



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103396409 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 11

(21) 申请号 201310128477. 3

(22) 申请日 2008. 07. 03

(30) 优先权数据

60/948, 138 2007. 07. 05 US

61/020, 088 2008. 01. 09 US

(62) 分案原申请数据

200880105869. 5 2008. 07. 03

(73) 专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

专利权人 健泰科生物技术公司

(72) 发明人 约瑟夫·本克希克

詹姆斯·F. 布莱克

詹姆斯·M. 格雷厄姆

马丁·F. 亨特曼 尼古拉斯·C. 卡兰

伊恩·S. 米切尔

斯蒂芬·T. 施拉克特

基思·L. 斯潘瑟 校登明 徐睿

迈克·韦尔克 梁军

布赖恩·S. 萨芬娜

(51) Int. Cl.

C07D 403/12(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 405/14(2006. 01)

C07D 409/14(2006. 01)

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

A61K 31/517(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1803710 A1, 2007. 04. 07, 全文.

US 2004009968 A1, 2004. 01. 15, 全文.

WO 2006116733 A2, 2006. 11. 02, 全文.

审查员 赵奇奇

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

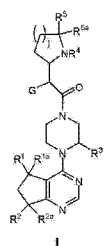
权利要求书5页 说明书105页

(54) 发明名称

作为 AKT 蛋白激酶抑制剂的嘧啶基环戊烷

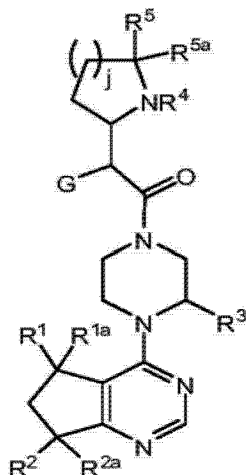
(57) 摘要

本发明提供了式 I 化合物, 包括其互变异构体、拆分的对映异构体、非对映异构体、溶剂合物、代谢产物、盐和可药用前药。还提供了使用本发明化合物作为 AKT 蛋白激酶抑制剂和用于治疗过度



增生性疾病如癌症的方法。

1. 具有下式的化合物或其对映异构体或盐：



其中：

G 是苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基，其中所述苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团，或 G 是 4-(2-氨基嘧啶-5-基) 苯基；

R^1 和 R^{1a} 独立地选自 H、Me、Et、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

R^2 是 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

R^{2a} 是 H、Me 或 F，或者

R^2 和 R^{2a} 为氧代；

R^3 是 H、Me、Et 或 CF_3 ；

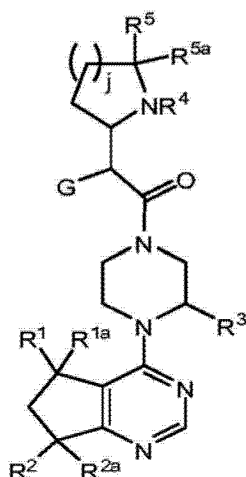
R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 C_1 - C_4 烷基，所述基团任选地被 F、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_3 烷基) 取代；

R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团，其中所述杂环基团具有氧杂原子；

R^a 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 - 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_6 - 烷基)、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{S}(\text{C}_1$ - C_6 - 烷基)、CN、苯基、 $-\text{OCH}_2$ - 苯基、 NH_2 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 - 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 - 烷基) $_2$ 、哌啶基团、吡咯烷基团、吡唑基团、吡啶基团、2-氨基吡啶基团、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_6 - 烷基)、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 - 烷基) 和 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 - 烷基) $_2$ ；以及

j 为 1 或 2；并且当 j 是 2 时，任选用 O 杂原子替换与 NR^4 相对的 j 环碳。

2. 具有下式的化合物或其对映异构体或盐：



其中：

G 是任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团的苯基或任选地被卤素取代的 5-6 元杂芳基；

R^1 和 R^{1a} 独立地选自 H、Me、Et、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

R^2 是 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

R^{2a} 是 H、Me 或 F，或者

R^2 和 R^{2a} 为氧代；

R^3 是 H、Me、Et 或 CF_3 ；

R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述基团任选被 F、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 取代；

R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团，其中所述杂环基团具有氧杂原子；

R^a 各自独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 CN 、 $-\text{OCH}_2\text{-苯基}$ 、 NH_2 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$ 、哌啶基团、吡咯烷基团、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$ ；

j 为 1 或 2；并且当 j 是 2 时，任选用 O 杂原子替换与 NR^4 相对的 j 环碳。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R^2 选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

R^{2a} 选自 H、Me 或 F；

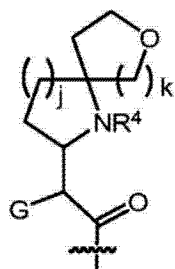
R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述基团任选被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 取代；以及

j 是 1 或 2。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 是 H。

5. 如权利要求 1 至 4 中的任意一项所述的化合物，其中 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团，其中所述杂环基团具有氧杂原子。

6. 如权利要求 5 所述的化合物，其中 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团，其中所述杂环基团具有氧杂原子，所述化合物包含以下结构：



其中 k 是 1 或 2, 以及波形线是所述结构与式 I 所需要的哌嗪相连的位置。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是甲基。
8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是任选地呈 (R) 构型的甲基。
9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{1a} 是 H。
10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{1a} 是甲基。
11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 H。
12. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是乙基。
13. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 $CH=CH_2$ 。
14. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 CH_2OH 。
15. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 CH_2F 。
16. 如权利要求 1 或 11 至 15 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^{1a} 是 H。
17. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{2a} 是 H。
18. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是 F。
19. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是 OH。
20. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是 F。
21. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^{2a} 是 F。
22. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是 $-OMe$ 。
23. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 G 选自 4-氯苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基和 4-环丙基苯基。
24. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 G 选自 4-氯苯基、4-溴苯基、4-环丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氨甲酰基苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基或 3-氟-4-氰基苯基。
25. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是任选地取代有 OH 或 $O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 的 C_1-C_4 烷基。
26. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 和 $CH_2CH_2OCH_3$ 。
27. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是环丙基甲基。
28. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是 4-6 元杂环基团。
29. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是四氢吡喃基。
30. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是 H。
31. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^4 是任选地取代有 F 的 C_1-C_4 烷基。
32. 如权利要求 31 所述的化合物, 其中 R^4 是 CH_2CF_3 、 CH_2CH_2F 或 CH_2CHF_2 。
33. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 j 是 1。

34. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 j 是 2。

35. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 G 是 4- 氯苯基、4- 溴苯基、4- 环丙基苯基、4- 三氟甲基苯基、4- 氰基苯基、4- 氨基甲酰基苯基、4-(甲基磺酰基) 苯基、2- 氟 -4- 三氟甲基苯基、3- 氟 -4- 氯苯基、3- 氟 -4- 三氟甲基苯基、3- 氟 -4- 氰基苯基、4- 氯 -2, 5- 二氟苯基、4- 氯 -2- 氟苯基、4- 溴 -2- 氟苯基、4- 溴 -3- 氟苯基、3- 氯苯基、2- 氟 -4- 甲基苯基、2, 4- 二氯苯基、3, 4- 二氯苯基、4- 氟苯基、4- 氟 -3- 三氟甲基苯基、3- 溴苯基、3- 三氟甲基苯基、3- 氟苯基、2- 氟 -4- 甲氧基苯基、4-(1H- 吡唑 -4- 基) 苯基、联苯 -4- 基、4-(2- 氨基嘧啶 -5- 基) 苯基、4- 叔丁基苯基、2, 3- 二氟 -4-(三氟甲基) 苯基、2- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基、2- 氟 -5-(三氟甲基) 苯基、4-(三氟甲氧基) 苯基和 3- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基。

36. 药物组合物,其包含如权利要求 1 至 35 中的任意一项所述的化合物。

37. 用于治疗 AKT 蛋白激酶 - 介导的病症的试剂盒,其中所述试剂盒包含 :

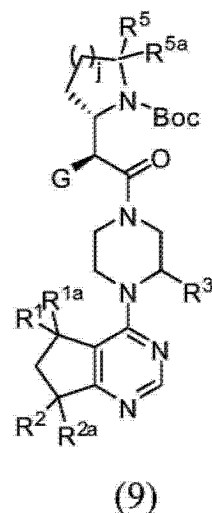
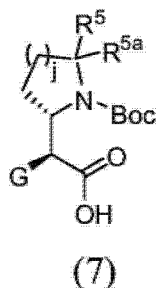
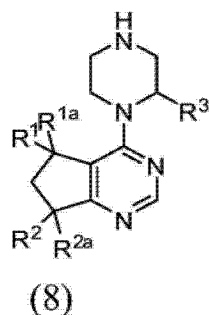
a) 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含如权利要求 1 至 35 中的任意一项所述的化合物 ;和

b) 使用说明书。

38. 如权利要求 37 所述的试剂盒,其还包含 (c) 第二药物组合物,其中所述第二药物组合物包含第二化合物,所述第二化合物是 AKT 蛋白激酶抑制剂。

39. 制备权利要求 1 的化合物的方法,其包括 :

(a) 使具有式 8 的化合物或其盐与具有式 7 的化合物反应,以制备具有式 9 的化合物 :

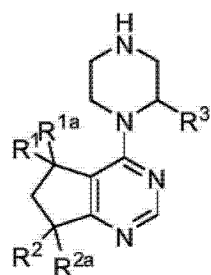


(b) 将所述具有式 9 的化合物脱保护 ;以及

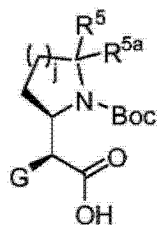
(c) 任选地将所述具有式 9 的化合物官能化以制备式 I 化合物。

40. 制备权利要求 1 的化合物的方法,其包括 :

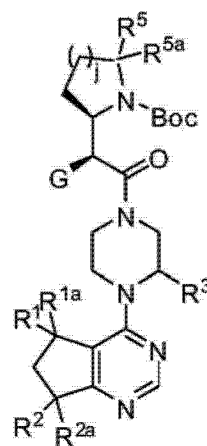
(a) 使具有式 8 的化合物或其盐与具有式 83 的化合物反应,以制备具有式 84 的化合物 :



(8)



(83)



(84)

(b) 将所述具有式 84 的化合物脱保护；以及

(c) 任选地将所述具有式 84 的化合物官能化，以制备式 I 化合物。

41. 如权利要求 1 至 35 中的任意一项所述的化合物在制备用于在哺乳动物中抑制 AKT 蛋白激酶生成的药物中的用途。

42. 如权利要求 1 至 35 中的任意一项所述的化合物在制备用于治疗 AKT 蛋白激酶 - 介导的病症的药物中的用途。

作为 AKT 蛋白激酶抑制剂的嘧啶基环戊烷

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2008年7月3日;申请号:200880105869.5(国际申请号:PCT/US2008/069144);发明名称:作为 AKT 蛋白激酶抑制剂的嘧啶基环戊烷)的分案申请。

[0002] 本申请的优选权

[0003] 本申请要求 2007 年 7 月 5 日提交的美国临时申请序列号 60/948,138 和 2008 年 1 月 9 日提交的美国临时申请序列号 61/020,088 的优先权,在此将二者的全文引入作为参考。

技术领域

[0004] 本发明涉及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(例如,AKT 和相关激酶)的新抑制剂、含所述抑制剂的药物组合物和制备这些抑制剂的方法。例如,所述抑制剂可用于治疗哺乳动物的过度增生性疾病,例如癌症和炎症。

背景技术

[0005] 蛋白激酶(PK)是通过从 ATP 转移末端(γ)磷酸对在蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的羟基的磷酸化进行催化的酶。通过信号传导途径,这些激酶根据 PK 活性以种种方式调节细胞生长、分化和增殖,即,几乎细胞生命的所有方面(Hardie, G. 和 Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book*. I and II, Academic Press, San Diego, CA)。而且,异常 PK 活性与多种障碍有关,这些障碍的范围从相对无生命危险的疾病如银屑病至极其致命的疾病如成胶质细胞瘤(脑癌)。蛋白激酶是治疗性调节的重要靶标类别(Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309)。

[0006] 值得注意的是,经常有报道称非典型蛋白质磷酸化和/或表达是癌症中的异常细胞增生、转移和细胞存活的一个成因性影响。各种激酶(包括 Akt、VEGF、ILK、ROCK、p70S6K、Bcl、PKA、PKC、Raf、Src、PDK1、ErbB2、MEK、IKK、Cdk、EGFR、BAD、CHK1、CHK2 和 GSK3 等)的异常调节和/或表达已经特异性地与癌症相关联。

[0007] 蛋白激酶包括两类:蛋白酪氨酸激酶(PTK)和丝氨酸-苏氨酸激酶(STK)。蛋白激酶 B/Akt 酶是在多种人类肿瘤中被过表达的一组丝氨酸/苏氨酸激酶。PI3K 脂质产物的表征最为充分的靶标之一是在信号传导途径中 PI3K 下游的 57KD 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt(Hemmings, B. A. (1997) *Science* 275:628; Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183)。Akt 是急性转化型逆转录病毒 AKT8 的原癌基因 v-akt 的人类同源物。由于它与蛋白激酶 A 和 C 的高序列同源性,所以也将 Akt 称为蛋白激酶 B(PKB)和与 A 和 C 相关(Related to A and C, RAC)。已知存在 Akt 的三种同工型,即 Akt1、Akt2 和 Akt3,其呈现出 80% 的总体同源性(Staal, S. P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034; Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906; Li 等人 (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971; WO2005/113762)。Akt 同工型共用共同域结构,所述共同域结构由 N-端的普列克底物蛋白(pleckstrin)同源域、激酶催化域和 C-端的短调节区组成。而且, Akt2 和 Akt3 均呈现出

剪接变体。在被 PtdIns(3, 4, 5)P₃ 募集至细胞膜后, Akt 被 PDK1 分别在 T308、T309 和 T305 处磷酸化(活化)为同工型 Akt1(PKB α)、Akt2(PKB β)和 Akt3(PKB γ)以及分别在 S473、S474 和 S472 处磷酸化(活化)为同工型 Akt1、Akt2 和 Akt3。该磷酸化由尚未知晓的激酶(推定名为 PDK2)所导致, 不过已经显示在该过程中涉及 PDK1(Balendran, A., (1999) Curr. Biol. 9:393)、自磷酸化(Toker, A. (2000) J. Biol. Chem. 275:8271)和整联蛋白关联的激酶(integrin-linked kinase, ILK)(Delcommenne, M. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:11211)。Akt 活化需要它在 C-端疏水性基序中的残基 Ser473 上的磷酸化(Brodbeck 等人(1999) J. Biol. Chem. 274:9133-9136; Coffer 等人(1991) Eur. J. Biochem. 201:475-481; Alessi 等人(1997) Curr. Biol. 7:261-269)。尽管 Akt 的单磷酸化活化激酶, 但是为得到最大激酶活性则需要二(磷酸化)。

[0008] Akt 被认为通过抑制细胞凋亡以及增强血管生成和增殖而发挥它对癌症的作用(Toker 等人(2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966)。Akt 在许多形式的人类癌症中过表达, 这些癌症包括但不限于结肠癌(Zinda 等人(2001) Clin. Cancer Res. 7:2475)、卵巢癌(Cheng 等人(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:9267)、脑癌(Haas Kogan 等人(1998) Curr. Biol. 8:1195)、肺癌(Brognard 等人(2001) Cancer Res. 61:3986)、胰腺癌(Bellacosa 等人(1995) Int. J. Cancer 64:280-285; Cheng 等人(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641)、前列腺癌(Graff 等人(2000) J. Biol. Chem. 275:24500)和胃癌(Staal 等人(1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037)。

[0009] 对于靶向小分子抑制剂治疗, 已经探索了 PI3K/Akt/雷帕霉素哺乳动物靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径(Georgakis, G. 和 Younes, A. (2006) Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140; Granville 等人(2006) Clin. Cancer Res. 12(3):679-689)。抑制 PI3K/Akt 信号传导诱发细胞凋亡和抑制具有高 Akt 水平的肿瘤细胞的生长(Kim 等人(2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258; Luo 等人(2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986)。

[0010] 开发以异常调节途径并最终导致疾病作为靶标的激酶抑制剂对于医药界具有巨大的伦理和商业上的利益。抑制以下(1)、(2)、(3)或(4)的化合物能够成为有价值的抗癌剂:(1)募集 Akt 至细胞膜、(2)PDK1 或 PDK2 所导致的活化、(3)底物磷酸化或者(4)Akt 的下游靶标之一, 作为独立的疗法或与其它认可的方法联合。

[0011] 美国专利申请公开文本 2005/0130954 披露了多种充当 AKT 抑制剂的化合物等。所述化合物可用于过度增生性疾病如癌症的治疗。

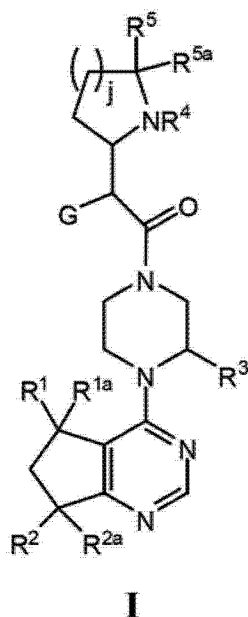
[0012] 美国专利申请公开文本 2008/0058327 和美国专利申请公开文本 2008/0051399 披露了多种充当 AKT 抑制剂的化合物等。

发明内容

[0013] 本发明提供了抑制 AKT 蛋白激酶的新化合物。本发明化合物具有作为治疗剂的效用, 用于能够通过抑制 AKT 蛋白激酶进行治疗的疾病和病症。

[0014] 本发明包括具有通式 I 的化合物以及它们的对映异构体和盐,

[0015]



[0016] 其中 G、R¹、R^{1a}、R²、R^{2a}、R³、R⁴、R⁵、R^{5a} 和 j 如下面所定义。

[0017] 本发明还提供了含式 I 化合物或者它们的对映异构体或可药用盐的药物组合物。

[0018] 在又一方面,本发明提供了治疗哺乳动物中由 AKT 蛋白激酶介导的疾病或医学病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物以有效治疗或预防所述障碍的量给药一种或多种式 I 化合物或者它们的对映异构体或可药用盐。能够根据本发明方法治疗的 AKT 蛋白激酶介导的病症包括但不限于炎性、过度增生性、心血管、神经变性、妇科和皮肤疾病和障碍。

[0019] 在又一方面,本发明提供了抑制在哺乳动物中生成 AKT 蛋白激酶的方法,所述方法包括向所述哺乳动物以有效抑制 AKT 蛋白激酶生成的量给药式 I 化合物或者它们的对映异构体或可药用盐。

[0020] 在又一方面,本发明提供了抑制 AKT 蛋白激酶活性的方法,所述方法包括使所述激酶与式 I 化合物接触。

[0021] 本发明化合物可以有利地与其它已知治疗剂组合使用。因此,本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含式 I 化合物或者它们的对映异构体或可药用盐,以及第二治疗剂。

[0022] 本发明还提供了在 AKT 蛋白激酶介导的病症的治疗中用作药物的式 I 化合物以及它们的对映异构体和可药用盐。

[0023] 本发明的另一方面是式 I 化合物或者它们的对映异构体或可药用盐,其用于治疗。在一种实施方式中,所述治疗包括 AKT 蛋白激酶介导的病症的治疗。

[0024] 本发明还提供了用于治疗 AKT 蛋白激酶介导的疾病或障碍的试剂盒,所述试剂盒包含式 I 化合物或者它们的对映异构体或可药用盐,容器和任选的标示治疗的包装说明书或标签。所述试剂盒还可以包含可用于治疗所述疾病或障碍的第二化合物或含第二药剂的制剂。

[0025] 本发明的另一方面提供了式 I 化合物以用于过度增生性疾病的治疗。在又一方面,所述过度增生性疾病是癌症。

[0026] 本发明还包括本发明化合物的制备方法、分离方法和纯化方法。

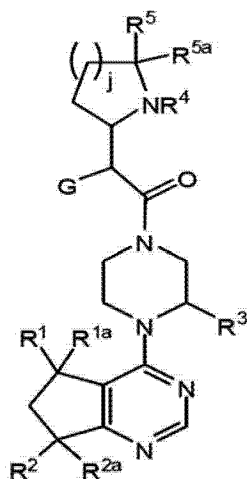
[0027] 在下面的描述中部分地阐述本发明的其它优点和新特征,并且在阅读以下说明书

后对于本领域技术人员而言部分优点和新特征将变得显而易见,或者可以通过实践本发明得知。本发明的优点可以通过所附权利要求中具体指出的手段、组合、组合物和方法而实现和获得。

[0028] 具体地,本发明涉及以下方面:

[0029] 项 1. 具有下式的化合物或其对映异构体或盐:

[0030]



[0031] 其中:

[0032] G 是苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基,其中所述苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团;

[0033] R^1 和 R^{1a} 独立地选自 H、Me、Et、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ;

[0034] R^2 是 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F;

[0035] R^{2a} 是 H、Me 或 F,或者

[0036] R^2 和 R^{2a} 为氧代;

[0037] R^3 是 H、Me、Et 或 CF_3 ;

[0038] R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,所述基团任选地被 F、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 取代;

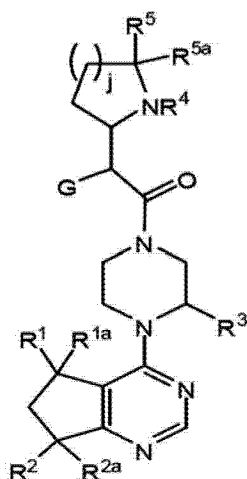
[0039] R^5 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,或者 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成羰基、5-6 元环烷基或 5-6 元杂环基团,其中所述杂环基团具有氧杂原子;

[0040] R^a 各自独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、CN、苯基、 $-\text{OCH}_2\text{-苯基}$ 、 NH_2 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$ 、哌啶基团、吡咯烷基团、吡唑基团、吡啶基团、2-氨基吡啶基团、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$;以及

[0041] j 为 1 或 2;并且当 j 是 2 时,任选用 0 杂原子替换与 NR^4 相对的 j 环碳。

[0042] 项 2. 具有下式的化合物或其对映异构体或盐:

[0043]



[0044] 其中：

[0045] G 是任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团的苯基或任选地被卤素取代的 5-6 元杂芳基；

[0046] R^1 和 R^{1a} 独立地选自 H、Me、Et、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

[0047] R^2 是 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

[0048] R^{2a} 是 H、Me 或 F，或者

[0049] R^2 和 R^{2a} 为氧代；

[0050] R^3 是 H、Me、Et 或 CF_3 ；

[0051] R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述基团任选被 F、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 取代；

[0052] R^5 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，或者 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基或 5-6 元杂环基团，其中所述杂环基团具有氧杂原子；

[0053] R^a 各自独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{ 环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 CN 、 $-\text{OCH}_2\text{- 苯基}$ 、 NH_2 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})_2$ 、哌啶基团、吡咯烷基团、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})_2$ ；

[0054] j 为 1 或 2；并且当 j 是 2 时，任选用 0 杂原子替换与 NR^4 相对的 j 环碳。

[0055] 项 3. 如项 2 所述的化合物，其中 R^2 选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

[0056] R^{2a} 选自 H、Me 或 F；

[0057] R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述基团任选被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 取代；

[0058] R^5 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；以及

[0059] j 是 1 或 2。

[0060] 项 4. 如项 1 至 3 中的任意一项所述的化合物，其中 R^3 是 H。

[0061] 项 5. 如项 1 至 4 中的任意一项所述的化合物，其中 R^5 是 H。

[0062] 项 6. 如项 1 至 5 中的任意一项所述的化合物，其中 R^{5a} 是 H。

[0063] 项 7. 如项 1 至 4 中的任意一项所述的化合物，其中 R^5 是甲基。

[0064] 项 8. 如项 1 至 5 或项 7 中的任意一项所述的化合物，其中 R^{5a} 是甲基。

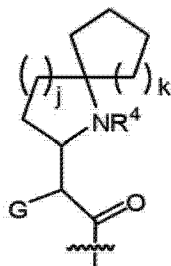
[0065] 项 9. 如项 1 至 4 中的任意一项所述的化合物，其中 R^5 是乙基。

[0066] 项 10. 如项 1 至 5、项 7 或项 9 中的任意一项所述的化合物，其中 R^{5a} 是乙基。

[0067] 项 11. 如项 1 至 4 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基。

[0068] 项 12. 如项 11 所述的化合物, 其中 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基, 所述化合物包含以下结构:

[0069]

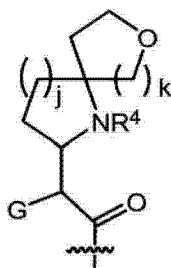


[0070] 其中 k 是 1 或 2, 以及波形线是所述结构与式 I 所需要的哌嗪相连的位置。

[0071] 项 13. 如项 1 至 4 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团, 其中所述杂环基团具有氧杂原子。

[0072] 项 14. 如项 13 所述的化合物, 其中 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团, 其中所述杂环基团具有氧杂原子, 所述化合物包含以下结构:

[0073]



[0074] 其中 k 是 1 或 2, 以及波形线是所述结构与式 I 所需要的哌嗪相连的位置。

[0075] 项 15. 如项 1 至 14 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^1 是甲基。

[0076] 项 16. 如项 1 至 15 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^1 是任选地呈 (R) 构型的甲基。

[0077] 项 17. 如项 1 至 16 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^{1a} 是 H。

[0078] 项 18. 如项 1 至 16 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^{1a} 是甲基。

[0079] 项 19. 如项 1 至 14 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^1 是 H。

[0080] 项 20. 如项 1 至 14 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^1 是乙基。

[0081] 项 21. 如项 1 至 14 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^1 是 $CH=CH_2$ 。

[0082] 项 22. 如项 1 至 14 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^1 是 CH_2OH 。

[0083] 项 23. 如项 1 至 14 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^1 是 CH_2F 。

[0084] 项 24. 如项 1 至 14 或项 18 至 23 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^{1a} 是 H。

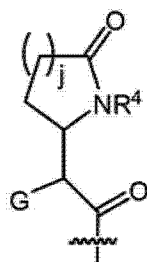
[0085] 项 25. 如项 1 至 24 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^{2a} 是 H。

[0086] 项 26. 如项 1 至 25 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^2 是 F。

[0087] 项 27. 如项 1 至 25 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^2 是 OH。

[0088] 项 28. 如项 1 至 24 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^2 是 F。

- [0089] 项 29. 如项 1 至 24 或项 28 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^{2a} 是 F。
- [0090] 项 30. 如项 1 至 25 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^2 是 -OMe。
- [0091] 项 31. 如项 1 至 13 中的任意一项所述的化合物, 其中 G 选自 4-氯苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基和 4-环丙基苯基。
- [0092] 项 32. 如项 1 至 30 中的任意一项所述的化合物, 其中 G 选自 4-氯苯基、4-溴苯基、4-环丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氨基酰基苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基或 3-氟-4-氰基苯基。
- [0093] 项 33. 如项 1 至 32 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^4 是任选地取代有 OH 或 O(C_1 - C_3 烷基)的 C_1 - C_4 烷基。
- [0094] 项 34. 如项 1 至 33 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^4 选自甲基、乙基、异丙基、异丁基、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 和 $CH_2CH_2OCH_3$ 。
- [0095] 项 35. 如项 1 至 33 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^4 是环丙基甲基。
- [0096] 项 36. 如项 1 至 33 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^4 是 4-6 元杂环基团。
- [0097] 项 37. 如项 1 至 33 或项 36 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^4 是四氢吡喃基。
- [0098] 项 38. 如项 1 至 32 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^4 是 H。
- [0099] 项 39. 如项 1 至 32 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^4 是任选地取代有 F 的 C_1 - C_4 烷基。
- [0100] 项 40. 如项 39 所述的化合物, 其中 R^4 是 CH_2CF_3 、 CH_2CH_2F 或 CH_2CHF_2 。
- [0101] 项 41. 如项 1 至 40 中的任意一项所述的化合物, 其中 j 是 1。
- [0102] 项 42. 如项 1 至 40 中的任意一项所述的化合物, 其中 j 是 2。
- [0103] 项 43. 如项 1 至 4 中的任意一项所述的化合物, 其中 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成氧代基团, 所述化合物包含以下结构:
- [0104]



- [0105] 其中波形线是所述结构与式 I 所需要的哌嗪相连的位置。
- [0106] 项 44. 如项 1 至 30 中的任意一项所述的化合物, 其中 G 是 4-氯苯基、4-溴苯基、4-环丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氨基酰基苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氰基苯基、4-氯-2,5-二氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-溴-2-氟苯基、4-溴-3-氟苯基、3-氯苯基、2-氟-4-甲基苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、4-氟苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3-溴苯基、3-三氟甲基苯基、3-氟苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、4-(1H-吡唑-4-基)苯基、联苯-4-基、4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基、4-叔丁基苯基、2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基和

3- 氟 -4-(三氟甲氧基) 苯基。

[0107] 项 45. 如项 2 中定义且在实施例 1-32 中命名的化合物。

[0108] 项 46. 如项 2 中定义且在实施例 1-100 中命名的化合物。

[0109] 项 47. 如项 1 中定义且在实施例 1-141 中命名的化合物。

[0110] 项 48. 药物组合物,其包含如项 1 至 47 中的任意一项所述的化合物。

[0111] 项 49. 治疗哺乳动物中 AKT- 介导的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的如项 1 至 47 中的任意一项所述的化合物。

[0112] 项 50. 如项 49 所述的方法,其中所述疾病或障碍是炎性疾病、过度增生性疾病、心血管疾病、神经变性疾病、妇科疾病或皮肤疾病。

[0113] 项 51. 在哺乳动物中抑制 AKT 蛋白激酶生成的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的如项 1 至 47 中的任意一项所述的化合物。

[0114] 项 52. 如项 1 至 47 中的任意一项所述的化合物,其用作在治疗 AKT 蛋白激酶 - 介导的病症中的药物。

[0115] 项 53. 如项 1 至 47 中的任意一项所述的化合物在制造用于治疗 AKT 蛋白激酶 - 介导的病症的药物中的用途。

[0116] 项 54. 用于治疗 AKT 蛋白激酶 - 介导的病症的试剂盒,其中所述试剂盒包含 :

[0117] a) 第一药物组合物,所述第一药物组合物包含如项 1 至 47 中的任意一项所述的化合物 ;和

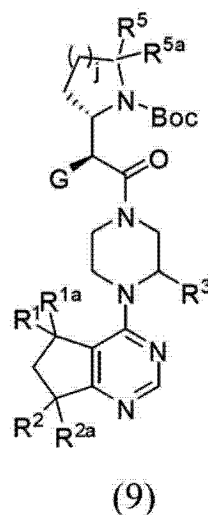
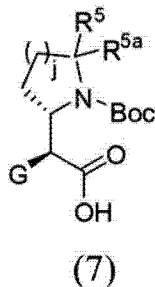
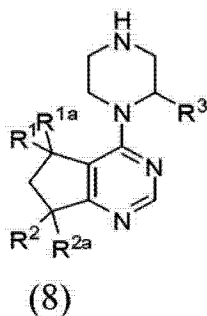
[0118] b) 使用说明书。

[0119] 项 55. 如项 54 所述的试剂盒,其还包含 (c) 第二药物组合物,其中所述第二药物组合物包含第二化合物,所述第二化合物是 AKT 蛋白激酶抑制剂。

[0120] 项 56. 制备项 1 或 2 的化合物的方法,其包括 :

[0121] (a) 使具有式 8 的化合物或其盐与具有式 7 的化合物反应,以制备具有式 9 的化合物 :

[0122]



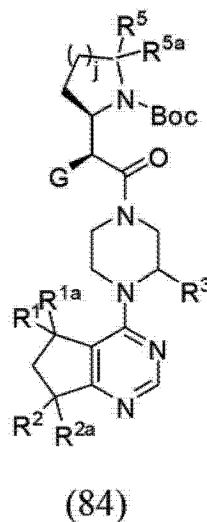
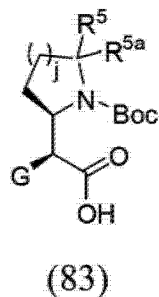
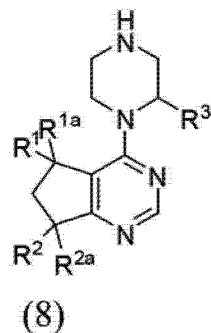
[0123] (b) 将所述具有式 9 的化合物脱保护 ;以及

[0124] (c) 任选地将所述具有式 9 的化合物官能化以制备式 I 化合物。

[0125] 57. 制备项 1 或 2 的化合物的方法,其包括 :

[0126] (a) 使具有式 8 的化合物或其盐与具有式 83 的化合物反应,以制备具有式 84 的化合物:

[0127]



[0128] (b) 将所述具有式 84 的化合物脱保护;以及

[0129] (c) 任选地将所述具有式 84 的化合物官能化,以制备式 I 化合物。

具体实施方式

[0130] 现详细参照本发明的某些实施方式,以附加的结构和化学式阐明本发明的实施例。当本发明与所列举的实施方式结合描述时,应该理解,它们并非旨在将本发明局限于那些实施方式。相反地,本发明旨在涵盖可包括在如权利要求定义的本发明的范围内的所有变化形式、修改形式和等价形式。本领域技术人员会认识到与本申请描述的那些方法或物质类似或等价的多种方法和物质,这些方法和物质可用于本发明的实践中。本发明决不限于所描述的方法和物质。如果一篇或多篇引入的文献和类似材料与本申请不同或矛盾(包括但不限于所定义的术语、术语的用法、所描述的技术等),那么以本申请为准。

[0131] 定义

[0132] 本申请使用的术语“烷基”是指 1 至 12 个碳原子的饱和直链或支链一价烃基,其中烷基可以任选被一个或多个如下所述的取代基独立地取代。在一种实施方式中,烷基包括 C₁-C₄ 烷基。在另一种实施方式中,烷基包括 C₁-C₃ 烷基。在另一种实施方式中,烷基包括 C₁-C₆ 烷基。烷基的实例包括,但不限于,甲基(“Me”, -CH₃)、乙基(“Et”, -CH₂CH₃)、1-丙基(“n-Pr”, 正丙基, -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(“i-Pr”, 异丙基, -CH(CH₃)₂)、1-丁基(“n-Bu”, 正丁基, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(“i-Bu”, 异丁基, -CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(“s-Bu”, 仲丁基, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(“t-Bu”, 叔丁基, -C(CH₃)₃)、2,2-二甲基丙基(-CH₂C(CH₃)₃)、1-戊基(正戊基, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊

基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、2, 3- 二甲基 -2- 丁基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3, 3- 二甲基 -2- 丁基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ 、1- 庚基、1- 辛基等。

[0133] 术语“环烷基”是指具有 3 至 12 个碳原子的饱和或部分不饱和的环状烃基。在一种实施方式中,环烷基包括 5-6 元的环烷基。在另一种实施方式中,环烷基包括 C_3 - C_6 环烷基。在另一种实施方式中,环烷基包括 5 元环烷基。在另一种实施方式中,环烷基包括 6 元环烷基。术语“环烷基”包括单环和多环(例如,二环和三环)环烷基结构,其中多环结构任选地包含稠合至饱和、部分不饱和或芳族的环烷基环或杂环的饱和或部分不饱和的环烷基环。环烷基可以任选被一个或多个本申请所述的取代基独立地取代。

[0134] 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、1- 环戊烯 -1- 基 (1-cyclopent-1-enyl)、1- 环戊烯 -2- 基 (1-cyclopent-2-enyl)、1- 环戊烯 -3- 基 (1-cyclopent-3-enyl)、环己基、1- 环己烯 -1- 基 (1-cyclohex-1-enyl)、1- 环己烯 -2- 基 (1-cyclohex-2-enyl)、1- 环己烯 -3- 基 (1-cyclohex-3-enyl)、环己二烯基 (cyclohexadienyl)、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、二环 [2. 2. 1] 庚烷、二环 [2. 2. 2] 辛烷和二环 [3. 2. 2] 壬烷。

[0135] 有时将缩写与元素缩写和化学结构联用,例如,甲醇 (“MeOH”) 或乙醇 (“EtOH”)。

[0136] 在整篇申请中均使用氢的元素缩写(即,“H”)。

[0137] 本申请使用的术语“杂芳基”是指具有 5-、6- 或 7- 元环的单价芳族基团,以及包括至少一个杂原子的具有 5-10 个原子的稠环体系(至少一个环是芳香性的),所述杂原子独立地选自氮、氧和硫。在允许的情况下,所述杂芳基可以是 C- 连接的 (C-attached) 或 N- 连接的 (N-attached)。杂芳基可以任选地被一个或多个本申请所述的取代基独立地取代。在一种实施方式中,杂芳基是 5-6 元的杂芳基。在另一种实施方式中,杂芳基是 9-10 元的二环杂芳基。

[0138] 杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、嘧啶二唑基、三唑基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、喹啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基 (furopyridinyl)。

[0139] 术语“杂环”是指具有 3 至 8 个环原子的饱和或部分不饱和的碳环基团,其中至少一个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子,剩余环原子是 C,其中一个或多个环原子可以任选地被一个或多个本申请所述的取代基独立地取代。在一种实施方式中,杂环是 4-6 元基团。在其它实施方式中,杂环是 5-6 元基团、5- 元基团或 6- 元基团。“杂环”包括杂环基团与饱和、部分不饱和或芳族环状基团稠合的基团。

[0140] 示例性杂环基团包括但不限于环氧乙基、氮杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、1, 2- 二硫杂环丁基、1, 3- 二硫杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑烷基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧杂氮杂萘基、二氮杂萘基、硫杂氮杂萘基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1- 吡咯啉基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、二氢吲哚基、

2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、二噁烷基、1, 3- 二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、吡唑烷基咪唑啉基 (pyrazolidinylimidazoliny1)、咪唑烷基、3- 氮杂二环 [3. 1. 0] 己烷基、3- 氮杂二环 [4. 1. 0] 庚烷基和氮杂二环 [2. 2. 2] 己烷基。

[0141] 本申请使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0142] 术语“对映异构体”是指化合物的两个立体异构体, 这两个立体异构体是彼此的不可重叠的镜像。

[0143] 术语“非对映异构体”是指一对光学异构体, 这对光学异构体不是彼此的镜像。

[0144] 术语“互变异构体”或“互变形式”是指具有不同能量的结构异构体, 所述结构异构体可通过低能垒相互转化。

[0145] 措辞“可药用”表示物质或组合物与构成制剂的其它成分和 / 或用其治疗的哺乳动物在化学上和 / 或毒理学上是相容的。

[0146] 措辞“有效量”是指: 当给药至有此治疗需要的哺乳动物时, 足以产生下列效果的化合物的量: (i) 治疗或预防一种或多种 AKT 蛋白激酶、酪氨酸激酶、其它丝氨酸 / 苏氨酸激酶和 / 或双重特异性激酶的活性所介导的具体疾病、病症或障碍, (ii) 减弱、改善或消除具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状, 或 (iii) 预防或延迟本申请所述的具体疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。

[0147] “治疗”是指将由一种或多种 AKT 蛋白激酶、酪氨酸激酶、其它丝氨酸 / 苏氨酸激酶和 / 或双重特异性激酶的活性所影响的 (至少部分地) 的哺乳动物如人的病症至少减轻。术语“治疗”和“医治”指的是治疗性治疗以及预防或防止性措施, 其中目的是预防或延迟 (减慢) 不希望的生理变化或障碍。对本发明来说, 有利的或所需临床效果包括, 但不限于, 症状减轻, 疾病程度降低, 疾病状态稳定化 (即未恶化), 延迟或减缓疾病发展, 改善或减缓疾病状态, 和症状缓解 (不论是部分的或全部的), 不论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可以是指: 与如果不得到医治而预料的存活相比, 可以延长存活。需要治疗的那些包括: 患有病症或障碍的那些, 以及发现倾向于患有病症但还没有诊断为患有病症; 从而调节和 / 或抑制病症的那些。术语“治疗”包括防止性 (即, 预防性) 和减轻性治疗。

[0148] 本申请使用的术语“哺乳动物”是指患有本申请所述疾病或处于本申请所述疾病的发展危险之中的温血动物, 包括但不限于豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类, 包括人。

[0149] 术语“包装说明书”指的是通常包括在治疗产品的商业包装中的说明, 其包括关于这种治疗产品的指标、用途、剂量、给药、禁忌症和 / 或涉及使用的警告的信息。

[0150] 本申请使用的术语“a”是指一个或多个。

[0151] 本申请使用的术语“该发明化合物”、“本发明化合物”和“式 I 化合物”包括式 I 化合物及其互变异构体、拆分的对映异构体、拆分的非对映异构体、外消旋混合物、溶剂合物、代谢产物、盐 (包括可药用盐) 和可药用前药。

[0152] 应当理解, 在顺序使用两个或更多个基团来定义连接至结构的取代基的情况下, 第一个命名的基团被认为是端部基团, 最后命名的基团被认为与所述结构相连接。由此, 例如, 杂芳烷基基团通过烷基与所述结构相连接。

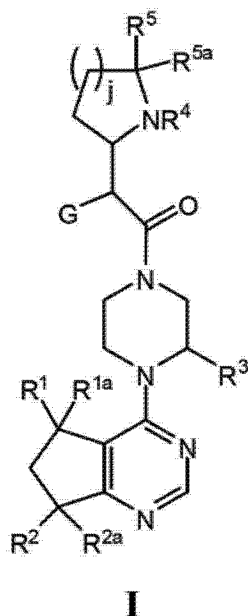
[0153] AKT 抑制剂

[0154] 本发明的式 I 化合物可用于抑制 AKT 蛋白激酶。除 AKT 之外, 式 I 化合物也可以

用作酪氨酸激酶以及丝氨酸和苏氨酸激酶的抑制剂。这种化合物具有作为治疗剂的效用，用于可以通过抑制 AKT 蛋白激酶信号途径以及酪氨酸和丝氨酸 / 苏氨酸激酶受体途径进行治疗的疾病。

[0155] 一般地，本发明包括式 I 化合物以及它们的拆分的对映异构体、拆分的非对映异构体和可药用盐，

[0156]



[0157] 其中：

[0158] G 是苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基，其中所述苯基、萘基或杂芳基任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团；

[0159] R^1 和 R^{1a} 独立地选自 H、Me、Et、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

[0160] R^2 选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

[0161] R^{2a} 选自 H、Me 或 F，或者

[0162] R^2 和 R^{2a} 是氧代；

[0163] R^3 是 H、Me、Et 或 CF_3 ；

[0164] R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 C_1 - C_4 烷基，所述基团任选被 F、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_3 烷基) 取代；

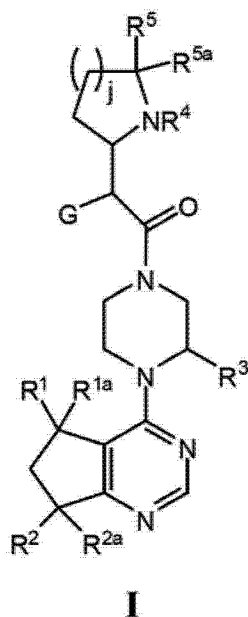
[0165] R^5 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 C_1 - C_4 烷基，或者 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成羰基、5-6 元环烷基或 5-6 元杂环基团，其中所述杂环基团具有氧杂原子；

[0166] R^a 各自独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{S}(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、CN、苯基、 $-\text{OCH}_2$ - 苯基、 NH_2 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}-(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $-\text{N}-(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、哌啶基团、吡咯烷基团、吡唑基团、吡啶基团、2-氨基吡啶基团、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - C_6 烷基)、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) 和 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 烷基) $_2$ ；以及

[0167] j 为 1 或 2；并且当 j 是 2 时，可以用 O 杂原子替换与 NR^4 相对的 j 环碳。

[0168] 一般地，本发明包括式 I 化合物以及它们的拆分的对映异构体、拆分的非对映异构体和可药用盐，

[0169]



[0170] 其中：

[0171] G 为任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团的苯基或任选地被卤素取代的 5-6 元杂芳基；

[0172] R^1 和 R^{1a} 独立地选自 H、Me、Et、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

[0173] R^2 选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

[0174] R^{2a} 选自 H、Me 或 F，或者

[0175] R^2 和 R^{2a} 是氧代；

[0176] R^3 是 H、Me、Et 或 CF_3 ；

[0177] R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述基团任选被 F、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 取代；

[0178] R^5 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，或者 R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基或 5-6 元杂环基团，其中所述杂环基团具有氧杂原子；

[0179] R^a 各自独立地为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{ 环烷基}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 CN 、 $-\text{OCH}_2\text{- 苯基}$ 、 NH_2 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})_2$ 、哌啶基团、吡咯烷基团、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{- 烷基})_2$ ；

[0180] j 为 1 或 2；并且当 j 是 2 时，可以用 O 杂原子替换与 NR^4 相对的 j 环碳。

[0181] 在式 I 的又一种实施方式中， R^2 选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 或 F；

[0182] R^{2a} 选自 H、Me 或 F；

[0183] R^4 是 H、4-6 元杂环基团、环丙基甲基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述基团任选被 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})$ 取代；

[0184] R^5 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；以及

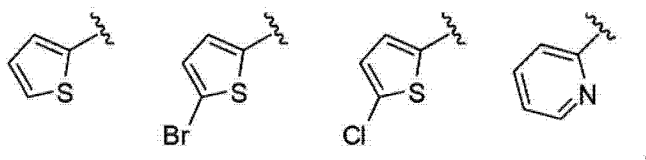
[0185] J 为 1 或 2。

[0186] 提到式 I 的 G 基团，实例包括任选地取代有一个或多个 R^a 基团的苯基（“Ph”），所述 R^a 基团独立地选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、 CN 、 CF_3 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SMe}$ 和 $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ 。G 的示例性实施方式包括苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-异丙

基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-甲硫基苯基(4-thiomethylphenyl)、4-三氟甲氧基苯基、4-环丙基苯基、4-氯-3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-溴-3-氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、4-氰基-3-氟苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-溴-4-氟苯基、3,5-二氟-4-氯苯基、2,3-二氟-4-氯苯基、2,5-二氟-4-氯苯基、3,5-二氟-4-溴苯基、2,3-二氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、4-(OCH₂Ph)-苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氟-4-溴苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、4-溴苯基、4-氯-2-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、4-氰基苯基、4-三氟甲基苯基、4-碘苯基、4-硝基苯基、4-叔丁基苯基、2-氟苯基、3-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-三氟甲氧基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基和4-三氟甲氧基苯基。

[0187] 提到式 I 的 G 基团,措辞“任选地被卤素取代的 5-6 元杂芳基”包括任选地被卤素取代的噻吩基团和吡啶基团。具体实例包括但不限于以下结构:

[0188]



[0189] 在式 I 的一种实施方式中, R³ 是 H。

[0190] 在式 I 的另一种实施方式中, R³ 是甲基,其中所述甲基任选地为 (S) 构型。

[0191] 在式 I 的另一种实施方式中, R³ 是乙基。

[0192] 在一种实施方式中, R⁵ 是 H。在又一种实施方式中, R^{5a} 是 H。

[0193] 在另一种实施方式中, R⁵ 是甲基。在又一种实施方式中, R^{5a} 是甲基。

[0194] 在另一种实施方式中, R⁵ 是乙基。在又一种实施方式中, R^{5a} 是乙基。

[0195] 在一种实施方式中, R^{5a} 是 H。

[0196] 在另一种实施方式中, R^{5a} 是甲基。

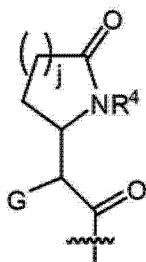
[0197] 在另一种实施方式中, R^{5a} 是乙基。

[0198] 在某些实施方式中, R⁵ 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 C₁-C₄ 烷基,或者 R⁵ 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成羰基、5-6 元环烷基或 5-6 元杂环基团,其中所述杂环基团具有氧杂原子。

[0199] 在某些实施方式中, R⁵ 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 C₁-C₄ 烷基,或者 R⁵ 和 R^{5a} 是氧代,或与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基或 5-6 元杂环基团,其中所述杂环基团具有氧杂原子。

[0200] 在某些实施方式中, R⁵ 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成羰基,所述化合物包含以下结构:

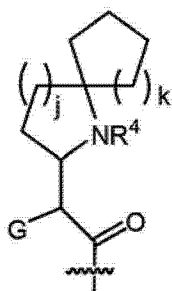
[0201]



[0202] 其中波形线是所述结构连接至式 I 所需要的哌嗪基团的地方。

[0203] 在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基。该实施方式形成了二环螺环。在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基, 所述化合物包含以下结构:

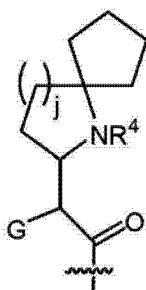
[0204]



[0205] 其中 k 是 1 或 2, 以及波形线是所述结构连接至式 I 所需要的哌嗪基团的地方。

[0206] 在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5 元环烷基, 所述化合物包含以下结构:

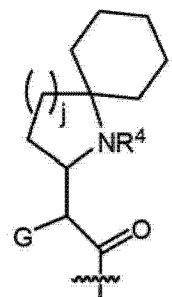
[0207]



[0208] 其中波形线是所述结构连接至式 I 所需要的哌嗪基团的地方。

[0209] 在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 6 元环烷基, 所述化合物包含以下结构:

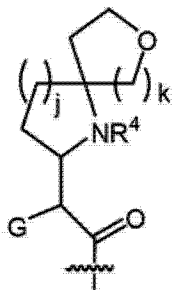
[0210]



[0211] 其中波形线是所述结构连接至式 I 所需要的哌嗪基团的地方。

[0212] 在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团, 其中所述杂环基团具有氧杂原子。该实施方式形成螺环基团。在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元杂环基团, 其中所述杂环基团具有氧杂原子, 所述化合物包含以下结构:

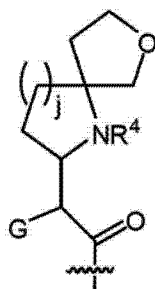
[0213]



[0214] 其中 k 为 1 或 2, 以及波形线是所述结构连接至式 I 所需要的哌嗪基团的地方。

[0215] 在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5 元杂环基团, 其中所述杂环基团具有氧杂原子, 所述化合物包含以下结构:

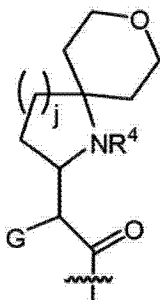
[0216]



[0217] 其中波形线是所述结构连接至式 I 所需要的哌嗪基团的地方。

[0218] 在某些实施方式中, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 6 元杂环基团, 其中所述杂环基团具有氧杂原子, 所述化合物包含以下结构:

[0219]



[0220] 其中波形线是所述结构连接至式 I 所需要的哌嗪基团的地方。

[0221] 在某些实施方式中, R^1 为 (R) 构型。

[0222] 在式 I 的一种实施方式中, R^1 是甲基, 其中所述甲基任选地为 (R) 构型。在式 I 的某些实施方式中, R^{1a} 是 H。在式 I 的某些实施方式中, R^1 和 R^{1a} 均为甲基。

[0223] 在式 I 的另一种实施方式中, R^1 是 H。在式 I 的某些实施方式中, R^{1a} 是 H。

[0224] 在式 I 的另一种实施方式中, R^1 是乙基。在式 I 的某些实施方式中, R^{1a} 是 H。

[0225] 在式 I 的另一种实施方式中, R^1 是 $CH=CH_2$ (乙烯基)。在式 I 的某些实施方式中,

R^{1a} 是 H。

[0226] 在式 I 的另一种实施方式中, R^1 是 CH_2OH 。在式 I 的某些实施方式中, R^{1a} 是 H。

[0227] 在某些实施方式中, R^1 是 CH_2F 。在式 I 的某些实施方式中, R^{1a} 是 H。

[0228] 在式 I 的一种实施方式中, R^{1a} 是 H。

[0229] 在某些实施方式中, R^2 为 (R) 构型。

[0230] 在某些实施方式中, R^2 为 (S) 构型。

[0231] 在某些实施方式中, R^2 是 H。

[0232] 在式 I 的一种实施方式中, R^2 和 R^{2a} 是 H。

[0233] 在某些实施方式中, R^2 是 F。

[0234] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 和 R^{2a} 为 F。

[0235] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是 F 且 R^{2a} 是 H。在某些实施方式中, R^2 是 (R) 构型的 F。在某些实施方式中, R^2 是 (S) 构型的 F。

[0236] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是 OH。在式 I 的某些实施方式中, R^{2a} 是 H。在某些实施方式中, R^2 是 (R) 构型的 OH。在某些实施方式中, R^2 是 (S) 构型的 OH。

[0237] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是 OH。在式 I 的某些实施方式中, R^{2a} 是 CH_3 。在某些实施方式中, R^2 是 (R) 构型的 OH。在某些实施方式中, R^2 是 (S) 构型的 OH。

[0238] 在式 I 的另一种实施方式中, R^2 是 $-OMe$ 。在某些实施方式中, R^2 是 (R) 构型的 $-OMe$ 。

[0239] 在某些实施方式中, R^2 和 R^{2a} 是氧代。

[0240] 在某些实施方式中, R^{2a} 为 (R) 构型。

[0241] 在某些实施方式中, R^{2a} 为 (S) 构型。

[0242] 在某些实施方式中, R^{2a} 是 H。

[0243] 在某些实施方式中, R^{2a} 是 CH_3 。

[0244] 在某些实施方式中, R^{2a} 是 F。

[0245] 在某些实施方式中, G 是苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基, 其中所述苯基、萘基或杂芳基任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团。在某些实施方式中, G 是苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基, 其中所述苯基、萘基或杂芳基任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团, 其中所述杂芳基含有 1 或 2 个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方式中, G 是苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基, 其中所述苯基、萘基或杂芳基任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团, 其中所述 5-6 元杂芳基是噻吩基团, 以及所述 9-10 元二环杂芳基是吡啶基团或苯并噁唑基团。在某些实施方式中, G 是苯基、萘基、5-6 元杂芳基或 9-10 元二环杂芳基, 其中所述苯基、萘基或杂芳基任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团, 其中所述 5-6 元杂芳基是噻吩基团, 以及所述 9-10 元二环杂芳基是吡啶基团。

[0246] 在某些实施方式中, G 是任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团的苯基、任选地取代有卤素的 5-6 元杂芳基、萘基或 9-10 元二环杂芳基。

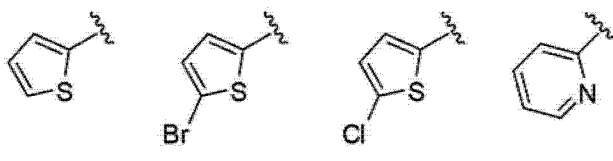
[0247] 在式 I 的一种实施方式中, G 是任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团的苯基。在某些实施方式中, R^a 各自独立地为卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 环烷基、 $-O-(C_1-C_6-烷基)$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $S(C_1-C_6-烷基)$ 、 CN 、苯基、 $-OCH_2-$ 苯基、 NH_2 、 $-NO_2$ 、 $-NH-(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-N-(C_1-C_6-烷基)_2$ 、哌啶基团、吡咯烷基团、吡唑基团、吡啶基团、2-氨基吡啶基团、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2(C_1-C_6-烷基)$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_1-C_6-烷基)$ 和 $C(O)N(C_1-C_6-烷基)_2$ 。G 的示例性实施

方式包括苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-异丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-甲硫基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-环丙基苯基、4-氯-3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-溴-3-氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、4-氰基-3-氟苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-溴-4-氟苯基、3,5-二氟-4-氯苯基、2,3-二氟-4-氯苯基、2,5-二氟-4-氯苯基、3,5-二氟-4-溴苯基、2,3-二氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、4-(OCH₂Ph)-苯基、3-氟-4-溴苯基、4-碘苯基、4-硝基苯基、4-叔丁基苯基、2-氟苯基、3-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-溴-2-氟苯基、2-氟-4-甲基苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3-溴苯基、3-氟苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、4-(1H-吡唑-4-基)苯基、联苯-4-基、4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基、2,3-二氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基和2-氟-5-(三氟甲基)苯基。

[0248] 在式 I 的一种实施方式中, G 是任选地取代有一个或多个基团的苯基, 所述一个或多个基团独立地选自 F、Cl、Br、I、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、CN、CF₃、OMe、OEt、OCF₃、NO₂、SMe 和 OCH₂Ph。G 的示例性实施方式包括苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-异丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-甲硫基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-环丙基苯基、4-氯-3-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-溴-3-氟苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、4-氰基-3-氟苯基、3,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、3,5-二氯苯基、3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-溴-4-氟苯基、3,5-二氟-4-氯苯基、2,3-二氟-4-氯苯基、2,5-二氟-4-氯苯基、3,5-二氟-4-溴苯基、2,3-二氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、4-(OCH₂Ph)-苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、4-氯-3-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氟-4-溴苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、4-溴苯基、4-氯-2-氟苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、4-氰基苯基、4-三氟甲基苯基、4-碘苯基、4-硝基苯基、4-叔丁基苯基、2-氟苯基、3-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-三氟甲氧基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基和 4-三氟甲氧基苯基。在具体实施方式中, G 选自 4-氯苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基和 4-环丙基苯基。

[0249] 在式 I 的一种实施方式中, G 可以是任选地被一个或多个卤素取代的 5-6 元单环杂芳基。在某些实施方式中, G 可以是任选地被卤素取代的噻吩基团或吡啶基团。具体实施方式包括:

[0250]



[0251] 在某些实施方式中, G 是任选地取代有 1 至 4 个 R^a 基团的萘基。在某些实施方式中, G 是萘基。在某些实施方式中, G 是萘-1-基或萘-2-基。

[0252] 在某些实施方式中, G 是 9-10 元二环杂芳基。在某些实施方式中, G 是 9-10 元二环

杂芳基,其中所述杂芳基含有 1 至 2 个选自氮和氧的杂原子。在某些实施方式中,G 是 9-10 元二环杂芳基,其中所述杂芳基含有 1 个氮杂原子。在某些实施方式中,G 是 9-10 元二环杂芳基,其中所述杂芳基为吡啶基团或苯并异噻唑基团。在某些实施方式中,G 是 9-10 元二环杂芳基,其中所述杂芳基是吡啶基团。在某些实施方式中,G 是 9-10 元二环杂芳基,其中所述杂芳基是 1H-吡啶-3-基。

[0253] 在某些实施方式中,G 被 1 个 R^a 基团所取代。

[0254] 在某些实施方式中, R^a 是 Cl。

[0255] 在某些实施方式中, R^a 是 Br。

[0256] 在某些实施方式中, R^a 是环丙基。

[0257] 在某些实施方式中, R^a 是三氟甲基。

[0258] 在某些实施方式中, R^a 是氰基。

[0259] 在某些实施方式中, R^a 是 $-SO_2(C_1-C_6\text{-烷基})$ 。在某些实施方式中, R^a 是 $-SO_2CH_3$ 。

[0260] 在某些实施方式中, R^a 是 $C(O)NH_2$ 。在某些实施方式中,G 是苯甲酰胺基团。

[0261] 在某些实施方式中, R^a 是 F。

[0262] 在某些实施方式中, R^a 是苯基。

[0263] 在某些实施方式中, R^a 是 2-氨基嘧啶基团。在某些实施方式中, R^a 是 2-氨基嘧啶-5-基。

[0264] 在某些实施方式中, R^a 是 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^a 是甲基或叔丁基。

[0265] 在某些实施方式中, R^a 是 1H-吡啶基团。在某些实施方式中, R^a 是 1H-吡啶-4-基。

[0266] 在某些实施方式中, R^a 是甲氧基。

[0267] 在某些实施方式中, R^a 是三氟甲氧基。

[0268] 在某些实施方式中,G 被 2 个 R^a 基团所取代。在某些实施方式中, R^a 选自 F、Cl、 CF_3 或 CN。

[0269] 在某些实施方式中,G 是 4-氯苯基、4-溴苯基、4-环丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氨甲酰基苯基(4-benzamide)、4-(甲基磺酰基)苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氰基苯基、4-氯-2,5-二氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-溴-2-氟苯基、4-溴-3-氟苯基、3-氯苯基、2-氟-4-甲基苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、4-氟苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3-溴苯基、3-三氟甲基苯基、3-氟苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、4-(1H-吡啶-4-基)苯基、联苯-4-基、4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基、4-叔丁基苯基、2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基和 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基。

[0270] 在某些实施方式中,G 是 4-氯苯基、4-溴苯基、4-环丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氨甲酰基苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氰基苯基、4-氯-2,5-二氟苯基、4-氯-2-氟苯基、4-溴-2-氟苯基、4-溴-3-氟苯基、2-氟-4-甲基苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、4-氟苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、4-(1H-吡啶-4-基)苯基、联苯-4-基、4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基、4-叔丁基苯基、2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基和 3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基。

[0271] 在某些实施方式中, G 是 4-氯苯基、4-溴苯基、4-环丙基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氰基苯基、4-氨基酰基苯基、4-(甲基磺酰基)苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基或 3-氟-4-氰基苯基。

[0272] 在式 I 的一种实施方式中, R^4 是 C_1 - C_4 烷基。在具体实施方式中, R^4 选自甲基、乙基、异丙基或异丁基。

[0273] 在式 I 的一种实施方式中, R^4 是任选地取代有 -OH 的 C_1 - C_4 烷基。在具体实施方式中, R^4 是 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 或 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 。

[0274] 在式 I 的一种实施方式中, R^4 是任选地取代有 -O(C_1 - C_3 烷基)的 C_1 - C_4 烷基。在一种具体实施方式中, R^4 是 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0275] 在式 I 的一种实施方式中, R^4 是任选地取代有 F 的 C_1 - C_4 烷基。在具体实施方式中, R^4 是 CH_2CF_3 、 CH_2CH_2F 或 CH_2CHF_2 。

[0276] 在式 I 的一种实施方式中, R^4 是环丙基甲基。

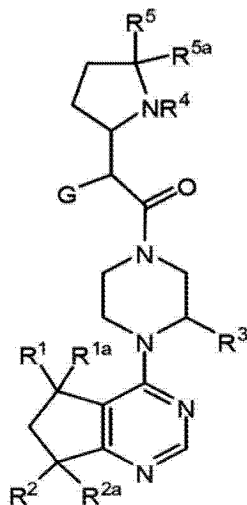
[0277] 在式 I 的一种实施方式中, R^4 是 4-6 元杂环基团。在一种具体实施方式中, R^4 是 6 元杂环基团。在又一种实施方式中, R^4 是含氧原子的 6 元杂环基团。在又一种实施方式中, R^4 是四氢吡喃基。

[0278] 在又一种实施方式中, R^4 是四氢吡喃-4-基。

[0279] 在式 I 的另一种实施方式中, R^4 是 H。

[0280] 在式 I 的一种实施方式中, j 是 1。当 j 是 1 时, 式 I 具有式 IA 的结构:

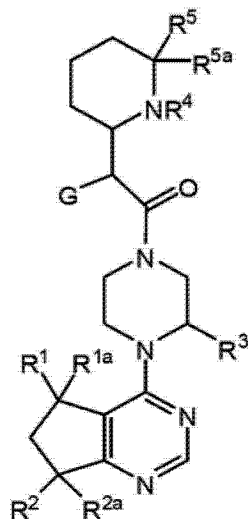
[0281]



IA

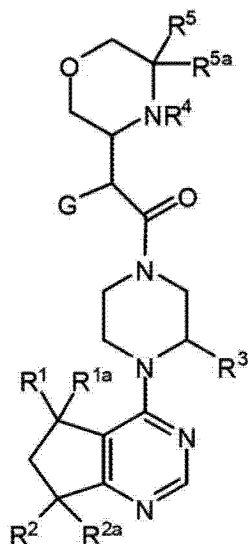
[0282] 在式 I 的另一种实施方式中, j 是 2。当 j 是 2 时, 式 I 具有式 IB 的结构:

[0283]

**IB**

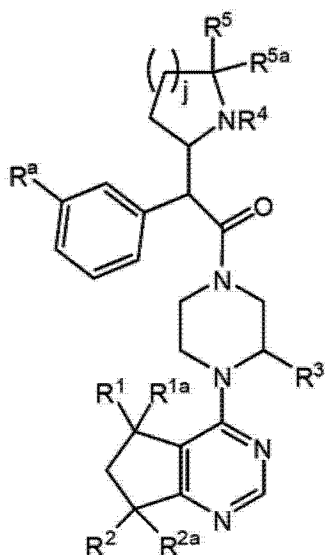
[0284] 在式 I 的另一种实施方式中, j 是 2, 以及可以用 O 杂原子替换与 NR⁴ 相对的 j 环碳。式 I 的这种实施方式在下面作为式 IC 示出:

[0285]

**IC**

[0286] 在式 I 的另一种实施方式中, G 是 3- 取代的苯基。式 I 的这种实施方式在下面作为式 II 示出:

[0287]



II

[0288] 其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^a 和 j 如本申请中所定义。

[0289] 在式 II 的某些实施方式中， R^a 是卤素或 CF_3 。

[0290] 在某些实施方式中，式 I 化合物不含式 II 化合物。

[0291] 在某些实施方式中，除非另有陈述，盐是“可药用盐”，其包括保持具体化合物的相应游离酸或碱的生物有效性，并且不是生物学或其他不合需要的盐。

[0292] 式 I 化合物还包括这些化合物的其它盐，其不一定是可药用盐，并且其可以用作制备和 / 或纯化式 I 化合物的中间体和 / 或分离式 I 化合物的对映异构体的中间体。

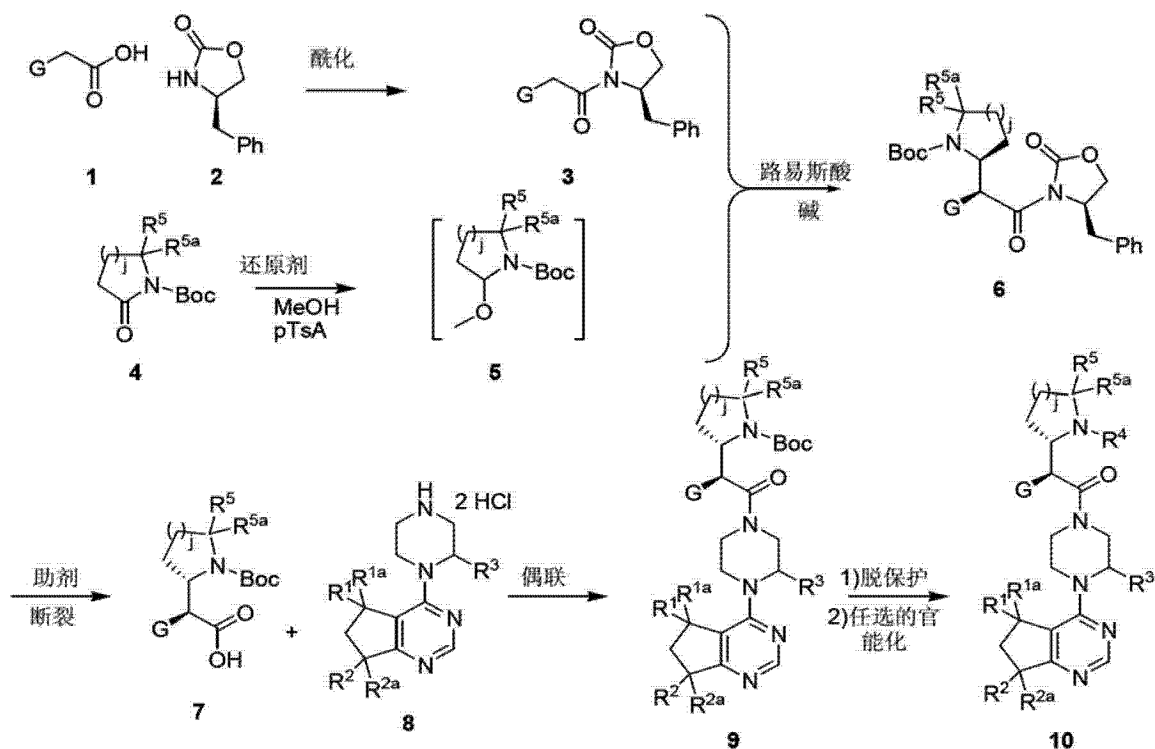
[0293] 式 I 化合物的合成

[0294] 本发明的化合物可以利用包括与化学领域中熟知的方法相类似的方法的合成路线，具体地按照本申请所包含的描述来合成。起始原料通常可得自商品渠道，例如 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、Alfa Aesar (Ward Hill, MA) 或 TCI (Portland, OR)，或者使用本领域技术人员熟知的方法方便地制备（例如，利用描述在下列中的方法来制备：Louis F. Fieser 和 Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N. Y. (1967-1999ed.)，或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin，包括增刊（也可通过 Beilstein 在线数据库获得））。

[0295] 可以单独制备式 I 化合物，或以包括至少 2 个，例如 5 至 1,000 个化合物或 10 至 100 个化合物的化合物库形式来制备。式 I 化合物库可以通过组合的“分开和混合 (split and mix)”方法或通过多重平行合成 (multiple parallel syntheses)，利用本领域技术人员已知的操作，使用液相或固相化学过程进行制备。因此，按照本发明的其它方面，提供了包括至少 2 个式 I 化合物或其盐的化合物库。

[0296] 出于示例性的目的，方案 1-8 显示了制备本发明化合物以及关键中间体的通用方法。对于单个反应步骤的更详细的描述，参见下面的实施例部分。本领域技术人员将理解，可以使用其它合成路线来合成本发明的化合物。尽管在方案中描述了具体起始原料和试剂并且在下面进行了讨论，但可以容易地替换为其它起始原料和试剂，以提供各种衍生物和 / 或反应条件。此外，可以按照本公开，使用本领域技术人员熟知的常规化学过程，将通过如下所述方法制备的许多化合物进行进一步修饰。

[0297]

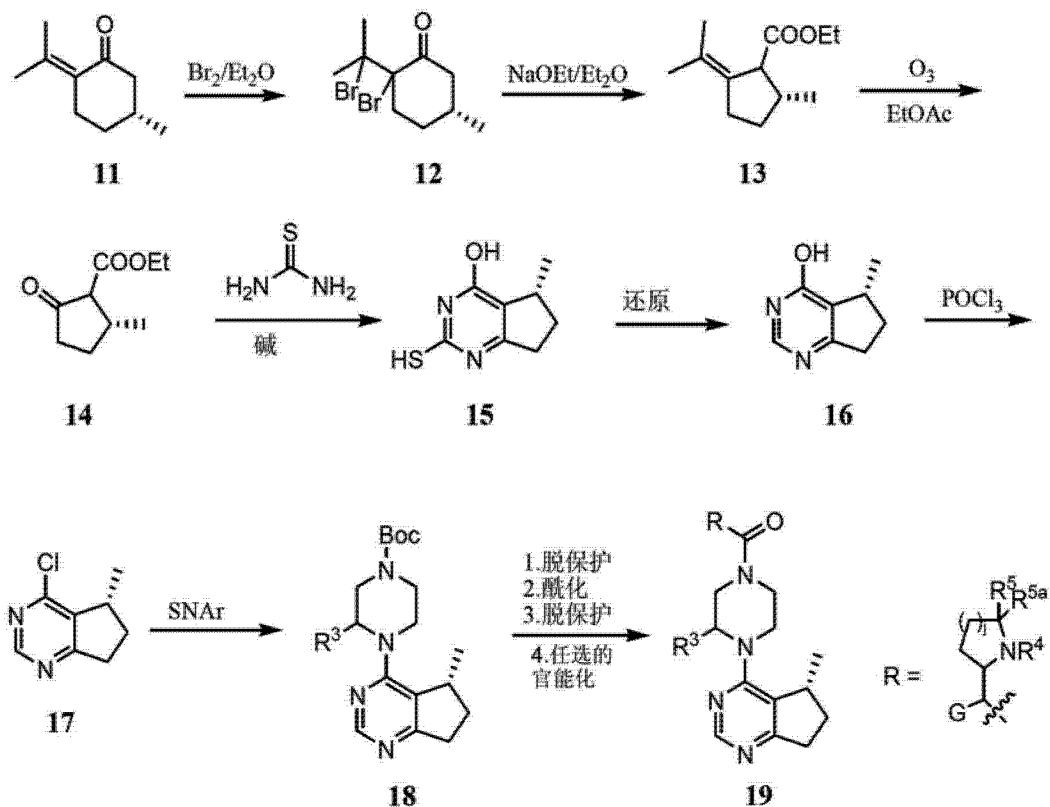


[0298] 方案 1

[0299] 方案 1 示出制备具有通式 10 的化合物的方法。适当取代的苯基乙酸 (1) 与手性助剂 (例如, Evans' 噁唑烷酮 (2)) 的缩合可以使用酰氯如新戊酰氯作为活化剂在叔胺碱如 Hunig's 碱的存在下进行。用还原剂 (例如, 二异丁基氢化铝 (“DIBAL-H”), 在 -78°C 至 25°C) 还原内酰胺 (4), 并用甲醇且在酸如 4-甲苯磺酸 (“pTsA”) 的存在下淬灭, 得到中间体甲氧基杂环 (5)。(3) 和 (5) 的缩合可以使用适合的路易斯酸和弱碱 (例如, 四氯化钛和二异丙基乙基胺) 完成, 以形成 2-取代的杂环 (6)。该反应可能需要在低温 (例如, -100°C 至 0°C) 进行, 以在反应中获得可接受的非对映异构选择性。使用碱 (例如, LiOH 、 H_2O_2) 在 0°C 至 50°C 水解手性助剂, 得到羧酸 (7)。可以使用肽键形成条件 (例如, 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (“2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HBTU”), N,N-二异丙基乙基胺 (“DIEA”), 在 0°C 至 50°C) 将酸 (7) 偶联至哌嗪中间体 (8), 从而合成完全加工的类似物 (fully elaborated analog)。使用无水酸 (例如, 二噁烷中的 HCl) 将化合物 (9) 脱保护, 得到游离胺。如果需要, 在标准条件下该胺的还原胺化 (使用醛和还原剂 (例如, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、烷基化或酰基化容许制备叔胺 (10)。

[0300] 使用可选择的手性助剂、不同立体化学的 Evans' 助剂或反应条件 / 试剂可以导致分离出产物的可选择的立体异构体, 从而提供得到化合物 6 的可选择的绝对立体化学的一般路线。

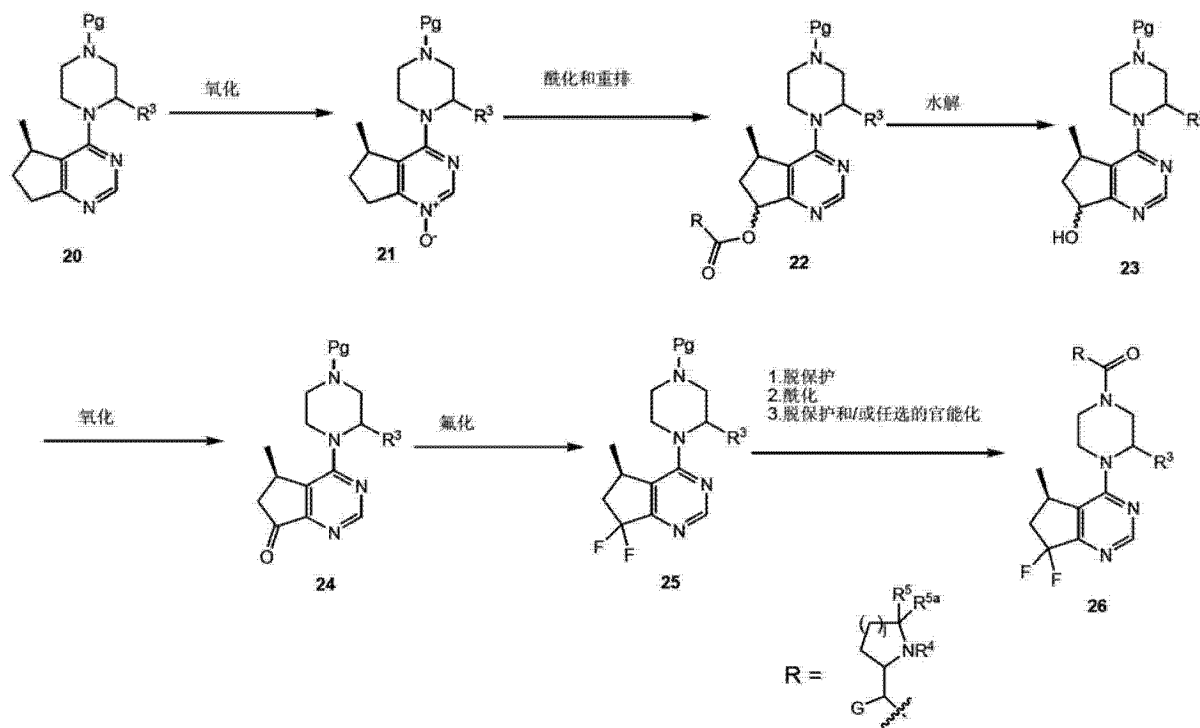
[0301]



[0302] 方案 2

[0303] 方案 2 示出了制备式 I 的化合物 19 (其中 R^2 、 R^{2a} 和 R^1 是氢, R^{1a} 是甲基) 的方法。根据方案 1, 中间体 13 可以通过以下方法制备: 溴化 (+)-长叶薄荷酮 11 以提供二溴化物 12, 然后用碱如乙醇钠处理二溴化物 12。将蒲勒烯酸酯 (pulegenate) 13 臭氧分解, 得到酮酯 14。通过在碱如 KOH 的存在下使酮酯 14 与硫脲反应而构成嘧啶环。通过用催化剂如 Raney Ni 在氨中还原, 将在化合物 15 的 2-位的巯基除去。对羟基嘧啶 16 进行氯化, 得到 4-氯嘧啶 17。氯嘧啶 17 与哌嗪的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应提供中间体 18。在将中间体 18 脱保护后, 用适当取代的氨基酸酰化哌嗪衍生物, 然后进行第二次脱保护步骤和任选的其它官能化, 提供化合物 19。

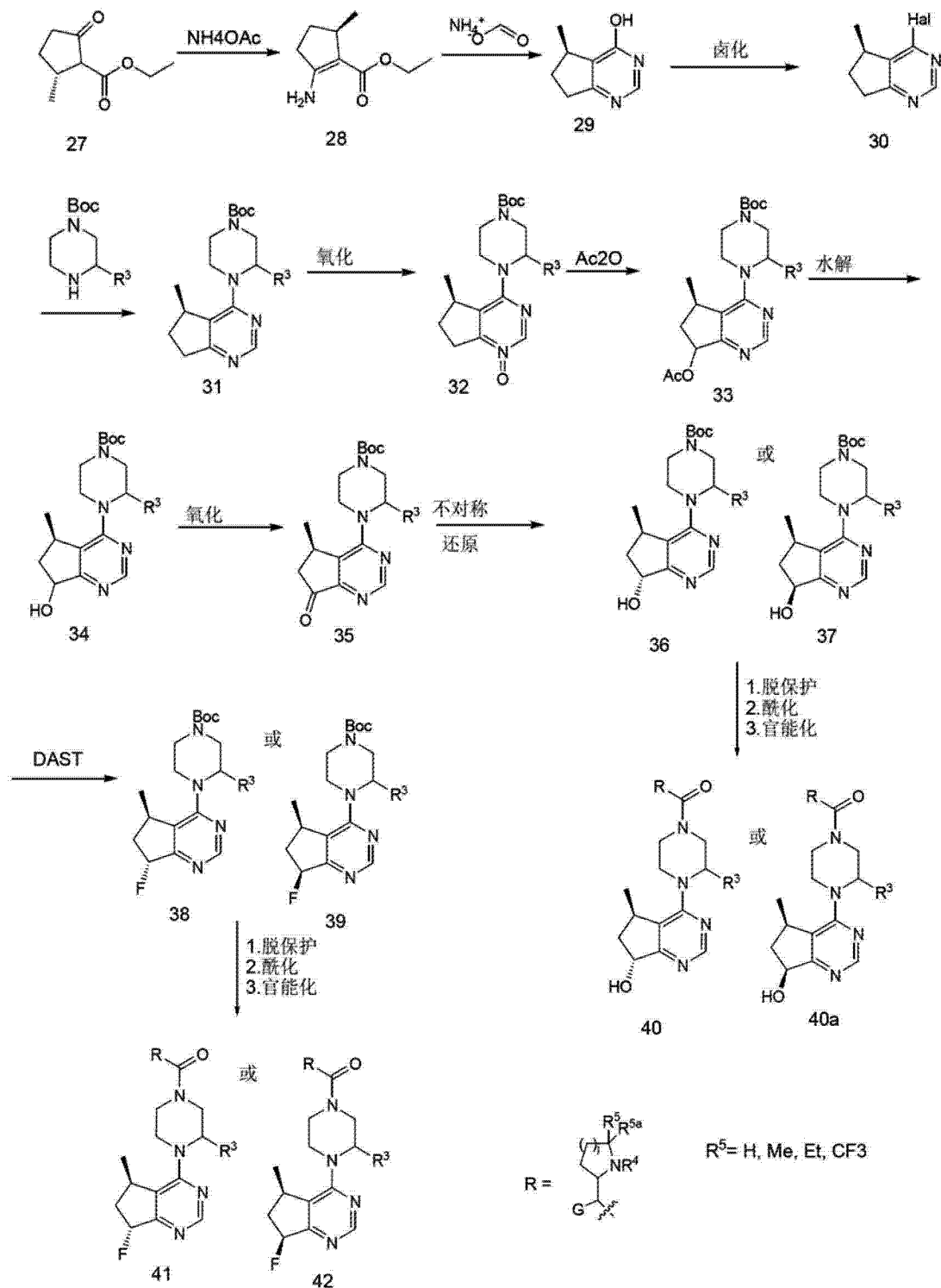
[0304]



[0305] 方案 3

[0306] 方案 3 阐述了制备式 I 的化合物 26 (其中 R^1 是甲基, R^2 和 R^{2a} 是 F, R^{1a} 是 H) 的方法。根据方案 3, 使用适当的氧化剂如间氯过氧苯甲酸 (“m-CPBA”)、过硫酸氢钾制剂 (Oxone) 等, 于适合的温度 (例如, 0°C 至室温), 在适当的溶剂如二氯甲烷 (“DCM”) 或氯仿中对化合物 20 (根据方案 2 的方法制备) (其中 Pg 是适当的胺保护基团 (对于适合的胺保护基团, 参见 Greene 和 Wuts 的 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 第三版, 第 7 章)) 进行氧化, 得到 N-氧化物 21, 然后可以将 N-氧化物 21 用适当的酸酐如乙酸酐酰化, 并加热, 以提供酯 22 的混合物。使用碱如 NaOH 或 LiOH 的水溶液进行酯水解, 得到仲醇 23 的混合物, 然后, 可以在标准条件下氧化仲醇 23 的混合物 (对于将醇氧化至酮的适当的实例, 参见 Larock 的 *Comprehensive Organic Transformations*), 以得到酮 24。用氟化试剂如 DAST 或 Deoxo-Fluor, 在适当的溶剂如 DCM 或氯仿中处理酮 24, 提供偕二氟化的化合物 25。在适当的条件下从化合物 25 除去氮保护基团 (参见 Greene 和 Wuts 的 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 第三版, 第 7 章), 得到相应的脱保护的胺 (未示出)。使用标准偶联试剂 (参见, 例如, Miklos Bodanszky 的 *Principles of Peptide Synthesis*), 在存在叔胺碱的情况下或不存在叔胺碱的情况下, 在适合的溶剂 (例如, 二甲基甲酰胺 (“DMF”)、DCM、氯仿、四氢呋喃 (“THF”) 等) 中, 用适当保护的氨基酸酰化脱保护的哌嗪, 然后除去保护基团, 并另外进行任选的官能化, 得到化合物 26。

[0307]



[0308] 方案 4

[0309] 方案 4 示出制备化合物 40、40a、41 和 42 的方法。根据方案 4, 使用氨合成子胺化化合物 27, 得到化合物 28。使用例如甲酸铵, 在甲酰胺的存在下, 在 50° C 至 250° C 和 / 或在高压形成嘧啶, 得到二环单元 29。使用例如 POCl₃ 或 SOCl₂ 活化化合物 29, 得到活化的嘧啶 30。使用适合的保护 / 取代的哌啶在 0° C 至 150° C 置换该离去基团, 得到哌啶 31。使用例如 m-CPBA 或过硫酸氢钾制剂在 -20° C 至 50° C 进行氧化, 得到 N- 氧化物 32。用酰化剂 (例如, 乙酸酐) 进行处理, 然后加热 (40° C 至 200° C), 导致重排以得到化合物 33。使用例如 LiOH 或 NaOH 在 0° C 至 50° C 进行水解, 得到醇 34。使用例如 Swern 条件,

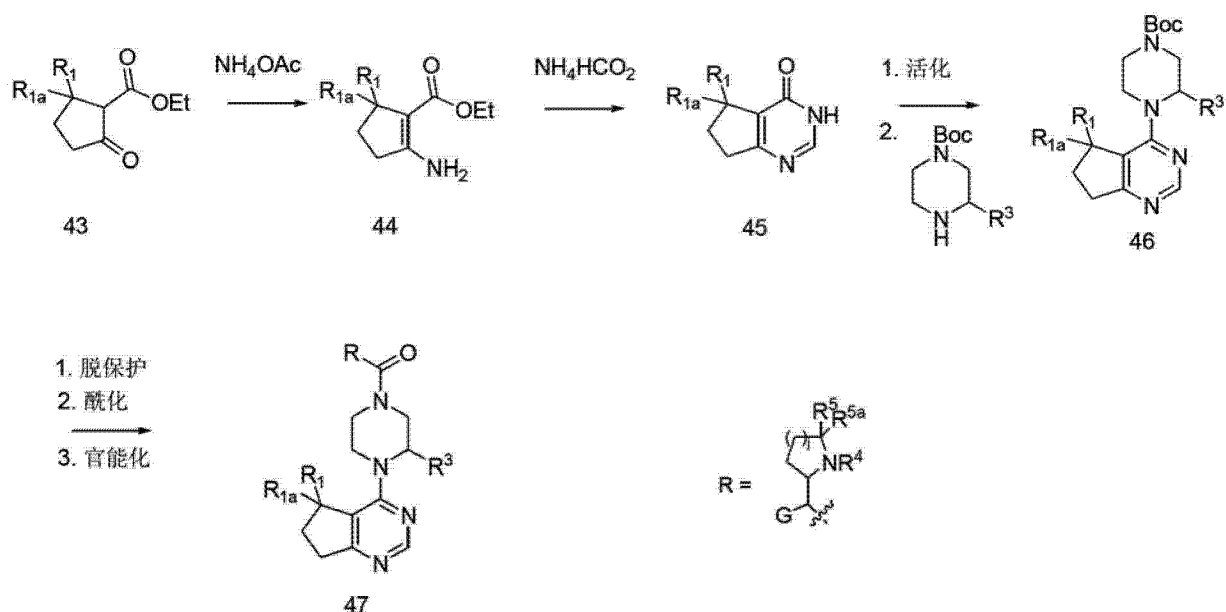
MnO₄ 或吡啶-SO₃ 络合物,在适当的温度进行氧化,得到酮 35。使用例如在氢存在下的催化手性催化剂、Corey-Bakshi-Shibata 催化剂 (“CBS 催化剂”) 或手性配体存在下的硼氢化物还原剂进行不对称还原,在醇 36 或 37 处得到 (R) 或 (S) 立体化学。可选择地,可以使用非手性还原剂 (例如, H₂/Pd/C), 使环戊烷单元上的甲基提供面选择性和非对映异构选择性。如果还原给出较低的非对映异构选择性,则可以使用例如色谱法、结晶或衍生化来分离非对映异构体。用氟化剂 (例如, DAST, 在 -20° C 至 100° C) 处理化合物 36 或 37, 分别得到具有反转立体化学的氟化类似物 38 或 39。最终,使用例如酸在 0° C 至 50° C 除去叔丁氧基羰基 (“Boc”)、使用适当官能化的氨基酸进行酰化并最后对该氨基酸的胺进行官能化 (例如, 除去任何保护基、烷基化、还原胺化或酰化, 以引入新取代基), 得到最终的化合物 41 和 42。

[0310] 可选择地,使用例如酸在 0° C 至 50° C 除去 36 或 37 的 Boc- 基团,使用适当官能化的氨基酸进行酰化并最后对该氨基酸的胺进行官能化 (例如, 除去任何保护基、烷基化、还原胺化或酰化, 以引入新取代基), 得到最终的化合物 40 和 40a。

[0311] 可选择地,可以任选地将化合物 34 官能化,然后使用色谱或非对映体技术进行分离,接着进行任选的脱官能化 (例如, 参见方案 8), 以得到化合物 36 和 37。

[0312] 在方案 4 中, R⁵ 和 R^{5a} 独立地选自 H 和 C₁-C₄ 烷基, 或者 R⁵ 和 R^{5a} 与它们连接的原子一起形成 5-6 元环烷基或 5-6 元杂环基团, 其中所述杂环基团具有氧杂原子。

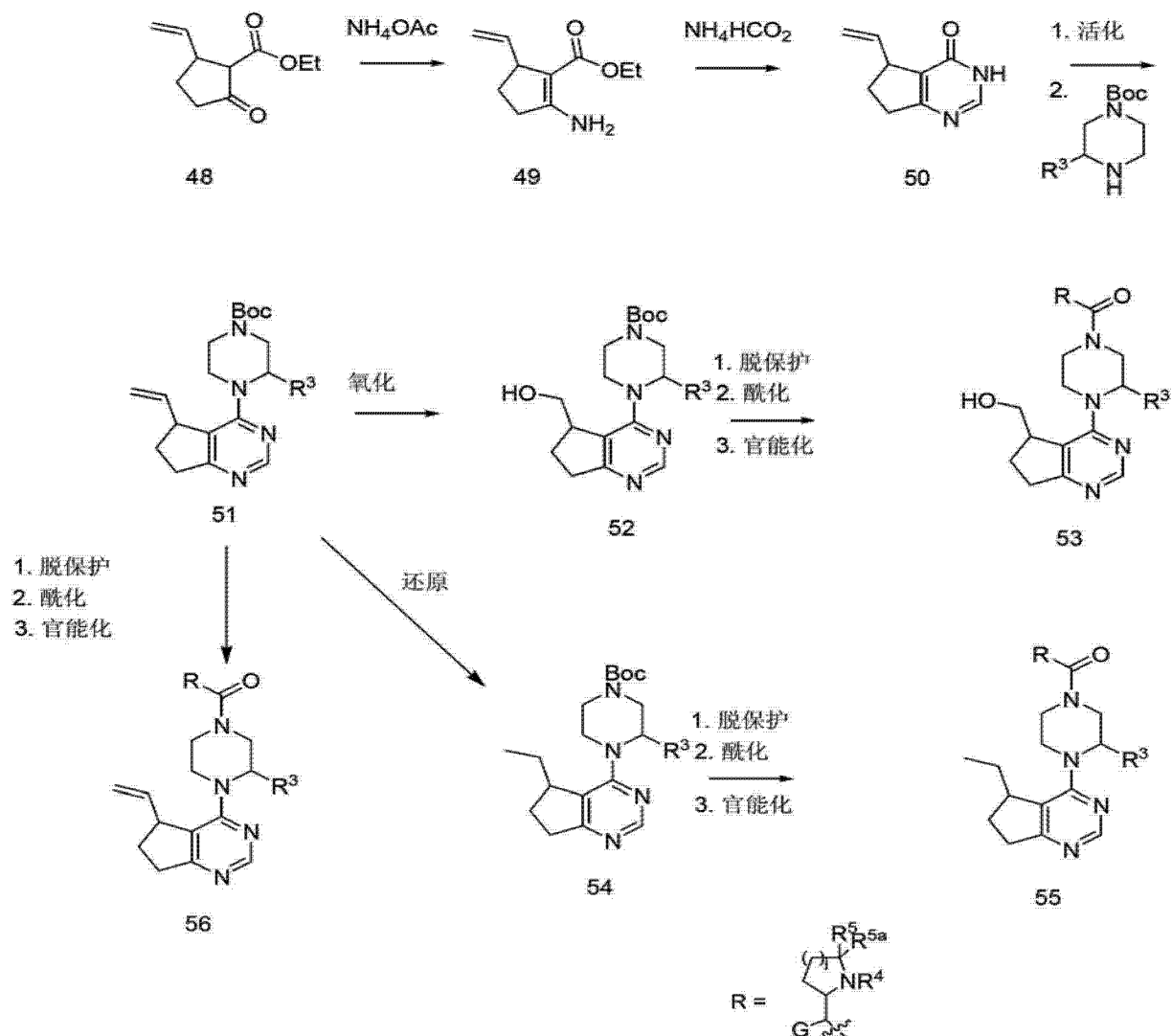
[0313]



[0314] 方案 5

[0315] 方案 5 示出制备化合物 47 的方法。根据方案 5, 使用氨合成子胺化化合物 43, 得到化合物 44。使用例如甲酸铵, 在甲酰胺的存在下, 在 50° 至 250° C 和 / 或在高压形成嘧啶, 得到二环单元 45。使用例如 POCl₃ 或 SOCl₂ 活化化合物 45, 得到活化嘧啶, 并使用适合的保护 / 取代的哌啶在 0° C 至 150° C 置换该离去基团, 得到哌啶 46。使用例如酸在 0° C 至 50° C 除去 Boc- 基团、使用适当官能化的氨基酸进行酰化并最后对该氨基酸的胺进行官能化 (例如, 除去任何保护基、烷基化、还原胺化或酰化, 以引入新取代基), 得到最终的化合物 47。然后可以对这些类似物实施分离技术, 以得到单一的对映异构体。

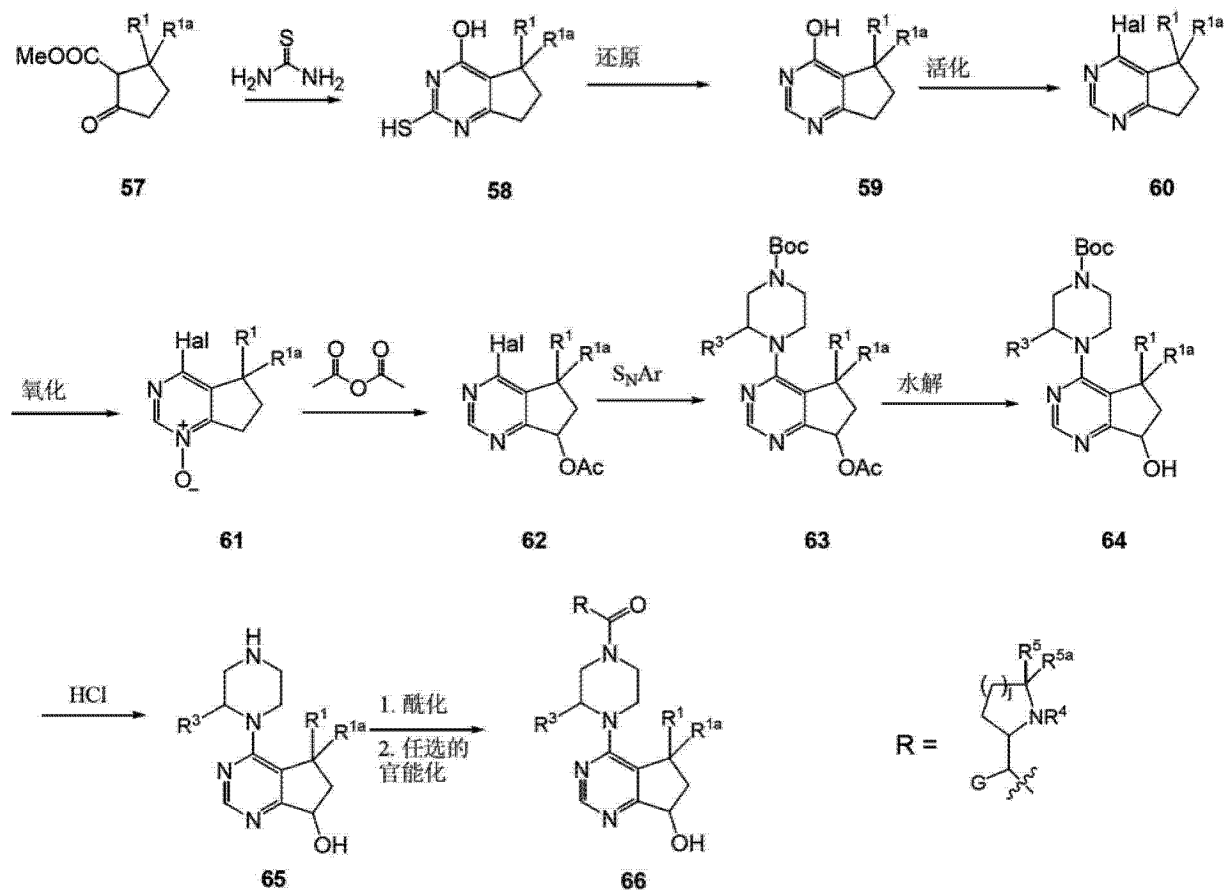
[0316]



[0317] 方案 6

[0318] 方案 6 示出制备化合物 53、55 和 56 的方法，其包括 R^1 的后期官能化。根据方案 6，使用氨合成子胺化化合物 48，得到化合物 49。使用例如甲酸铵，在甲酰胺的存在下，在 50°C 至 250°C 和 / 或在高压形成嘧啶，得到二环单元 50。使用例如 POCl_3 或 SOCl_2 活化化合物 50，得到活化的嘧啶，并使用适合的保护 / 取代的哌啶在 0°C 至 150°C 置换该离去基团，得到哌啶 51。烯烃可以保持原样，或者使用例如臭氧在 -100°C 至 -50°C 进行官能化，接着进行还原后处理 (work up) (例如， NaBH_4)，可得到羟甲基衍生物 52。可选择地，使用例如 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ ，在 0°C 至 50°C ，在 1atm 至 50atm 还原烯烃，得到乙基衍生物 54。随后，使用例如酸在 0°C 至 50°C 将 Boc- 基团脱保护，使用适当官能化的氨基酸进行酰化，并对该氨基酸的胺进行最终的官能化 (例如，除去任何保护基，烷基化、还原胺化或酰化，以引入新取代基)，得到最终的化合物 53、55 和 56。然后，可以对这些类似物实施分离技术，以得到单一对映异构体。

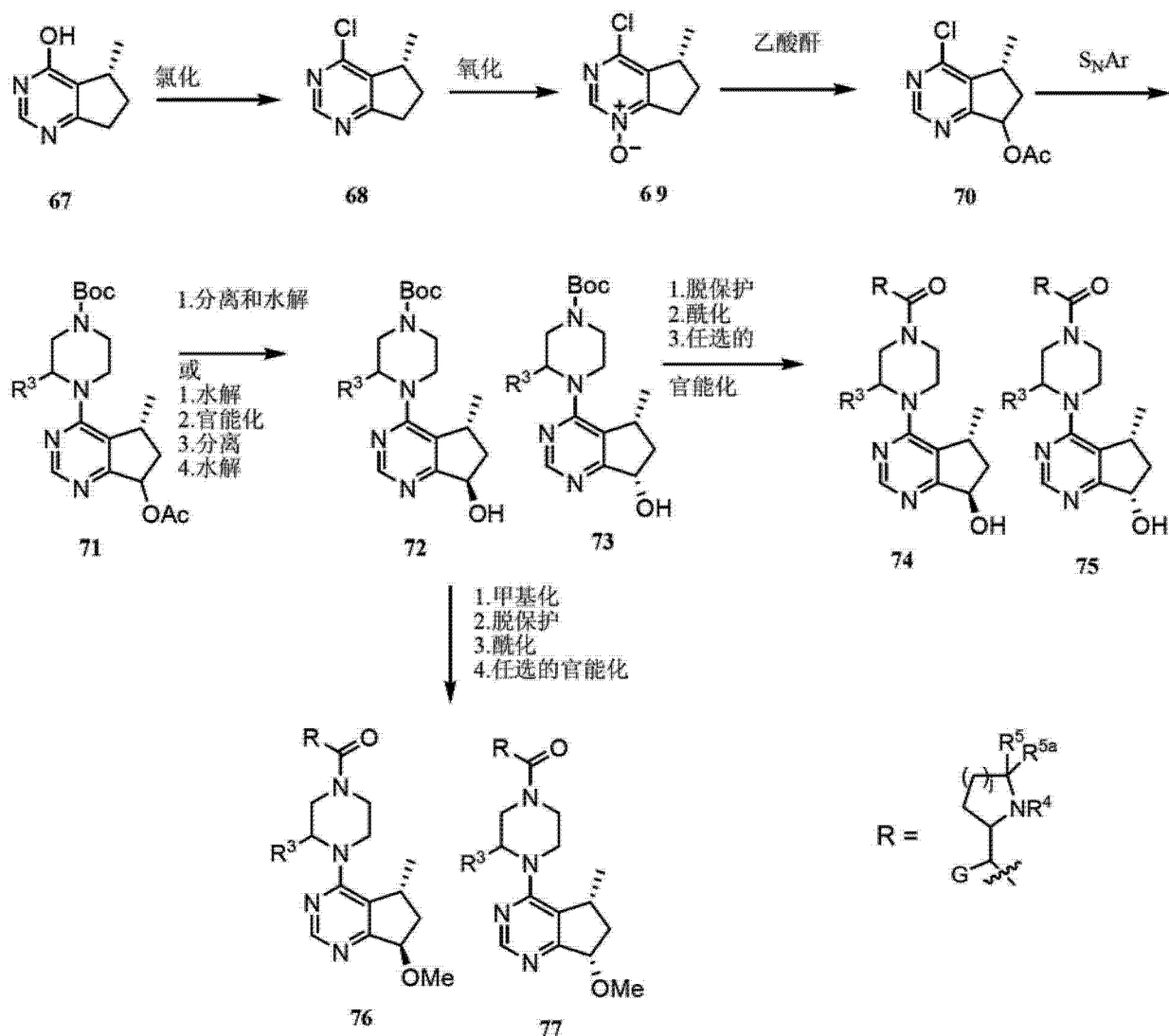
[0319]



[0320] 方案 7

[0321] 方案 7 示出了制备式 I 的化合物 66 (其中 R^2 是 OH, R^{2a} 是 H) 的方法。嘧啶 58 的形成可以通过以下方法实现: 在碱如 KOH 的存在下, 在适当的溶剂如乙醇中, 使酮酯 57 与硫脲进行反应。在标准还原条件下 (例如, Raney Ni 和 NH_4OH) 将化合物 58 的巯基还原以提供化合物 59 之后, 可以在标准条件下 (例如, 在 DIEA/ 二氯乙烯 (“DCE”) 中的 POCl_3) 活化羟基嘧啶 59 以提供化合物 60。然后, 在标准条件下 (例如, 在适当的溶剂如 CHCl_3 中的 m-CPBA) 氧化化合物 60 以给出嘧啶氧化物 61。用乙酸酐处理嘧啶氧化物, 得到重排产物 62。化合物 63 通过以下方法获得: 在标准 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应条件下, 使化合物 62 与适当取代的哌啶进行反应, 以提供化合物 63。将化合物 63 水解以提供化合物 64, 然后将化合物 64 脱保护以得到中间体 65。用适当的氨基酸在偶联试剂如 HBTU 的存在下酰化哌嗪基环戊二烯并 [d] 嘧啶 65, 接着任选的进行官能化, 得到式 I 的化合物 66。

[0322]



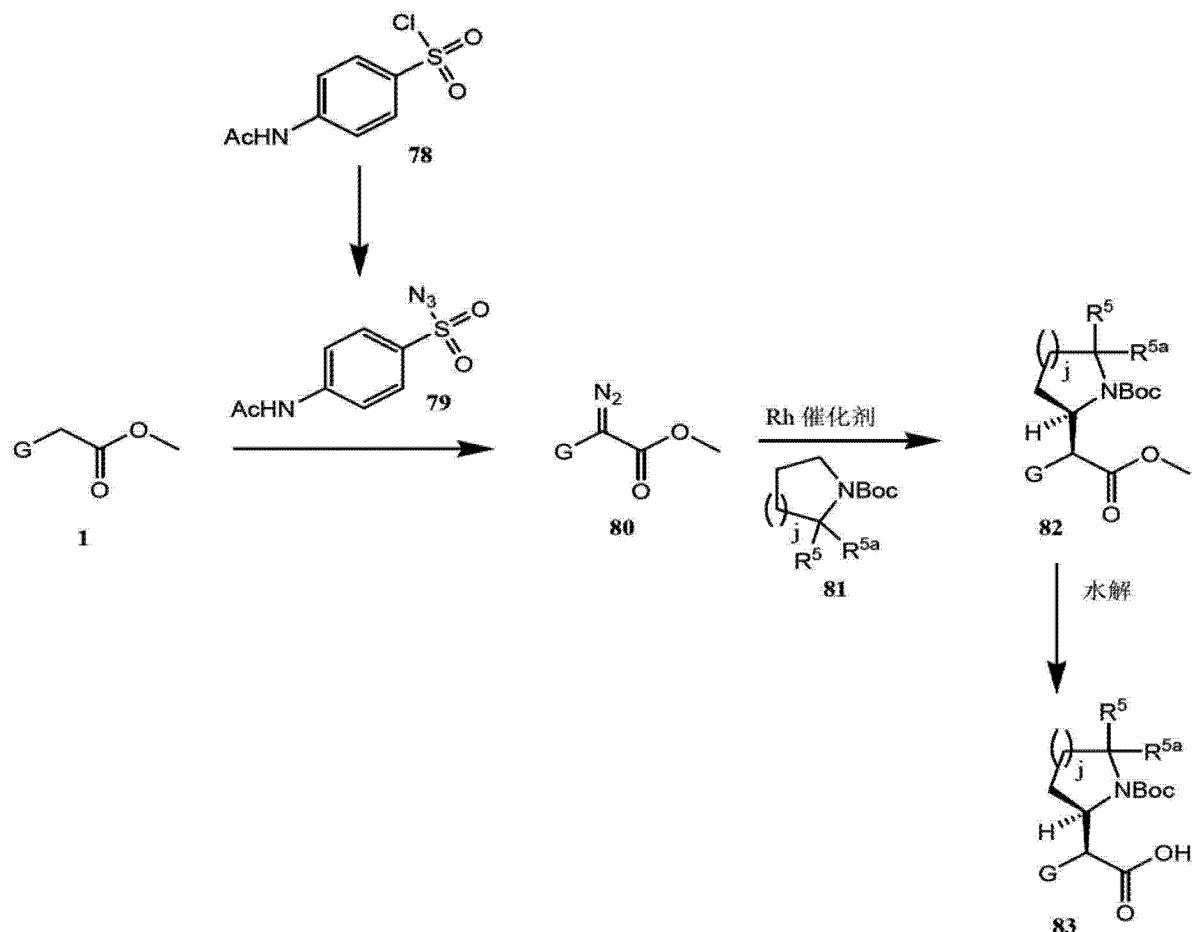
[0323] 方案 8

[0324] 方案 8 示出制备式 I 的化合物 74、75、76 和 77 (其中 R¹ 是甲基, R² 是羟基或甲氧基) 的方法。根据方案 8, 在标准条件下 (例如, POCl₃) 氯化羟基嘧啶 67 提供 4-氯嘧啶 68。用氧化剂如 m-CPBA 或过氧化氢氧化 4-氯嘧啶 68 提供 N-氧化物 69。用乙酸酐重排 N-氧化物 69, 得到中间体 70。使化合物 70 与需要的哌嗪进行反应, 以提供化合物 71。对化合物 71 进行分离 (例如, 具有手性固定相的 HPLC), 然后用碱如氢氧化锂处理使其水解, 以分别提供化合物 72 和 73。然后使化合物 72 和 73 脱保护 (例如, 用于 Boc 基团的 4N HCl/二噁烷), 接着与适当的氨基酸进行反应并任选地官能化 (例如, 还原胺化、烷基化、酰化等), 以分别提供化合物 74 和 75。

[0325] 可选择地, 可以将化合物 72 和 73 的 7-羟基用烷基化试剂如烷基卤 (例如, MeI) 在碱如 NaH 或 KOH 的存在下烷基化, 接着脱保护 (例如, 用于 Boc 基团的 4N HCl/二噁烷); 与适当的氨基酸反应并任选地官能化 (例如, 还原胺化、烷基化、酰化等), 以提供化合物 76 和 77, 其中 R² 是甲氧基。

[0326] 可选择地, 可以将化合物 71 水解 (例如, 碱如 LiOH), 然后官能化以易于分离 (例如, 4-硝基苯甲酰氯、三乙胺), 分离并水解 (例如, 碱如氢氧化锂), 以得到醇 72 和 73。

[0327]



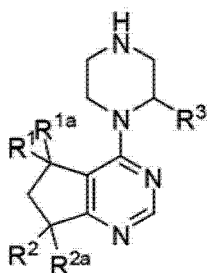
[0328] 方案 9

[0329] 方案 9 示出形成受保护的氨基酸单元 83 的方法, 所述受保护的氨基酸单元 83 的立体化学是化合物 7 中所示的另一种立体化学。可以通过以下方法将适合的酯 (例如, 化合物 1) 转化成重氮类似物 80: 在例如乙腈中, 在胺碱 (例如, DBU) 的存在下, 在 -20°C 至室温用适合的叠氮化物 (例如, 4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物, 79; 4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物本身通过以下方法获得: 用叠氮化钠, 在丙酮/水中, 于 0°C 至室温处理磺酰氯, 78) 进行处理, 以得到化合物 80。可以用适当保护且任选取代的环状胺 81, 在手性铑催化剂 (例如, $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (四 [N-[(4-十二烷基苯基)磺酰基]-(L)-脯氨酸根]二铑)) 或类似催化剂 (如 Davies, Huw ML 等人, J. Am. Chem. Soc., Vol. 118, No. 29, pp. 6897-6907 (1996) 和 Davies, Huw ML 等人, J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, No. 21, pp. 6462-6468 (2003)) 的存在下, 于 -78°C 至 100°C 的温度处理该化合物 80, 以得到化合物 82。通过改变配体、配体的立体化学或温度, 可以获得可选择的立体化学结果或对映异构体/非对映异构体过量 (参见, 例如, Davies, Huw ML 等人, J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, No. 21, pp. 6462-6468 (2003) 和其中引用的参考文献)。随后使用例如氢氧化锂, 在水性有机溶剂体系 (例如, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$) 中, 于 0°C 至室温进行水解, 得到所需的酸 83。酸 83 可以与方案 1-8 中所述的任何以哌嗪为核心的体系 (例如, 化合物 8) 偶联。

[0330] 因此, 本发明的另一方面提供了制备式 I 化合物的方法, 所述方法包括:

[0331] (a) 使式 8 化合物或其盐与式 7 化合物进行反应, 以制备式 9 化合物:

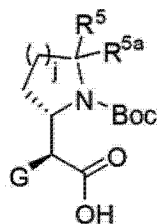
[0332]



[0333] 式 (8),

[0334] 在式 (8) 中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 和 R^3 如本申请所定义;

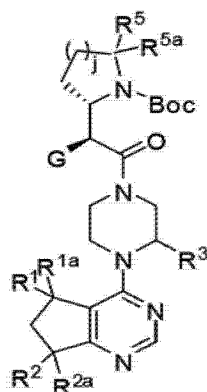
[0335]



[0336] 式 (7),

[0337] 在式 (7) 中 R^5 、 R^{5a} 和 j 如本申请中所定义;

[0338]



[0339] 式 (9),

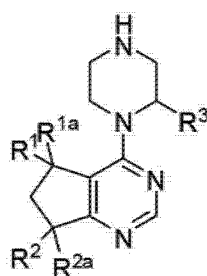
[0340] (b) 将式 9 化合物脱保护;以及

[0341] (c) 任选地将式 9 化合物官能化以制备式 I 化合物。

[0342] 因此,本发明的另一方面提供了制备式 I 化合物的方法,所述方法包括:

[0343] (a) 使式 8 化合物或其盐与式 83 化合物进行反应,以制备式 84 化合物:

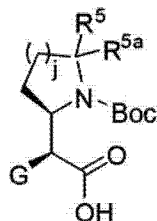
[0344]



[0345] 式 (8),

[0346] 其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 和 R^3 如本申请中所定义;

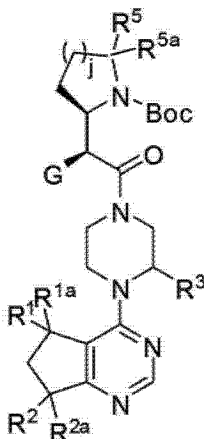
[0347]



[0348] 式 (83),

[0349] 其中 R^5 、 R^{5a} 和 j 如本申请中所定义;

[0350]



[0351] 式 (84)

[0352] (b) 将式 84 化合物脱保护;以及

[0353] (c) 任选地将式 84 化合物官能化,以制备式 I 化合物。

[0354] 在式 I 化合物的制备中,可能需要保护中间体的远端官能团(remote functionalities)(例如伯胺或仲胺等)。对这种保护的需要是不同的,这取决于远端官能团的性质和制备方法的条件。合适的氨基-保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(CBz)和 9-苄基亚甲基氧基羰基(Fmoc)。本领域技术人员容易确定这种保护的需要。对于保护基和其用途的概述,参见 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, 1991。

[0355] 分离方法

[0356] 本发明化合物可以具有一个或多个不对称中心;因此,这些化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为它们的混合物的形式制备。除非另外指明,在说明书和权利要求中对具体化合物的描述或命名意在包括单独的对映异构体和非对映异构体,以及它们的混合物、外消旋物或非消旋物。因此,本发明还包括本发明化合物的所有的该异构体(包括非对映体混合物、纯的非对映异构体和纯的对映异构体)。非对映异构体具有不同的物理性质,例如,熔点、沸点、光谱性质和反应性。

[0357] 将反应产物互相分离和/或从起始原料中分离可能是有利的。利用本领域普通技术,将各个步骤或系列步骤的所需产物分离和/或纯化(下文中称为分离)至所需均匀度。典型地,这种分离包括多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱分离。色谱分离可以包括许多方法,包括例如:反相和正相色谱;空间排阻色谱;离子交换色谱;高、中和低压液相色谱法和装置;小型分析;模拟移动床(SMB)和制备薄层色谱法或厚层色谱法,

以及小规模薄层和快速色谱技术。本领域技术人员将施用最可能的技术以实现所需分离。

[0358] 基于物理化学差异,利用本领域技术人员熟知的方法,例如色谱法和/或分级结晶,可以将非对映异构体混合物分离为其单一非对映异构体。对映异构体可以如下分离:通过与合适的旋光性化合物(例如手性助剂,例如手性醇或 Mosher's 酰氯)反应,将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体,并将单一非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映异构体。还可以使用手性 HPLC 柱分离对映异构体。

[0359] 基本不含立体异构体的单一立体异构体(例如,对映异构体)可以通过以下方法获得:使用诸如用旋光拆分剂形成非对映异构体的方法拆分外消旋混合物(Eliel, E. 和 Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。可以使用任何适合的方法将本发明手性化合物的外消旋混合物分离和拆分,包括:(1)用手性化合物形成离子型非对映异构体的盐并使用分级结晶或其它方法进行分离,(2)用手性衍生化试剂形成非对映异构体化合物,分离所述非对映异构体并转化成纯立体异构体,和(3)直接在手性条件下分离基本纯的或富集的立体异构体。参见:"Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)。

[0360] 在方法(1)中,非对映异构体盐可以由对映异构体纯的手性碱例如番木鳖碱、奎宁、麻黄碱、马钱子碱、 α -甲基- β -苯乙胺(苯丙胺)等与携带酸性官能团例如羧酸官能团和磺酸官能团的不对称化合物的反应形成。通过分级结晶或离子色谱,可以诱导分离非对映异构体盐。对于氨基化合物的旋光异构体的分离,加入手性羧酸或磺酸,例如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸,可以致使形成非对映异构体盐。

[0361] 可选择地,通过方法(2),使所要拆分的底物与手性化合物的一个对映异构体反应,形成非对映异构体对(E. 和 Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。非对映异构体化合物可以由不对称化合物与对映异构体纯的手性衍生化试剂例如薄荷基衍生物的反应而形成,然后分离非对映异构体,并水解,以产生纯的或富集的对映异构体。测定光学纯度的方法包括:在碱的存在下制备外消旋混合物的手性酯,例如薄荷基酯如(-)氯甲酸薄荷基酯,或 Mosher 酯, α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165),并分析 ^1H NMR 光谱,确定两种阻转异构的对映异构体或非对映异构体的存在情况。按照分离阻转异构的萘基-异喹啉的方法(W096/15111),通过正和反相色谱法,可以分离和拆分阻转异构化合物的稳定的非对映异构体。

[0362] 通过方法(3),可以通过色谱法使用手性固定相来分离两种对映异构体的外消旋混合物("Chiral Liquid Chromatography"(1989)W. J. Lough 编, Chapman 和 Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378)。通过区别其它手性分子(带有不对称碳原子)所使用的方法(例如旋光和圆二色性),可以区别富集的或纯对映异构体。

[0363] 本发明化合物还可以以不同的互变异构的形式存在,所有的这些形式包括在本发明范围内。例如,质子互变异构体(亦称质子迁移互变异构体(prototripic tautomer))包括通过质子的迁移而进行的相互转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重构而进行的相互转化。

[0364] 在本申请显示的结构中,如果任何具体手性原子的立体化学没有具体指出,那么考虑所有的立体异构体且包括为本发明化合物。如果立体化学用表示具体构型的实体楔形或虚线来说明,那么该立体异构体就为如此说明和定义的。

[0365] 给药和药物制剂

[0366] 本发明的化合物可以通过适合于所治疗病症的任何适宜的途径给药。合适的途径包括口服、肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、动脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)、经皮、直肠、经鼻、局部(包括口腔和舌下)、阴道、腹膜内、肺内和鼻内。

[0367] 所述化合物可以以任何适宜的给药形式给药,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴片剂等。该组合物可以含有药物制备中的常规组分,例如,稀释剂、载体、pH 调节剂、甜味剂、填充剂和其它活性剂。如果希望肠胃外给药,组合物将是无菌的且呈适于注射或输注的溶液剂或混悬剂的形式。

[0368] 典型制剂通过混合本发明化合物和载体或赋形剂而制备。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员公知的,详细描述于例如 Howard C. Ansel 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, (8th Ed. 2004); Alfonso R. Gennaro 等人, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (20th Ed. 2000); 和 Raymond C. Rowe, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (5th Ed. 2005)。所述制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂(opaque agents)、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂、稀释剂和其它已知添加剂,以提供药物(即,本发明化合物或其药物组合物)的精美外观或有助于药物产品(即,药物)的制造。

[0369] 本发明的一种实施方式包括含式 I 化合物或其立体异构体或可药用盐的药物组合物。在又一种实施方式中,本发明提供了含式 I 化合物或其立体异构体或可药用盐,以及可药用载体或赋形剂的药物组合物。

[0370] 用式 I 化合物的治疗方法

[0371] 本发明化合物可以用作预防剂或治疗剂,用于治疗通过调控或调节 AKT 蛋白激酶、酪氨酸激酶、其它丝氨酸/苏氨酸激酶和/或双重特异性激酶所介导的疾病或障碍。可以按照本发明方法治疗的 AKT 蛋白激酶介导的病症包括,但不限于,炎性、过度增生性、心血管、神经变性、妇科和皮肤疾病和障碍。

[0372] 在一种实施方式中,所述药物组合物用于治疗过度增生性障碍,包括下列类型的癌症:(1) 心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;(2) 肺:支气管癌(鳞状细胞癌、未分化的小细胞癌、未分化的大细胞癌、腺癌)、蜂窝状(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌;(3) 胃肠:食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管(ductal)腺癌、胰岛瘤、胰升血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波斯肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、纤维神经瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);(4) 泌尿生殖道:肾脏(腺癌、胚胎性癌肉瘤[韦母氏瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、转移细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、

脂肪瘤) ; (5) 肝脏 : 肝癌 (肝细胞癌) 、肝胆管型肝癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞性的腺瘤、血管瘤 ; (6) 骨骼 : 骨源性肉瘤 (骨肉瘤) 、纤维肉瘤、恶性的纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤 (网状细胞肉瘤) 、多重骨髓瘤、恶性的巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤 (骨软骨性外生骨疣) 、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨黏液样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤 ; (7) 神经体系 : 头骨 (骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、畸形性骨炎) 、脑膜 (脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病) 、脑 (星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、胚组织瘤 [松果体瘤] 、多形性恶性胶质瘤、少突神经胶质细胞瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤) 、脊髓纤维神经瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤) ; (8) 妇科疾病 : 子宫 (子宫内膜癌) 、宫颈 (宫颈癌、肿瘤前子宫颈非典型增生) 、卵巢 (卵巢癌 [浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌] 、粒膜 - 膜的细胞肿瘤、卵巢塞莱二氏细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤) 、外阴 (鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤) 、阴道 (透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤 (胚胎性横纹肌肉瘤) 、输卵管 (癌) ; (9) 血液 : 血液 (骨髓性白血病 [急性和慢性] 、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓组织增生性疾病、多重骨髓瘤、脊髓发育不良综合症) 、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤 [恶性淋巴瘤] ; (10) 皮肤 : 晚期黑素瘤、恶性黑素瘤、皮肤基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波斯肉瘤、结构不良型痣 (molesdysplastic nevi) 、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣 ; (11) 肾上腺 : 神经母细胞瘤 ; (12) 乳腺 : 转移性的乳腺癌 ; 乳腺腺癌 ; (13) 结肠 ; (14) 口腔 ; (15) 毛细胞白血病 ; (16) 头和颈 ; (17) 及其它, 包括难治疗的转移性疾病 ; 卡波济氏肉瘤 ; Bannayan-Zonana 综合症 ; 和考登病 (Cowden disease) 或 Lhermitte-Duclos 病, 及其它种类的过度增生性障碍。

[0373] 本发明的化合物和方法也可以用于治疗下列疾病和病症 : 例如类风湿性关节炎、骨关节炎、节段性回肠炎、血管纤维瘤、眼睛疾病 (例如视网膜血管再生、糖尿病性视网膜病、年龄相关的黄斑变性、黄斑变性等) 、多发性脑硬化、肥胖症、再狭窄、自身免疫疾病、过敏、哮喘、子宫内膜异位、动脉粥样硬化、静脉移植狭窄、迫位吻合修复移植狭窄、前列腺增生、慢性阻塞性肺病、牛皮癣、由于组织修复而造成的神经损伤抑制、瘢痕组织形成 (可以帮助创伤愈合) 、多发性脑硬化、炎性疾病肠病、感染、尤其是细菌、病毒、逆转录病毒或寄生虫感染 (通过增加细胞凋亡) 、肺病、瘤、帕金森氏症、移植排斥 (免疫抑制剂) 、脓毒性休克等。

[0374] 因此, 本发明的另一个方面提供了治疗哺乳动物中 AKT 蛋白激酶介导的疾病或医学病症的方法, 包括向所述哺乳动物以有效治疗或预防所述障碍的量给药一种或多种式 I 化合物或其可药用盐或前药。

[0375] 在癌的情况下, 有效量的药物可以减少癌细胞数目 ; 降低肿瘤大小 ; 抑制 (即在某种程度上减缓, 优选终止) 癌细胞浸透到周围器官中 ; 抑制 (即在某种程度上减缓, 优选终止) 肿瘤转移 ; 在某种程度上抑制肿瘤生长 ; 和 / 或在某种程度上减轻与癌相关的一种或多种症状。为了达到药物可以防止生长和 / 或将已存在的癌细胞杀死的程度, 其可以具有细胞生长抑制性和 / 或细胞毒性。对于癌症治疗, 可以例如通过评价疾病进展的时间 (TTP) 和 / 或测定应答率 (RR) 来测量其效果。

[0376] 满足该要求的式 I 化合物的量将根据许多因素而变化, 例如具体化合物、病症和其严重程度、需要治疗的哺乳动物的特性 (例如体重) , 然而, 通常可以由本领域技术人员

来确定。

[0377] 本发明还提供了式 I 化合物,其用于治疗 AKT 蛋白激酶介导的病症。

[0378] 本发明的另一个方面是式 I 化合物在药物制备中的用途,所述药物用于治疗,例如用于治疗或预防 AKT 蛋白激酶介导的病症。

[0379] 组合治疗

[0380] 本发明化合物和其立体异构体和可药用盐可以单独使用或与其它治疗剂组合使用,以用于治疗。在一种实施方式中,本发明化合物可以单独使用或与化学治疗剂组合使用。本发明化合物可以与一种或多种另外的药物(例如,通过不同的作用机理起作用的抗炎化合物)组合使用。所述药物组合制剂或给药方案的第二化合物优选的是对本发明化合物具有补充活性,使得它们互相不造成不利影响。这些分子在组合中以对于预期目的有效的量适合地存在。所述化合物可以在单一药物组合中一起给药,或者分开给药,当分开给药时,可以同时给药,或者以任何次序顺序给药。该顺序给药可以在时间上接近或在时间上远离。

[0381] 化学治疗剂的实例包括埃洛替尼(Erlotinib)(**TARCEVA**[®], Genentech, Inc./OSI Pharm.)、曲妥单抗(**HERCEPTIN**[®], Genentech, Inc.);贝伐单抗(**AVASTIN**[®], Genentech, Inc.);美罗华(**RITUXAN**[®], Genentech, Inc./Biogen Idec, Inc.)、硼替佐米(Bortezomib)(**VELCADE**[®], Millennium Pharm.)、氟维司群(**FASLODEX**[®], AstraZeneca)、舒尼替尼(sutent)(SU11248, Pfizer)、来曲唑(**FEMARA**[®], Novartis)、甲磺酸伊马替尼(**GLEEVEC**[®], Novartis)、PTK787/ZK222584(Novartis)、奥沙利铂(**Eloxatin**[®], Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、亚叶酸、雷帕霉素(Sirolimus, **RAPAMUNE**[®], Wyeth)、拉帕替尼(lapatinib)(GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(lonafarnib)(SCH66336)、索拉非尼(sorafenib)(BAY43-9006, Bayer Labs)和吉非替尼(Gefitinib)(**IRESSA**[®], AstraZeneca)、AG1478、AG1571(SU5271;Sugen)、烷基化剂如硫替派和**CYTOXAN**[®]环磷酰胺(**CYTOXAN**[®] cyclophosphamide)、**ADRIAMYCIN**[®](多柔比星)、**TAXOL**[®](紫杉醇; Bristol-Myers Squibb, Princeton, N. J.)、**ABRAXANE**[®](不含克列莫佛(Cremophor)) 和**TAXOTERE**[®](多西紫杉醇(doxetaxel); Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)。

[0382] 制品

[0383] 在本发明的另一种实施方式中,提供了含可用于治疗上述障碍的材料的制品或“试剂盒”。在一种实施方式中,试剂盒包含容器,该容器包含本发明的化合物。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、泡罩包装等。容器可以由各种材料例如玻璃或塑料形成。容器可以容纳对于治疗病症有效的本发明化合物或其制剂,并且可以具有无菌的入口(例如,容器可以是静脉内溶液袋或具有可以用皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。

[0384] 试剂盒还可以在容器上或与容器相关地包含标签或包装说明书。在一种实施方式

中,标签或包装说明书注明包含本发明化合物的组合物可用于治疗例如 AKT 激酶介导的病症。标签或包装说明书还可以注明组合物可用于治疗其它障碍。

[0385] 在某些实施方式中,试剂盒适于递送固体口服形式的本发明化合物,例如片剂或胶囊剂。优选的是,这种试剂盒包含许多单位剂量。这种试剂盒可以包含卡片,其上面标明了与它们的预期用途有关的剂量。这种试剂盒的实例是“泡罩包装”。泡罩包装在包装工业中为大家所熟知,并且广泛地用于包装药物单位剂型。如果需要的话,可以提供记忆辅助工具,例如,以数字、字母或其它标志形式,或用日程表,在可给药剂量的治疗日程中标明天数。

[0386] 按照另一种实施方式,试剂盒可以包括 (a) 第一容器,其中含有本发明化合物;和 (b) 第二容器,其中含有第二药物制剂,其中第二药物制剂包括可用于治疗 AKT 激酶介导障碍的第二化合物。可选择地,或另外地,试剂盒还可以包含第三容器,其包含可药用的缓冲液例如抑菌注射用水 (BWF1)、磷酸盐缓冲盐水、林格溶液和葡萄糖溶液。其还可以包含其它合乎需要的材料(从商品和使用者观点来说),包含其它缓冲液、稀释剂、过滤器、针和注射器。

[0387] 试剂盒还可以包含给药本发明化合物和第二药物制剂(如果存在的话)的指示。例如,如果试剂盒包含第一组合物(包含本发明化合物)和第二药物制剂,则试剂盒还可以包含向需要的患者同时、顺序或分开给药第一和第二药物组合物的指示。

[0388] 在其中试剂盒包含本发明组合物和第二治疗剂的某些其它实施方式中,试剂盒可以包含用于容纳单独组合物的容器,例如分离的瓶或分离的薄箔包装,然而,单独的组合物也可以包含在单一未分离的容器之内。在某些实施方式中,试剂盒包含给药单独组分的说明书。当单独组分优选以不同剂型(例如口服和肠胃外)给药时,以不同的剂量间隔给药时,或当处方医师希望对所述组合的单个组分进行滴定时,试剂盒形式是特别有利的。

[0389] 因此,本发明的又一方面提供了用于治疗 Akt 激酶介导的障碍或疾病的试剂盒,其中所述试剂盒包含:a) 第一药物组合物,其包含本发明化合物或其可药用盐;和 b) 使用说明书。

[0390] 在某些实施方式中,试剂盒还包含:(c) 第二药物组合物,其中第二药物组合物包含适于治疗 Akt 激酶介导的障碍或疾病的第二化合物。在包含第二药物组合物的某些实施方式中,试剂盒进一步包含说明书,用于说明向需要的患者同时、顺序或分开给药所述第一和第二药物组合物。在某些实施方式中,所述第一和第二药物组合物包含在分开的容器中。在其它实施方式中,所述第一和第二药物组合物包含在相同容器中。

[0391] 尽管首先式 I 化合物具有作为哺乳动物治疗剂的价值,但它们还可用于(根据需要)控制 AKT 蛋白激酶、酪氨酸激酶、其它丝氨酸/苏氨酸激酶和/或双重特异性激酶。因此,它们可用作药理学标准品,用于开发新的生物试验和寻找新的药理学试剂。

[0392] 可在体外、体内或在细胞系中测试本发明化合物对于 AKT 蛋白激酶、酪氨酸激酶、其它丝氨酸/苏氨酸激酶和/或双重特异性激酶的活性。体外测试包括测定抑制激酶活性的测试。交替性体外测试可定量抑制剂与激酶结合的能力,并且可以通过在结合之前放射性标记抑制剂、分离抑制剂/激酶复合物以及测定结合的放射性标记的量来测量,或通过运行竞争性实验(其中用已知的放射性配体培养新的抑制剂)来测量。这些以及其它用于体外和细胞培养的测试对于本领域技术人员是公知的。

[0393] 尽管已经在某种程度上详细地描述和说明了本发明,但应当理解,仅仅通过举例完成了本公开,在不背离下文所要求的本发明的主旨和范围的情况下,本领域技术人员可以借助于各个部分的组合和排列作出许多变化。

[0394] 生物学实施例

[0395] AKT-1 激酶测试

[0396] 本发明描述的化合物的活性可用以下激酶测试来确定,所述测试使用市售 IMAP 试剂盒通过荧光偏振 (fluorescence polarization) 来测量全长人重组活性 AKT-1 对荧光标记的肽进行的磷酸化。

[0397] 测试物质获自 IMAP AKT Assay Bulk Kit(产品编号 R8059, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)。试剂盒物质包括 IMAP 反应缓冲液 (5×)。稀释的 1×IMAP 反应缓冲液含有 10mM Tris-HCl (pH7.2)、10mM MgCl₂、0.1%BSA 和 0.05%NaN₃。在即将使用前常规地添加 DTT 至 1mM 的最终浓度。还包括 IMAP 结合缓冲液 (5×) 和 IMAP 结合试剂。将结合溶液制备成 IMAP 结合试剂在 1×IMAP 结合缓冲液中的 1:400 稀释液。

[0398] 荧光标记的 AKT 底物 (Crosstide) 具有序列 (F1)-GRPRTSSFAEG。将 20 μM 储备溶液在 1×IMAP 反应缓冲液中配制。

[0399] 所使用的板包括用于化合物稀释和制备化合物-ATP 混合物的 Costar3657 (由聚丙烯制成的 382 孔并具有白色 V 形底)。测试板为 Packard ProxyPlate™-384F。

[0400] 所使用的 AKT-1 从用 PDK1 和 MAP 激酶 2 激活的全长人重组 AKT-1 来制备。

[0401] 为了进行测试,制备化合物于二甲基亚砜 (“DMSO”) 中的 10mM 储备溶液。将储备溶液和对照化合物连续稀释 (1:2, 九次) 在 DMSO (10 μL 化合物 + 10 μL DMSO) 中, 得到遍及期望剂量范围的 50× 稀释系列。接着, 将化合物于 DMSO 中的 2.1 μL 等分液转移至 Costar3657 板 (含有 50 μL 10.4 μM ATP 于含有 1mM DTT 的 1×IMAP 反应缓冲液中的溶液)。充分混合后, 将 2.5 μL 等分液转移至 ProxyPlate™-384F 板。

[0402] 通过加入 2.5 μL 含有 200nM 荧光标记的肽底物和 4nM AKT-1 的等分溶液来开始测试。将板以 1000g 离心 1 分钟, 然后在环境温度孵育 60 分钟。然后通过加入 15 μL 结合溶液来淬灭反应, 再次离心, 在环境温度再孵育 30 分钟, 然后在所配置的 Victor1420Multilabel HTS 计数器上读取, 从而测量荧光偏振。

[0403] 在上述测试中, 对实施例 1-100 的化合物进行测试, 发现具有小于 1 μM 的 IC₅₀。

[0404] 在上述测试中, 对实施例 1-141 的化合物进行测试, 发现具有小于 1 μM 的 IC₅₀。

[0405] 制备实施例

[0406] 为了说明本发明, 包含了下列实施例。然而, 应该理解, 这些实施例不是限制本发明的, 而仅仅提出实践本发明的方法。本领域技术人员可以认识到, 可以容易地修改所描述的化学反应, 以制备许多其它的本发明化合物, 并且认为制备本发明化合物的其它方法在本发明范围之内。例如, 利用对本领域技术人员显而易见的改进, 可以成功地进行未举例说明的本发明化合物的合成, 例如, 通过恰当地保护干扰基团, 通过使用本领域已知的其它合适试剂 (不是所描述的那些试剂), 和 / 或通过进行反应条件的常规改进。或者, 认为本申请公开的或本领域已知的其它反应对于制备本发明的其它化合物具有实用性。

[0407] 在如下所述实施例中, 除非另有陈述, 所有的温度以摄氏温度列出。试剂是从商品供应商如 Sigma-Aldrich、Alfa Aesar 或 TCI 购买的, 并且未经进一步纯化即使用, 除非另

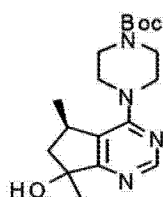
有陈述。四氢呋喃 (“THF”)、二氯甲烷 (“DCM”)、甲苯和二噁烷是从 Aldrich 购买的,在可靠的密封瓶中,并且按原样使用。

[0408] 下面列出的反应一般在氮或氩气的正压下或用干燥管(除非另有说明)在无水溶剂中进行,反应烧瓶通常配备橡胶隔片,用于通过针筒引入底物(substrate)和试剂。玻璃器皿是烘干的和/或加热干燥的。

[0409] ^1H NMR 光谱是在 Varian 仪器(在 400MHz 运转)上记录的。 ^1H -NMR 光谱是以 CDCl_3 、 CD_3OD 、 D_2O 或 d_6 -DMSO 溶液获得的(以 ppm 报道),使用四甲基硅烷(0.00ppm)或残余溶剂(CDCl_3 : 7.25ppm; CD_3OD : 3.31ppm; D_2O : 4.79ppm; d_6 -DMSO : 2.50ppm)作为参考标准。当报道峰值多重性时,使用下列缩写:s(单峰),d(双峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰),br(宽峰),dd(双二重峰),dt(双三重峰)。偶合常数(当给出时)是以赫兹(Hz)报道。

[0410] 实施例 A

[0411]

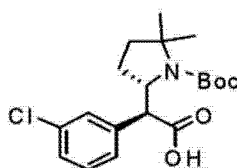


[0412] 4-((5R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0413] 在 -78°C 将 (R)-4-(5-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(40mg, 0.120mmol; 参见实施例 3, 步骤 8) 在 THF(4mL) 中的溶液添加至甲基锂在乙醚(0.088mL, 0.132mmol) 中的 1.5M 溶液中。将所得的混合物在 -78°C 搅拌 1 小时并用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。用 EtOAc 萃取水层(2X)。将有机层干燥(MgSO_4)并浓缩。通过二氧化硅柱(5.0g)纯化(用 EtOAc 洗脱)残留物,得到作为固体的 4-((5R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(29mg, 69%)。LCMS (APCI+) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 349.1; 保留时间: 2.49 分钟。

[0414] 实施例 B

[0415]



[0416] (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(3-氯苯基)乙酸

[0417] 步骤 1: 在 N_2 下的 1000mL 烧瓶中, 将 2-(3-氯苯基)乙酸(3.50g, 20.51mmol)添加至无水 THF(300mL)中, 并将内容物冷却至 0°C 。向搅拌的溶液添加 DIEA(3.93mL, 22.6mmol), 接着分批添加三甲基乙酰氯(2.60g, 21.5mmol)。在分开的烧瓶中, 在 N_2 下将 (R)-4-苄基哌嗪-2-酮(3.82g, 21.5mmol)添加至无水 THF(75mL)中并冷却至 -78°C 。向该冷的搅拌着的溶液中添加 n-BuLi(8.21mL, 20.5mmol), 并将整个内容物在 -78°C 搅拌 30 分钟。然后在 0°C 将该溶液缓慢添加至混合酸酐中。将反应搅拌 2 小

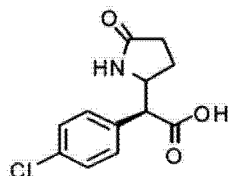
时并通过 TLC(25% 乙酸乙酯 / 己烷, KMnO_4 染色) 确认完成。将反应用水 (250mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (250mL) 稀释。将各层分开, 并将有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且浓缩成油状物。使用快速色谱法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷至 25% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化该油状物, 得到 (R)-4-苄基-3-(2-(3-氯苯基) 乙酰基) 咪唑烷-2-酮 (1.99g, 6.03mmol, 29.4% 收率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 7.37-7.20(m, 7H), 7.14(d, $J=6.64\text{Hz}$, 2H), 4.73-4.64(m, 1H), 4.28(dd, $J_1=16.00\text{Hz}$, $J_2=33.97\text{Hz}$, 2H), 4.22-4.16(m, 2H), 3.27(dd, $J_1=3.12\text{Hz}$, $J_2=13.27\text{Hz}$, 1H), 2.77(dd, $J_1=9.37\text{Hz}$, $J_2=13.27\text{Hz}$, 1H)。

[0418] 步骤 2: 将 (R)-4-苄基-3-(2-(3-氯苯基) 乙酰基) 咪唑烷-2-酮 (0.975g, 2.96mmol) 在无水 DCM(125mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 并加入 TiCl_4 (3.10mL, 3.10mmol)。向该搅拌着的冷溶液添加 DIEA (0.566mL, 3.25mmol), 持续 15 分钟。将 5-甲氧基-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.881g, 3.84mmol) 在 DCM(20mL) 中的溶液添加至该冷混合物中。将该反应在 -78°C 搅拌 15 分钟, 然后升温至 -10°C (冰 / 丙酮) 并搅拌 3 小时。用 NH_4Cl 淬灭反应, 用 DCM(50mL)、水 (50mL) 稀释, 并将各层分开。用 DCM(25mL) 萃取水层, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩成油状物。TLC(10% 乙酸乙酯 / 己烷) 在 $R_f \sim 0.2$ 处示出希望的产物。使用快速色谱法 (5% 乙酸乙酯 / 己烷-10% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 得到 (S)-5-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代咪唑烷-3-基)-1-(3-氯苯基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.98g, 1.86mmol, 62.9% 收率)。HPLC, 254nm, 100% 纯度, 保留时间 = 3.86 分钟。

[0419] 步骤 3: 将 30% H_2O_2 (0.447mL, 4.65mmol) 添加至 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.156g, 3.72mmol) 在 THF/ 水 (75mL; 2:1) 中的溶液, 并将该溶液在室温搅拌 10 分钟。将该溶液冷却至 0°C 并用 THF (15mL) 中的 (S)-5-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代咪唑烷-3-基)-1-(3-氯苯基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.98g, 1.9mmol) 处理。然后将该混合物在 0°C 搅拌 2 小时, 接着使其升温至室温并搅拌过夜。将该反应混合物冷却至 0°C , 用 1M Na_2SO_3 (10mL) 处理并搅拌 10 分钟。然后将该反应混合物升温至室温并搅拌 10 分钟。将反应混合物浓缩, 用乙酸乙酯 (2X50mL) 萃取。将水溶液部分用 $\text{HSO}_4(\text{s})$ 酸化至约 1 至约 2 的 pH, 用 DCM/MeOH (3X100mL; 10:1) 萃取并浓缩, 得到 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(3-氯苯基) 乙酸 (0.330g, 0.897mmol, 48.2% 收率)。LC/MS, 保留时间 = 3.59 分钟, (APCI+) $m/z=284$ [$\text{M}+\text{H}$, -100amu, (boc)]。

[0420] 实施例 C

[0421]

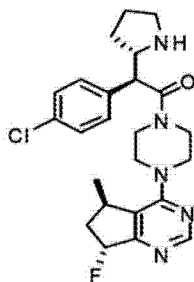


[0422] (2S)-2-(4-氯苯基)-2-(5-氧代吡咯烷-2-基) 乙酸

[0423] 可以使用 5-甲氧基-2-吡咯烷酮 (可商购自供应商如 TRC Biomedical Research Chemicals of North York, Ontario, Canada) 如实施例 B 中所述制备 (2S)-2-(4-氯苯基)-2-(5-氧代吡咯烷-2-基) 乙酸。

[0424] 实施例 1

[0425]



[0426] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮

[0427] 步骤1: 将4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.843g, 2.521mmol)溶解在二氯甲烷(40mL)中并冷却至 -20°C 。用DAST(0.9992mL, 7.562mmol)处理该溶液并在 -20°C 搅拌100分钟。3小时之后,用冰淬灭反应,然后升温至环境温度。分离混合物。用二氯甲烷(2X)萃取水相(pH为约1),并将合并的有机物用6%NaHCO₃(2X)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩成深色油状物(0.91g)。在SiO₂(Biotage40S,装填有洗脱液)上对该物质进行色谱分离并用2:1己烷/乙酸乙酯(“EtOAc”)洗脱。干净地回收希望的4-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.6138g, 72%)。将4-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.6138g, 1.825mmol)溶解在二噁烷(5mL)中并冷却至 0°C 。滴加HCl在二噁烷(11.40mL, 45.61mmol; 4M)中的溶液,然后使反应混合物升温至环境温度,同时搅拌60小时。将反应混合物真空浓缩,再次悬浮在MeOH中并再次浓缩(3X)。将残留物溶解在MeOH(3.7mL)中并滴加至含乙醚(100mL)的快速搅拌的烧瓶中。将固体在氮气氛下过滤,用乙醚洗涤并在氮气下干燥,得到作为固体的(5R,7R)-7-氟-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐(539mg, 96%)。LC/MS(APCI)⁺m/z237.2。

[0428] 步骤2: 在甲苯(100mL)中混合2-(4-氯苯基)乙酸(20.00g, 117.2mmol)和(R)-4-苄基哌嗪-2-酮(10.39g, 58.62mmol)。添加三乙胺(32.68mL, 234.5mmol),并将溶液加热至 80°C 。滴加新戊酰氯(14.42mL, 117.2mmol)在甲苯(25mL)中的溶液。在添加后,将混合物加热回流16小时。将反应混合物冷却,用2N HCl(2X)、水、5%Na₂CO₃(2X)、饱和NaCl洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩成固体(约10g)。在SiO₂上用4:1己烷/乙酸乙酯洗脱对粗固体进行色谱分离。回收作为固体的(R)-4-苄基-3-(2-(4-氯苯基)乙酰基)哌嗪-2-酮(15.4g, 80%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.34-7.26(m, 7H), 7.16-7.11(m, 2H), 4.71-4.64(m, 1H), 4.35-4.16(m, 4H), 3.26(dd, J₁=2.9, J₂=13.2, 1H), 2.76(dd, J₁=9.3, J₂=13.2, 1H)。

[0429] 步骤3: 将2-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(12.33g, 66.57mmol)溶解在Et₂O(60mL)中并冷却至 -78°C 。用DIBAL-H(45.27mL, 67.90mmol) [1.5M, 在甲苯中]滴加处理该悬浮液,并将混合物在 -78°C 搅拌2小时。用浴使混合物升温至环境温度并搅拌过夜。通过添加对甲苯磺酸水合物(0.075g)在MeOH(75mL)中的溶液淬灭反应。将混合物在环境温度搅拌16小时。将白色悬浮液真空浓缩成白色固体。将该白色固体再次悬浮在Rochelle's

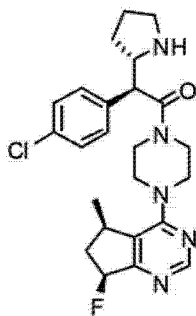
盐 (0.5N) 和乙酸乙酯的混合物中。将各层分开,并用二氯甲烷洗涤水层两遍。将合并的有机层用饱和 NaCl 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到油状物。将氯化钛 (IV) 溶液 (10.007mL, 10.007mmol) [1M, 在甲苯中] 冷却至 0°C , 并用溶解在二氯甲烷 (20mL) 中的 (R)-4-苄基-3-(2-(4-氯苯基)乙酰基)-咪唑烷-2-酮 (3.000g, 9.0970mmol) 溶液处理。5 分钟之后,添加二异丙基乙基胺 (1.7430mL, 10.007mmol)。将所得的溶液在 0°C 搅拌 1 小时,然后冷却至 -20°C 。添加溶解在二氯甲烷 (20mL) 中的 2-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (2.5549g, 13.646mmol) 溶液,并将混合物在 -20°C 搅拌 75 分钟。将混合物用饱和 NH_4Cl (约 100mL) 淬灭并用水稀释,以溶解固体。在分离后,用二氯甲烷 (3X) 洗涤水层。将合并的有机物用水 (2X) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。在 SiO_2 上用 8:1 己烷/乙酸乙酯洗脱对回收的油状物进行色谱分离。回收作为粘性泡沫的 (S)-2-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代咪唑烷-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.8g, 40%)。MS(APCI+) [M+Na] 521.1。

[0430] 步骤 4:将氢氧化锂水合物 (0.04709g, 1.122mmol) 添加至 THF/水 (3:1, 19mL) 溶液中并搅拌至溶解。将混合物冷却至 0°C 并用 30% 过氧化氢 (0.2314mL, 2.244mmol) 处理并搅拌 10 分钟。添加 (S)-2-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代咪唑烷-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.280g, 0.5611mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。将反应混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。薄层色谱 (“TLC”) 显示出没有很大进展。因此,使反应混合物升温至环境温度并搅拌过夜。通过添加 1.5M Na_2SO_3 (1mL) 淬灭反应并搅拌 15 分钟。将反应混合物用 Et_2O 稀释并分离。用 Et_2O 洗涤 (2X) 水溶液部分,然后用 3N HCl 调节 pH 为 1。用乙酸乙酯萃取水溶液部分 (3X)。将合并的有机层用水 (2X)、饱和 NaCl 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩成缓慢固化的粘稠的油 (0.15g, 81%)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

[0431] 步骤 5:使 (5R, 7R)-7-氟-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 咪啉二盐酸盐 (0.050g, 0.16mmol) 与 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸 (0.055g, 0.16mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中混合。添加二异丙基乙基胺 (0.1mL, 0.57mmol) 和 HBTU (0.061g, 0.16mmol), 并将混合物在环境温度搅拌 1 小时。通过真空浓缩除去溶剂,并通过柱色谱法在 SiO_2 上用 2:1 的己烷/乙酸乙酯洗脱纯化残留物。将产物溶解在二噁烷 (1mL) 中并用 4M HCl 在二噁烷 (2mL) 中的溶液进行处理。在环境温度搅拌 2 小时之后,将混合物真空浓缩,得到 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 咪啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮盐酸盐 (0.060g, 81% 收率)。MS(APCI+) [M+H] 458.2。

[0432] 实施例 2

[0433]



[0434] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮

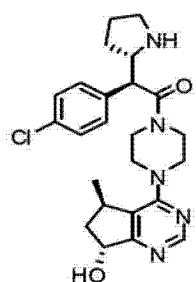
[0435] 步骤1: 将 4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.190g, 3.558mmol) 溶解在二氯甲烷 (55mL) 中并冷却至 -20° C。将该溶液用 DAST (1.410mL, 10.68mmol) 处理并在 -20° C 搅拌 1 小时。用冰淬灭反应, 然后升温至环境温度。用饱和 NH₄Cl 稀释混合物并分离。用二氯甲烷 (2X) 萃取水相, 并将合并的有机物经 Na₂SO₄ 干燥且浓缩成油状物。在 SiO₂ (Biotage40S, 装填有二氯甲烷) 上对该油状物进行色谱分离, 然后用 2.5% MeOH/DCM 洗脱, 再用 3.5% MeOH/DCM 洗脱。将混合级分 (fractions) 浓缩, 并在 SiO₂ (Biotage40S, 装填有 DCM) 上对该物质再次进行色谱分离, 并用 2 己烷/EtOAc 洗脱。收集作为油的产物, 得到 4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.725g, 61%)。LCMS (APCI+) m/z 337.0 [M+H]⁺; Rf 3.13min。

[0436] 步骤2: 将 4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.725g, 2.155mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 中并冷却至 0° C。滴加 HCl 在二氯甲烷 (13.47mL, 53.88mmol; 4M) 中的溶液。使反应混合物升温至环境温度并搅拌 16 小时。在约 8 小时后形成白色沉淀物。将反应混合物真空浓缩, 再次悬浮在 MeOH 中, 并再次浓缩 (3X)。将残留物溶解在 MeOH (约 2 至 3mL) 中并滴加至含乙醚 (80mL) 的快速搅拌的烧瓶。将白色固体在氮气氛下过滤并在氮气下干燥, 得到作为白色固体的 (5R,7S)-7-氟-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐 (555mg, 83%)。LCMS (ESI+) m/z 237.2 [M+H]⁺; Rf: 1.70min。

[0437] 步骤3: 根据对实施例 1 所述的操作, 使用 (5R,7S)-7-氟-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐制备 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮二盐酸盐 (0.66g, 89%)。MS (APCI+) [M+H] 458.2

[0438] 实施例 3

[0439]



[0440] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮

[0441] 步骤1: 使用干冰-异丙醇浴将在 EtOAc(900mL) 中的蒲勒烯酸乙酯 (130g, 662mmol) 冷却至 -78° C。对该混合物进行臭氧分解, 直到反应混合物在颜色上变为紫色。在该点, 停止臭氧发生, 并将反应混合物从干冰浴移开。鼓泡氧气通过反应混合物, 直到反应混合物变为黄色。在真空下浓缩反应混合物, 并将所得的残留物溶解在冰乙酸 (400mL) 中。将溶液冷却至 0° C, 并历经 30 分钟分批添加 Zn 粉 (65g, 993mmol)。然后将反应混合物搅拌 2 小时, 在该点通过硅藻土 (Celite) 垫过滤反应混合物以除去锌粉。将乙酸用 NaOH 和 NaHCO₃ 水溶液中和至 pH7 并用乙醚 (3X800mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到作为褐色液体的 (2R)-2-甲基-5-氧代环戊烷羧酸乙酯 (107g, 95%)。

[0442] 步骤2: 将乙酸铵 (240.03g, 3113.9mmol) 添加至 (R)-2-甲基-5-氧代环戊烷羧酸乙酯 (106.0g, 622.78mmol) 在 MeOH(1.2L) 中的溶液。将反应混合物在氮气下于室温搅拌 20 小时, 之后通过 TLC 和 HPLC 确认反应完成。浓缩反应混合物以除去 MeOH。将所得的残留物溶解在 DCM 中, 用 H₂O 洗涤两遍, 用盐水洗涤一遍, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到作为橙色油状的 (R)-2-氨基-5-甲基环戊-1-烯羧酸乙酯 (102g, 97% 收率)。LC/MS(APCI+) m/z170 [M+H]⁺。

[0443] 步骤3: 将在甲酰胺 (303.456mL, 7640.19mmol) 中含 (R)-2-氨基-5-甲基环戊-1-烯羧酸乙酯 (161.61g, 955.024mmol) 和甲酸铵 (90.3298g, 1432.54mmol) 的溶液加热至 150° C 的内温并搅拌 17 小时。将反应混合物冷却, 并转移至 2L 单颈烧瓶 (single necked flask)。然后通过高真空蒸馏除去过量的甲脒。一旦甲脒停止馏出, 将在蒸馏锅中剩余的油溶解在 DCM 中并用盐水 (3X200mL) 洗涤。用 DCM 萃取合并的水洗涤液。将合并的有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将所得的油溶解在最少量的 DCM 中, 并使用分液漏斗将该溶液添加至搅拌的乙醚溶液 (约 5 体积的乙醚对 DCM 溶液), 形成一些沉淀物。通过中等熔结漏斗 (medium frit funnel) 用乙醚洗涤过滤除去该沉淀物, 并丢弃。浓缩滤液, 再重复两遍从乙醚研磨, 然后在高真空管线上干燥, 得到作为糊状固体的 (R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇 (93.225g, 65.00% 收率)。LC/MS(APCI-) m/z149.2。

[0444] 步骤4: 将纯的 POCl₃ (463.9mL, 5067mmol) 通过添加漏斗 (addition funnel) 缓慢添加至 (R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇 (152.2g, 1013mmol) 在 DCE(1.2L) 中的 0° C 溶液中。在添加完成后, 反应混合物升温至室温, 然后加热至回流并搅拌 70 分钟。通过 HPLC 确认反应完成。将反应混合物冷却至室温, 分 4 部分如下淬灭过量 POCl₃: 将反应混合物转移至分液漏斗并滴入在冰浴中冷却的含冰和饱和 NaHCO₃ 溶液的烧杯中。一旦每个部分的反应混合物加入完成, 将淬灭的混合物搅拌 30 分钟, 以确保在转移至分液漏斗中之前 POCl₃ 完全消除。将混合物转移至分液漏斗, 并用 DCM 萃取两遍。将合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。在硅胶上如下纯化粗产物: 将硅胶 (1kg) 在 9:1 己烷: 乙酸乙酯中成浆到 3L 熔结漏斗上 (在真空下沉降硅胶, 顶部有沙)。用 DCM/己烷混合物装填粗产物, 使用 1L 侧口烧瓶在真空下洗脱化合物。高 R_f 副产物首先洗脱, 然后是作为油状的 (R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (104.4g, 61.09% 收率)。将三

乙胺 (93.0mL, 534mmol) 和哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (34.8g, 187mmol) 添加至 (R)-4-氯-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (30.0g, 178mmol) 在 n-BuOH (250mL) 中的溶液。将反应混合物在氮气下加热至回流并搅拌过夜 (17 小时), 之后在旋转蒸发器上浓缩。将所得的油状物溶解在 DCM 中, 用 H₂O 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。在硅胶上, 首先用 2:1 己烷: 乙酸乙酯洗脱, 直到产物干净地洗脱, 然后用梯度为 1:1 至 1:5 的 DCM: 乙酸乙酯洗脱, 从而纯化所得的油状物, 得到作为粉末的 (R)-4-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (42.0g, 74.1% 收率)。LC/MS (APCI+) m/z 319.1 [M+H]⁺。

[0445] 步骤 5: 将固体 77%max. m-CPBA (23.9g, 107mmol) 分批添加至 (R)-4-(5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (20.0g, 62.8mmol) 在 CHCl₃ (310mL) 中的 0°C 溶液。将反应混合物搅拌 5 分钟, 然后升温至室温并搅拌 90 分钟。7.5 小时之后, HPLC 表现类似。将反应混合物冷却至 0°C, 然后添加 NaHCO₃ (13.2g, 157mmol) 和另外 0.5 当量的 m-CPBA。将反应混合物搅拌过夜 (14 小时)。将反应混合物冷却至 0°C, 并通过添加漏斗滴加 Na₂S₂O₃ (29.8g, 188mmol) 在 H₂O (50mL) 中的溶液。接着, 通过添加漏斗加入 Na₂CO₃ (24.6g, 232mmol) 在 H₂O (70mL) 中的溶液 (混合物变得均匀)。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后用 CHCl₃ (3X150mL) 萃取混合物。将合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到 N-氧化物。LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺。

[0446] 步骤 6: 将 Ac₂O (77.0mL, 816mmol) 添加至得自步骤 5 的 N-氧化物 (21.0g, 62.8mmol)。将反应混合物在氮气下在 90°C 沙浴中加热并搅拌 100 分钟。将反应混合物冷却至室温, 并通过旋转蒸发除去过量乙酸酐。将所得的油溶解在 DCM 中, 然后将其小心地倾入冰饱和的 Na₂CO₃ 中。用 DCM 萃取混合物, 并且将合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到作为泡沫的 (5R)-4-(7-乙酰氧基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (23.6g, 100%)。LC/MS (APCI+) m/z 377.1 [M+H]⁺。

[0447] 步骤 7: 将 LiOH·H₂O (6.577g, 156.7mmol) 添加至 (5R)-4-(7-乙酰氧基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (23.6g, 62.69mmol) 在 2:1 THF:H₂O (320mL) 中的 0°C 溶液。将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后升温至室温。LC/MS 在 3 小时和 4.5 小时看起来相同。将反应混合物冷却至 0°C, 然后向该混合物添加饱和 NH₄Cl。将混合物搅拌 5 分钟, 并通过旋转蒸发除去大部分 THF。用 EtOAc (3X250mL) 萃取混合物, 并将合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。在 Biotage 65M 上对粗产物进行快速色谱分离: 首先用 4:1 的 DCM: 乙酸乙酯, 然后用梯度为 1:1 至 1:4 的 DCM: 乙酸乙酯。一旦产物洗脱, 则使乙酸乙酯快速通过柱。然后, 用 30:1 的 DCM: MeOH 洗脱剩余的产物 (8.83g)。用 Biotage 40M, 使用相同的条件, 再次对混合的级分进行快速色谱分离, 又得到 2.99g, 得到合并产率的作为泡沫的 (5R)-4-(7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (11.82g, 56.38% 收率)。LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺。

[0448] 步骤 8: 将 DMSO (5.45mL, 76.8mmol) 在 DCM (50mL) 中的溶液通过添加漏斗滴加至草酰氯 (3.35mL, 38.4mmol) 在 DCM (150mL) 中的 -78°C 溶液中。将反应混合物搅拌 35 分钟, 然后通过添加漏斗缓慢添加 (5R)-4-(7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (9.17g, 27.4mmol) 在 DCM (80mL) 中的溶液。将反应混合物在 -78°C 再搅拌 1 小时, 然后向该混合物添加纯的三乙胺 (18.0mL, 129mmol)。然后使反应混合物升温至室温, 接着搅拌 30 分钟。添加 H₂O。用 DCM (3X200mL) 萃取混合

物,并将合并的萃取液干燥 (Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。在硅胶 (Biotage65M) 上纯化粗产物:用约 800mL 4:1DCM:EtOAc 冲洗柱,然后梯度至 1:1DCM: 乙酸乙酯,直到产物洗脱,然后用 1:4DCM:EtOAc 洗脱产物,得到作为泡沫的 (R)-4-(5-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (7.5g, 82.3% 收率)。从 DCM/ 己烷浓缩 (3X) 该泡沫,得到泡沫。HPLC>95% 面积。LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺。

[0449] **步骤 9**: 将三乙胺 (4.33mL, 31.1mmol; 在使用前用氮气脱气 30 分钟) 和甲酸 (1.36mL, 36.1mmol; 在使用前用氮气脱气 30 分钟) 添加至 (R)-4-(5-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (9.75g, 29.3mmol) 在 DCM (210mL; 在使用前用氮气脱气 30 分钟) 中的溶液。将混合物搅拌 5 分钟,然后添加 Ru 催化剂 (0.0933g, 0.147mmol)。将反应在正氮气压力下搅拌过夜 (18 小时)。将反应混合物浓缩至干,并高真空干燥。在装填了 1:1DCM: 乙酸乙酯的 Biotage65M 上对不纯物质进行快速色谱分离:用 500mL 冲洗,然后用 1:4DCM: 乙酸乙酯洗脱,直到产物出现为止 (第二个斑点),然后梯度至纯的乙酸乙酯,然后用 25:1DCM:MeOH 洗脱剩余产物。合并级分并在旋转蒸发器上浓缩。再次从 DCM/ 己烷浓缩残留物,得到作为泡沫的 4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (较多) 和 4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (较少) (9.35g, 95.3% 收率) 的混合物。LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺。通过对原醇次甲基 (carbinol methine) 进行积分,¹H NMR (CDCl_3) 显示 88% 的非对映异构选择性。

[0450] **步骤 10**: 将 4-硝基苯甲酰氯 (4.27g, 23.0mmol) 添加至 4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (7.0g, 20.9mmol) 和三乙胺 (4.38mL, 31.4mmol) 在 DCM (110mL) 中的 0°C 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,之后添加饱和 NaHCO_3 。搅拌混合物 10 分钟,然后用 DCM 萃取。将合并的萃取液干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩。在 Biotage65M 上对粗产物进行快速色谱分离 (用 3:1 己烷: 乙酸乙酯装填粗产物,然后用 2:1 己烷: 乙酸乙酯洗脱 4-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和少许混合级分)。然后,使用 1:2 己烷: 乙酸乙酯洗脱 4-((5R,7S)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。通过旋转蒸发浓缩具有产物的级分,得到作为泡沫的 4-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (8.55g, 84.5% 收率)。LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl_3) 显示单一非对映异构体。通过旋转蒸发浓缩具有其它非对映异构体的级分,得到作为泡沫的 4-((5R,7S)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.356g, 3.52% 收率)。LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺。

[0451] **步骤 11**: 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.499g, 11.9mmol) 添加至 4-((5R,7R)-5-甲基-7-(4-硝基苯甲酰氧基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2.30g, 4.76mmol) 在 2:1THF: H_2O (40mL) 中的 0°C 溶液。使反应混合物升温至室温并搅拌 1 小时。通过旋转蒸发除去 THF,添加饱和 NaHCO_3 ,并用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的萃取液用饱和 NaHCO_3 洗涤 (1X),干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到作为泡沫的 4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸

叔丁酯 (1.59g, 100.0% 收率)。HPLC 显示,在刚刚后处理之后,产物 >98 面积 % 纯度。LC/MS(APCI+)m/z335 [M+H]⁺。使用类似的方法制备 4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

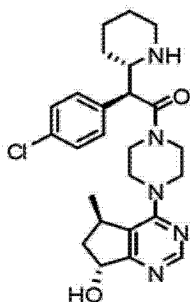
[0452] **步骤 12**: 将 4M HCl/二噁烷 (11.2mL, 44.9mmol) 添加至 4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.600g, 1.79mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的溶液。将反应混合物在氮气下于室温搅拌过夜 (20 小时)。将混合物浓缩至干并在高真空管线上干燥。将粗产物悬浮在乙醚中,超声处理并搅拌 5 分钟。将固体通过中等熔结漏斗用氮气压过滤分离,用乙醚洗,在氮气压下干燥,并在高真空管线上进一步干燥,得到作为粉末的 (5R,7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐 (0.440g, 79.8% 收率)。LC/MS(APCI+)m/z235。使用类似的方法制备 (5R,7S)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐。

[0453] **步骤 13**: 使 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸 (0.1765g, 0.5194mmol) 与 (5R,7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐 (0.1596g, 0.5194mmol) 混合,然后在二氯甲烷 (4.5mL) 中浆化。将该悬浮液用二异丙基乙基胺 (0.2714mL, 1.558mmol) 处理,然后用 HBTU (0.1970g, 0.5194mmol) 处理,并将混合物在环境温度搅拌 16 小时。用 10%Na₂CO₃ 淬灭反应,然后分离。将水溶液部分用二氯甲烷洗涤两遍。将合并的有机物部分用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。在 SiO₂ 上用 4%MeOH/二氯甲烷洗脱,对残留物进行色谱分离,得到 (S)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.256g, 89%)。MS(ESI+) [M+H]⁺ 556.1/558.1。

[0454] **步骤 14**: 将 (S)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.74g, 1.331mmol) 溶于二噁烷 (3mL) 中并用在二噁烷 (8.317mL, 33.27mmol) 中的 4M 氯化氢进行处理。将混合物在环境温度搅拌 8 小时。将反应混合物真空浓缩,再次溶解并从 MeOH 再次浓缩,重复三遍。然后,将残留物再次溶解在 MeOH (3mL) 中并滴加至搅拌的 Et₂O (100mL)。在搅拌 30 分钟之后,将固体收集,用 Et₂O 洗涤,然后在氮气氛下风干。回收作为白色固体的 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮 (0.47g, 79%)。MS(ESI+) [M+H]⁺ 456.1/458.1。

[0455] 实施例 4

[0456]



[0457] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-哌啶-2-基)乙酮

[0458] 步骤1:根据对实施例1所述的操作,使用2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯制备(S)-2-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代咪唑烷-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.35-7.25(m, 7H), 7.16-7.10(m, 2H), 4.71-4.64(m, 1H), 4.35-4.17(m, 3H), 3.26(dd, 1H), 3.17-3.05(m, 3H), 2.76(dd, 1H), 1.89-1.61(m, 6H), 1.49(s, 9H)。

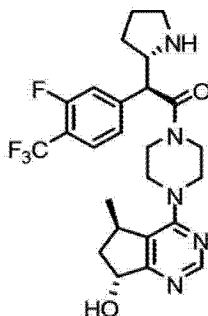
[0459] 步骤2:根据对实施例1所述的操作,使用(S)-2-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代咪唑烷-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯制备(S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸。MS(APCI-) [M-H] 352.1/354.1。

[0460] 步骤3:根据对实施例3所述的操作,使用(S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸制备(S)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。MS(APCI+) [M+H] 570.1。

[0461] 步骤4:根据对实施例3所述的操作,使用(S)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯制备(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-哌啶-2-基)乙酮。MS(APCI+) [M+H] 470.2; 2.28 分钟。

[0462] 实施例5

[0463]



[0464] (S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮

[0465] 步骤1: (R)-4-苄基-3-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)咪唑烷-2-酮:

将 2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸 (5.0g, 22.5mmol) 溶解在乙醚 (100mL) 中的溶液冷却至 0° C, 然后用三乙胺 (3.3mL, 23.7mmol) 和新戊酰氯 (2.9mL, 23.5mmol) 处理。将所得的溶液在 0° C 搅拌 1 小时, 然后冷却至 -78° C。同时, 将 (R)-4-苄基噁唑烷-2-酮 (3.99g, 22.5mmol) 溶解在 THF (100mL) 中的溶液冷却至 -78° C 并用丁基锂 (12mL, 25.2mmol) 缓慢处理。将所得的溶液在 -78° C 搅拌 15 分钟, 然后通过套管 (cannula) 添加至混合的酸酐溶液中。将混合物在 -78° C 搅拌 15 分钟, 然后升温至 0° C, 保持 30 分钟。添加饱和 NH₄Cl (50mL) 以淬灭反应。真空浓缩反应混合物, 并用乙酸乙酯 (3X150mL) 萃取残留物。有机相经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过柱色谱法, 用己烷 / 乙酸乙酯 (4:1) 洗脱, 将残留物纯化 (4.9g, 57.1% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.59 (t, J=8.2, 1H), 7.34-7.12 (m, 7H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.39 (d, J=16, 1H), 4.29 (d, J=16, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H)。

[0466] 步骤 2: (S)-2-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯: 将 (R)-4-苄基-3-(2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酰基)噁唑烷-2-酮 (1.6g, 4.20mmol) 溶解在二氯甲烷 (40mL) 中, 冷却至 -78° C 并用氯化钛 (IV) (4.4mL, 4.40mmol) 缓慢处理。接着用二异丙基乙基胺 (0.76mL, 4.36mmol) 处理。在 -78° C 搅拌混合物 15 分钟, 并添加 2-甲氧基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 4.97mmol)。在 15 分钟之后, 使反应升温至环境温度, 保持一小时。用饱和 NH₄Cl (20mL) 淬灭反应, 并用二氯甲烷 (3X100mL) 萃取。有机相经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法, 用己烷 / 乙酸乙酯 (4:1) 洗脱, 将残留物纯化 (1.44g, 62.3% 收率)。7.55 (t, J=8.2, 1H), 7.38-7.18 (m, 7H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), -1.75-1.56 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

[0467] 步骤 3: (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸: 将氢氧化锂水合物 (0.22g, 5.24mmol) 溶解在 THF (20mL) 和水 (10mL) 中, 然后用过氧化氢 (35wt%) (1.00g, 10.3mmol) 处理。在环境温度搅拌 30 分钟之后, 将溶液冷却至 0° C。以在 THF (10mL) 中的溶液的形式添加 (S)-2-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.44g, 2.62mmol)。将混合物在 0° C 搅拌 1 小时, 然后升温至环境温度过夜。用 10%K₂SO₃ (4mL) 和饱和 NaHCO₃ (4mL) 淬灭反应, 并在环境温度搅拌 20 分钟。真空浓缩反应混合物, 并用乙醚 (3X50mL) 洗涤水相。将水相用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 冷却至 0° C, 并用 1N HCl 酸化 pH 为 3。分离有机相, 并用乙酸乙酯 (3X50mL) 萃取水相。将合并的有机相用 1N HCl (2X20mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 然后真空浓缩 (0.036g, 3.52% 收率)。MS (APCI-) [M-H] 389.8。

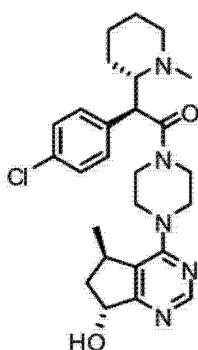
[0468] 步骤 4: (S)-2-((S)-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯: 使 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酸 (0.036g, 0.092mmol) 和 (5R, 7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-7-醇二盐酸盐 (0.028g, 0.092mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中浆

化,然后用二异丙基乙基胺(0.06mL, 0.34mmol)处理。然后用 HBTU(0.036g, 0.095mmol)处理。在环境温度搅拌混合物 1 小时。真空浓缩反应混合物,并通过柱色谱法用乙酸乙酯洗脱纯化(0.040g, 72% 收率)。MS(APCI+) [M+H] 608.2。

[0469] 步骤 5: (S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮: 将 (S)-2-((S)-1-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.040g, 0.066mmol)溶解在二氯甲烷(4mL)和 MeOH(1mL)中并用在二噁烷(2mL, 8.0mmol)中的 HCl 处理。将混合物在环境温度搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩以制备希望的产物(0.033g, 99% 收率)。MS(APCI+) [M+H] 508.1; 2.13 分钟。

[0470] 实施例 6

[0471]

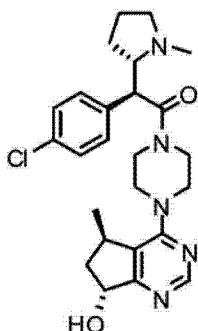


[0472] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基哌啶-2-基)乙酮

[0473] 根据对实施例 7 所述的操作,使用 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-哌啶-2-基)乙酮制备(0.0056g, 50%)。MS(ESI+) [M+H] 484.2。

[0474] 实施例 7

[0475]



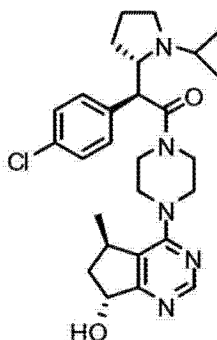
[0476] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮

[0477] 用 37% 甲醛水溶液(0.1109mL, 4.027mmol)、甲酸(0.1519mL, 4.027mmol)和水(400uL)处理 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮二盐酸盐

(0.213g, 0.4027mmol)。将混合物加热至回流,保持6小时。在冷却后,将反应混合物用饱和 NaHCO_3 中和,然后用二氯甲烷萃取。用二氯甲烷 (2X) 萃取水溶液。将合并的有机物部分经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。在 SiO_2 上,用从 2%MeOH/1% NH_4OH /二氯甲烷至 5%MeOH/1% NH_4OH /二氯甲烷的分级梯度洗脱,对残留物进行色谱分离。将游离碱收集并真空浓缩。从 MeOH 浓缩残留物,然后再次溶解在 MeOH 中。用在二噁烷中的 HCl (4M, 1mL, 4mmol) 处理该溶液。将溶液真空浓缩,再次悬浮在 MeOH 中并再次浓缩,重复三遍。将溶液再次溶解在 MeOH (0.25mL+0.125mL 洗涤液) 中,并滴加至含 Et_2O (15mL) 的搅拌的烧瓶。搅拌悬浮液 30 分钟。然后将该悬浮液过滤,用 Et_2O 洗涤,并在氮气氛下干燥。回收作为固体的 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮二盐酸盐 (0.117g, 62%)。MS (ESI+) $[M+H]$ 470.1/472.1。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.47-7.41 (dd, 4H), 5.31 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.54 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.93-3.62 (m, 6H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.21-1.16 (d, 3H)。

[0478] 实施例 8

[0479]



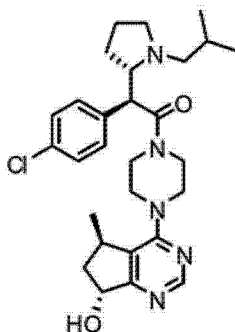
[0480] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)乙酮

[0481] 将 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮二盐酸盐 (0.074g, 0.1399mmol) 溶解在 1,2-二氯乙烷 (0.50mL) 中并用二异丙基乙基胺 (0.04874mL, 0.2798mmol)、丙-2-酮 (0.03082mL, 0.4197mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.1483g, 0.6996mmol) 进行处理。在 40°C 搅拌混合物 18 小时。用 3N HCl 淬灭反应并搅拌 30 分钟。通过缓慢添加饱和 NaHCO_3 , 将反应混合物中和至 pH 为约 8 至约 8.5。将反应混合物用二氯甲烷稀释并分离。用二氯甲烷 (2X) 洗涤水层, 并且将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。在 SiO_2 上用 5%MeOH/1% NH_4OH /二氯甲烷洗脱, 对该物质进行色谱分离。将回收的游离碱 (51.2mg) 溶解在二噁烷 (1mL) 中并用在二噁烷 (1.5mL) 中的 4N HCl 处理。在搅拌 5 分钟之后, 真空浓缩混合物。用 MeOH 将混合物再次溶解并再次真空浓缩, 重复三遍。将混合物再次溶解在 MeOH (0.5mL+0.25mL 洗涤液) 中并滴加至搅拌的 Et_2O (30mL)。搅拌所得的固体 30 分钟。然后将该固体过滤, 用 Et_2O 洗涤并在氮气氛下干燥。回收作为固体的 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧

啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)乙酮二盐酸盐(0.026g, 59%)。MS(ESI+) [M+H] 498.2/500.1。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 8.56(s, 1H), 7.44(dd, 4H), 5.29(t, J=8.1Hz, 1H), 4.56(d, J=10.3, 1H), 4.44-4.35(m, 1H), 4.29-4.06(m, 3H), 3.87-3.75(m, 3H), 3.72-3.62(m, 1H), 3.60-3.35(m, 5H), 2.31-2.25(m, 1H), 2.23-2.08(m, 2H), 2.07-1.95(m, 1H), 1.90-1.78(m, 1H), 1.78-1.68(m, 1H), 1.39(d, 3H), 1.32(d, 3H), 1.18(d, 3H)。

[0482] 实施例 9

[0483]

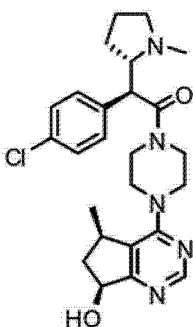


[0484] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-异丁基吡咯烷-2-基)乙酮

[0485] 根据对实施例 8 所述的操作, 使用异丁醛制备。MS(ESI+) [M+H] 512.2。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 8.56(s, 1H), 7.44(dd, 4H), 5.28(t, 1H), 4.60(d, J=8.9Hz, 1H), 4.30-4.16(m, 2H), 4.11-4.02(m, 1H), 3.93-3.59(m, 5H), 3.55-3.42(m, 2H), 3.37-3.23(m, 1H), 3.09-3.03(dd, 1H), 2.32-2.24(m, 1H), 2.22-1.94(m, 5H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.17(d, 3H), 1.08(d, 3H), 1.00(d, 3H)。

[0486] 实施例 10

[0487]

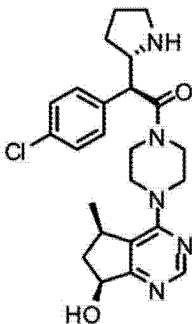


[0488] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮

[0489] 根据对实施例 7 所述的操作, 使用 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮制备。MS(ESI+) [M+H] 470.1/472.1。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.59(s, 1H), 7.43(dd, 4H), 5.13(dd, 1H), 4.53(d, 1H), 4.30-4.13(m, 2H), 3.97-3.88(m, 1H), 3.80-3.64(m, 3H), 3.57-3.41(m, 2H), 3.26-3.17(m, 1H), 2.95(s, 3H), 2.84-2.75(m, 1H), 2.16-2.06(m, 2H), 2.03-1.92(m, 1H), 1.85-1.74(m, 1H), 1.65-1.58(dt, 1H), 1.24(d, 3H)。

[0490] 实施例 11

[0491]



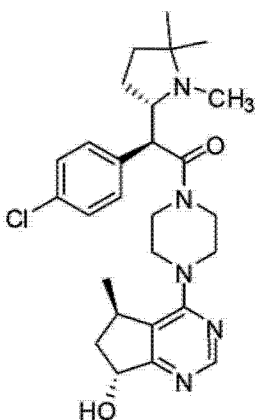
[0492] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮

[0493] 步骤1: 根据对实施例3所述的操作, 使用(5R,7S)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐制备(S)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.22g, 87%)。MS(ESI+) [M+H] 556.0/558.0。

[0494] 步骤2: 根据对实施例3所述的操作, 使用(S)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯制备(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮(0.175g, 84%)。MS(ESI+) [M+H] 456.1/458.1。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 8.59(s, 1H), 7.43(dd, 4H), 5.12(dd, 1H), 4.45(d, J=9.8Hz, 1H), 4.26-4.16(m, 1H), 4.14-4.05(m, 1H), 3.94-3.82(m, 2H), 3.79-3.67(m, 3H), 3.56-3.47(m, 1H), 3.46-3.37(m, 1H), 3.37-3.31(m, 2H), 2.84-2.75(dt, 1H), 2.16-2.05(m, 1H), 1.98-1.74(m, 3H), 1.65-1.58(dt, 1H), 1.40-1.34(m, 3H), 1.23(d, 3H)。

[0495] 实施例12

[0496]



[0497] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1,5,5-三甲基吡咯烷-2-基)乙酮

[0498] 步骤1: 将5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(0.1078g, 0.95265mmol) [Ganem, B. 和 Osby, J0; Tet Lett 26:6413(1985)] 溶解在 THF(3mL) 中并冷却至 -20° C。将该溶液用六

甲基二硅基胺化锂 (“lithium hexamethyldisilazide, LHMDs”; 1.0479mL, 1.0479mmol) 处理并在 -20°C 搅拌 30 分钟。添加重碳酸二叔丁酯 (di-tert-Butyl dicarbonate, 0.24950g, 1.1432mmol), 并使反应混合物升温至环境温度。将反应混合物在环境温度搅拌 2 小时, 然后用饱和 NH_4Cl 淬灭, 用乙酸乙酯稀释并分离。将有机层用饱和 NH_4Cl 、饱和 NaHCO_3 、饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩成油状物。在 SiO_2 上用 4:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 对粗产物进行色谱分离。回收作为固体的 2, 2-二甲基-5-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (R_f 为 0.11, 在 4:1 己烷 / 乙酸乙酯中) (0.087g, 43%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.48 (t, $J=7.8$, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.47 (s, 6H)。

[0499] **步骤 2**: 将 2, 2-二甲基-5-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.170g, 5.4859mmol) 溶解在 Et_2O (15mL) 中并冷却至 -78°C 。用 DIBAL-H (3.7304mL, 5.5956mmol) 处理该溶液。将混合物在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后升温至环境温度过夜。通过添加对甲苯磺酸水合物 (0.012g) 在 MeOH (12mL) 中的溶液的等分液 (7mL) 淬灭反应。将混合物在环境温度搅拌 60 小时。将该悬浮液真空浓缩并再次悬浮在 Rochelle's 盐 (0.5N) 和乙酸乙酯的混合物中。在分离后, 用乙酸乙酯 (2X) 洗涤水溶液部分。然后将合并的有机物用饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩成浅色油状物 (92%)。将氯化钛 (IV) (3.7128mL, 3.7128mmol) 在甲苯中的溶液冷却至 0°C 并用 (R)-4-苄基-3-(2-(4-氯苯基)乙酰基)-吡唑烷-2-酮 (1.1131g, 3.3753mmol) 溶解在二氯甲烷 (7mL) 中的溶液处理。在 5 分钟后, 添加二异丙基乙基胺 (0.64671mL, 3.7128mmol)。将所得的溶液在 0°C 搅拌 1 小时, 然后冷却至 -20°C 。添加 5-甲氧基-2, 2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.090g, 5.0630mmol) 在二氯甲烷 (7mL) 中的溶液, 并将混合物在 -20°C 搅拌 75 分钟。用饱和 NH_4Cl (约 4mL) 淬灭反应并用水稀释, 以溶解固体。在分离后, 用二氯甲烷 (3X) 洗涤水溶液部分。将合并的有机物用水 (2X) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。在 SiO_2 上用 9:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 对粗产物进行色谱分离, 得到 (S)-5-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代吡唑烷-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)-2, 2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.09g, 61%)。MS (ESI+) $[M+H]$ 526.7/528.8。

[0500] **步骤 3**: 根据对实施例 1 所述的操作, 使用 (S)-5-((S)-2-((R)-4-苄基-2-氧代吡唑烷-3-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)-2, 2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯制备 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5, 5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸 (0.55g, 72%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.33-7.21 (m, 4H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)。

[0501] **步骤 4**: 根据对实施例 3 所述的操作, 使用 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5, 5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸制备 (S)-5-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2, 2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.315g, 79%)。MS (ESI+) $[M+H]$ 584.0/586.1。

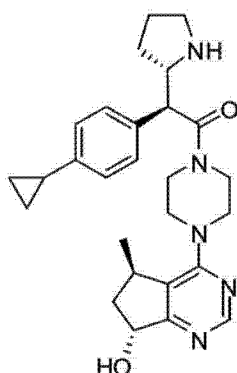
[0502] **步骤 5**: 根据对实施例 3 所述的操作, 使用 (S)-5-((S)-1-(4-氯苯基)-2-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2, 2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯制备 (S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5, 5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮 (0.278g, 93%)。MS (ESI+) $[M+H]$ 584.0/586.1。

[M+H] 484. 2/486. 2。

[0503] 步骤 6: 根据对实施例 7 所述的操作, 使用 (S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5, 5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮制备 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1, 5, 5-三甲基吡咯烷-2-基)乙酮 (0.016g, 62%)。MS (ESI+) [M+H] 498. 2/500. 1。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 5.28 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.40-4.31 (q, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.96-3.63 (m, 5H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.23-1.96 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (d, 3H)。

[0504] 实施例 13

[0505]



[0506] (S)-2-(4-环丙基苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮

[0507] 步骤 1: 用氯化锌 (II) (64.00mL, 32.00mmol) 在 THF 中的溶液处理在 THF 中的环丙基溴化镁 (64.0mL, 32.00mmol)。将混合物在环境温度搅拌 20 分钟。以在 THF (2mL) 中的溶液的形式添加 2-(4-溴苯基)乙腈 (5.228g, 26.67mmol) 和双[三叔丁基膦]合钯 (bis[tri-t-butyl phosphine]palladium, 0.6814g, 1.333mmol)。在氮气下于环境温度搅拌反应混合物 12 小时。将反应用饱和 NH₄Cl 淬灭, 用二氯甲烷稀释并分离。用二氯甲烷 (2X) 洗涤水层, 然后将合并的有机层用水 (3X) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。在 SiO₂ 上用 25:1 己烷/乙酸乙酯洗脱, 对粗产物进行色谱分离, 得到 2-(4-环丙基苯基)乙腈 (2.76g, 66%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.20 (d, J=8.2, 2H), 7.07 (d, J=8.2, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。

[0508] 步骤 2: 将甲醇 (65mL) 冷却至 0° C 并用 HCl (g) 饱和。用 2-(4-环丙基苯基)乙腈 (2.76g, 17.56mmol) 在甲醇 (6mL) 中的溶液处理该溶液。在使用含 CaSO₄ 的干燥管的情况下将反应混合物加热至回流过夜。将反应混合物冷却并真空浓缩。将粗混合物再次悬浮在乙酸乙酯和水中, 然后分离。将有机层用饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到作为油状物的 2-(4-环丙基苯基)乙酸甲酯 (3.10g, 93%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.16 (d, J=8.3, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

[0509] 步骤 3: 将 2-(4-环丙基苯基)乙酸甲酯 (3.10g, 16.30mmol) 溶解在 THF/MeOH/

水 (2:2:1, 80mL) 混合物中, 并用氢氧化锂水合物 (0.8548g, 20.37mmol) 处理该溶液。然后在环境温度搅拌该混合物 4 小时。将反应混合物用 3N HCl 中和至 pH 为 4 并真空浓缩。将固体再次溶解在乙酸乙酯和水中。将 pH 用 3N HCl 再次调节为约 3 至约 4。然后将各层分离。用乙酸乙酯 (2X) 洗涤水层。然后, 将合并的有机层用饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到 2-(4-环丙基苯基) 乙酸 (2.82g, 98%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.16 (d, J=8.2, 2H), 7.03 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

[0510] **步骤 4**: 使 2-(4-环丙基苯基) 乙酸 (2.82g, 16.003mmol) 与 (R)-4-苄基-噁唑烷-2-酮 (3.4030g, 19.204mmol) 在甲苯 (14mL) 中混合。用三乙胺 (6.6917mL, 48.010mmol) 处理该悬浮液, 然后加热至 80°C 。用新戊酰氯 (1.9893mL, 16.003mmol) 在甲苯 (3.5mL) 中的溶液滴加处理该溶液。将反应混合物在 80°C 加热过夜。将反应混合物冷却并用 2N HCl 洗涤, 然后分离。用甲苯洗涤水层, 然后将合并的有机物用 2N HCl、水、饱和 NaHCO_3 (2X)、饱和 NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。在 SiO_2 上用 9:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱, 对粗产物进行色谱分离, 得到 (R)-4-苄基-3-(2-(4-环丙基苯基) 乙酰基)-噁唑烷-2-酮 (3.43g, 64%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.2, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 3.26 (dd, J1=3.2, J2=13.3, 1H), 2.75 (dd, J1=9.5, J2=13.3, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)。

[0511] **步骤 5**: 根据对实施例 1 所述的操作, 使用 (R)-4-苄基-3-(2-(4-环丙基苯基) 乙酰基)-噁唑烷-2-酮制备 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-2-基)-2-(4-环丙基苯基) 乙酸 (0.287g, 26%)。MS (ESI+) [M+H] 345.7。

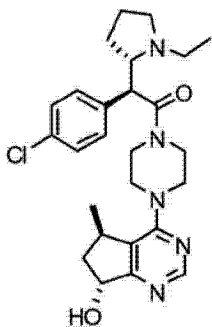
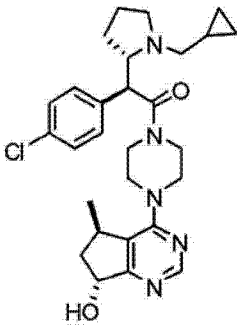
[0512] **步骤 6**: 根据对实施例 3 所述的操作, 使用 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-2-基)-2-(4-环丙基苯基) 乙酸制备 (S)-2-((S)-1-(4-环丙基苯基)-2-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-基)-2-氧代乙基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.199g, 94%)。MS (ESI+) [M+H] 562.1。

[0513] **步骤 7**: 根据对实施例 3 所述的操作, 使用 (S)-2-((S)-1-(4-环丙基苯基)-2-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-基)-2-氧代乙基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯制备 (S)-2-(4-环丙基苯基)-1-(4-((5R, 7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-4-基) 哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基) 乙酮 (0.145g, 77%)。MS (ESI+) [M+H] 462.2。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 5.29 (dd, 1H), 5.32-5.26 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

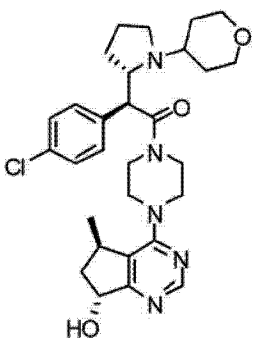
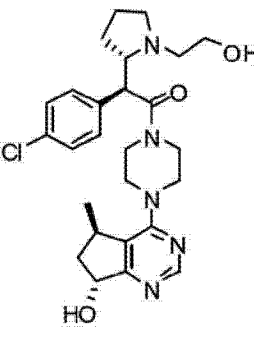
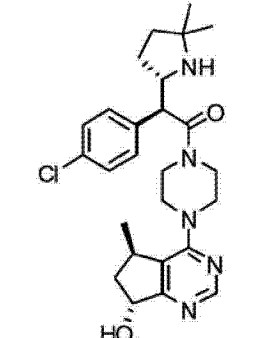
[0514] 表 1 中所示的实施例 14-32 也可以根据上述方法制备。

[0515] 表 1

[0516]

Ex. #	结构	名称	LCMS NMR
14		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-1-乙基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 484.2 / 486.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.51(s, 1H), 7.31-7.24(m, 4H), 5.10(t, 1H), 3.86-3.34(m, 13 H), 3.12-3.04(m, 1H), 2.97-2.86(m, 1H), 2.48-2.36(m, 1H), 2.31-2.10(m, 3H), 1.87-1.53(m, 4H), 1.46-1.32(m, 2H), 1.29-1.23(m, 1H), 1.16(d, 3H), 1.08(t, 3H)
15		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-1-(环丙基甲基)吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 510.2 / 512.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.55(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.40(d, 2H), 5.27(t, 1H), 4.45(d, 1H), 4.30-4.16(m, 2H), 4.09-4.00(m, 1H), 3.92-3.83(m, 1H), 3.78-3.61(m, 5H), 3.59-3.45(m, 2H), 3.43-3.34(m, 1H), 3.27-3.19(m, 1H), 2.31-2.24(m, 1H), 2.22-2.04(m, 3H), 1.97-1.86(m, 1H), 1.83-1.72(m, 1H), 1.24-1.12(m, 4H), 0.83-0.68(m, 2H), 0.49-0.39(m, 2H)

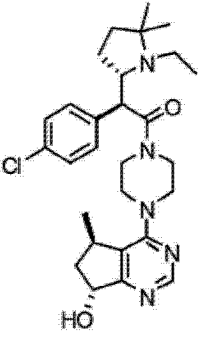
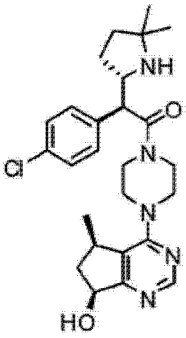
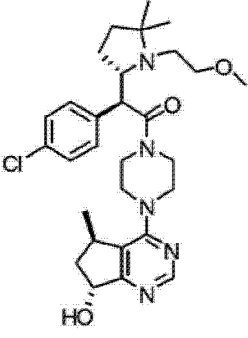
[0517]

16		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 540.1 / 542.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.57(s, 1H), 7.50-7.40(m, 4H), 5.29(t, 1H), 4.58-4.47(m, 2H), 4.31-4.20(m, 1H), 4.16-3.96(m, 4H), 3.89-3.73(m, 4H), 3.72-3.37(m, 7H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.23-2.10(m, 3H), 2.08-1.95(m, 2H), 1.91-1.67(m, 4H), 1.22-1.14(m, 3H)
17		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 500.1 / 502.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.57(s, 1H), 7.49-7.40(dd, 4H), 5.30(t, 1H), 4.55(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.34-4.18(m, 2H), 4.09-4.01(m, 1H), 3.89-3.63(m, 8H), 3.61-3.44(m, 4H), 3.26-3.19(dt, 1H), 2.34-2.25(m, 1H), 2.22-1.97(m, 4H), 1.84-1.74(m, 1H), 1.18(d, 3H)
18		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 484.2 / 486.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.58(s, 1H), 7.49-7.41(m, 4H), 5.32(t, 1H), 4.56(d, 1H), 4.32(q, 1H), 4.23-4.11(m, 1H), 4.09-4.01(m, 1H), 3.96-3.62(m, 6H), 3.50-3.41(m, 1H), 3.33-3.29(m, 1H), 2.33-2.26(m, 1H), 2.24-2.14(m, 1H), 2.04-1.79(m, 4H), 1.56(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.18(d, 3H)

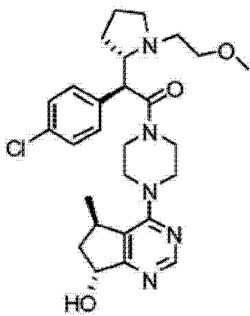
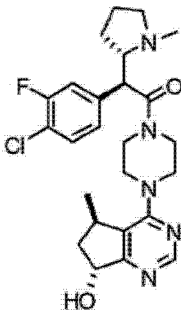
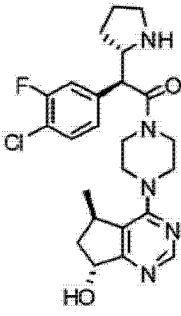
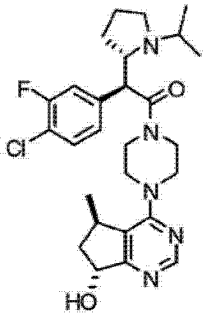
[0518]

19		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 528.2 / 530.1; ¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃)d ppm 8.51(s, 1H), 7.31-7.27(m, 4H), 5.09(t, 1H), 3.88-3.29(m, 12H), 3.19-3.08(m, 1H), 2.90-2.82(m, 1H), 2.64-2.53(m, 1H), 2.43-2.37(dd, 1H), 2.19-2.11(m, 2H), 1.82-1.54(m, 5H), 1.37-1.23(m, 1H), 1.21-1.11(m, 9H)
20		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-(3-羟基丙基)吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 514.1 / 516.1; ¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃)d ppm 8.50(s, 1H), 7.32-7.26(m, 4H), 5.09(t, 1H), 3.90-3.42(m, 13H), 3.39-3.19(m, 2H), 2.76-2.68(m, 1H), 2.47-2.37(m, 1H), 2.19-2.12(m, 2H), 1.87-1.46(m, 5H), 1.39-1.23(m, 2H), 1.16(d, 3H)
21		(S)-2-(4-环丙基苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 476.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.55(s, 1H), 7.27(d, 2H), 7.14(d, 2H), 5.27(t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43(d, 1H), 4.28-4.18(m, 1H), 4.16-4.08(q, 1H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.88-3.61(m, 6H), 3.53-3.40(m, 2H), 3.24-3.16(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.31-2.22(m, 1H), 2.21-1.76(m, 6H), 1.16(d, 3H), 1.02-0.96(m, 2H), 0.70-0.64(m, 2H)
22		(S)-2-(4-环丙基苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 504.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.55(s, 1H), 7.27(d, 2H), 7.14(d, 2H), 5.27(t, 1H), 4.43(d, 1H), 4.38-4.24(m, 2H), 4.16-4.01(m, 2H), 3.92-3.83(m, 1H), 3.77-3.35(m, 6H), 2.31-2.24(m, 1H), 2.21-1.71(m, 6H), 1.36(d, 3H)

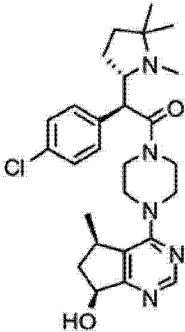
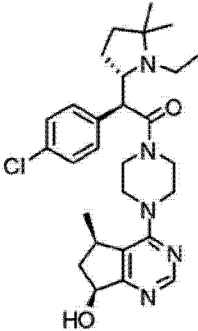
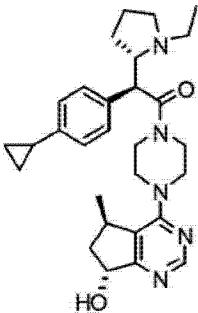
[0519]

			3H), 1.30(d, 3H), 1.02-0.95(m, 2H), 0.70-0.64(m, 2H)
23		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-1-乙基-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡嗪-1-基)乙酮	m/z 512.1 / 514.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.58(s, 1H), 7.55-7.43(m, 4H), 5.30(t, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.26-4.14(m, 1H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.94-3.80(m, 3H), 3.77-3.51(m, 5H), 3.30-3.22(m, 1H), 3.08-2.97(m, 1H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.24-1.93(m, 4H), 1.87-1.77(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.43(s, 3H), 1.33-1.17(m, 6H)
24		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡嗪-1-基)乙酮	m/z 484.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.59(s, 1H), 7.51-7.40(m, 4H), 5.13(m, 1H), 4.45(d, 1H), 4.33-4.15(m, 2H), 3.93-3.65(m, 5H), 3.59-3.43(m, 1H), 3.26-3.19(q, 1H), 2.85-2.74(m, 1H), 2.03-1.80(m, 4H), 1.66-1.57(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.40-1.33(m, 6H), 1.23(d, 3H)
25		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡嗪-1-基)-2-((S)-1-(2-甲氧基乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 542.1 / 544.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.58(s, 1H), 7.51-7.40(m, 4H), 5.29(t, 1H), 4.83-4.75(m, 1H), 4.44-4.38(m, 1H), 4.28-4.18(m, 1H), 4.05-3.63(m, 6H), 3.61-3.46(m, 2H), 3.38(s, 3H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.41-2.25(m, 2H), 2.23-2.07(m, 2H), 2.04-1.95(m, 1H), 1.92-1.81(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.42(s, 3H), 1.19(d, 3H)

[0520]

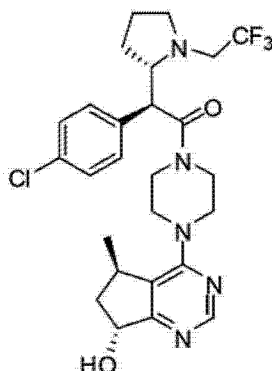
26		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-1-基)-2-((S)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 514.2 / 516.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.57(s, 1H), 7.49-7.39(dd, 4H), 5.30(t, 1H), 4.52(s, 1H), 4.35-4.20(m, 2H), 4.10-4.02(m, 1H), 3.89-3.64(m, 9H), 3.55-3.44(m, 2H), 3.41(s, 3H), 2.33-2.26(m, 1H), 2.23-1.91(m, 4H), 1.82-1.72(m, 1H), 1.18(d, 3H)
27		(S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 488.3 / 490.2; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.44(dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38-4.32(m, 2H), 3.80-3.23(m, 14H), 2.69(s, 3H), 2.21-2.16(m, 1H), 1.96-1.82(m, 4H), 1.01-0.96(m, 2H)
28		(S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 474.1 / 476.2; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.42(s, 1H), 7.57(dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 5.06(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10-4.02(m, 2H), 3.81-3.19(m, 12H), 2.66-2.63(m, 1H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.82-1.49(m, 4H), 1.05-1.01(m, 2H)
29		(S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯啉-1-基)-2-((S)-1-异丙基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 516.2 / 518.2; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.44(dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28-4.22(m, 2H), 3.80-3.23(m, 14H), 2.21-2.16(m, 1H), 2.04-1.79(m, 4H), 1.78-1.62(m, 1H), 1.17(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13(d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01-0.96(m, 2H)

[0521]

30		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(基)乙酮	m/z 498.2 / 500.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.60(s, 1H), 7.50-7.41(m, 4H), 5.17-5.09(m, 1H), 4.82-4.76(m, 1H), 4.41-4.31(m, 1H), 4.26-4.14(m, 1H), 4.96-4.69(m, 7H), 3.58-3.45(m, 2H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.17-1.95(m, 3H), 1.86-1.74(m, 1H), 1.67-1.58(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.25(d, 3H)
31		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-1-乙基-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 512.2 / 514.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.60(s, 1H), 7.51-7.43(m, 4H), 5.15-5.10(m, 1H), 4.52-4.44(m, 1H), 4.26-4.17(m, 1H), 3.94-3.61(m, 6H), 3.60-3.46(m, 2H), 3.29-3.22(m, 1H), 3.11-3.00(m, 1H), 3.84-3.74(m, 1H), 2.16-1.77(m, 4H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.42(s, 3H), 1.29-1.23(m, 6H)
32		(S)-2-(4-环丙基苯基)-2-((S)-1-乙基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 490.2; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.56(s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.13(d, 2H), 5.29(t, 1H), 4.38(d, 1H), 4.34-4.17(m, 2H), 4.09-4.01(m, 1H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.79-3.45(m, 9H), 3.36-3.29(m, 1H), 3.21-3.10(m, 1H), 2.33-2.24(m, 1H), 2.22-2.00(m, 3H), 1.96-1.85(m, 2H), 1.82-1.72(m, 1H), 1.37-1.27(m, 5H), 1.16(d, 3H), 1.03-0.95(m, 2H), 0.72-0.63(m, 2H)

[0522] 实施例 33

[0523]

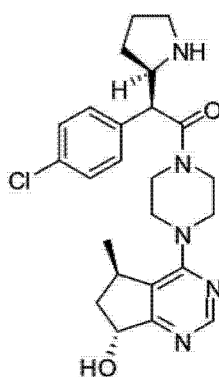


[0524] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-2-基)乙酮

[0525] 使(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮(28mg, 0.53mmol;参见实施例3)在丙酮(0.4mL)中浆化,并用二异丙基乙基胺(0.032mL, 0.18mmol)、4-二甲基氨基吡啶(“DMAP”;0.0006g, 0.005mmol)和三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙酯(0.016g, 0.066mmol)处理。将反应混合物加热至回流,保持9小时。添加另外的三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙酯(0.016g, 0.066mmol),并将混合物在回流的情况下加热16小时。将反应混合物使用N₂(g)浓缩并在SiO₂上用2%MeOH/二氯甲烷洗脱进行色谱分离。在色谱分离后,将产物溶解在乙酸乙酯中并用饱和NH₄Cl洗涤3遍,用饱和NaHCO₃洗涤1遍,用饱和NaCl洗涤1遍,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残留物从二氯甲烷浓缩,用在二氯甲烷(2mL)中的4M HCl处理并真空浓缩。将该盐再次溶解在MeOH中并再次浓缩,重复三遍。将该盐溶解在最少量的MeOH中并滴加至Et₂O。将该盐过滤并用Et₂O洗涤,然后在真空下干燥(12.8mg, 39%)。MS(ESI+)[M+H]⁺538.2/540.1。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 8.58(s, 1H), 7.47-7.36(m, 4H), 5.31(t, 1H), 4.48-3.96(m, 3H), 3.91-3.44(m, 7H), 2.35-2.27(m, 1H), 2.23-2.13(m, 1H), 2.05-1.88(m, 2H), 1.84-1.71(m, 1H), 1.68-1.56(m, 1H), 1.19(d, 3H)。

[0526] 实施例34

[0527]



[0528] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-吡咯烷-2-基)乙酮

[0529] 步骤1:将在水(60mL)中的KOH(8.3g, 147.9mmol)添加至(2R)-2-甲基-5-氧代环戊烷羧酸乙酯(20g, 117.5mmol)和硫脲(9.2g, 120.9mmol)的混合物在乙醇(100mL)中的溶液。将混合物回流10小时。在冷却后,除去溶剂。将所得的残留物用浓HCl(12mL)在

0° C 中和,然后用 DCM(3X150mL) 萃取。除去溶剂,并通过硅胶色谱法用己烷 / 乙酸乙酯 (2:1) 洗脱纯化所得的残留物,得到 (R)-2- 巯基 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 醇 (12g, 56%)。MS(APCI+) [M+H]⁺183。

[0530] 步骤 2:将 Raney 镍 (15g) 和 NH₄OH(20mL) 添加至 (R)-2- 巯基 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 醇 (12g, 65.8mmol) 在蒸馏水 (100mL) 中的悬浮液中。将混合物回流 3 小时,然后过滤。浓缩滤液,得到 (R)-5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 醇 (9.89g, 99%)。MS(APCI+) [M+H]⁺151。

[0531] 步骤 3:根据实施例 3 步骤 4-7 的操作将 (R)-5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 醇转化成 (5R)-4-(7- 羟基 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯。

[0532] 步骤 4:将 (R)-4-(7- 羟基 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (2.50g, 7.48mmol) 溶解在二氯甲烷 (30mL) 中,冷却至 0° C 并用 4- 溴苄基氯 (1.81g, 8.22mmol) 和三乙胺 (3.13mL, 22.4mmol) 处理。立即移除冰浴,并将反应混合物在环境温度搅拌 3 小时。将反应混合物倾入饱和 NaHCO₃ 中并分离。用二氯甲烷 (2X) 洗涤水层。然后将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ (2X)、6%NaHCO₃ (1X) 洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。用 2:1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱,对残留物进行柱层析 (Biotage40M),得到 (R)-4-(7-(4- 溴苯甲酰氧基) -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (1.29g, 33%)。

[0533] 步骤 5:在 SiO₂ 上对 (R)-4-(7-(4- 溴苯甲酰氧基) -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (0.832g, 1.608mmol) 进行色谱分离,用 2:1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱,得到 4-((5R, 7R)-7-(4- 溴苯甲酰氧基) -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (0.31g, 37%);然后转换成 1:1 己烷 : 乙酸乙酯,得到 4-((5R, 7S)-7-(4- 溴苯甲酰氧基) -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (415.3mg, 49%)。

[0534] 步骤 6:在 0° C 将氢氧化锂水合物 (0.779mL, 28.0mmol) 添加至 4-((5R, 7R)-7-(4- 溴苯甲酰氧基) -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (5.8g, 11.2mmol) 在 THF:H₂O(150mL, 2:1) 中的溶液。使混合物升温至室温并在室温搅拌 1 小时。将混合物真空浓缩,吸收到饱和碳酸氢钠 (100mL) 中并萃取到 EtOAc (2X200mL) 中。将反应混合物经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩,得到作为泡沫的 4-((5R, 7R)-7- 羟基 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (3.8g, 11.4mmol, 100% 收率)。类似地,将 4-((5R, 7S)-7-(4- 溴苯甲酰氧基) -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (1.29g, 2.49mmol) 溶解在 THF:H₂O(10mL, 2:1) 中,冷却至 0° C,然后用固体氢氧化锂水合物处理。在环境温度搅拌该溶液 16 小时。用饱和 NH₄Cl 淬灭反应并真空浓缩。用乙酸乙酯和少量的水稀释所得的残留物。将各层分离,并用乙酸乙酯洗涤水层。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ (2X)、饱和 NaCl 洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。在高真空下干燥所得的残留物,得到作为泡沫的 4-((5R, 7S)-7- 羟基 -5- 甲基 -6,7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯 (0.843g, 100%)。

[0535] 步骤 7:将 4M HCl/二噁烷 (11.2mL, 44.9mmol) 添加至 4-((5R, 7R)-7- 羟基 -5- 甲

基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.600g, 1.79mmol)在二噁烷(15mL)中的溶液。将反应混合物在氮气下于室温搅拌过夜(20小时)。将混合物浓缩至干并在高真空管线上干燥。将粗产物悬浮在乙醚中,超声处理并搅拌5分钟。将固体通过中等熔结漏斗在氮气压下过滤分离,用乙醚洗,在氮气压下干燥并在高真空管线上进一步干燥,得到作为粉末的(5R,7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐(0.440g, 79.8%收率)。LC/MS(APCI+)m/z235。使用类似的方法制备(5R,7S)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐。

[0536] **步骤8**:将叠氮化钠(7.8g, 120mmol)装入含有水的1L圆底烧瓶中。将4-乙酰氨基苯基-1-磺酰氯(23.4g, 100mmol)溶解在丙酮中,并将该溶液缓慢添加至叠氮化钠溶液。然后将反应混合物在室温搅拌16小时并用水稀释。然后除去丙酮。过滤固体,得到作为白色固体的4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物(21g, 87%)。

[0537] **步骤9**:将4-乙酰氨基苯磺酰叠氮化物(1.43g, 5.96mmol)和2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(1g, 5.42mmol)在乙腈(27mL)中的溶液冷却至0°C。然后将DBU(0.907g, 0.891mL, 5.96mmol)滴加至反应混合物。将混合物搅拌过夜,之后使其通过二氧化硅填充物并用柱色谱法(EtOAc)纯化,得到作为固体的2-(4-氯苯基)-2-重氨基乙酸甲酯(0.95g, 83%)。

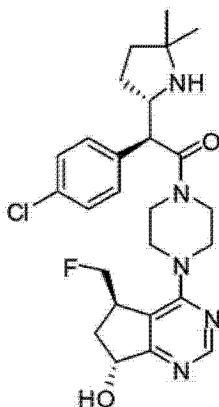
[0538] **步骤10**:将在己烷(4.7mL, 0.2M)中的2-(4-氯苯基)-2-重氨基乙酸甲酯(200mg, 0.95mmol, 1当量)缓慢添加至搅拌的吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(325mg, 1.9mmol, 2当量)和Rh₂(S-DOSP)₄(6.25mg, 0.01mmol, 0.01当量)在己烷(4.7mL)中的溶液。将该溶液冷却至-40°C。搅拌反应混合物1.5小时。将反应混合物升温至室温,真空浓缩并用EtOAc洗脱通过SiO₂填充物。将其浓缩成泡沫且不经纯化即使用,得到含(R)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的物质(336mg, 100%)。MS(ESI+)[M+H]353.8。

[0539] **步骤11**:将(R)-2-((S)-1-(4-氯苯基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(336mg)溶解在THF/H₂O(3:1, 4.7mL)中,并添加LiOH(42mg, 1.05当量)。在室温搅拌混合物3小时。用10%KHSO₄和EtOAc淬灭反应。用EtOAc(2X)洗涤水层。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到含(S)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸的物质(144mg, 45%)。MS(ESI+)[M+H]337.9。

[0540] **步骤12**:使用类似于实施例1步骤5所述的操作将(S)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-(4-氯苯基)乙酸(144mg, 0.424mmol)转化成(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-吡咯烷-2-基)乙酮(25mg, 10%)。LCMS(apci+)456.0/458.0[M+H]⁺; 1.93分钟。还分离出一些(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮(66mg, 28%)。

[0541] 实施例35

[0542]



[0543] (S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-5-(氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0544] 步骤1:使用实施例3步骤2-4中所述的操作将2-氧代-5-乙烯基环戊烷羧酸乙酯(Nugent, W. A.; Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem, 1986, 51, 3376-3378)转化成4-(5-乙烯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

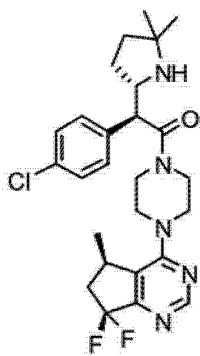
[0545] 步骤2:将4-(5-乙烯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(566mg)在DCM(20mL)中的溶液冷却至-78°C。用臭氧流鼓泡15分钟。在-78°C用氧气鼓泡,接着用氮气鼓泡。添加乙基甲基硫醚(Ethyl methylsulfide, 2mL)。使混合物历经1小时升温至室温。浓缩内容物。使所得的残留物在DCM和半饱和NaCl溶液之间分配。分离有机层。用DCM(2X)萃取水层。将合并的有机溶液干燥(Na_2SO_4)。将粗产物溶解在MeOH(10mL)中并冷却至0°C。分批添加 NaBH_4 (150mg)。在0°C搅拌混合物2小时。用10%HOAc(5mL)淬灭反应。将混合物浓缩并在水和EtOAc之间分配。分离有机层。用EtOAc(2X)萃取水层。将合并的有机溶液干燥(Na_2SO_4)。用快速色谱法纯化粗物质,得到4-(5-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(73mg, 13%)。MS:335.2(M+1)。可以使用手性柱色谱法拆分该物质。

[0546] 步骤3:将(R)-4-(5-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(30.0mg, 0.0897mmol)溶解在四氢呋喃(0.080mL)中。向该溶液添加全氟-1-丁烷磺酰氟(0.0644mL, 0.359mmol)和三乙胺三氢氟酸盐(triethylamine trihydrofluoride, 0.0584mL, 0.359mmol),接着添加三乙胺(0.150mL, 0.726mmol)。在室温搅拌反应混合物12小时。浓缩反应混合物,并在 SiO_2 上用10%MeOH/DCM洗脱,对该物质进行色谱分离。分离出希望的4-((R)-5-氟甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶-4-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(25.0mg, 83%)。LC/MS(APCI) $^+m/z$ 337.2。

[0547] 步骤4:使用类似于实施例3步骤12-14中所述的操作,将4-((R)-5-氟甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶-4-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯转化成(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-5-(氟甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮。 m/z 502.2; ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60(s, 1H), 7.44(q, J=8.73Hz, 4H), 5.29-5.20(m, 1H), 4.61-4.52(m, 1H), 4.50-4.36(m, 1H), 4.34-4.13(m, 2H), 4.13-3.95(m, 2H), 3.90-3.83(m, 1H), 3.80-3.73(m, 1H)-, 3.70-3.62(m, 1H), 3.60-3.54(m, 2H), 3.52-3.41(m, 2H), 2.54-2.43(m, 1H), 2.27-2.13(m, 1H), 2.05-1.85(m, 4H), 1.54(s, 3H), 1.44(s, 3H)。

[0548] 实施例 36

[0549]



[0550] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((R)-7,7-二氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙酮

[0551] 步骤 1: 在塑料瓶中将 (R)-4-(5-甲基-7-氧代-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 3.0mmol, 参见实施例 3) 溶解在 DCM (15mL) 中, 然后历经约 5 分钟添加纯的 DAST。在 42 小时之后于室温通过倾入到混合有冰的饱和的碳酸氢钠水溶液中淬灭反应。将有机层用 EtOAc 稀释, 用水洗涤 3 遍, 用盐水洗涤 1 遍, 然后经硫酸钠干燥。在过滤后, 将残留物浓缩并经柱色谱法 (首先用 70:30 己烷/乙酸乙酯, 然后用 1:1 己烷/乙酸乙酯) 纯化, 得到 (R)-4-(7,7-二氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (300mg, 28%)。

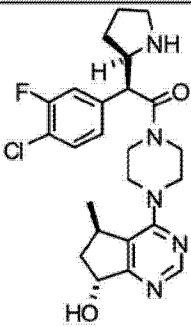
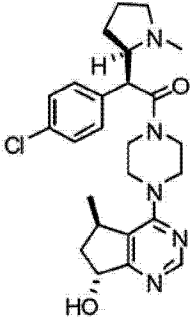
[0552] 步骤 2: 将 4M HCl/二噁烷 (2.27mL, 9.09mmol) 添加至 (R)-4-(7,7-二氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.092g, 0.260mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 之后将其浓缩至干并在高真空下干燥, 得到作为固体的 (R)-7,7-二氟-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐 (0.079g, 93.0% 收率)。

[0553] 步骤 3: 使用实施例 3 步骤 13 和 14 中所述的操作, 将 (R)-7,7-二氟-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶二盐酸盐转化成 (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((R)-7,7-二氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙酮。LCMS (apci+) 578.6 [M+H]⁺; 2.22min; ¹H NMR (400MHz, D2O) δ ppm (8.38 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 4H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.6, 3H)。

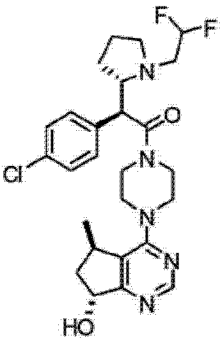
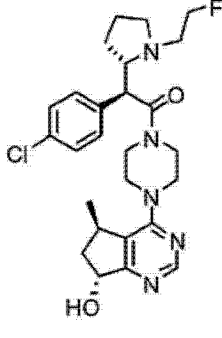
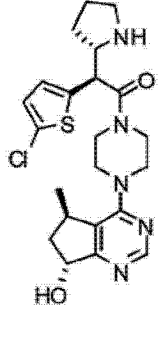
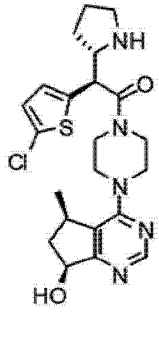
[0554] 表 2 中示出的实施例 37-96 也可以根据上述方法制备。

[0555] 表 2

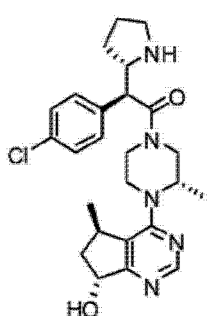
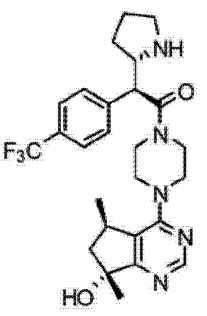
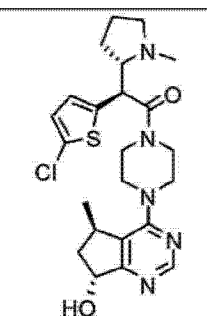
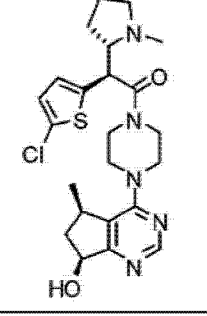
[0556]

Ex. #	结构	名称	LCMS NMR
37		(S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(4-(((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-吡咯烷-2-基)乙酮	MS(ESI+)[M+H] 474.1 / 476.0
38		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-(((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮	MS(ESI+)[M+H] 470.1 / 472.1

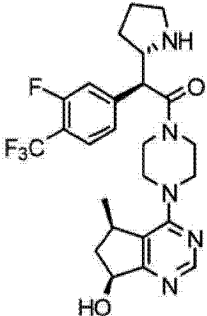
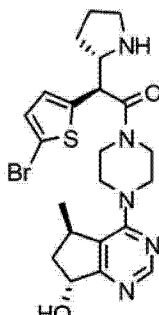
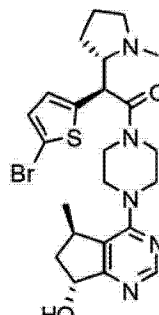
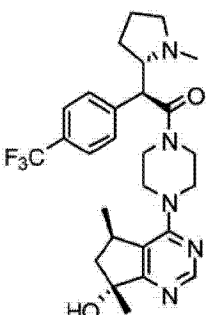
[0557]

39		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 520.2 / 522.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.57(s, 1H), 7.50-7.39(m, 4H), 5.30(t, 1H), 4.59-4.50(m, 1H), 4.45-4.34(m, 1H), 4.31-4.16(m, 1H), 4.14-4.05(m, 1H), 3.88-3.62(m, 6H), 3.59-3.39(m, 2H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.23-2.05(m, 3H), 1.96-1.84(m, 1H), 1.84-1.72(m, 1H), 1.18(d, 3H)
40		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 502.2 / 504.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.56(s, 1H), 7.46(d, 2H), 7.42(d, 2H), 5.29(t, 1H), 4.52(d, 1H), 4.42-4.32(m, 1H), 4.30-4.18(m, 1H), 4.14-3.98(m, 2H), 3.85-3.71(m, 5H), 3.72-3.41(m, 5H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.23-2.04(m, 3H), 1.99-1.88(m, 1H), 1.84-1.72(m, 1H), 1.17(d, 3H)
41		(S)-2-(5-氯噻吩-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 462.2; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.54(s, 1H), 7.00(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30-4.00(m, 4H), 3.85-3.64(m, 7H), 3.41-3.36(m, 2H), 2.38-2.32(m, 1H), 2.22-1.81(m, 5H), 1.14(d, 6.8 Hz, 3H)
42		(S)-2-(5-氯噻吩-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 462.2; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.55(s, 1H), 6.99(d, 4.0 Hz, 1H), 6.97(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.24(q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71(d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20-3.53(m, 12H), 3.41-3.31(m, 2H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.13-1.78(m, 4H), 1.68-1.63(m, 1H), 1.21(d, J = 6.8 Hz, 3H)

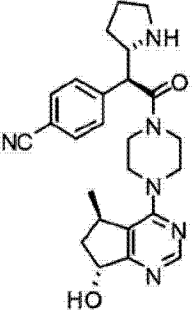
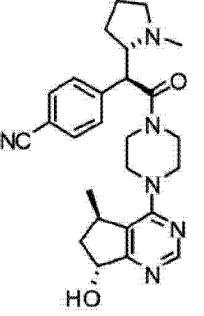
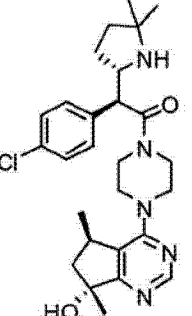
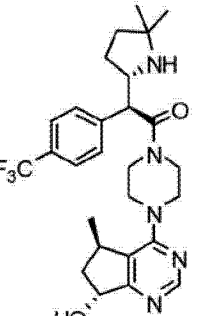
[0558]

43		(S)-2-(4-氯苯基)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮	1.84 min(Mead HPLC); (APCI+) m/z 470 $[M+H]^+$; 旋转异构体混合物的 1H NMR(D_2O , 400 MHz)d 8.04(s, 0.5H), 8.02(s, 0.4H), 7.07(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.80(d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.97-4.89(m, 1H), 4.02-3.52(m, 4H), 3.40-2.68(m, 9H), 1.87(dd, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H), 1.73-1.58(m, 2H), 1.52-1.26(m, 3H), 0.84(d, $J = 6.4$ Hz, 1.6H), 0.72(d, $J = 6.8$ Hz, 1.9H), 0.55(d, $J = 6.8$ Hz, 1.6H)
44		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	m/z 504.3; 1H NMR(500 MHz, $DMSO-D_6$)d ppm 9.11(m, 1H), 8.80(m, 1H), 8.58(s, 1H), 7.81(d, $J = 8.21$ Hz, 2H), 7.61(d, $J = 8.11$ Hz, 2H), 5.10(t, 1H), 4.45(d, 1H), 4.02(m, 1H), 3.95(m, 1H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.40(m, 2H), 3.12-3.02(m, 3H), 2.00-1.91(m, 4H), 1.80-1.65(m, 2H), 1.67-1.50(m, 2H), 1.38(s, 3H), 1.09(d, 3H)
45		(S)-2-(5-氯噻吩-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 476.2; 1H NMR(500 MHz, $DMSO-D_6$)d ppm 9.82(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.08(s, 2H), 5.06(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.05-3.39(m, 13 H), 3.17(s, 3H), 2.88(d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.05-1.73(m, 4H), 1.74-1.67(m, 1H), 1.09(d, 7.0 Hz, 3H)
46		(S)-2-(5-氯噻吩-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 476.2; 1H NMR(500 MHz, D_2O)d ppm 8.49(s, 1H), 6.94(d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.17(t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.24-3.47(m, 10H), 3.30(s, 3H), 3.20-3.15(m, 1H), 2.78-2.65(m, 4H), 2.20-1.56(m, 5H), 1.16(d, 6.0Hz, 3H)

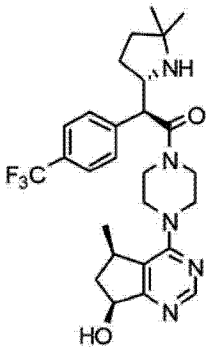
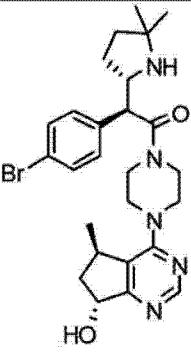
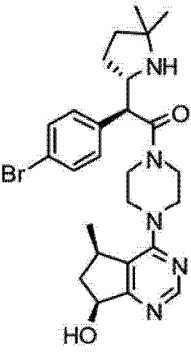
[0559]

47		(S)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 508.4; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.38(s, 1H), 7.66(dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 5.08-5.05(m, 1H), 4.10-4.00(m, 2H), 3.81-3.21(m, 12H), 2.66-2.63(m, 1H), 1.94-1.89(m, 1H), 1.80-1.47(m, 4H), 1.04-1.02(m, 4H)
48		(S)-2-(5-溴噻吩-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 506.1; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.54(s, 1H), 7.11(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74(d, 8.8 Hz, 1H), 4.46-3.65(m, 12H), 3.39-3.31(m, 2H), 2.37-2.31(m, 1H), 2.21-1.78(m, 5H), 1.14(d, J = 6.8 Hz, 3H)
49		(S)-2-(5-溴噻吩-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)乙酮	m/z 520.2; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 9.74(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.04(s, 1H), 5.10(t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.85(d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04-3.17(m, 15H), 2.88(d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.07-1.91(m, 4H), 1.73-1.66(m, 1H), 1.10(d, 7.0 Hz, 3H)
50		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	m/z 518.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 8.70(s, 1H), 7.78(d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.64(d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.72(m, 1H), 4.18(m, 1H), 4.10-3.93(m, 4H), 3.76(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.96(s, 3H), 2.40(m, 1H), 1.93(m, 2H), 1.75-1.64(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.45(s, 3H), 1.27(m, 4H), 1.15(d, 3H), 1.09(m, 1H)

[0560]

51		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-((S)-吡咯烷-2-基)乙基)苯甲腈	m/z 447.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D6)d ppm 9.11(m, 1H), 8.78(m, 1H), 8.57(s, 1H), 7.91(d, J = 8.28 Hz, 2H)7.59(d, J = 8.17 Hz, 2H), 5.02(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.92(m, 2H), 3.38(m, 2H), 2.01(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.58(m, 2H), 1.04(d, 3H)
52		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-2-氧代乙基)苯甲腈	m/z 461.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D6)d ppm 8.65(s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.65(d, 2H), 5.10(t, 1H), 4.80(d, 1H), 4.10-3.85(m, 5H), 3.68(m, 2H), 3.40(m, 2H), 2.90(s, 3H), 2.20-2.02(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.68(m, 1H), 1.50(m, 1H), 1.35-1.25(m, 11H), 1.10(d, 3H)
53		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 498.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D6)d ppm 8.82(m, 1H), 8.57(s, 1H), 8.41(m, 1H), 7.49(d, J = 8.62 Hz, 2H)7.44(d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.34(m, 2H), 4.16(m, 2H), 3.90(m, 2H), 3.79(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.30(m, 1H), 1.79-1.65(m, 5H), 1.41(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.35(s, 3H), 1.11(d, 3H)
54		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	LCMS(apci+)518 [M+H] ⁺ ; 2.59 min; HPLC r.t.= 1.98min, 98%纯度; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.36(s, 1H), 7.66(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.45(d, J = 8.2Hz, 2H), 5.25(t, J = 7.8Hz, 1H), 4.35(d, J = 8.98Hz, 1H), 4.24-4.02(m, 2H), 3.87-3.76(m, 2H), 3.67-3.38(m, 5H), 3.23-3.12(m, 1H), 2.18(dd, J1 = 7.42Hz, J2 = 12.88hz, 1H), 2.06-1.96(m, 1H)1.89-1.70(m, 4H), 1.37(s, 3H)1.31(s, 3H), 0.94(d, J = 7.03Hz, 3H)

[0561]

55		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	LCMS(apci+)518 [M+H] ⁺ ; 2.58 min; HPLC r.t.= 1.97min, 96%纯度; ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O)δ ppm 8.37(s, 1H), 7.66(d, J= 8.6Hz, 2H), 7.45(t, J= 8.2Hz, 2H), 5.06(dd, J ₁ = 4.7Hz, J ₂ = 8.2Hz, 1H), 4.35(d, J= 8.98Hz, 1H), 4.24-4.09(m, 2H), 3.85-3.63(m, 2H), 3.57-3.41(m, 5H), 3.39-3.27(m, 1H), 3.20-3.08(m, 1H), 2.70-2.58(m, 1H), 1.89-1.70(m, 4H), 1.49(dt, J ₁ = 4.3Hz, J ₂ = 14.05Hz, 1H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.00(d, J= 6.6Hz, 3H)
56		(S)-2-(4-溴苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)529 [M+H] ⁺ ; 2.56 min; HPLC r.t.= 1.92min, >97%纯度
57		(S)-2-(4-溴苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)529 [M+H] ⁺ ; 2.51 min; HPLC r.t.= 1.92min, >97%纯度; ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O)δ ppm 8.38(s, 1H), 7.50(d, J= 8.2Hz, 2H), 7.17(d, J= 8.6Hz, 2H), 5.08(dd, J ₁ = 3.5Hz, J ₂ = 8.2Hz, 1H), 4.22(d, J= 8.98Hz, 1H), 4.18-4.07(m, 2H), 3.88-3.77(m, 1H), 3.73-3.63(m, 1H), 3.56-3.40(m, 4H), 3.39-3.28(m, 1H), 3.27-3.14(m, 1H), 2.71-2.60(m, 1H), 1.88-1.72(m, 4H), 1.50(dt, J ₁ = 4.3Hz, J ₂ = 14.0Hz, 1H), 1.36(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.03(d, J= 7.0Hz, 3H)

[0562]

58		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)536 [M+H] ⁺ ; 2.60 min; HPLC r.t.= 1.98min, >95%纯度; ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.55(d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49(d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41(t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25(t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58(d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24(q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04(m, 1H), 3.85-3.42(m, 7H), 3.37-3.25(m, 2H), 2.22-2.14(m, 1H), 2.07-1.97(m, 1H), 1.90-1.73(m, 5H), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H), 0.96(d, J= 7.0Hz, 3H)
59		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)536 [M+H] ⁺ ; 2.59 min; HPLC r.t.= 1.97min, >95%纯度; ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.55(d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49(d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41(t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25(t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58(d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24(q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04(m, 1H), 3.85-3.42(m, 7H), 3.37-3.25(m, 2H), 2.22-2.14(m, 1H), 2.07-1.97(m, 1H), 1.90-1.73(m, 5H), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H), 0.96(d, J= 7.0Hz, 3H)
60		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	LCMS(apci+)519.7 / 521.4; Rf: 2.89 min

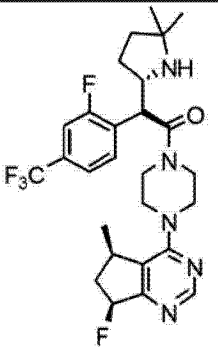
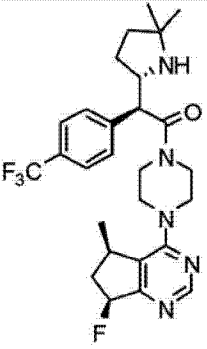
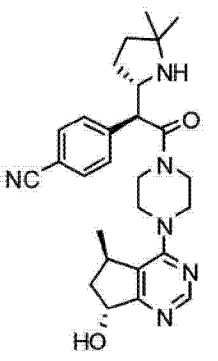
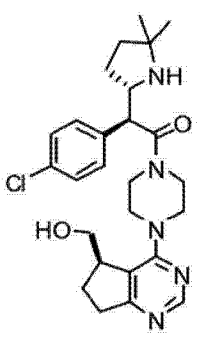
[0563]

61		(S)-2-(4-溴苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)530.3; Rf: 2.83 min
62		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-甲氧基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	m/z 504.3; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.49(s, 1H), 7.81(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58(d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16(t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-3.61(m, 10H), 3.47(s, 3H), 3.38-3.33(m, 3H), 2.37-1.78(m, 6H), 1.36-1.32(m, 2H), 1.08(d, J = 6.8 Hz, 3H)
63		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-甲氧基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 498.3; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)d ppm 8.49(s, 1H), 7.47(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.37(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.16(t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46-3.65(m, 7H), 3.48(s, 3H), 2.37-2.34(m, 1H), 2.26-2.18(m, 1H), 1.98-1.89(m, 4H), 1.50(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.36-1.32(m, 6H), 1.10(d, J = 6.8 Hz, 3H)
64		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-(羟基甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 500.3; ¹ H NMR(500 MHz, CD ₃ OD)d ppm 8.55(s, 1H), 7.44(s, 4H)5.23(t, J = 7.92 Hz, 1H), 4.53(d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.32-4.25(m, 1H), 4.2-4.12(m, 1H), 4.06-3.95(m, 1H), 3.92-3.69(m, 5H), 3.68-3.51(m, 3H), 3.46-3.42(s, 1H), 2.50(dd, J = 12.94 Hz, 1H), 2.11(dd, J = 8.27 Hz, 1H), 2.04-1.81(m, 4H), 1.55(s, 3H), 1.47-1.40(m, 3H)

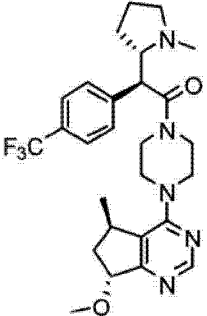
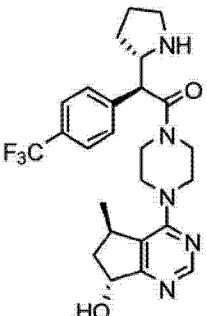
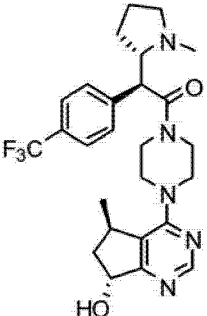
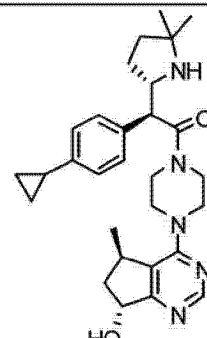
[0564]

65		(S)-2-(4-溴苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)532.1 [M+H] ⁺ ; 2.22 min
66		(S)-2-(4-溴苯基)-1-(4-((R)-7,7-二氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙酮	LCMS(apci+)550.4 [M+H] ⁺ ; 2.83 min
67		(S)-1-(4-((R)-7,7-二氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙酮	LCMS(apci+)556.3 [M+H] ⁺ ; 2.97 min
68		(R)-1-(4-((R)-7,7-二氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	LCMS(apci+)538.7 [M+H] ⁺ ; 2.95 min; ¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)δ ppm(8.35(s, 1H), 7.65(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44(d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.34(d app, J=9.0, 1H), 4.24-4.15(m, 1H), 4.04-3.95(m, 1H), 3.86-3.78(m, 1H), 3.68-3.59(m, 1H), 3.55-3.40(m, 4H), 3.11-3.01(m, 1H), 2.78-2.60(m, 1H), 2.23-2.09(m, 1H), 1.88-1.68(m, 4H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H), 0.99(d, J = 6.6, 3H)

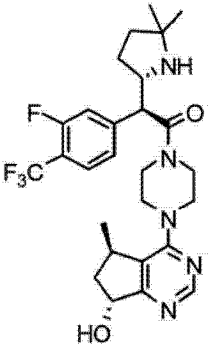
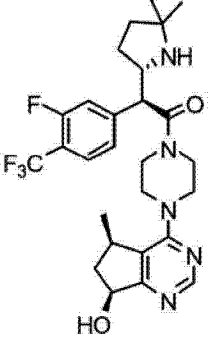
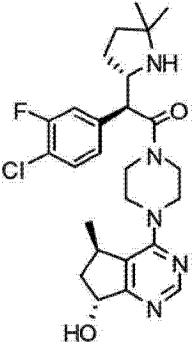
[0565]

69		(R)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)538.2 [M+H] ⁺ ; 2.22 min
70		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	LCMS(apci+)520.5 [M+H] ⁺ ; 2.88 min
71		4-((S)-1-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)苯甲腈	m/z 475.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 8.85(m, 1H), 8.55(s, 1H), 8.47(m, 1H), 7.91(d, J = 8.39 Hz, 2H)7.64(d, J = 8.37 Hz, 2H), 5.01(m, 1H), 4.46(m, 1H), 4.21(m, 2H), 3.91(m, 2H), 3.78-3.65(m, 4H), 2.98(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.82-1.69(m, 3H), 1.66-1.59(m, 1H), 1.41(s, 3H), 1.36(m, 3H), 1.04(d, 3H)
72		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((R)-5-羟基甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 484.2; ¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃)d ppm 8.45(s, 1H), 7.34(d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.29-7.19(m, 2H), 4.15-3.97(m, 1H), 3.87-3.62(m, 4H), 3.61-3.50(m, 3H), 3.50-3.35(m, 2H), 3.35-3.21(m, 1H), 3.17-3.03(m, 1H), 2.99-2.78(m, 2H), 2.24-2.13(m, 1H), 2.03-1.94(m, 1H), 1.94-1.22(m, 13H)

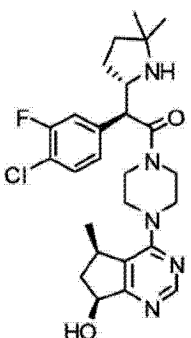
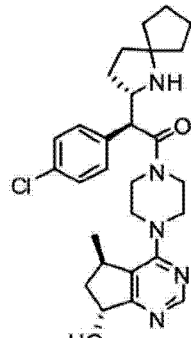
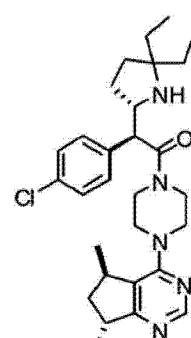
[0566]

73		(S)-1-(4-(((5R,7R)-7-甲氧基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	m/z 518.3; ¹ H NMR(500 MHz, D ₂ O)d ppm 8.42(s, 1H), 7.80(d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58(d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.00(t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.21-3.54(m, 10 H), 3.46(s, 3H), 3.25-3.18(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.22-2.20(m, 2H), 2.11-2.08(m, 2H), 1.35-1.33(m, 3H), 1.06(s, J = 7.0 Hz, 3H)
74		(S)-1-(4-(((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	m/z 490.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 9.18(m, 1H), 8.85(m, 1H), 8.57(s, 1H), 7.78(d, 2H), 7.62(d, 2H), 5.04(t, 1H), 4.48(d, 1H), 4.02(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.75-3.50(m, 6H), 3.42(m, 2H), 3.30-3.10(m, 4H), 2.10-1.90(m 3H), 1.75(m, 1H), 1.70-1.50(m, 2H), 1.04(d, 3H)
75		(S)-1-(4-(((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	m/z 504.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 9.87(m, 1H), 8.57(s, 1H), 7.80(d, J = 8.37 Hz, 2H), 7.62(d, J = 8.13 Hz, 2H), 5.04(m, 1H), 4.48(d, 1H), 4.08(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.75-3.50(m, 6H), 3.40(m, 2H), 3.30-3.10(m, 4H), 2.95(s, 3H), 2.10-1.90(m 4H), 1.85(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.04(d, 3H)
76		(S)-2-(4-环丙基苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-(((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)490.2(M+H)+ ; Rf: 2.39 min

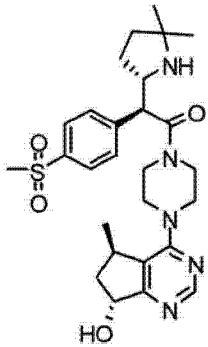
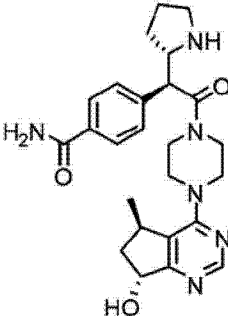
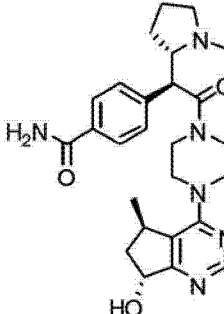
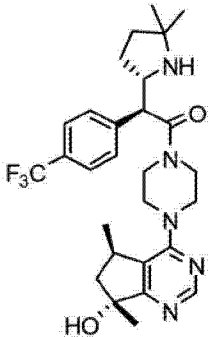
[0567]

81		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)536 [M+H] ⁺ ; 2.70 min; ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.66(t, J= 8.2Hz, 1H), 7.32-7.21(m, 2H), 5.25(t, J= 7.8Hz, 1H), 4.37(d, J= 8.6Hz, 1H), 4.24-4.04(m, 1H), 3.90-3.38(m, 7H), 2.58(s, 2H), 2.25-1.96(m, 1H), 1.90-1.71(m, 4H), 1.36(s, 3H), 1.31(s, 3H), 0.96(d, J= 6.2Hz, 3H)
82		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)536 [M+H] ⁺ ; 2.67 min; ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.67(t, J= 7.8Hz, 1H), 7.30-7.22(m, 2H), 5.10-5.04(m, 1H), 4.37(d, J= 9.4Hz, 1H), 4.25-4.04(m, 2H), 3.81-3.67(m, 2H), 3.65-3.22(m, 7H), 2.72-2.60(m, 1H), 1.90-1.71(m, 4H), 1.55-1.44(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.04(d, J= 7.0Hz, 3H)
83		(S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)502 [M+H] ⁺ ; 2.68 min; HPLC r.t.= 1.98min, >97%纯度; ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.43(t, J= 8.2Hz, 1H), 7.16(d, J= 9.8Hz, 1H), 7.06(d, J= 8.2Hz, 1H), 5.24(t, J= 7.8Hz, 1H), 4.27(d, J= 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02(m, 1H), 3.88-3.75(m, 2H), 3.72-3.60(m, 1H), 3.59-3.41(m, 4H), 3.37-3.22(m, 1H), 2.24-2.11(m, 0.5H), 2.10-1.94(m, 0.5H), 1.89-1.71(m, 4H), 1.36(s, 3H), 1.30(s, 3H), 0.96(d, J= 7.0Hz, 3H)

[0569]

84		(S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	LCMS(apci+)502 [M+H]⁺; 2.60 min; HPLC r.t.= 1.99min, >95%纯度; ¹H NMR(400MHz, D₂O)d ppm 8.37(s, 1H), 7.43(t, J= 8.2Hz, 1H), 7.16(d, J= 9.8Hz, 1H), 7.06(d, J= 8.2Hz, 1H), 5.11-5.04(m, 1H), 4.27(d, J= 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02(m, 1H), 3.88-3.22(m, 7H), 2.72-2.59(m, 1H), 1.89-1.71(m, 4H), 1.55-1.44(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.30(s, 3H), 1.03(d, J=7.0Hz, 3H)
85		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-氮杂螺[4.4]壬-2-基)乙酮	2.03 min(HPLC); (APCI+)m/z 510 [M+H]⁺; 旋转异构体混合物的 ¹H NMR(D₂O, 400 MHz)d 8.35(s, 1H), 7.33(d, J = 8.4 Hz, 2H)7.22(d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.22(dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.20(d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.16-4.04(m, 2H), 3.88-3.74(m, 2H), 3.66-3.42(m, 5H), 3.24-3.14(m, 1H), 2.17(dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.06-1.96(m, 1H), 1.94-1.50(m, 13H), 0.95(d, J = 6.8 Hz, 3H)
86		(S)-2-(4-氯苯基)-2-((S)-5,5-二乙基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	2.04 min(HPLC); (APCI+)m/z 512 [M+H]⁺; 旋转异构体混合物的 ¹H NMR(D₂O, 400 MHz)d 8.36(s, 1H), 7.33(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21(d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.25(dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.24(d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14-4.02(m, 2H), 3.90-3.76(m, 2H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.58-3.42(m, 4H), 3.30-3.20(m, 1H), 2.23-2.14(m, 1H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.88-1.56(m, 8H), 0.95(d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85-0.74(m, 6H)

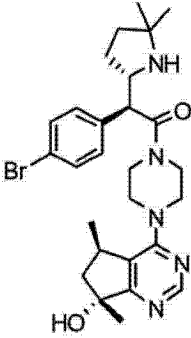
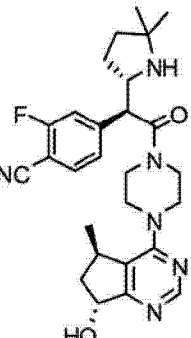
[0570]

87		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酮	m/z 528.2; ¹ H NMR(500 MHz, D ₂ O)d ppm 8.51(s, 1H), 8.05(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71(d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.39(t, 7.5 Hz, 1H), 4.56(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38-4.22(m, 2H), 3.96-3.54(m, 9H), 3.36-3.30(m, 1H), 3.29(s, 3H), 2.34-2.30(m, 1H), 2.19-2.13(m, 1H), 2.02-1.87(m, 4H), 1.52(s, 3H), 1.46(m, 3H), 1.08(d, J = 7.0 Hz, 3H)
88		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-((S)-吡咯烷-2-基)乙基)苯甲酰胺	m/z 465.2; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 9.06(m, 1H), 8.69(m, 1H), 8.47(s, 1H), 7.91(d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.46(d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.90(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.84-3.70(m, 3H), 2.93(m, 2H), 1.98-1.83(m, 4H), 1.81-1.72(m, 2H), 1.66-1.51(m, 3H), 1.01(d, 3H)
89		4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-1-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺	m/z 479.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 11.06(m, 1H), 8.92(m, 1H), 8.71(s, 1H), 7.88(d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.00 Hz, 2H), 5.23(m, 1H), 4.59(m, 1H), 4.20-3.86(m, 4H), 3.13(m, 4H), 2.89(s, 3H), 2.15-1.80(m, 5H), 1.68-1.50(m, 2H), 1.30-1.25(m, 9H), 1.11-1.07(m, 3H)
90		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮	m/z 532.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 8.85(m, 1H), 8.58(s, 1H), 8.50(m, 1H), 7.81(d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.67(d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.48(m, 1H), 4.21(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.31(m, 1H), 1.81-1.64(m, 5H), 1.42(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.09(d, 3H)

[0571]

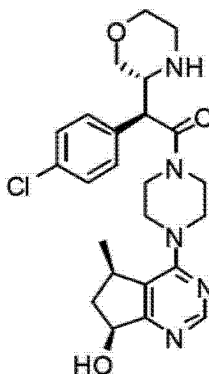
91		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	m/z 550.3; ¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 8.85(m, 1H), 8.58(s, 1H), 8.48(m, 1H), 7.86(t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.54 Hz, 1H), 4.51(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.89(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.31(m, 1H), 1.78-1.67(m, 5H), 1.42(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.11(d, 3H)
92		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)乙酮	¹ H NMR(500 MHz, D ₂ O)d ppm 8.60(s, 1H), 8.14(d, J=7.5 Hz, 2H), 7.79(d, J=7.5 Hz, 2H), 5.49(t, J=2.5 Hz, 1H), 4.63(d, J=9.5 Hz, 1H), 4.40-4.25(m, 2H), 4.05-4.02(m, 2H), 3.91-3.63(m, 6H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.38(s, 3H), 2.42-2.39(m, 1H), 2.26-2.18(m, 2H), 2.03-2.02(m, 1 H), 1.92-1.89(m, 2H), 1.27(t, J=7.0 Hz, 2H), 1.17(d, J=6.0 Hz, 3H); m/z: 500.3
93		(S)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酮	¹ H NMR(500 MHz, DMSO-d ₆)d ppm 8.56(s, 1H), 7.98(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65(d, J=8.5 Hz, 2H), 5.01(t, J=2.5 Hz, 1H), 4.59(d, J=9.5 Hz, 1H), 3.89-3.84(m, 13H), 3.20(s, 3H), 3.19-3.17(m, 2H), 2.92(d, J=6.0 Hz, 2H), 2.01-1.96(m, 3H), 1.77-1.72(m, 1H), 1.57-1.52(m, 1H), 1.04(d, J = 7.0 Hz, 3H); m/z: 514.3
94		(S)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D ₆)d ppm 8.80(m, 1H), 8.55(s, 1H), 8.41(m, 1H), 7.66(t, J = 8.21 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.29(d, J = 8.51 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 4.19(m, 2H), 3.88-3.74(m, 4H), 3.03(m, 2H), 2.30(m, 1H), 1.77-1.67(m, 5H), 1.41(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H),

[0572]

			1.12(d, 3H); m/z: 516.3
95		(S)-2-(4-溴苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D6)d ppm 8.78(m, 1H), 8.55(s, 1H), 8.39(m, 1H), 7.62(d, J = 8.49 Hz, 2H), 7.38(d, J = 8.47 Hz, 2H), 4.32(m, 1H), 4.16(m, 2H), 3.89-3.76(m, 4H), 2.28(m, 1H), 1.81-1.64(m, 5H), 1.41(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.12(d, 3H); m/z: 542.2
96		4-((S)-1-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2-氟苯甲腈	¹ H NMR(500 MHz, DMSO-D6)d ppm 8.87(m, 1H), 8.64(s, 1H), 8.52(m, 1H), 8.00(t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.62(d, J = 8.45 Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.25 Hz, 1H), 5.13(m, 1H), 4.49(m, 2H), 4.22(m 2H), 3.26(m, 2H), 2.09-1.97(m, 3H), 1.78-1.64(m, 5H), 1.39(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.05(d, 3H); m/z: 493.3; m/z: 493.3

[0573] 实施例 97

[0574]



[0575] (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-吗啉-3-基)乙酮

[0576] 步骤 1: 将 3-氧代吗啉-4-羧酸叔丁酯 (8.65g, 43.0mmol; 如 Chandrakumar, N. S. 等人; 在 J Med Chem35:2928(1992) 中所述制备) 溶解在 Et₂O(45mL) 中并冷却至 -78° C。用 DIBAL-H(在甲苯中的 1.5M 溶液; 29.2mL, 43.8mmol) 滴加处理该溶液, 并将混合物在 -78° C 搅拌 90 分钟。然后使混合物升温至环境温度并搅拌过夜。用饱和 NH₄Cl (50mL) 淬灭反应并搅拌 20 分钟。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 和 Rochelle's 盐 (50mL 的 0.5N 溶液) 稀释, 然后搅拌 20 分钟。添加另外的 Rochelle's 盐 (75mL, 0.5N), 然后将反应混合物搅拌 20 分钟并分离。用乙酸乙酯 (2X) 洗涤水溶液部分。然后将合并的有机物用 Rochelle's 盐 (0.5N)、饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 洗涤两遍, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩成

油, 3- 羟基吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (7.0g, 80%)。

[0577] 步骤 2: 将 3- 羟基吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (7.0g, 34.4mmol) 溶解在 MeOH (65mL) 中并用对甲苯磺酸水合物 (0.65g, 3.4mmol) 处理。将反应在环境温度搅拌 40 小时。真空浓缩反应混合物。然后将所得的残留物溶解在乙酸乙酯中并用 10%Na₂CO₃ (2X)、饱和 NaCl 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩成油状物, 3- 甲氧基吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (5.85g, 78%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.00-3.91 (m, 2H), 3.81-3.58 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.38-3.21 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

[0578] 步骤 3: 将氯化钛 (IV) (2.00mL, 2.00mmol; 1M, 在甲苯中) 溶液冷却至 0° C 并用 (R)-4- 苄基 -3-(2-(4- 氯苯基) 乙酰基) 咪唑烷 -2- 酮 (0.60g, 1.82mmol) 溶解在二氯甲烷 (3.5mL) 中的溶液处理。在 5 分钟后, 添加二异丙基乙基胺 (0.348mL, 2.00mmol)。将所得的溶液在 0° C 搅拌 1 小时, 然后冷却至 -20° C。添加 3- 甲氧基吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (0.592g, 2.72mmol) 溶解在二氯甲烷 (3.5mL) 中的溶液, 并将混合物在 -20° C 搅拌 15 分钟。然后使反应混合物升温至 0° C。使反应混合物在浴中历经 3 小时缓慢升温至 10° C。用饱和 NH₄Cl (约 4mL) 淬灭反应, 并用水稀释, 以溶解固体。在分离之后, 用二氯甲烷 (3X) 洗涤水溶液部分。将合并的有机物用水 (2X) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。在 SiO₂ 上用 10 至 25% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度洗脱, 对粗产物进行色谱分离。回收作为泡沫的 (R)-3-((S)-2-((R)-4- 苄基 -2- 氧代咪唑烷 -3- 基)-1-(4- 氯苯基)-2- 氧代乙基) 吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (0.607g, 65%)。MS (APCI+) [M+H] 514.7/516.8。

[0579] 步骤 4: 将氢氧化锂水合物 (0.098g, 2.3mmol) 溶解在水 (28mL) 中, 冷却至 0° C 并用 THF (83mL) 稀释。将该溶液用 30% 过氧化氢 (0.48mL, 4.7mmol) 处理并搅拌 10 分钟。添加 (R)-3-((S)-2-((R)-4- 苄基 -2- 氧代咪唑烷 -3- 基)-1-(4- 氯苯基)-2- 氧代乙基) 吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (0.607g, 1.17mmol) 溶解在 THF (3mL) 中的溶液。将反应混合物在浴中升温至环境温度并搅拌 20 小时。用 Na₂SO₃ (约 7mL, 1.5M) 淬灭反应, 直到反应混合物对淀粉 - 碘试纸呈阴性。然后将反应混合物真空浓缩。用乙酸乙酯 (2X) 萃取水层。将水层用 3N HCl 调节 pH 为约 1 至约 2 并用乙酸乙酯 (3X) 萃取。将最终的乙酸乙酯萃取液经 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩成固体, (S)-2-((R)-4-(叔丁氧基羰基) 吗啉 -3- 基)-2-(4- 氯苯基) 乙酸 (310mg, 74%)。MS (APCI+) [M+H-Boc] 256.0/258.0。

[0580] 步骤 5: 将 (S)-2-((R)-4-(叔丁氧基羰基) 吗啉 -3- 基)-2-(4- 氯苯基) 乙酸 (0.051g, 0.143mmol) 与 (5R, 7S)-5- 甲基-4-(哌嗪-1-基)-6, 7-二氢-5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -7- 醇二盐酸盐 (0.0440g, 0.143mmol) 混合, 然后在二氯甲烷 (1.4mL) 中浆化。将悬浮液用二异丙基乙基胺 (0.0749mL, 0.430mmol) 处理, 然后用 HBTU (0.0544g, 0.143mmol) 处理。然后将混合物在环境温度搅拌 60 小时。用 10%Na₂CO₃ 淬灭反应并分离。用二氯甲烷 (3X) 洗涤反应混合物, 然后将合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。在 SiO₂ (Biotage12M) 上对所得的残留物进行色谱分离 (用二氯甲烷 (96mL) 洗脱, 然后用 0% 至 5%MeOH/ 二氯甲烷 (500mL) 洗脱和用 5%MeOH/ 二氯甲烷 (96mL) 洗脱)。希望的物质在大约 1%MeOH/ 二氯甲烷中干净地洗脱, 得到作为油状物的 (R)-3-((S)-1-(4- 氯苯基)-2-(4-((5R, 7S)-7- 羟基-5- 甲基-6, 7-二氢-5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪-1-基)-2- 氧代乙基) 吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (81.2mg, 99%)。

[0581] 步骤 6: 将 (R)-3-((S)-1-(4- 氯苯基)-2-(4-((5R, 7S)-7- 羟基-5- 甲基-6, 7-二

氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 基)-2- 氧代乙基) 吗啉 -4- 羧酸叔丁酯 (0.0389g, 0.0680mmol) 溶解在二噁烷 (1mL) 中并用在二噁烷中的 4M 氯化氢 (0.425mL, 1.70mmol) 处理。将该溶液在环境温度搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 再次悬浮在二噁烷中并真空浓缩。从 MeOH (3 遍) 浓缩残留物, 然后溶解在 MeOH 中。然后将该溶液滴加至 Et₂O, 得到 (S)-2-(4- 氯苯基)-1-(4-((5R, 7S)-7- 羟基 -5- 甲基 -6, 7- 二氢 -5H- 环戊二烯并 [d] 嘧啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 基)-2-((R)- 吗啉 -3- 基) 乙酮二盐酸盐 (20mg, 54%)。m/z 472.1/474.0; ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.01-3.55 (m, 13H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H)。

[0582] 表 3 中示出的实施例 98-100 也可以根据上述方法制备。

[0583] 表 3

[0584]

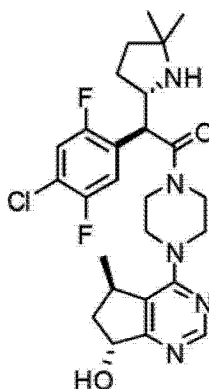
Ex. #	结构	名称	LCMS NMR
----------	----	----	-------------

[0585]

98		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-4-甲基吗啉-3-基)乙酮	m/z 486.1 / 488.0; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)δ ppm 8.57(s, 1H), 7.51-7.36(m, 4H), 5.29(t, 1H), 4.25-4.13(m, 1H), 4.13-3.35(m, 9H), 3.22-2.96(m, 3H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.23-2.13(m, 1H), 1.18(d, 3H)
99		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7S)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-4-甲基吗啉-3-基)乙酮	m/z 486.1 / 488.0; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)δ ppm 8.58(s, 1H), 7.51-7.35(dd, 4H), 5.13-5.10(m, 1H), 4.26-4.14(m, 1H), 4.09-3.61(m, 7H), 3.61-3.34(m, 3H), 3.22-2.96(m, 3H), 2.84-2.74(m, 1H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.23(d, 3H)
100		(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((R)-吗啉-3-基)乙酮	m/z 472.1 / 474.1; ¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD)δ ppm 8.56(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.41(d, 2H), 5.28(t, 1H), 4.51(d, 1H), 4.18-4.07(m, 1H), 4.03-3.73(m, 7H), 3.73-3.56(m, 4H), 3.53-3.41(m, 1H), 3.41-3.20(m, 2H), 2.33-2.24(m, 1H), 2.23-2.13(m, 1H), 1.18(d, 3H)

[0586] 实施例 101

[0587]



[0588] (S)-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯

烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0589] **步骤1**: 在室温将三氟甲磺酸 (9.9mL, 110mmol) 添加至 2-氯-1,4-二氟苯 (2.2g, 15mmol), 然后冷却至 0° C。然后分多份添加 N-碘代琥珀酰亚胺 (3.16g, 14.1mmol)。在 10 分钟之后, 将反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。将反应混合物倾入冰水并用己烷萃取。将有机层用饱和 Na₂SO₄ 洗涤, 干燥并浓缩。用硅胶色谱法 (100% 己烷) 纯化粗产物, 得到 1-氯-2,5-二氟-4-碘代苯 (3.0g, 74%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, J=5.4, 7.8, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H)。

[0590] **步骤2**: 在氮气下将碘化亚铜 (I) (69.4mg, 0.364mmol)、2-苯基苯酚 (93.0mg, 0.546mmol) 和碳酸铯 (1.78g, 5.46mmol) 添加至干燥烧瓶中。向该混合物添加丙二酸乙酯 (1.11mL, 7.29mmol), 接着添加在四氢呋喃 (3.64mL, 44.9mmol) 中的 1-氯-2,5-二氟-4-碘代苯 (1.00g, 3.64mmol)。将反应混合物密封并加热至 90° C。在 12 小时之后, 使反应混合物冷却至室温, 然后用饱和 NH₄Cl 和 EtOAc 稀释。将有机层分离, 干燥并通过硅藻土过滤。通过硅胶色谱法 (0-30% EtOAc-己烷) 纯化褐色油, 得到 2-(4-氯-2,5-二氟苯基) 丙二酸二乙酯 (0.65g, 58%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, J=6.3, 9.3, 1H), 7.17 (dd, J=6.1, 8.9, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 4H), 1.28 (t, J=7.2, 6H)。

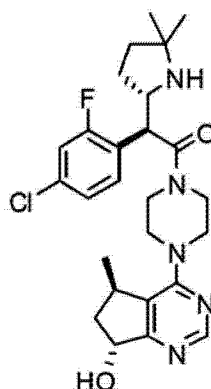
[0591] **步骤3**: 将 2-(4-氯-2,5-二氟苯基) 丙二酸二乙酯 (330mg, 1.08mmol) 溶解在 EtOH (1mL) 中, 然后添加 NaOH (0.6mL, 5N)。将所得的溶液在环境温度搅拌 12 小时。此时, 将反应混合物加热至 60° C, 保持 3 小时, 之后用 HCl (1N) 酸化至 pH 为 1。将反应混合物用水 (1mL) 稀释, 然后用乙醚萃取 2 遍。将合并的有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-(4-氯-2,5-二氟苯基) 乙酸, 其未经进一步纯化即使用。

[0592] **步骤4**: 如实施例 B 步骤 1-3 中所述, 从 2-(4-氯-2,5-二氟苯基) 乙酸开始制备 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-氯-2,5-二氟苯基) 乙酸。

[0593] **步骤5**: 如实施例 1 步骤 5 中所述, 使用 (S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-氯-2,5-二氟苯基) 乙酸制备 (S)-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.37 (s, 1H), 7.37 (dd, J=6.2, 9.2, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 5.24 (t, J=7.9, 1H), 4.49 (d, J=9.1, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.85 - 3.66 (m, J=19.2, 3H), 3.64 - 3.29 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, J=13.2, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (d, J=5.9, 3H), 0.98 (d, J=7.0, 3H)。

[0594] 实施例 102

[0595]



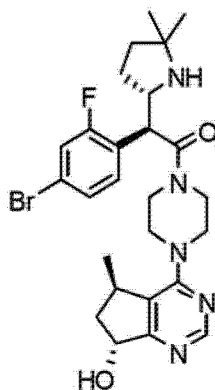
[0596] (S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0597] 步骤1: 将(5R,7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐(0.109g, 0.356mmol; 参见实施例3, 步骤12)、HATU(0.123g, 0.324mmol)和可力丁(collidine, 0.171mL, 1.30mmol)添加至(S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸(0.125g, 0.324mmol; 类似于实施例B中所述的方法制备)在DCM(25mL)中的溶液。将反应在室温搅拌过夜。在水(20mL)和DCM(50mL)之间分配反应混合物, 并将各层分离。用水(2X10mL)洗涤有机物。用DCM(25mL)反萃取水溶液部分, 干燥(MgSO₄)并浓缩成油状物, 用快速色谱法(5%MeOH/DCM)纯化该油, 得到(S)-5-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.116g, 0.193mmol, 59.5%收率)。LC/MS=3.79分钟, (APCI+)m/z=602[M+H]⁺。

[0598] 步骤2: 将在二噁烷(3mL, 0.191mmol)中的4N HCl添加至(S)-5-((S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.115g, 0.191mmol)在无水DCM(30mL)中的溶液并在室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩至干, 得到(S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐(0.093g, 0.162mmol, 84.7%收率)。HPLC, 220nm=1.93分钟, 100%纯度。LC/MS=2.22分钟, (APCI+)m/z=502[M+H]⁺。¹HNMR(400MHz, D₂O) 8.38(s, 1H), 7.27(d, J=10.54Hz, 1H), 7.21-7.15(m, 2H), 5.22(t, J=7.81Hz, 1H), 4.43(d, J=8.98Hz, 1H), 4.19(d, J1=8.59Hz, J2=14.8Hz, 1H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.87-3.75(m, 2H), 3.74-3.46(m, 5H), 3.42(q, J=7.03Hz, 2H), 3.39-3.25(m, 2H), 2.19(dd, J1=7.08Hz, J2=13.27Hz, 1H), 2.07-1.97(m, 1H), 1.90-1.72(m, 4H), 1.36(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.04(t, J=7.03Hz, 2H), 0.97(d, J=7.03Hz, 3H)。

[0599] 实施例103

[0600]



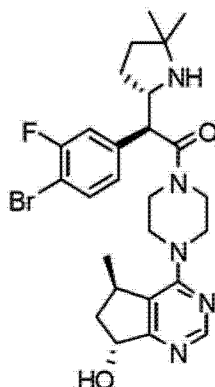
[0601] (S)-2-(4-溴-2-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0602] 步骤 1: 将 HATU (0.149g, 0.391mmol) 添加至 (R)-2-(4-溴-2-氟苯基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙酸 (0.168g, 0.391mmol; 类似于实施例 B 中所述的方法制备)、(5R,7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐 (0.1g, 0.326mmol; 参见实施例 3, 步骤 12) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.171mL, 0.977mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。然后用 H₂O 淬灭反应。用 H₂O (3X30mL) 洗涤反应混合物。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。用快速色谱法纯化, 得到 (S)-5-((S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.0334g, 0.0517mmol, 15.9% 收率)。LCMS (APCI+) 646.4, 648.5m/z [M+H]⁺; 保留时间 = 4.25 分钟。

[0603] 步骤 2: 将 4.0M HCl/二噁烷 (0.121mL, 0.483mmol) 添加至 (S)-5-((S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.104g, 0.161mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液。将该溶液搅拌过夜, 并除去溶剂, 得到 (S)-2-(4-溴-2-氟苯基)-2-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐 (0.0618g, 0.0998mmol, 62.0% 收率)。HPLC, 254nm = 1.988 分钟, 99.66% 纯度, LCMS (APCI+) 547.7m/z [M+H]⁺; 保留时间 = 2.45 分钟。¹H NMR (400MHz, D₂O) 8.58 (s, 1H), 7.54 (dd, J₁=1.952Hz, J₂=9.761Hz, 1H), 7.46 (dd, J₁=1.562Hz, J₂=8.199Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.809Hz, 1H), 5.32 (t, J=8.199Hz, 1H), 4.79 (d, J=9.761Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 3H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.637Hz, 3H)。

[0604] 实施例 104

[0605]



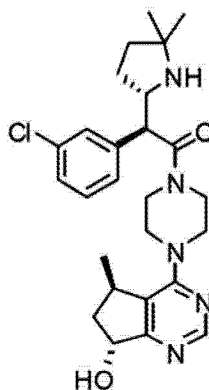
[0606] (S)-2-(4-溴-3-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0607] 步骤1: 将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.045mL, 0.26mmol)添加至(S)-2-(4-溴-3-氟苯基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙酸(0.035g, 0.081mmol; 类似于实施例B中所述的方法制备)、(5R,7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐(0.025g, 0.081mmol; 参见实施例3, 步骤12)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷(V)酸盐(2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetramethylisouroniumhexafluorophosphate(V), 0.031g, 0.081mmol)在DCM(5mL)中的溶液。将反应在室温搅拌过夜。然后将反应用H₂O淬灭, 用H₂O(3X30mL)洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。用快速色谱法纯化所得的残留物, 得到(S)-5-((S)-1-(4-溴-3-氟苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(23%收率)。LCMS(APCI+) 648.2m/z [M+H]⁺; 保留时间=4.28分钟。

[0608] 步骤2: 将在二噁烷(1.5mL)中的4.0M HCl添加至(S)-5-((S)-1-(4-溴-3-氟苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.012g, 0.0186mmol)在DCM(5mL)中的溶液。将该溶液在室温搅拌过夜, 然后除去溶剂, 得到(S)-2-(4-溴-3-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐(0.00367g, 0.00593mmol, 31.9%收率)。HPLC, 254nm=1.99分钟, 96.93%纯度, LCMS(APCI+) 548.3m/z [M+H]⁺; 保留时间=2.56分钟, ¹HNMR(400MHz, CD₃OD) 8.59(s, 1H), 7.71(t, J=7.418Hz, 1H), 7.39(dd, J₁=1.562Hz, J₂=9.761Hz, 1H), 7.22(d, J=7.418Hz, 1H), 5.30(t, J=7.809Hz, 1H), 4.53(d, J=9.371Hz, 1H), 3.81-3.65(m, 6H), 2.30(dd, J₁=7.809Hz, J₂=12.884Hz, 1H), 2.21-2.15(m, 1H), 2.02-1.85(m, 4H), 1.55(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.19(d, J=7.028Hz, 3H)。

[0609] 实施例105

[0610]



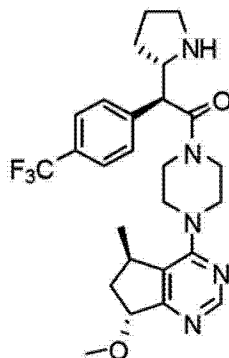
[0611] (S)-2-(3-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0612] 步骤1: 将(5R,7R)-5-甲基-4-(哌嗪-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-7-醇二盐酸盐(0.0661g, 0.215mmol)、HATU(0.0744g, 0.196mmol)和DIEA(d0.742; 0.0341mL, 0.196mmol)添加至(S)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(3-氯苯基)乙酸(0.072g, 0.196mmol, 参见实施例B, 步骤3)在DCM(25mL)中的溶液。将反应在室温搅拌过夜。在水(20mL)和DCM(50mL)之间分配反应混合物, 并将各层分离。用水(2X10mL)洗涤有机物。用DCM(25mL)反萃取水溶液部分, 干燥(MgSO₄), 浓缩成油状物并用快速色谱法(5%MeOH/DCM)纯化, 得到(S)-5-((S)-1-(3-氯苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.090g, 0.154mmol, 78.7%收率)。LC/MS=3.79分钟, (APCI+)m/z=584[M+H]⁺。

[0613] 步骤2: 将在二噁烷(6mL, 24mmol)中的4M HCl添加至(S)-5-((S)-1-(3-氯苯基)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.020g, 0.034mmol)在无水DCM(15mL)中的溶液并搅拌过夜。将溶剂蒸发至干, 得到(S)-2-(3-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐(0.015g, 0.027mmol, 79%收率)。HPLC, 220nm, 保留时间=1.91分钟, 92%纯度。LC/MS, 保留时间=2.15分钟, (APCI+)m/z=484[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, D₂O) 8.35(s, 1H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.25-7.15(m, 1H), 5.22(t, J=8.20Hz, 1H), 4.28-4.00(m, 2H), 3.88-3.71(m, 1H), 3.67-3.55(m, 1H), 3.55-3.42(m, 4H), 3.36-3.05(m, 1H), 2.16(dd, J₁=7.81Hz, J₂=13.27Hz, 1H), 2.10-1.93(m, 1H), 1.88-1.70(m, 4H), 1.36(s, 3H), 1.30(s, 3H), 0.94(d, J=7.03Hz, 3H)。

[0614] 实施例 106

[0615]



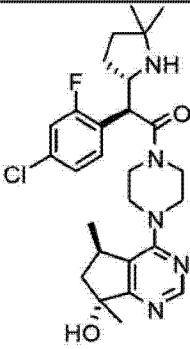
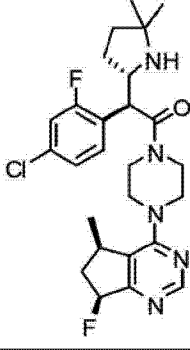
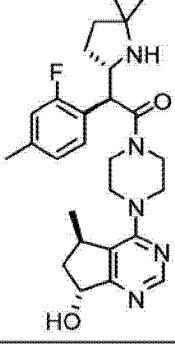
[0616] (S)-1-(4-((5R,7R)-7-甲氧基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-((S)-吡咯烷-2-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酮

[0617] 步骤 1: 在 0° C 将 4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯在 DMF (2mL) 中的溶液滴加至 NaH (50mg, 1.98mmol) 在 DMF (5mL) 中的悬浮液中。然后滴加碘甲烷 (700mg, 5mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液。在 0° C 搅拌反应混合物 1 小时。将反应用冰 / 饱和 NH₄Cl 淬灭, 用 DCM (2X10mL) 萃取。将合并的有机物干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到作为油状物的 4-((5R,7R)-7-甲氧基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 其未经纯化即使用。MS (APCI+) [M+H]⁺ 349.0。类似地, 如实施例 3 步骤 12-14 中所述, 代替适当的起始材料, 使用该物质制备标题化合物。m/z 504.3; ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.16 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.49-3.61 (m, 10H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.37-1.78 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0618] 表 4 中所示的实施例 107-141 也可以根据上述方法制备。

[0619] 表 4

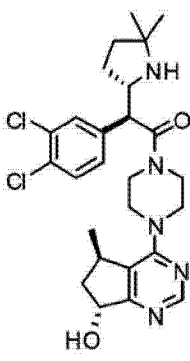
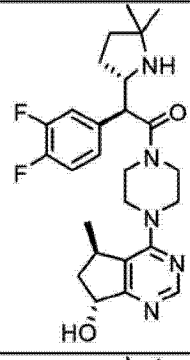
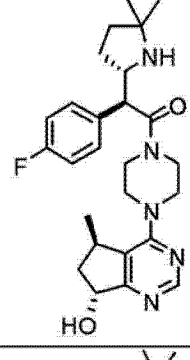
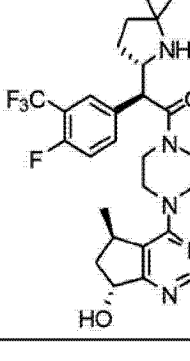
[0620]

Ex. #	结构	名称	LCMS NMR
107		(S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5,7-二甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	LC/MS = 3.89 分钟, (APCI+) m/z = 616 $[M+H]^+$
108		(S)-2-(4-氯-2-氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7S)-7-氟-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220nm, 100%纯度 = 2.22 分钟, LC/MS = 2.42 分钟, (APCI+) HPLC, 220nm, 100%纯度, r.t. = 2.22min. LC/MS, r.t. = 2.42 min, (APCI+) m/z = 504 $[M+H]^+$ = 504 $[M+H]^+$
109		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-4-甲基苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220nm = 1.95 分钟, 99.6%纯度, LC/MS = 2.12 分钟, (APCI+) m/z = 482 $[M+H]^+$

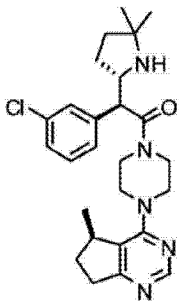
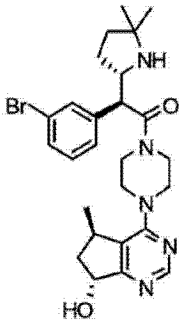
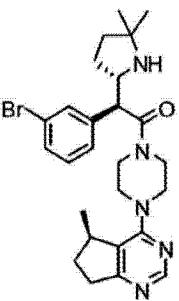
[0621]

110		(S)-2-(2,4-二氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-4-基)吡嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 254nm = 2.05 分钟, 95.6%纯度, LC/MS = 2.23 分钟, (APCI+) m/z = 518 [M+H] ⁺
111		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-4-基)吡嗪-1-基)-2-(萘-2-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220nm = 1.98 分钟, 100%纯度, LC/MS = 2.28 分钟, (APCI+) m/z = 500 [M+H] ⁺
112		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-4-基)吡嗪-1-基)-2-(萘-2-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220nm = 2.01 分钟, 100%纯度, LC/MS = 2.50 分钟, (APCI+) m/z = 484 [M+H] ⁺
113		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-4-基)吡嗪-1-基)-2-(萘-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 254nm = 1.99 分钟, 100%纯度, LC/MS = 2.24 分钟, (APCI+) m/z = 500 [M+H] ⁺
114		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-4-基)吡嗪-1-基)-2-(萘-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220nm = 1.95 分钟, 98%纯度, LC/MS = 2.51 分钟, (APCI+) m/z = 484 [M+H] ⁺

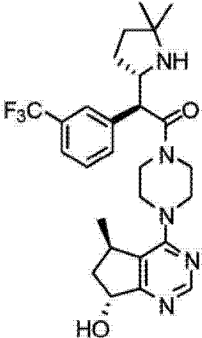
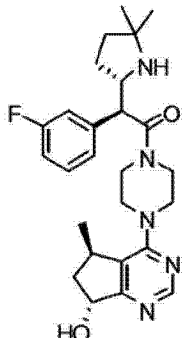
[0622]

115		(S)-2-(3,4-二氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 254nm = 2.01 分钟, 99.90%纯度, LCMS(APCI+)519.8 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ ; Rt = 2.80; ¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD)8.57(s, 1H), 7.67(d, J=2.34Hz, 1H), 7.61(d, J=8.59Hz, 1H), 7.39(dd, J1=2.34Hz, J2=8.59Hz, 1H), 5.29(t, J=7.809Hz, 1H), 4.51(d, J=9.37Hz, 1H), 3.95-3.65(m, 6H), 2.33-2.25(m, 1H), 2.23-2.16(m, 1H), 2.00-1.87(m, 4H), 1.54(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.36(d, J=5.857Hz, 3H)
116		(S)-2-(3,4-二氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 254nm = 1.96 分钟, 99.90%纯度, LCMS(APCI+)486.2 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ ; Rt=2.49
117		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-氟苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220nm = 1.85 分钟, 99.90%收率, LCMS(APCI+)468.1 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ ; Rt=2.35
118		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220nm = 2.02 分钟, 99.99%纯度, LCMS(APCI+)536.1 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ ; Rt=2.66

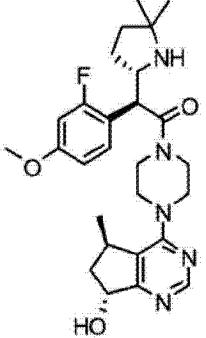
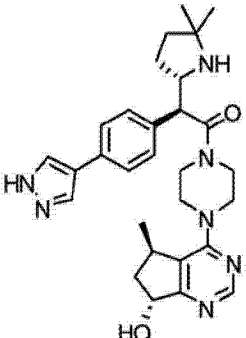
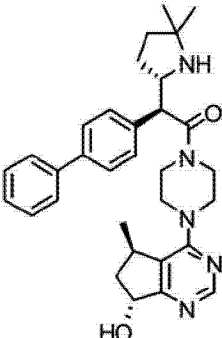
[0623]

119		(S)-2-(3-氯苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 220 nm = 2.00 分钟, 98.9%纯度。 LC/MS = 2.76 分钟, (APCI+) m/z = 468 [M+H] ⁺ 。 ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O) 8.26(s, 1H), 7.33-7.28(m, 3H), 7.23-7.16(m, 1H), 4.23(d, J= 8.18Hz, 1H), 4.19-4.00(m, 2H), 3.90-3.79(m, 1H), 3.79-3.66(m, 1H), 3.66-3.56(m, 2H), 3.56-3.38(m, 4H), 3.03-2.88(m, 1H), 2.87-2.73(m, 1H), 2.30-2.14(m, 1H), 1.88-1.70(m, 5H), 1.36(s, 3H), 1.30(s, 3H), 0.92(d, J6.64Hz, 3H)
120		(S)-2-(3-溴苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 254 nm = 2.01 分钟, 99.09%纯度, LCMS(APCI+) 530.0 m/z [M+H] ⁺ ; 保留时间 = 2.31 分钟。 ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O) 8.39(s, 1H), 7.46(s, 2H), 7.24(d, J=4.685Hz, 2H), 5.25(t, J=7.809Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 3.87-3.75(m, 2H), 3.7-3.58(m, 1H), 3.55-3.42(m, 3H), 2.22-2.16(m, 1H), 2.1-1.95(m, 1H), 1.85-1.75(m, 4H), 1.36(s, 3H), 1.30(s, 3H), 0.95(d, J=7.028Hz, 3H)
121		(S)-2-(3-溴苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((R)-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	HPLC, 254nm = 2.00 分钟, 96.92%纯度 LCMS(APCI+) = 2.56 分钟。 ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O) 8.22(s, 1H), 7.52-7.41(m, 2H), 7.25-7.21(m, 2H), 4.21-4.0(m, 1H), 3.9-3.8(m, 1H), 3.78-3.5(m, 1H), 3.62-3.56(m, 1H), 3.5-3.45(m, 3H), 2.95(dd,

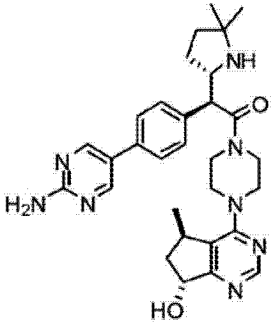
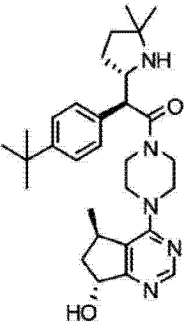
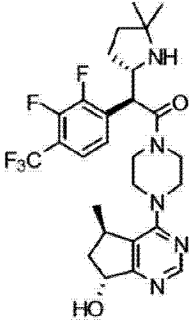
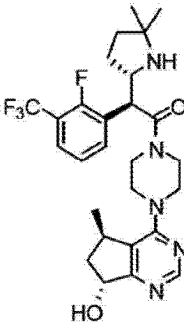
[0624]

			J1=9.371Hz, J2=18.351Hz, 1H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.28-2.18(m, 1H), 1.86-1.66(m, 5H), 1.35(s, 3H), 1.29(s, 3H), 0.91(d, J=7.028Hz, 3H)
122		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷 -2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基 -5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二 烯并[d]嘧啶-4-基)吡嗪-1- 基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙 酮二盐酸盐	HPLC, 254nm = 2.05 分 钟, 95.92%纯度, LCMS(APCI+)518.0 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ ; 保留时间 = 2.40, ¹ H NMR(400MHz, D ₂ O) 8.39(s, 1H), 7.65-7.6(m, 2H), 7.52(d, J=5.466Hz, 2H), 5.25(t, J=7.809Hz, 1H), 4.35(d, J=9.371Hz, 1H), 3.87-3.79(m, 2H), 3.62-3.4(m, 4H), 2.20-2.16(m, 1H), 2.09-1.90(m, 1H), 1.87-1.75(m, 4H), 1.37(s, 3H), 1.32(s, 3H), 0.94(d, J=7.028Hz, 3H)
123		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷 -2-基)-2-(3-氟苯 基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲 基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d]嘧啶-4-基)吡嗪-1-基)乙酮 二盐酸盐	HPLC, 220nm = 1.85 分 钟, 99.99%纯度, LCMS(APCI+)468.4 <i>m/z</i> [M+H] ⁺ ; 保留时间 = 2.49 分钟, ¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD) 8.6(s, 1H), 7.5-7.42(1H), 7.3-7.2(m, 2H), 7.18-7.10(m, 1H), 5.32(t, J=7.809Hz, 1H), 4.57(d, J=9.761Hz, 1H), 4.38-4.28(m, 1H), 4.21-4.15(m, 1H), 4.1-4.02(m, 1H), 3.92-3.85(m, 2H), 3.5-3.4(m, 1H)2.4-2.31(m, 1H), 2.3-2.1(m, 1H), 2.0-1.8(m, 4H), 1.56(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.18(d, J=7.028Hz, 3H)

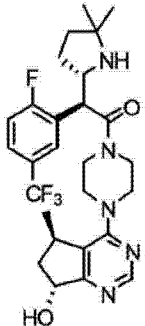
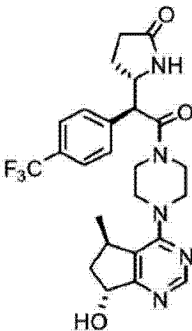
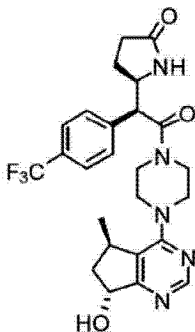
[0625]

124		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	在 254 nm 的 HPLC 纯度为 98%, 保留时间 = 1.84 分钟。 LCMS(APCI+)M+H+: 498(100%); 保留时间 = 2.08 分钟。 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ 9.76(br s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.55(br s, 1H), 7.26(t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94(dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.84(dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.24(t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83(d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.21(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.84(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.68(m, 4H), 3.49(m, 2H), 3.30(m, 1H), 2.09(m, 2H), 1.80(m, 3H), 1.47(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.09(d, J = 7.0 Hz, 3H)
125		(S)-2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.40(s, 1H), 8.01(s, 2H), 7.54(d, J = 8.2, 3H), 7.31(d, J = 8.2, 3H), 5.33(s, 1H), 4.81(t, J = 6.7, 1H), 3.84 – 3.40(m, 12H), 3.02(d, J = 9.5, 1H), 2.02 – 1.82(m, 4H), 1.48(ddd, J = 6.4, 14.0, 17.8, 5H), 1.09(d, J = 5.2, 8H), 1.00(d, J = 6.9, 4H)
126		(S)-2-(联苯-4-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.40(s, 1H), 7.69 – 7.58(m, 4H), 7.48 – 7.40(m, 4H), 7.34(t, J = 7.3, 1H), 5.33(d, J = 5.6, 1H), 4.81(dd, J = 6.3, 12.7, 1H), 3.83(s, 2H), 3.74 – 3.40(m, 7H), 3.16 – 3.11(m, 1H), 2.01 – 1.82(m, 2H), 1.58 – 1.36(m, 4H), 1.11(s, 3H), 1.10(s, 3H), 1.01(d, J = 6.9, 3H)

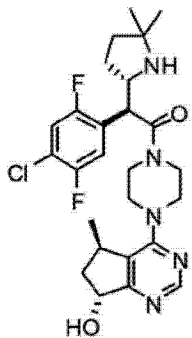
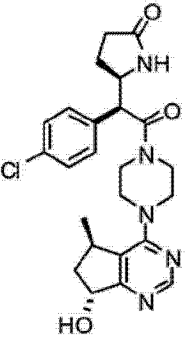
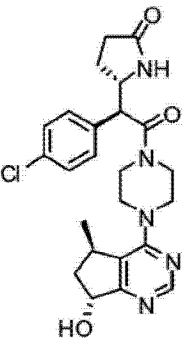
[0626]

127		(S)-2-(4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.56(s, 2H), 8.40(s, 1H), 7.58(d, J = 8.3, 2H), 7.41(d, J = 8.3, 2H), 6.72(s, 2H), 4.82(t, J = 6.7, 1H), 3.80(s, 2H), 3.73 – 3.41(m, 8H), 2.05 – 1.81(m, 3H), 1.55 – 1.40(m, 4H), 1.10(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.01(d, J = 6.9, 3H)
128		(S)-2-(4-叔丁基苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮二盐酸盐	^1H NMR(400 MHz, D ₂ O) δ 8.47(s, 1H), 7.54(d, J = 8.0, 2H), 7.32(d, J = 8.1, 2H), 5.33(t, J = 7.8, 1H), 4.32 – 4.28(m, 3H), 4.00 – 3.83(m, 2H), 3.68 – 3.48(m, 5H), 3.17 – 3.05(m, 1H), 2.29 – 4.24(m, 1H), 2.17 – 2.06(m, 1H), 1.96 – 1.87(m, 4H), 1.47(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.26(s, 9H), 1.04(d, J = 6.9, 3H)
129		(S)-2-(2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	^1H NMR(400 MHz, D ₂ O) δ 8.39(s, 1H), 7.46(t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18(t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.27(t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62(d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.29 – 4.18(m, 1H), 4.10 – 4.02(m, 1H), 3.87 – 3.64(m, 4H), 3.60 – 3.40(m, 4H), 3.33 – 3.26(m, 1H), 2.22 – 2.28(m, 1H), 2.05 – 1.99(m, 1H), 1.89 – 1.76(m, 4H), 1.38(s, 4H), 1.32(s, 4H), 0.99(d, J = 7.0 Hz, 3H)
130		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	^1H NMR(400 MHz, D ₂ O) δ 8.16(s, 1H), 7.49(t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31(t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11(t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.03(t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42(d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 – 3.99(m, 1H), 3.91 – 3.85(m, 1H), 3.62 – 3.55(m, 2H), 3.41 –

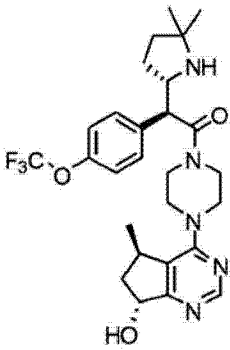
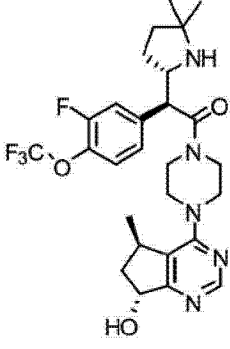
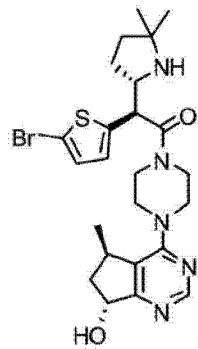
[0627]

			2.96(m, 6H), 2.00 - 1.94(m, 1H), 1.85 - 1.79(m, 1H), 1.73 - 1.53(m, 4H), 1.19(s, 3H), 1.13(s, 3H), 0.76(d, J = 7.0 Hz, 3H)
131		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻唑-4-基)吡唑-1-基)乙酮	¹ H NMR(400 MHz, DMSO)δ 9.63 - 9.50(m, 1H), 8.68(s, 1H), 7.89 - 7.80(m, 2H), 7.61(t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17(t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.32(m, 1H), 4.00 - 3.61(m, 1H), 2.12 - 1.99(m, 2H), 1.86 - 1.71(m, 4H), 1.67 - 1.56(m, 1H), 1.47(s, 3H), 1.35(s, 4H), 1.30 - 1.21(m, 1H), 1.08(d, J = 6.9 Hz, 3H)
132		(S)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻唑-4-基)吡唑-1-基)-2-氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)吡咯烷-2-酮	¹ H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.43(s, 1H), 7.75(d, J = 8.2, 2H), 7.68(s, 1H), 7.63(d, J = 8.1, 2H), 5.40(d, J = 5.5, 1H), 4.83(d, J = 6.2, 1H), 4.24(d, J = 8.9, 1H), 4.19(s, 1H), 3.71(s, 3H), 3.44(m, 4H), 3.28(m, 1H), 2.11 - 1.84(m, 5H), 1.70(m, 1H), 1.03(d, J = 6.9, 3H), 0.94(d, J = 6.6, 1H)
133		(R)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻唑-4-基)吡唑-1-基)-2-氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)吡咯烷-2-酮	¹ H NMR(400 MHz, DMSO)δ 8.43(s, 1H), 7.75(d, J = 8.2, 2H), 7.68(s, 1H), 7.63(d, J = 8.1, 2H), 5.40(d, J = 5.5, 1H), 4.83(q, J = 6.2, 1H), 4.24(d, J = 8.9, 1H), 4.21 - 4.12(m, 1H), 3.80 - 3.62(m, 4H), 3.54 - 3.38(m, J = 10.2, 6H), 3.29 - 3.20(m, 1H), 2.11 - 1.84(m, 4H), 1.76 - 1.64(m, 1H), 1.61 - 1.48(m, 1H), 1.03(d, J = 6.9, 3H), 0.94(d, J = 6.6, 1H)

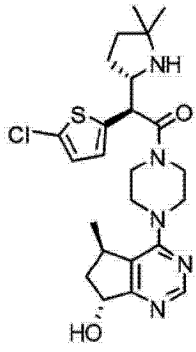
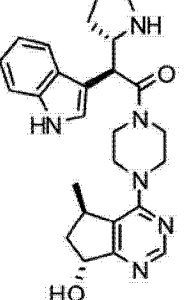
[0628]

134		(S)-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	¹ H NMR(400 MHz, D ₂ O)δ 8.37(s, 1H), 7.37(dd, J = 6.2, 9.2, 1H), 7.16 – 7.08(m, 1H), 5.24(t, J = 7.9, 1H), 4.49(d, J = 9.1, 1H), 4.25 – 4.13(m, 1H), 4.11 – 3.99(m, 1H), 3.85 – 3.66(m, J = 19.2, 3H), 3.64 – 3.29(m, 4H), 2.23 – 2.13(m, 1H), 2.08 – 1.96(m, J = 13.2, 1H), 1.93 – 1.71(m, 4H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.20(d, J = 5.9, 3H), 0.98(d, J = 7.0, 3H)
135		(R)-5-((S)-1-(4-氯苯基)-2-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-酮	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃)δ 8.50(s, 1H), 7.37(d, J = 8.4, 2H), 7.22(d, J = 8.5, 2H), 6.15(s, 1H), 5.08(t, J = 7.1, 1H), 4.25 – 4.13(m, 1H), 3.88 – 3.75(m, 2H), 3.69 – 3.53(m, J = 9.6, 3H), 3.50 – 3.29(m, J = 16.3, 4H), 3.20(br s, 1H), 3.15 – 3.05(m, 1H), 2.32(dd, J = 7.1, 16.4, 2H), 2.15(dd, J = 5.0, 2H), 2.0, 2H), 1.98 – 1.83(m, J = 9.1, 1H), 1.81 – 1.67(m, 1H), 1.14(d, J = 7.0, 3H)
136		(S)-5-((S)-1-(4-氯苯基)-2-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-2-酮	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃)δ 8.49(s, 1H), 7.37(d, J = 8.4, 2H), 7.23(d, J = 8.4, 2H), 5.95(s, 1H), 5.07(t, J = 7.1, 1H), 4.35 – 4.20(m, 1H), 3.86(d, J = 9.9, 2H), 3.68(d, J = 5.8, 1H), 3.65 – 3.51(m, J = 14.3, 2H), 3.48 – 3.29(m, J = 12.8, 4H), 3.13 – 3.03(m, 1H), 2.99(s, 1H), 2.44 – 2.33(m, 1H), 2.22 – 2.06(m, 3H), 1.94 – 1.68(m, 2H), 1.13(d, J = 7.0, 3H)

[0629]

137		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻唑-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酮	^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 8.45(s, 1H), 7.46(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38(d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31(t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.38(m, 1H), 4.30 - 4.16(m, 2H), 3.95 - 3.85(m, 2H), 3.70 - 3.55(m, 6H), 3.26 - 3.15(m, 1H), 2.28 - 2.22(m, 1H), 2.15 - 2.09(m, 1H), 1.95 - 1.85(m, 4H), 1.47(s, 3H), 1.42(s, 3H), 1.05(d, J = 7.0 Hz, 3H)
138		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-2-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻唑-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 8.46(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.37(d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31(t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.39(m, 1H), 4.30 - 4.15(m, 2H), 3.97 - 3.87(m, 2H), 3.77 - 3.51(m, 7H), 3.39 - 3.27(m, 1H), 2.28 - 2.22(m, 1H), 2.15 - 2.09(m, 1H), 1.99 - 1.84(m, 4H), 1.47(s, 3H), 1.42(s, 3H), 1.06(d, J = 7.0 Hz, 3H)
139		(S)-2-(5-溴噻吩-2-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻唑-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	^1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 8.50(s, 1H), 7.08(d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.94(d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.36(t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.20(m, 2H), 4.05 - 3.95(m, 2H), 3.83 - 3.46(m, 8H), 2.33 - 2.27(m, 1H), 2.16 - 2.05(m, 2H), 2.02 - 1.86(m, 3H), 1.46(s, 3H), 1.41(s, 3H), 1.11(d, J = 7.0 Hz, 3H)

[0630]

140		(S)-2-(5-氯噻吩-2-基)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酮	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 8.54(s, 1H), 6.98(d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.94(d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.40(t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.35 - 4.21(m, 2H), 4.11 - 3.95(m, 2H), 3.87 - 3.46(m, 8H), 2.36 - 2.31(m, 1H), 2.23 - 1.89(m, 5H), 1.49(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.14(d, $J = 7.0$ Hz, 3H)
141		(S)-2-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-3-基)乙酮	LC/MS, 保留时间 = 2.42 分钟, (APCI+) $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0631] 尽管连同列举的实施方式描述了本发明,但是应理解的是,它们不意在将本发明限制于这些实施方式。相反,本发明意在覆盖所有的可选方案(alternatives)、改变(modifications)和等同物(equivalents),所述可选方案、改变和等同物可以包括在权利要求所定义的本发明范围内。因此,前面的描述被认为仅是说明本发明的主旨。

[0632] 当在说明书和下面的权利要求中使用,词语“包括”、“包含”、“含有”和“含”意在具体说明所叙述的性能、整体、组分或步骤的存在,但不排除存在或填加一或多种其它性能、整体、组分、步骤或基团。