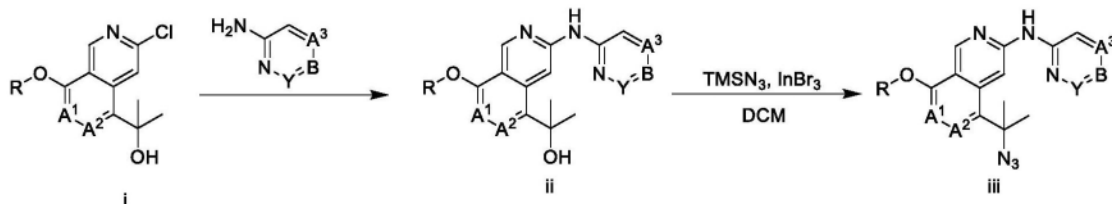


[0268] 方案1显示了用于制备式**via**和**vib**的化合物的合成方案。

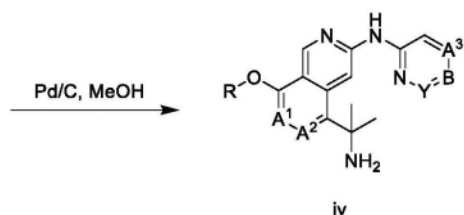
[0269] 在方案1中,R的定义是如针对本公开的实施例所描述的R⁶。

[0270] 8-烷氧基-2,7-萘啶甲基酮i (参见用于制备i的方案3) 可以在甲醇中用硼氢化钠还原以得到ii。醇ii可以在Pd催化的偶联条件下与苯胺偶联以得到iii。苯甲醇iii可以用在二氯甲烷中的TMSN₃和溴化铟处理,以得到相应的叠氮化物中间体iv。叠氮化物iv可以在典型的氢化条件下例如Pd和H₂被还原以得到胺v。外消旋胺v上的手性SFC可以产生所需的异构体via和vib(任意指定),它们是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0271] 方案2



[0272]

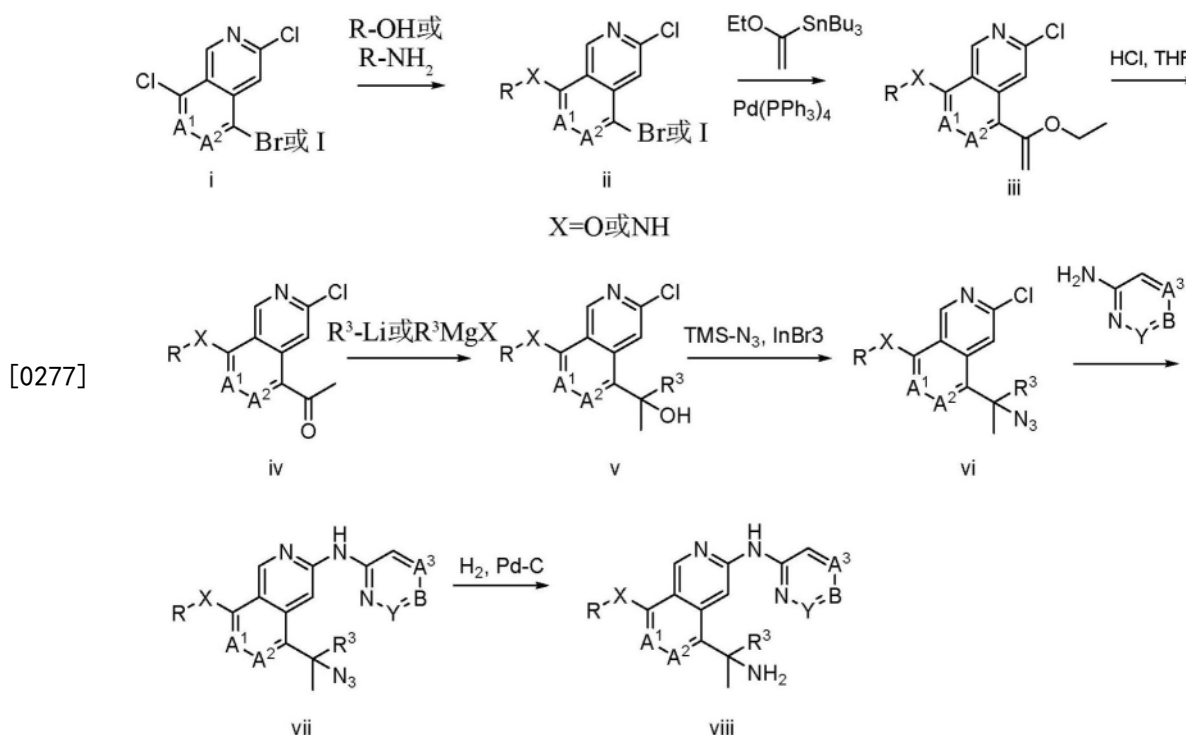


[0273] 方案2显示了用于制备式iv的化合物的合成方案。

[0274] 在方案2中,R的定义是如针对本公开的实施例所描述的R⁶或R⁷。方案2中的其他变量如针对本公开的实施例所述。

[0275] 8-烷氧基取代的2,7-萘啶苄醇中间体i (参见用于制备i的方案3) 可以在Pd催化的偶联条件下与苯胺偶联,以得到ii。化合物ii可以用在二氯甲烷中的TMSN₃和溴化铟处理以产生相应的叠氮化物中间体iii。叠氮化物iii可以在典型的氢化条件例如Pd和H₂下被还原以产生胺iv,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0276] 方案3

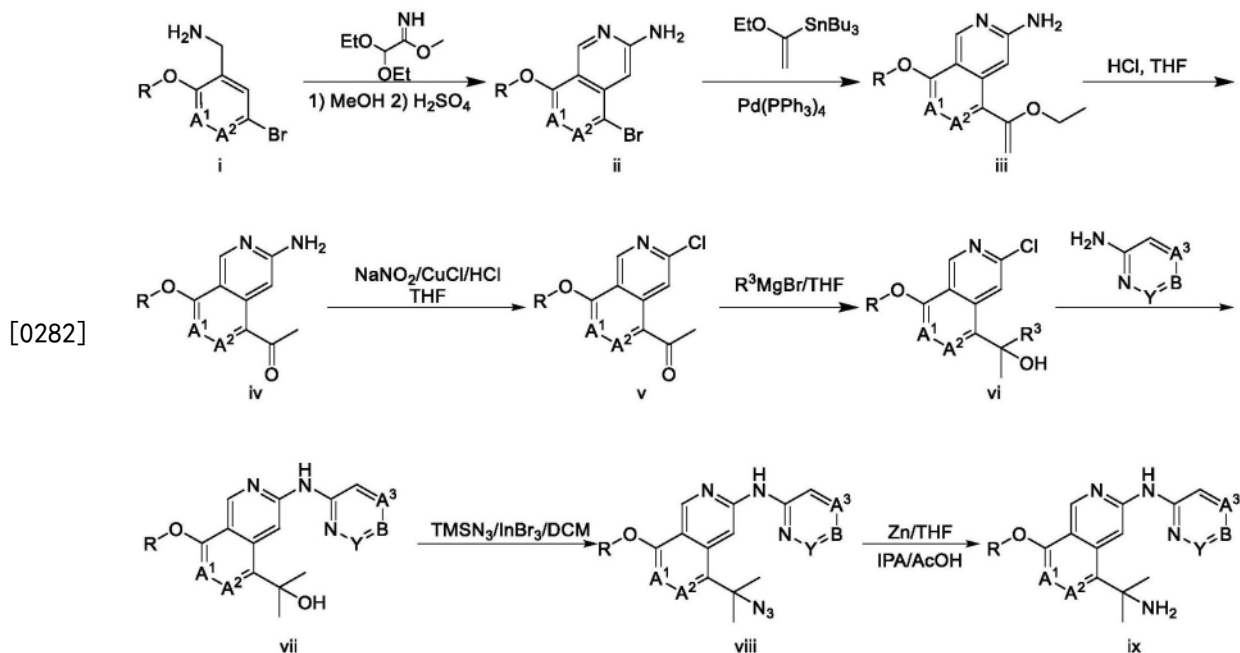


[0278] 方案3显示了用于制备式viii的化合物的合成方案。

[0279] 在方案3中,R的定义是如针对本公开的实施例所描述的 R^6 或 R^7 ,并且X是O或N。其他变量如针对本公开的实施例所述。

[0280] 可以用醇或胺处理三卤素中间体i (参见用于合成中间体i的常见中间体中的中间体31),以产生中间体ii。中间体ii可以与三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷进行Stille偶联以产生iii。在酸性条件下,iii可以被转化为甲基酮iv。随后加入烷基锂或烷基溴化镁可以产生中间体v。化合物v可以用在二氯甲烷中的 TMSN_3 和溴化铟处理,以得到相应的叠氮化物中间体vi。叠氮化物vi可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以产生vii。化合物vii可以在典型的氢化条件例如Pd和 H_2 下被还原以产生胺viii,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。最终的胺viii可以使用色谱法分离成异构体。

[0281] 方案4

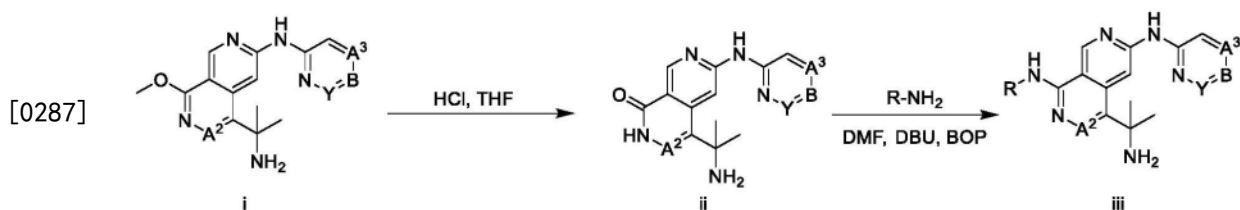


[0283] 方案4显示了用于制备式ix的化合物的合成方案。

[0284] 在方案4中,R的定义是如针对本公开的实施例所描述的R⁶。方案4中的其他变量如针对本公开的实施例所述。

[0285] 苄胺i可以与2,2-二乙氧基乙酰亚胺酸甲酯缩合以得到2-氨基喹啉中间体ii。中间体ii可以与三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷进行Stille偶联以产生iii。在酸性条件下,iii可以被转化为甲基酮iv。可以使用亚硝酸钠和氯化亚铜将2-氨基喹啉iv重氮化为2-氯喹啉v。随后加入烷基溴化镁可以产生中间体vi。化合物vi可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以产生vii。中间体vii可以用在二氯甲烷中的TMSN₃和溴化铟处理,以得到相应的叠氮化物中间体viii。叠氮化物viii可以在典型的氢化条件例如Pd和H₂下被还原以产生胺ix,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0286] 方案5

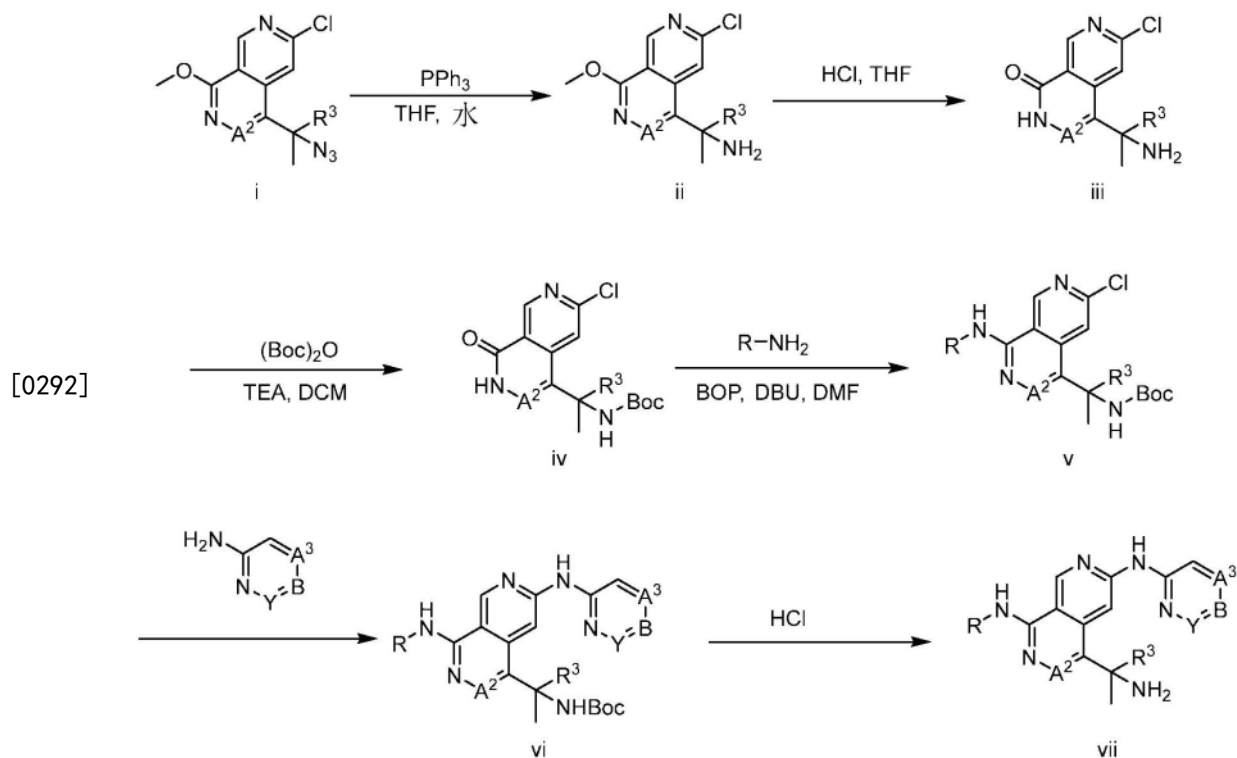


[0288] 方案5显示了用于制备式iii的化合物的合成方案。

[0289] 在方案5中,R的定义是如针对本公开的实施例所述的R⁷。方案5中的其他变量如针对本公开的实施例所述。

[0290] 中间体i(参见用于制备中间体i的方案3)可以在酸性条件下被转化为吡啶酮ii。化合物ii可以使用偶联剂如在DMF中的BOP和DBU与烷基胺偶联,以得到化合物iii,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0291] 方案6

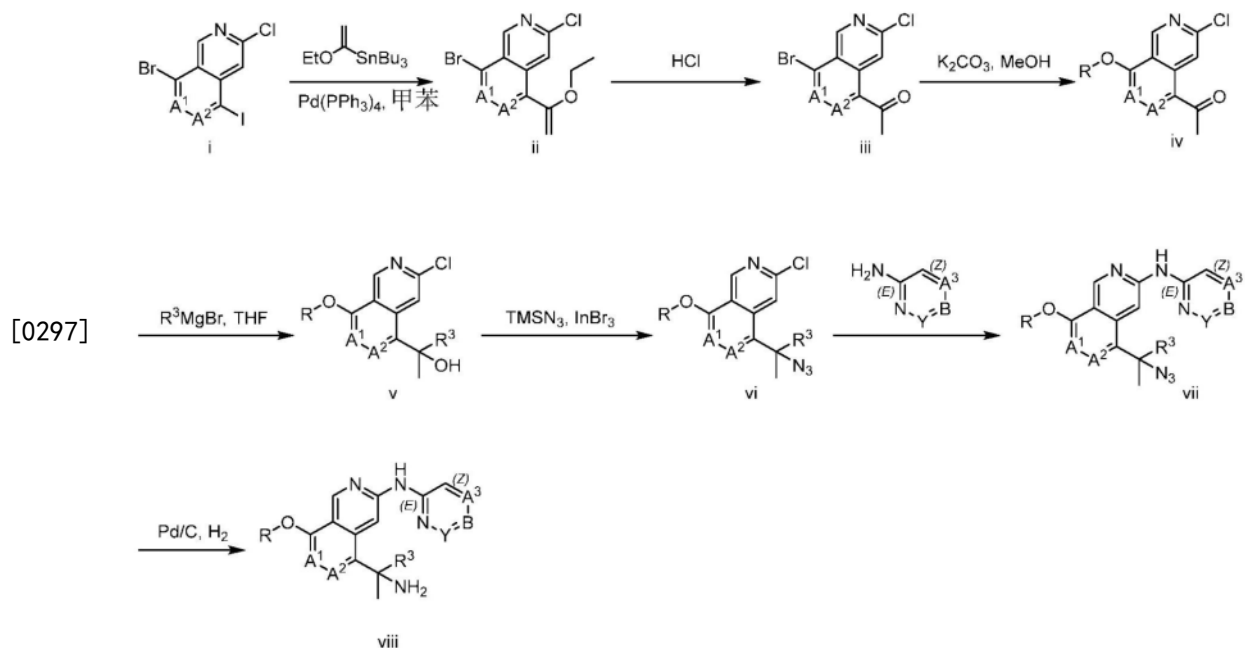


[0293] 方案6显示了用于制备式vii的化合物的合成方案。

[0294] 在方案6中,R的定义是如针对本公开的实施例所述的 R^7 。方案6中的其他变量如针对本公开的实施例所述。

[0295] 中间体i (参见用于制备i的方案3) 可以在施陶丁格 (Staudinger) 反应条件下使用三苯基膦和水还原,以得到胺ii。可以在酸性条件下进行向吡啶酮iii的转化。随后可以用Boc-酸酐和TEA对苄胺进行保护,以得到中间体iv。化合物iv可以使用在DMF中的偶联剂BOP与烷基胺偶联,以得到v。化合物v可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联,以得到vi。可以使用HCl或其他酸性条件将Boc基团脱保护以得到胺vii,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

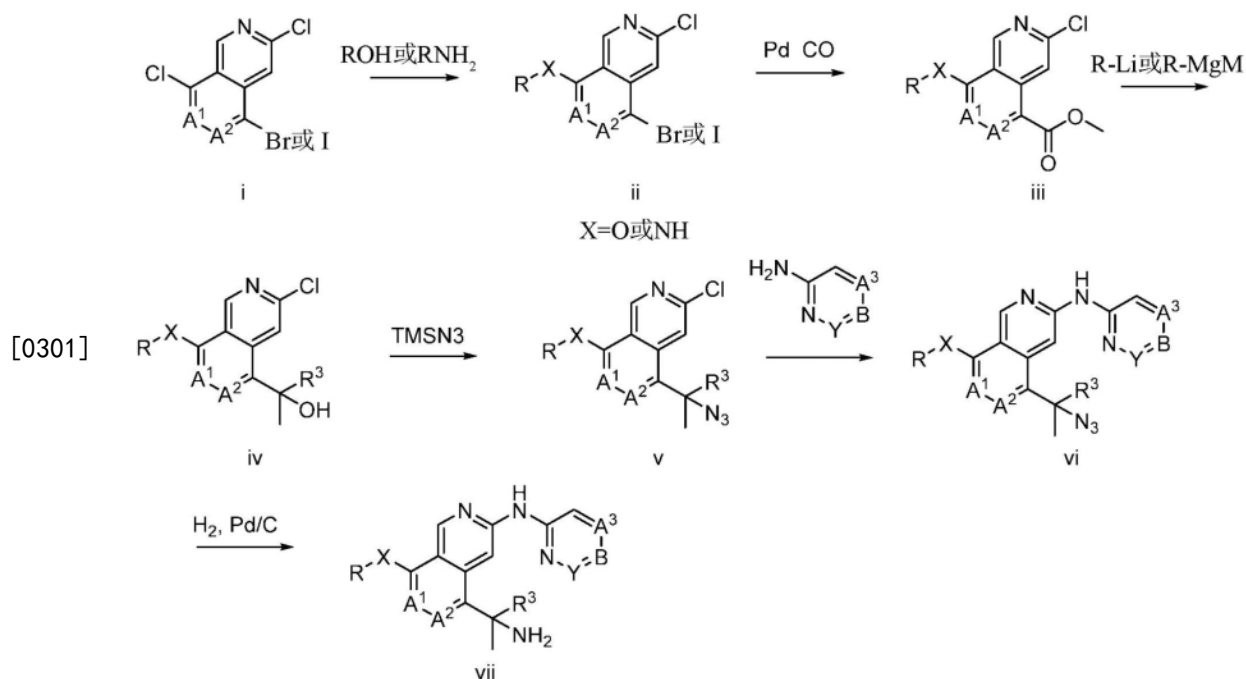
[0296] 方案7



[0298] 方案7显示了用于制备式viii的化合物的合成方案。

[0299] 三卤素中间体i (参见用于合成中间体i的常见中间体中的中间体32) 可以与三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷进行Stille偶联,以得到ii。在酸性条件下,ii可以被转化为甲基酮iii。化合物iii可以使用在甲醇中的碳酸钾用醇处理以产生中间体iv。随后加入烷基溴化镁可以产生中间体v。化合物v可以用在二氯甲烷中的TMSN₃和溴化铟处理,以得到相应的叠氮化物中间体vi。叠氮化物vi可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以产生vii。化合物vii可以在典型的氢化条件例如Pd和H₂下被还原以产生胺viii,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0300] 方案8

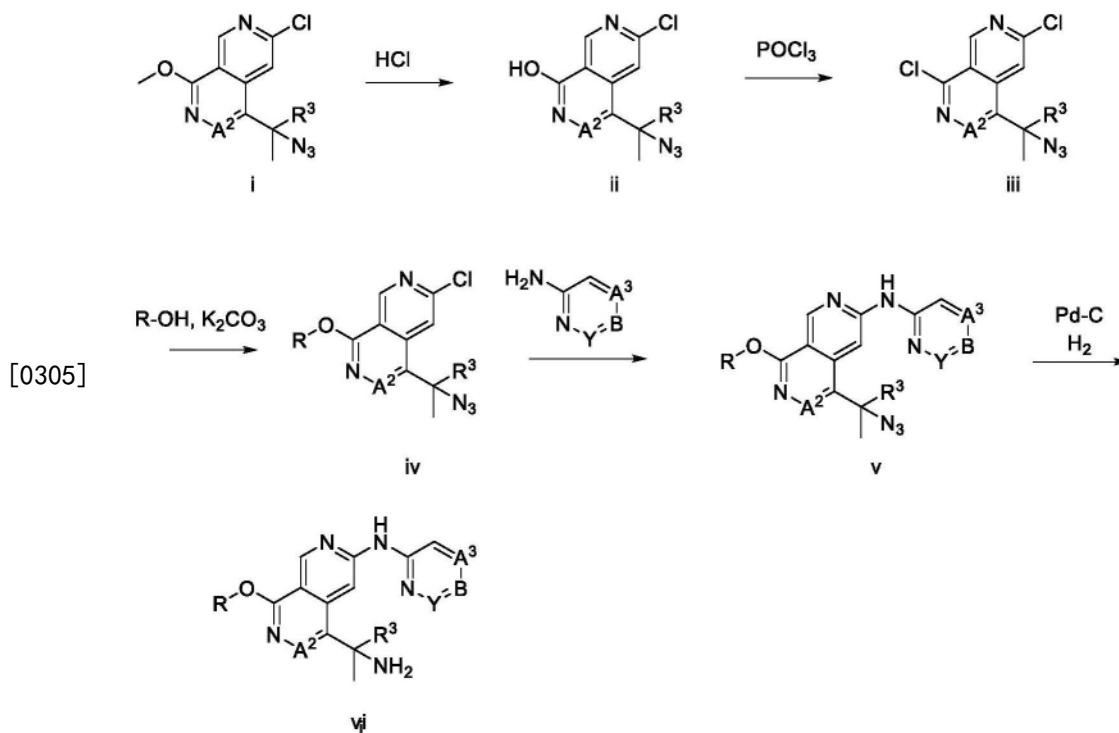


[0302] 方案8显示了用于制备式vii的化合物的合成方案。

[0303] 可以用醇或胺处理三卤素中间体i (参见用于合成中间体i的常见中间体中的中间

体31),以产生中间体ii。中间体ii可以进行Pd催化的羰基化以产生iii。随后加入烷基锂或烷基溴化镁可以产生中间体iv。化合物iv可以用在二氯甲烷的TMSN₃和溴化铟处理以产生相应的叠氮化物中间体v。叠氮化物v可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以产生vi。化合物vi可以在典型的氢化条件例如Pd和H₂下被还原以产生胺vii,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

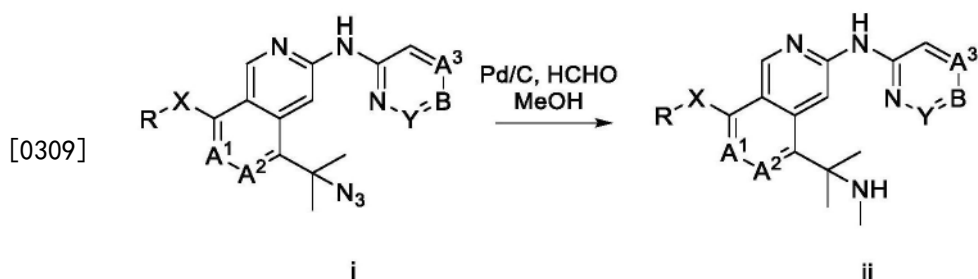
[0304] 方案9



[0306] 方案9显示了用于制备式vi的化合物的合成方案。

[0307] 中间体i (参见用于制备i的方案3) 可以在酸性条件下转化为吡啶酮ii。中间体ii可以用POCl₃处理以得到化合物iii,其随后使用碳酸钾与醇例如氧杂环丁烷-3-醇、环丁醇、甲基氧杂环丁烷-3-醇反应以得到8-烷氧基中间体iv。化合物iv可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以得到v。化合物v可以在典型的氢化条件例如Pd和H₂下被还原以产生胺vi,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

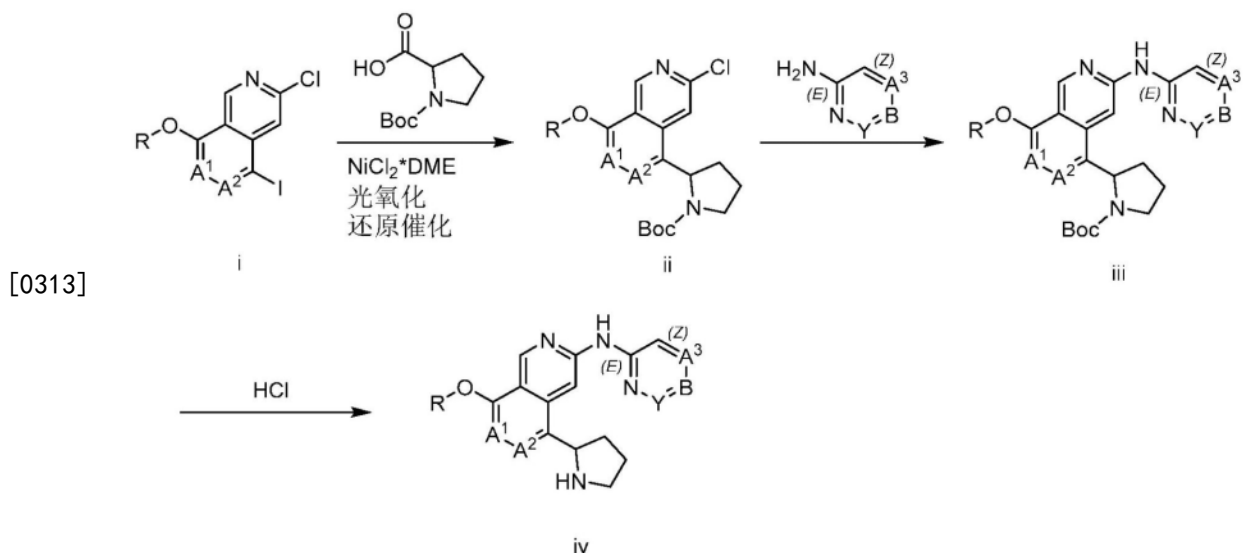
[0308] 方案10



[0310] 方案10显示了用于制备式ii的化合物的合成方案。

[0311] 中间体i (参见用于制备中间体i的方案3) 可以在用Pd/C和H₂一锅法还原下,然后在MeOH中的甲醛进行还原胺化被转化为甲胺ii。

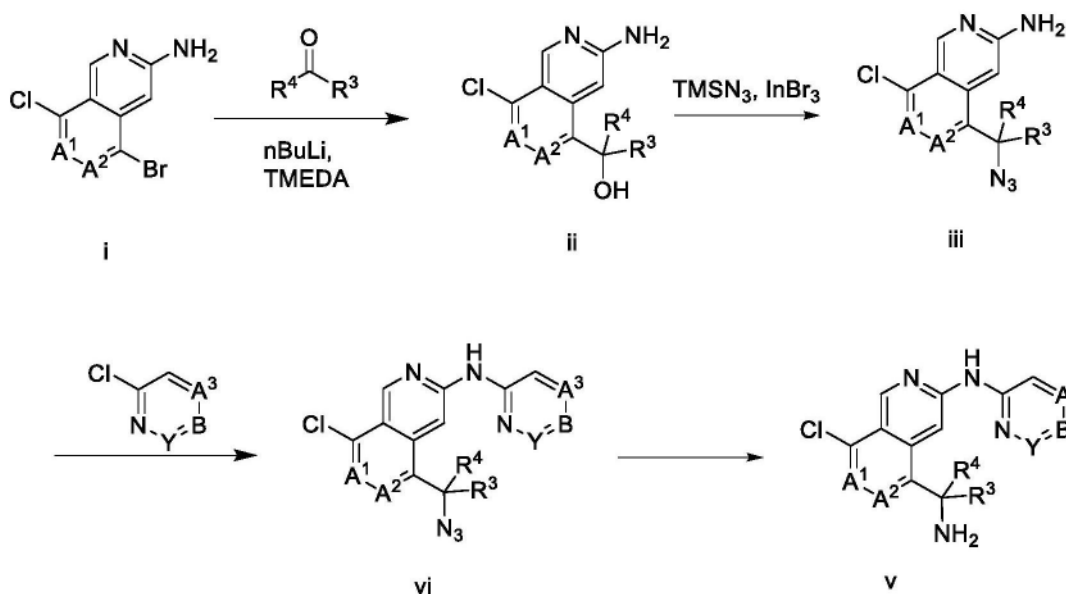
[0312] 方案11



[0314] 方案11显示了用于制备式iv的化合物的合成方案。

[0315] 可以使用光氧化还原催化将中间体i (参见用于制备i的方案3) 与(叔丁氧羰基)脯氨酸偶联,以得到化合物ii。化合物ii可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以得到iii。化合物iii可以在典型的Boc-脱保护条件例如HCl下被脱保护,以得到胺iv,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

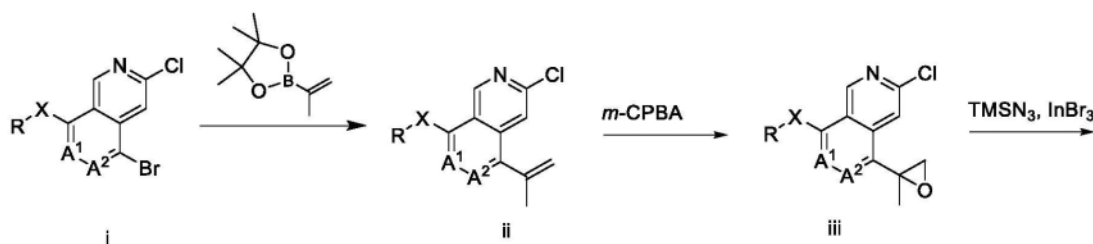
[0316] 方案12



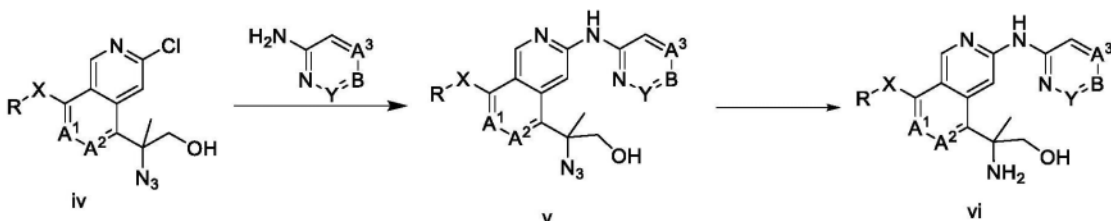
[0318] 方案12显示了用于制备式v的化合物的合成方案。

[0319] 可以用有机锂和酮或醛处理中间体i,以得到化合物ii。化合物ii可以用TMSN3和溴化铟或三氟化硼乙醚处理以得到叠氮化物化合物iii。化合物iii可以在Pd催化的偶联条件下与芳基氯化物偶联以得到iv。化合物iv可以用Zn和乙酸还原以得到胺v,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0320] 方案13

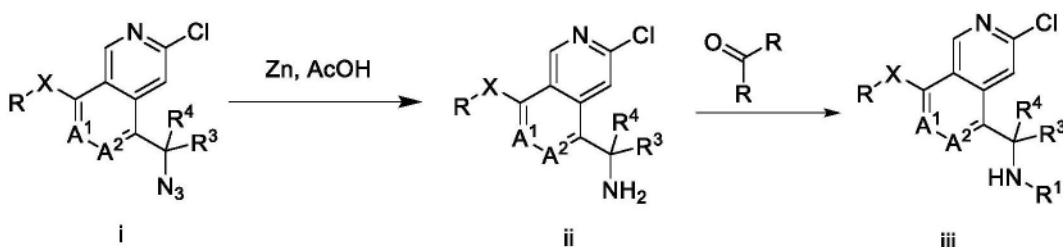


[0321]

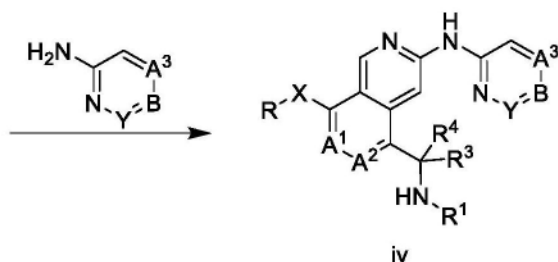


[0322] 方案13显示了用于制备式vi的化合物的合成方案。

[0323] 中间体i可以在Pd催化下与硼酸盐偶联,以得到化合物ii。化合物ii可以用氧化剂如m-CPBA处理,以得到环氧化物化合物iii。化合物iii可以用TMSN3和溴化铟或三氟化硼乙醚处理以得到叠氮化物化合物iv。化合物iv可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以得到v。化合物v可以在Pd催化的条件下用氢还原以得到胺vi,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0324] 方案14

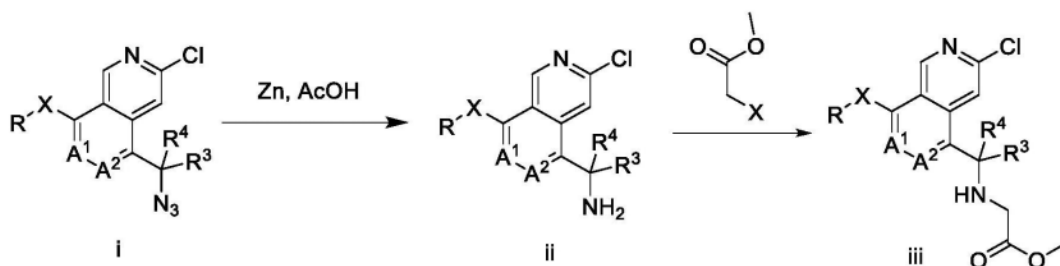
[0325]



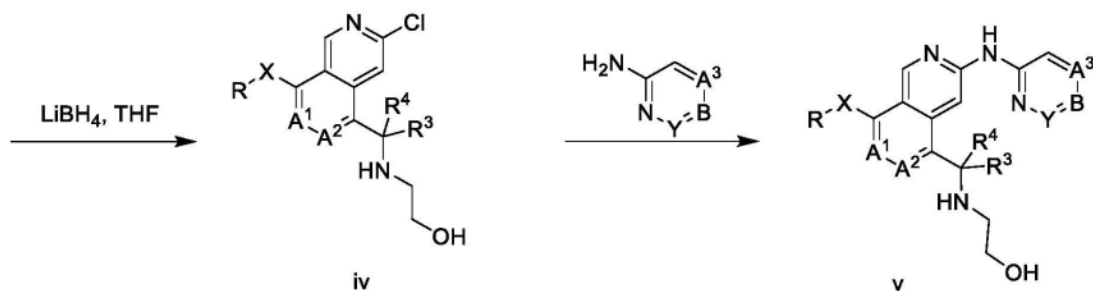
[0326] 方案14显示了用于制备式iv的化合物的合成方案。

[0327] 中间体i可以用Zn和乙酸胺化合物ii还原。化合物ii可以在还原胺化条件例如氰基硼氢化钠上用酮例如氧杂环丁烷-3-酮或醛处理,以得到取代的胺化合物iii。化合物iii可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联,以得到iv,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0328] 方案15



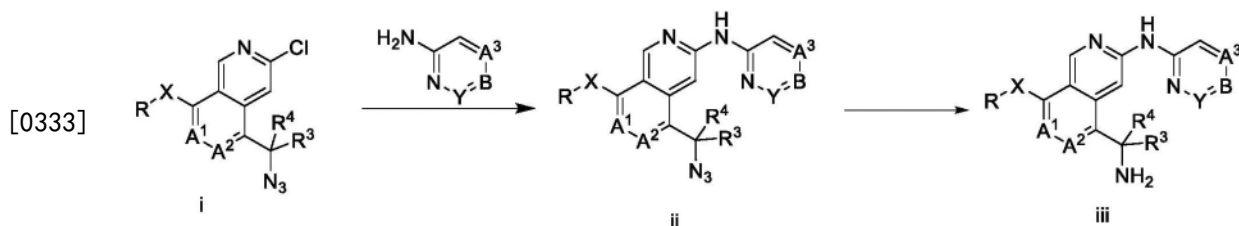
[0329]



[0330] 方案15显示了用于制备式v的化合物的合成方案。

[0331] 中间体i可以用Zn和乙酸胺化合物ii还原。化合物ii可以用卤代乙酸酯化合物例如溴乙酸甲酯取代的胺化合物iii处理。化合物iii可以用LiBH₄还原以得到氨基醇化合物iv。化合物iv可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联以得到v,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

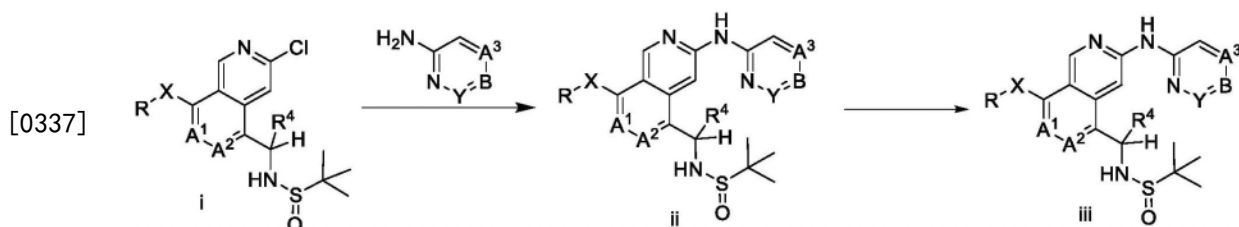
[0332] 方案16



[0334] 方案16显示了用于制备式iii的化合物的合成方案。

[0335] 中间体i可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联,以得到ii。化合物ii可以在Pd催化的条件下用氢还原以得到胺iii,其是本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0336] 方案17



[0338] 方案17显示了用于制备式vi的化合物的合成方案。

[0339] 中间体i可以在Pd催化的偶联条件下与芳基胺偶联,以得到ii。化合物ii可在酸性条件如HCl下脱保护以得到胺iii,其为本文所述的MAP4K1抑制剂的实例。

[0340] 以下实例旨在说明性,并且不意味着以任何方式是限制性的。

[0341] 范例

[0342]	缩写	
[0343]	BOP	(1H-苯并三唑-1-基氧基)[三(二甲基氨基)]磷六氟磷酸盐
[0344]	C	摄氏度
[0345]	DAST	二乙基氨基三氟化硫
[0346]	DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0347]	DCM	二氯乙烷
[0348]	DCM	二氯甲烷
[0349]	DEA	二乙胺
[0350]	DIPEA	二异丙胺
[0351]	DMF	二甲基甲酰胺
[0352]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0353]	DMB	3,3-二甲基-1-丁醇
[0354]	DMSO	二甲基亚砷
[0355]	EA	乙酸乙酯
[0356]	EtOH	乙醇;
[0357]	h	小时
[0358]	HPLC	高效液相色谱法
[0359]	IC50	抑制浓度50%
[0360]	IPA	异丙醇
[0361]	min	分钟
[0362]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0363]	MeCN	乙腈
[0364]	MeOH	甲醇
[0365]	NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
[0366]	PE	石油醚
[0367]	rt	室温
[0368]	TEA	三乙胺
[0369]	THF	四氢呋喃
[0370]	TFA	三氟乙酸

[0371] LC-MS:除非另有说明,否则所有液相色谱法-质谱法(LC-MS)数据(针对纯度和特性分析的样品)用Agilent型号-1260LC系统,使用Agilent型号6120质谱仪,利用装备有Agilent P或oshel 120(EC-C18,2.7 μ m粒径,3.0x50 mm尺寸)反相柱(在22.4℃下)的ES-API电离获得。流动相由在水中的溶剂0.1%甲酸和在MeCN中的0.1%甲酸的混合物组成。利用在4分钟的过程中从95%含水/5%有机至5%含水/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在1mL/min。

[0372] 制备型LC-MS:制备型HPLC是在Shimadzu Discovery VP®制备系统上进行,所述制备系统配备有Luna 5u C18(2)100A,AXIA填充的250x 21.2mm反相柱(在22.4℃下)。流动相由在水中的溶剂0.1%甲酸和在MeCN中的0.1%甲酸的混合物组成。利用在25分钟的过程中从95%含水/5%有机至5%含水/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在20mL/min。在

Biotage Initiator微波单元中进行在微波中进行的反应。

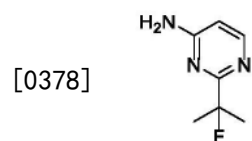
[0373] 硅胶色谱法:在Teledyne Isco CombiFlash® Rf单元或Biotage® Isolera Four单元上进行硅胶色谱法。

[0374] 质子NMR:除非另有说明,否则所有¹H NMR谱均是用Varian 400MHz Unity Inova400MHz NMR仪器(采集时间=3.5秒,具有1秒延迟;16至64次扫描)获得。在表征的情况下,所有质子均在DMSO-d₆溶剂中以相对于残DMSO(2.50ppm)的百万分率(ppm)报告。

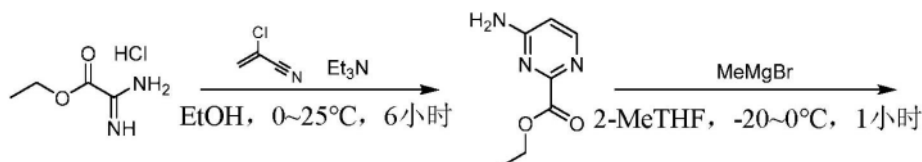
[0375] 本领域普通技术人员将认识到梯度、柱长和流速是可以修改的,并且一些条件可能比其他条件更适合于化合物表征,这取决于被分析的化学物种。

[0376] 中间体的合成

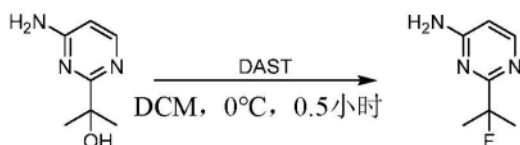
[0377] I. 芳基胺中间体的合成



[0379] 中间体1:2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-胺



[0380]



[0381] 步骤1:4-氨基嘧啶-2-甲酸乙酯

[0382] 在0℃下,将三乙胺(285g,2.81mol,2.00当量)滴加到在EtOH(1.8L)中的2-氨基-2-亚氨基乙酸乙酯盐酸盐(215g,1.41mol,1.00当量)和2-氯丙-2-烯腈(112mL,1.41mol,1.00当量)的溶液中。允许混合物升温至25℃并在25℃下搅拌6小时。浓缩反应混合物并将残余物在水(10.0L)和EA(5.0L)之间分配。分离各层,并且用EtOAc(5.0L x 2)提取水层。合并有机层并用Na₂SO₄干燥。过滤干燥的溶液,并且浓缩滤液,以得到作为深棕色固体的标题化合物(270g,粗品)。

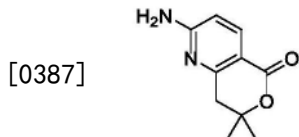
[0383] 步骤2:2-(4-氨基嘧啶-2-基)丙-2-醇

[0384] 在-20℃下,将甲基溴化镁(900mL,3.0M,5.0当量)添加到在2-Me THF(1.00L)中的4-氨基嘧啶-2-甲酸乙酯(90.0g,538mmol,1.00当量)的溶液中。允许反应混合物升温至0℃并在该温度下搅拌1小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液(10.0L)稀释,并且水层用EA(3.0L x 4)提取。合并有机层并用Na₂SO₄干燥,并且过滤干燥的溶液。将滤液浓缩,以得到作为深棕色固体的标题化合物(50g,粗品)。

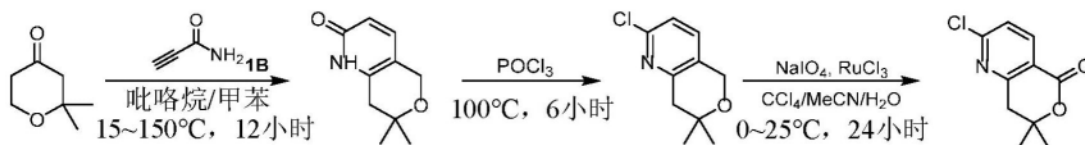
[0385] 步骤3:2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-胺

[0386] 在0℃下,将DAST(414mL,3.13mol,10.0当量)添加到在DCM(1.30L)中的2-(4-氨基嘧啶-2-基)丙-2-醇(48.0g,313mmol,1.00当量)的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌0.5

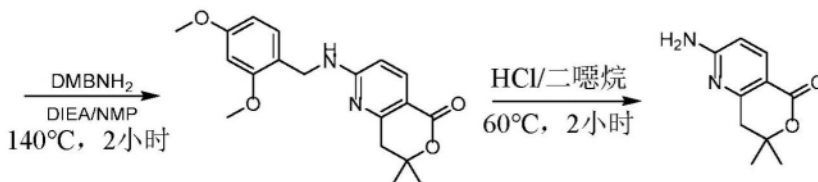
小时,然后用水(4.50L)稀释。用氢氧化钠水溶液(0.50L)和碳酸钠溶液(200mL)将反应混合物调节至pH=7~8,然后用EA(2.00L x 3)提取。合并有机层并用 Na_2SO_4 干燥,并且过滤干燥的溶液并浓缩。残余物通过rp-HPLC(中性条件)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(13.0g)。 ^1H NMR(400MHz DMSO- d_6) δ 8.05-8.07(d, J=5.6Hz), 6.93(s, 1H), 6.32-6.33(d, J=5.6Hz, 1H), 1.63(s, 3H), 1.58(s, 3H)。



[0388] 中间体2:2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



[0389]



[0390] 步骤1:7,7-二甲基-1,5,7,8-四氢-2H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-酮

[0391] 用迪安-斯达克榻分水器将在甲苯(4.00L)中的2,2-二甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(500g, 3.90mol, 1.00当量)和吡咯烷(391mL, 4.68mol, 1.20当量)的混合物加热至145°C持续2小时。从迪安-斯达克榻分水器中除去水层(约16mL),并将反应混合物冷却至15°C。在冷却后,加入丙-2-炔酰胺(539g, 7.80mol, 2.00当量)并将反应混合物加热至150°C。将反应混合物在150°C加热持续10小时,然后冷却至环境温度。过滤冷却的反应混合物,并且在减压下浓缩滤液,以得到残余物。残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(10%甲醇-二氯甲烷)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(560g, 62%产率)。

[0392] 步骤2:2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶

[0393] 将在 POCl_3 (350mL, 3.77mol, 9.64当量)中的7,7-二甲基-1,5,7,8-四氢-2H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-酮(500g, 2.23mol, 1当量)的溶液加热至100°C持续6小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并在真空下浓缩。将残余物倒在冰水(1.00L)上。用EA(750mL x 2)提取混合物。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到作为棕色油状物的标题化合物(363g, 82.2%产率)。

[0394] 步骤3:2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0395] 将在水(1.20L)中的 NaIO_4 (487g, 2.28mol, 3.00当量)的溶液添加到在MeCN(50.0mL)和 CCl_4 (2.70L)中的2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶(150g, 759mmol, 1.00当量)的混合物中。将混合物冷却至0°C,然后加入 RuCl_3 (11.0g, 53.1mmol, 0.07当量)。将反应混合物在0°C下搅拌0.5小时,然后升温至20°C持续11.5小时。加入饱和亚硫酸钠水溶液(1.00L),并且过滤混合物。滤液用EA(500mL x 3)提取,并且合并有机层。合并的有机层用盐水(1.00L)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的标题

化合物 (132g, 624mmol, 82.1% 产率)。

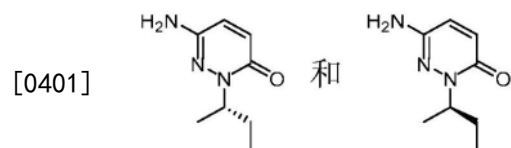
[0396] 步骤4: 2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0397] 在环境温度下, 将(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(160g, 957mmol, 1.50当量)添加到在NMP(1.08L)中的2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

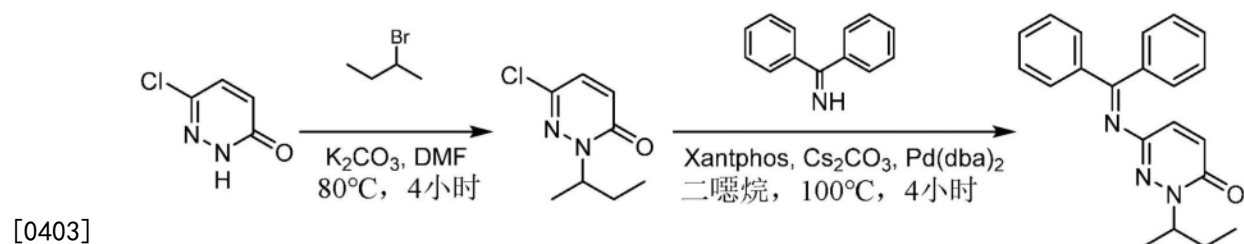
[0398] (135g, 638mmol, 1.00当量)和DIPEA(222mL, 1.28mol, 2.00当量)的溶液中。将反应混合物加热至140℃持续2小时, 然后冷却至环境温度。将反应混合物在水(700mL)和EA之间分配。分离各层, 并用EA(500mL x 3)进一步提取水层。合并有机层并用盐水(400mL x 3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色固体的标题化合物(160g)。粗产物被直接用于下一步骤。

[0399] 步骤5: 2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

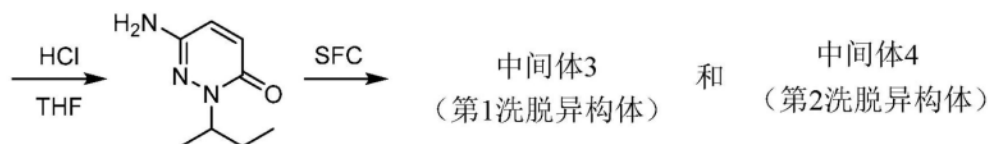
[0400] 在20℃下, 将HCl(在二噁烷中的4.0M, 1.20L, 11.0当量)添加到2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(150g, 438mmol, 1.00当量)中。将反应混合物加热至60℃持续2小时, 然后冷却至环境温度并在真空下浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO₃水溶液(1.00L)中并用EA(500mL x 4)提取。合并的有机层用盐水(500x2)洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物溶解在EA(300mL)中并逐滴加入石油醚(150mL)以得到黄色浆料。过滤并收集固体, 以得到作为黄色固体的标题化合物(52.0g, 60.9% 产率)。MS(ES⁺)C₁₀H₁₂N₂O₂要求: 192, 实测: 193[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 6.98(s, 2H), 6.39(d, J=8.8Hz, 1H), 2.89(s, 2H), 1.37(s, 6H)。



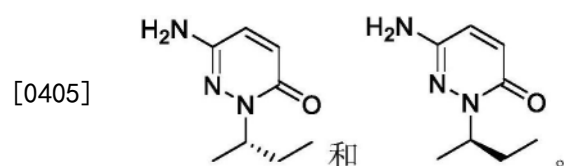
[0402] 中间体3和4: (S)-6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮



[0403]



[0404] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:



[0406] 步骤1: 2-(仲丁基)-6-氯哒嗪-3(2H)-酮

[0407] 将碳酸钾(15.6g, 113mmol, 3.05当量)添加到在DMF(80mL)中的6-氯哒嗪-3(2H)-酮(5.00g, 38.3mmol, 1.00当量)和2-溴丁烷(5.17g, 37.7mmol, 0.98当量)的溶液中。将混合物在80℃下搅拌4小时, 然后冷却至环境温度。冷却的反应混合物在水和二氯甲烷之间分配, 并且分离各层。水层进一步用二氯甲烷(200mL×2)提取, 并且合并各层。合并的有机层用盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤干燥的溶液, 并且在减压下浓缩滤液, 以得到作为黄色油状物的标题化合物(5.90g, 粗品), 其被直接用于下一步。

[0408] 步骤2: 2-(仲丁基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮

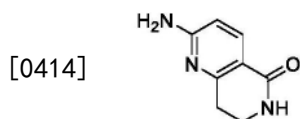
[0409] 将XantPhos(3.53g, 6.11mmol, 0.200当量)、Pd(dba)₂(1.76g, 3.05mmol, 0.100当量)和碳酸铯(24.9g, 76.4mmol, 2.50当量)加入到在二噁烷(80mL)中的2-(仲丁基)-6-氯哒嗪-3(2H)-酮(5.70g, 30.5mmol, 1.00当量)和二苯基甲烷亚胺(6.09g, 33.6mmol, 1.10当量)的溶液中。将混合物脱气并用N₂吹扫三次, 然后加热至100℃持续4小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用水稀释并用EA提取三次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 0%至67% EA-石油醚)纯化, 以得到作为黄色油状物的标题化合物(1.80g, 18%产率)。

[0410] 步骤3: 6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮

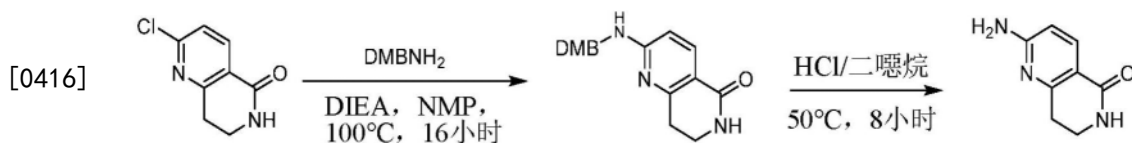
[0411] 在25℃下, 将HCl(水溶液, 6M, 2.01mL)添加到在四氢呋喃(100mL)中的2-(仲丁基)-6-((二苯基亚甲基)氨基)哒嗪-3(2H)-酮(0.80g, 2.4mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(100mL)稀释, 并且用DCM(50mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 0%至100% EA-石油醚)纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物(190mg, 47%产率)。MS(ES+)C₈H₁₃N₃O要求: 167, 实测: 168[M+H]⁺。

[0412] 步骤4: (S)-6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮和(R)-6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮

[0413] 6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮(190mg, 1.14mmol)通过SFC分离(柱: DAICEL CHIRALPAK IC(250mm×30mm, 5μm); 流动相: [在MeOH/CO₂中的0.5% DEA]; 梯度: 5%-20%。获得了作为黄色固体的(R或S)-6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮之一(第1洗脱异构体, 中间体3, 60.0mg, 31%), MS(ES+)C₈H₁₃N₃O要求: 167, 实测: 168[M+H]⁺。获得了作为黄色固体的(R或S)-6-氨基-2-(仲丁基)哒嗪-3(2H)-酮之一(第2洗脱异构体, 中间体4, 70.0mg, 37%产率), MS(ES+)C₈H₁₃N₃O要求: 167, 实测: 168[M+H]⁺。



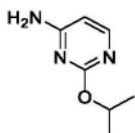
[0415] 中间体5: 2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0417] 步骤1和2: 使用与制备中间体2中步骤4和5所述相同的两步程序, 由2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮来制备2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮。MS(ES+)C₈H₉N₃O要

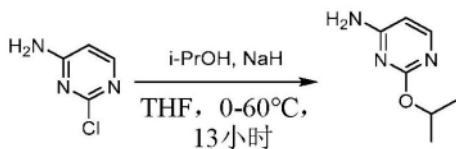
求:163,实测:164[M+H]⁺。

[0418]



[0419] 中间体6:2-异丙氧基嘧啶-4-胺

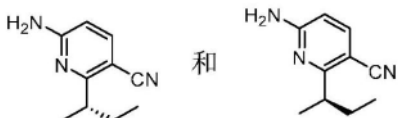
[0420]



[0421] 步骤1:2-异丙氧基嘧啶-4-胺

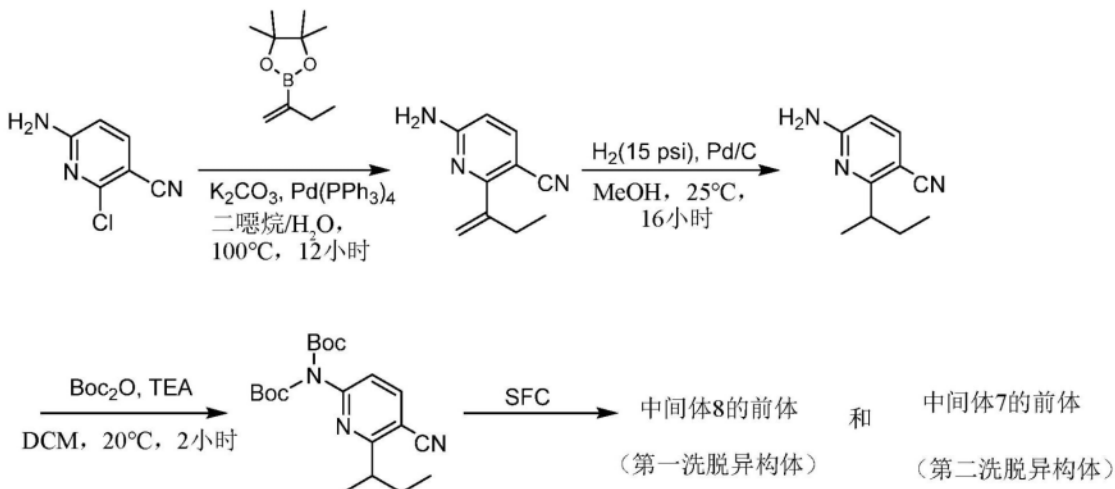
[0422] 在0℃下,将氢化钠(在油中的60%分散体,617mg,15.4mmol,2.00当量)加入到在四氢呋喃(10mL)中的丙-2-醇(696mg,11.6mmol,1.50当量)的混合物中。将混合物在25℃下搅拌1小时,加入2-氯嘧啶-4-胺(1.00g,7.72mmol)并将混合物加热至60℃。在搅拌持续12小时后,将反应混合物冷却至环境温度并通过加入水(20mL)淬灭。用EA(20mL×3)提取淬灭的混合物,并合并各层。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过反相制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-MECN];B%:0%-30%,10分钟)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(140mg,12%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 7.93(d,J=6.0Hz,1H),7.37(s,2H),6.38(d,J=6.0Hz,1H),5.08(td,J=6.4,12.3Hz,1H),1.22(d,J=6.0Hz,6H)。

[0423]



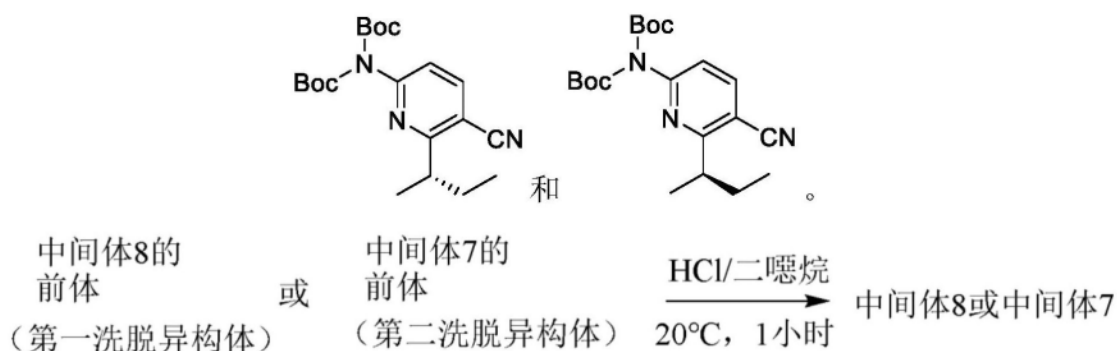
[0424] 中间体7和8:(S)-6-氨基-2-(仲丁基)烟腈和(R)-6-氨基-2-(仲丁基)烟腈

[0425]



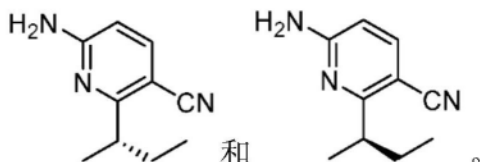
[0426] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:

[0427]



[0428] 其由下面所示的结构之一表示：

[0429]



[0430] 步骤1:6-氨基-2-(丁-1-烯-2-基)烟腈

[0431] 将碳酸钾(3.24g, 23.4mmol, 2.00当量)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.35g, 1.17mmol, 0.10当量)添加到在二噁烷(20mL)和水(4mL)中的6-氨基-2-氯烟腈(1.80g, 11.7mmol, 1.00当量)和2-(丁-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.30g, 12.6mmol, 1.08当量)的混合物中。将混合物在氮气下在 100°C 下搅拌12小时。然后将混合物冷却至环境温度并在水(50mL)和EA(65mL)之间分配。分离各层,并且水层进一步用EA(65mL $\times$ 2)提取。合并各层,并且合并的层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,10%至25%EA-石油醚)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.50g, 63%产率)。

[0432] 步骤2:6-氨基-2-(仲丁基)烟腈

[0433] 将钯碳(10wt%, 300mg, 0.282mmol)添加到在甲醇(50mL)中的6-氨基-2-(丁-1-烯-2-基)烟腈(1.50g, 8.66mmol, 1.00当量)的混合物中。将混合物在氢气气氛(15psi)下在 25°C 下搅拌16小时,然后通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,5%至10%EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(950mg, 63%产率)。

[0434] 步骤3:N-[6-(丁-2-基)-5-氰基吡啶-2-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯

[0435] 将二碳酸二叔丁酯(2.12g, 9.70mmol, 2.00当量)和DMAP(59.3mg, 0.485mmol, 0.100当量)添加到在二氯甲烷(15mL)中的6-氨基-2-(仲丁基)烟腈(850mg, 4.85mmol, 1.00当量)和三乙胺(982mg, 9.70mmol, 2.00当量)的混合物中。将反应混合物在 20°C 下搅拌2小时,然后加入水(20mL),所得的混合物用EA(25mL $\times$ 3)提取。合并有机层并用无水硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,1%至10%EA-石油醚)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(1.15g, 80%产率)。

[0436] 步骤4:N-{6-[(2S)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯和N-{6-[(2R)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯

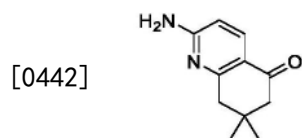
[0437] N-[6-(丁-2-基)-5-氰基吡啶-2-基]-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(950mg, 2.53mmol)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, μ m);流动相:[在含0.5% DEA的CO₂中的IPA梯度]分离;以分别给出两个峰。分离的对映异构体的绝对立体化学是任意指定的。获得作为无色油状物的第1洗脱异构体(340mg, 34%产率)和第2洗脱异构体(400mg, 42%产率)。

[0438] 步骤5: (R或S)-6-氨基-2-(仲丁基)烟腈之一

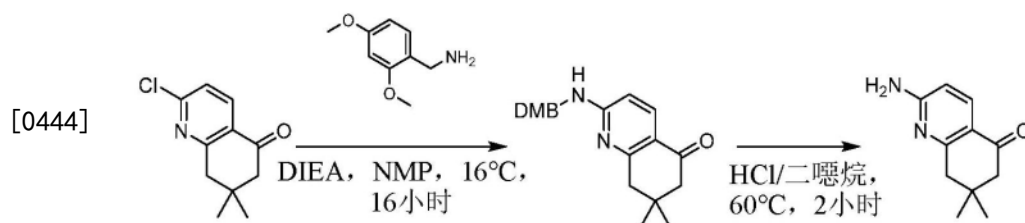
[0439] 将HCl(在二噁烷中的4.0M, 10.0mL)添加到在二噁烷(2mL)中的N-{6-[(2R或S)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(第二洗脱异构体, 400mg, 1.07mmol)之一中。将反应混合物在20℃下搅拌15小时, 然后在饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)和EA(35mL)之间分配。分离各层, 并且水层进一步用EA(35mL $\times$ 2)提取。合并有机层并用无水硫酸钠干燥。将干燥的溶液过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 5%至25% EA-石油醚)纯化, 以得到作为黄色油状物的标题化合物(中间体7, 160mg, 78%产率)。MS(ES⁺)C₁₀H₁₃N₃要求: 175, 实测: 176[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 6.32(d, J=8.4Hz, 1H), 4.87(s, 2H), 3.17-3.08(m, 1H), 1.83-1.71(m, 1H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.24(d, J=6.4Hz, 3H), 0.86(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0440] 步骤6: (R或S)-6-氨基-2-(仲丁基)烟腈中的其余一种

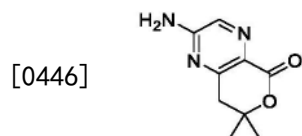
[0441] 使用与步骤5中所述相同的程序, 由N-{6-[(2R或S)-丁-2-基]-5-氰基吡啶-2-基}-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯(第一洗脱异构体)中的其余一种来制备标题化合物(中间体8)。MS(ES⁺)C₁₀H₁₃N₃要求: 175, 实测: 176[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 6.32(d, J=8.4Hz, 1H), 4.87(s, 2H), 3.17-3.08(m, 1H), 1.83-1.71(m, 1H), 1.62-1.54(m, 1H), 1.24(d, J=6.4Hz, 3H), 0.86(t, J=7.2Hz, 3H)。



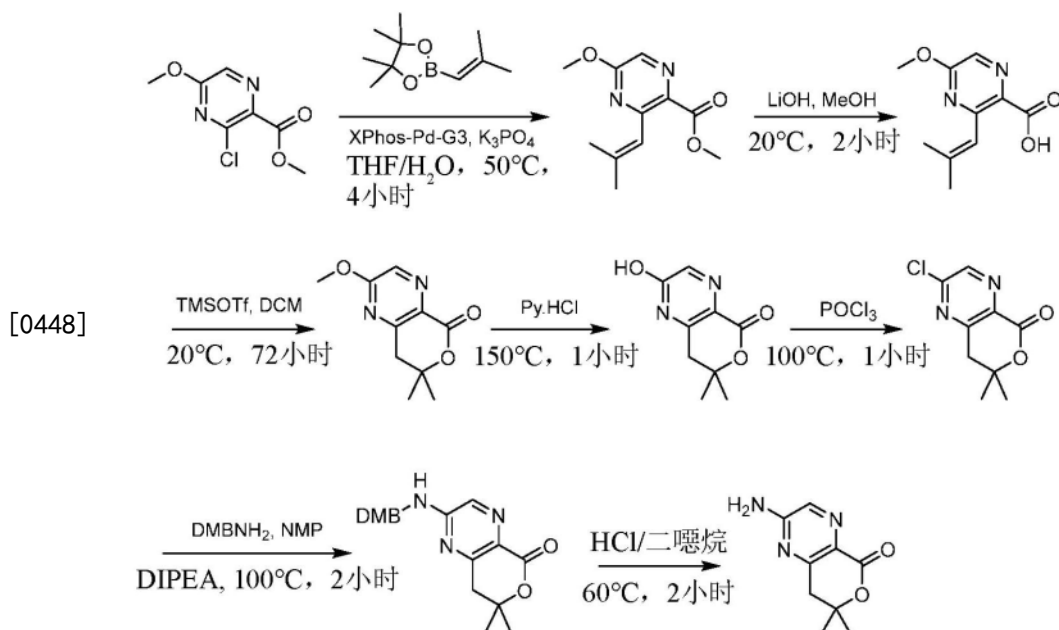
[0443] 中间体9: 2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮



[0445] 步骤1和2: 使用与制备中间体2中的步骤4和5中所述相同的两步程序, 由2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮来制备2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮。MS(ES⁺)C₁₁H₁₄N₂O要求: 190, 实测: 191[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 6.88(s, 2H), 6.34(d, J=8.8Hz, 1H), 2.66(s, 2H), 2.33(s, 2H), 0.99(s, 6H)。



[0447] 中间体10: 2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-5-酮



[0449] 步骤1: 5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯

[0450] 将磷酸钾 (7.23g, 34.1mmol, 2.99当量) 和XPhos (G3预催化剂) (480mg, 568 μ mol, 0.05当量) 加入到在四氢呋喃 (25mL) 和水 (3mL) 中的3-氯-5-甲氧基吡啶-2-甲酸甲酯 (2.30g, 11.4mmol, 1.00当量) 和4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (3.10g, 17.0mmol, 1.49当量) 的混合物中。将反应混合物在氮气下在50 $^\circ$ C下搅拌4小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法 (梯度洗脱, 5%至50%EA-石油醚) 纯化,以得到作为白色固体的标题化合物 (2.00g, 79%产率)。

[0451] 步骤2: 5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-羧酸

[0452] 将LiOH (1.51g, 63.0mmol, 5.00当量) 添加到在甲醇 (50mL) 中的5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-甲酸甲酯 (2.80g, 12.6mmol, 1.00当量) 的混合物中。在20 $^\circ$ C下搅拌反应混合物持续2小时并且用水 (100mL) 稀释。向混合物中加入HCl水溶液 (2N) 直到pH为7,然后用EA (50mL $\times$ 3) 提取混合物。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物 (2.40g, 粗品)。

[0453] 步骤3: 2-甲氧基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-酮

[0454] 将三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯 (19.1mL, 106mmol, 10.0当量) 添加到在DCM (10mL) 中的5-甲氧基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)吡啶-2-羧酸 (2.20g, 10.6mmol) 的混合物中。将反应混合物在20 $^\circ$ C下搅拌72小时,然后缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (80mL) 中。将反应混合物用EA (50mL $\times$ 3) 提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法 (梯度洗脱, 10%至30%EA-石油醚) 纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物 (1.00g, 45%产率)。

[0455] 步骤4: 2-羟基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-酮

[0456] 将在吡啶盐酸盐 (2.78g, 24.0mmol, 5.00当量) 中的2-甲氧基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-酮 (1.00g, 4.80mmol, 1.00当量) 的混合物在150 $^\circ$ C下搅拌1小时。然后将反应混合物倒在水 (60mL) 上并用EA (50mL $\times$ 3) 提取。合并的有机层用无水硫酸钠

干燥,过滤并在真空下浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 10 μ 250mm*80mm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-MECN];B%:0%-7%,6.5分钟)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(600mg,64%产率)。

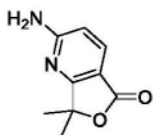
[0457] 步骤5:2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-5-酮

[0458] 将在三氯化磷(3mL)中的2-羟基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-5-酮(100mg,515 μ mol)的混合物在100℃下搅拌1小时。在冷却至环境温度后,将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)中,然后用EA(30mL $\times$ 3)提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法纯化(梯度洗脱,20%至50%EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,粗品)。

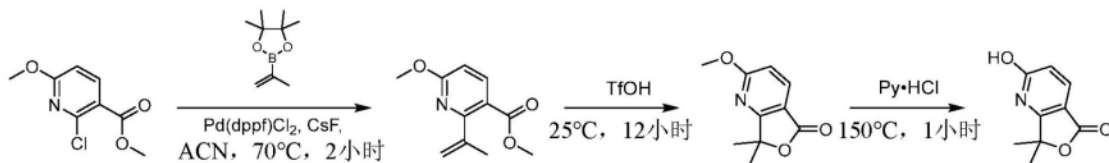
[0459] 步骤6和7:2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-5-酮

[0460] 使用与制备中间体2中的步骤4和5中所述相同的两步程序,由2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-5-酮来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ ppm 7.93(s,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),6.48(d,J=2.0Hz,1H),6.46-6.44(m,1H),6.43(m,1H),4.57(d,J=5.6Hz,2H),3.82-3.78(m,6H),3.05(s,2H),1.50(s,6H)。

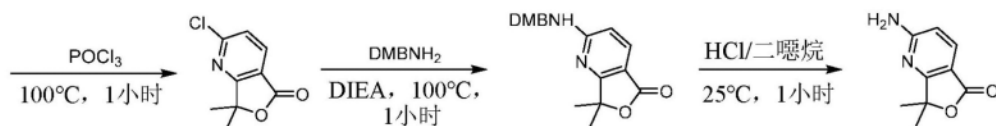
[0461]



[0462] 中间体11:2-氨基-7,7-二甲基吡喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮



[0463]



[0464] 步骤1:6-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)烟酸甲酯

[0465] 将Pd(dppf)Cl₂(544mg,744 μ mol,0.500当量)和氟化铯(4.52g,29.8mmol,2.00当量)加入到在MeCN(50mL)中的2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯(3.00g,14.9mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.75g,22.3mmol)的混合物中。将混合物在氮气气氛下在70℃下搅拌2小时,然后冷却至环境温度。然后将反应混合物倒在水(200mL)上并用EA(50mL $\times$ 3)提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,1%至2%EA-石油醚)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(3.0g,粗品)。

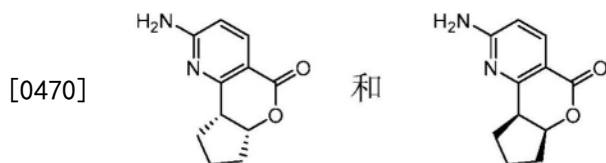
[0466] 步骤2:2-甲氧基-7,7-二甲基吡喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮

[0467] 将在TfOH(17.0g,113mmol,10mL)中的6-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)烟酸甲酯(3.00g,14.5mmol)的溶液在25℃下搅拌12小时。然后将反应混合物倒在水(50mL)上并加入饱和碳酸氢钠水溶液以将pH调节至7。将反应混合物用EA(30mL $\times$ 3)提取。合并的有机层用

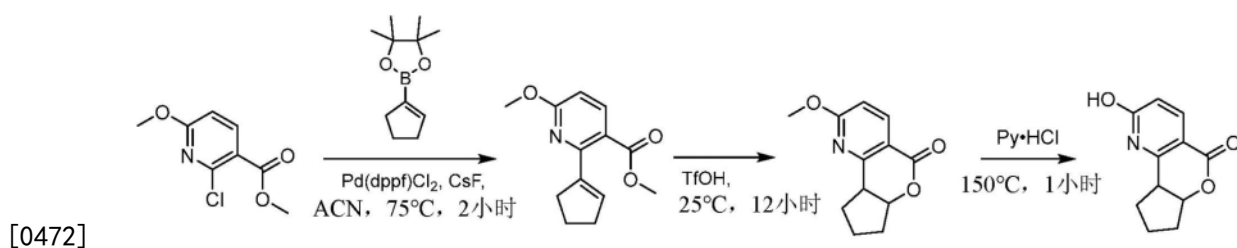
无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,10%至33%EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(2.3g,82%产率)。

[0468] 步骤3-6:2-氨基-7,7-二甲基呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮

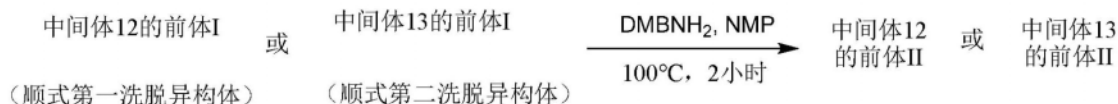
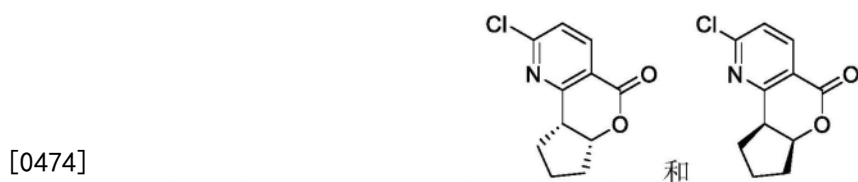
[0469] 使用中间体10的步骤4和5中描述的两步程序,随后是如在制备中间体2中的步骤4和5中描述的两步程序,由2-甲氧基-7,7-二甲基呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮来制备标题化合物。MS(ES⁺)C₉H₁₀N₂O₂要求:178,实测:179[M+H]⁺。



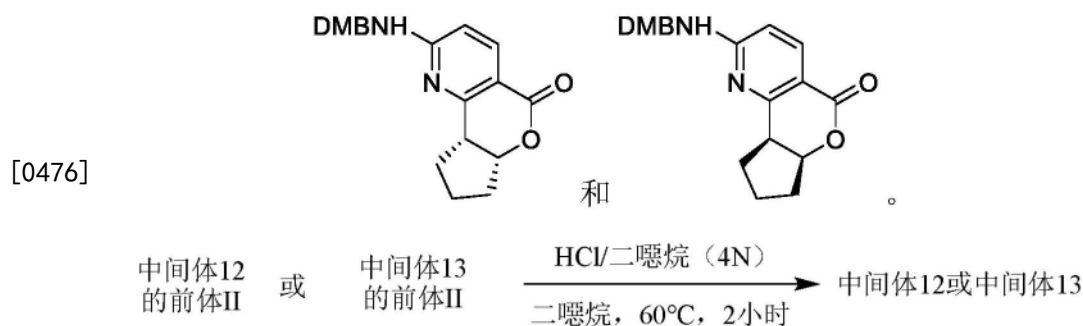
[0471] 中间体12和13:(6aR,9aR)-2-氨基-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮和(6aS,9aS)-2-氨基-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)



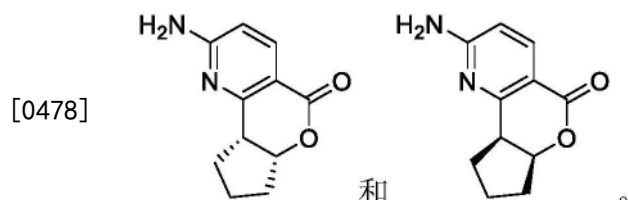
[0473] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:



[0475] 其由下面所示的结构之一表示:



[0477] 其由下面所示的结构之一表示:



[0479] 步骤1: 2-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲氧基烟酸甲酯

[0480] 将氟化铯 (5.27g, 34.7mmol, 1.99当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (1.27g, 1.74mmol, 0.100当量) 加入到在 MeCN (100mL) 和水 (5mL) 中的 2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯 (3.50g, 17.4mmol, 1.00当量) 和 2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (5.05g, 26.0mmol, 1.49当量) 的混合物中。将反应混合物在 75°C 下搅拌 2 小时, 然后冷却至环境温度并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法 (梯度洗脱, 5% 至 20% EA-石油醚) 纯化, 以得到作为无色油状物的标题化合物 (3.77g, 93% 产率)。

[0481] 步骤2: 2-甲氧基-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮

[0482] 使用中间体11的步骤2中描述的相同程序, 由 2-(环戊-1-烯-1-基)-6-甲氧基烟酸甲酯来制备标题化合物。

[0483] 步骤3: 4: 2-氯-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮

[0484] 使用与中间体10的步骤4和5中描述的相同的两步程序, 由 2-甲氧基-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮来制备标题化合物。

[0485] 步骤5: (6aR, 9aR)-2-氯-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮和 (6aS, 9aS)-2-氯-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮

[0486] 通过 SFC (Chiralpak AD-3, 在含 0.5% DEA 的 CO₂ 中的 MeOH 梯度) 分离 2-氯-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮 (1.5g, 6.71mmol), 以分别给出两个峰。获得作为白色固体的第一洗脱异构体 (720mg, 48% 产率) 和第二洗脱异构体 (750mg, 50% 产率)。

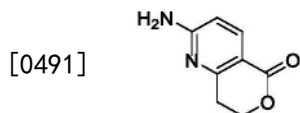
[0487] 步骤6和7: (6aR, 9aR)-或(6aS, 9aS)-2-氨基-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮之一

[0488] 使用与用于中间体2的步骤4和5中所述相同的两步程序, 由 (6aR, 9aR)-或(6aS, 9aS)-2-氯-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮中的一种 (来自步骤5的第一洗脱异构体) 来制备标题化合物 (中间体12)。MS (ES⁺) C₁₁H₁₂N₂O₂ 要求: 204, 实测: 205 [M+H]⁺

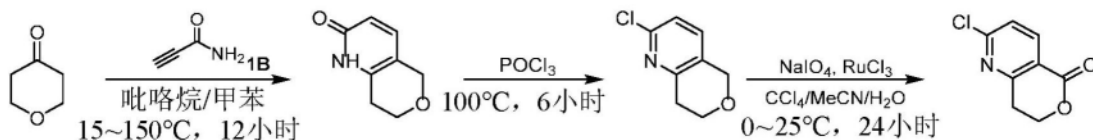
[0489] 步骤8和9: (6aR, 9aR)-或(6aS, 9aS)-22-氨基-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并

[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮中的其余一种

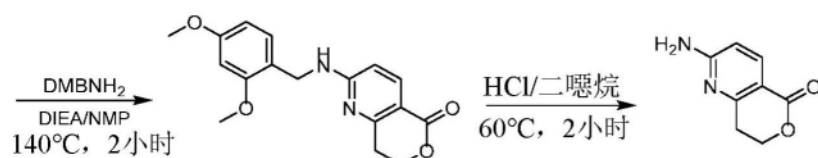
[0490] 使用与用于中间体2的步骤4和5中所述相同的两步程序,由(6aR,9aR)-或(6aS,9aS)-22-氯-7,8,9,9a-四氢环戊并[5,6]吡喃并[4,3-b]吡啶-5(6aH)-酮中的其余一种(来自步骤5的第二洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体13)。MS(ES⁺)C₁₁H₁₂N₂O₂要求:204,实测:205[M+H]⁺



[0492] 中间体14:2-氨基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

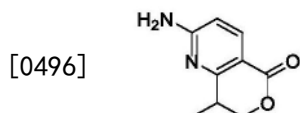


[0493]

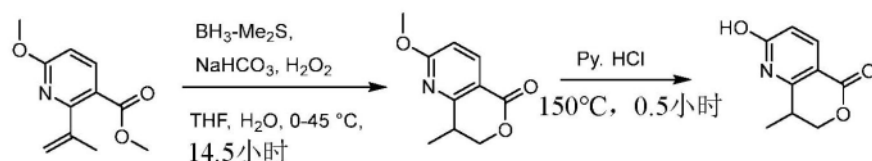


[0494] 步骤1:2-氨基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

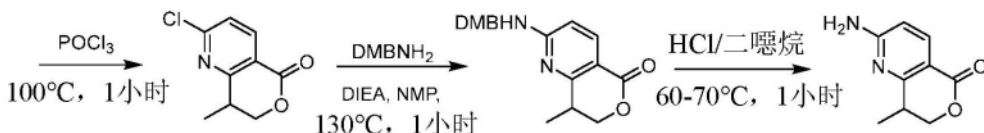
[0495] 使用与用于中间体2的步骤1-5中描述的相同的五步程序,由四氢-4H-吡喃-4-酮来制备标题化合物。MS(ES⁺)C₈H₈N₂O₂要求:164,实测:165[M+H]⁺。¹H NMR,400MHz,DMSO-d₆, δ = 7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.01(s,2H),6.41(d,J=8.8Hz,1H),4.44-4.41(m,2H),2.88-2.85(m,2H)。



[0497] 中间体15:2-氨基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



[0498]



[0499] 步骤1:2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

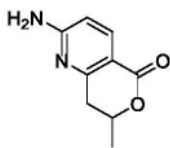
[0500] 在0°C下,将BH₃-Me₂S(10M,5.31mL,53.1mmol,1.10当量)滴加到在THF(100mL)中的6-甲氧基-2-(丙-1-烯-2-基)烟酸甲酯(10.0g,48.3mmol,1.00当量)的溶液中。将混合物升温到20°C并在该温度下搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至0°C并且逐滴加入在水(35.0mL)和H₂O₂(在水中的30%,69.6mL,724mmol,15.0当量)中的NaHCO₃(20.3g,241mmol,

5.00当量)。将反应混合物在20℃下搅拌30分钟并且在30℃-45℃下搅拌12小时。然后将反应混合物倒入饱和Na₂SO₃水溶液(200mL)中并用EA(50.0mL x 3)提取。将有机层合并并且用盐水(200mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,5%至15% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(15.0g,77.6mmol,80.4%产率)。

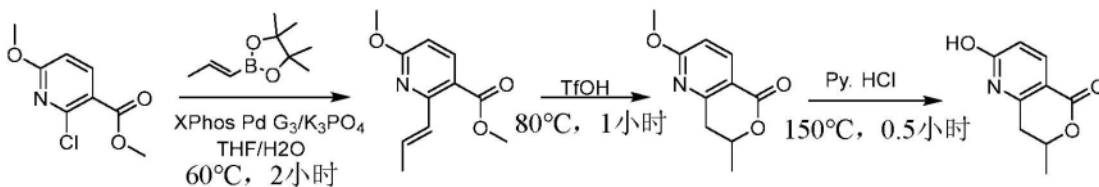
[0501] 步骤2-5:-氨基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0502] 使用用于中间体10的步骤4和5中所述的两步程序,接着使用如在制备中间体2中的步骤4和5中所述的两步程序,由2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮来制备标题化合物。MS (ES+) C₉H₁₀N₂O₂要求:178,实测:179[M+H]⁺。¹H NMR:400MHz,DMSO-d₆7.76 (d,J=8.6Hz,1H),7.01 (s,2H),6.40 (d,J=8.6Hz,1H),4.44 (dd,J=11.2Hz,4.4Hz,1H),4.12 (dd,J=11.0Hz,6.8Hz,1H),2.93 (td,J=7.0Hz,4.4Hz,1H),1.20 (d,J=7.0Hz,3H)。

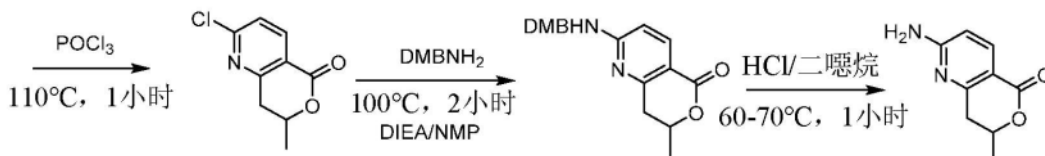
[0503]



[0504] 中间体16:2-氨基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



[0505]



[0506] 步骤1:(E)-6-甲氧基-2-(丙-1-烯-1-基)烟酸甲酯

[0507] 将在THF(250mL)和H₂O(100mL)中的2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯(25.0g,148mmol,1.20当量)、(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(20.7g,123mmol,1.00当量)、XPhos Pd G3(5.25g,6.20mmol,0.05当量)和K₃PO₄(52.6g,248mmol,2.00当量)的混合物脱气并且用N₂吹扫三次。然后在N₂气氛下,将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至环境温度并且在水(300mL)和EA(1.20L)之间分配。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,5%至10%EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(25.0g)。

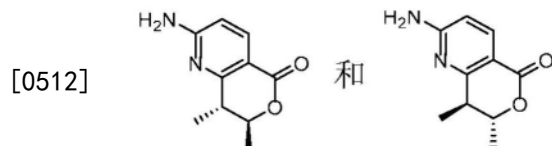
[0508] 步骤2:2-甲氧基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0509] 将在TfOH(100mL)中的(E)-6-甲氧基-2-(丙-1-烯-1-基)烟酸甲酯(25.0g,120mmol,1.00eq)的溶液在80℃下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并倒入饱和NaHCO₃水溶液(1.00L)中,然后用EA(1.00L)提取。将有机层用水(300mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,

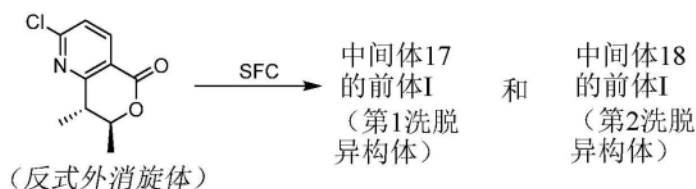
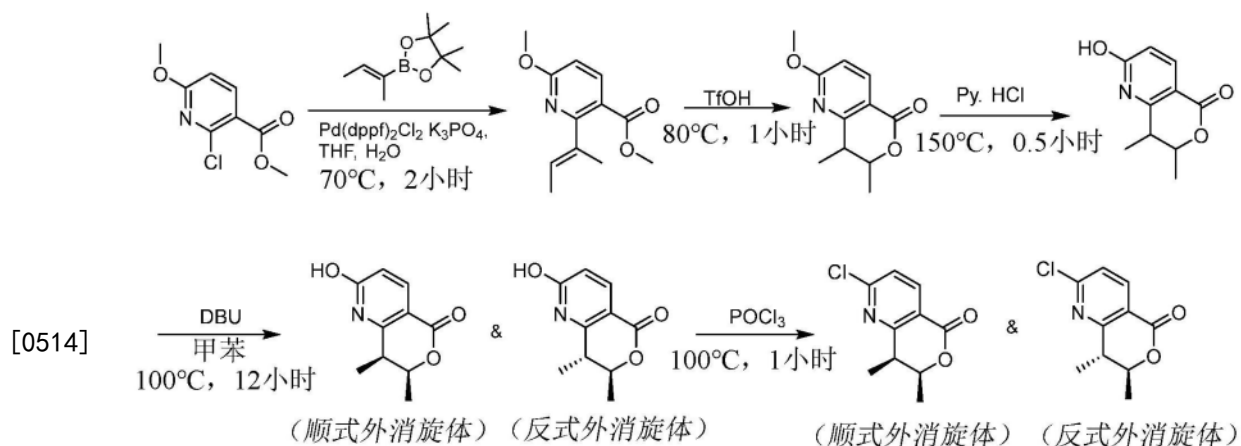
2%至10%EA-石油醚)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(20.8g)。

[0510] 步骤3-6:2-氨基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

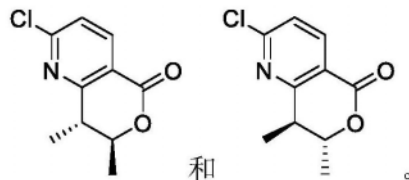
[0511] 使用用于中间体10的步骤4和5中所述的两步程序,接着使用如在制备中间体2中的步骤4和5中所述的两步程序,由2-甲氧基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮来制备标题化合物。MS (ES+) $C_9H_{10}N_2O_2$ 要求:178, 实测:179 $[M+H]^+$ 。 1H NMR, 400MHz, DMSO- d_6 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.70-4.45 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 1.37 (d, $J=5.6$ Hz, 1H)。



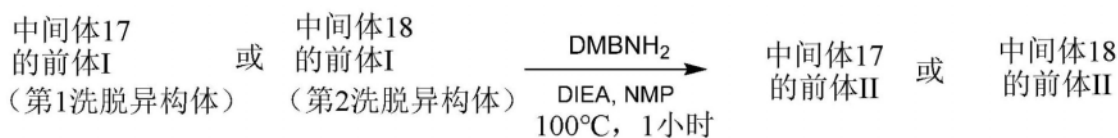
[0513] 中间体17和18: (7S,8R)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体17)和(7R,8S)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体18)



[0515] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:

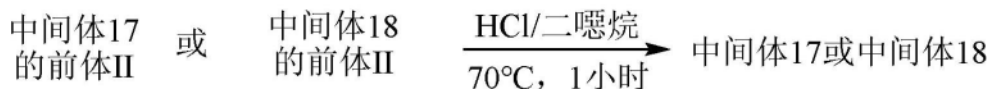
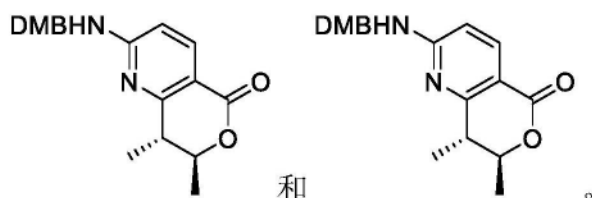


[0516]



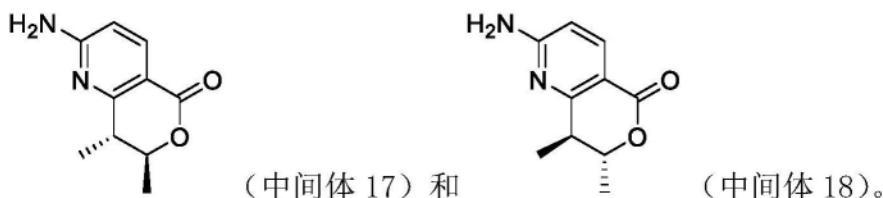
[0517] 其由下面所示的结构之一表示:

[0518]



[0519] 其由下面所示的结构之一表示:

[0520]



[0521] 步骤1: (E)-2-(丁-2-烯-2-基)-6-甲氧基烟酸甲酯

[0522] 将 K_3PO_4 (120g, 565mmol, 3.00当量)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7.70g, 9.42mmol, 0.05当量)加入到在THF (320mL)和 H_2O (80.0mL)中的2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯 (38.0g, 188mmol, 1.00当量)和(Z)-2-(丁-2-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 ((44.6g, 245mmol, 1.30当量)的溶液中。将反应混合物在 N_2 下在 70°C 下搅拌2小时。反应混合物用水 (300mL)稀释,并且用EA (250mL x 3)提取。合并有机层并用硫酸钠干燥,然后过滤并在真空下浓缩,以得到残余物。残余物通过制备型HPLC (含0.1% TFA添加剂的MeCN- H_2O 梯度)纯化。用固体碳酸钠将含产物的级分调节至 $\text{pH}=8-9$,并用EA (300mL x 3)提取混合物。合并的有机层用盐水 (500mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物 (37.0g, 167mmol, 88.7%产率)。

[0523] 步骤2和3: 2-羟基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0524] 使用与中间体16的步骤2中所述相同的程序,接着使用与用于中间体10的步骤4中所述相同的程序,由(E)-2-(丁-2-烯-2-基)-6-甲氧基烟酸甲酯来制备标题化合物。

[0525] 步骤4: 外消旋-(7S,8S)-2-羟基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和外消旋-(7S,8R)-2-羟基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0526] 将DBU (60.8mL, 403mmol, 3.00当量)添加到在甲苯 (290mL)中的2-羟基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (26.0g, 134mmol, 1.00当量)的溶液中。将反应混合物在 100°C 下搅拌12小时,然后冷却至环境温度并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法 (梯度洗脱, 1%至10%甲醇-二氯甲烷)纯化,以得到作为异构体的混合物的标题化合物,其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0527] 步骤5: 外消旋-(7S,8S)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和外消旋-(7S,8R)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0528] 使用与在中间体10的步骤5中描述的相同程序,由外消旋-(7S,8S)-2-羟基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和外消旋-(7S,8R)-2-羟基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮来制备标题化合物。顺式和反式外消旋异构体通过制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*10um; 流动相: [水 (0.1% TFA)-MeCN];

B%:35% MeCN-55%超过20min)来分离。外消旋-(7S,8S)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮是待洗脱的第一化合物,并且作为白色固体获得。MS (ES+) $C_{10}H_{10}ClNO_2$ 要求:211,实测:212 $[M+H]^+$ 。 1H NMR:400MHz, $CDCl_3$ δ 8.29 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.83 (dq, $J=3.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.09 (dq, $J=3.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。外消旋-(7S,8R)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮是待洗脱的第二化合物,并且作为白色固体获得。MS (ES+) $C_{10}H_{10}ClNO_2$ 要求:211,实测:212 $[M+H]^+$ 。 1H NMR:400MHz, $CDCl_3$ δ 8.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.58-4.43 (m, 1H), 3.05 (quin, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.56-1.40 (m, 6H)。

[0529] 步骤6: (7S,8R)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7R,8S)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

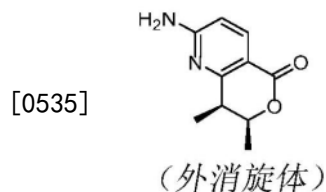
[0530] 外消旋-(7S,8R)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm x 50mm, 10 μ m);流动相:在 CO_2 中的MeOH)来分离,以得到作为白色固体的第一洗脱异构体(峰1)和作为白色固体的第二洗脱异构体(峰2)。

[0531] 步骤7和8: (7S,8R)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

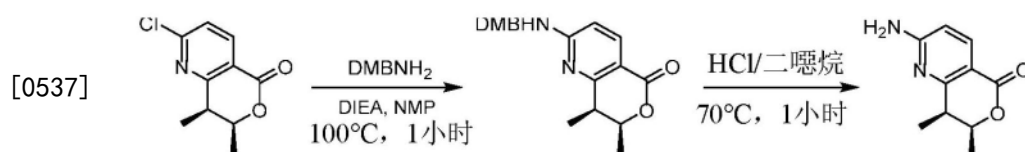
[0532] 使用与用于中间体2的步骤4和5中描述的相同的两步程序,由第一洗脱异构体单独制备标题化合物(中间体17)。MS (ES+) $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 要求:192,实测:193 $[M+H]^+$ 。 1H NMR:400MHz, $DMSO-d_6$ δ 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 2.88-2.65 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。中间体17的绝对立体化学由X射线晶体结构确定。

[0533] 步骤9和10: (7R,8S)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0534] 使用与用于中间体2的步骤4和5中描述的相同的两步程序,由第二洗脱异构体单独制备标题化合物(中间体18)。MS (ES+) $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 要求:192,实测:193 $[M+H]^+$ 。 1H NMR:400MHz, $DMSO-d_6$ δ 7.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 2.88-2.65 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。



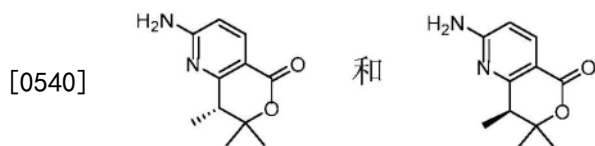
[0536] 中间体19:外消旋-(7S,8S)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



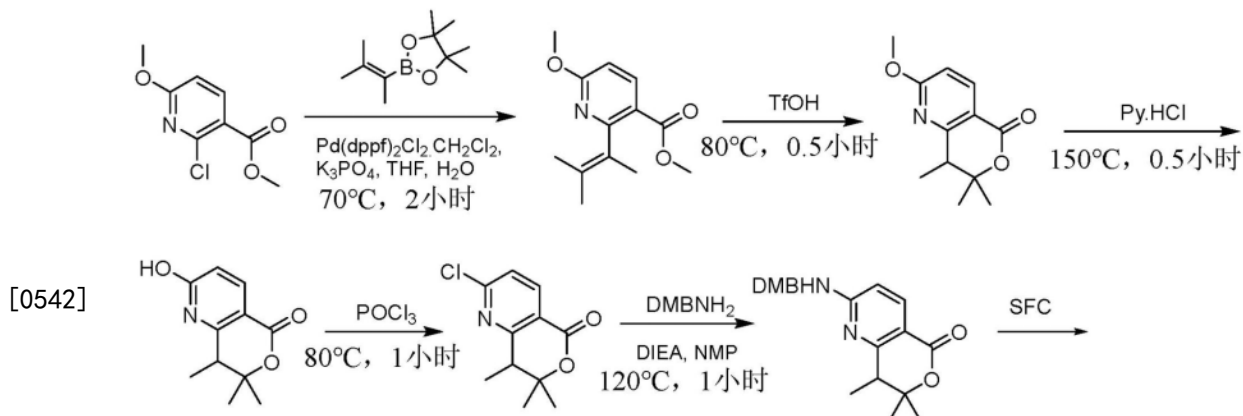
[0538] 步骤1和2:外消旋-(7S,8S)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0539] 使用与用于中间体2的步骤4和5中描述的相同的两步程序,由外消旋-(7S,8S)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(在步骤5,中间体17和18合成之

后)来制备标题化合物。MS (ES+) $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 要求: 192, 实测: 193 $[M+H]^+$ 。 1H NMR: δ 7.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=6.6$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.63-2.77 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

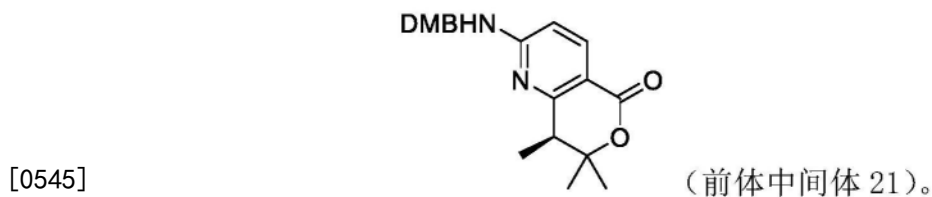
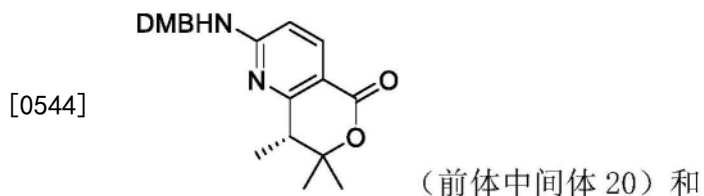


[0541] 中间体20和21: (R)-2-氨基-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(S)-2-氨基-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



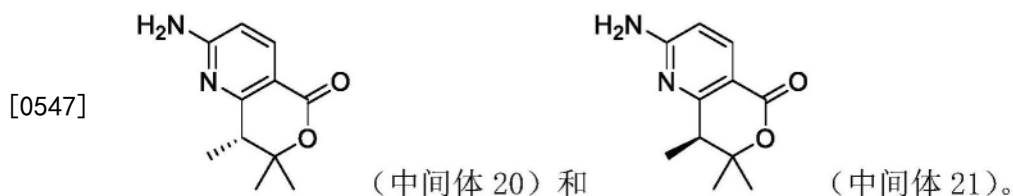
中间体20
的前体
(第1洗脱异构体) 和 中间体21
的前体
(第2洗脱异构体)

[0543] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:



中间体20
的前体
(第1洗脱异构体) 或 中间体21
的前体
(第2洗脱异构体) $\xrightarrow[70^\circ\text{C}, 1\text{小时}]{\text{HCl/二噁烷}}$ 中间体20或中间体21

[0546] 其由下面所示的结构之一表示:



[0548] 步骤1-5: 2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

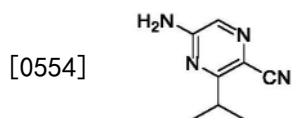
[0549] 使用与上面针对中间体17所述的类似的程序,由2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯和4,4,5,5-四甲基-2-(3-甲基丁-2-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。

[0550] 步骤6: (R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(S)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

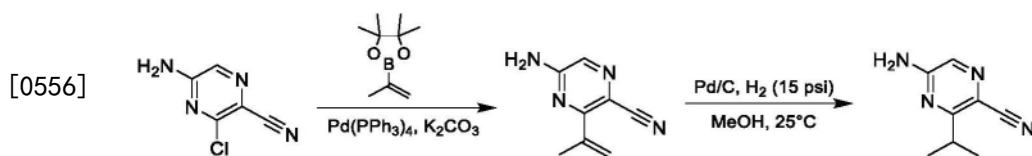
[0551] 2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm,5um);流动相:[在CO₂中的0.1% NH₄OH MeOH])分离,以得到作为黄色固体的(R或S)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种(第1洗脱异构体,0.55g,79%产率),以及作为黄色固体的(R或S)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的其余一种(第2洗脱异构体,0.55g,79%产率)。

[0552] 步骤7和8: (R)-2-氨基-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(S)-2-氨基-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0553] 使用与中间体2的步骤5中描述的相同程序,分别由第1洗脱异构体和第2洗脱异构体,即(R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(S)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮来制备标题化合物(中间体20和21)。获得作为黄色固体的中间体20,(R)-2-氨基-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮。MS(ES⁺)C₁₁H₁₄N₂O₂要求:206,实测:207[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.89(d,J=8.8Hz,1H),6.50(d,J=8.8Hz,1H),2.85-2.80(m,1H),1.41(s,6H),1.27(d,J=7.2Hz,3H)。获得作为黄色固体的中间体21,(S)-2-氨基-7,7,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮。MS(ES⁺)C₁₁H₁₄N₂O₂要求:206,实测:207[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.89(d,J=8.8Hz,1H),6.50(d,J=8.8Hz,1H),2.85-2.80(m,1H),1.41(s,6H),1.27(d,J=7.2Hz,3H)。中间体20的立体化学是在另一种化合物的背景下使用X射线晶体结构确定的。



[0555] 中间体22: 5-氨基-3-异丙基吡啶-2-甲腈

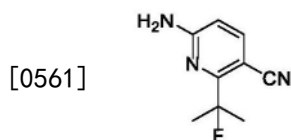


[0557] 步骤1: 5-氨基-3-(丙-1-烯-2-基)吡啶-2-甲腈

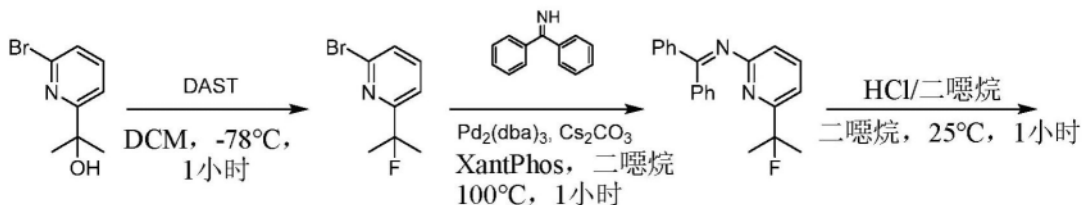
[0558] 将在二噁烷(250mL)和H₂O(50mL)中的5-氨基-3-氯吡嗪-2-甲腈(50.0g, 324mmol, 1.00当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(81.54g, 485.3mmol, 1.50当量)、K₂CO₃(89.42g, 647.0mmol, 2.00当量)和Pd(PPh₃)₄(18.69g, 16.18mmol, 0.05当量)的混合物在N₂下在100℃下搅拌20小时。然后将反应混合物冷却至环境温度并用EA(800mL)和H₂O(300mL)稀释。然后通过硅藻土过滤双相混合物,然后分配。有机层用盐水(500mL x 4)洗涤,然后有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,10%至33% EA-石油醚)纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(41.0g, 39.0%产率)。

[0559] 步骤2:5-氨基-3-异丙基吡嗪-2-甲腈

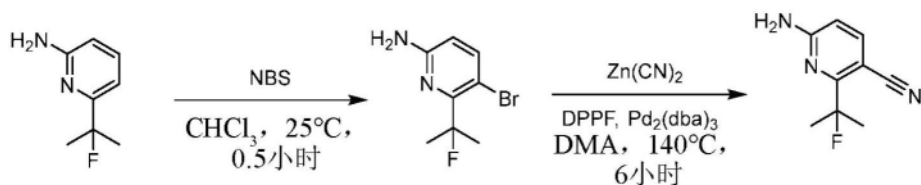
[0560] 将Pd/C(10重量%, 10.0g)添加到在MeOH(800mL)中的5-氨基-3-(丙-1-烯-2-基)吡嗪-2-甲腈(45.0g, 281mmol, 1.00当量)的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫三次。将反应混合物在H₂(15psi)下在25℃下搅拌16小时。混合物通过硅藻土过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物用石油醚/EA(110mL, 10:1)处理并在25℃下搅拌10分钟,然后过滤。滤饼在真空下干燥,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(39.5g, 85.6%产率)。MS(ES⁺)C₈H₁₀N₄要求:162,实测:163[M+H]⁺。¹H NMR:400MHz CDCl₃δ:7.83(s, 1H), 5.07(br s, 2H), 3.43-3.33(m, 1H), 1.28(s, 3H), 1.26(s, 3H)。



[0562] 中间体23:6-氨基-2-(2-氟丙-2-基)烟腈



[0563]



[0564] 步骤1:2-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶

[0565] 在-78℃下在氮气氛下,将DAST(10.3g, 63.9mmol, 3.00当量)添加到在二氯甲烷(80mL)中的2-(6-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(4.60g, 21.3mmol, 1.00当量)的溶液中。将反应混合物搅拌1小时,然后加入水(20mL)。将反应混合物进一步用水(150mL)稀释并用EA(150mL x 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(4.50g, 97%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0566] 步骤2:N-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲烷亚胺

[0567] 将在二噁烷(40mL)中的2-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶(3.99g, 22.0mmol, 1.20当量)、二苯基甲烷亚胺(4.00g, 18.3mmol, 1.00当量)、Pd₂(dba)₃(1.68g, 1.83mmol, 0.10当量)

量)、XantPhos (2.12g, 3.67mmol, 0.20当量)和碳酸铯 (17.9g, 55.0mmol, 3.00当量)的混合物脱气并用氮气吹扫三次。将反应混合物在氮气氛下在100℃下搅拌1小时,然后过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0%至25% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物 (5.00g, 86%产率)。

[0568] 步骤3: 6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺

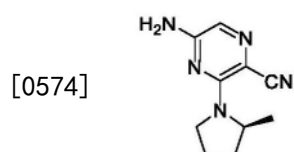
[0569] 在25℃下,将HCl(在二噁烷中的4.0M, 10mL)添加到在二噁烷 (20mL) 中的N-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二苯基甲烷亚胺 (5.30g, 16.7mmol) 的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌1小时,然后通过滴加饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 进行处理。粗混合物用水 (50mL) 稀释,并用EA (60mL×3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0%至20% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物 (1.20g, 47%产率)。

[0570] 步骤4: 5-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺

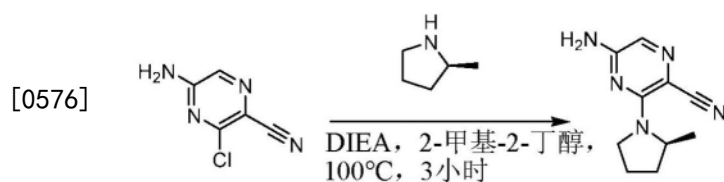
[0571] 将N-溴代琥珀酰亚胺 (1.25g, 7.00mmol, 0.900当量) 加入到在氯仿 (30mL) 中的6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺 (1.20g, 7.78mmol, 1.00当量) 的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后用水 (30mL) 稀释并用EA (30mL×3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0%至25% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色油状的标题化合物 (480mg, 25%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

[0572] 步骤5: 6-氨基-2-(2-氟丙-2-基)烟腈

[0573] 将在N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中的5-溴-6-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-胺 (200mg, 858μmol, 1.00当量)、氰化锌 (302mg, 2.57mmol, 3.00当量)、DPPF (95.0mg, 172μmol, 0.200当量)和Pd₂(dba)₃ (79.0mg, 85.8μmol, 0.100当量)的混合物脱气并用氮气吹扫三次。将反应混合物在140℃下在氮气下搅拌6小时。然后将反应混合物用水 (20mL) 稀释并用EA (20mL×3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0%至25% EA-石油醚)纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物 (140mg, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。



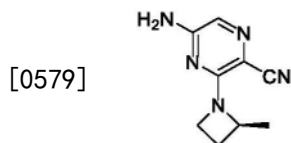
[0575] 中间体24: (S)-5-氨基-3-(2-甲基吡咯烷-1-基)吡嗪-2-甲腈



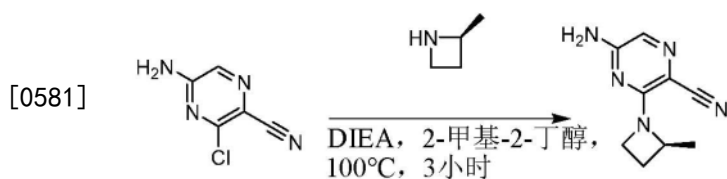
[0577] 步骤1: (S)-5-氨基-3-(2-甲基吡咯烷-1-基)吡嗪-2-甲腈

[0578] 将N,N-二异丙基乙胺 (0.237mL, 1.36mmol, 3.00当量) 添加到在2-甲基-2-丁醇

(2mL) 中的 5-氨基-3-氯吡嗪-2-甲腈 (70.0mg, 453 μ mol, 1.00 当量) 和 (S)-2-甲基吡咯烷 (盐酸盐, 71.6mg, 589 μ mol, 1.30 当量) 的混合物中。将反应混合物在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时, 然后倒入 20mL 的水中并用 EA (15mL $\times$ 3) 提取。将有机层通过无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (90.0mg, 粗品), 其在无需进一步纯化的情况下使用。MS (ES $^{+}$) $C_{10}H_{13}N_5$ 要求: 203, 实测: 204 $[M+H]^{+}$ 。

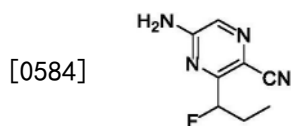


[0580] 中间体 25: (S)-5-氨基-3-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲腈

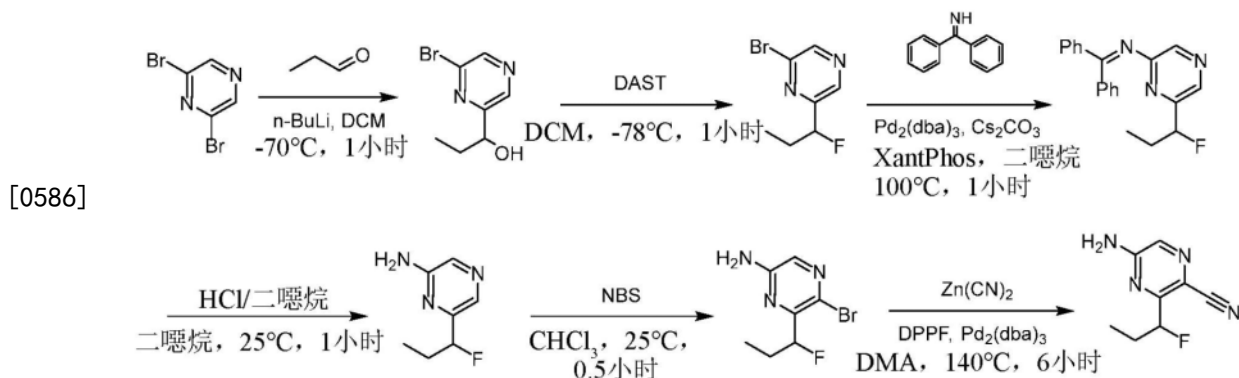


[0582] 步骤 1: (S)-5-氨基-3-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-2-甲腈

[0583] 使用与中间体 24 的步骤 1 中所述相同的程序, 由 5-氨基-3-氯吡嗪-2-甲腈和 (S)-2-甲基氮杂环丁烷 CSA 盐来制备标题化合物。MS (ES $^{+}$) $C_9H_{11}N_5$ 要求: 189, 实测: 190 $[M+H]^{+}$ 。



[0585] 中间体 26: 6-氨基-2-(1-氟丙基)烟腈



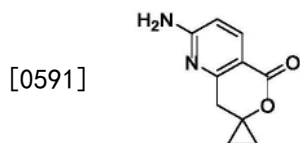
[0587] 步骤 1: 1-(6-溴吡嗪-2-基)丙-1-醇

[0588] 在 -70 $^{\circ}$ C 下, 将 n-BuLi (2.5M, 6.73mL, 16.8mmol, 2.00 当量) 滴加到在二氯甲烷 (20mL) 中的 2,6-二溴吡嗪 (2.00g, 8.41mmol, 1.00 当量) 的混合物中, 然后在 -70 $^{\circ}$ C 下将在二氯甲烷 (3mL) 中的丙醛 (1.60g, 27.5mmol, 3.27 当量) 加入到混合物中。将反应混合物在 -70 $^{\circ}$ C 下在氮气下搅拌 1 小时, 然后加入饱和氯化铵水溶液 (60mL)。用 EA (60mL $\times$ 3) 提取反应混合物, 并且合并有机层。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法 (梯度洗脱, 5% 至 10% EA-石油醚) 纯化, 以得到作为黄色油状物的标题化合物 (1.40g, 74% 产率)。

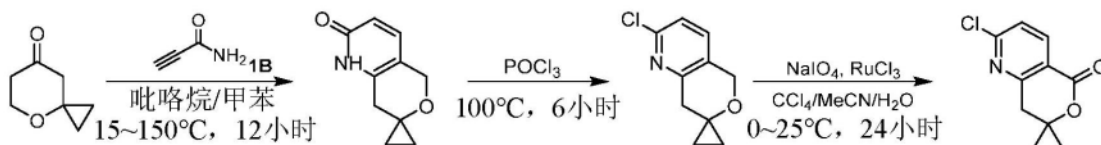
[0589] 步骤 2: 6:5-氨基-3-(1-氟丙基)吡嗪-2-甲腈

[0590] 使用与中间体 23 的步骤 1-5 中所述相同的五步程序, 由 1-(6-溴吡嗪-2-基)丙烷-

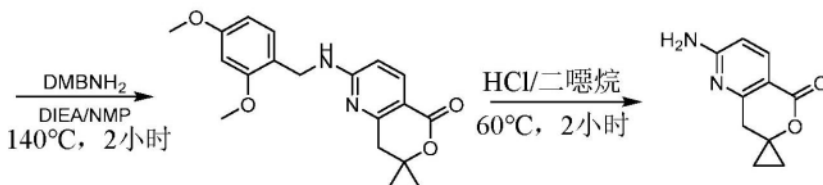
1-醇来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm 7.98 (s, 1H), 5.67-5.50 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.18-1.90 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H)。



[0592] 中间体27: 2'-氨基螺[环丙烷-1,7'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5' (8'H)-酮

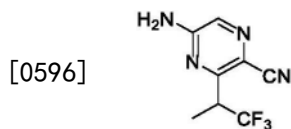


[0593]

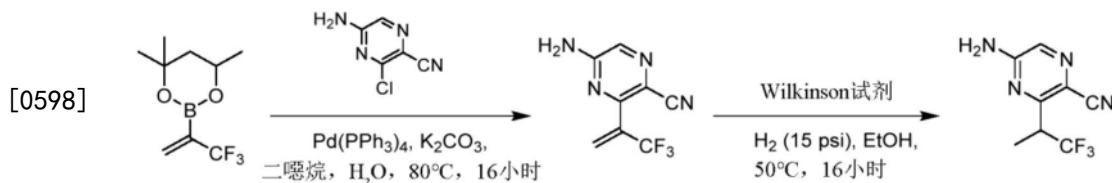


[0594] 步骤1-5: 2'-氨基螺[环丙烷-1,7'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5' (8'H)-酮

[0595] 使用与用于中间体2的步骤1-5中所述相同的五步程序,由4-氧杂螺[2.5]辛-7-酮来制备标题化合物。MS (ES+) C₁₀H₁₀N₂O₂要求: 190, 实测: 191 [M+H]⁺。



[0597] 中间体28: 5-氨基-3-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡嗪-2-甲腈化合物63



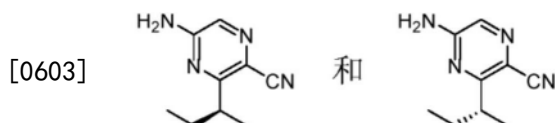
[0599] 步骤1: 5-氨基-3-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡嗪-2-甲腈

[0600] 将Pd(PPh₃)₃ (657mg, 776μmol, 0.200当量)和碳酸钾(1.07g, 7.76mmol, 2.00当量)加入到在二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的5-氨基-3-氯吡嗪-2-甲腈(600mg, 3.88mmol, 1.00当量)和4,4,6-三甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.03g, 4.66mmol, 1.20当量)的溶液中。将混合物在氮气下在80°C下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至环境温度,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-MeCN];B%: 22MeCN%-52MeCN%)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(200mg, 24%产率)。

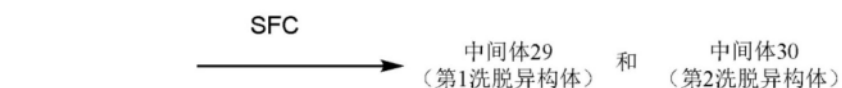
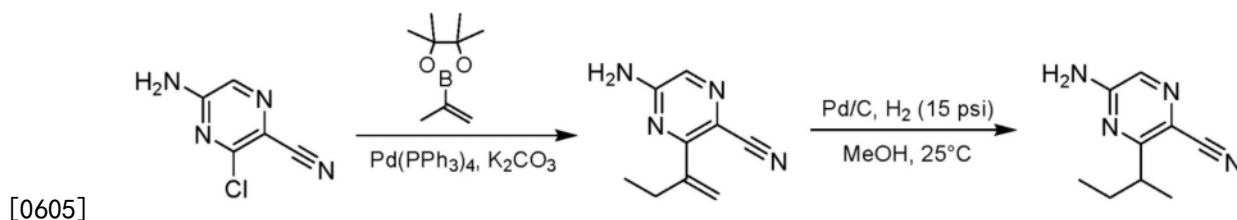
[0601] 步骤2: 5-氨基-3-(1,1,1-三氟丙-2-基)吡嗪-2-甲腈

[0602] 将氯铈三苯基膦(432mg, 467μmol, 0.50当量)加入到在乙醇(10mL)中的5-氨基-3-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)吡嗪-2-甲腈(200mg, 934μmol, 1.00当量)的溶液中。将反应混合物在H₂(15psi)下在50°C下搅拌16小时,然后过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残

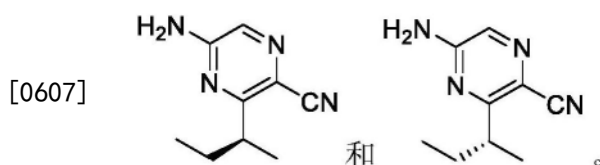
余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.1%TFA)-MeCN];B%:32%-62%)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(20mg,9.9%产率)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 7.90(s,1H),3.99-3.90(m,1H),1.54(d,J=6.8,3H)。



[0604] 中间体29和30: (S)-5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈和(R)-5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈



[0606] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:



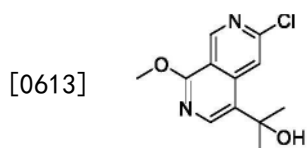
[0608] 步骤1和2:5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈

[0609] 使用与中间体22的步骤1和2中所述相同的程序来制备标题化合物。

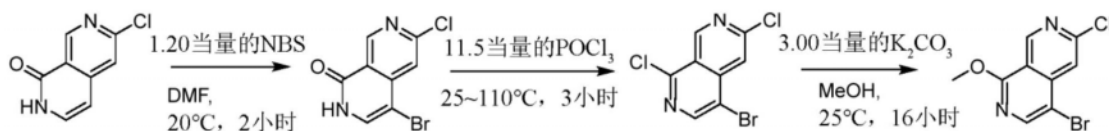
[0610] 步骤3: (S)-5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈和(R)-5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈

[0611] 5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈(320mg,1.82mmol)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:在CO₂中含0.1% NH₄OH梯度的EtOH)来分离,以得到作为灰白色固体的(R或S)-5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈中的一种(第1洗脱异构体,95mg,30%产率)和作为白色固体的(R或S)-5-氨基-3-(仲丁基)吡嗪-2-甲腈中的其余一种(第2洗脱异构体,128mg,39.7%产率)。峰1:MS(ES+)C₉H₁₂N₄要求:176,实测:177[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ =7.83(s,1H),5.07(br s,2H),3.23-3.03(m,1H),1.81-1.62(m,2H),1.25(d,J=6.8Hz,3H),0.87(t,J=7.6Hz,3H)。峰2:MS(ES+)C₉H₁₂N₄要求:176,实测177[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ =7.83(s,1H),5.08(br s,2H),3.20-3.02(m,1H),1.85-1.64(m,2H),1.25(d,J=6.8Hz,3H),0.87(t,J=7.6Hz,3H)。

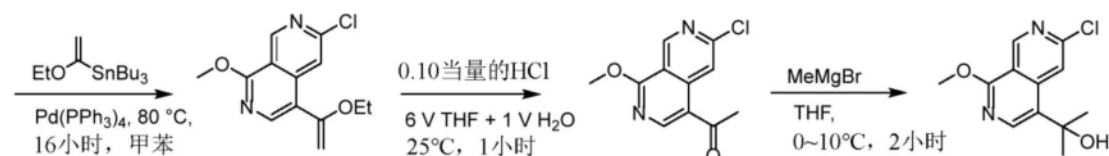
[0612] II.芳基氯中间体的合成



[0614] 中间体31:2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇



[0615]



[0616] 步骤1:4-溴-6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮

[0617] 将NBS (70.9g, 398mmol, 1.20当量) 添加到在DMF (600mL) 中的6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (60.0g, 332mmol, 1.00当量) 的溶液中。将反应混合物在20°C下搅拌2小时, 然后倒入水 (1L) 中并过滤。将滤饼在真空下干燥, 以得到作为棕色固体的化合物2 (90.8g, 粗品)。MS (ES+) $C_8H_4BrClN_2O$ 要求: 260, 实测: 261 $[M+H]^+$ 。

[0618] 步骤2:4-溴-1,6-二氯-2,7-萘啶

[0619] 在25°C下, 将4-溴-6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (70.8g, 272mmol, 1.00当量) 分次加入到POCl₃ (484g, 3.16mol, 293mL, 11.5当量) 中。然后将反应混合物在110°C下搅拌3小时。然后在真空下浓缩反应混合物, 并在25°C下用饱和Na₂CO₃水溶液将残余物调节至pH=8。将混合物用DCM (500mL x 3) 提取, 用盐水 (500mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (75.0g, 269mmol, 98.9%产率)。MS (ES+) $C_8H_3BrCl_2N_2$ 要求: 278, 实测: 279 $[M+H]^+$ 。

[0620] 步骤3:4-溴-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0621] 将在MeOH (3L) 中的4-溴-1,6-二氯-2,7-萘啶 (75.0g, 269mmol, 1.00当量)、K₂CO₃ (111g, 809mmol, 3.00当量) 的悬浮液在25°C下搅拌16小时。然后将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物溶解在H₂O (300mL) 中并用DCM (100mL x 2) 提取。将合并的有机层在真空下浓缩, 以得到残余物。将残余物在石油醚/EA (40mL 20:1) 中研磨并过滤。将滤饼在真空下干燥, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (47.0g, 171mmol, 63.6%产率)。

[0622] 步骤4:6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0623] 将在甲苯 (500mL) 中的4-溴-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶 (47.0g, 171mmol, 1.00当量)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (74.4g, 206mmol, 69.6mL, 1.20当量) 和Pd (PPh₃)₄ (19.8g, 17.1mmol, 0.10当量) 的溶液在N₂下在80°C下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至20°C并倒入饱和KF水溶液 (500mL) 中并且搅拌1小时。水性混合物用EA (300mL x 3) 提取, 并且合并有机层。将合并的有机层在真空下浓缩, 以得到作为黄色油状物的标题化合物 (64.0g, 粗品)。MS (ES+) $C_{13}H_{13}ClN_2O_2$ 要求: 264, 实测: 265 $[M+H]^+$ 。

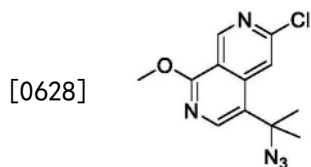
[0624] 步骤5:1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-酮

[0625] 将HCl水溶液 (1.50M, 20.1mL, 0.10当量) 添加到在THF (480mL) 和H₂O (80mL) 中的6-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲氧基-2,7-萘啶 (80.0g, 302mmol, 1.00当量) 的溶液中。将反应混合物在25°C下搅拌1小时。然后将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液 (500mL) 中并用EA

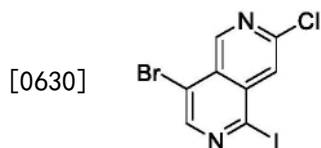
(300mL×2)提取。合并有机层并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,5%至50% EA-石油醚)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(28.0g,118mmol,39.1%产率)。MS(ES+)C₁₁H₉ClN₂O₂要求:236,实测:237[M+H]⁺。

[0626] 步骤6:2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇

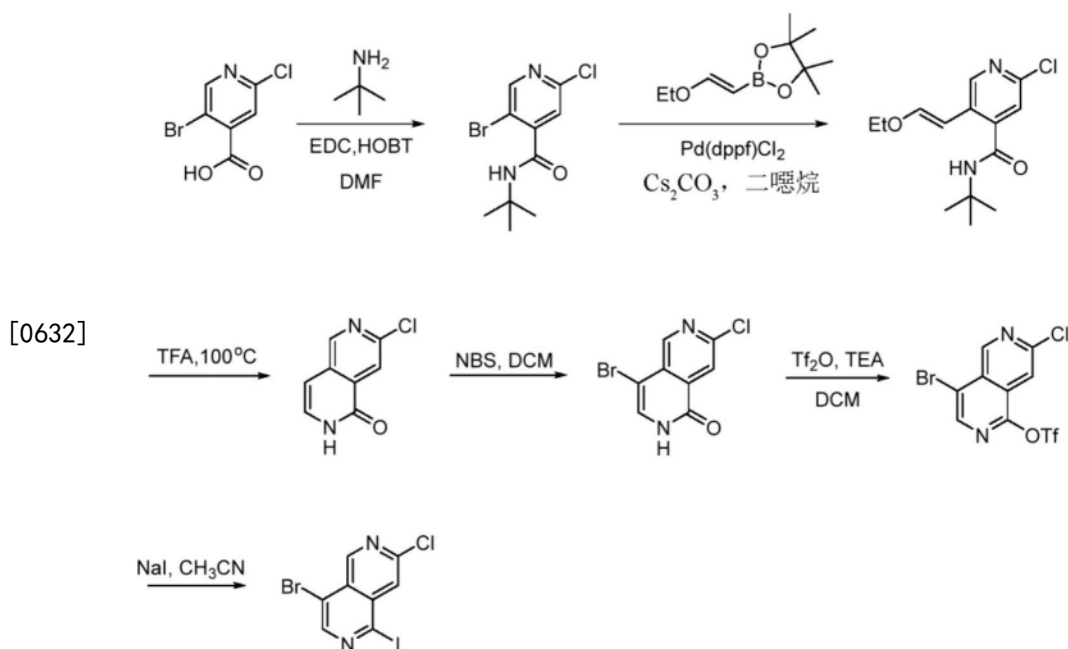
[0627] 在0~10℃下,将MeMgBr(在乙醚中的3.0M,118mL,3.00当量)添加到在THF(300mL)中的1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-酮(28.0g,118mmol,1.00当量)的溶液中。将混合物在0~10℃下搅拌2小时,然后倒入饱和NH₄Cl水溶液(300mL)中并用EA(200mL×2)提取。合并有机层并在真空下浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(33g,粗品)。MS(ES+)C₁₂H₁₃ClN₂O₂要求:252,实测:253[M+H]⁺。



[0629] 中间体31a:4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶可以由2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇在用TMSN₃、InBr₃和DCM处理后获得。



[0631] 中间体32:4-溴-7-氯-1-碘-2,6-萘啶



[0633] 步骤1:5-溴-N-叔丁基-2-氯异烟酰胺

[0634] 在氮气的气氛下,将2-甲基丙-2-胺(1.47g,20.2mmol)、EDC HCl(4.85g,25.3mmol)和HOBT(3.41g,25.3mmol)加入到在DMF(30mL)中的5-溴-2-氯吡啶-4-羧酸(4g,16.9mmol)的溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。向所得的溶液中加入水并用EA提取悬浮液,然后合并有机层,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过快速柱色谱法-柱色谱法来纯化残余物,以得到作为白色固体的3g(60.9%)的标题化合物。MS(ES+)

$C_{10}H_{12}BrClN_2O$ 要求290, 实测291 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[0635] 步骤2: (E)-N-叔丁基-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酰胺

[0636] 在氮气的气氛下, 将2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.49g, 7.53mmol)、 Cs_2CO_3 (4.46g, 13.7mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (501mg, 685 μ mol)加入到在二噁烷(30mL)和 H_2O (6mL)中的5-溴-N-叔丁基-2-氯吡啶-4-甲酰胺(2g, 6.85mmol)的溶液中, 并且将反应混合物在80℃下搅拌2小时。所得的溶液用水稀释并用EA提取, 然后合并有机层, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的1.2g (62.1%)的标题化合物。MS (ES+) $C_{14}H_{19}ClN_2O_2$ 要求282, 实测283 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J=13.0$ Hz), 7.28 (s, 1H), 5.79 (d, 1H, $J=13.0$ Hz), 3.90 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.35 (s, 9H), 1.26 (t, 3H, $J=7.0$ Hz)。

[0637] 步骤3: 7-氯-2,6-萘啶-1(2H)-酮

[0638] 将TFA(20mL)添加到N-叔丁基-2-氯-5-[(E)-2-乙氧基乙烯基]吡啶-4-甲酰胺(1.2g, 4.24mmol)中并将反应混合物在100℃下搅拌过夜。将所得的混合物在真空下浓缩, 以得到作为红色固体的600mg (91.5%)的标题化合物。粗产物被直接用于下一步骤而无需任何进一步纯化。MS (ES+) $C_8H_5ClN_2O$ 要求180, 实测181 $[M+H]^+$ 。

[0639] 步骤4: 4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1(2H)-酮

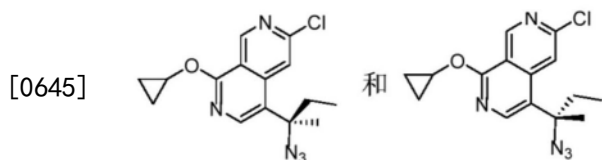
[0640] 将NBS(3.54g, 19.9mmol)添加到在DCM(40mL)中的7-氯-1,2-二氢-2,6-萘啶-1-酮(3g, 16.6mmol)的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过过滤来收集固体, 以得到作为白色固体的3g (69.7%)的标题化合物。MS (ES+) $C_8H_4BrClN_2O$ 要求258, 实测259 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, $J=6.0$ Hz)。

[0641] 步骤5: 4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1-基三氟甲磺酸盐

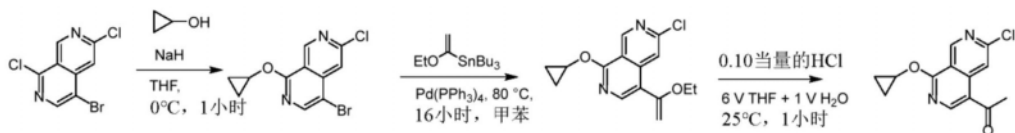
[0642] 在-78℃下, 在10分钟内将 Tf_2O (4.34g, 15.4mmol)滴加到在DCM(15mL)和TEA(777mg, 7.70mmol)中的4-溴-7-氯-1,2-二氢-2,6-萘啶-1-酮(1g, 3.85mmol)的溶液中, 并且将所得的溶液在-78℃下搅拌0.5小时。将混合物升温至室温并在该温度下搅拌另外的0.5小时。然后通过加入2mL的水/冰淬灭反应, 用DCM提取, 然后合并有机层, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。使用快速柱色谱法来纯化残余物, 以得到作为白色固体的1g (66.6%)的标题化合物。MS (ES+) $C_9H_3BrClF_3N_2O_3S$ 要求390, 实测391 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J=0.9$ Hz)。

[0643] 步骤6: 4-溴-7-氯-1-碘-2,6-萘啶

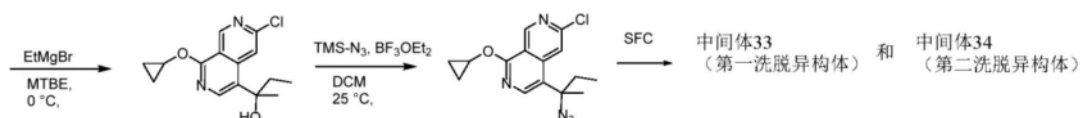
[0644] 将NaI(952mg, 6.35mmol)添加到在MeCN(9mL)中的4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1-基三氟甲磺酸盐(500mg, 1.27mmol)的溶液中, 并将所得的混合物冷却至0℃, 然后在10分钟内逐滴加入在MeCN(1mL)中的三氟甲磺酸(381mg, 2.54mmol)。然后将混合物在室温下搅拌1.5小时。将所得的溶液用EA提取, 然后合并有机层, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 以得到作为黑色固体的500mg的标题化合物, 其直接用于下一步而无需进一步纯化。MS (ES+) $C_9H_3BrClF_3N_2O_3S$ 要求368, 实测369 $[M+H]^+$ 。



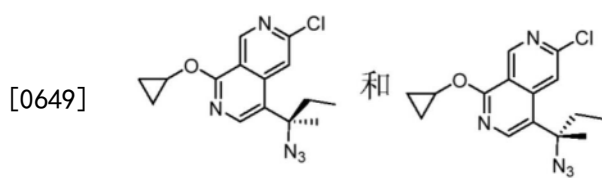
[0646] 中间体33和34: (R)-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丁-2-胺和(S)-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丁-2-胺



[0647]



[0648] 其中每一个都由下面的结构之一表示:



[0650] 步骤1: 4-溴-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

[0651] 在0℃下,向在THF (250mL) 中的环丙醇 (5.75g, 98.9mmol) 的溶液中加入氢化钠 (4.32g, 108mmol, 60%纯度)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后将4-溴-1,6-二氯-2,7-萘啶 (25.0g, 90.0mmol) 添加到反应混合物中。将反应混合物升温至25℃持续40分钟,然后倒入水 (1L) 中并用乙酸乙酯 (500mL × 3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。粗产物通过在25℃下在石油醚/EA (240mL/20mL) 中研磨来纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物 (45.0g, 84%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 9.27 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 4H)。

[0652] 步骤2: 3-(1-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-酮

[0653] 使用与中间体31的步骤4和5中所述相同的两步顺序,由4-溴-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶来制备标题化合物。

[0654] 步骤4: 2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丁-2-醇

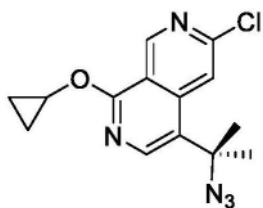
[0655] 在0℃和氮气气氛下,向在MTBE (540mL) 中的1-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-酮 (27.0g, 103mmol) 的溶液中加入乙基溴化镁 (3.0M, 103mL)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,然后通过加入水 (1000mL) 淬灭并用EA (800mL × 3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物 (34g, 粗品), 其被直接用于下一步。

[0656] 步骤5: (R)-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丁-2-胺或(S)-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丁-2-胺

[0657] 在氮气气氛下,向在二氯甲烷 (340mL) 中的2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丁-2-醇 (34.0g, 116mmol) 的溶液中加入三甲基甲硅烷基叠氮化物 (35.0g, 304mmol, 40mL) 和三氟化硼乙醚 (34.5g, 243mmol, 30mL)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,然后用水

(1000mL) 稀释并且用DCM(800mL×3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚: 乙酸乙酯=1:0至3:1) 纯化, 以得到作为黄色固体的外消旋-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基) 丁-2-胺(15.0g, 两步产率为45%)。该外消旋化合物通过SFC(柱: Phenomenex-Cellulose-2(250mm×30mm, 10um); 流动相: [在CO₂中的0.1% MeOH(含0.1% NH₄OH)] 分离, 以得到作为黄色固体的(R)-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基) 丁-2-胺或(S)-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基) 丁-2-胺(中间体33, 第一洗脱异构体, 2.90g, 19% 产率) 和作为白色固体的第二洗脱异构体(中间体34, 4.80g, 32% 产率)。中间体33: ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δppm 9.36(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.23(s, 1H), 4.58-4.51(m, 1H), 2.10-2.04(m, 2H), 1.84(s, 3H), 0.96-0.92(m, 4H), 0.87(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0658]



[0659] 中间体35: 4-(2-叠氮丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

[0660] 使用与针对中间体33和34所述类似的程序来制备中间体35, 除了在步骤4中, 使用甲基镁格氏试剂(methylmagnesium Grignard) 并且不需要手性分离。

[0661] 中间体36a-36o: 使用与针对中间体35所述类似的程序来制备中间体, 除了使用如下步骤1中所述的不同试剂。

[0662]

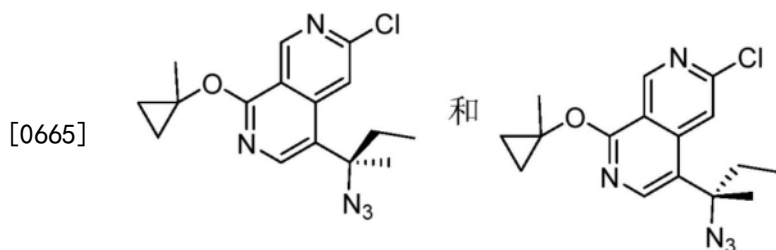
中间体	结构	用于中间体 35 的制备步骤 1 中使用的试剂
36a		EtOH
36b		iPrOH
36c		环丁醇
36d		
36e		
36f		
36g		

[0663]

36h		
36i		
36j		
36k		
36l		
36m		

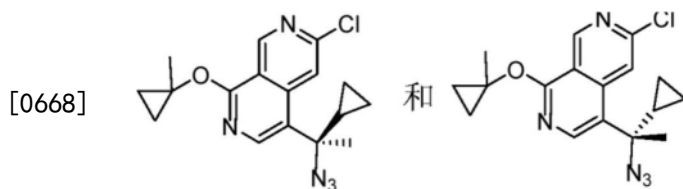
[0664]

36n		
36o		



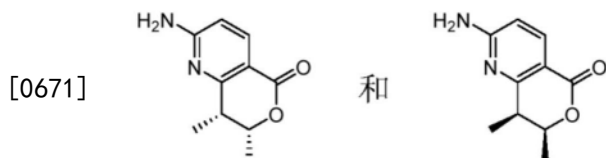
[0666] 中间体37和38: (R)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶和(S)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶

[0667] 使用与针对中间体33和34所述类似的程序来制备中间体37和38,除了在步骤1中使用1-甲基环丙-1-醇。通过SFC(柱:Daicel Chiralpak AD-H(250mm x 30mm,5um);流动相:[在CO₂中的IPA(含0.1% NH₄OH)])来分离外消旋标题化合物,以得到作为白色油状物的(R)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶或(S)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶(中间体37,第一洗脱异构体,200mg,29%产率)和作为白色油状物的第二洗脱异构体(中间体38,290mg,42%产率)。中间体37和38: MS(ES⁺)C₁₆H₁₈ClN₅O要求331,实测332[M+H]⁺。

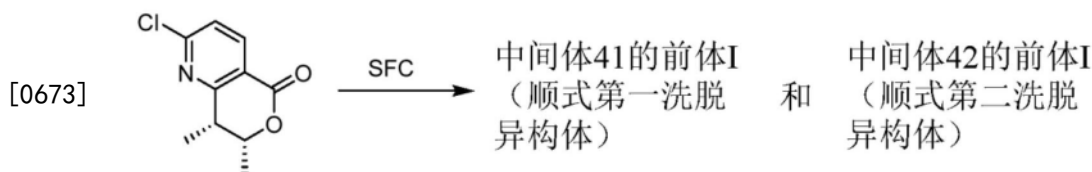


[0669] 中间体39和40: (R)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶和(S)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶

[0670] 使用与针对中间体33和34所述类似的程序来制备中间体39和40,除了在步骤4中使用环丙基溴化镁并且将反应在60℃下搅拌30分钟。通过SFC(柱:Daicel Chiralpak AD-H(250mm x 30mm,5um);流动相:[在CO₂中的IPA(含0.1% NH₄OH)])来分离外消旋标题化合物,以得到:作为黄色固体的(R)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶或(S)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶(中间体39,第一洗脱异构体,130mg,28%产率)和作为黄色固体的第二洗脱异构体(中间体40,150mg,32%产率)。

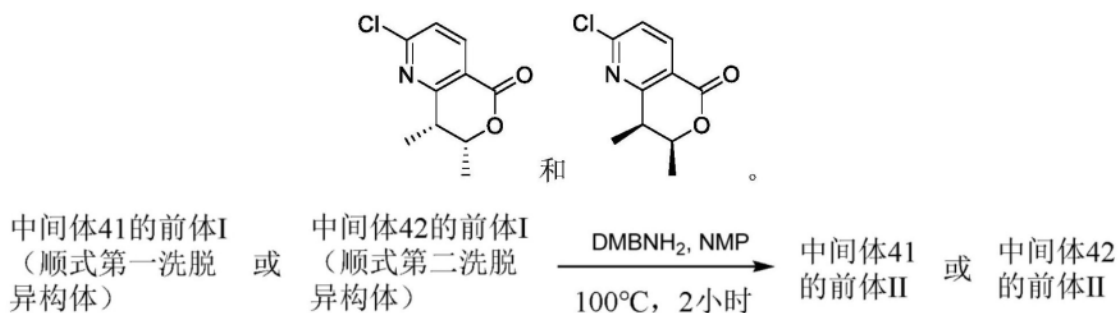


[0672] 中间体41和42: (7R,8R)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7S,8S)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



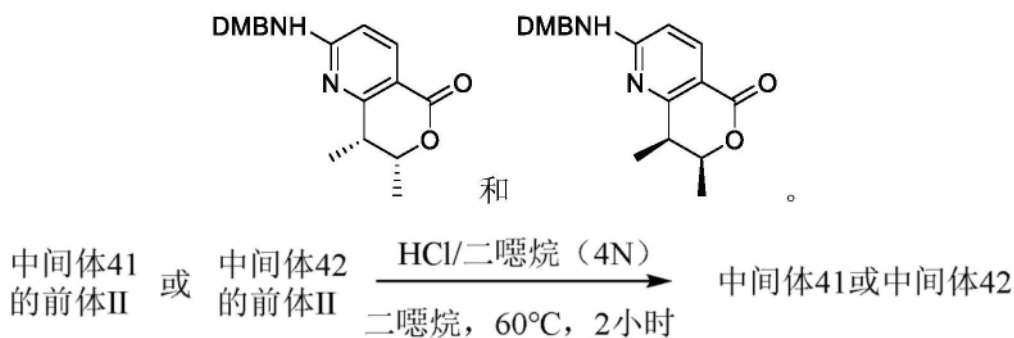
[0674] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:

[0675]



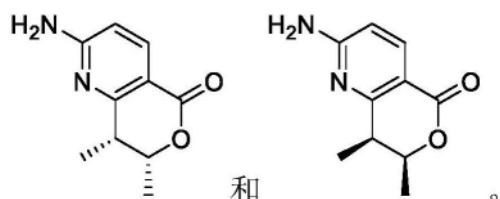
[0676] 其由下面所示的结构之一表示:

[0677]



[0678] 其由下面所示的结构之一表示:

[0679]



[0680] 步骤1: (7R,8R)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和 (7S,8S)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0681] 外消旋-(7R,8R)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (6.0g, 28.3mmol) 通过SFC (Daicel Chiralpak AD, 在CO₂中的MeOH梯度, 含0.1% NH₄OH) 来分离, 以分别给出两个峰。获得作为黄色固体的第一洗脱异构体 (3g, 50%产率) 和第二洗脱异构体 (2.8g, 46%产率)。

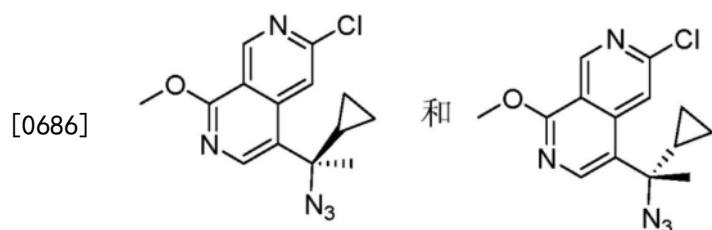
[0682] 步骤2和3: (7R,8R)-或(7S,8S)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种

[0683] 使用与用于中间体2的步骤4和步骤5中描述的相同的两步程序, 由(7R,8R)-或(7S,8S)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种 (来自步骤1的第一洗脱异构体) 来制备标题化合物 (中间体41)。¹H-NMR (400MHz, 6d-DMSO): δppm 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.70 (d, J=3.2, 6.4Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.08 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂ 要求: 192, 实测: 193 [M+H]⁺。

[0684] 步骤4和5: (7R,8R)-或(7S,8S)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的其余一种

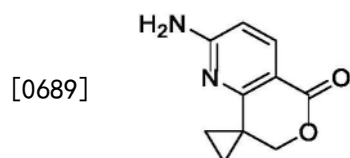
[0685] 使用与用于中间体2的步骤4和步骤5中描述的相同的两步程序, 由(7R,8R)-或(7S,8S)-2-氯-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的其余一种 (来自步

骤1的第二洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体42)。MS (ES+) $C_{10}H_{12}N_2O_2$ 要求:192,实测:193 $[M+H]^+$ 。

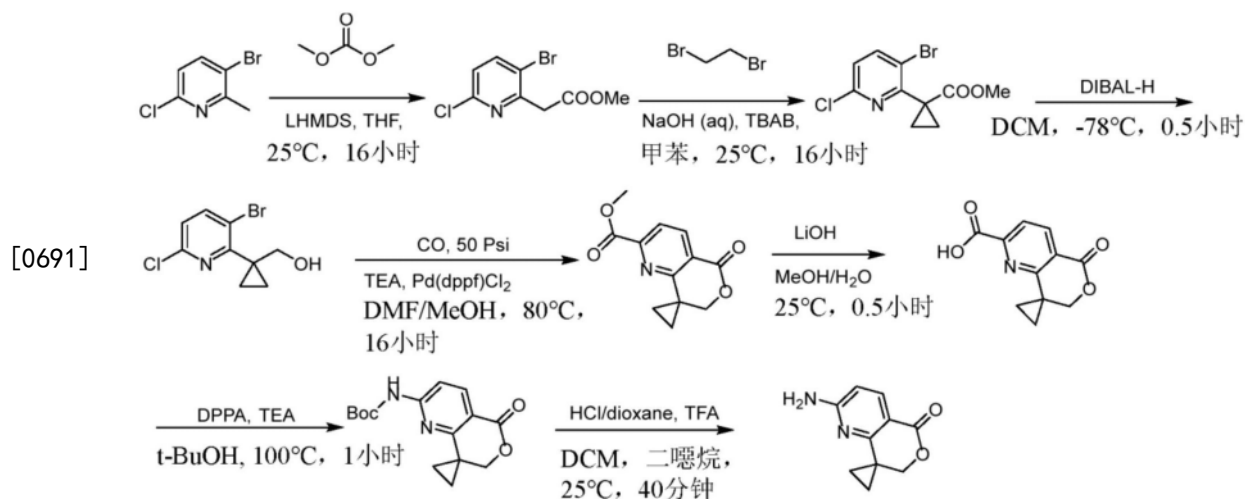


[0687] 中间体43和44: (R)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶或 (S)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0688] 使用与针对中间体33和34所述类似的程序来制备中间体43和44,除了在步骤1中使用甲醇和在步骤4中使用环丙基溴化镁并且将反应在60℃下搅拌30分钟。外消旋的标题化合物(1.20g,3.95mmol)通过SFC(柱:Daicel Chiralpak IG(250mm x 30mm,10um);流动相:[在CO₂中的MeOH(含0.1% NH₄OH)])来分离,以得到:作为黄色油状物的(R)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶或(S)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(中间体43,第一洗脱异构体,490mg,40%产率)和作为黄色油状物的第二洗脱异构体(中间体44,430mg,34%产率)。



[0690] 中间体45:2'-氨基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮



[0692] 步骤1:2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯

[0693] 在氮气下在25℃下将LiHMDS(1M,388mL)添加到在THF(300mL)中的3-溴-6-氯-2-甲基吡啶(20.0g,96.9mmol)的溶液中。在2.5小时后,将碳酸二甲酯(14.0g,155mmol)加入混合物中并在25℃下搅拌13.5小时。然后将反应混合物加入到饱和NH₄Cl水溶液(1000mL)中并用EA(60mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0%至10% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(18.0g,产率70%)。¹H NMR(400MHz,CDC13):δppm 7.81(d,J=

8.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[0694] 步骤2: 1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸甲酯

[0695] 在25℃下,将四丁基溴化铵(2.44g, 7.56mmol)和NaOH(50mL, 在水中的50重量%)添加到在甲苯(50mL)中的1,2-二溴乙烷(10.7g, 56.7mmol)和2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯(10.0g, 37.8mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌16小时,然后用水(300mL)稀释并用EA(200mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 0%至10% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.10g, 56%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H)。

[0696] 步骤3: (1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙基)甲醇

[0697] 在-78℃和氮气下,将氢化二异丁基铝(1M, 56mL)加入到在DCM(80mL)中的1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(5.40g, 18.6mmol)的溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭,用水(200mL)稀释并用EA(200mL×3)提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的粗标题化合物(5.00g, 粗品),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0698] 步骤4: 5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-甲酸甲酯

[0699] 在氮气气氛下,将三乙胺(2.31g, 22.9mmol)和Pd(dppf)Cl₂(557mg, 762μmol)添加到在MeOH(25mL)和DMF(25mL)中的(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙基)甲醇的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用一氧化碳吹扫几次。将混合物在一氧化碳(50psi)下在80℃下搅拌16小时。然后将反应混合物浓缩以除去甲醇,用水(100mL)稀释并用EA(60mL×3)提取。将合并的有机层用盐水(100mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。获得作为黄色固体的标题化合物(1.8g, 粗品),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ES+) C₁₀H₁₀N₂O₂要求: 233, 实测: 234[M+H]⁺。

[0700] 步骤5: 5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-羧酸

[0701] 将氢氧化锂(555mg, 23.2mmol)添加到在甲醇(30mL)和水(10mL)中的5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-甲酸甲酯(1.80g, 7.72mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后浓缩以除去甲醇。混合物用水(60mL)稀释,并用EA(50mL×3)提取。通过加入盐酸水溶液(6M, 5mL)来酸化水层,然后用EA(50mL×3)提取混合物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为棕色固体的标题化合物(1.20g, 71%产率),其无需进一步纯化被使用。

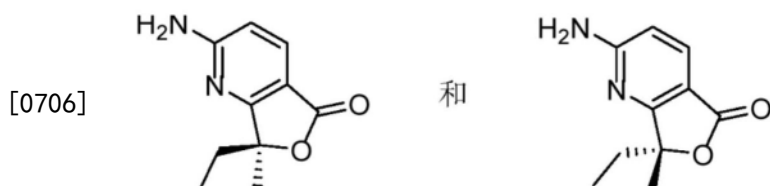
[0702] 步骤6: (5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯

[0703] 将三乙胺(831mg, 8.21mmol)和二苯基磷酰叠氮化物(2.26g, 8.21mmol)添加到在叔丁醇(20mL)中的5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-羧酸(1.20g, 5.47mmol)的溶液中。将反应混合物在100℃下搅拌1小时,然后冷却至环境温度,用水(60mL)稀释,并用EA(50mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 0%至50% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(330mg, 19%产率)和作为黄色油状物的2'-氨基-5'

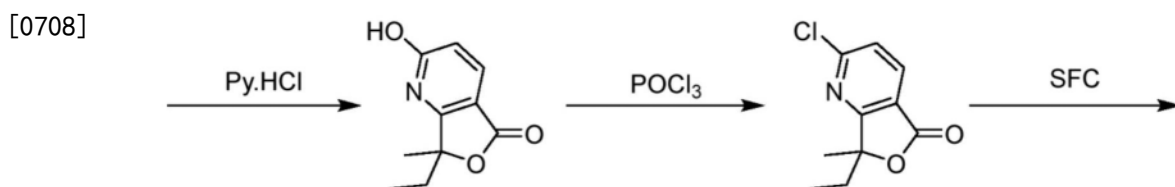
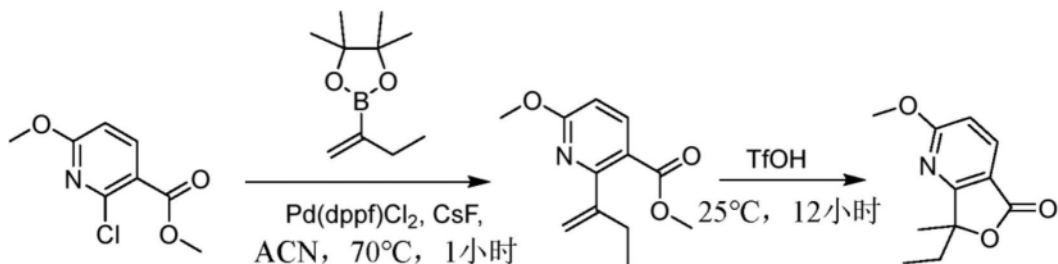
H,7'-H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮(420mg,28%产率)。

[0704] 步骤7:2'-氨基-5'H,7'-H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮

[0705] 在25℃下,将在二噁烷中的HCl(4.0M,0.5mL)添加到在二噁烷(1.5mL)中的(5'-氧代-5'H,7'-H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,344 μ mol)的溶液中。将反应混合物搅拌10分钟,然后浓缩。将DCM(2mL)和TFA(1mL,13.5mmol)添加到残余物中,并将反应混合物在25℃下搅拌30分钟。然后将反应混合物浓缩并将EA(5mL)加入到残余物中。通过添加饱和NaHCO₃水溶液(20mL)来中和混合物并用EA(15mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(60.0mg,92%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ES⁺)C₁₂H₁₁NO₄要求:190,实测:191[M+H]⁺。



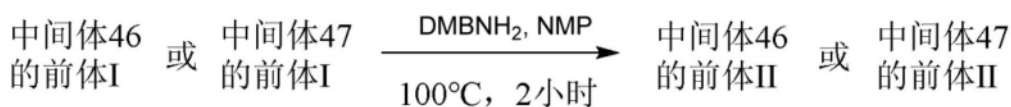
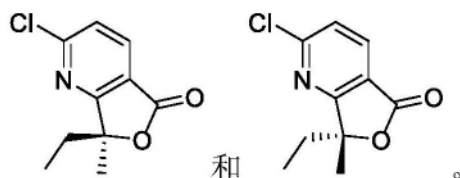
[0707] 中间体46和47: (S)-2-氨基-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮和(R)-2-氨基-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮



中间体46的前体 和 中间体47的前体
(第1洗脱异构体) (第2洗脱异构体)

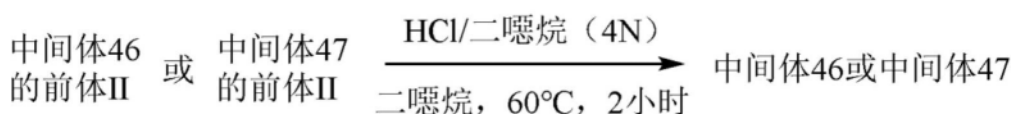
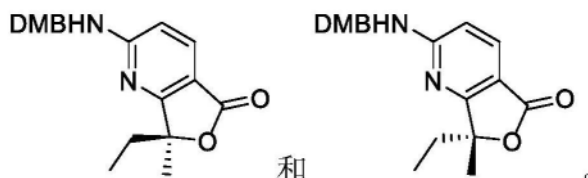
[0709] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:

[0710]



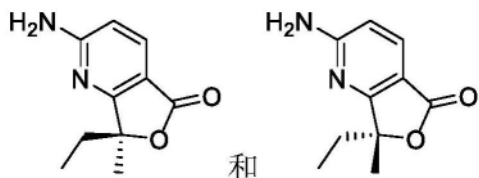
[0711] 其由下面所示的结构之一表示:

[0712]



[0713] 其由下面所示的结构之一表示:

[0714]



[0715] 步骤1-4: 2-氯-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮

[0716] 使用与如针对中间体17所述的类似的步骤(步骤1-3,5),由2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯和2-(丁-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物,除了在步骤1中使用CsF作为碱,并且步骤2在25℃下进行1小时。

[0717] 步骤5: (S)-2-氯-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮和(R)-2-氯-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮

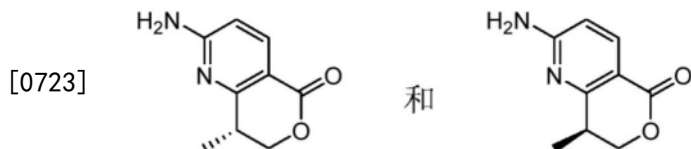
[0718] 2-氯-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(1.9g, 8.98mmol)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AS-H(250mm*30mm, 5μm);流动相:[在CO₂中的0.1% NH₄OH EtOH])分离,以得到(R或S)-2-氯-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮中的一种(第1洗脱异构体,0.70g, 37%产率)和(R或S)-2-氯-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮中的其余一种(第2洗脱异构体,0.90g, 47%产率)。

[0719] 步骤6和7: (R或S)-2-氨基-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮之一

[0720] 使用与中间体2的步骤4和5中描述的相同的两步程序,由(R或S)-2-氯-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(来自步骤5的第一洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体46)。¹H-NMR(400MHz, 6d-DMSO): δppm 7.67(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29(s, 2H), 6.52-6.46(m, 1H), 1.93-1.78(m, 2H), 1.47(s, 3H), 0.63(d, J=7.2Hz, 3H)。MS(ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O₂要求: 192, 实测: 193[M+H]⁺。

[0721] 步骤8和9: (R或S)-2-氨基-7-乙基-7-甲基咪喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮中的其余一种

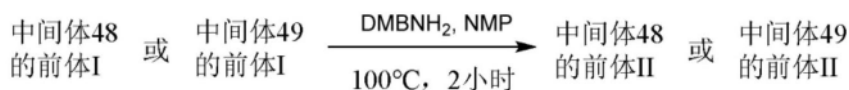
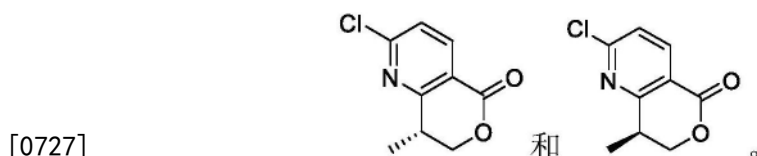
[0722] 使用与中间体2的步骤4和5中所述相同的两步程序,由(RS)-2-氯-7-乙基-7-甲基吡喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮中的其余一种(来自步骤5的第二次洗脱的异构体)来制备标题化合物(中间体47)。¹H-NMR(400MHz,6d-DMSO): δ ppm 7.68(d,J=8.8Hz,1H),7.30(s,2H),6.49(d,J=8.8Hz,1H),1.95-1.79(m,2H),1.48(s,3H),0.64(d,J=7.4Hz,3H)。MS(ES⁺)C₁₀H₁₂N₂O₂要求:192,实测:193[M+H]⁺。



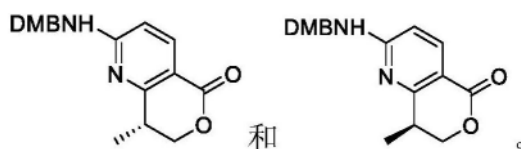
[0724] 中间体48和49: (R)-2-氨基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和 (S)-2-氨基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



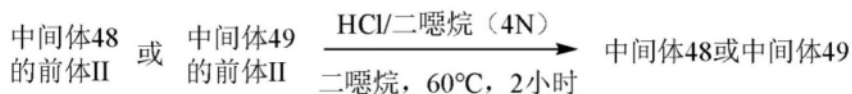
[0726] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:



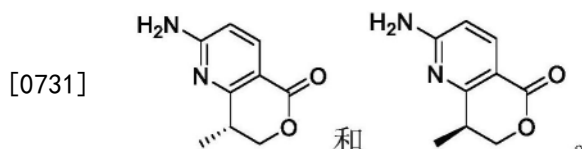
[0728] 其由下面所示的结构之一表示:



[0729]



[0730] 其由下面所示的结构之一表示:



[0732] 步骤1: (R)-2-氯-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和 (S)-2-氯-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0733] 外消旋-2-氯-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(700mg,3.54mmol)通过SFC(Daicel Chiralpak IG,MeOH,在含有0.1% NH₄OH的CO₂中的MeOH梯度)分离,以分别得到两个峰。获得作为黄色固体的第一洗脱异构体(330mg,47%产率)和第二洗脱异构体

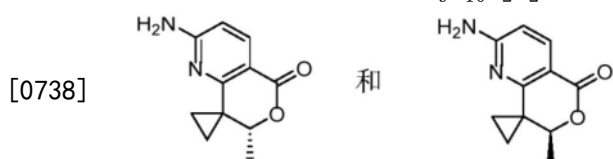
(330mg, 47% 产率)。

[0734] 步骤2和3: (R或S)-2-氨基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮之一

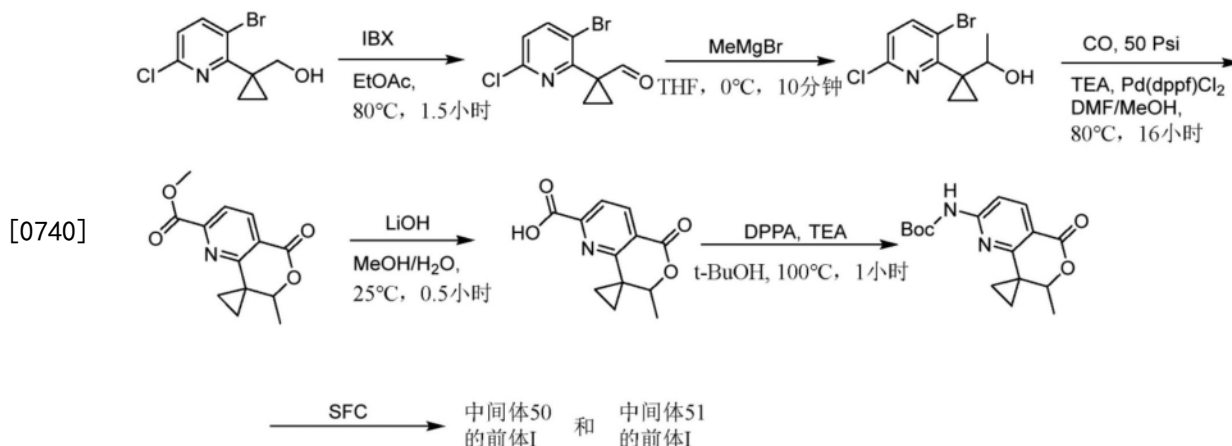
[0735] 使用与中间体2的步骤4和5中所述相同的两步程序,由(R或S)-2-氯-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种(来自步骤1的第一洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体48)。MS (ES+) $C_9H_{10}N_2O_2$ 要求: 178, 实测: 179 [M+H]⁺。

[0736] 步骤3和4: (R或S)-2-氨基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的其余一种

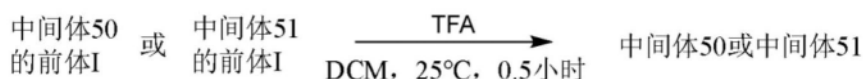
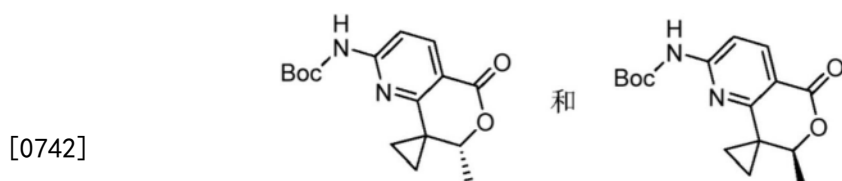
[0737] 使用与中间体2的步骤4和5中所述相同的两步程序,由(R或S)-2-氯-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的其余一种(来自步骤1的第二洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体49)。MS (ES+) $C_9H_{10}N_2O_2$ 要求: 178, 实测: 179 [M+H]⁺。



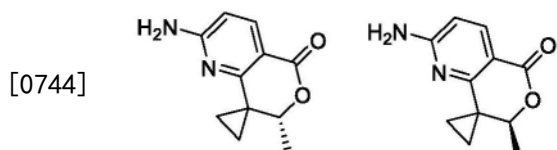
[0739] 中间体50和51: (R)-2'-氨基-7'-甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮和(S)-2'-氨基-7'-甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮



[0741] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:



[0743] 其由下面所示的结构之一表示:



[0745] 步骤1: 1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲醛

[0746] 将IBX (6.50g, 10.7mmol, 46%纯度) 加入到在EA (80mL) 中的(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙基)甲醇(2.65g, 10.1mmol)的溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌1小时, 然后加入另外的IBX (2.00g, 3.29mmol, 46%纯度)。将反应混合物在80℃下搅拌0.5小时, 然后过滤并浓缩, 以得到作为黄色固体的标题化合物(2.60g, 粗品), 其无需进一步纯化被使用。MS (ES+) $C_9H_7BrClNO$ 要求: 261, 实测: 262 $[M+H]^+$ 。

[0747] 步骤2: 1-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙基)乙-1-醇

[0748] 在0℃下, 将甲基溴化镁(3M, 17mL)添加到在THF (80mL) 中的1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲醛(2.60g, 9.98mmol)的溶液中。将反应混合物搅拌10分钟, 然后通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液(80mL)淬灭, 用水(40mL)稀释并用EA (80mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油状物的标题化合物(2.70g, 粗品), 其无需进一步纯化被使用。MS (ES+) $C_{10}H_{11}N_2O_2$ 要求: 277, 实测: 278 $[M+H]^+$ 。

[0749] 步骤3-5: (7'-甲基-5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯

[0750] 使用与上述中间体45的步骤4-6中所述类似的程序, 由1-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙基)乙-1-醇来制备标题化合物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.38-1.35 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 2H)。

[0751] 步骤6: (R)-(7'-甲基-5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯和(S)-(7'-甲基-5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯

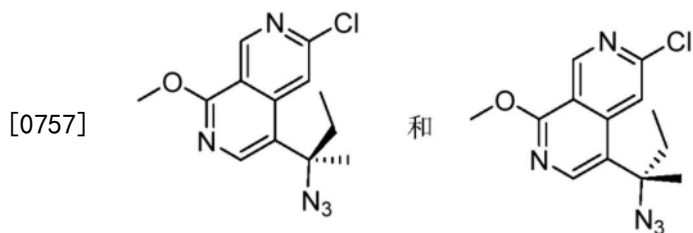
[0752] (7'-甲基-5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg)通过SFC(柱: REGIS (s, s) WHELK-01 (250mm $\times$ 50mm, 10 μ m), 在含有0.1% NH_4OH 的 CO_2 中的EtOH梯度)来分离, 以得到两个单独的峰。获得作为黄色固体的第一洗脱异构体(100mg, 24%产率)和第二洗脱异构体(140mg, 34%产率)。

[0753] 步骤7: (R或S)-2'-氨基-7'-甲基-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-5'-酮之一

[0754] 将TFA (2.31g, 20.3mmol)添加到在DCM (6mL) 中的(R或S)-(7'-甲基-5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯中的一种(来自步骤6的第一洗脱异构体, 100mg)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌30分钟, 然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(30mL)淬灭并用DCM (20mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色油状物的标题化合物(中间体50, 70mg, 粗品), 其无需进一步纯化被使用。MS (ES+) $C_{11}H_{12}N_2O_2$ 要求: 204, 实测: 205 $[M+H]^+$ 。

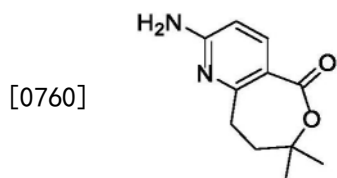
[0755] 步骤8: (R或S)-2'-氨基-7'-甲基-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-5'-酮中的剩余一个

[0756] 使用与中间体50的步骤7中所述相同的程序, 由(R或S)-(7'-甲基-5'-氧代-5'H, 7'H-螺[环丙烷-1, 8'-吡喃并[4, 3-b]吡啶]-2'-基)氨基甲酸叔丁酯中的一种(来自步骤6的第二洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体51)。MS (ES+) $C_{11}H_{12}N_2O_2$ 要求: 204, 实测: 205 $[M+H]^+$ 。

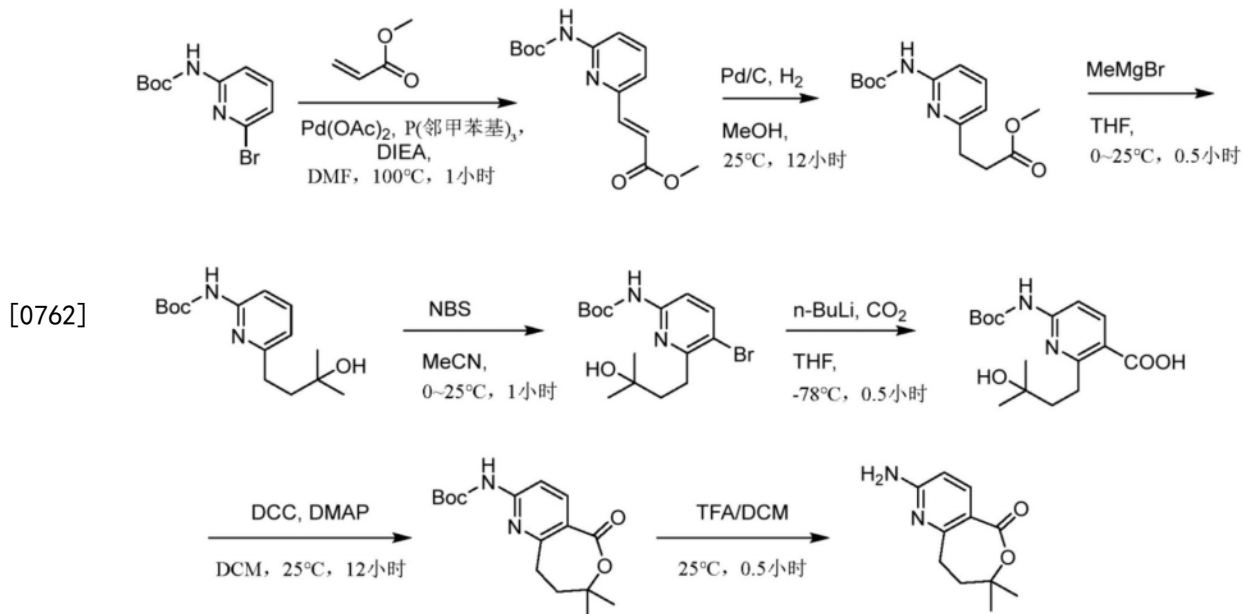


[0758] 中间体52和53: (R)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶和(S)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0759] 使用与针对中间体33和34所述类似的程序来制备中间体52和53,除了在步骤1中使用甲醇。外消旋的标题化合物(0.84g, 2.87mmol)通过SFC(柱:Daicel Chiralpak IG (250mm x 30mm, 10μm); 流动相:[MeOH(在CO₂中的MeOH(含有0.1% NH₄OH))]来分离,以得到:作为黄色油状物的(R)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶或(S)-4-(2-叠氮基丁烷-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(中间体52,第一洗脱异构体,350mg, 42%产率)和作为黄色固体的第二洗脱异构体(中间体53,360mg, 43%产率)。



[0761] 中间体54:2-氨基-7,7-二甲基-8,9-二氢氧杂环庚烯并[4,3-b]吡啶-5(7H)-酮



[0763] 步骤1: (E)-3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯

[0764] 将Pd(OAc)₂(1.23g, 5.49mmol)、P(邻甲苯基)₃(2.51g, 8.24mmol)和二异丙基乙胺(71.0g, 549mmol, 95.7mL)加入到在DMF(150mL)中的(6-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(15.0g, 54.9mmol)和丙烯酸甲酯(18.9g, 220mmol, 19.8mL)的溶液中。将反应混合物在100℃下搅拌1小时,然后用EA(200mL)稀释并用盐水(200mL×3)洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,10%至33% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(7.00g, 39%产率)。

[0765] 步骤2: 3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)丙酸甲酯

[0766] 将Pd/C(100mg, 10%纯度)加入到在MeOH(100mL)中的(E)-3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酸甲酯(7.00g, 25.2mmol)的溶液中。将混合物在氢气下在25℃下搅拌12小时, 然后过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 10%至33% EA-石油醚)纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物(6.00g, 18.6mmol, 74%产率)。

[0767] 步骤3: (6-(3-羟基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0768] 在0℃下, 将甲基溴化镁(3M, 35.7mL)添加到在THF(100mL)中的3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)丙酸甲酯(6.00g, 21.4mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时, 然后倒入水(200mL)中并用EA(50mL×3)提取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以给出残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 15%至50% EA-PE)纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物(5.00g, 15.9mmol, 74%产率)。

[0769] 步骤4: (5-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0770] 在0℃下, 将在ACN(50mL)中的N-溴代琥珀酰亚胺(3.17g, 17.8mmol)添加到在ACN(50mL)中的(6-(3-羟基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(5.00g, 17.8mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌1小时, 然后倒入水(200mL)中并用EA(50mL×3)提取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以给出残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱, 10%至33% EA-石油醚)纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物(4.00g, 62%产率)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 2.99-2.93(m, 2H), 1.87-1.78(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.27(s, 6H)。

[0771] 步骤5: 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酸

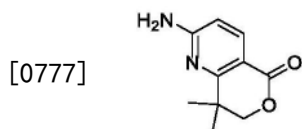
[0772] 在-78℃下, 将正丁基锂(2.5M, 11.1mL)添加到在THF(50mL)中的(5-溴-6-(3-羟基-3-甲基丁基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.00g, 5.57mmol)的溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌10分钟, 然后加入二氧化碳并将混合物在-78℃下搅拌20分钟。然后将反应混合物倒入水(100mL)中并用EA(30mL×3)提取。弃去有机层并将氯化铵水溶液加入到水层中以调节pH<7。混合物用EA(30mL×5)提取, 并且将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg, 粗品)。

[0773] 步骤6: (7,7-二甲基-5-氧代-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

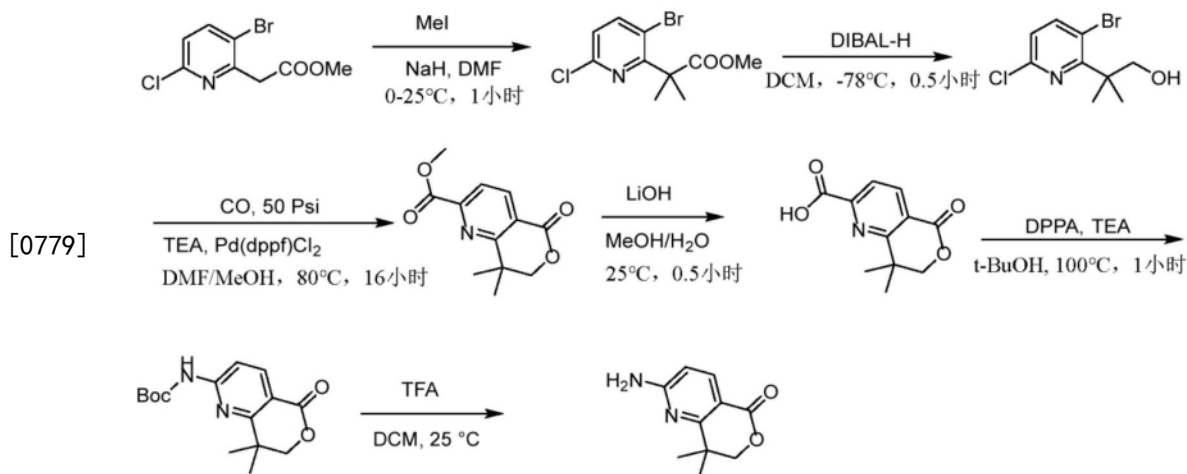
[0774] 将二环己基碳二亚胺(229mg, 1.11mmol, 225μL)添加到在DCM(20mL)中的6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3-羟基-3-甲基丁基)烟酸(180mg, 粗品)和4-N,N-二甲基氨基吡啶(33.9mg, 277μmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌12小时。残余物通过硅胶上的制备型TLC(33% EA-石油醚)纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物(30.0mg, 粗品)。

[0775] 步骤7: 2-氨基-7,7-二甲基-8,9-二氢氧杂环庚烯并[4,3-b]吡啶-5(7H)-酮

[0776] 使用与中间体50的步骤7中所述类似的程序, 由(7,7-二甲基-5-氧代-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 6.36(d, J=8.8Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 2.96-2.92(m, 2H), 2.11-2.09(m, 2H), 1.33(s, 6H)。



[0778] 中间体55:2-氨基-8,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

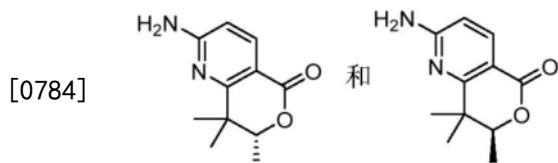


[0780] 步骤1:2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙酸甲酯

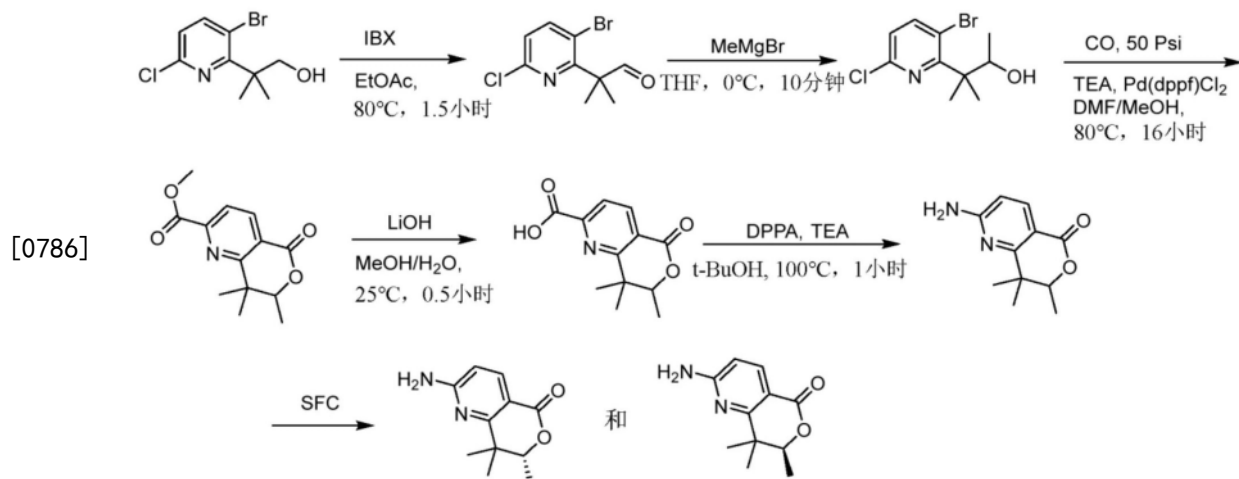
[0781] 在0℃下,将氢化钠(2.91g,72.8mmol,60%纯度)加入到在THF(20mL)中的2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯(5.50g,20.8mmol)的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟,然后加入碘甲烷(7.38g,51.9mmol)。将反应混合物升温至25℃并搅拌45分钟,然后用水(30mL)淬灭并用EA(30mL×2)提取。将合并的有机层浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0%至10% EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(5.5g,90%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 7.97(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),3.95(s,2H),1.50(s,6H)

[0782] 步骤2-6:2-氨基-8,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0783] 使用与中间体45的步骤3-6和中间体50的步骤7中所述类似的程序来制备标题化合物。MS(ES+)C₁₀H₁₂N₂O₂要求:192,实测:193[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,6d-DMSO):δppm 7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.01(s,2H),6.40(d,J=8.8Hz,1H),4.15(s,2H),1.21(s,6H)。



[0785] 中间体56和57:(R)-2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(S)-2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

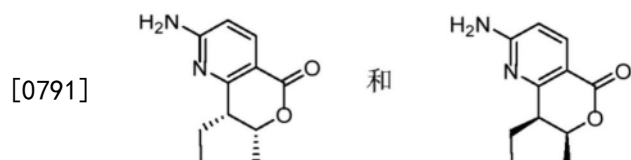


[0787] 步骤1-5: (外消旋) -2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

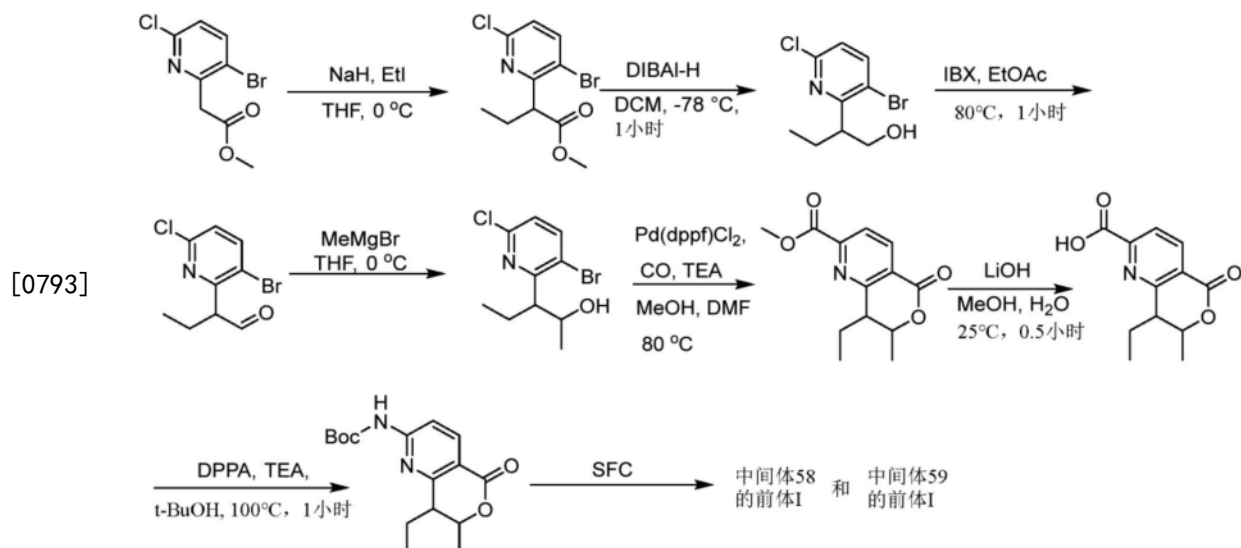
[0788] 使用与中间体50的步骤1-5中所述类似的程序,由2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇来制备标题化合物。 $C_{11}H_{14}N_2O_2$ 要求:206,实测:207[M+H]⁺。

[0789] 步骤6: (R) -2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和 (S) -2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

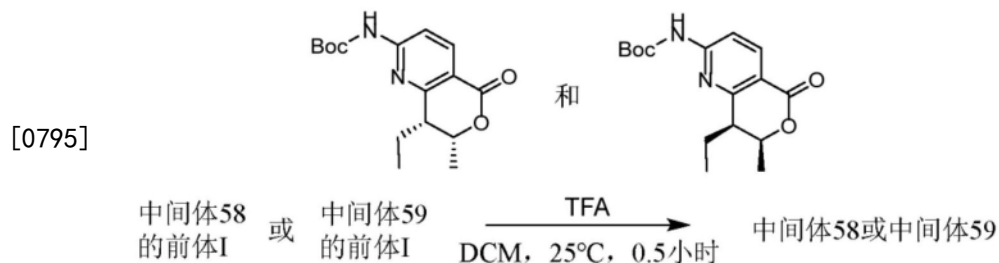
[0790] (外消旋) -2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (120mg) 通过SFC(柱:REGIS(s,s)WHELK-01 (250mm×50mm,10um),在含0.1% NH_4OH 的 CO_2 中的甲醇梯度)分离,以分别给出两个峰。第一洗脱异构体(R或S) -2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种(中间体56,60mg,50%产率)和第二洗脱异构体(R或S) -2-氨基-7,8,8-三甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种(中间体57,60mg,50%产率)。



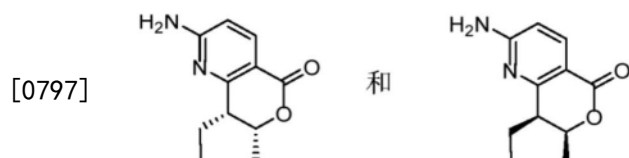
[0792] 中间体58和59: (7R,8R) -2-氨基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和 (7S,8S) -2-氨基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



[0794] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示：



[0796] 其由下面所示的结构之一表示：



[0798] 步骤1: 2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)丁酸甲酯

[0799] 在0℃下,将NaH(1.69g,42.2mmol,60wt%)添加到在THF(100mL)中的2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)乙酸甲酯(9.3g,35.2mmol)的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌0.5小时,将碘乙烷(6.03g,38.9mmol)加入到反应混合物中。将反应混合物搅拌30分钟,然后通过添加NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭并用EA(20mL×3)提取。将合并的有机层在减压下浓缩,以得到残余物。水层也被浓缩以得到残余物。将该残余物溶解在EA(500mL)中,过滤并浓缩,以得到残余物。残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0%至20%EA-PE)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(6.5g,63%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.04-7.01(m,1H),4.12-4.03(m,1H),3.62(s,3H),2.14-2.09(m,1H),2.02-1.96(m,1H),0.89-0.84(m,3H)。

[0800] 步骤2-7: (8-乙基-7-甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0801] 使用与中间体45的步骤3和中间体50的步骤1-5中所述类似的程序,由2-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)丁酸甲酯来制备标题化合物。

[0802] 步骤8: ((7R,8R)-8-乙基-7-甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-

(基)氨基甲酸叔丁酯和((7S,8S)-8-乙基-7-甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

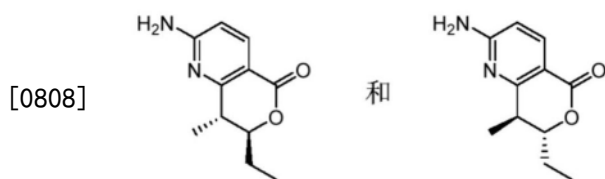
[0803] (8-乙基-7-甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg)通过SFC(柱:Daicel Chiralpak AD-H(250mm×30mm,5μm),在含有0.1% NH_4OH 的 CO_2 中的IPA梯度)分离,以分别得到两个峰。获得作为无色油状物的第一洗脱异构体(80mg,40%产率)和第二洗脱异构体(70mg,35%产率)

[0804] 步骤9: (7R,8R或7S,8S)-2-氨基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种

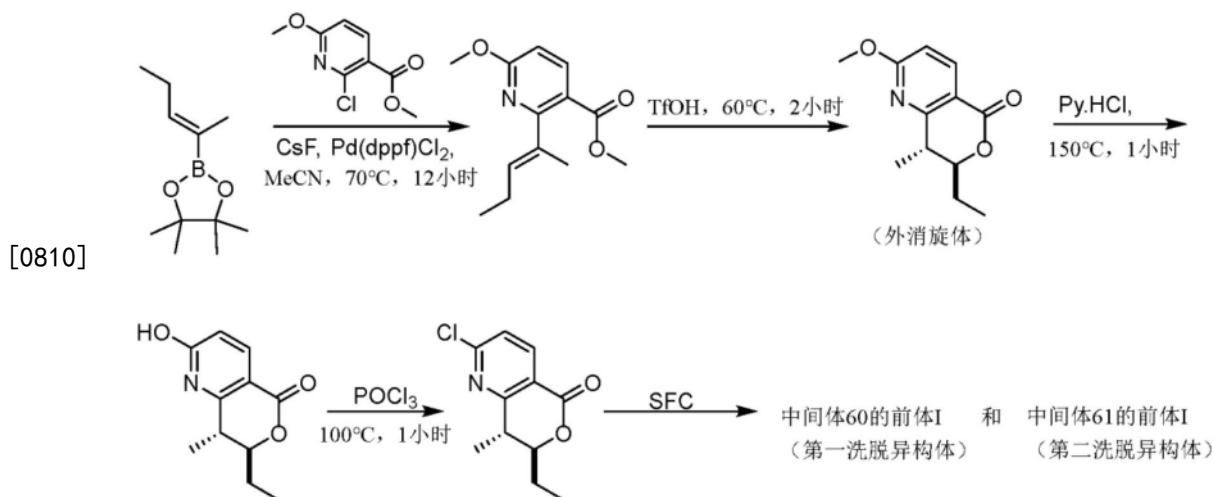
[0805] 使用与在中间体50的步骤7中所描述的相同的程序,由((7R,8R或7S,8S)-8-乙基-7-甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯中的一种(来自步骤8的第一洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体58)。MS (ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 要求:206,实测:207[M+H]⁺。

[0806] 步骤10: (7R,8R或7S,8S)-2-氨基-8-乙基-7-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的其余一种

[0807] 使用与在中间体50的步骤7中所描述的相同的程序,由((7R,8R或7S,8S)-8-乙基-7-甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯中的一种(来自步骤8的第二洗脱异构体)来制备标题化合物(中间体59)。MS (ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 要求:206,实测:207[M+H]⁺。

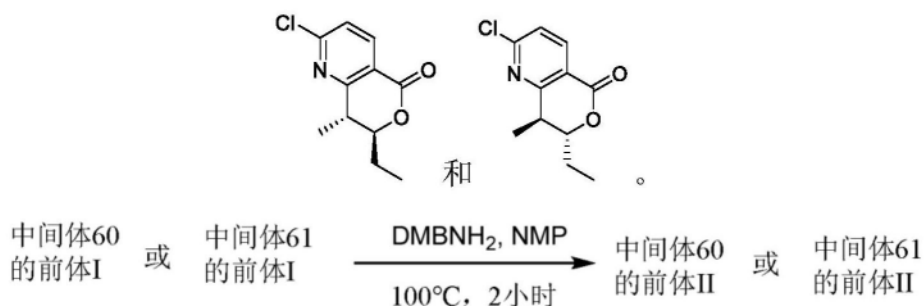


[0809] 中间体60和61: (7S,8R)-2-氨基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7R,8S)-2-氨基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮



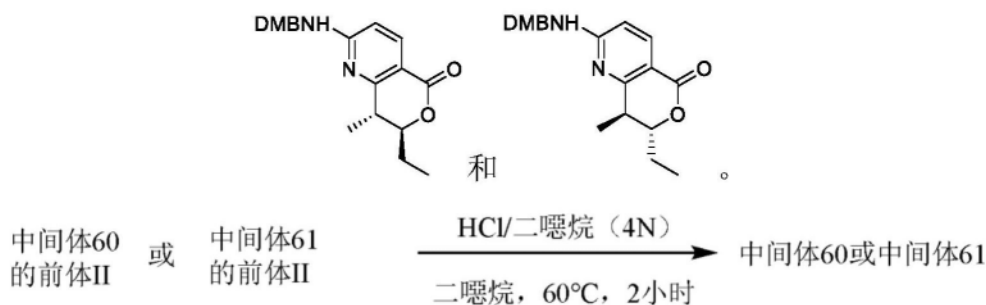
[0811] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:

[0812]



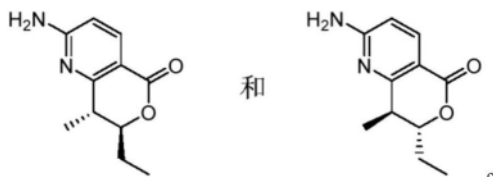
[0813] 其由下面所示的结构之一表示:

[0814]



[0815] 其由下面所示的结构之一表示:

[0816]



[0817] 步骤1-2: (7S,8R和7R,8S) -7-乙基-2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0818] 使用与上述中间体17类似的程序,由(Z)-4,4,5,5-四甲基-2-(戊-2-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和2-氯-6-甲氧基烟酸甲酯来制备标题化合物,除了在步骤1中使用CsF作为碱,并且步骤2在60°C下进行2小时。产物混合物(4种化合物,顺式和反式外消旋体)通过制备型HPLC[柱:Phenomenex luna C18 250*80mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:45%-75%,25分钟]来纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(反式,外消旋体,2g,27%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 8.19(d,J=8.4Hz,1H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),4.27-4.22(m,1H),4.01(m,3H),3.10-2.97(m,1H),1.91-1.85(m,1H),1.84-1.78(m,1H),1.42(d,J=7.2Hz,3H),1.13-1.08(m,3H)

[0819] 步骤3-4: (7S,8R和7R,8S) -2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0820] 使用与中间体10的步骤4和5中所述相同的程序,由(7S,8R和7R,8S) -7-乙基-2-甲氧基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮来制备标题化合物。

[0821] 步骤5: (7S,8R) -2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7R,8S) -2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[0822] (7S,8R和7R,8S) -2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(255mg,1.13mmol)通过SFC(Daicel Chiralpak AD,在含有0.1% NH₄OH的CO₂中的MeOH梯度)来分离,以分别给出两个峰。获得作为黄色固体的第一洗脱异构体(100mg,39%产率)和

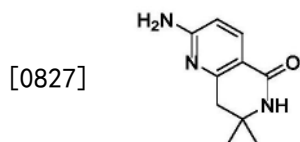
第二洗脱异构体 (120mg, 47% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 8.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.46 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H)。

[0823] 步骤6和7: (7S, 8R) - 或 (7R, 8S) - 2-氨基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种

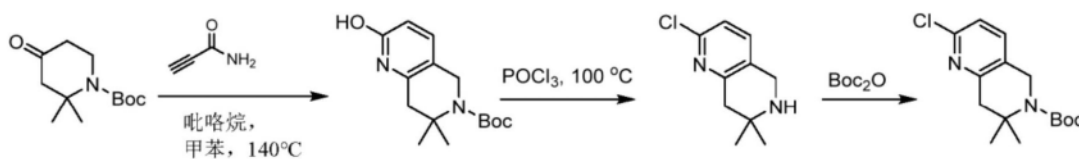
[0824] 使用与中间体2的步骤4和5中描述的相同的两步程序, 由 (7S, 8R) - 或 (7R, 8S) - 2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种 (来自步骤5的第一洗脱异构体) 来制备标题化合物 (中间体60)。MS (ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 要求: 206, 实测: 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0825] 步骤8和9: (7S, 8R) - 或 (7R, 8S) - 2-氨基-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的其余一种

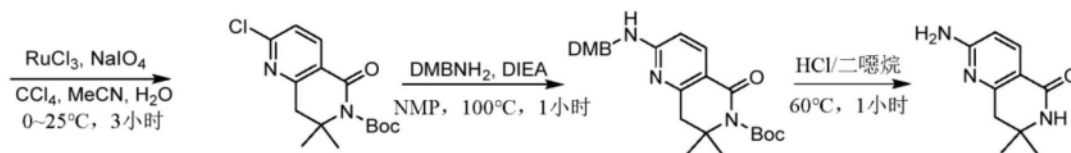
[0826] 使用与中间体2的步骤4和5中描述的相同的两步程序, 由 (7S, 8R) - 或 (7R, 8S) - 2-氯-7-乙基-8-甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮中的一种 (来自步骤5的第二洗脱异构体) 来制备标题化合物 (中间体60)。MS (ES+) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 要求: 206, 实测: 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[0828] 中间体62: 2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮



[0829]



[0830] 步骤1: 2-羟基-7,7-二甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯

[0831] 将2,2-二甲基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.00g, 17.6mmol) 和吡咯烷 (1.25g, 17.6mmol) 的混合物溶解在甲苯 (60mL) 中, 并将溶液在加盖有迪安-斯达克榻分水器的容器中加热至140°C持续5小时。将混合物浓缩, 然后将残余物溶解在甲苯 (60mL) 中并加入丙-2-炔酰胺 (1.82g, 26.4mmol)。将反应混合物加热至140°C持续16小时, 然后浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC: 反相[ACN/(在水中的0.1% TFA), 0%至50%]纯化, 以得到作为棕色油状物的标题化合物 (500mg, 9.5% 产率, 93% 纯度)。 ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ ppm 7.45 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.52-1.48 (m, 9H)。

[0832] 步骤2: 2-氯-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶

[0833] 使用与中间体2的步骤2中所述类似的程序, 由2-羟基-7,7-二甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。

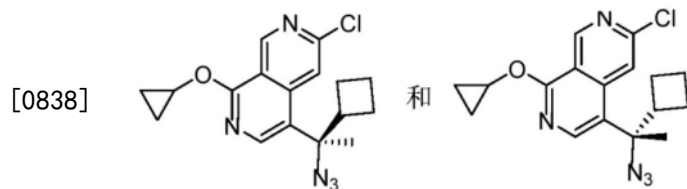
[0834] 步骤3: 2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯

[0835] 将在水 (50mL) 和EtOH (5.0mL) 中的2-氯-7,7-二甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶 (300mg, 1.53mmol)、氢氧化钠 (305mg, 7.63mmol) 和Boc₂O (665mg, 3.05mmol) 的混合物在20

℃下搅拌0.5小时。反应混合物用EA (30mL×3) 提取,并且将合并的有机层用水、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩,以得到残余物。残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,1%至25%EA-石油醚)纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物(250mg,798 μ mol)。

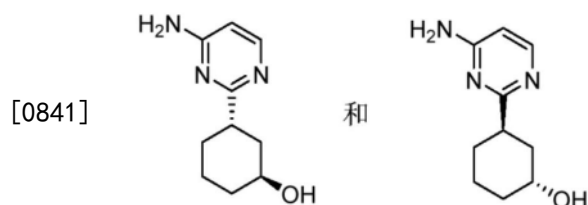
[0836] 步骤4-6:2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-5(6H)-酮

[0837] 使用与中间体2的步骤3-5中所述类似的程序,由2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯来制备标题化合物。¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ ppm 8.06(d,J=8.4Hz,1H),6.44(d,J=8.4Hz,1H),5.48(s,1H),4.80(s,2H),2.89(s,2H),1.34(s,6H)。

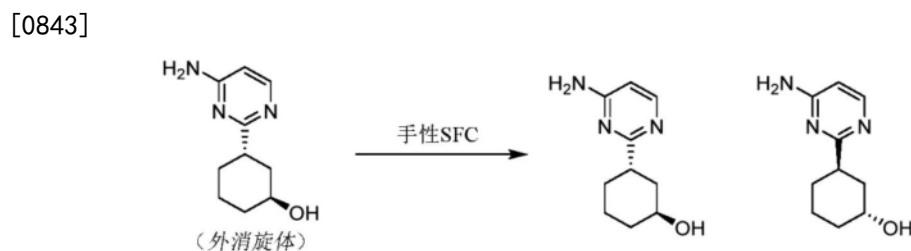
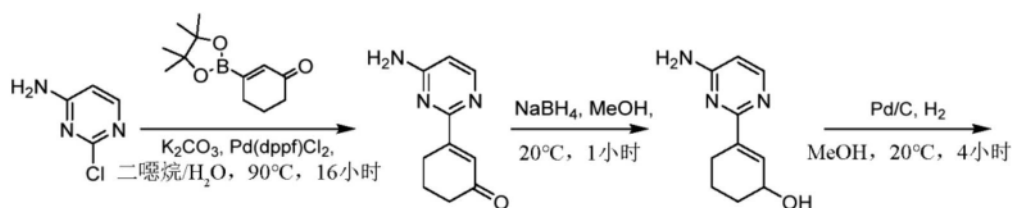


[0839] 中间体63和64:(R)-4-(1-叠氮基-1-环丁基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶和(S)-4-(1-叠氮基-1-环丁基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

[0840] 使用与中间体33和34所述类似的程序来制备中间体63和64,除了在步骤4中,使用环丁基溴化镁并将反应在60℃下搅拌1小时。通过SFC(柱:Daicel Chiralpak AY (250mm×50mm,10 μ m);流动相:[在CO₂中的EtOH(含有0.1% NH₄OH)])来分离外消旋标题化合物,以得到作为白色固体的(R)-4-(1-叠氮基-1-环丁基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶或(S)-4-(1-叠氮基-1-环丁基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(中间体63,第一洗脱异构体,27mg,18%产率)以及作为白色固体的第二洗脱异构体(R)-4-(1-叠氮基-1-环丁基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶或(S)-4-(1-叠氮基-1-环丁基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(中间体64,67mg,45%产率)。



[0842] 中间体65和66:(1S,3S)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇或(1R,3R)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇



[0844] 步骤1:3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-酮

[0845] 将碳酸钾(600mg, 4.34mmol)和Pd(dppf)Cl₂(160mg, 218umol)添加到在二噁烷(10mL)和水(3mL)中的2-氯嘧啶-4-胺(280mg, 2.16mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环己-2-烯-1-酮(500mg, 2.25mmol)的混合物中。将反应混合物在90℃下搅拌16小时,然后倒入水(30mL)中并用EA(50mL×3)提取。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO₂,石油醚/乙酸乙酯=2/1至1:2]纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(300mg, 73.4%产率)。

[0846] 步骤2:3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-醇

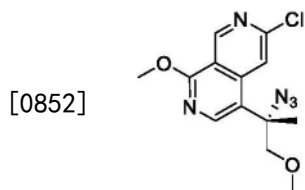
[0847] 将NaBH₄(120mg, 3.17mmol)添加到在MeOH(2mL)中的3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-酮(300mg, 1.59mmol)的混合物中。将反应混合物在20℃下搅拌1小时,然后用水(10mL)淬灭并浓缩,以得到残余物。将残余物用DCM(10mL)洗涤并过滤,并且将滤液浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(290mg, 粗品)。

[0848] 步骤3:外消旋-(1S,3S)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇

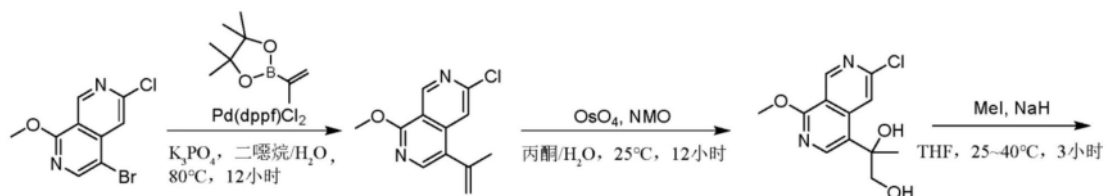
[0849] 将Pd/C(20mg, 0.304mmol)添加到在MeOH(10mL)中的3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己-2-烯-1-醇(290mg, 1.52mmol)的溶液中,并且将反应混合物在氢气(50psi)下在20℃下搅拌4小时。然后将反应混合物过滤并浓缩,以得到残余物。残余物包含顺式产物和反式产物的混合物,其通过制备型HPLC(柱:Welch Ultimate AQ-C18 150*30mm*5um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:2%-22%,13分钟)分离。WH103959-6(350.0mg, 1.81mmol, 58%产率),以得到作为TFA盐的标题化合物。用碱性树脂(Ambersep 900)(100g)处理在MeOH(150mL)中的标题化合物的TFA盐(7.50g, 24.41mmol, 来自几个批次),并在25℃下搅拌12小时。过滤混合物,并且浓缩滤液,以得到作为白色固体的标题化合物(5.40g, 粗品)。

[0850] 步骤4:(1S,3S)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇和(1R,3R)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇

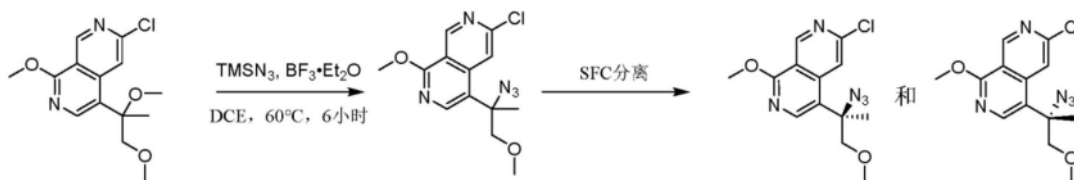
[0851] 外消旋-(1S,3S)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇(700mg)通过SFC(柱:ChiralPak IC(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH₃H₂O IPA];B%)分离。以得到作为白色固体的(1S,3S)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇或(1R,3R)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇(中间体65,第一洗脱异构体,315mg, 45%产率)和作为白色固体的(1S,3S)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇或(1R,3R)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环己烷-1-醇(中间体66,第二洗脱异构体,320mg, 45%产率)。MS(ES+)C₁₀H₁₅N₃O要求:193,实测:194[M+H]⁺。



[0853] 中间体67:(S)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶



[0854]



[0855] 步骤1:6-氯-1-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-萘啶

[0856] 使用与在实例13的步骤1中描述的相同程序,由4-溴-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶和2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。

[0857] 步骤2:2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙烷-1,2-二醇

[0858] 将OsO₄ (1.02g, 4.01mmol) 加入到在丙酮(160mL)和H₂O(40mL)中的6-氯-1-甲氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-萘啶(9.4g, 40.0mmol)和NMO(9.38g, 80.1mmol)的混合物中。将反应混合物在25℃下搅拌12小时,然后用饱和KF水溶液(150mL)淬灭并过滤。用EA(2x 300mL)提取溶液。有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(9.3g, 86%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0859] 步骤3:6-氯-4-(1,2-二甲氧基丙-2-基)-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0860] 将NaH(4.85g, 121mmol, 60%纯度)加入到在THF(150mL)中的2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙烷-1,2-二醇(9.3g, 34.6mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后加入MeI(12.3g, 86.5mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后在40℃下搅拌2小时。然后将反应混合物加入到饱和NH₄Cl水溶液(50mL)的搅拌溶液中并用EA(300mL)提取。有机层用饱和NH₄Cl水溶液(100mL x 3)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物(10g, 85%产率),其被用于下一步而无需进一步纯化。

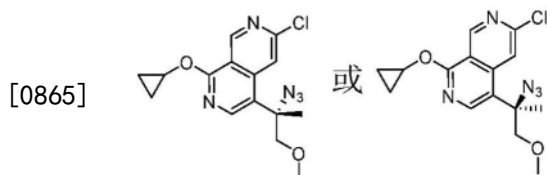
[0861] 步骤4:4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0862] 在25℃下,将BF₃·Et₂O(8.80g, 62.0mmol)添加到在DCE(150mL)中的6-氯-4-(1,2-二甲氧基丙-2-基)-1-甲氧基-2,7-萘啶(9.2g, 31.0mmol)、TMSN₃(17.9g, 155mmol)的混合物中。在N₂下,将反应混合物加热到60℃持续6小时。然后将反应混合物加入到饱和NaHCO₃(300mL)水溶液的搅拌溶液中并用EA(300mL)提取。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(20% EA-PE)纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物(8g, 73%产率)。

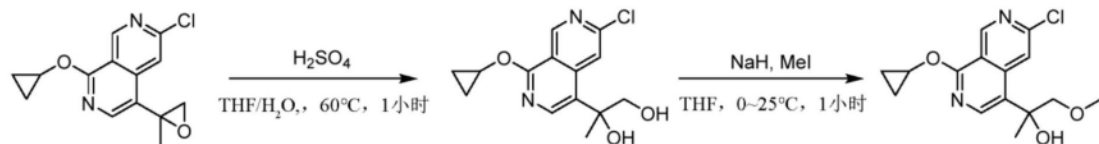
[0863] 步骤4:(R)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶和(S)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0864] 标题化合物通过手性SFC分离4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(柱:Daicel ChiralPak IG(250*30mm, 10um);流动相:[15%(含0.1% NH₄OH)]来制备,以得到两种异构体。要洗脱的第一种异构体是(R)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶,并且要洗脱的第二种异构体是标题化合物(S)-4-(2-叠氮基-1-

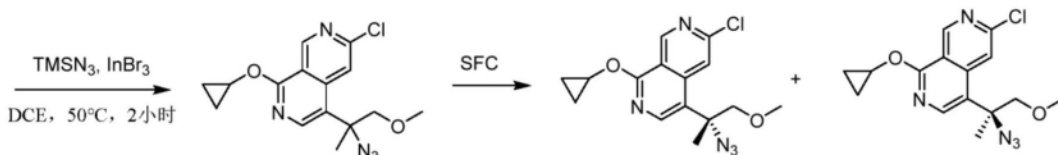
甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶。异构体由衍生自第二异构体的化合物的X射线晶体结构确定。



[0866] 中间体68和69: (S)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶和(R)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶



[0867]



[0868] 步骤1:外消旋-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙烷-1,2-二醇

[0869] 将硫酸(106mg, 1.08mmol, 57.8uL)加入到在THF(2mL)和水(0.5mL)中的6-氯-1-环丙氧基-4-(2-甲基环氧乙烷-2-基)-2,7-萘啶(按实例13的步骤2所述制备, 300mg, 1.08mmol)的溶液中。将反应混合物在60°C下搅拌1小时, 然后倒入水(100mL)中并用EA(30mL×3)提取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂, PE:EA=5:1至1:1)纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物(250mg, 78%产率)。

[0870] 步骤2:外消旋-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)-1-甲氧基丙-2-醇

[0871] 在0°C下, 将NaH(40.7mg, 1.02mmol, 60%纯度)加入到在THF(5mL)中的2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙烷-1,2-二醇(200mg, 679μmol)的溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌0.5小时, 然后加入甲基碘(289mg, 2.04mmol, 127uL)。移除冷却浴并将反应混合物在25°C下搅拌0.5小时, 然后倒入水(100mL)中并用EA(30mL×3)提取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂, PE:EA=5:1至1:1)纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物(70.0mg, 33%产率)。

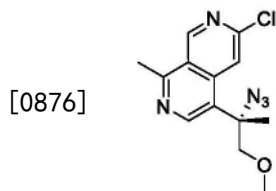
[0872] 步骤3:外消旋-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

[0873] 将TMSN₃(93.3mg, 106uL)和InBr₃(287.06mg, 810μmol)加入到在DCE(2mL)中的2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)-1-甲氧基丙-2-醇(50.0mg, 162μmol)的溶液中。将反应混合物在50°C下搅拌2小时, 然后倒入水(100mL)中并加入饱和碳酸氢钠水溶液以调节至pH>7。混合物用EA(20mL×3)提取, 有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。残余物通过制备型TLC(PE:EA=2:1)纯化, 以获得作为黄色固体的标题化合物(40.0mg, 粗品)。

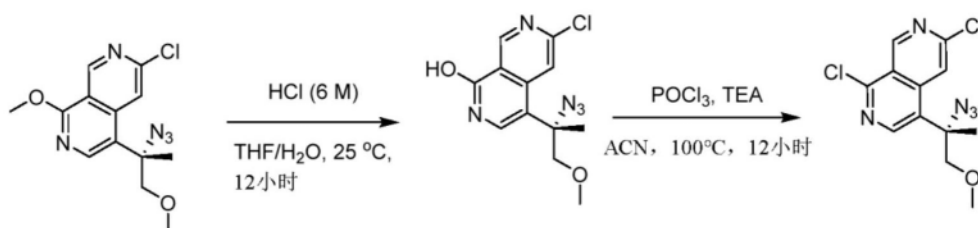
[0874] 步骤4: (S)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶和(R)-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

[0875] 外消旋-4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(0.35g, 1.05mmol)通过SFC(柱:Daicel Chiralpak IG(250mm×30mm, 10um); 流动相:[在MeOH中的

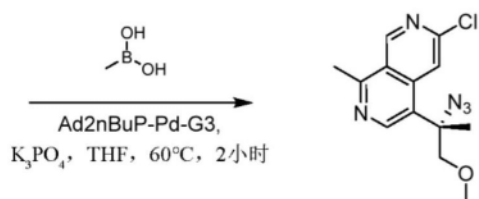
0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) 来分离,以得到作为白色固体的 (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶或 (R) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶 (中间体68,第一洗脱异构体,150mg,446 μmol ,43%产率) 和作为白色固体的 (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶或 (R) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶 (中间体69,第二洗脱异构体,140mg,417 μmol ,40%产率)。MS (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 要求:333,实测:334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[0877] 中间体70: (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲基-2,7-萘啶



[0878]



[0879] 步骤1: (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-2,7-萘啶-1-醇

[0880] 将HCl水溶液 (6M, 5.41mL) 添加到在THF (240mL) 中的 (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶 (中间体67) (3g, 9.75mmol) 的溶液中。将混合物在25℃下搅拌12小时,然后通过添加固体 NaHCO_3 将pH调节至约8。混合物用EA (2X 150mL) 提取,并且有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物 (2.7g, 83%产率, 88%纯度),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

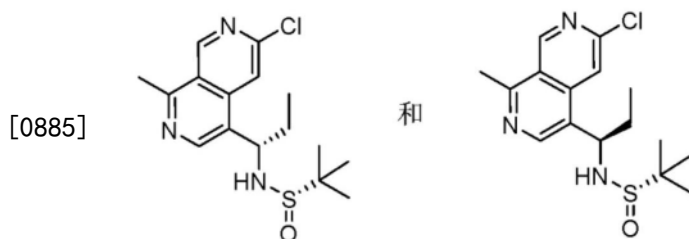
[0881] 步骤2: (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-萘啶

[0882] 将 POCl_3 (3.34g, 21.8mmol) 添加到在MeCN (20mL) 中的 (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-2,7-萘啶-1-醇 (1.28g, 4.36mmol) 和TEA (1.16g, 11.5mmol) 的混合物中。将混合物加热到100℃持续12小时。然后将反应混合物加入到饱和 NH_4Cl 水溶液 (50mL) 中并用EA (100mL $\times$ 3) 提取。合并有机层并用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法 (25% EA-PE) 纯化,以得到作为黄色油状物的标题化合物 (1.2g, 88%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 9.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 3.98 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.78 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

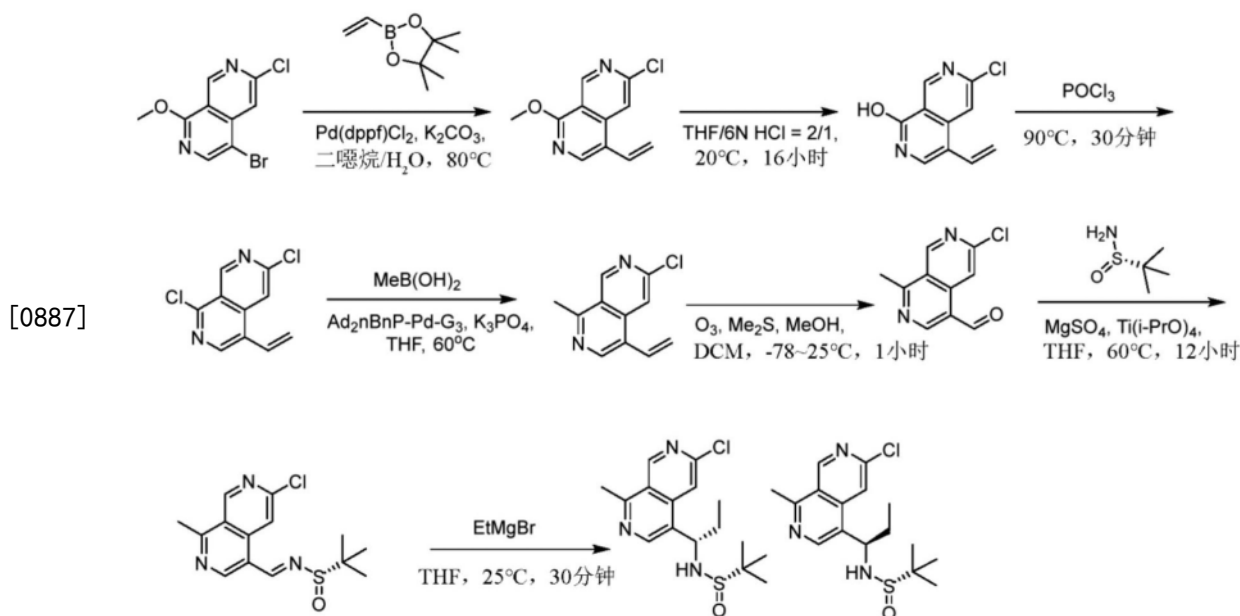
[0883] 步骤3: (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-甲基-2,7-萘啶

[0884] 将 $\text{Ad}_2\text{nBuP Pd G3}$ (cataCXium® A Pd G3) (81.6mg, 112 μmol) 和磷酸钾 (714mg, 3.36mmol) 加入到在THF (5mL) 中的 (S) -4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-萘

啉 (350mg, 1.12mmol) 和甲基硼酸 (73.8mg, 1.23mmol) 的混合物中。将反应混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时, 然后用水 (40mL) 稀释并用 EA (40mL × 3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。残余物通过硅胶上的快速柱色谱法 (PE/EA = 10/1 至 1/1) 纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物 (220mg, 67% 产率)。MS (ES+) $C_{13}H_{14}ClN_5O$ 要求: 291, 实测: 292 $[M+H]^+$ 。



[0886] 中间体 71 和 72: (S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和 (S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0888] 步骤 1: 6-氯-1-甲氧基-4-乙烯基-2,7-萘啶

[0889] 使用与实例 13 的步骤 1 中所述类似的程序, 由 4-溴-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶和 4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来制备标题化合物。MS (ES+) $C_{11}H_9ClN_2O$ 要求: 220, 实测: 221 $[M+H]^+$ 。

[0890] 步骤 2: 4-6-氯-1-甲基-4-乙烯基-2,7-萘啶

[0891] 使用与中间体 70 的步骤 1-3 中所述类似的程序, 由 6-氯-1-甲氧基-4-乙烯基-2,7-萘啶来制备标题化合物。MS (ES+) $C_{11}H_9ClN_2$ 要求: 204, 实测: 205 $[M+H]^+$ 。

[0892] 步骤 5: 6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-甲醛

[0893] 将在 MeOH (3mL) 和 DCM (30mL) 中的 6-氯-1-甲基-4-乙烯基-2,7-萘啶 (400mg, 1.95mmol) 的溶液冷却至 -78℃。将臭氧鼓泡到反应混合物中, 并且在 10 分钟后将氮气鼓泡通过反应混合物。将 Me_2S (364mg, 5.86mmol) 加入到反应混合物中, 并将混合物在 25℃ 下搅拌 50 分钟。然后将反应混合物浓缩以得到残余物, 并将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , PE:EA =

1/0至0/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(330mg,78%产率)。MS(ES+)C₁₀H₇ClN₂O要求:206,实测:207[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 10.29(s,1H),9.50(s,1H),9.12(s,1H),8.99(s,1H),3.15(s,3H)。

[0894] 步骤6: (S)-N-((6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

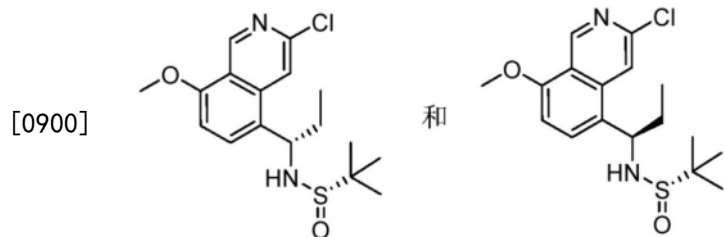
[0895] 将MgSO₄(576mg,4.79mmol)和Ti(i-PrO)₄(2.72g,9.58mmol,2.83mL)添加到在THF(10mL)中的6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-甲醛(330mg,1.60mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(580mg,4.79mmol)的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌12小时,然后用水(70mL)和EA(150mL)稀释,在25℃下搅拌10分钟,然后过滤。滤液用EA(70mL x 3)提取,并且将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,0-60% EA/PE)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(300mg,58%产率)。MS(ES+)C₁₄H₁₆ClN₃OS要求:309,实测:310[M+H]⁺。

[0896] 步骤7: (S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0897] 在25℃下,将EtMgBr(3M,915 μ L)添加到在THF(20mL)中的(S)-N-((6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(170mg,549 μ mol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌30分钟,然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液(40mL)淬灭并用EA(40mL x 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:18%-48%,11.5min)来纯化,以分别给出标题化合物。乙胺立体中心的立体化学是任意指定的。

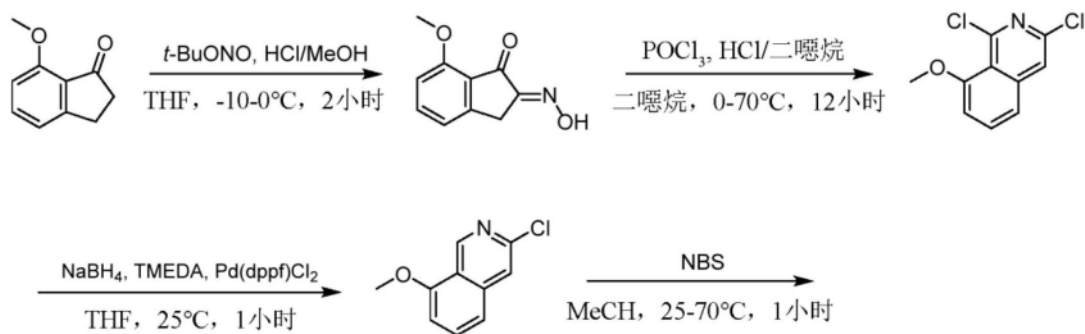
[0898] 峰1(中间体71):作为黄色油状物的(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(55mg,22%产率)。MS(ES+)C₁₆H₂₂ClN₃OS要求:339,实测:340[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 9.43(d,J=0.8Hz,1H),8.59(s,1H),8.07(s,1H),4.91-4.73(m,1H),4.17-4.08(m,1H),3.60-3.50(m,1H),3.05(s,3H),2.13-2.07(m,1H),2.03(s,1H),1.20(s,9H),0.96-0.89(m,3H)。

[0899] 峰2(中间体72):作为黄色油状物的(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(55mg,26%产率)。MS(ES+)C₁₆H₂₂ClN₃OS要求:339,实测:340[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 9.43(d,J=0.4Hz,1H),8.61(s,1H),8.06(s,1H),4.88-4.81(m,1H),4.18-4.05(m,1H),3.79-3.68(m,2H),3.58-3.53(d,J=3.18Hz,1H),3.05(s,3H),2.28-2.18(m,1H),2.14-2.01(m,1H),1.24(s,9H),0.90-0.86(m,3H)。

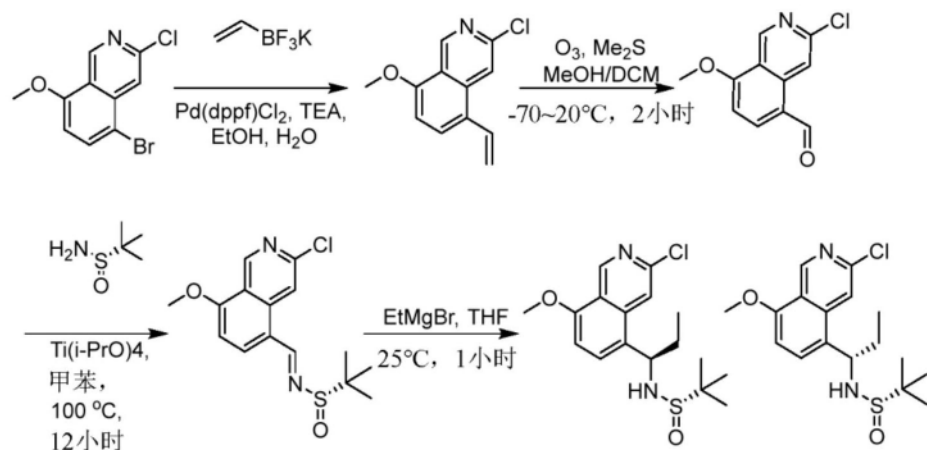


[0901] 中间体73和74: (S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

胺



[0902]



[0903] 步骤1: (E)-2-(羟基亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮

[0904] 在-10-0℃下,将t-BuONO (67.9g, 659mmol, 78.4mL, 1.10当量)添加到在THF (500mL)中的7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (99.0g, 599mmol, 1.00当量)的溶液中,然后在-10-0℃下向混合物中滴加HCl (在MeOH中的4M, 15.0mL, 0.10当量)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时,然后浓缩以得到残余物。将残余物在PE/EA=20:1 (200mL)中浆化并过滤以得到作为黄色固体的标题化合物 (107g, 87%产率)。MS (ES+) C₁₀H₉NO₃要求:191,实测:192 [M+H]⁺。

[0905] 步骤2:1,3-二氯-8-甲氧基异喹啉

[0906] 在0-10℃下,向在二噁烷 (500mL)中的(E)-2-(羟基亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮 (107g, 522mmol, 1.00当量)的溶液中加入POCl₃ (126g, 827mmol, 76.9mL, 1.59当量)和HCl (在二噁烷中的4M, 1.31mL, 0.01当量)。将反应混合物在70℃下搅拌12小时,然后冷却至25℃并用水 (2.00L) 淬灭。用DCM (500mL x 4) 提取淬灭的混合物,并用盐水 (500mL x 2) 洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, PE/EA=20/1至10/1) 纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物 (48.8g, 40.9%产率)。MS (ES+) C₁₀H₇Cl₂NO要求:227,实测:228 [M+H]⁺。

[0907] 步骤3:3-氯-8-甲氧基异喹啉

[0908] 在25℃下,向在THF (250mL)中的1,3-二氯-8-甲氧基异喹啉 (48.8g, 213mmol, 1.00当量)的溶液中加入TMEDA (37.3g, 320mmol, 48.4mL, 1.50当量)和Pd (dppf) Cl₂ (1.57g, 2.14mmol, 0.01当量)。然后将NaBH₄ (17.2g, 456mmol, 2.13当量)缓慢地加入到反应混合物中并将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入1N HCl (1.00L)中,用EA (200mL

x 3) 提取。将合并的有机层通过Celite®过滤并将滤液用盐水(500mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,PE/EA=20/1至5/1)纯化,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(26.7g,64.3%产率)。MS(ES+)C₁₀H₈ClNO要求:193,实测:194[M+H]⁺。

[0909] 步骤4:5-溴-3-氯-8-甲氧基异喹啉

[0910] 在25℃下,向在MeCN(300mL)中的3-氯-8-甲氧基异喹啉(26.7g,137mmol,1.00当量)的溶液中加入NBS(29.3g,165mmol,1.20当量)。将反应混合物在70℃下搅拌1小时,然后冷却至25℃。过滤混合物,并且将滤饼用MeCN(100mL)洗涤。收集滤饼并在真空下干燥。滤液通过柱色谱法(SiO₂,PE/EA=1:0至1:1,Rf=0.45)纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(26.17g,69.6%产率)。MS(ES+)C₁₀H₇BrClNO要求:273,实测:274[M+H]⁺。

[0911] 步骤5:3-氯-8-甲氧基-5-乙烯基异喹啉

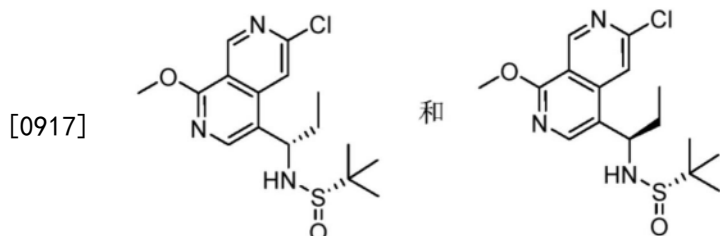
[0912] 向在EtOH(20.0mL)和水(2.00mL)中的5-溴-3-氯-8-甲氧基异喹啉(1.00g,3.67mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(688mg,5.14mmol)的混合物中加入TEA(743mg,7.34mmol,1.02mL)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(300mg,367μmol),然后将混合物在80℃下搅拌1小时。然后浓缩反应混合物,以得到残余物。残余物用水(30.mL)稀释并用EA(20ml x 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,PE/EA=1/0至10/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(620mg,2.82mmol,77%产率)。MS(ES+)C₁₂H₁₀ClNO要求:219,实测:220[M+H]⁺。

[0913] 步骤6-8: (S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

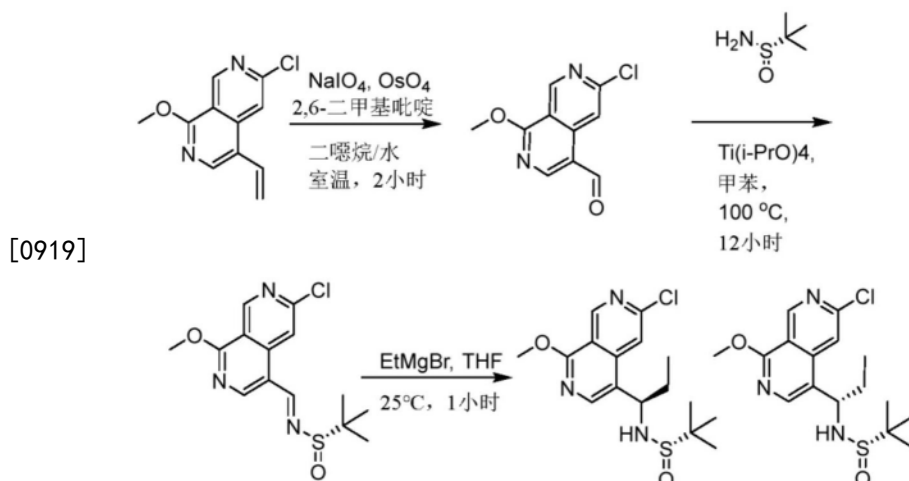
[0914] 使用与中间体71和72的步骤5-7中所述类似的程序,由3-氯-8-甲氧基-5-乙烯基异喹啉来制备标题化合物。非对映异构体的混合物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18150*30mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:32%-62%,11.5分钟)分离,以分别给出标题化合物。乙胺立体中心的立体化学是任意指定的。

[0915] 峰1(中间体73):作为黄色油状物的(S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(15.0mg,17%产率)。MS(ES+)C₁₇H₂₃ClN₂O₂S要求:354,实测:355[M+H]⁺。

[0916] 峰2(中间体74):作为黄色油状物的(S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(15.0mg,17%产率)。MS(ES+)C₁₇H₂₃ClN₂O₂S要求:354,实测:355[M+H]⁺。



[0918] 中间体75和76: (S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0920] 步骤1: 6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-甲醛

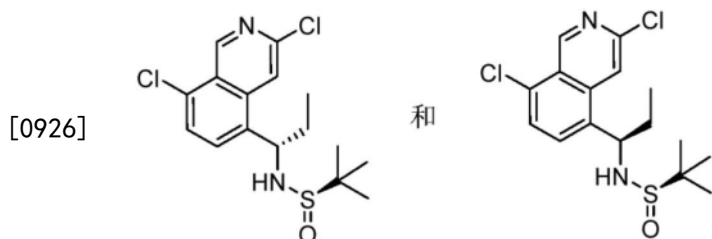
[0921] 将 OsO_4 (在水中的4%, 0.576mL, 0.113mmol) 添加到在二噁烷 (34mL) 和水 (11mL) 中的6-氯-1-甲氧基-4-乙基-2,7-萘啶 (步骤1, 中间体71) (1g, 4.54mmol)、2,6-二甲基吡啶 (0.528mL, 4.53mmol)、 NaIO_4 (0.969g, 4.53mmol) 的混合物中。将反应混合物在25°C下搅拌2小时, 然后在DCM和水之间分配。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , PE:EA = 1/0至0/1) 纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (360mg)。

[0922] 步骤2-3: (S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

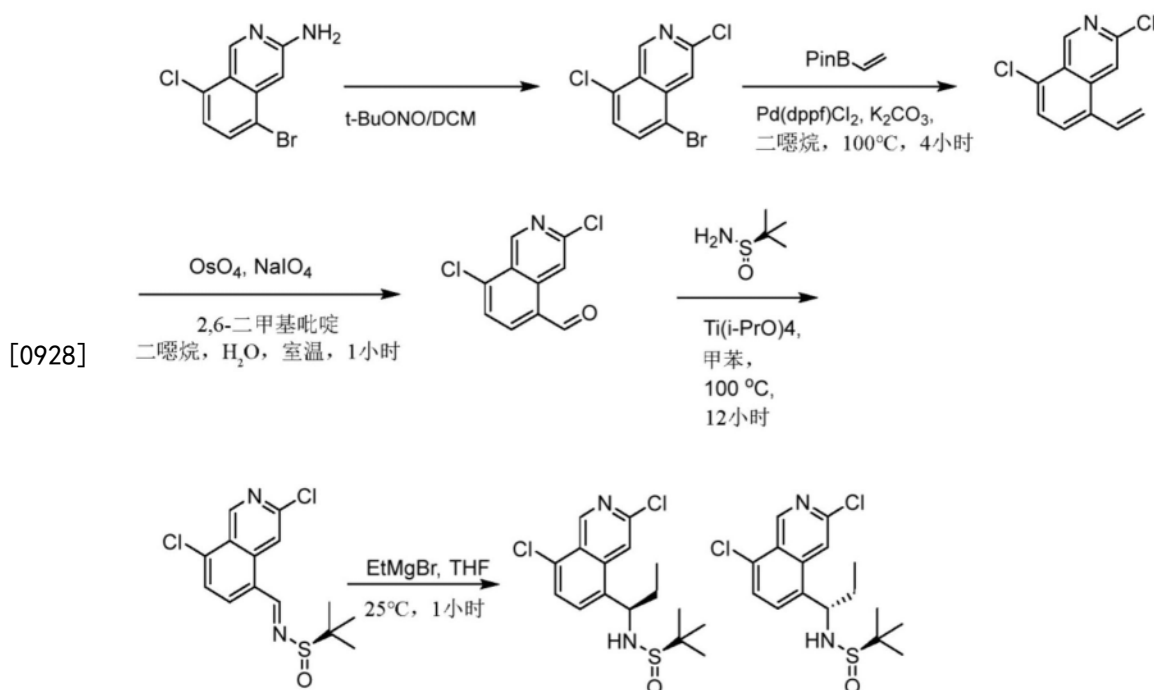
[0923] 使用与中间体71的步骤6-7中所述类似的程序, 由6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-甲醛来制备标题化合物。非对映异构体的混合物通过SFC (柱: Chiralpak IC-H 21x 250mm; 流动相: 在 CO_2 中的MeOH) 来分离, 以分别得到标题化合物。乙胺立体中心的立体化学是任意指定的。

[0924] 峰1 (中间体75): 作为黄色油状物的(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (70mg)。MS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 要求: 355, 实测: 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0925] 峰2 (中间体76): 作为黄色油状物的(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (73mg)。MS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 要求: 355, 实测: 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[0927] 中间体77和78: (R)-N-((S)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(R)-N-((R)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0929] 步骤1: 5-溴-3,8-二氯异喹啉

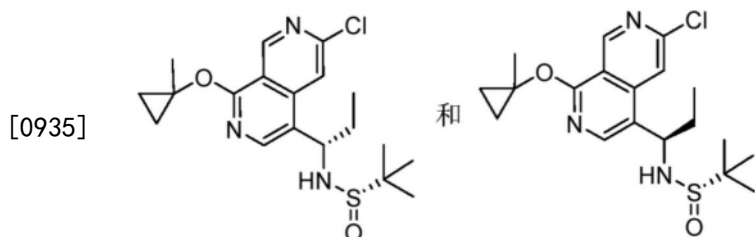
[0930] 在 0°C 下,向在DCM(20mL)中的5-溴-8-氯-异喹啉-3-胺(2g, 7.77mmol, 1当量)和苄基(三乙基)氯化铵(3.54g, 15.53mmol, 2当量)的溶液中加入 $t\text{-BuONO}$ (3.20g, 31.07mmol, 3.69mL, 4当量)。将混合物在 30°C 下搅拌12小时,然后倒入饱和 NaHCO_3 水溶液(100mL)中并用EA(50mL x 3)提取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 , PE/EA=50/1至5/1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(1.1g, 3.97mmol, 51.14%产率)。

[0931] 步骤2-5: (R)-N-((S)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(R)-N-((R)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

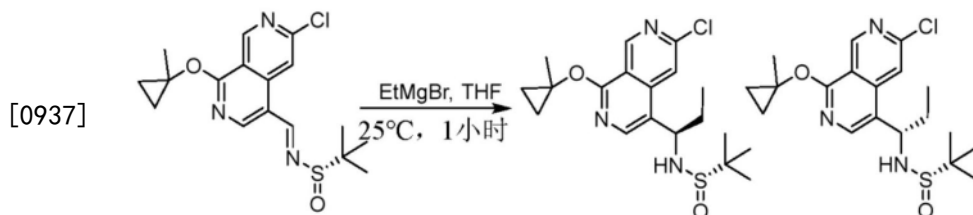
[0932] 使用与实例13的步骤1、中间体75的步骤1和中间体71的步骤6-7中所述类似的程序,由5-溴-3,8-二氯异喹啉来制备标题化合物。非对映异构体的混合物通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/2),随后通过制备型TLC(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯=1/2)分离,以分别得到标题化合物。乙胺立体中心的立体化学是任意指定的。

[0933] 峰1(中间体77):作为黄色固体的(R)-N-((S)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(R)-N-((R)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(35mg, 21%产率)。MS(ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ 要求: 358, 实测: 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0934] 峰2(中间体78):作为黄色固体的(R)-N-((S)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(R)-N-((R)-1-(3,8-二氯异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(35mg, 19%产率)。MS(ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ 要求: 358, 实测: 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



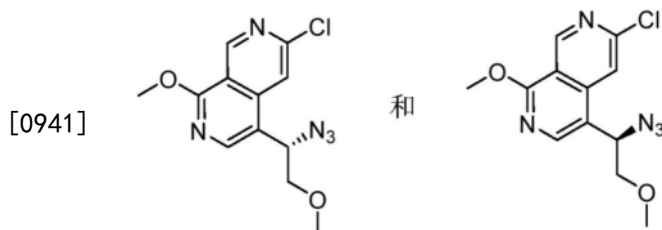
[0936] 中间体79和80: (S)-N-((S)-1-(6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



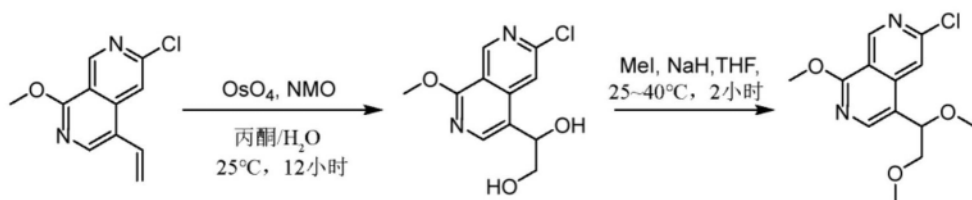
[0938] 使用中间体71的步骤7中所述的程序,由(S,E)-N-((6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶-4-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(其使用与上述中间体75类似的程序,由4-溴-1,6-二氯-2,7-萘啶(中间体33和34)来制备)来制备标题化合物。通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)来分离非对映异构体的混合物,以分别得到标题化合物。乙胺立体中心的立体化学是任意指定的。

[0939] 峰1(中间体79):作为黄色固体的(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20mg,36%产率)。MS(ES+) $C_{19}H_{26}ClN_3O_2S$ 要求:395,实测:396[M+H]⁺。

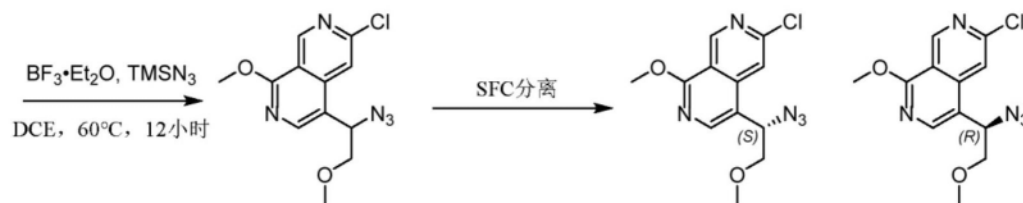
[0940] 峰2(中间体80):作为白色固体的(S)-N-((S)-1-(6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(6-氯-1-(1-甲基环丙氧基)-2,7-萘啶-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20mg,41%产率)。MS(ES+) $C_{19}H_{26}ClN_3O_2S$ 要求:395,实测:396[M+H]⁺。



[0942] 中间体81和82: (S)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶和(R)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶

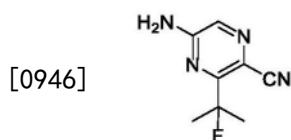


[0943]

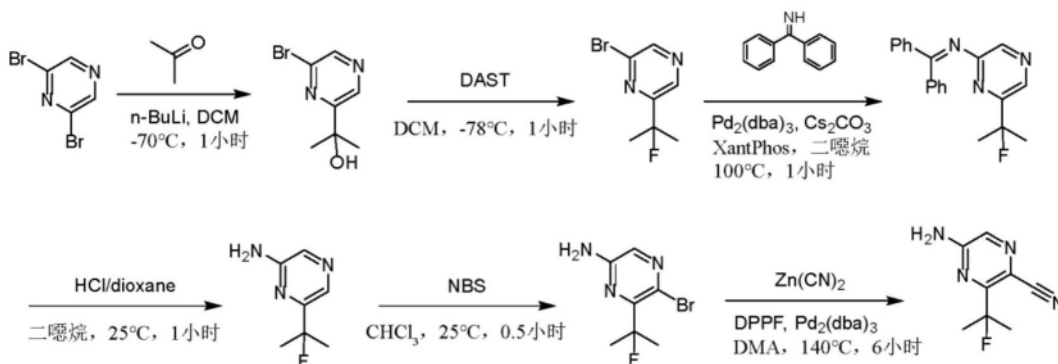


[0944] 步骤1-3: (S)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶或(R)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0945] 使用与中间体67的步骤2-4中所述类似的程序由6-氯-1-甲氧基-4-乙烯基-2,7-萘啶(步骤1, 中间体71)来制备标题化合物,除了步骤2之后分离二甲氧基中间体并用于步骤3。通过手性-SFC(柱:Daicel Chiralpak AD(250mm x 50mm, 10um); 流动相:[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -MeOH])来分离外消旋混合物(6.5g, 22.1mmol),以得到作为白色固体的(S)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶或(R)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(中间体81, 第一洗脱异构体, 3.2g, 45%产率)和作为白色固体的(S)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶或(R)-4-(1-叠氮基-2-甲氧基乙基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(中间体82, 第二洗脱异构体, 3g, 46%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.45 (s, 3H)。

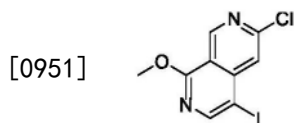


[0947] 中间体83:5-氨基-3-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-甲腈

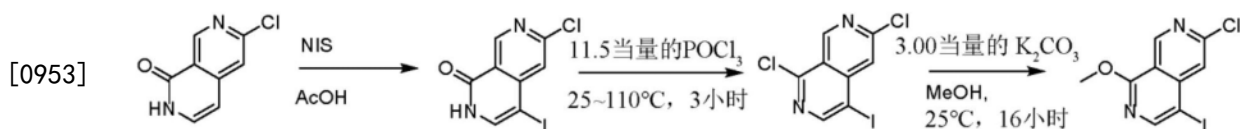


[0949] 步骤1-6:5-氨基-3-(2-氟丙-2-基)吡啶-2-甲腈

[0950] 使用与中间体26的步骤1(用丙酮代替丙醛)和中间体23的步骤1-5中所述相同的六步程序,由2,6-二溴吡啶来制备标题化合物。MS (ES+) $\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_4$ 要求:180, 实测:181 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[0952] 中间体84:6-氯-4-碘-1-甲氧基-2,7-萘啶



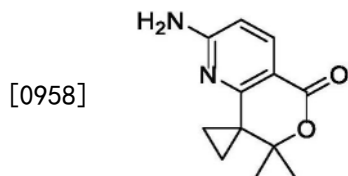
[0954] 步骤1:6-氯-4-碘-2,7-萘啶-1(2H)-酮

[0955] 将NIS (1.31g, 5.81mmol) 添加到在AcOH (20mL) 中的6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (1.00g, 5.54mmol) 的溶液中。将反应混合物在23°C下搅拌60小时,然后在真空中除去乙酸。残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液处理,搅拌1小时,然后过滤。滤饼用水洗涤并在真空中干燥,以

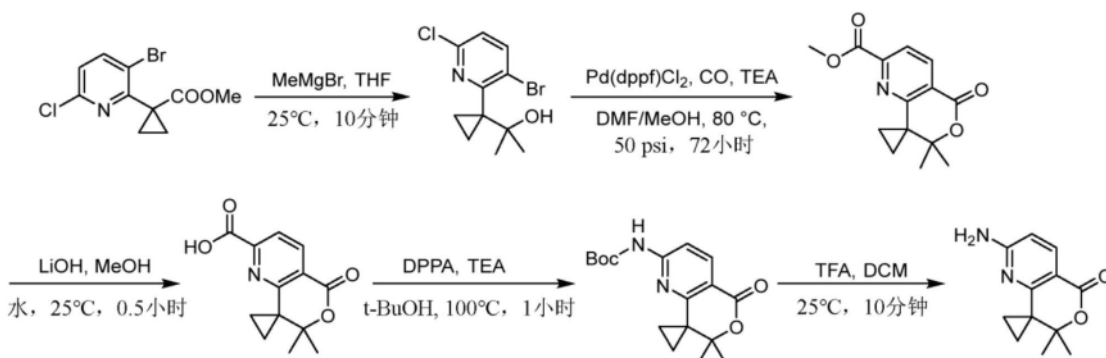
得到作为灰白色固体的标题化合物(1.52g, 90%)。MS (ES+) $C_8H_4ClIN_2O$ 要求: 306, 实测: 307 $[M+H]^+$ 。

[0956] 步骤2-3: 6-氯-4-碘-1-甲氧基-2,7-萘啶

[0957] 使用中间体31的步骤2-3中描述的相同的两步程序, 由6-氯-4-碘-2,7-萘啶-1(2H)-酮来制备标题化合物。MS (ES+) $C_9H_6ClIN_2O$ 要求: 320, 实测: 321 $[M+H]^+$ 。



[0959] 中间体85: 2'-氨基-7',7'-二甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮

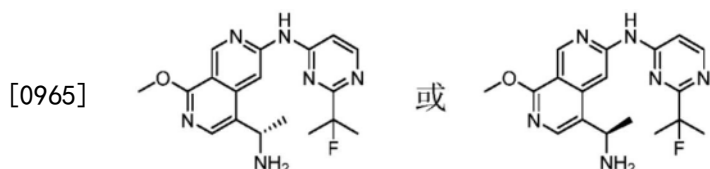


[0961] 步骤1: 2-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙基)丙-2-醇

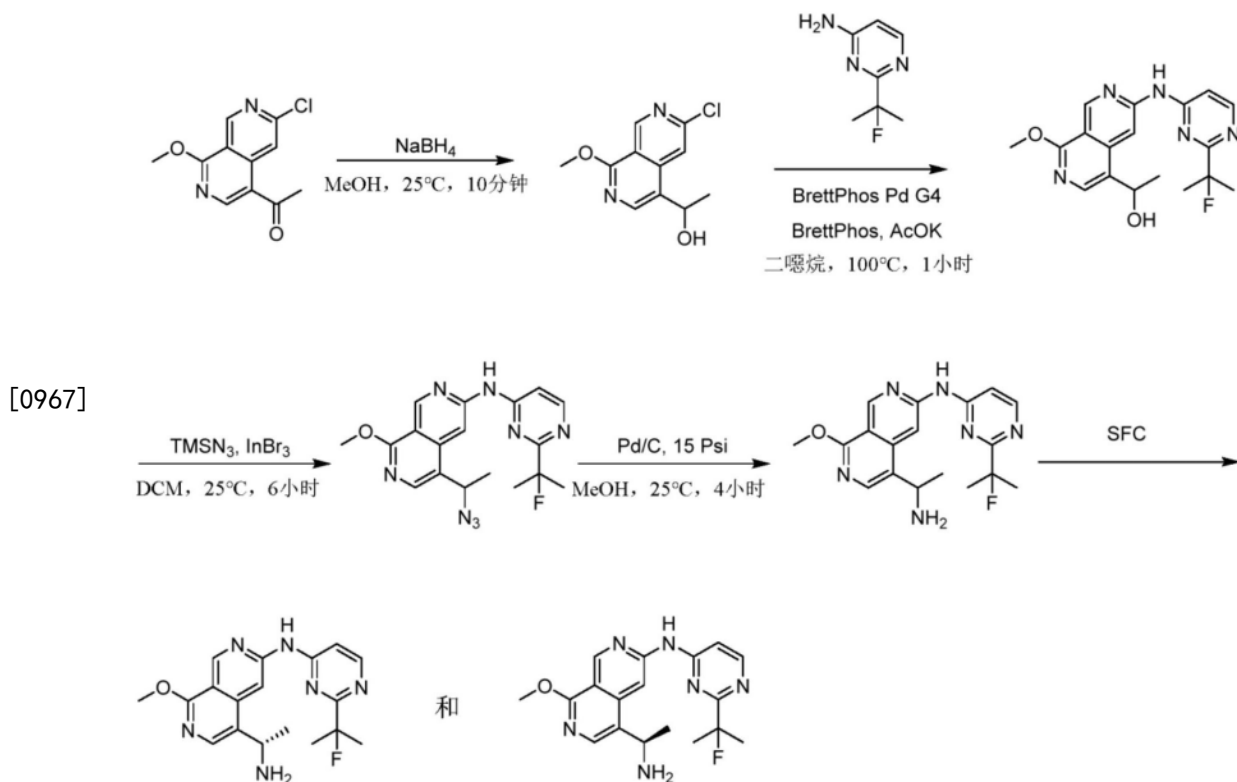
[0962] 在25℃下, 向在THF (10mL) 中的1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙烷-1-甲酸甲酯(1.3g, 4.47mmol)的溶液中加入MeMgBr (3M, 14.9mL)。将反应混合物在25℃下搅拌10分钟, 然后倒入水(20mL)中并用EA (50mL × 3) 提取。合并有机层, 并且用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 , PE/EA=1/0至50/1)纯化, 以得到作为无色油状物的标题化合物(500mg, 38%产率)。

[0963] 步骤2-5: 2'-氨基-7',7'-二甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮

[0964] 使用与中间体45的步骤4-6和中间体50的步骤7中所述类似的程序, 由2-(1-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)环丙基)丙-2-醇来制备标题化合物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 1.42-1.32 (m, 8H), 1.06-1.03 (m, 2H)。



[0966] 实例1: 5-(1-氨基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺(1)



[0968] 步骤1: 1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-醇

[0969] 将硼氢化钠(120mg, 3.17mmol)添加到在甲醇(10mL)中的1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-酮(500mg, 2.11mmol)的溶液中并将混合物在25℃下搅拌10分钟。通过加入水(5mL)淬灭反应并用EA(5mL×3)提取。将合并的有机层在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(400mg, 79%产率)。

[0970] 步骤2: 1-(6-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-醇

[0971] 将2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos)(90.0mg, 168μmol)和BrettPhos Pd G4(154.28mg, 167.60μmol)加入到在二噁烷(20mL)中的1-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-醇(400mg, 1.68mmol)、2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-胺(中间体1, 312mg, 2.01mmol)和乙酸钾(822mg, 8.38mmol)的混合物中。将溶液脱气并用N₂吹扫3次,并将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌1小时。通过加入水(30mL)淬灭反应混合物并用EA(30mL×3)提取。将合并的有机层用水(60mL×3)洗涤,并在减压下浓缩,以得到残余物。通过快速柱色谱法和反相制备型HPLC来纯化残余物,以得到作为白色固体的标题化合物(280mg, 45%产率)。MS (ES⁺) C₁₈H₂₀FN₅O₂要求357, 实测358 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm 10.70 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.94-8.76 (m, 1H), 8.48 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 3H), 1.82 (d, J=2.4Hz, 3H), 1.76 (d, J=2.4Hz, 3H), 1.50 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0972] 步骤3: 5-(1-叠氮基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺

[0973] 在氮气的气氛下,将三甲基甲硅烷基叠氮化物(116mg, 1.01mmol)和溴化钬(238mg, 672μmol)加入到在二氯甲烷(10mL)中的1-(6-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-醇

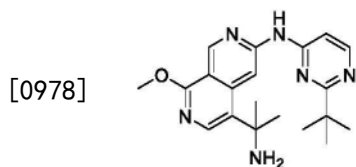
基)-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-醇(120mg,336 μ mol)的溶液中。将混合物在25℃下搅拌6小时。TLC显示起始材料被消耗并且检测到新的斑点。将反应混合物倒入水(20mL),并用EA(20mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC[石油醚:EA=1:1]纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(80mg,61%产率)。MS(ES+)C₁₈H₁₉FN₈O要求382,实测383[M+H]⁺

[0974] 步骤4:5-(1-氨基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺

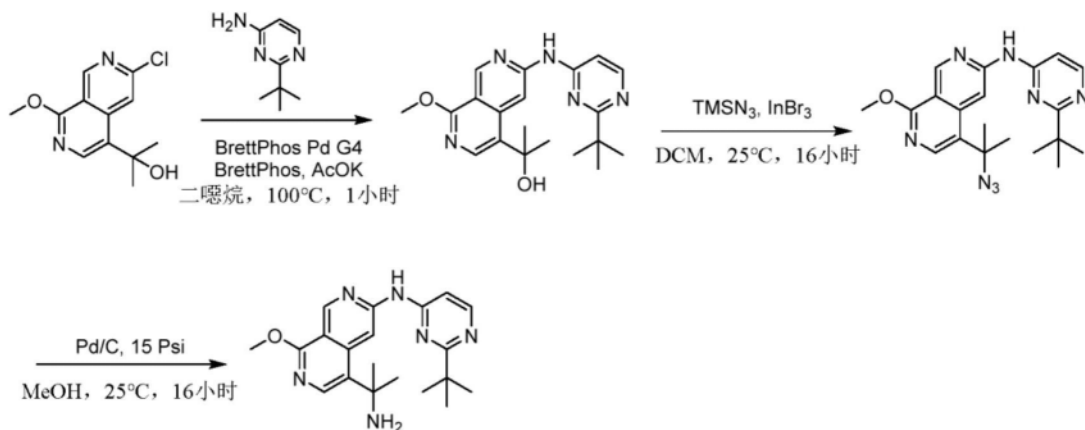
[0975] 在N₂下,将Pd/C(10.0mg,78.5 μ mol,10%纯度)加入到在甲醇(10mL)中的5-(1-叠氮基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺(50mg,131 μ mol)的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫几次。将混合物在H₂(15psi)下在25℃下搅拌4小时。将反应混合物过滤,并且在减压下浓缩以去除溶剂。残余物用EA(10mL)稀释并且用水(10mL $\times$ 3)提取。合并的有机层用EA(5mL $\times$ 3)洗涤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物与前一批次(20mg)合并。合并的残余物通过反相制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-MECN];B%:30%-51%,7分钟)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(45mg,60%产率)。MS(ES+)C₁₈H₂₁FN₆O要求356,实测357[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 9.59-9.46(m,1H),8.86(s,1H),8.04(s,1H)。

[0976] 步骤5:(R或S)-5-(1-氨基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺

[0977] 5-(1-氨基乙基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺(60mg,168 μ mol)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AS(250mm $\times$ 30mm,10 μ m);流动相:[0.1% NH₃·H₂O MeOH];B%:30MeOH(NH₄OH)%-30MeOH(NH₄OH)%,5.0分钟;65分钟)分离,以得到作为棕色固体的2种异构体(第一洗脱异构体(12.9mg,26%产率)和第二洗脱异构体(13.7mg,29%产率))(任意指定的立体化学)。异构体1的光谱分析:MS(ES+)C₁₈H₂₁FN₆O要求356,实测357[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 9.33(s,1H),8.83(s,1H),8.41(d,J=6.0Hz,1H),8.20(s,1H),7.20(d,J=6.0Hz,1H),4.70(q,J=6.8Hz,1H),4.13(s,3H),1.87(d,J=2.0Hz,3H),1.81(d,J=2.0Hz,3H),1.59(d,J=6.8Hz,3H)。异构体2的光谱分析:MS(ES+)C₁₈H₂₁FN₆O要求356,实测357[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 9.23(s,1H),8.74(s,1H),8.30(br s,1H),8.09(d,J=3.2Hz,1H),7.08(s,1H),4.60(s,1H),4.02(d,J=4.0Hz,3H),1.84-1.61(m,6H),1.49(s,3H),1.19(s,1H)。



[0979] 实例2:5-(2-氨基丙-2-基)-N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺(3)



[0980]

[0981] 步骤1: 2-(6-((2-(叔丁基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇

[0982] 将2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos) (40.0mg, 75.2 μmol)和BrettPhos Pd G4 (69.0mg, 75.2 μmol)加入到二噁烷(3mL)中的2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇(中间体31, 190mg, 752 μmol)、2-(叔丁基)嘧啶-4-胺(125mg, 827 μmol)和乙酸钾(221mg, 2.26mmol)的混合物中。将溶液脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在100°C下搅拌1小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。将反应混合物浓缩,并且残余物通过反相制备型HPLC纯化(柱: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN];B%:50%-71%,7分钟)来纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(106.9mg, 39%产率)。MS (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ 要求367,实测368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.31 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

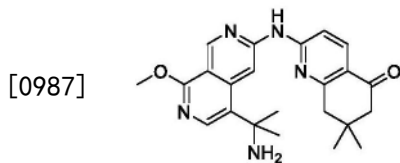
[0983] 步骤2: 5-(2-叠氮基丙-2-基)-N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺

[0984] 在 N_2 下,将溴化铟(183mg, 517 μmol)和三甲基甲硅烷基叠氮化物(33.0mg, 284 μmol , 37 μL)添加到在二氯甲烷(8mL)中的2-(6-((2-(叔丁基)嘧啶-4-基)氨基)-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇(95.0mg, 259 μmol)的溶液中。将混合物在25°C下搅拌16小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。反应混合物用水(15mL)稀释,并且用二氯甲烷(15mL $\times$ 3)提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(100mg, 99%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。MS (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ 要求392,实测393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)。

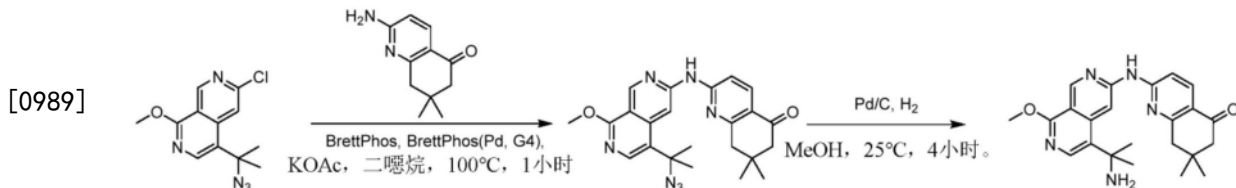
[0985] 步骤3: 5-(2-氨基丙-2-基)-N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺

[0986] 在 N_2 下,将Pd/C (40.0mg, 10%纯度)添加到在甲醇(8mL)中的5-(2-叠氮基丙-2-基)-N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺(80.0mg, 204 μmol)的溶液中。将悬浮液在真空中脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在 H_2 (15psi)下在25°C下搅拌16小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。将反应混合物过滤并浓缩。残余物通过反相制备型HPLC(柱: Phenomenex Gemini 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4OAc)-MeCN];B%:20%-71%,7分钟),然后通过制备型TLC来纯化,以得到作为白色固体的标题化

合物 (31.5mg, 42% 产率)。MS (ES+) $C_{20}H_{26}N_6O$ 要求 366, 实测 367 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ ppm 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。



[0988] 实例3a: 5-(2-氨基丙-2-基)-N-(2-(叔丁基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺 (34)

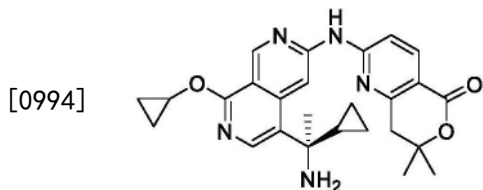


[0990] 步骤1: 2-((5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

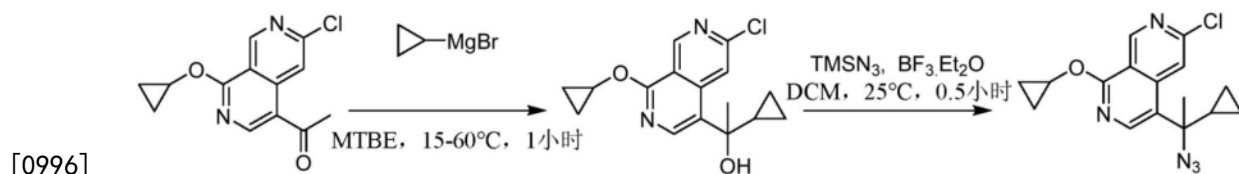
[0991] 将2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos) (30.9mg, 57.6 μ mol) 和BrettPhos Pd G4 (26.5mg, 28.8 μ mol) 添加到在二噁烷(2mL) 中的2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(中间体9, 80.0mg, 288 μ mol)、4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(中间体31a, 56.0mg, 294 μ mol) 和乙酸钾(84.8mg, 864 μ mol) 的混合物中。将溶液脱气并用氮气气氛吹扫3次, 然后将混合物在氮气气氛下在100°C 下搅拌1小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物(120mg, 78% 产率)。MS (ES+) $C_{23}H_{25}N_7O_2$ 要求 431, 实测 432 $[M+H]^+$ 。

[0992] 步骤2: 2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0993] 在 H_2 下, 将Pd/C (232 μ mol, 10% 纯度) 添加到在甲醇(2mL) 中的2-((5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(100mg, 232 μ mol) 的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用 H_2 吹扫几次。将混合物在 H_2 (15psi) 下在25°C 下搅拌1小时。过滤反应混合物并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过反相制备型HPLC (柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN]; B%: 30%-60%, 10分钟) 纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物(4.80mg, 4.9% 产率)。MS (ES+) $C_{23}H_{27}N_5O_2$ 要求 405, 实测 406 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ ppm 9.47 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.53 (s, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

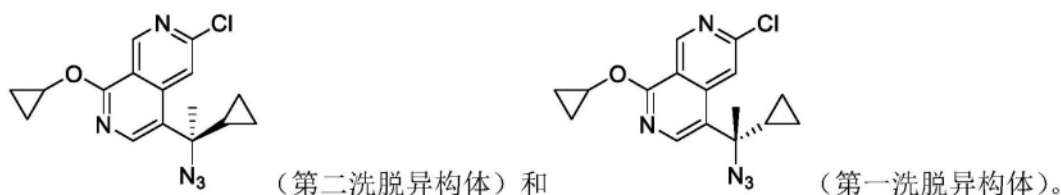


[0995] 实例3b: R-2-((5-(1-氨基-1-环丙基乙基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (74)

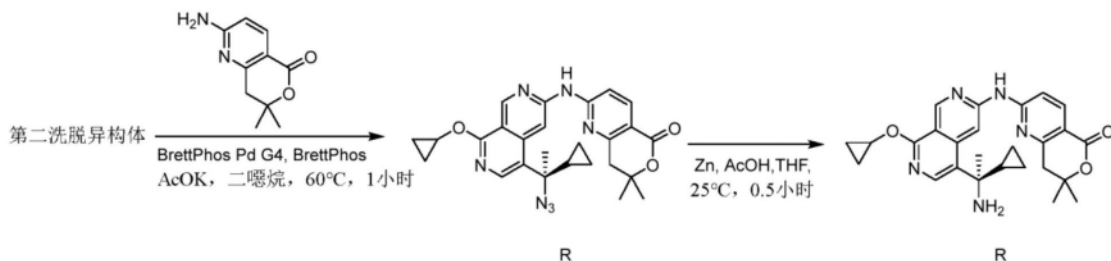


→ SFC → 第一洗脱异构体和第二洗脱异构体

[0997] 其中每一个都由下面所示的结构之一表示:



[0998]



[0999] 步骤1: 1-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)-1-环丙基-1-醇

[1000] 在15°C下在氮气氛下,将环丙基溴化镁 (3M, 3.17mL) 加入到在甲基叔丁基醚 (8mL) 中的1-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)乙-1-酮 (500mg, 1.90mmol) 的溶液中。将混合物在60°C下搅拌1小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。通过加入饱和氯化铵水溶液 (20mL) 淬灭反应混合物,然后加入水 (20mL) 并用EA (30mL×3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到作为白色固体的标题化合物 (460mg, 72% 产率)。MS (ES+) $C_{16}H_{17}ClN_2O_2$ 要求304, 实测305 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.32-9.28 (m, 1H), 8.59 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.54-8.50 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 2.43-2.21 (m, 1H), 1.58 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 0.73-0.50 (m, 6H)。

[1001] 步骤2: 4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

[1002] 在氮气气氛下,将 $BF_3 \cdot Et_2O$ (382mg, 2.69mmol) 添加到在二氯甲烷 (8mL) 中的1-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)-1-环丙基-1-醇 (410mg, 1.35mmol) 和 $TMSN_3$ (155mg, 1.35mmol) 的溶液中。将反应混合物在25°C下搅拌0.5小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。反应混合物用水 (30mL) 稀释并且用EA (30mL×3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物 (225mg, 48% 产率)。MS (ES+) $C_{16}H_{16}ClN_5O$ 要求329, 实测330 $[M+H]^+$ 。

[1003] 步骤3: (R)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶和(S)-4-

(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

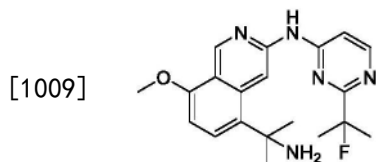
[1004] 4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(225mg)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm,5 μ m);流动相:[0.1%NH₃H₂O EtOH];B%:25%-25%,4分钟;180分钟)来分离。获得作为白色固体的标题化合物(35mg,16%产率;第一洗脱异构体((S)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶))和(50mg,22%产率;第二洗脱异构体((R)-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶))。异构体的立体化学是基于化合物75的X射线晶体结构确定的。MS(ES+)C₁₆H₁₆ClN₅O要求329,实测330[M+H]⁺。

[1005] 步骤4:R-2-((5-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

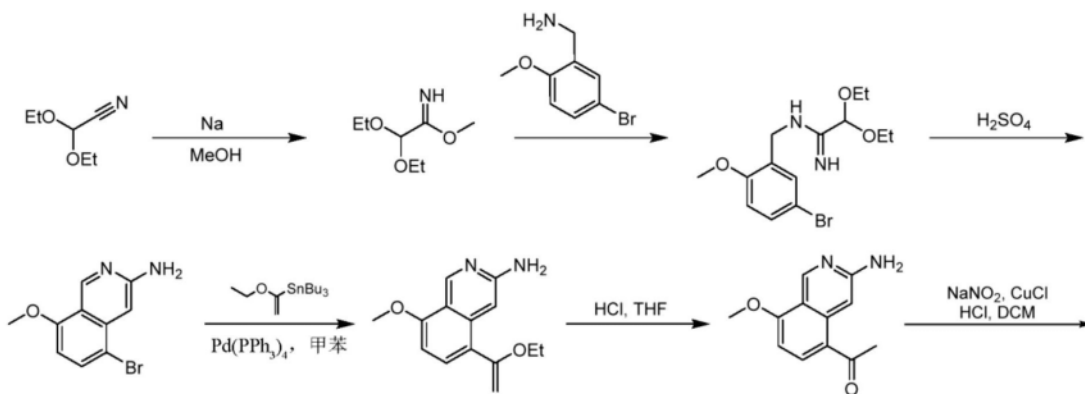
[1006] 将2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos)(11.4mg,21.2 μ mol)和BrettPhos Pd G4(9.77mg,10.6 μ mol)加入到在二噁烷(4mL)中的2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体2,22.4mg,117 μ mol)、R-4-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(来自步骤3的第二洗脱异构体,35mg,106 μ mol)和乙酸钾(31.3mg,318 μ mol)的混合物中。将混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后在氮气氛下在60℃下搅拌1小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。过滤反应混合物并在减压下浓缩,以得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物,以得到作为黄色固体的标题化合物(50mg,93%产率)。MS(ES+)C₂₆H₂₇N₇O₃要求485,实测486[M+H]⁺。

[1007] 步骤5:R-2-((5-(1-氨基-1-环丙基乙基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

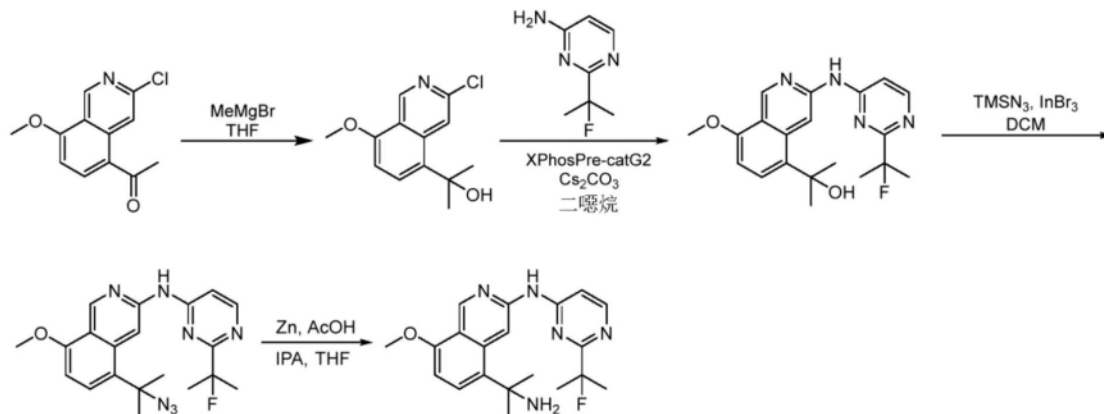
[1008] 将Zn(23.6mg,360 μ mol)和乙酸(43.3mg,721 μ mol)加入到在四氢呋喃(6mL)中的来自步骤4的R-2-((5-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(35mg,72.1 μ mol)的溶液中,并且将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示检测到所需的质量并且起始材料被消耗。过滤反应混合物,在真空中浓缩以得到残余物。残余物通过反相制备型HPLC纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(13.4mg,39%产率)。MS(ES+)C₂₆H₂₉N₅O₃要求459,实测460[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 9.27(s,1H),9.19(s,1H),8.52(s,1H),8.15-8.11(m,2H),7.24(d,J=8.8Hz,1H),4.54-4.46(m,1H),3.18(d,J=0.8Hz,2H),1.84(s,3H),1.65-1.56(m,1H),1.52(d,J=7.6Hz,6H),0.94-0.86(m,4H),0.84-0.67(m,3H),0.65-0.54(m,1H)。



[1010] 实例4:5-(2-氨基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基异喹啉-3-胺(5)



[1011]



[1012] 步骤1:2,2-二乙氧基乙酰亚胺酸甲酯

[1013] 将2,2-二乙氧基MeCN (8.4g, 65mmol, 9mL) 添加到在MeOH (70mL) 中的Na (149.5mg, 6.5mmol, 154.1uL) 的溶液中。将混合物在25℃下搅拌12小时。过滤反应混合物并在减压下浓缩,以得到残余物。过滤残余物,用石油醚:MeOH (2:1;3次) 洗涤,然后将滤液在减压下浓缩,以得到作为白色油状物的标题化合物 (10g,粗品)。

[1014] 步骤2:N-(5-溴-2-甲氧基苄基)-2,2-二乙氧基乙酰亚胺酰胺

[1015] 在N₂的气氛下,将2,2-二乙氧基乙酰亚胺酸甲酯 (8.9g, 55.5mmol) 添加到在MeOH (100mL) 中的(5-溴-2-甲氧基-苄基)甲胺 (10g, 46.3mmol) 的溶液中。将混合物在25℃下搅拌12小时。LCMS显示检测到所需的MS。过滤反应混合物并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物用H₂O (50mL) 稀释,并且用DCM 200mL (50mL×4) 提取。合并的有机层用饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物 (12g,粗品),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1016] 步骤3:5-溴-8-甲氧基喹啉-3-胺

[1017] 在0℃下,N-(5-溴-2-甲氧基苄基)-2,2-二乙氧基乙酰亚胺酰胺 (11g, 31.9mmol) 加入到H₂SO₄ (111.61g, 1.1mol, 60.6mL, 98%纯度) 中,然后将混合物在N₂的气氛下在25℃下搅拌3小时。在0℃下,通过加入在H₂O (5L) 中的NaOH (120g) 来猝灭反应混合物,并用2-MeTHF (1L×2) 提取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液 (1L) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过反相制备型HPLC纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物 (3g, 11.8mmol, 37%产率)。

[1018] 步骤4:5-(1-乙氧基乙烯基)-8-甲氧基异喹啉-3-胺

[1019] 在N₂气氛下,将Pd(PPh₃)₄ (1.02g, 884.8μmol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷

(6.79g, 18.8mmol, 6.3mL) 加入到在甲苯 (30mL) 中的5-溴-8-甲氧基异喹啉-3-胺 (2.8g, 11.1mmol) 的溶液中。将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌4小时。通过在0℃下加入CsF水溶液 (60mL) 来淬灭反应混合物, 并用EA (40mL × 3) 提取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到作为棕色油状物的标题化合物 (2.7g, 粗品), 其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1020] 步骤5: 1-(3-氨基-8-甲氧基异喹啉-5-基) 乙-1-酮

[1021] 在N₂气氛下, 将在THF (20mL) 和HCl (1M, 11mL) 中的5-(1-乙氧基乙烯基)-8-甲氧基异喹啉-3-胺 (2.7g, 11.1mmol) 的混合物在25℃下搅拌30分钟。过滤反应混合物, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (1.1g, 粗品), 其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1022] 步骤6: 1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基) 乙-1-酮

[1023] 在N₂气氛下, 将吡啶盐酸盐 (1.03g, 8.9mmol)、CuCl (25.2mg, 254.3μmol, 6.08uL) 和NaNO₂ (614.2mg, 8.9mmol) 加入到在DCM (5mL) 中的1-(3-氨基-8-甲氧基异喹啉-5-基) 乙-1-酮 (550mg, 2.5mmol) 的溶液中。然后在-10℃下, 将HCl (37.6mg, 381.5μmol, 36.9uL, 37% 纯度) 加入到反应混合物中, 并且将混合物在0℃下搅拌30分钟。将混合物在N₂气氛下在25℃下搅拌1小时。过滤反应混合物并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物 (530mg, 44% 产率)。

[1024] 步骤7: 2-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基) 丙-2-醇

[1025] 在N₂气氛下, 将MeMgBr (在THF中的3M, 1.41mL) 添加到在THF (2mL) 中的1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基) 乙-1-酮 (200mg, 848.7μmol) 的溶液中, 并且将反应混合物在N₂气氛下在25℃下搅拌1小时。通过在0℃下加入H₂O (10mL) 来淬灭反应混合物。过滤反应混合物并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (580mg, 90.5% 产率)。

[1026] 步骤8: 2-(3-((2-(2-氟丙-2-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-8-甲氧基异喹啉-5-基) 丙-2-醇

[1027] 在N₂气氛下, 将[2-(2-氨基苯基) 苯基]-氯代钯; 二环己基-[3-(2,4,6-三异丙基苯基) 苯基] 磷烷 (62.5mg, 79.5μmol) 加入到在二噁烷 (2mL) 中的2-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基) 丙-2-醇 (200mg, 794.6μmol)、Cs₂CO₃ (517.7mg, 1.59mmol) 和2-(2-氟丙-2-基) 嘧啶-4-胺 (中间体1, 135.6mg, 874μmol) 的溶液中。将混合物在N₂气氛下在120℃下搅拌12小时。过滤反应混合物并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (250mg, 84% 产率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 9.41 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=6.0Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.33 (d, 1H, J=6.0Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.05 (s, 3H), 1.84 (t, 12H, J=9.2Hz)。MS (ES+) C₂₀H₂₃FN₄O₂ 要求370, 实测371 [M+H]⁺。

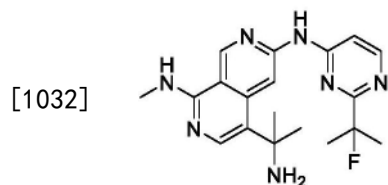
[1028] 步骤9: 5-(2-叠氮基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基) 嘧啶-4-基)-8-甲氧基异喹啉-3-胺

[1029] 在N₂气氛下, 将三溴化铟 (248.8mg, 701.9μmol) 和三甲基甲硅烷基叠氮化物 (60.6mg, 526.4μmol, 69.2uL) 添加到在二氯甲烷 (2mL) 中的2-(3-((2-(2-氟丙-2-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-8-甲氧基异喹啉-5-基) 丙-2-醇 (130mg, 350.9μmol) 的溶液中。将混合物在25℃下搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物, 并且残余物用H₂O (5mL) 稀释, 并用EA (5mL × 3)

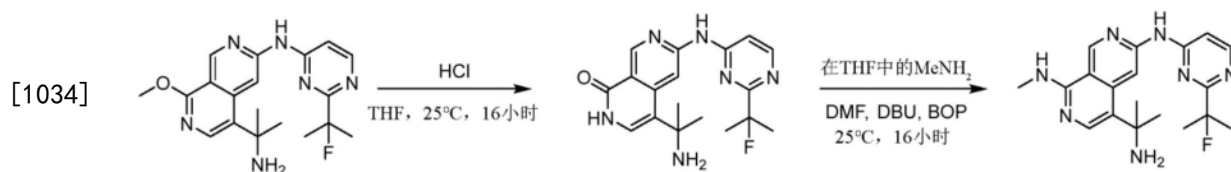
提取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (5mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到作为棕色油状物的标题化合物 (138mg, 粗品), 其被用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1030] 步骤10: 5-(2-氨基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基异喹啉-3-胺

[1031] 将Zn (228.2mg, 3.5mmol) 和AcOH (0.2mL) 添加到在THF (2mL) 和IPA (0.4mL) 中的5-(2-叠氮基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基异喹啉-3-胺 (138mg, 349 μmol) 的溶液中。将混合物在25°C下搅拌3小时。过滤反应混合物并在减压下浓缩, 以得到残余物。残余物通过反相制备型HPLC (柱: Kromasil 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [水 (0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-MECN]; B%: 15%-45%, 10分钟) 来纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物 (64mg, 49% 产率)。 ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 9.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.05 (s, 3H), 1.80 (t, 13H, $J=10.8\text{Hz}$)。MS (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}$ 要求369, 实测370 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[1033] 实例5: 4-(2-氨基丙-2-基)-N6-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-N1-甲基-2,7-萘啶-1,6-二胺 (6)



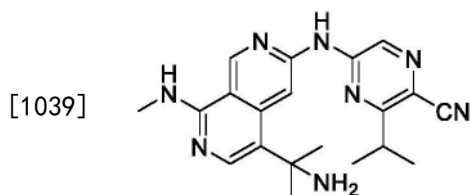
[1035] 步骤1: 4-(2-氨基丙-2-基)-6-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮

[1036] 将HCl (1.5M, 0.18mL) 添加到在四氢呋喃 (2mL) 中的5-(2-氨基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺 (类似于实例3a制备, 20.0mg, 54 μmol) 的溶液中, 并且将溶液在25°C下搅拌16小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL), 然后加入水 (15mL) 来碱化反应混合物, 并用EA (15mL $\times$ 3) 提取混合物。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (19.0mg, 99% 产率), 其被用于下一步骤而无需进一步纯化。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ 要求356, 实测357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ_{ppm} 9.30 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.42 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)。

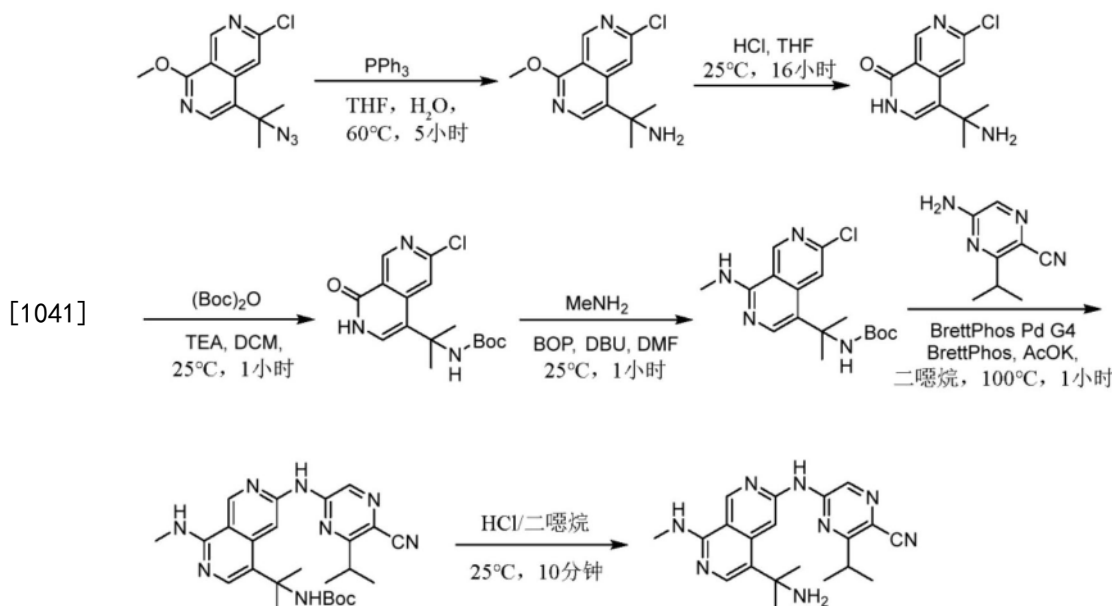
[1037] 步骤2: 4-(2-氨基丙-2-基)-N6-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-N1-甲基-2,7-萘啶-1,6-二胺

[1038] 将DBU (6.0mg, 42.1 μmol , 6.3 μL) 和BOP (19mg, 42.1 μmol) 添加到在DMF (1mL) 中的甲胺 (在THF中的2M, 1mL) 的溶液中, 然后添加4-(2-氨基丙-2-基)-6-((2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (10.0mg, 28.1 μmol)。将混合物在25°C下搅拌16小时。反应混合物用水 (15mL) 稀释, 并且用EA (15mL $\times$ 3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干

干燥,过滤并浓缩。将残余物通过反相制备型HPLC纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(3.4mg,32%产率)。MS (ES+) $C_{19}H_{24}FN_7$ 要求369,实测370 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ ppm 9.22(s,1H), 8.89(s,1H), 8.37(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.04(s,1H), 7.32(d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.05(s,3H), 1.81(s,3H), 1.76(s,3H), 1.74(s,6H)。



[1040] 实例6:5-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-(甲基氨基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-3-异丙基吡啶-2-甲腈(8)



[1042] 步骤1:2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-胺

[1043] 将三苯基膦(2.05g,7.83mmol)添加到在四氢呋喃(20mL)和水(5mL)中的4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(中间体31a,870mg,3.13mmol)的溶液中,然后将混合物在60°C下搅拌5小时。反应混合物用水(15mL)稀释,并且用EA(15mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(1.7g,粗品)。

[1044] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.24(s,1H), 9.07(s,1H), 7.75(s,1H), 4.03(s,3H), 1.81(s,6H)。

[1045] 步骤2:4-(2-氨基丙-2-基)-6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮

[1046] 将HCl(3M,11mL)添加到在四氢呋喃(15mL)的2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-胺(1.70g,6.75mmol)的溶液中,并将混合物在25°C下搅拌16小时。反应混合物用水(15mL)稀释,并且用EA(15mL×3)提取。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)来碱化水相并用EA(15mL×3)提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(430mg,27%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.42(s,1H), 9.12(s,1H), 8.7(s,1H), 1.72(s,6H)。

[1047] 步骤3: (2-(6-氯-1-氧代-1,2-二氢-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1048] 将三乙胺(128mg, 1.26mmol, 176uL)添加到在二氯甲烷(2mL)中的4-(2-氨基丙-2-基)-6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮(100mg, 421umol)和(Boc)₂O(459mg, 2.1mmol, 483uL)的溶液中,并且将混合物在25℃下搅拌1小时。反应混合物用水(15mL)稀释,并且用二氯甲烷(15mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型TLC(二氧化硅,石油醚:EA=5:1)来纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(20.0mg, 14%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δppm 9.40(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.78(s, 1H), 4.98(s, 1H), 1.70(s, 6H), 1.65(s, 9H)。

[1049] 步骤4: (2-(6-氯-1-(甲基氨基)-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1050] 将DBU(14mg, 88.8umol, 13.4uL)和BOP(39mg, 88.8umol)和然后甲胺(在THF中的2M, 22mL)添加到在DMF(1mL)中的(2-(6-氯-1-氧代-1,2-二氢-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20.0mg, 59.2umol)的溶液中,并且将混合物在25℃下搅拌1小时。反应混合物用水(15mL)稀释,并且用EA(15mL×3)提取。合并的有机层用盐水(15mL×3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为白色固体的标题化合物(20.0mg, 96%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。MS(ES+)C₁₇H₂₃ClN₄O₂要求350, 实测351[M+H]⁺。

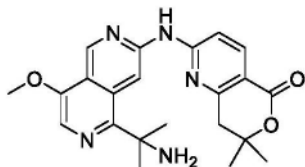
[1051] 步骤5: (2-(6-((5-氰基-6-异丙基吡嗪-2-基)氨基)-1-(甲基氨基)-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1052] 将2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos)(6mg, 11.4umol)和BrettPhos Pd G4(10mg, 11.4umol)加入到在二噁烷(2mL)中的(2-(6-氯-1-(甲基氨基)-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 114umol)、5-氨基-3-异丙基吡嗪-2-甲腈(20mg, 123umol)和乙酸钾(34mg, 342umol)的混合物中。将溶液脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌1小时。反应混合物用水(15mL)稀释,并且用EA(15mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过制备型TLC(二氧化硅,石油醚:EA=1:1)纯化残余物,以得到作为黄色固体的标题化合物(30mg, 55%产率)。MS(ES+)C₂₅H₃₂N₈O₂要求476, 实测477[M+H]⁺。

[1053] 步骤6: 5-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-(甲基氨基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-3-异丙基吡嗪-2-甲腈

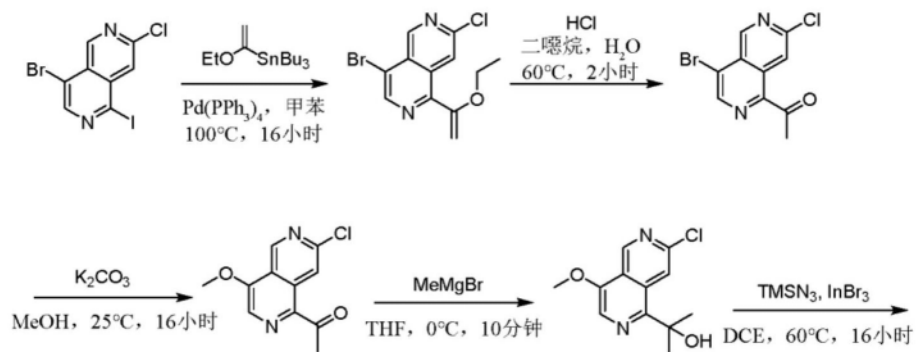
[1054] 将在二噁烷(4M, 1mL)中的盐酸加入到在二噁烷(1mL)中的(2-(6-((5-氰基-6-异丙基吡嗪-2-基)氨基)-1-(甲基氨基)-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 52.5umol)的溶液中,并且将溶液在25℃下搅拌10分钟。浓缩反应混合物并通过反相制备型HPLC(柱:Luna C18 150*25 5u;流动相:[水(0.075%TFA)-MeCN];B%:5%-35%, 9分钟)来纯化残余物,以得到作为黄色固体的标题化合物(14.9mg, 74%产率)。MS(ES+)C₂₀H₂₄N₈要求376, 实测377[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δppm 9.49(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.56(s, 1H), 3.55-3.46(m, 1H), 3.24(s, 3H), 2.00(s, 6H), 1.42(d, J=7.2Hz, 6H)。

[1055]

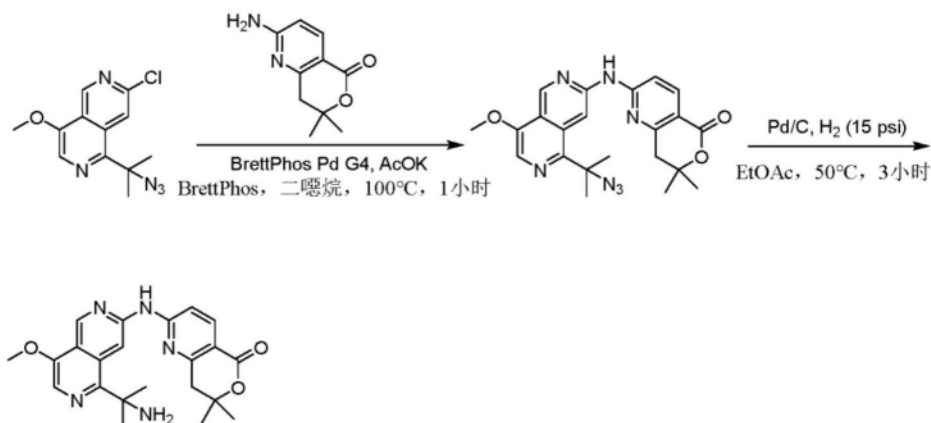


[1056] 实例7: 2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-

7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(46)



[1057]



[1058] 步骤1:4-溴-7-氯-1-(1-乙氧基乙烯基)-2,6-萘啶

[1059] 将Pd(PPh₃)₄ (313mg, 271μmol) 添加到在甲苯 (20mL) 中的4-溴-7-氯-1-碘-2,6-萘啶 (中间体32, 1.0g, 2.71mmol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷 (1.0g, 2.77mmol, 935μL) 的混合物中。将溶液脱气并用氮气吹扫3次, 然后将混合物在氮气的气氛下在100℃下搅拌16小时。通过加入饱和氟化钾溶液 (50mL) 淬灭反应混合物, 然后用水 (20mL) 稀释并用EA (50mL × 3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以得到残余物。将残余物通过快速柱色谱法 (石油醚:EA=1:0至10:1) 纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (640mg, 产率75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 9.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, J=0.8Hz, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 1.49 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[1060] 步骤2:1-(4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1-基)乙-1-酮

[1061] 将在二噁烷 (4M, 6mL) 和水 (1mL) 中的HCl添加到4-溴-7-氯-1-(1-乙氧基乙烯基)-2,6-萘啶 (640mg, 2.04mmol) 中, 并且将溶液在60℃下搅拌2小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL), 然后加入水 (20mL) 来碱化反应混合物。水层用EA (20mL × 3) 提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (石油醚:EA=1:0至10:1) 来纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物 (550mg, 94%产率)。

[1062] 步骤3:1-(7-氯-4-甲氧基-2,6-萘啶-1-基)乙-1-酮

[1063] 将碳酸钾 (799mg, 5.78mmol) 加入到在甲醇 (15mL) 中的1-(4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1-基)乙-1-酮 (550mg, 1.93mmol) 的溶液中, 并将溶液在25℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩, 用水 (30mL) 稀释并用EA (30mL × 3) 提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在

减压下浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(410mg,90%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 9.51(s,1H),9.10(d, $J=1.2\text{Hz}$,1H),8.28(s,1H),4.23(s,3H),2.80(s,3H)。

[1064] 步骤4:2-(7-氯-4-甲氧基-2,6-萘啶-1-基)丙-2-醇

[1065] 在0℃下在氮气的气氛下,将甲基溴化镁(在THF的3M,2mL)加入到在四氢呋喃(15mL)中的1-(7-氯-4-甲氧基-2,6-萘啶-1-基)乙-1-酮(410mg,1.73mmol)的溶液中。将溶液在0℃下搅拌10分钟。通过加入水(25mL)来淬灭反应混合物并用EA(25mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过快速柱色谱法(石油醚:EA=1:0至3:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,22%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 9.53(d, $J=0.8\text{Hz}$,1H),8.21(s,1H),8.09(s,1H),5.38(s,1H),4.13(s,3H),1.78(s,6H)。

[1066] 步骤5:1-(2-叠氮基丙-2-基)-7-氯-4-甲氧基-2,6-萘啶

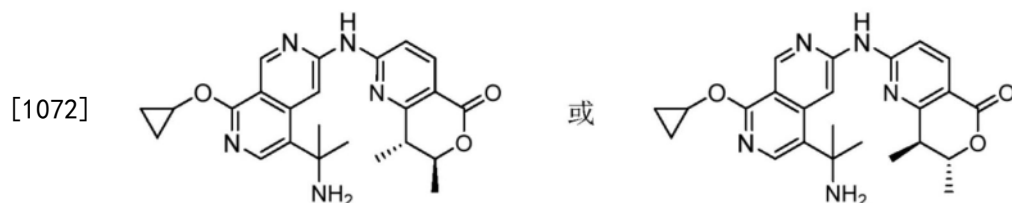
[1067] 在氮气的气氛下,将溴化铟(224mg,633 μmol)和三甲基甲硅烷基叠氮化物(91.0mg,791 μmol)加入到在1,2-二氯乙烷(3mL)中的2-(7-氯-4-甲氧基-2,6-萘啶-1-基)丙-2-醇(80.0mg,317 μmol)的溶液中。将混合物在60℃下搅拌16小时。反应混合物用水(15mL)稀释,并且用二氯甲烷(15mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(石油醚:EA=3:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(30.0mg,32%产率)。MS(ES+) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$ 要求277,实测278[M+H] $^+$

[1068] 步骤6:2-((5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

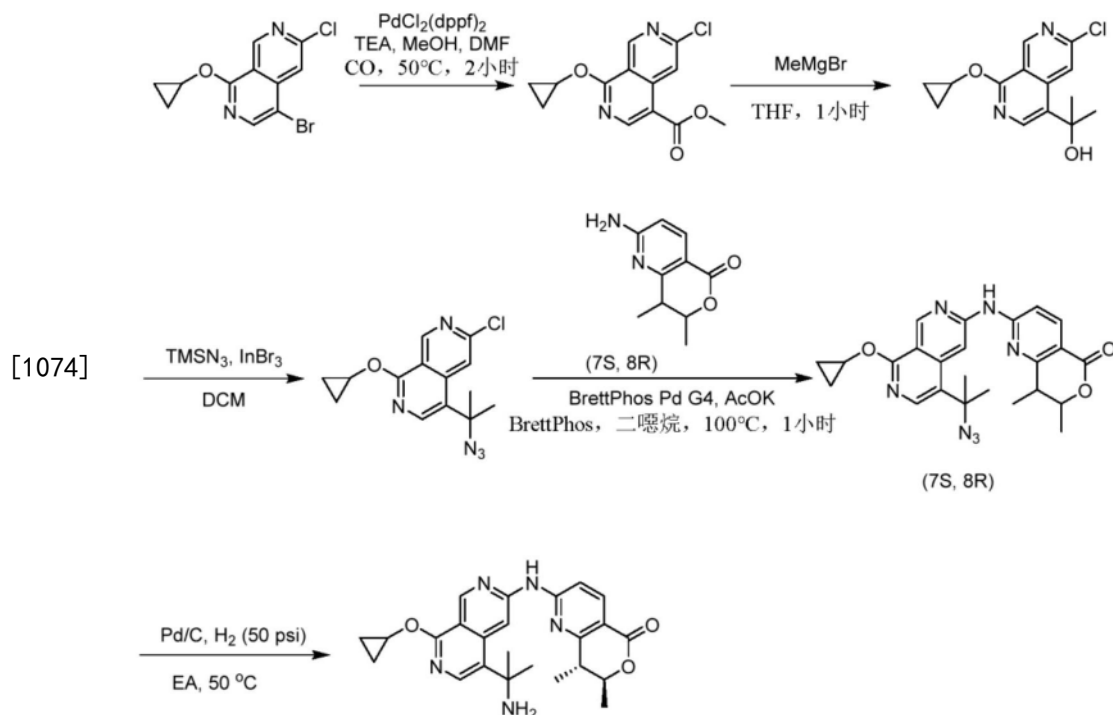
[1069] 将2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos)(12mg,21.6 μmol)和BrettPhos Pd G4(10mg,10.8 μmol)加入到在二噁烷(2mL)中的1-(2-叠氮基丙-2-基)-7-氯-4-甲氧基-2,6-萘啶(30mg,108 μmol)、2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体2,22.0mg,113 μmol)和乙酸钾(32.0mg,324 μmol)的混合物中。将溶液脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在氮气的气氛下在100℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩并通过制备型TLC(石油醚:EA=1:1)纯化残余物以得到作为黄色固体的标题化合物(20.0mg,43%产率)。MS(ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$ 要求433,实测434[M+H] $^+$ 。

[1070] 步骤7:2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1071] 在氮气的气氛下,将Pd/C(20mg,10%纯度)添加到在EA(6mL)中的2-((5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-甲氧基-2,6-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(20mg,46.1 μmol)的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将混合物在氢气(15psi)下在50℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(甲醇:EA=1:10)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(5.8mg,28%产率)。MS(ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ 要求407,实测408[M+H] $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ ppm 9.43(s,1H),8.14(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),8.06(s,1H),7.17(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),4.13(s,3H),3.22(s,2H),1.92(s,6H),1.54(s,6H)。



[1073] 实例8: (7S,8R)-2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (66)



[1075] 步骤1: 6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-羧酸甲酯

[1076] 将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)二氯甲烷络合物(1.09g, 1.335mmol)添加到在MeOH(30ml)和DMF(15ml)中的4-溴-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(4g, 13.35mmol)和三乙胺(2.233ml, 16.02mmol)的混合物中。将反应容器在CO(50psi)下加盖并允许在50°C下搅拌。在2小时后,将反应混合物蒸发至干并使用快速柱色谱法(0-15% EA/己烷)纯化残余物以得到作为白色固体的标题化合物(2.31g, 62%产率)。MS (ES+) $C_{13}H_{11}ClN_2O_3$ 要求278, 实测279[M+H]⁺

[1077] 步骤2: 2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇

[1078] 将甲基溴化镁(3.47ml, 10.41mmol)添加到在THF(20ml)中的6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-羧酸甲酯(580mg, 2.08mmol)的溶液中。在1小时后,反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液稀释并用EA提取。将有机层干燥、过滤并蒸发。使用快速柱色谱法(0-40% EA/己烷)来纯化残余物,以得到标题化合物(393mg, 67.7%产率)。MS (ES+) $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$ 要求278, 实测279[M+H]⁺

[1079] 步骤3: 4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶

[1080] 在0°C下,将溴化铟(III)(6.36g, 17.94mmol)和叠氮基三甲基硅烷(4.72ml, 35.9mmol)加入到在CH₂Cl₂(80ml)中的2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-醇(2.5g, 8.97mmol)的溶液中,并允许反应混合物搅拌过夜。加入另外各1当量的溴化铟(III)

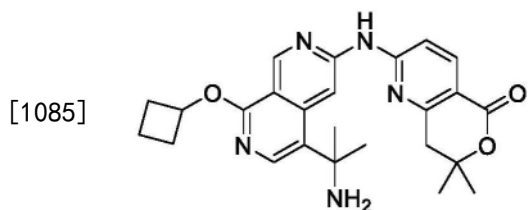
和叠氮基三甲基硅烷,并将反应混合物加热至40℃持续48小时。通过硅藻土过滤反应并蒸发。使用快速柱色谱法(0-20%EA/己烷)来纯化残余物,以得到标题化合物(1.9g,69.7%产率)。MS(ES+)C₁₄H₁₄ClN₅O要求303,实测304[M+H]⁺

[1081] 步骤4: (7S,8R)-2-((5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

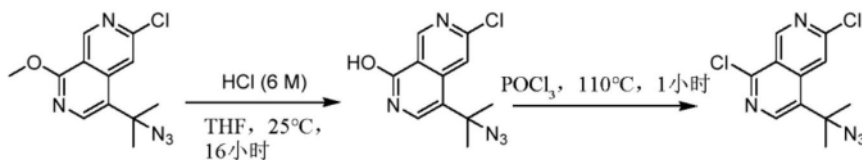
[1082] 将氯{[brettphos][2-(2-氨基乙基苯基)钯(II)]}/[brettphos](0.57g, 0.63mmol)加入到在二噁烷(60ml)中的(7S,8R)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体17,1.323g,6.88mmol)、4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(1.9g,6.26mmol)和乙酸钾(3.07g,31.3mmol)的混合物中。反应容器在N₂下加盖并在100℃下加热。在30分钟后将反应过滤并蒸发。然后使用快速柱色谱法(0-80% EA/己烷)纯化残余物,以得到标题化合物(1.74g,60%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.76(s,1H),9.25(s,1H),9.18(s,1H),8.21(s,1H),8.09(d,J=8.7Hz,1H),7.37(d,J=8.7Hz,1H),4.59(p,J=6.3Hz,1H),4.51(dq,J=6.3,4.1,3.3Hz,1H),3.05-2.93(m,1H),1.82(d,J=2.0Hz,5H),1.44(d,J=7.1Hz,3H),1.37(d,J=6.5Hz,3H),0.89-0.78(m,4H)。MS(ES+)C₂₄H₂₅N₇O₃要求459,实测460[M+H]⁺。

[1083] 步骤5: (7S,8R)-2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

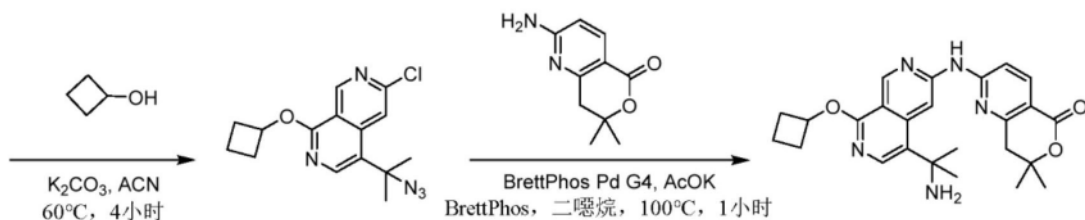
[1084] 在氮气的气氛下,将Pd/C(3g,10%)加入到在100ml的EA中的(7S,8R)-2-((5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(10.76g,23.42mmol)的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将反应混合物在氢气下在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物转移到压力烧瓶中并在50psi和50℃下加热,并且另外加入1.8g的Pd/C直到起始材料被消耗。将反应混合物冷却至室温,过滤并蒸发。将残余物经由快速柱色谱法(0-10% MeOH/DCM)纯化,以得到标题化合物(3.7g,36.4%产率)。MS(ES+)C₂₄H₂₇N₅O₃要求433,实测434[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.61(s,1H),9.38(s,1H),9.19(d,J=0.7Hz,1H),8.20(s,1H),8.06(d,J=8.7Hz,1H),7.36(d,J=8.7Hz,1H),5.73(s,1H),4.63-4.52(m,1H),4.52-4.43(m,1H),3.03-2.92(m,1H),1.64(d,J=2.0Hz,6H),1.39(dd,J=24.8,6.8Hz,6H),0.85-0.78(m,4H)。



[1086] 实例9:2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-环丁氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(72)



[1087]



[1088] 步骤1:4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-2,7-萘啶-1-醇

[1089] 将盐酸(6M,240 μ L)加入到在四氢呋喃(1mL)中的4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶(中间体31a,200mg,720 μ mol)的溶液中,并将溶液在25°C下搅拌16小时反应混合物用水(20mL)稀释,并且用EA(20mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(130mg,68%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ ppm 11.90(s,1H),9.20(s,1H),8.02(s,1H),7.43(d,J=3.2Hz,1H),1.67(s,6H)。

[1090] 步骤2:4-(2-叠氮基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-萘啶

[1091] 将三氯氧磷(2.86g,18.7mmol,1.7mL)加入到4-(2-叠氮基丙基-2-基)-6-氯-2,7-萘啶-1-醇(130mg,493 μ mol)中,并将溶液在110°C下搅拌1小时。浓缩反应混合物并将残余物溶解在EA(10mL)中。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用EA(10mL $\times$ 3)提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(110mg,79%产率),其被用于下一步骤而无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ ppm 9.61(d,J=0.8Hz,1H),8.63(s,1H),8.47(s,1H),1.84(s,6H)。

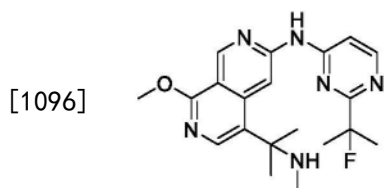
[1092] 步骤3:4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-环丁氧基-2,7-萘啶

[1093] 将碳酸钾(132mg,957 μ mol)加入到在MeCN(5mL)中的4-(2-叠氮基丙-2-基)-1,6-二氯-2,7-萘啶(90.0mg,319 μ mol)和环丁醇(69.0mg,957 μ mol)的溶液中,并在60°C下搅拌4小时浓缩反应混合物;用水(20mL)稀释并用EA(20mL $\times$ 3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。通过制备型TLC纯化残余物,以得到作为黄色油状物的标题化合物(50.0mg,49%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ ppm 9.45(s,1H),8.32(s,1H),8.17(s,1H),5.48-5.37(m,1H),2.62-2.52(m,2H),2.36-2.23(m,2H),1.98-1.87(m,1H),1.79(s,6H),1.77-1.71(m,1H)。

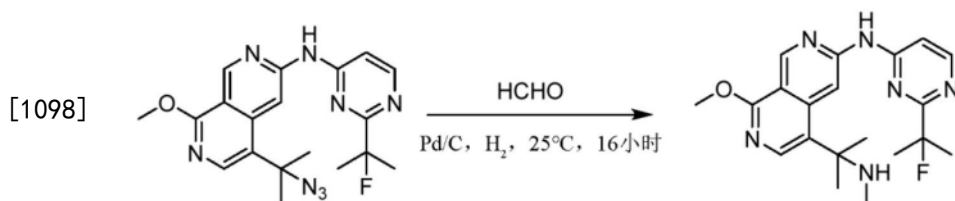
[1094] 步骤4:4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-环丁氧基-2,7-萘啶

[1095] 将2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos)(10mg,18.9 μ mol)和BrettPhos Pd G4(9mg,9.44 μ mol)加入到在二噁烷(2mL)中的2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体2,20mg,104 μ mol)、4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-环丁氧基-2,7-萘啶(30mg,94.4 μ mol)和乙酸钾(28mg,283 μ mol)的混合物中。将溶液脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在氮气气氛下在100°C下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,并且将残余物通过制备型TLC纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(26.3mg,60%产率)。MS(ES⁺)C₂₅H₂₉N₅O₃要求447,实测448[M+H]⁺。¹H

NMR (400MHz, CD₃OD) : δ ppm 9.37 (s, 1H) , 9.32 (s, 1H) , 8.15 (d, J=8.8Hz, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.21 (d, J=8.8Hz, 1H) , 5.48-5.35 (m, 1H) , 3.22 (s, 2H) , 2.62-2.51 (m, 2H) , 2.34-2.22 (m, 2H) , 1.96-1.91 (m, 1H) , 1.85 (s, 6H) , 1.82-1.74 (m, 1H) , 1.53 (s, 6H) 。

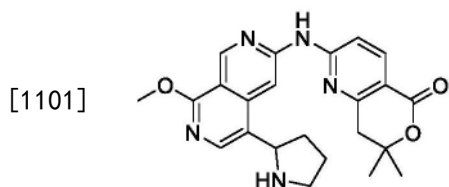


[1097] 实例10:N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-5-(2-(甲基氨基)丙-2-基)-2,7-萘啶-3-胺 (17)

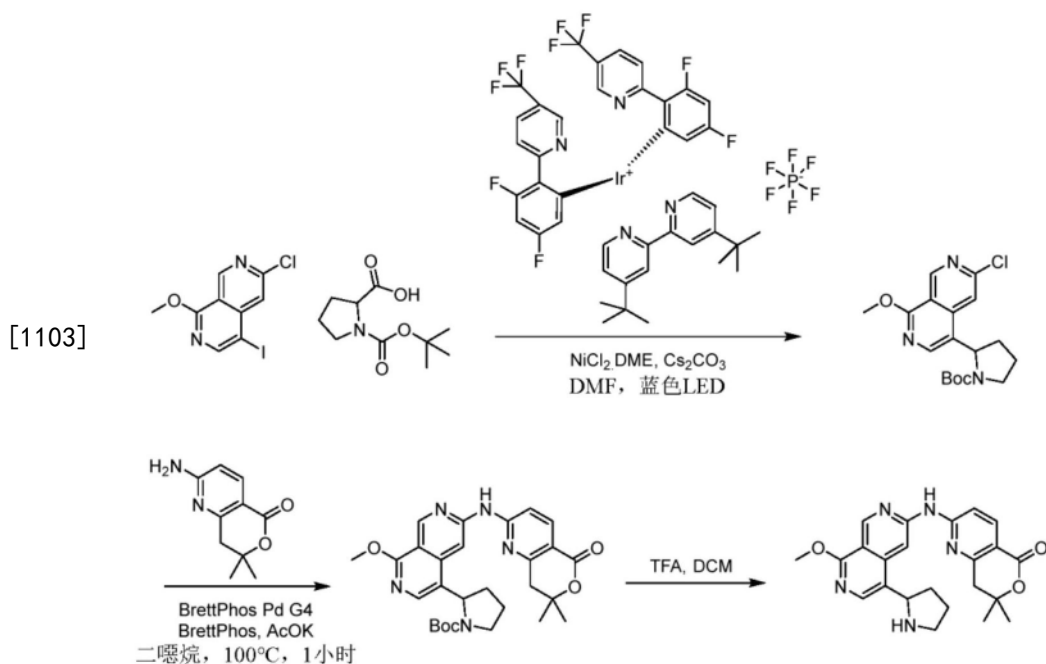


[1099] 步骤1:N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-5-(2-(甲基氨基)丙-2-基)-2,7-萘啶-3-胺

[1100] 在氮气下,将Pd/C (10mg, 10%纯度)和甲醛 (16.4mg, 202 μ mol) 加入到在甲醇 (20mL) 中的5-(2-叠氮基丙-2-基)-N-(2-(2-氟丙-2-基)嘧啶-4-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-胺 (100mg, 252 μ mol) 的溶液中。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将混合物在氢气 (15psi) 下在25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。残余物通过反相制备型HPLC纯化,以得到作为白色固体的标题化合物 (16.0mg, 16%产率)。MS (ES+) C₂₀H₂₅FN₆O要求384,实测385[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ ppm 9.37 (s, 1H) , 9.31 (s, 1H) , 8.39 (d, J=6.0Hz, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.29 (d, J=56.0Hz, 1H) , 4.13 (s, 3H) , 2.07 (s, 3H) , 1.83 (s, 3H) 1.78 (s, 3H) , 1.69 (s, 6H)



[1102] 实例11:2-((8-甲氧基-5-(吡咯烷-2-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-酮 (50)



[1104] 步骤1: 2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1105] 将6-氯-4-碘-1-甲氧基-2,7-萘啶 (0.4g, 1.248mmol)、氯化镍(II)二甲氧基乙烷加合物 (0.016g, 0.075mmol)、1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-2-羧酸 (0.537g, 2.496mmol)、(4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶)双[3,5-二氟-2-(5-三氟甲基-2-吡啶基-kN)苯基-kC]铱(III)六氟磷酸盐 (0.014g, 0.012mmol) 和碳酸铯 (1.220g, 3.74mmol) 在40mL小瓶中组合。添加DMF (24.96mL) 并将反应混合物用蓝色LED灯包围并在环境温度下搅拌16小时。将反应混合物用EA稀释并用水、饱和盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过快速柱色谱法 (20-100% EA: 己烷) 纯化残余物。鉴定所需的级分, 合并, 并在真空下浓缩, 以得到标题化合物。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 要求363, 实测364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

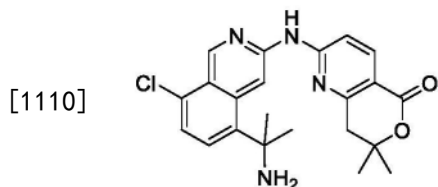
[1106] 步骤2: 2-(6-((7,7-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基)-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1107] 将2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (104mg, 0.286mmol)、2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮 (中间体2, 50mg, 0.26mmol)、乙酸钾 (77mg, 0.780mmol) 以及BrettPhos Pd G4混合物与2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 (38mg, 0.026mmol) 的1:1混合物在小瓶中组合, 并在 N_2 下加盖。添加二噁烷 (1.3mL) 并将混合物加热至100°C。在4小时后, 加入另外38mg的1:1催化剂混合物并继续加热持续另外12小时。然后将混合物冷却至环境温度并在真空下浓缩。通过快速柱色谱法 (20-100% EA: 己烷) 纯化残余物。鉴定所需的级分, 合并, 并在真空下浓缩, 以得到标题化合物。MS (ES+) $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ 要求519, 实测520 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

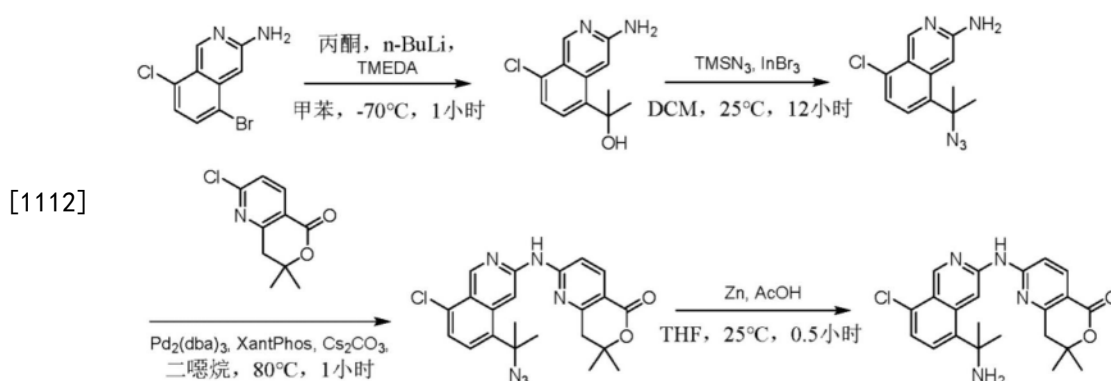
[1108] 步骤3: 2-((8-甲氧基-5-(吡咯烷-2-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1109] 将2-(6-((7,7-二甲基-5-氧代-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-2-基)氨基)-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (20mg, 0.038mmol) 在5:1的DCM:TFA中搅拌2小时。将反应混合物用EA稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水溶液小心洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化。鉴定所需的级分, 合

并,并在真空下浓缩,以得到标题化合物。MS (ES+) $C_{23}H_{25}N_5O_3$ 要求419,实测420 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.18 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.22 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.09 (dt, $J=10.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.98 (dt, $J=10.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.43 (s, 6H)。



[1111] 实例12:2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-氯异喹啉-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(104)



[1113] 步骤1:2-(3-氨基-8-氯异喹啉-5-基)丙-2-醇

[1114] 在-70°C下,将正丁基锂(在正己烷中的2.5mol/L,6.21mL)添加到在甲苯(10mL)中的5-溴-8-氯异喹啉-3-胺(《药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry)》,60(9), 3755-3775;2017)(800mg,3.11mmol)和TMEDA(1.81g,15.5mmol)的溶液中。将反应混合物在-70°C下搅拌0.5小时,然后将丙酮(1.80g,31.1mmol)加入到反应混合物中。将反应混合物在-70°C下搅拌0.5小时,然后在-70°C下通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液(30mL)淬灭。在升温至环境温度后,将反应混合物用EA 80mL(40mL x 2)提取,用盐水40mL(20mL x 2)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(梯度洗脱,10%至50%乙酸乙酯-石油醚)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,25%产率)。MS (ES+) $C_{12}H_{13}ClN_2O$ 要求236,实测237 $[M+H]^+$ 。

[1115] 步骤2:5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-氯异喹啉-3-胺

[1116] 将 $TMSN_3$ (107mg,929 μ mol)添加到在DCM(8mL)中的2-(3-氨基-8-氯异喹啉-5-基)丙-2-醇(200mg,845 μ mol)和溴化铟(599mg,1.69mmol)的溶液中。将反应混合物在25°C下搅拌16小时,然后用水(20mL)稀释并用DCM(20mL x 3)提取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的标题化合物(210mg,粗品)。MS (ES+) $C_{12}H_{12}ClN_5$ 要求261,实测262 $[M+H]^+$ 。

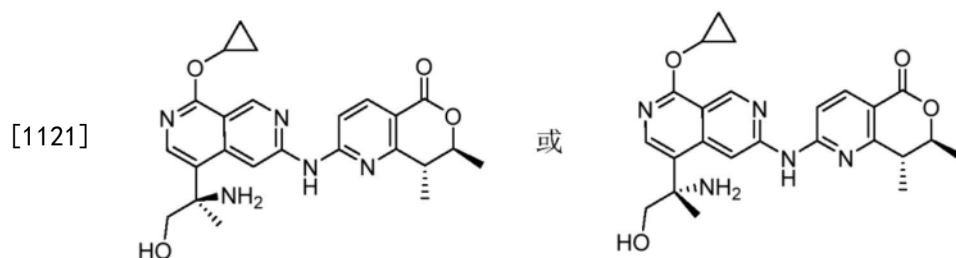
[1117] 步骤3:2-((5-(2-叠氮基丙-2-基)-8-氯异喹啉-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1118] 将 $Pd_2(dba)_3$ (70.0mg,76.4 μ mol)、XantPhos(88.4mg,153 μ mol)和碳酸铯(747mg,

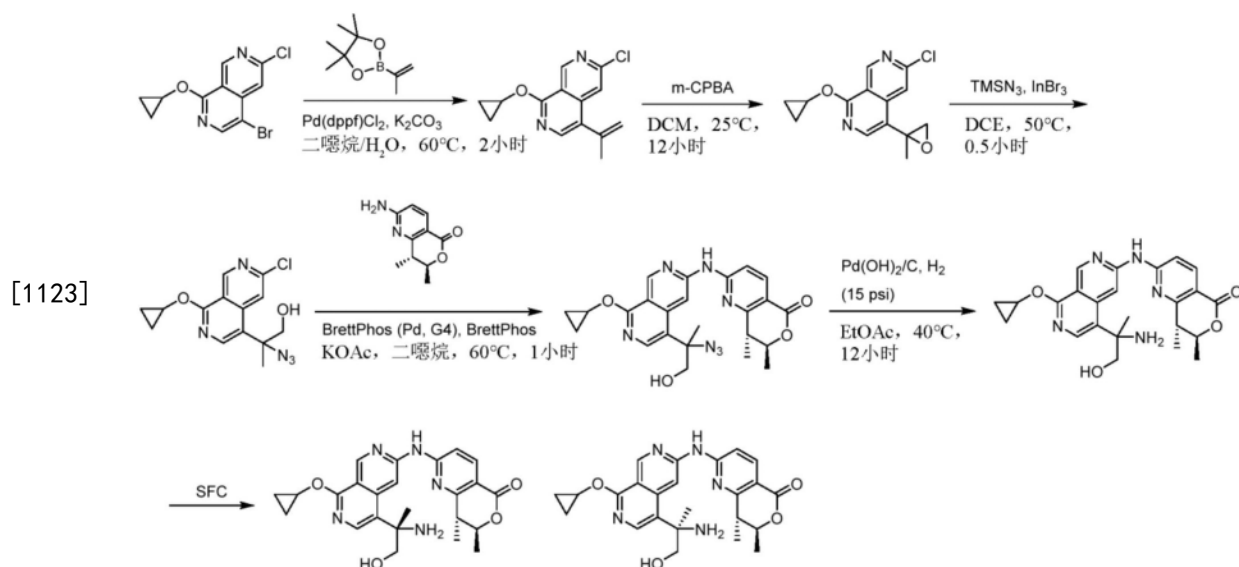
2.29mmol) 加入到在二噁烷(5mL)中的5-(2-叠氨基丙-2-基)-8-氯异喹啉-3-胺(200mg, 764 μmol)和2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(步骤1-3, 中间体2)(162mg, 764 μmol)的溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌1小时, 然后冷却至环境温度, 过滤, 并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂, PE/EA=10/1至1/1)纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物(210mg, 60%产率)。MS (ES⁺) C₂₂H₂₁ClN₆O₂要求436, 实测437 [M+H]⁺。

[1119] 步骤4: 2-((5-(2-氨基丙-2-基)-8-氯异喹啉-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1120] 将锌(67.4mg, 1.03mmol)和乙酸(124mg, 2.06mmol)加入到在THF(5mL)中的2-((5-(2-叠氨基丙基-2-基)-8-氯异喹啉-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(90mg, 206 μmol)的溶液中。将反应混合物在15℃下搅拌0.5小时, 然后过滤并浓缩, 以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 38%-68%, 10分钟)纯化, 以得到作为黄色固体的标题化合物(25mg, 30%产率)。MS (ES⁺) C₂₂H₂₃ClN₆O₂要求410, 实测411 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 1.87 (s, 6H), 1.55 (s, 6H)。



[1122] 实例13: (7S,8R)-2-((5-((R)-2-氨基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7S,8R)-2-((5-((S)-2-氨基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(139和140)



[1124] 步骤1: 6-氯-1-环丙氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-萘啶

[1125] 将在二噁烷(30mL)和水(6mL)中的4-溴-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(中间体33和34,步骤1)(5.00g,16.7mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.09g,18.4mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.22g,1.67mmol)和碳酸钾(4.61g,33.4mmol)的混合物脱气并用氮气吹扫3次。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,然后浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,PE/EA=10/1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(2.50g,9.59mmol,57%产率)。

[1126] 步骤2:6-氯-1-环丙氧基-4-(2-甲基环氧乙烷-2-基)-2,7-萘啶

[1127] 将m-CPBA(4.48g,22.1mmol,85%纯度)添加到在DCM(100mL)中的6-氯-1-环丙氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-萘啶(2.30g,8.82mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌12小时,然后通过加入饱和亚硫酸钠水溶液(50mL)淬灭并用DCM(50mL)提取。有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,PE/EA=5/1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(750mg,2.71mmol,31%产率)。

[1128] 步骤3:2-叠氮基-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-1-醇

[1129] 将TMSN₃(625mg,5.42mmol,713uL)和InBr₃(1.92g,5.42mmol)添加到在1,2-二氯乙烷(10mL)中的6-氯-1-环丙氧基-4-(2-甲基环氧乙烷-2-基)-2,7-萘啶(300mg,1.08mmol)的溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌0.5小时,然后倒入水(100mL)中并用EA(30mL×3)提取。有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,PE:EA=5:1至1:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(60.0mg)。

[1130] 步骤4:(7S,8R)-2-((5-(2-叠氮基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1131] 将BrettPhos(Pd,G4)(10mg,10.9μmol)、BrettPhos(8.39mg,15.6μmol)和乙酸钾(46.0mg,469μmol)添加到在二噁烷(2mL)中的2-叠氮基-2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-1-醇(50.0mg)和(7S,8R)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体17)(36.1mg,188μmol)的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌1小时,然后浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(40.0mg,粗品)。

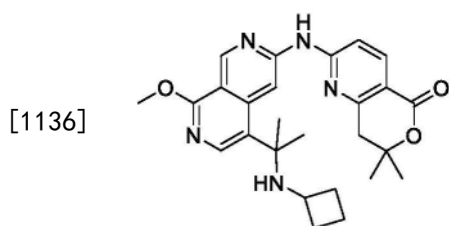
[1132] 步骤5:(7S,8R)-2-((5-(2-氨基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1133] 将Pd(OH)₂/C(10.0mg,20%纯度)加入到在EA(2mL)中的(7S,8R)-2-((5-(2-叠氮基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(40.0mg,粗品)的溶液中。将反应混合物在氢气(15psi)下在40℃下搅拌12小时,然后过滤并浓缩,以得到残余物。通过制备型TLC(EA:MeOH=10:1)纯化残余物,以得到作为黄色固体的标题化合物(25.0mg,50.7μmol,60%产率)。

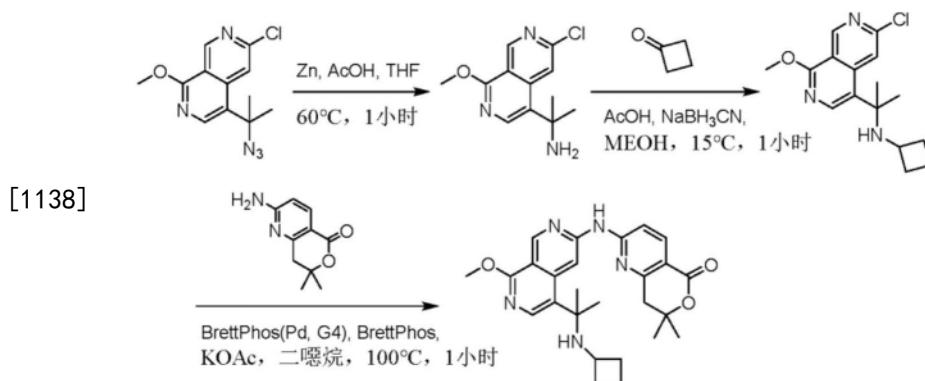
[1134] 步骤6:(7S,8R)-2-((5-((R)-2-氨基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7S,8R)-2-((5-((S)-2-氨基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1135] (7S,8R)-2-((5-(2-氨基-1-羟基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(20.0mg,44.5μmol)通过SFC(柱:

Daicel Chiralpak IC (250mm*30mm, 10um); 流动相: [在EtOH中的0.1% NH₄OH] 分离, 以得到作为黄色固体的 (7S, 8R) - 2 - ((5 - ((R) - 2 - 氨基 - 1 - 羟基丙 - 2 - 基) - 8 - 环丙氧基 - 2, 7 - 萘啶 - 3 - 基) 氨基) - 7, 8 - 二甲基 - 7, 8 - 二氢 - 5H - 吡喃并 [4, 3 - b] 吡啶 - 5 - 酮或 (7S, 8R) - 2 - ((5 - ((S) - 2 - 氨基 - 1 - 羟基丙 - 2 - 基) - 8 - 环丙氧基 - 2, 7 - 萘啶 - 3 - 基) 氨基) - 7, 8 - 二甲基 - 7, 8 - 二氢 - 5H - 吡喃并 [4, 3 - b] 吡啶 - 5 - 酮 (第一洗脱异构体, 3.00mg, 11% 产率) 以及作为黄色固体的 (7S, 8R) - 2 - ((5 - ((R) - 2 - 氨基 - 1 - 羟基丙 - 2 - 基) - 8 - 环丙氧基 - 2, 7 - 萘啶 - 3 - 基) 氨基) - 7, 8 - 二甲基 - 7, 8 - 二氢 - 5H - 吡喃并 [4, 3 - b] 吡啶 - 5 - 酮或 (7S, 8R) - 2 - ((5 - ((S) - 2 - 氨基 - 1 - 羟基丙 - 2 - 基) - 8 - 环丙氧基 - 2, 7 - 萘啶 - 3 - 基) 氨基) - 7, 8 - 二甲基 - 7, 8 - 二氢 - 5H - 吡喃并 [4, 3 - b] 吡啶 - 5 - 酮 (第二洗脱异构体, 3.00mg, 10% 产率)。第一洗脱异构体: MS (ES+) C₂₄H₂₇N₅O₄ 要求 449, 实测 450 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 9.33 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.45 (m, 6H), 0.91 (m, 4H)。第二洗脱异构体: MS (ES+) C₂₄H₂₇N₅O₄ 要求 449, 实测 450 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 9.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.51-1.46 (m, 6H), 0.91 (m, 4H)。



[1137] 实例14: 2 - ((5 - (2 - (环丁基氨基) 丙 - 2 - 基) - 8 - 甲氧基 - 2, 7 - 萘啶 - 3 - 基) 氨基) - 7, 7 - 二甲基 - 7, 8 - 二氢 - 5H - 吡喃并 [4, 3 - b] 吡啶 - 5 - 酮 (158)



[1139] 步骤1: 2 - (6 - 氯 - 1 - 甲氧基 - 2, 7 - 萘啶 - 4 - 基) 丙 - 2 - 胺

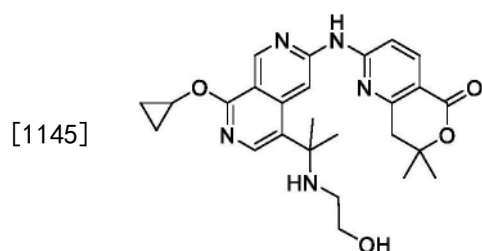
[1140] 将锌 (589mg, 9.00mmol) 和乙酸 (1.08g, 18.0mmol, 1.03mL) 添加到在 THF (5.00mL) 中的 4 - (2 - 叠氮基丙 - 2 - 基) - 6 - 氯 - 1 - 甲氧基 - 2, 7 - 萘啶 (中间体 31a) (500mg, 1.80mmol) 的溶液中。将反应混合物在 60°C 下搅拌 1 小时, 然后冷却至环境温度并用饱和氢氧化铵水溶液处理以调节至 pH 约 7。将反应混合物过滤并浓缩, 以得到残余物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, PE/EA=1:0 至 3:2) 纯化, 以得到作为白色固体的标题化合物 (272mg, 1.08mmol, 60% 产率)。

[1141] 步骤2:N-(2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)环丁胺

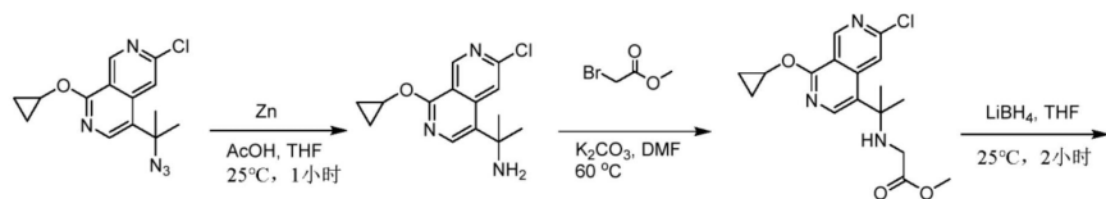
[1142] 将在MeOH(2.00mL)中的2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-胺(50.0mg,199 μ mol)、环丁酮(55.7mg,795 μ mol,59.4 μ L)和乙酸(11.9mg,199 μ mol,11.4 μ L)的溶液在15℃下搅拌0.5小时,然后加入氰基硼氢化钠(37.5mg,596 μ mol)。将反应混合物在15℃下搅拌0.5小时,然后浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(PE:EA=5:1)纯化,以得到作为白色油状物的标题化合物(60.0mg,196 μ mol,99%产率)。MS(ES+)C₁₆H₂₀C1N₃O要求305,实测306[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃): δ ppm 9.38(s,1H),9.16(d,J=0.8Hz,1H),8.08(s,1H),4.13(s,3H),2.87-2.79(m,1H),2.03-1.96(m,2H),1.68-1.59(m,2H),1.55(s,6H),1.52-1.45(m,2H),0.08-0.06(m,1H)。

[1143] 步骤3:2-((5-(2-(环丁基氨基)丙-2-基)-8-甲氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

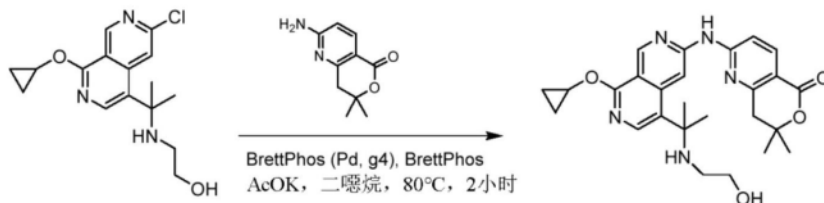
[1144] 将在二噁烷(1.00mL)中的N-(2-(6-氯-1-甲氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)环丁胺(40.0mg,131 μ mol)、中间体2(25.1mg,131 μ mol)、BrettPhos(Pd,G4)(12.0mg,13.1 μ mol)、BrettPhos(7.02mg,13.1 μ mol)和乙酸钾(64.2mg,654 μ mol)的混合物在100℃下搅拌1小时。然后浓缩反应混合物,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX C1875*30mm*3 μ m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:25%-35%,7分钟)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(27.9mg,45%产率)。MS(ES+)C₂₆H₃₁N₅O₃要求461,实测462[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,6d-DMSO): δ ppm 10.80(s,1H),9.38(s,1H),9.14(s,2H),8.83(s,1H),8.17-8.13(m,2H),7.41-7.39(m,1H),4.11(s,3H),3.09(s,2H),2.52(s,1H),2.12-2.05(m,2H),1.99(s,5H),1.92-1.87(m,2H),1.69-1.58(m,2H),1.45(s,6H)。



[1146] 实例15:2-((8-环丙氧基-5-(2-((2-羟乙基)氨基)丙-2-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(177)



[1147]



[1148] 步骤1:2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-胺

[1149] 将锌(323mg,4.94mmol)加入到在THF(8mL)中的4-(2-叠氮基丙-2-基)-6-氯-1-环

丙氧基-2,7-萘啶(实例8,步骤1-3)(300mg,988 μ mol)和乙酸(5297mg,4.94mmol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌10分钟,然后过滤并浓缩。将残余物用快速柱(MeOH=3:1)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(200mg,73%产率)。MS(ES+)C₁₄H₁₆ClN₃O要求277,实测278[M+H]⁺。

[1150] 步骤2: 2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)甘氨酸甲酯

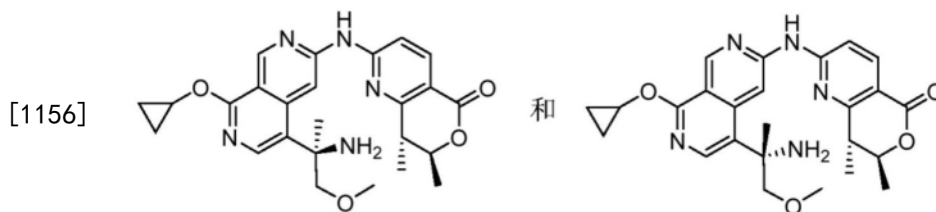
[1151] 将碳酸钾(179mg,1.30mmol)添加到在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-胺(180mg,648 μ mol)和2-溴乙酸甲酯(297mg,1.94mmol)的混合物中。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,然后用水(20mL)稀释并用EA(20mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶上的快速柱色谱法(PE:EA=1:0至3:1)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(170mg,75%产率)。

[1152] 步骤3: 2-((2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基)乙-1-醇

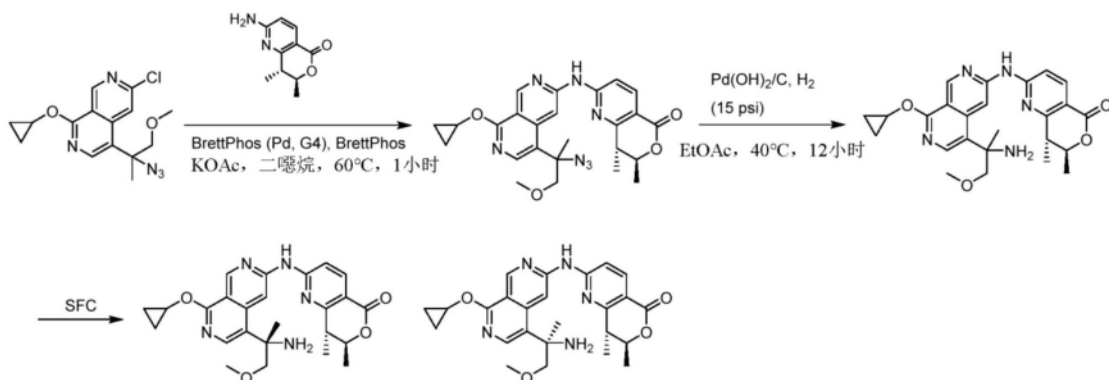
[1153] 将硼氢化锂(24.9mg,1.14mmol)加入到在THF(4mL)中的(2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)甘氨酸甲酯(80.0mg,229 μ mol)的溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后通过加入水(10mL)淬灭并用EA(10mL×3)提取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。通过制备型TLC(PE:EA=1:2)纯化残余物,以得到作为白色固体的标题化合物(30.0mg,41%产率)。MS(ES+)C₁₆H₂₀ClN₃O₂要求321,实测322[M+H]⁺。

[1154] 步骤4: 2-((8-环丙氧基-5-(2-((2-羟乙基)氨基)丙-2-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1155] 将BrettPhos(5.00mg,9.32 μ mol)、BrettPhos(Pd,G4)(8.58mg,9.32 μ mol)和乙酸钾(22.9mg,233 μ mol)加入到在二噁烷(3mL)中的2-((2-(6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶-4-基)丙-2-基)氨基)乙-1-醇(30.0mg,93.2 μ mol)和2-氨基-7,7-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体2)(26.9mg,140 μ mol)的混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌2小时,然后浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(EA:MeOH=10:1)纯化,然后通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini NX-C18(75*30mm*3 μ m);流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:33%-63%,10分钟)进一步纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(6.70mg,15%产率)。MS(ES+)C₂₆H₃₁N₅O₄要求477,实测478[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ ppm 9.91(s,1H),9.23(s,1H),8.18-8.07(m,1H),8.02(s,1H),7.27-7.14(m,1H),4.51-4.36(m,1H),3.55-3.41(m,2H),3.26(s,2H),2.47-2.37(m,2H),1.82-1.66(m,6H),1.54(s,6H),0.89(s,4H)。



[1157] 实例16: (7S,8R)-2-((5-((R)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7S,8R)-2-((5-((S)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(184)

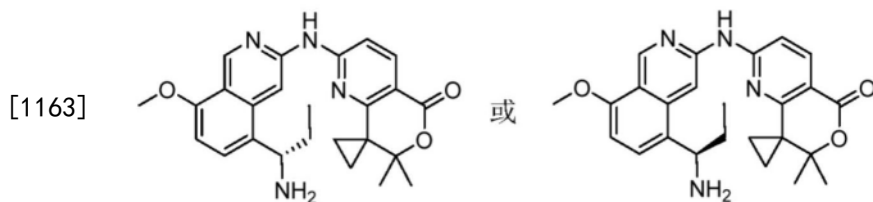


[1159] 步骤1-2: (7S,8R)-2-((5-(2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1160] 使用与实例13的步骤4和5中所述类似的程序,由4-(2-叠氮基-1-甲氧基丙-2-基)-6-氯-1-环丙氧基-2,7-萘啶(分离前(在步骤3后)中间体68和69的混合物)和(7S,8R)-2-氨基-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(中间体17)来制备标题化合物。

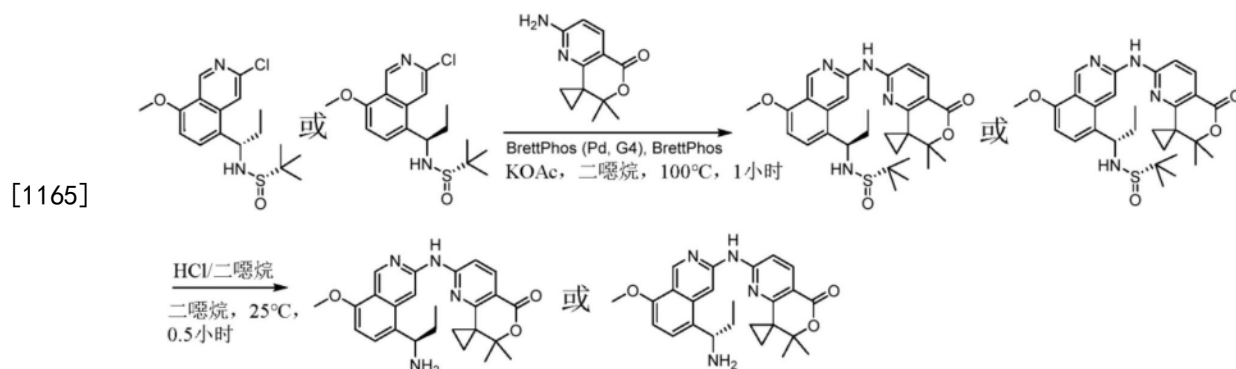
[1161] 步骤3: (7S,8R)-2-((5-((R)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7S,8R)-2-((5-((S)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1162] (7S,8R)-2-((5-(2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(25.0mg)通过SFC(柱:Daicel Chiralpak AS(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1% NH₃H₂O MeOH])分离,以得到作为黄色固体的(7S,8R)-2-((5-((R)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮或(7S,8R)-2-((5-((S)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(第一洗脱异构体,8.00mg,32%产率)以及作为黄色固体的(7S,8R)-2-((5-((R)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮或(7S,8R)-2-((5-((S)-2-氨基-1-甲氧基丙-2-基)-8-环丙氧基-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(第二洗脱异构体,9.00mg,37%产率)。MS(ES⁺)C₂₅H₂₉N₅O₄要求463,实测464[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 9.24(s,1H),9.20(s,1H),8.19(s,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.29(d,J=8.8Hz,1H),4.69-4.63(m,1H),4.45-4.43(m,1H),3.97-3.95(m,1H),3.83-3.81(m,1H),3.35(s,3H),3.06-2.99(m,1H),1.74(s,3H),1.52-1.46(m,6H),0.93-0.87(m,4H)。



[1164] 实例17: (S)-2'-((5-(1-氨基丙基)-8-甲氧基异喹啉-3-基)氨基)-7',7'-二甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮或(R)-2'-((5-(1-氨基丙基)-

8-甲氧基异喹啉-3-基)氨基)-7',7'-二甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮(207)



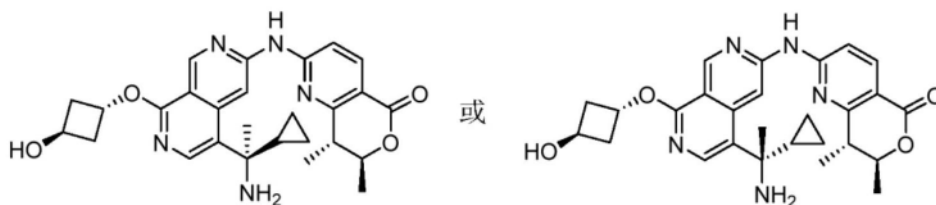
[1166] 步骤1: (S)-N-((R)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-氧代-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-2'-基)氨基)-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((S)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-氧代-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-2'-基)氨基)-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1167] 将在二噁烷(2.5mL)中的(S)-N-((S)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((R)-1-(3-氯-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(中间体73,20mg,56.4 μ mol)、2'-氨基-7',7'-二甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮(中间体85)(14.8mg,67.6 μ mol)、BrettPhos(6.05mg,11.3 μ mol)、BrettPhos(Pd,G4)(5.19mg,5.64 μ mol)和乙酸钾(16.6mg,169 μ mol)的混合物脱气并用氮气吹扫3次。将反应在100°C下搅拌1小时,然后过滤并浓缩,以得到残余物。残余物通过制备型TLC(PE:EA=0:1)纯化,以得到作为淡黄色固体的产物(20mg,65%产率)。MS(ES⁺)C₂₉H₃₆N₄O₄S要求536,实测537[M+H]⁺。

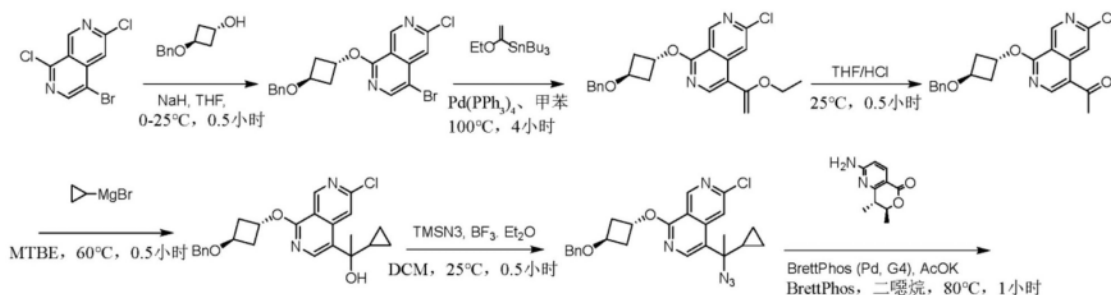
[1168] 步骤2: (S)-2'-((5-(1-氨基丙基)-8-甲氧基异喹啉-3-基)氨基)-7',7'-二甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮或(R)-2'-((5-(1-氨基丙基)-8-甲氧基异喹啉-3-基)氨基)-7',7'-二甲基-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-5'-酮

[1169] 将HCl(在二噁烷中的4M,9.32 μ L)加入到在二噁烷(1mL)中的(S)-N-((R)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-氧代-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-2'-基)氨基)-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺或(S)-N-((S)-1-(3-((7',7'-二甲基-5'-氧代-5'H,7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡喃并[4,3-b]吡啶]-2'-基)氨基)-8-甲氧基异喹啉-5-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(来自前面步骤的产物,20mg,37.3 μ mol)的溶液中。将反应混合物在25°C下搅拌0.5小时,然后浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:3_Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:21%-41%,6.5分钟)纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(6.3mg,39%产率)。MS(ES⁺)C₂₉H₃₆N₄O₄S要求432,实测433[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃): δ ppm 9.75-9.52(m,1H),8.34(d,J=8.8Hz,1H),8.25(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.22(d,J=2.0Hz,1H),7.19(d,J=0.8Hz,1H),5.03-4.94(m,1H),4.17(s,3H),2.30-2.09(m,2H),1.65-1.56(m,2H),1.55-1.48(m,2H),1.46(s,6H),1.04-0.97(m,3H)。

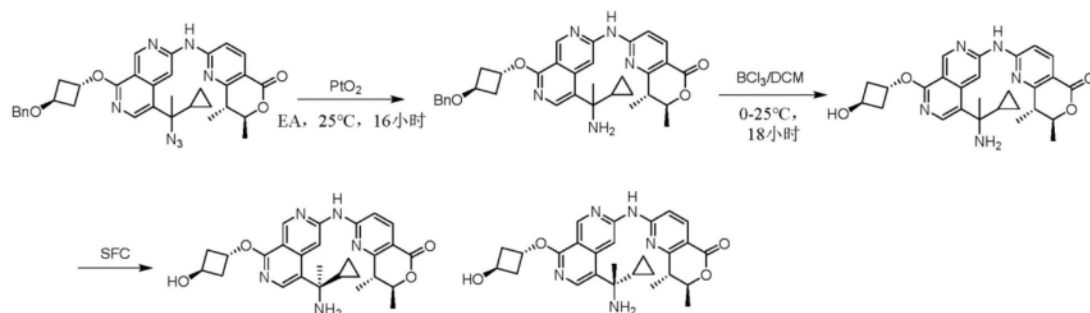
[1170]



[1171] 实例18: (7S,8R)-2-((5-((R)-1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-羟基环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮和(7S,8R)-2-((5-((S)-1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-羟基环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(193)



[1172]



[1173] 步骤1-6: (7S,8R)-2-((5-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-(苄氧基)环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1174] 使用与中间体33的步骤1-3和实例3B的步骤1、2和4(除了使用中间体17之外)中所述的类似的程序,由4-溴-1,6-二氯-2,7-萘啶和反式-3-(苄氧基)环丁-1-醇来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δppm 9.40(s, 1H), 9.07(d, J=14.4Hz, 1H), 8.38(d, J=10.0Hz, 1H), 8.25(d, J=8.8Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 7.40-7.29(m, 5H), 5.67-5.56(m, 1H), 4.64-4.52(m, 1H), 4.50(s, 2H), 4.48-4.40(m, 1H), 3.11-2.95(m, 1H), 2.75-2.64(m, 2H), 2.63-2.52(m, 2H), 1.62-1.52(m, 10H), 0.81-0.40(m, 4H)。

[1175] 步骤7: (7S,8R)-2-((5-(1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-(苄氧基)环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1176] 向在EA(5mL)中的(7S,8R)-2-((5-(1-叠氮基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-(苄氧基)环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(180mg, 297μmol)的溶液中加入二氧化铂(54.0mg, 238μmol)。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将混合物在氢气(15psi)下在25°C下搅拌16小时,然后过滤并浓缩,以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(梯度洗脱, 0~100% EA/PE)纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物(75.0mg, 44%产率)。

[1177] 步骤8: (7S,8R)-2-((5-(1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-羟基环丁氧基)-

2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮

[1178] 在0℃下,向在DCM(2mL)中的(7S,8R)-2-((5-(1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-(苄氧基)环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(60.0mg,104μmol,1当量)的溶液中加入三氯化硼(901mg,7.69mmol)将混合物在25℃下搅拌18小时,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭并用DCM(10mL×3)提取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到残余物。通过制备型TLC(EA:MeOH=10:1)纯化残余物,以得到作为非对映异构体的混合物的标题化合物(20.0mg,40%产率)。混合物通过SFC(柱:Daicel Chiralpak OD(250mm×30mm,10μm);流动相:[0.1%NH₃H₂O MeOH])分离,以得到作为黄色固体的(7S,8R)-2-((5-((R)-1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-羟基环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮或(7S,8R)-2-((5-((S)-1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-羟基环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(第一洗脱异构体,10.0mg,50%产率)以及作为黄色固体的(7S,8R)-2-((5-((R)-1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-羟基环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮或(7S,8R)-2-((5-((S)-1-氨基-1-环丙基乙基)-8-((反式)-3-羟基环丁氧基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)-7,8-二甲基-7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-b]吡啶-5-酮(第二洗脱异构体,10.0mg,50%产率)。MS(ES+)C₂₇H₃₁N₅O₄要求489,实测490[M+H]⁺。

[1179] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δppm 9.40(s,1H),9.01(s,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),8.09(s,1H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),5.64-5.53(m,1H),4.70-4.55(m,2H),3.06-2.94(m,1H),2.65-2.45(m,4H),1.80(s,3H),1.65-1.56(m,1H),1.51-1.44(m,6H),0.79-0.48(m,4H)。

[1180] 实例19:MAP4K1生化酶促活性的抑制

[1181] 使用Perkin Elmer电泳迁移率偏移技术平台(EZReader 2)来监测MAP4K1(HPK1)和相关的脱靶酶促活性。在激酶和ATP存在的情况下以及在剂量化合物存在的情况下,对荧光标记的底物肽进行孵育,使得每一剂量的化合物与待磷酸化的肽成反映性比例。在激酶酶促反应的线性稳态阶段,磷酸化(产物)和非磷酸化(底物)肽的混合池在施加的电势差下通过PerkinElmer EZ Reader 2的微流体系统。产物肽上磷酸基团的存在提供了底物肽之间的质量和电荷差异,导致样品中底物和产物池的分离(Perrin等人,2010)。当产物和底物肽混合物通过仪器内的激光时,检测到这些混合池($\lambda_{ex}=488\text{nm}$, $\lambda_{em}=568\text{nm}$)并将其解析为分离峰。这些峰之间的比率反映了化合物在该浓度下、在该孔中、在这些条件下的活性。

[1182] 酶活性抑制测定方案:

[1183] 抑制剂以10mM的原液浓度被溶解在100% DMSO中。从相关浓度(通常为1mM)开始,在100% DMSO中手动或在Hamilton STAR液体处理器上对每种抑制剂进行100X、10点、4倍系列稀释。使用TTP Labtech蚊式纳米升分配器将每种浓度的0.130μL体积一式两份转移到384孔板(Greiner 781 201)的相关孔中。使用Multidrop Combi,将激酶反应的剩余组分如下添加到130nL的剂量化合物中(对于最终反应详情,参见下表):

[1184] 在^{APP}K_M下对ATP或1mM ATP进行酶活性测定:在存在或不存在剂量浓度系列的化合物(最终的DMSO浓度为1%)的情况下,在384孔板的每个孔中,将0.1-15nM的未处理的酶在总共13μL的缓冲液(pH为7.5的100mM HEPES,0.015% Brij 35,10mM MgCl₂,1mM DTT)中与

1.5 μ M荧光肽和20-1000 μ M的ATP一起在25℃下孵育60-180分钟。通过加入70 μ L的终止缓冲液(pH为7.5的100mM HEPES,0.015% Brij 35,35mM EDTA和0.2%的包衣剂3(Caliper Lifesciences))来终止激酶反应。如上所述在Caliper EZReader 2上读取板。

[1185] 表2激酶反应条件

[1186]

酶(来源)	酶浓度:	ATP浓度	底物肽和浓度	激酶反应时间
HPK1(英杰公司)	0.5nM	26 μ M	S6K2tide,1.5 μ M	120分钟
HPK1(英杰公司)	0.25nM	1000 μ M	S6K2tide,1.5 μ M	120分钟
LCK(英杰公司)	12nM	26 μ M	FL4tide,1.5 μ M	60分钟
HGK(英杰公司)	0.1nM	50 μ M	FL25tide,1.5 μ M	60分钟
GLK(SignalChem)	15nM	20 μ M	PKAtide,2 μ M	180分钟

[1187] S6K2tide;Carna Biosciences(5-FAM-Proprietary Sequence-CONH₂)

[1188] FL4tide;Perkin Elmer(5-FAM-EGIYGVLFFKKK(SEQ ID NO:1)-CONH₂)

[1189] FL25tide;Perkin Elmer(5-FAM-VDGKEIYNTIRRK(SEQ ID NO:2)-CONH₂)

[1190] PKAtide;Anaspec Peptide Co.(5-FAM-GRTGRRNSI(SEQ ID NO:3)-CONH₂)

[1191] Perrin D,Frémaux C,Shutes A.毛细管微流控电泳迁移率变动测定:酶促测定在药物发现中的应用(application to enzymatic assays in drug discovery).《药物发现的专家意见(Expert Opin Drug Discov)》.2010,5(1):51-63。

[1192] 根据实例制备的化合物在这些实验中获得的结果总结在下表3中。对于生化MAP4K1活性,使用以下名称:<0.30nM=A;0.31-1.0nM=B;1.1-10.0nM=C;和>10.0nM=D。对于IL-2测量:<35.0nM=A;35.1-45.0nM=B;45.1-55.0=C nM;和>55.0nM=D。

[1193] 表3

[1194]

化合物编号	MAP4K1 IC ₅₀ (nM)	MAP4K1 IC ₅₀ (nM)	IL-2 EC ₅₀ (nM)	IL-2 EC ₅₀ (nM)
1	21.35	D	ND	ND
2	1.60	C	18.9	A
3	0.36	B	108.3	D
4	0.42	B	ND	ND
5	0.37	B	37.1	B
6	3.31	C	ND	ND
7	0.91	B	21.7	A
8	11.14	D	ND	ND
9	0.55	B	21.1	A
10	2.73	C	ND	ND
11	0.33	B	10.9	A
12	0.31	B	11.0	A
13	0.29	A	ND	ND
14	0.64	B	51.0	C
15	0.68	B	30.9	A
16	2.50	C	ND	ND
17	4.02	C	ND	ND
18	0.40	B	ND	ND
19	0.30	A	27.3	A
20	0.73	B	51.1	C
21	0.85	B	48.7	C
22	0.50	B	36.6	B
23	0.11	A	4.9	A
24	0.47	B	11.3	A
25	0.29	A	3.3	A
26	0.55	B	14.0	A
27	0.30	A	ND	ND

[1195]

28	0.67	B	31.4	A
29	3.98	C	ND	ND
30	3.57	C	ND	ND
31	5.88	C	ND	ND
32	11.46	D	ND	ND
33	0.13	A	9.3	A
34	0.24	A	45.6	B
35	0.41	B	23.5	A
36	0.17	A	15.3	A
37	0.14	A	1.9	A
38	0.20	A	5.8	A
39	0.85	B	16.2	A
40	0.15	A	4.0	A
41	0.57	B	22.7	A
42	0.86	B	13.6	A
43	0.23	A	8.3	A
44	1.20	C	22.0	A
45	1.03	B	70.3	D
46	0.94	B	34.3	A
47	13.58	D	ND	ND
48	1.72	C	135.5	D
49	1.01	B	ND	ND
50	52.56	D	ND	ND
51	0.26	A	ND	ND
52	0.33	B	ND	ND
53	0.36	B	17.2	A
54	0.25	A	9.3	A
55	0.18	A	11.6	A
56	0.10	A	6.6	A
57	0.16	A	5.1	A
58	0.39	B	20.4	A
59	3.35	C	56.7	D
60	0.18	A	10.3	A
61	0.15	A	3.5	A
62	0.55	B	ND	ND
63	6.46	C	ND	ND
64	0.44	B	42.9	B
65	0.56	B	ND	ND
66	0.18	A	8.1	A
67	0.12	A	6.2	A
68	0.27	A	29.5	A
69	0.88	B	52.8	C

[1196]

70	0.35	B	20.6	A
71	0.11	A	7.9	A
72	0.41	B	35.5	B
73	0.22	A	23.7	A
74	0.12	A	22.2	A
75	0.09	A	7.3	A
76	0.12	A	6.5	A
77	0.65	B	32.5	A
78	0.19	A	11.6	A
79	0.26	A	9.3	A
80	0.08	A	4.1	A
81	ND	ND	ND	ND
82	0.16	A	20.8	A
83	0.19	A	28.7	A
84	1.32	C	ND	ND
85	0.22	A	36.1	B
86	2.03	C	ND	ND
87	0.44	B	31.6	A
88	0.16	A	11.5	A
89	5.12	C	ND	ND
90	3.42	C	ND	ND
91	0.10	A	15.1	A
92	0.25	A	15.4	A
93	3.65	C	ND	ND
94	0.14	A	23.5	A
95	4.54	C	ND	ND
96	0.14	A	9.4	A
97	0.36	B	ND	ND
98	19.1	D	ND	ND
99	0.13	A	ND	ND
100	2.60	C	ND	ND
101	0.11	A	20.8	A
102	1.87	C	28.7	A
103	0.11	A	3.1	A
104	0.13	A	ND	ND
105	2.09	C	50.6	C
106	0.61	B	41.3	B
107	0.62	B	ND	ND
108	0.98	B	ND	ND
109	0.21	A	9.8	A
110	0.55	B	33.9	A
111	16.77	D	2657	D

[1197]

112	0.23	A	19.6	A
113	0.58	B	32.7	A
114	0.88	B	25.6	A
115	7.39	D	231.5	D
116	2.14	C	64.9	D
117	0.24	A	16.0	A
118	1.28	C	81.7	D
119	0.12	A	ND	ND
120	0.50	B	ND	ND
121	0.90	B	ND	ND
122	0.16	A	ND	ND
123	0.20	A	7.6	A
124	0.24	A	7.4	A
125	1.84	C	ND	ND
126	ND	ND	ND	ND
127	0.17	A	21.0	A
128	1.09	C	ND	ND
129	0.11	A	ND	ND
130	0.46	B	ND	ND
131	0.46	B	35.2	B
132	0.18	A	12.9	A
133	5.86	C	53.8	C
134	1.33	C	ND	ND
135	0.54	B	31.6	A
136	0.39	B	40.5	B
137	0.46	B	ND	ND
138	0.27	A	13.8	A
139	2.25	C	ND	ND
140	13.94	D	ND	ND
141	0.42	B	21.6	A
142	0.20	A	ND	ND
143	0.31	B	ND	ND
144	3.89	C	ND	ND
145	1.77	C	ND	ND
146	0.25	A	60.4	D
147	0.27	A	45.2	B
148	0.11	A	ND	ND
149	0.20	A	ND	ND
150	5.24	C	ND	ND
151	0.22	A	27.3	A
152	0.42	B	54.4	D
153	2.61	C	ND	ND

[1198]

154	0.08	A	11.0	A
155	0.97	B	88.4	D
156	0.10	A	13.6	A
157	0.14	A	21.3	A
158	6.46	C	ND	ND
159	0.39	B	27.4	A
160	1.25	C	ND	ND
161	1.37	C	ND	ND
162	0.24	A	ND	ND
163	0.25	A	ND	ND
164	7.35	C	ND	ND
165	1.26	C	ND	ND
166	0.25	A	40.0	B
167	0.05	A	9.4	A
168	0.15	A	41.3	B
169	2.94	C	ND	ND
170	0.07	A	6.8	A
171	0.07	A	27.6	A
172	4.47	C	74.8	D
173	1.72	C	ND	ND
174	2.90	C	28.2	A
175	35.12	D	ND	ND
176	0.80	B	20.9	A
177	6.52	C	ND	ND
178	0.29	A	58.7	D
179	2.12	C	ND	ND
180	15.44	D	ND	ND
181	0.18	A	15.1	A
182	2.92	C	38.8	B
183	26.35	D	3.1	A
184	0.27	A	33.4	A
185	0.35	B	ND	ND
186	0.40	B	ND	ND
187	0.06	A	ND	ND
188	0.09	A	6.8	A
189	0.16	A	45.8	C
190	0.19	A	ND	ND
191	0.53	B	ND	ND
192	0.19	A	6.6	A
193	0.10	A	ND	ND
194	0.33	B	ND	ND
195	0.27	A	ND	ND

[1199]	196	0.10	A	19.0	A
	197	0.34	B	ND	ND
	198	0.27	A	ND	ND
	199	0.36	B	ND	ND
	200	0.48	B	ND	ND
	201	0.14	A	ND	ND
	202	0.62	B	ND	ND
	203	0.50	B	ND	ND
	204	0.22	A	29.8	A
	205	0.35	B	112.9	D
	206	0.19	A	ND	ND
	207	0.22	A	ND	ND
	208	0.70	B	96.0	D
	209	0.39	B	ND	ND
	210	0.23	A	176.8	D

[1200] 实例20:细胞因子的T细胞增强

[1201] 从全血中分离和扩增T细胞

[1202] 按照制造商的方案 (StemCell Technologies, 人类T细胞分离试剂盒), 通过免疫磁性阴性选择从健康供体的全血中分离T细胞。通过流式细胞术来评估分离的细胞的纯度, 并且产生95-98% CD3⁺T细胞。对于T细胞的扩增, 将 1×10^6 个细胞/孔接种在含有30U的重组人IL2 (R&D) 的无血清细胞扩增培养基 (ThermoFisher) 中, 并在24孔板中用25ul的CD3/CD28珠 (Invitrogen) 刺激3-4天。然后将T细胞在175cm²烧瓶中扩增, 并通过每2-3天添加2/3的新鲜培养基维持在 1×10^6 个细胞/ml天至 2.5×10^6 个细胞/ml天的细胞密度。在10-14天后, 将细胞在BamBanker冷冻培养基 (Thermo) 中冷冻并储存在液氮中。通过流式细胞仪对扩增的T细胞进行表型分析, 通常显示60%的细胞在冷冻后是CD8⁺T细胞。

[1203] 细胞因子测量

[1204] 对于IL2测量, 扩增的CD3⁺T细胞以100K细胞/孔 (在X-VIVO 10无血清培养基中培养) 分配, 并在各种浓度的媒介物或本公开的化合物的存在下用板结合的抗CD3和可溶性抗CD28刺激24小时。如在制造商的方案 (Cisbio) 中所述, 将16μL的条件培养基转移到白色384孔低容量板中。在与抗IL2抗体孵育24小时后, 测量均相时间分辨荧光 (HTRF)。

[1205] 实例21:同基因小鼠模型中抗肿瘤活性的抑制

[1206] MCA205同基因异种移植抗肿瘤疗效研究的产生

[1207] 将六至八周大的雌性C57BL/6小鼠 (Jackson Labs, Bar Harb或, ME) 以 1×10^6 MCA205细胞/小鼠皮下植入左侧。在肿瘤达到50mm³的平均体积后, 将小鼠随机分成治疗组, 每组10只小鼠, 其中肿瘤大小在30-70mm³的范围内。将10-30mg/kg的本公开的化合物、抗小鼠PD-L1 mAb (B7 H1, 克隆#10F.9G2 Bio-X-cell, Lebanon, NH) 和媒介物单独或以不同的组合施用于荷瘤小鼠。随着时间的推移测量肿瘤体积的减少[mm³]。

[1208] 等同物

[1209] 在权利要求中, 如“一个”、“一种”和“所述”的冠词可以意指一个或多个, 除非有相反的指示或以其他方式从上下文中明显。如果一个、多于一个或所有的组成员存在于

给定的产品或过程中、在给定的产品或过程中采用,或以其他方式与给定的产品或过程相关,则包括组的一个或多个成员之间的“或”的权利要求或描述被认为是满足的,除非有相反的指示或以其他方式从上下文中明显。本公开包括这样的实施例,其中所述组中的一个成员恰好存在于给定的产品或过程中、在给定的产品或过程中采用,或以其他方式与给定的产品或过程相关。本公开包括这样的实施例,其中多于一个或所有的组成员存在于给定的产品或过程中、在给定的产品或过程中采用,或以其他方式与给定的产品或过程相关。

[1210] 此外,本公开涵盖所有变体、组合和排列,其中将来自一个或多个所列权利要求的一个或多个限制、要素、条款和描述性术语引入到另一权利要求中。例如,从属于另一权利要求的任何权利要求可以被修改为包括在从属于同一基本权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在元素以列表形式(例如,以Markush组格式)呈现的情况下,还公开了元素的每个子组,并且可以从组中移除任何元素。应当理解,一般而言,在本公开或本公开的方面被称为包括特定要素和/或特征的情况下,本公开的某些实施例或本公开的方面由此类要素和/或特征组成或基本上由此类要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施例并未在本文中具体阐述。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另有指示或以其他方式从上下文和本领域普通技术人员的理解中明显,否则在本公开的不同实施例中,表示为范围的值可以采用所述范围内的任何特定值或子范围,直至所述范围下限的十分之一单位,除非上下文另有明确指示。

[1211] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文描述和要求保护的本公开的具体实施例的许多等同物。此类等同物旨在由所附权利要求书涵盖。