(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108884078 A
(43)申请公布日 2018.11.23

(21)申请号 201780011549.2

(22)申请日 2017.02.24

(30)优先权数据
201621006643 2016.02.25 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/054280 2017.02.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/144639 EN 2017.08.31

(71)申请人 阿森纽荣股份公司
地址 瑞士洛桑

(72)发明人 安娜·夸特罗帕尼
桑托斯·S·库尔卡尼
阿瓦达特·加金德拉·吉里

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07B 59/00(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 475/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)

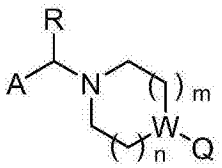
权利要求书11页 说明书180页

(54)发明名称

糖苷酶抑制剂

(57)摘要

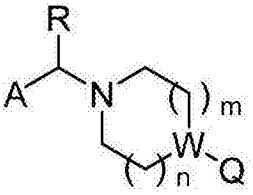
式(I)的化合物,其尤其可用于tau病变和阿尔茨海默病的治疗,其中A、R、W、Q、n和m具有权利要求所述的含义。



(I)

CN 108884078 A

1.式(I)的化合物

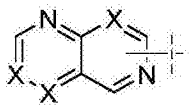
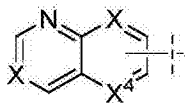
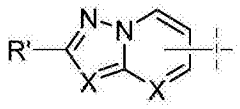
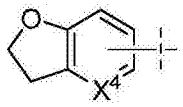
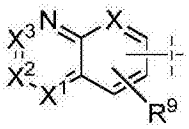
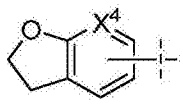
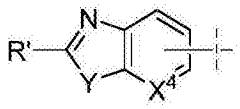
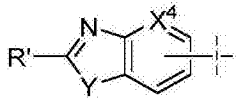
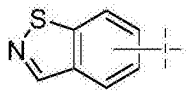
　　(I)

其中

R为具有1个至6个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至5个氢原子可以被Hal或OH替代；

W为CH或N；

A表示以下基团之一：

X为N或CR”’；

X^1、X^2为N或CR”’；

X^3为N或CR””’；

X^4为N或CR^9；

R^9表示Hal、NR^3R^4、CHR^3R^4、OR^3、CN、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代；

Y为O、S、SO或SO_2；

R’、R”各自独立地表示H、Hal或具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基；

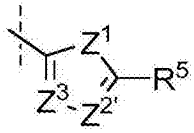
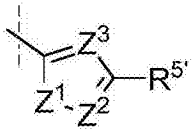
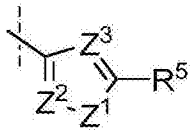
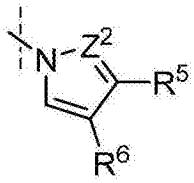
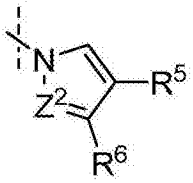
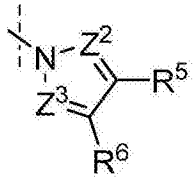
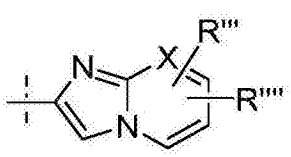
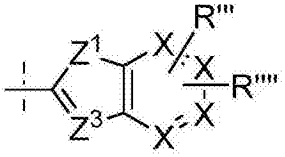
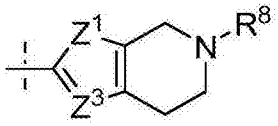
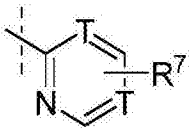
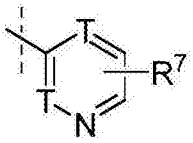
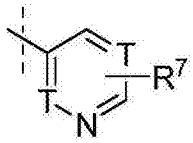
R”’、R””独立地表示H、Hal、NR^3R^4、CHR^3R^4、OR^3、CN、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代；

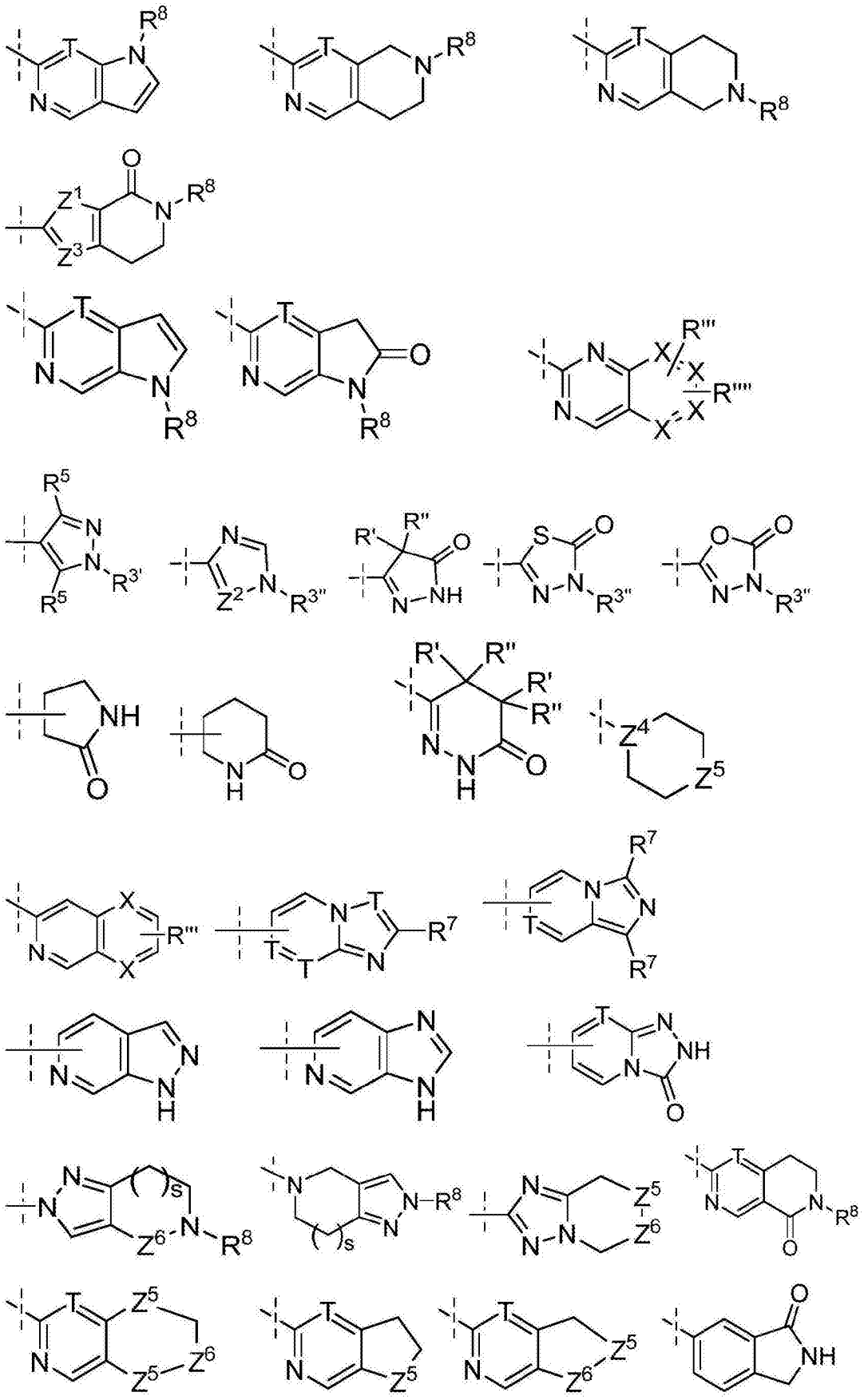
R””’表示H、Hal、NR^3R^4、CHR^3R^4、CN、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至

3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代；

R^3、R^4各自独立地表示H或具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基；

Q表示以下基团之一：



Z^1为S、O、NR^3；

Z^2、Z^3独立地表示CR^5、CR^6或N；

$Z^{2'}$为$CR^{5'}$或N；

Z^4为N、CH、CON、COCH；

Z^5为S、O、NR^8、SO_2、CHR^5；

$Z^{5'}$为S、O、NR^8、SO_2；

Z^6为CH_2、CO；

s表示0或1；

T为N、CH或CR^7；

$R^{3'}$表示H或具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自SO_2、CO、O的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal替代；

$R^{3''}$表示具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团被选自SO_2、CO、O的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal替代；

R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7独立地表示H、Hal、NR^3R^4、NO_2、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4、NO_2、OR^3、Het、Ar、Cyc替代，或者表示Ar、Het或Cyc；

R^8表示H、甲基或具有2个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代；

Hal表示F、Cl、Br或I；

Het表示饱和的、不饱和的或芳香族的环，其为单环或双环或稠合双环并且具有3元至8元且含有1个至4个选自N、O和S的杂原子，所述环可以被选自R^5、Hal和OR^3的1个至3个取代基取代；

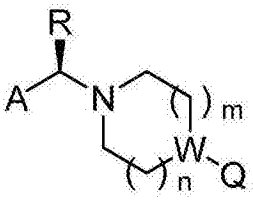
Ar表示6元碳环芳香族环或者稠合或非稠合的双环芳香族环系统，其被独立地选自R^5、OR^3和Hal的1个至3个取代基任选取代；

Cyc表示具有3个至8个碳原子的饱和或不饱和碳环，其被独立地选自R^5或Hal或OH的1个至3个取代基任选取代；

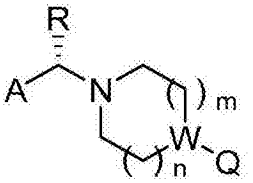
m和n各自独立地表示0、1、2或3，

以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐、互变异构体、对映异构体、外消旋物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物，以及其中一个或多个H原子被D(氘)替代的式I化合物。

2.选自式Ia和式Ib的化合物：



(Ia)



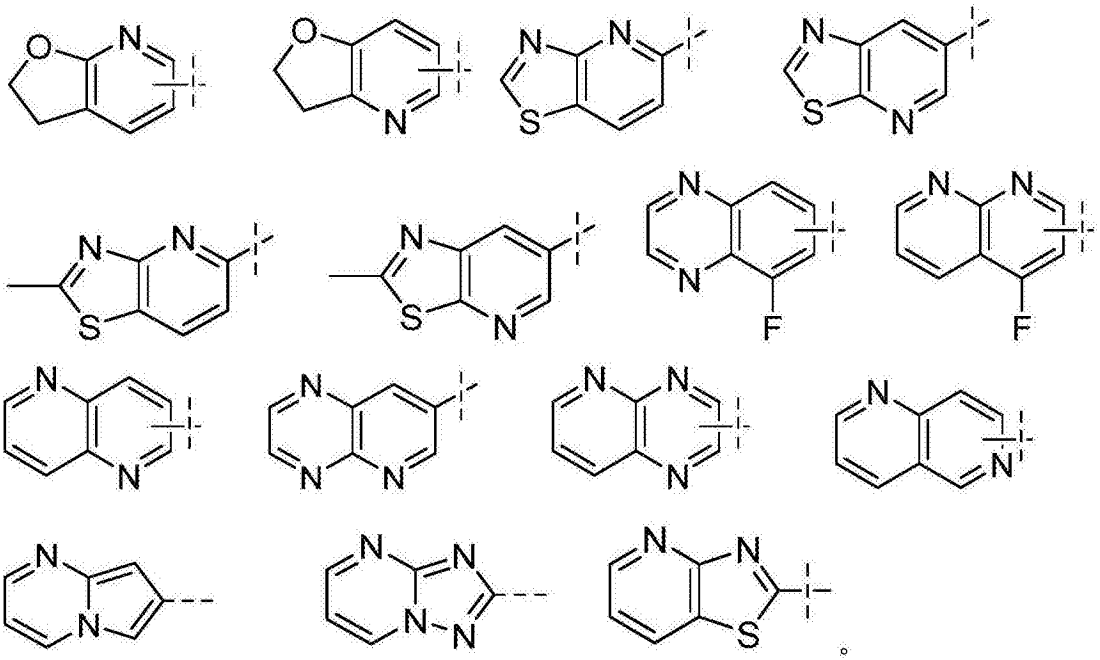
(Ib)

其中A、R、W、Q、n和m具有权利要求1中给出的含义。

3.包含权利要求2所述的化合物Ia和化合物Ib的混合物，其具有相同量或不同量的相同基团A、R、W、Q、n和m。

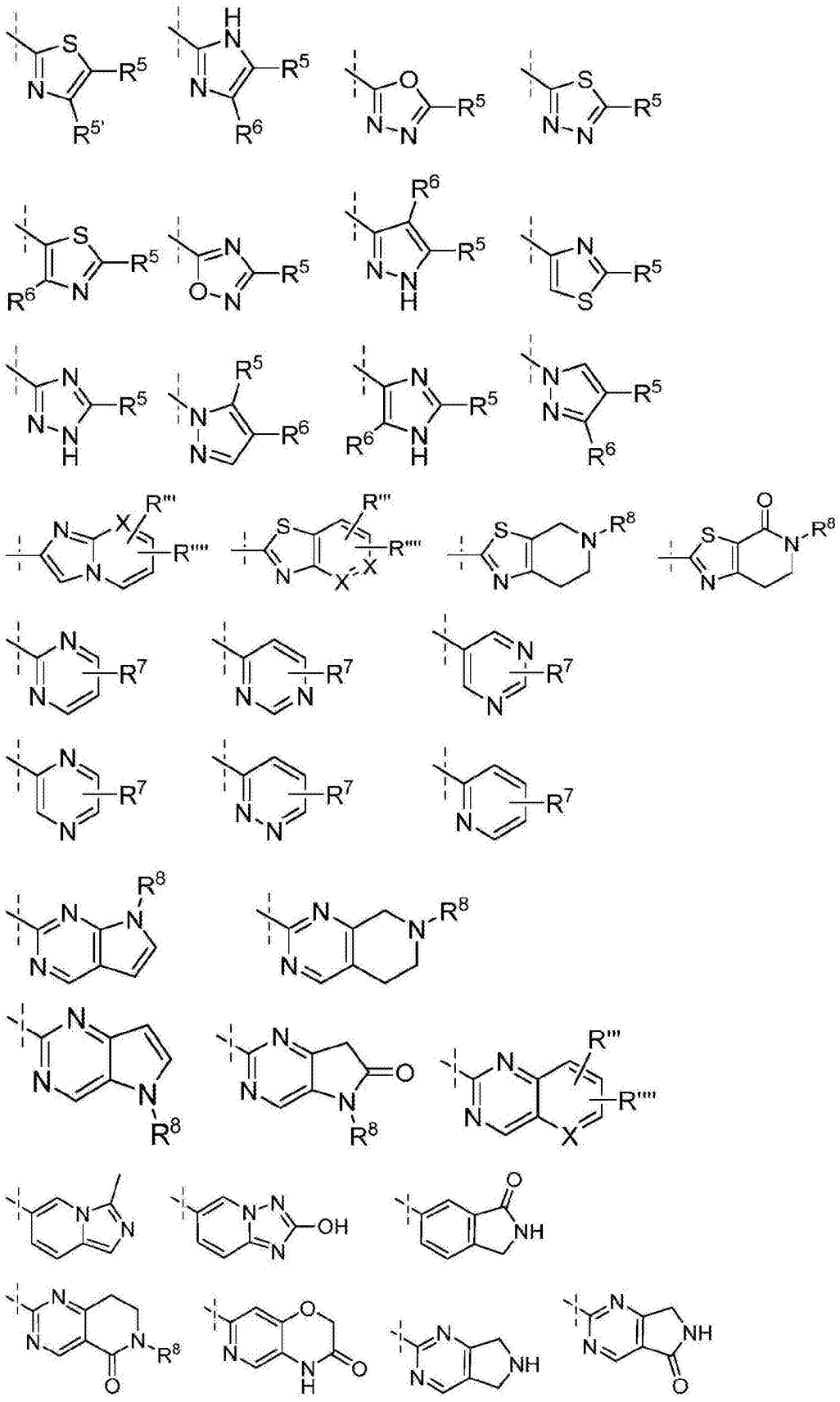
4.根据权利要求1所述的式I的化合物，其中R为甲基和/或W为N。

5.根据权利要求1所述的式I的化合物，其中A表示以下基团之一：



。

6.根据权利要求1所述的式I的化合物，其中Q表示以下基团之一：



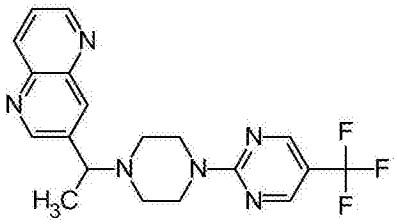
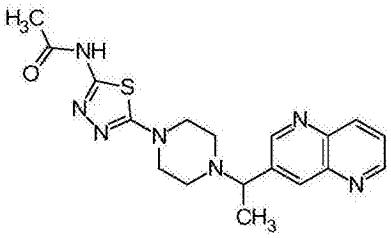
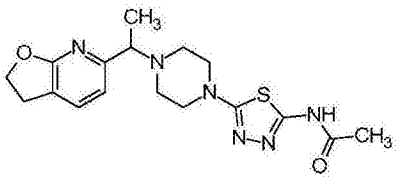
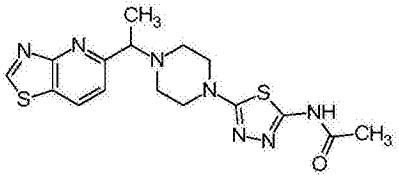
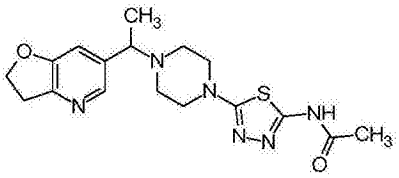
其中X、R''' 、R''''、R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8具有权利要求1中给出的含义。

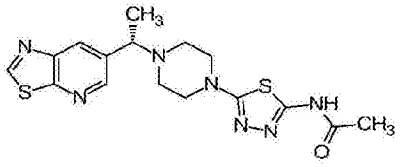
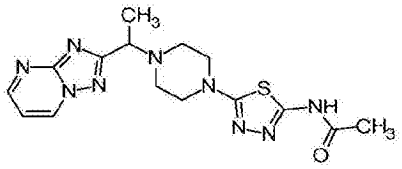
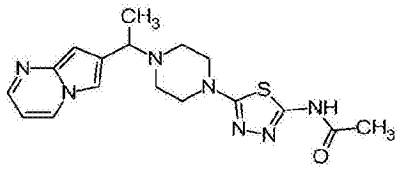
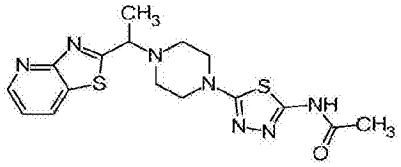
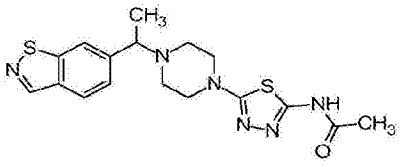
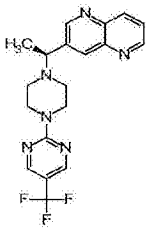
7.根据权利要求1至6所述的式I的化合物，其中R^5、R^6、R^7独立地为H、Hal、NR_3R_4、NH_2、$N(CH_3)_2$、苯基、2-羟基或2-甲氧基苯基、3-羟基或3-甲氧基苯基或者4-羟基或4-甲氧基苯基、

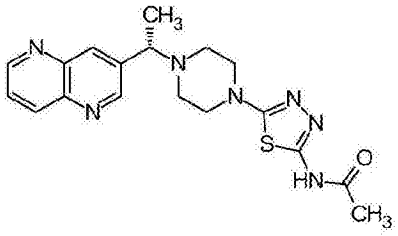
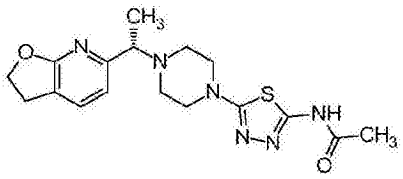
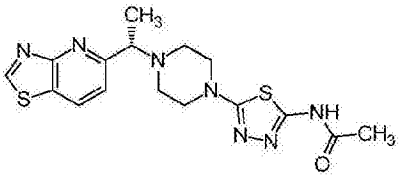
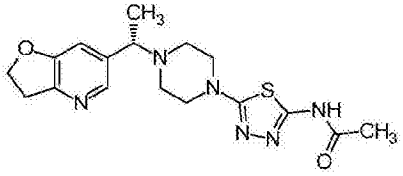
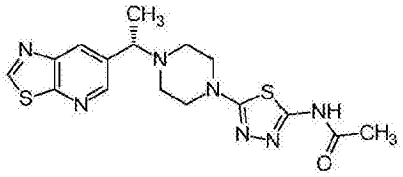
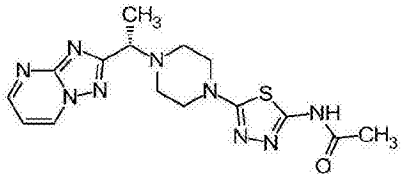
烃基、CF_3、烃氧基(O烃基)、羟基亚烃基、烃氧基亚烃基、COOH、COO烃基、CONH烃基、$CONH_2$、CON$(CH_3)_2$、NHCO烃基、NH烃基、CO-N-吗啉基、CON(CH_3) $CH_2CH_2N(CH_3)_2$、CO-1-哌啶基、CO-4-羟基-1-哌啶基、CO-1-哌嗪基、CO-4-甲基-1-哌嗪基、CH_2-N-吗啉基、$CH_2N(H)COCH_3$、$CH_2N(CH_3)COCH_3$、取代或未取代的Cyc或Het。

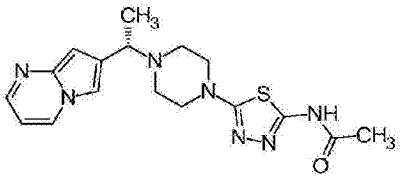
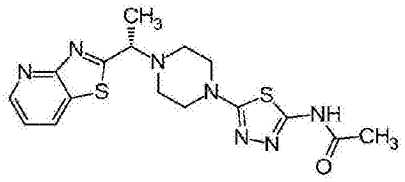
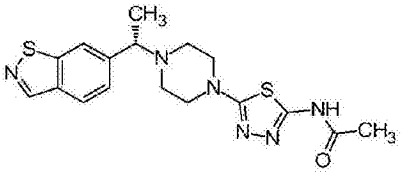
8.根据权利要求1至7中任一项所述的式I的化合物,其中m和n同时表示1。

9.根据权利要求1所述的化合物,其选自以下:

编号	结构	构型详述
93		外消旋
111		外消旋
127		
128		
129		

130		
131		
132		
133		
134		
221		S-对映异构体

222		S-对映异构体
223		S-对映异构体
224		S-对映异构体
225		S-对映异构体
226		S-对映异构体
227		S-对映异构体

228		S-对映异构体
229		S-对映异构体
230		S-对映异构体

和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐、互变异构体、对映异构体、外消旋物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物。

10.用作药物的权利要求1至9中任一项所述的式(I)的化合物。

11.用于治疗选自神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风的病况的权利要求1至9中任一项所述的式(I)的化合物，以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐、互变异构体、对映异构体、外消旋物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物。

12.根据权利要求11所述的用于治疗病况的化合物，其中所述病况选自一种或多种tau病变和阿尔茨海默病、痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩性侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒疾病、行为变异型额颞叶痴呆(BvFTD)、Bluit病、慢性创伤性脑病、皮质基底节变性(CBP)、拳击员痴呆、伴有钙化的扩散性神经元纤维缠结、唐氏综合征、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、伴有与染色体17连锁的帕金森症的额颞痴呆(FTDP-17)、额颞叶变性(FTLD)、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、球状胶质tau病变、瓜德罗普帕金森症、哈-斯二氏病(Hallevorden-Spatz disease)(具有1型脑铁积聚的神经变性)、铅中毒脑病、脂褐质沉积、脑膜血管瘤、多系统萎缩症、肌强直性营养不良、尼曼-皮克氏病(C型)、苍白球-桥脑-黑质(Pallido-ponto-nigral)退化、关岛帕金森症-痴呆复征、皮克氏病(PiD)、帕金森病痴呆、脑炎后帕金森症(PEP)、原发性进行性失语、朊病毒疾病(包括克-雅氏病(GJD)、原发性进行性失语、变种克-雅氏病(vCJD)、致命性家族性失眠症、库鲁病、进行性皮质下胶质细胞增生、进行性核上性麻痹(PSP)、词义性痴呆、Steele-Richardson-Olszewski综合征、亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、结节性硬化、亨廷顿氏病和帕金森病，优选为一种或多种tau病变和阿尔茨海默病。

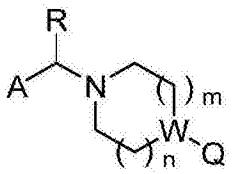
13.治疗tau病变的方法，其中向需要此类治疗的哺乳动物施用权利要求1至9中任一项所述的化合物。

14.抑制糖苷酶的方法，其中使表达所述糖苷酶的系统在体外条件下与权利要求1至9中任一项所述的化合物接触，使得所述糖苷酶受到抑制。

15.药物组合物，其包含作为活性成分的权利要求1至9中任一项所述的化合物以及药学上容许的佐剂和/或赋形剂，任选地与一种或多种另外的活性成分的组合。

糖苷酶抑制剂

[0001] 本发明涉及包含式(I)化合物的药物

[0002] 

(I)

[0003] 其中A、R、W、Q、n和m具有权利要求中的含义，和/或其生理上可接受的盐、互变异构体、溶剂化物、立体异构体和衍生物。式(I)化合物可用作糖苷酶抑制剂。本发明的目的还在于包含式(I)化合物的药物组合物，以及式(I)化合物用于治疗一种或多种tau病变和阿尔茨海默病的用途。

[0004] 通过添加经由O-糖苷键连接的单糖2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷(β-N-乙酰基葡萄糖胺)来翻译后修饰大范围的细胞蛋白质(细胞核和细胞质的细胞蛋白质)。此种修饰通常被称为O-连接的N-乙酰基葡萄糖胺或O-GlcNAc。负责翻译后连接β-N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)与多种核质蛋白质中特定的丝氨酸和苏氨酸残基的酶是O-GlcNAc转移酶(OGTase)。被称为O-GlcNAcase的第二种酶去除该翻译后修饰以释放蛋白质，使得O-GlcNAc修饰在蛋白质的生命周期中发生多次动态循环。

[0005] 经O-GlcNAc修饰的蛋白质调节许多重要的细胞功能，包括例如转录、蛋白酶体降解和细胞信号转导。在许多结构蛋白质上也发现了O-GlcNAc。例如，其被发现存在于许多细胞支架蛋白质上，包括神经丝蛋白、突触蛋白、突触蛋白特异性网格蛋白装配蛋白质AP-3和锚蛋白-G。发现O-GlcNAc修饰在脑中丰富。还在明确与多种疾病(包括tau病变、阿尔茨海默病(AD)、共核蛋白病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化症和癌症)的病因学有关的蛋白质上发现了O-GlcNAc修饰。

[0006] 例如，众所周知，AD和多种相关的tau病变，包括唐氏综合征、进行性核上性麻痹(PSP)、皮克氏病、皮质基底节变性(CBD)、嗜银颗粒疾病(AGD)、球状胶质tau病变(GGT)、额颞叶痴呆和与17号染色体相关的帕金森综合征(FTLD-17)、C型尼曼-皮克氏病，其特征部分在于神经元纤维缠结(NFT)的发展。NFT也是慢性创伤性脑病的组织病理学标志，其是创伤性脑损伤的结果。这些NFT是成对螺旋状细丝(PHF)的聚集体并且由细胞支架蛋白质“tau”的异常形式组成。通常，tau稳定对于分配神经元中的蛋白质和营养素重要的关键微管细胞网络。然而，在AD患者中，tau变得过度磷酸化，扰乱了其正常功能，形成PHF且最终聚集形成NFT。在人脑中发现了tau的六种亚型。在AD患者中，在NFT中发现了tau的全部六种亚型，并且均明显地过度磷酸化。tau在健康脑组织中只具有2个或3个磷酸酯基团，然而在AD患者的脑中发现的那些tau平均具有8个磷酸酯基团。AD患者脑中的NFT水平与痴呆严重程度之间的明显平行强力支持了在AD中tau功能障碍的关键作用。tau的过度磷酸化的确切原因仍然不清楚。因此，大量努力致力于：a)阐明tau过度磷酸化的分子生理学基础；以及b)确定能够限制tau过度磷酸化的策略，希望这些策略可以停止或者甚至逆转tau病变和阿尔茨海默病的发展。多方面的证据表明许多激酶的上调可能与tau的过度磷酸化有关，尽管最近提出了此类过度磷酸化的替代的基础。

[0007] 尤其是，最近发现了由tau上的O-GlcNAc水平来调节tau的磷酸酯水平。O-GlcNAc在tau上的存在刺激了研究O-GlcNAc水平与tau磷酸化水平的相互关系。在该领域中最近的关注源于这样的观察：发现O-GlcNAc修饰发生在许多蛋白质的已知也被磷酸化的氨基酸残基上。与该观察一致的是，发现提高磷酸化水平导致O-GlcNAc水平降低，并且相反地，提高的O-GlcNAc水平与降低的磷酸化水平有关。这种O-GlcNAc和磷酸化之间的相互相反的关系被称为“阴阳假设”，并且得到了最近的发现的强有力的生物化学支持，所述最近的发现为：酶OGTase与用于从蛋白质中去除磷酸酯基团的磷酸酶形成功能复合物。与磷酸化相同，O-GlcNAc是动态修饰，其在蛋白质的生命周期中可以进行数次去除和重装。启发性地，编码O-GlcNAcase的基因已被定位至与AD连接的染色体基因座。与在健康人脑中所发现的相比，在人AD脑中过度磷酸化的tau具有显著更低的O-GlcNAc水平。最近，显示出患有AD的人脑中可溶tau蛋白质的O-GlcNAc水平显著低于健康脑中可溶tau蛋白质的O-GlcNAc水平。此外，患病的脑中的PHF表明完全缺乏任何O-GlcNAc修饰。这种tau的过度糖基化的分子基础是未知的，尽管其可以源于激酶的增强的活性和/或与处理O-GlcNAc有关的酶之一的功能障碍。支持后一种观点的是，在鼠的PC-12神经元细胞和脑组织切片中，使用非选择性N-乙酰氨基葡萄糖苷酶抑制剂来提高tau O-GlcNAc水平，于是观察到磷酸化水平降低。此外，描述了tau的O-GlcNAc修饰直接抑制了其聚集，而不扰乱tau单体的构象性质。这些总的结果表明通过维持AD患者中健康的O-GlcNAc水平，例如通过抑制O-GlcNAcase(OGA)的作用，应该能够阻止tau的过度磷酸化以及所有tau过度磷酸化的相关影响，包括NFT的形成和下游效应。然而，因为溶酶体β-己糖胺酶的正常机能是关键的，阻止O-GlcNAcase作用的用于治疗AD的任何可能的治疗介入不得不避免溶酶体己糖胺酶A和B两者的伴发抑制。

[0008] 与已知的己糖胺生物合成路径的性质、O-GlcNAc转移酶(OGTase)的酶性质，以及O-GlcNAc与磷酸化之间的相互相反的关系一致的是，显示出在脑中降低的葡萄糖可用性导致tau过度磷酸化。葡萄糖转运的逐渐消弱和代谢导致O-GlcNAc减少和tau(以及其他蛋白质)的过度磷酸化。因此，在健康个体以及患有AD或相关的神经变性疾病的患者的脑中，对O-GlcNAcase的抑制应当补偿与年龄相关的葡萄糖代谢消弱。

[0009] 这些结果表明，在NFT的形成和相关的神经变性中，调节tauO-GlcNAc水平的机制的功能失常可能是极为重要的。对于将阻止tau过度磷酸化作为治疗上有用的介入的良好支持来自于这样的研究：显示出当带有人tau的转基因鼠用激酶抑制剂进行治疗时，它们没有产生典型的运动缺陷，在另一情况中，显示出降低的不可溶tau的水平。这些研究提供了降低tau磷酸化水平与在AD疾病的鼠模型中缓解AD样行为症状之间的明确关系。

[0010] 有证据表明用O-GlcNAc修饰可以具有防止有害蛋白质聚集的一般功能。这已经直接证明了tau蛋白质和蛋白质α-突触核蛋白，这是一种与共核蛋白病(包括帕金森病)相关的毒性聚集蛋白。已知与肌萎缩性侧索硬化症(Tar DNA结合蛋白-43(TDP-43)和超氧化物歧化酶I(SOD-I))和额颞叶变性(TDP-43)相关的另外两种聚集蛋白携带O-GlcNAc修饰。这些结果表明，用OGA抑制剂增加O-GlcNAc化可以通常有益于与蛋白质聚集相关的疾病。

[0011] 还存在大量的证据表明，提高的O-GlcNAc蛋白质修饰的水平针对心脏组织中应激(包括由局部缺血、出血、高血容量性休克和钙反常引起的应激)的致病作用提供了保护。例如，已证实通过施用葡萄糖胺使己糖胺生物合成路径(HBP)激活在局部缺血/再灌注、创伤性出血、高血容量性休克和钙反常的动物模型中发挥了保护作用。此外，强有力的证据表明

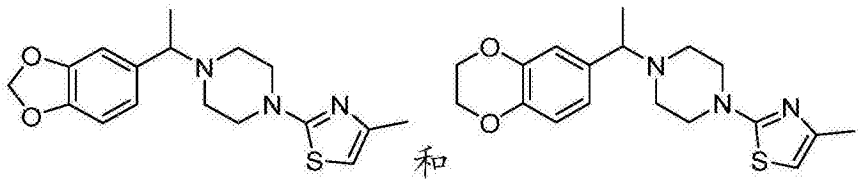
这些心脏保护作用由高的蛋白质O-GlcNAc修饰水平进行介导。还存在以下证据:O-GlcNAc修饰在多种神经变性疾病,包括帕金森病和相关的共核蛋白病(Synucleinopathies)、以及亨廷顿氏病中发挥作用。

[0012] 人具有三种编码从糖缀合物上切割末端β-N-乙酰基-葡萄糖胺残基的酶的基因。其中第一种基因编码酶O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷酶(glucopyranosidase)(O-GlcNAcase)。O-GlcNAcase是糖苷水解酶84家族的成员。O-GlcNAcase用于将O-GlcNAc从经翻译后修饰的蛋白质的丝氨酸和苏氨酸残基上水解去除。与在许多细胞内蛋白质上存在O-GlcNAc一致的是,酶O-GlcNAcase在包括II型糖尿病、AD和癌症的多种疾病的病因学中似乎具有作用。在理解O-GlcNAcase用于从蛋白质的丝氨酸和苏氨酸残基切割O-GlcNAc的生物化学作用之前约20年,O-GlcNAcase就有可能被分离。最近,O-GlcNAcase已被克隆、部分表征、并且被提出作为组蛋白乙酰基转移酶具有另外的活性。

[0013] 然而,在开发用于阻断哺乳动物糖苷酶(包括O-GlcNAcase)功能的抑制剂中的主要挑战是在较高级真核生物的组织中存在大量功能相关的酶。因此,在研究一种特定的酶在细胞和生物生理学的作用中,非选择性抑制剂的用途是复杂的,因为此类功能相关的酶的伴发抑制引起复杂的表型。在β-N-乙酰基葡萄糖胺糖苷酶的情况下,现有的用于阻断O-GlcNAcase功能的化合物为非特异性的并且有效地用于抑制溶酶体β-己糖胺酶。

[0014] 公开了低分子量OGA抑制剂,例如公开于国际申请WO2008/025170和WO2014/032187中。然而,还没有OGA抑制剂进入市场。因此,对于选择性抑制OGA的低分子量分子仍然存在需求。

[0015] US3489757尤其提及以下化合物:

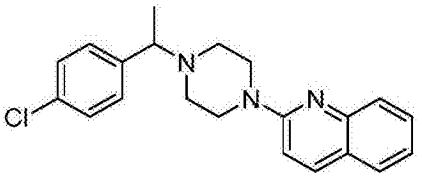
[0016] 

[0017] (1-[1-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)乙基]-4-(4-甲基-2-噻唑基)-哌嗪和2-(4-(1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-4-甲基噻唑)。

[0018] US3485757教导了用于治疗高血压的各种化合物,并未涉及在治疗神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风中的用途或者OGA抑制剂活性。

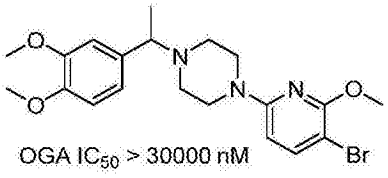
[0019] US3299067公开了作为药物,尤其作为周围血管扩张剂、止痛剂和抗炎剂的化合物。US3299067未公开任何OGA抑制剂活性。US3299067的化合物在桥接位置具有亚甲基。US3299067未涉及任何OGA抑制剂活性。

[0020] WO99/21850公开了与多巴胺D4受体亚型结合并据说适用于治疗各种神经心理障碍的化合物。然而,该化合物不具有OGA抑制剂活性。例如,当根据本申请的实施例B01进行测量(人O-GlcNAcase酶抑制测定)时,WO99/21850的化合物5示出了以下数据:

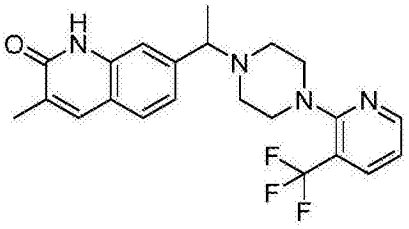
[0021] 

OGA IC_{50} > 30000 nM

[0022] WO2005/110982示出了调节结合于MCH受体的MCH的化合物。该化合物据说适用于治疗饮食失调、性功能障碍、糖尿病、心脏病和中风，其未涉及本发明的适应症。该化合物不具有OGA抑制剂活性。例如，当根据本申请的实施例B01进行测量时，WO2005/110982的实例72的化合物提供了以下数据：

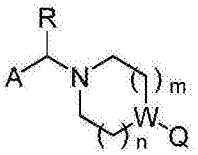
[0023] 

[0024] WO2009/053373公开了用于治疗PARP-介导的病症(例如神经变性疾病)的分子。WO2009/053373的分子不适于用作OGA抑制剂。例如，当根据本申请的实施例B01进行测量时，WO99/21850的实例56的化合物示出了以下数据：

[0025] 
OGA IC50 > 30000 nM

[0026] 本发明的目的为发现具有有价值的性质的新颖化合物，尤其是可以用于制备药物的那些化合物。

[0027] 意外地发现，本发明的化合物及其盐具有非常有价值的药理学性质。尤其是，它们用作糖苷酶抑制剂。本发明涉及式(I)化合物

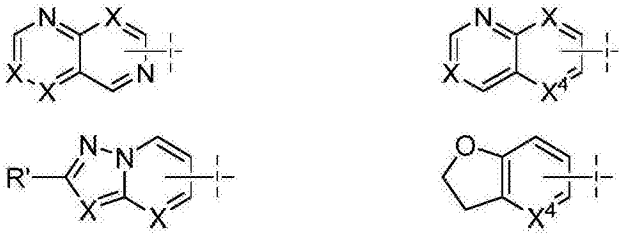
[0028]  (I)

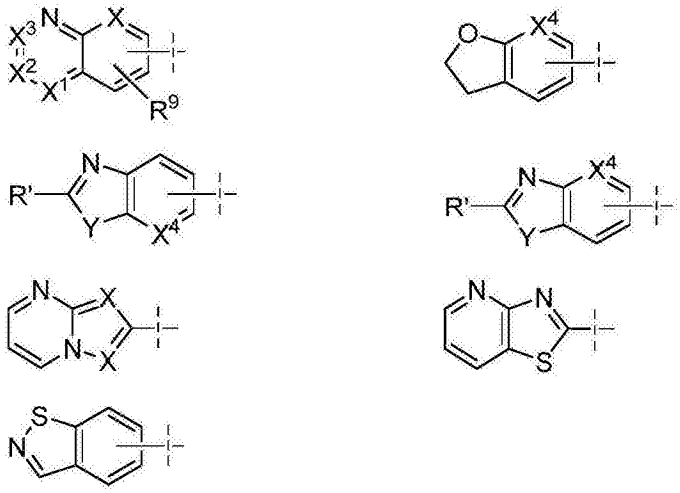
[0029] 其中

[0030] R为具有1个至6个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至5个氢原子可以被Hal或OH替代。优选地R为甲基、CH_2OH、CF_3、CHF_2、CH_2F；

[0031] W为CH或N，优选N；

[0032] A表示以下基团之一：

[0033] 

[0034] 

[0035] X为N或CR”’。优选地，基团中的全部或全部或一个或两个X是CH；

[0036] X^1、X^2为N或CR”’；

[0037] X^3为N或CR””’

[0038] X^4为N或CR^9；

[0039] R^9表示Hal、NR^3R^4、CHR^3R^4、OR^3、CN、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代；

[0040] Y为O、S、SO或SO_2。优选地Y为O或S；

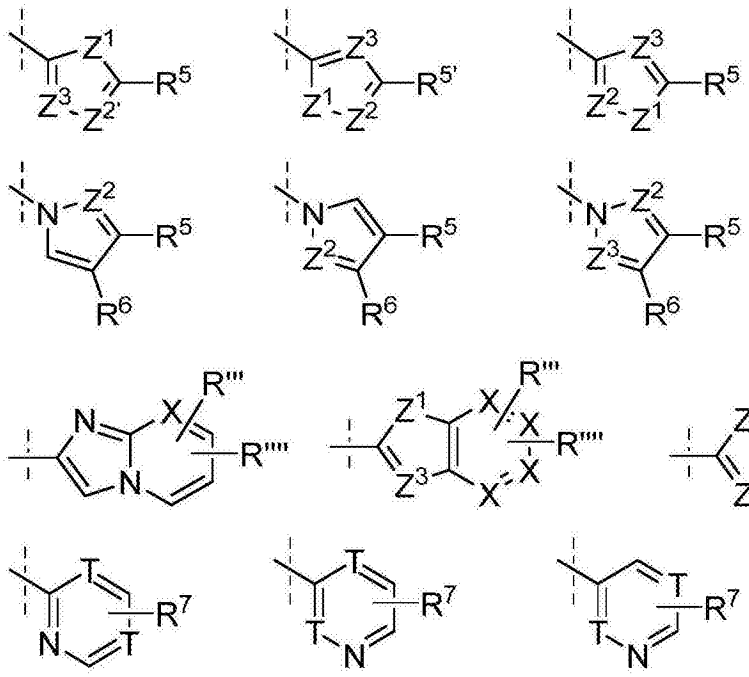
[0041] R’、R”各自独立地表示H、Hal或具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基。优选地两者均为H、F或甲基；

[0042] R”’、R””独立地表示H、Hal、NR^3R^4、CHR^3R^4、OR^3、CN、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代。优选地R”’和/或R””两者均为H、Hal、NR^3R^4、CHR^3R^4、OR^3、CN或烃基；

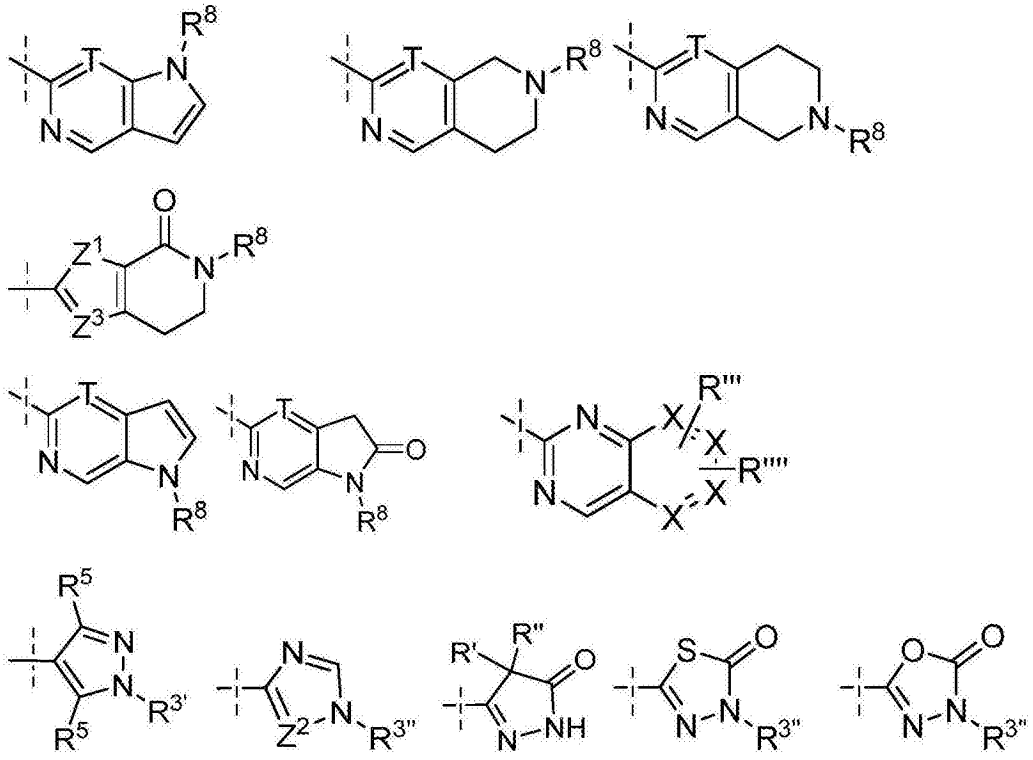
[0043] R””’表示H、Hal、NR^3R^4、CHR^3R^4、CN、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代。优选地，R””’为H、Hal或烃基；

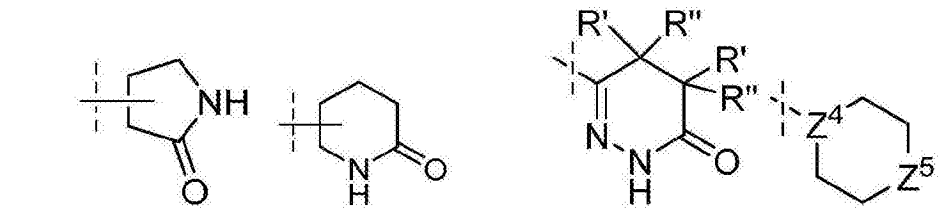
[0044] R^3、R^4各自独立地表示H或具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，优选H、甲基或乙基；

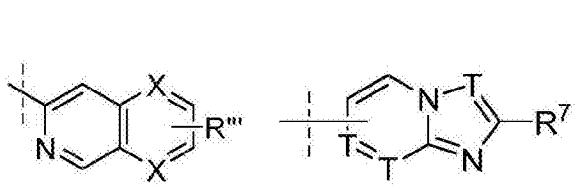
[0045] Q表示以下基团之一：



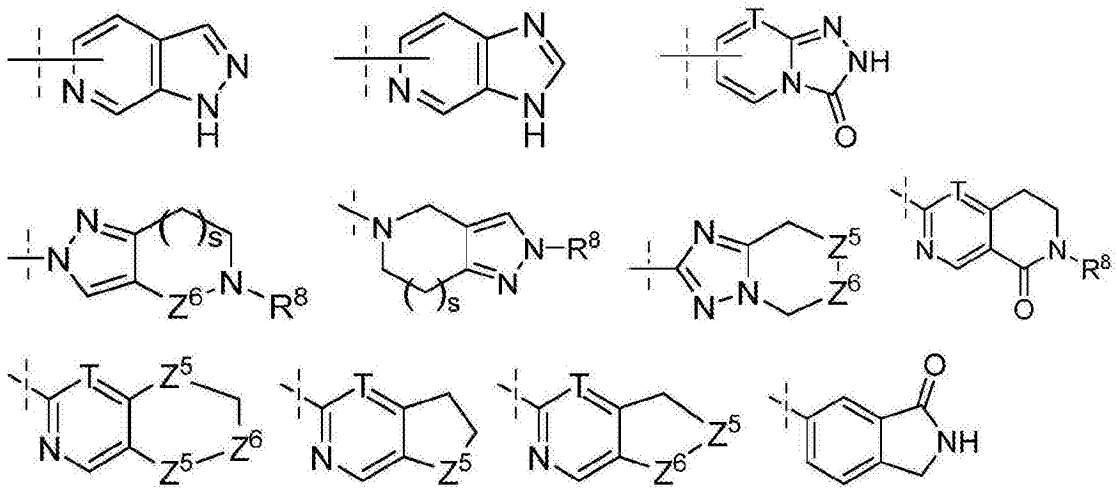
[0046]







[0047]



[0048] Z^1为S、O、NR^3；

[0049] Z^2、Z^3独立地表示CR^5、CR^6或N；

[0050] $Z^{2'}$为$CR^{5'}$或N；

[0051] Z^4为N、CH、CON、COCH；

[0052] Z^5为S、O、NR^8、SO_2、CHR^5，优选为NH、NCH_3、$NCOCH_3$、NSO_2CH_3、$CHSO_2CH_3$或$CHNHSO_2CH_3$；

[0053] $Z^{5'}$为S、O、NR^8、SO_2；

[0054] Z^6为CH_2、CO；

[0055] s表示0或1；

[0056] T为N、CH或CR^7；

[0057] $R^{3'}$表示H或具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自SO_2、CO、O的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal替代；

[0058] $R^{3''}$表示具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团被选自SO_2、CO、O的基团替代，并且其中1个至5个氢原子可以被Hal替代；

[0059] R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7独立地表示H、Hal、NR^3R^4、NO_2、具有1个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、S(O)(NH)、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代并且其中1个至5个氢原子可以被Hal、NR^3R^4、NO_2、OR^3、Het、Ar、Cyc替代，或者表示Ar、Het或Cyc；R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7也独立地表示优选为OH；

[0060] R^8表示H、甲基或具有2个至12个碳原子的直链或支链烃基，其中1个至3个CH_2-基团可以被选自O、NR^3、S、SO、SO_2、CO、COO、OCO、$CONR^3$、NR^3CO的基团替代并且其中1个至5个氢原

子可以被Hal、NR^3R^4或NO_2替代；

[0061] Hal表示F、Cl、Br或I，优选F、Cl或Br；

[0062] Het表示饱和的、不饱和的或芳香族的环，其为单环或双环或稠合双环并具有3元至8元且含有1个至4个选自N、O和S的杂原子，所述环可以被选自R^5、Hal和OR^3的1个至3个取代基取代；

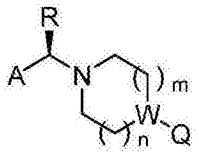
[0063] Ar表示6元碳环芳香族环或稠合或非稠合的双环芳香族环系统，其被独立地选自R^5、OR^3和Hal的1个至3个取代基任选取代；

[0064] Cyc表示具有3个至8个碳原子的饱和或不饱和碳环，其被独立地选自R^5或Hal或OH的1个至3个取代基任选取代；

[0065] m和n各自独立地表示0、1、2或3

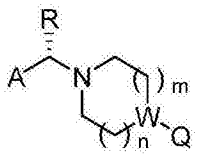
[0066] 以及其药学上可用的衍生物、溶剂化物、盐、前药、互变异构体、对映异构体、外消旋物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物，以及其中一个或多个H原子被D(氘)替代的式I化合物。

[0067] 具体地，式(I)包括下式Ia和Ib的两种对映异构体：



(Ia)

[0068]



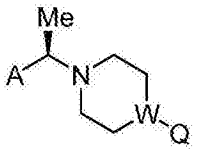
(Ib)

[0069] 其中A、R、W、Q、n和m具有上文给出的含义。

[0070] 本发明还涉及混合物，即包含如上所述的化合物Ia和化合物Ib的组合物，其具有相同量或不同量的相同基团A、R、W、Q、n和m。

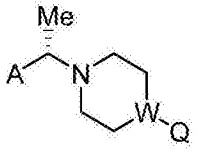
[0071] 在整篇说明书中，在式I、Ia和Ib中的R优选为甲基。在式I、Ia和Ib中的下标m和n优选同时为1

[0072] 最优选地，式I化合物为式A和B的化合物：



(A)

[0073]



(B)

[0074] 如果个别的基团，例如T，在式I化合物中出现多于一次，那么根据该基团分别的限定，其可以具有相同或不同的含义。

[0075] 本发明的优选化合物优选以其非外消旋形式使用，即作为对映异构体纯的化合物或其对映异构体富集的对映异构体混合物。如果R为具有1个至6个碳原子的未取代的直链或支链烃基，例如甲基、乙基、正丙基或异丁基，那么优选式I化合物的S-对映异构体。非常

优选式Ib和B。

[0076] 一般而言，式I化合物优选含有一个或多个诸如R’至R””’或R^3至R^7的优选基团或诸如m或n的下标。式I化合物越是优选的，其含有越多优选的基团或下标。

[0077] 如果诸如基团R^8的取代基通过杂原子与分子的其余部分连接，则各个基团中的连接原子优选为碳原子或者各个基团为H。

[0078] 本发明还涉及式(I)化合物作为药物的用途。

[0079] 在本发明的含义中，将化合物限定为包括其药学上可用的衍生物、溶剂化物、前药、互变异构体、对映异构体、外消旋物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物。

[0080] 术语“药学上可用的衍生物”意指例如本发明的化合物的盐以及所谓的前药化合物。术语化合物的“溶剂化物”意指惰性溶剂与化合物的加成物，该加成物是因它们的相互引力而形成的。溶剂化物为例如一水合物或二水合物或醇盐。本发明还包括本发明化合物的盐的溶剂化物。术语“前药”意指通过利用例如烃基或酰基、糖或寡肽进行修饰的本发明化合物，并且其在生物体中快速断裂以形成本发明的有效化合物。这些前药还包括本发明的化合物的可生物降解的聚合物衍生物。本发明的化合物同样可以为任何期望的前药的形式，例如酯、碳酸盐、氨基甲酸酯(盐)、脲、酰胺或磷酸酯(盐)，在这种情况下，实际生物学活性形式仅通过代谢进行释放。任何可以在体内进行转化以提供生物活性剂(即本发明的化合物)的化合物为本发明的范围和主旨内的前药。前药的各种形式为本领域所熟知。还已知化学物质在体内转化为代谢物，在合适的情况下该代谢物同样可以引发期望的生物效果，在一些情况下甚至以更显著的形式引发期望的生物效果。由任何一种本发明的化合物通过代谢在体内转化形成的任何生物学活性化合物为本发明的范围和主旨内的代谢物。

[0081] 本发明的化合物可以以其双键异构体形式(如纯E异构体或纯Z异构体)存在，或以这些双键异构体的混合物的形式存在。在可能的情况下，本发明的化合物可以为互变异构体的形式，例如酮-烯醇互变异构体。涵盖了本发明的化合物的所有立体异构体，为混合物的形式或为纯的或基本上纯的形式。本发明的化合物可以在任一碳原子处具有不对称中心。因此，它们可以以其外消旋物的形式、以纯对映异构体和/或非对映异构体的形式或以这些对映异构体和/或非对映异构体的混合物的形式存在。混合物可以具有任何期望的立体异构体混合比例。因此，例如，具有一个或多个手性中心且作为外消旋物或作为非对映异构体混合物出现的本发明的化合物可以通过已知的方法分离成它们本身的光学纯异构体，即对映异构体或非对映异构体。可以通过在手性相或非手性相的柱分离，或者通过从任选的光学活性溶剂中或使用光学活性的酸或碱进行重结晶，或通过与光学活性试剂(例如，光学活性醇)衍生化并且随后消除基团来进行本发明的化合物的分离。

[0082] 本发明还涉及本发明化合物的混合物的用途，所述混合物例如两种非对映异构体的混合物，比例为例如1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000。特别优选立体异构的化合物的混合物。

[0083] 对映异构体富集的混合物表示具有10％或更多、优选50％或更多、更优选多于95％的对映异构体过量(通过本领域技术人员所熟知的方法进行测量)的式(I)或相关式的化合物。最优选地，对映异构体富集的混合物表示具有多于98％的对映异构体过量的式(I)或相关式的化合物。

[0084] 本文所用的用于限定化合物、尤其是本发明的化合物的命名法通常基于IUPAC机

构对于化学化合物且尤其是有机化合物的规则。根据在程序AutoNom 2000或ACD Lab版本12.01中使用的标准命名了本发明的化合物。利用本领域技术人员所熟知的命名法的标准规则来进行立体化学(S)或(R)的确定。除非在说明书或权利要求书中另外指明，否则所指明的用于解释上述本发明的化合物的术语通常具有以下含义：

[0085] 术语“未取代的”意指相应的基团(radical)、基团(group)或部分不具有取代基。术语“取代的”意指相应的基团(radical)、基团(group)或部分具有一个或多个取代基。当基团具有多个取代基，并指定了各种取代基的选择时，取代基之间独立地选择并且不需要相同。即使基团具有多个特别指定的取代基，此类取代基的表达也可以彼此不同(例如甲基和乙基)。因此应理解，通过任何本发明的基团的多重取代可以包括相同的基团或不同的基团。因此，如果个别的基团在化合物中出现多次，则该基团彼此独立地采用所指明的含义。

[0086] 术语“烃基”或“烃基基团”是指非环状的饱和或不饱和的烃基，其可以为支链或直链的，且优选具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子，即C_1-C_{10}-烃基。合适的烃基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基或1,2,2-三甲基丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-甲基丁基、2-甲基丁基或3-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基或3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基或2-乙基丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基-戊基、2-甲基-戊基、3-甲基-戊基或-甲基-戊基、正己基、2-己基、异己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正二十烷基、正二十二烷基。

[0087] 在本发明的实施方案中，烃基表示具有1个至10个C原子的非支链或支链的烃基，其中1个至7个H原子可以彼此独立地被Hal替代。烃基的优选实施方案表示具有1个至6个C原子的非支链或支链的烃基，其中1个至4个原子可以彼此独立地被Hal替代。在本发明的更优选实施方案中，烃基表示具有1个至4个C原子的非支链或支链的烃基，其中1个至3个H原子可以彼此独立地被Hal替代，尤其被F和/或Cl替代。最优选地，烃基表示具有1个至6个C原子的非支链或支链烃基。高度优选为C_{1-4}-烃基。C_{1-4}-烃基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、叔丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1,1-三氟乙基或溴甲基，尤其是甲基、乙基、丙基或三氟甲基。应理解，在本发明的任何基团中烃基的各个符号彼此独立。

[0088] 为了本发明的目的，术语“环烃基”或“Cyc”是指具有1个至3个环的饱和及部分不饱和的非芳香族环状烃基/基团，其含有3个至20个、优选3个至12个、更优选3个至9个碳原子。环烃基还可以为双环或多环系统的一部分，例如，当环烃基通过任何可能的和期望的环成员与本文所限定的芳基、杂芳基或杂环基稠合时。与通式(I)的化合物的键合可以经由环烃基的任何可能的环成员产生。合适的环烃基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环己烯基、环戊烯基和环辛二烯基。

[0089] 在本发明的实施方案中，Cyc表示具有3个至7个C原子的环烃基，其中1个至4个H原子可以彼此独立地被Hal替代。优选为C_3-C_7-环烃基。更优选为C_4-C_7-环烃基。最优选为C_5-C_7-环烃基，即环戊基、环己基或环庚基，高度优选为环己基。应理解，在本发明的任何基团中Cyc的各个符号彼此独立。

[0090] 为了本发明的目的，术语“Ar”、“芳基”或“碳芳基”是指具有3个至14个、优选3个至

12个、更优选4个至12个、最优选5个至10个、高度优选6个至8个碳原子的单环或多环的芳香烃系统，其可以被任选取代。术语“Ar”或“芳基”还包括如下系统：其中芳香族环为双环或多环的饱和、部分不饱和的和/或芳香族的系统的一部分，例如芳香族环经由任何期望和可能的芳基环成员与本文所限定的芳基、环烃基、杂芳基或杂环基稠合。与通式(I)的化合物的键合可以经由芳基的任何可能的环成员产生。合适的芳基的实例为苯基、联苯基、萘基、1-萘基、2-萘基和蒽基，但是同样地为茚满基、茚基或1,2,3,4-四氢萘基。本发明优选的碳芳基为任选取代的苯基、萘基和联苯基，更优选为任选取代的具有6个至8个C原子的单环碳芳基，最优选为任选取代的苯基。

[0091] 优选地Ar和芳基选自以下基团：苯基、邻甲苯基、间甲苯基或对甲苯基、邻乙基苯基、间乙基苯基或对乙基苯基、邻丙基苯基、间丙基苯基或对丙基苯基、邻异丙基苯基、间异丙基苯基或对异丙基苯基、邻叔丁基苯基、间叔丁基苯基或对叔丁基苯基、邻羟基苯基、间羟基苯基或对羟基苯基、邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基或对甲氧基苯基、邻乙氧基苯基、间乙氧基苯基或对乙氧基苯基、邻氟苯基、间氟苯基或对氟苯基、邻溴苯基、间溴苯基或对溴苯基、邻氯苯基、间氯苯基或对氯苯基、邻亚磺酰氨基苯基、间亚磺酰氨基苯基或对亚磺酰氨基苯基、邻(N-甲基-亚磺酰氨基)苯基、间(N-甲基-亚磺酰氨基)苯基或对(N-甲基-亚磺酰氨基)苯基、邻(N,N-二甲基-亚磺酰氨基)-苯基、间(N,N-二甲基-亚磺酰氨基)-苯基或对(N,N-二甲基-亚磺酰氨基)-苯基、邻(N-乙基-N-甲基-亚磺酰氨基)苯基、间(N-乙基-N-甲基-亚磺酰氨基)苯基或对(N-乙基-N-甲基-亚磺酰氨基)苯基、邻(N,N-二乙基-亚磺酰氨基)-苯基、间(N,N-二乙基-亚磺酰氨基)-苯基或对(N,N-二乙基-亚磺酰氨基)-苯基，特别是2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基或3,5-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基或3,5-二氯苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基或3,5-二溴苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基或3,4,5-三氯苯基、2,4,6-三甲氧基苯基、2-羟基-3,5-二氯苯基、对碘苯基、4-氟-3-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、3-溴-6-甲氧基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

[0092] 不考虑进一步取代，Het优选地表示2-呋喃基或3-呋喃基、2-噻吩基或3-噻吩基、1-吡咯基、2-吡咯基或3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基或5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基或5-异噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基或6-嘧啶基，还优选地表示1,2,3-三唑-4-基或1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基或1,2,4-三唑-5-基、1-四唑基或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-基或1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基或1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基或1,3,4-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基或1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,3-噻二唑-4-基或1,2,3-噻二唑-5-基、3-哒嗪基或4-哒嗪基、吡嗪基、1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基或7-吲哚基、4-异-5-吲哚基或5-异-5-吲哚基、吲唑基、1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基或5-苯并咪唑基、1-苯并吡唑基、3-苯并吡唑基、4-苯并吡唑基、5-苯并吡唑基、6-苯并吡唑基或7-苯并吡唑基、2-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基或7-苯并噁唑基、3-苯并异噁唑基、4-苯并

异噁唑基、5-苯并异噁唑基、6-苯并异噁唑基或7-苯并异噁唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基或7-苯并噻唑基、2-苯并异噻唑基、4-苯并异噻唑基、5-苯并异噻唑基、6-苯并异噻唑基或7-苯并异噻唑基、4-苯并-2,1,3-噁二唑基、5-苯并-2,1,3-噁二唑基、6-苯并-2,1,3-噁二唑基或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基或8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基或8-异喹啉基、3-噌啉基、4-噌啉基、5-噌啉基、6-噌啉基、7-噌啉基或8-噌啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、5-喹唑啉基、6-喹唑啉基、7-喹唑啉基或8-喹唑啉基、5-喹喔啉基或6-喹喔啉基、2-2H-苯并-1,4-噁嗪基、3-2H-苯并-1,4-噁嗪基、5-2H-苯并-1,4-噁嗪基、6-2H-苯并-1,4-噁嗪基、7-2H-苯并-1,4-噁嗪基或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基，还优选地表示1,3-苯并二氧戊环-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮杂双环-[3.2.1]辛基或二苯并呋喃基。

[0093] 杂环基还可以被部分或完全氢化。

[0094] 因此，不考虑进一步取代，Het还可以优选地表示，2,3-二氢-2-呋喃基、2,3-二氢-3-呋喃基、2,3-二氢-4-呋喃基或2,3-二氢-5-呋喃基、2,5-二氢-2-呋喃基、2,5-二氢-3-呋喃基、2,5-二氢-4-呋喃基或2,5-二氢-5-呋喃基、四氢-2-呋喃基或四氢-3-呋喃基、1,3-二噁烷-4-基、四氢-2-噻吩基或四氢-3-噻吩基、2,3-二氢-1-吡咯基、2,3-二氢-2-吡咯基、2,3-二氢-3-吡咯基、2,3-二氢-4-吡咯基或2,3-二氢-5-吡咯基、2,5-二氢-1-吡咯基、2,5-二氢-2-吡咯基、2,5-二氢-3-吡咯基、2,5-二氢-4-吡咯基或2,5-二氢-5-吡咯基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基或3-吡咯烷基、四氢-1-咪唑基、四氢-2-咪唑基或四氢-4-咪唑基、2,3-二氢-1-吡唑基、2,3-二氢-2-吡唑基、2,3-二氢-3-吡唑基、2,3-二氢-4-吡唑基或2,3-二氢-5-吡唑基、四氢-1-吡唑基、四氢-3-吡唑基或四氢-4-吡唑基、1,4-二氢-1-吡啶基、1,4-二氢-2-吡啶基、1,4-二氢-3-吡啶基或1,4-二氢-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-1-吡啶基、1,2,3,4-四氢-2-吡啶基、1,2,3,4-四氢-3-吡啶基、1,2,3,4-四氢-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-5-吡啶基或1,2,3,4-四氢-6-吡啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基或4-哌啶基、2-吗啉基、3-吗啉基或4-吗啉基、四氢-2-吡喃基、四氢-3-吡喃基或四氢-4-吡喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2-基、1,3-二噁烷-4-基或1,3-二噁烷-5-基、六氢-1-哒嗪基、六氢-3-哒嗪基或六氢-4-哒嗪基、六氢-1-嘧啶基、六氢-2-嘧啶基、六氢-4-嘧啶基或六氢-5-嘧啶基、1-哌嗪基、2-哌嗪基或3-哌嗪基、1,2,3,4-四氢-1-喹啉基、1,2,3,4-四氢-2-喹啉基、1,2,3,4-四氢-3-喹啉基、1,2,3,4-四氢-4-喹啉基、1,2,3,4-四氢-5-喹啉基、1,2,3,4-四氢-6-喹啉基、1,2,3,4-四氢-7-喹啉基或1,2,3,4-四氢-8-喹啉基、1,2,3,4-四氢-1-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-2-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-4-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-5-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-6-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基或1,2,3,4-四氢-8-异喹啉基、2-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基、3-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基、5-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基、6-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基、7-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基或8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基，还优选地表示2,3-亚甲基-二氧基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、2,3-亚乙基二氧基苯基、3,4-亚乙基二氧基苯基、3,4-(二氟亚甲基二氧基)苯基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基或2,3-二氢-苯并呋喃-6-基、2,3-(2-氧代亚甲基二氧基)苯基，又或者3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧庚环-6-基或3,4-二氢-2H-1,5-苯并二

氧庚环-7-基，还优选地表示2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-2-氧代呋喃基、3,4-二氢-2-氧代-1H-喹唑啉基、2,3-二氢苯并噁唑基、2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、1,3-二氢吲哚、2-氧代-1,3-二氢吲哚或2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基。

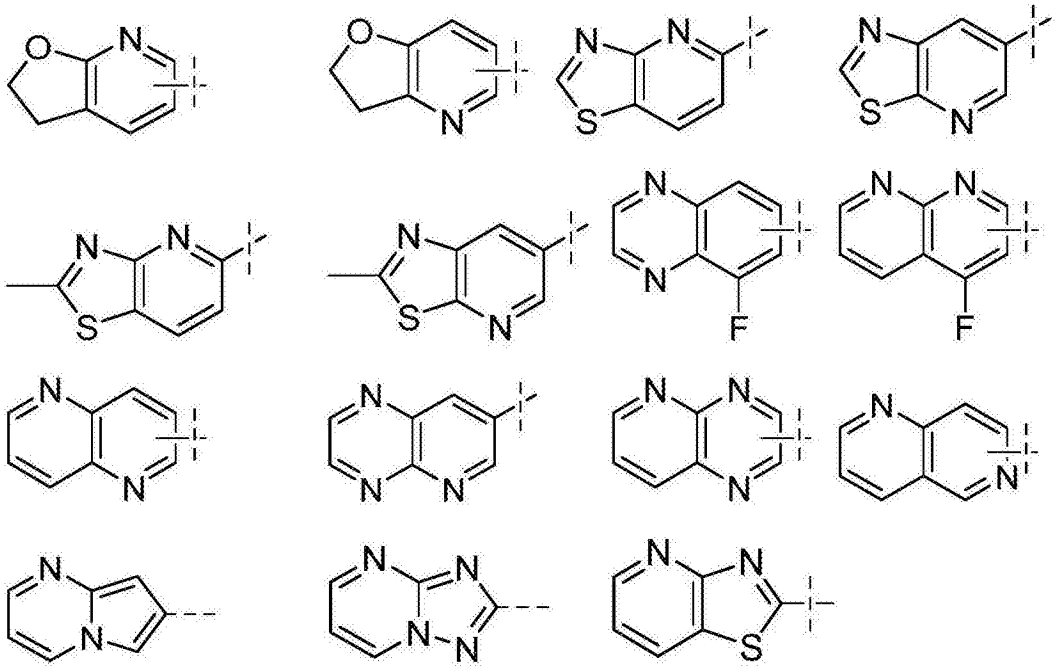
[0095] Het优选地表示哌啶基，4-羟基哌啶基，哌嗪基，4-甲基哌嗪基，吡咯烷基，吗啉基，二氢-吡唑基，二氢-吡啶基，二氢吡喃基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，吡啶基，嘧啶基，三唑基，四唑基，噁二唑基，噻二唑基，哒嗪基，吡嗪基，喹啉基，异喹啉基，苯并咪唑基，苯并三唑基，吲哚基，苯并-1,3-二氧戊环基，2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基，吲唑基或苯并噻二唑基，其分别为未取代的或单取代的、二取代的或三取代的。

[0096] 为了本发明的目的，术语“卤素”、“卤素原子”，“卤素取代基”或”Hal”是指一个或多个(适当的情况下)氟(F，氟)、溴(Br，溴)、氯(Cl，氯)或碘(I，碘)原子。指定“二卤代”、“三卤代”和“全卤代”分别是指二取代、三取代和四取代，其中各个取代基可以独立地选自氟、氯、溴和碘。卤素优选意指氟、氯或溴原子。氟和氯为更优选的，特别是当卤素在烃基(卤代烃基)或烃氧基上进行取代时(例如CF_3和CF_3O)。应理解，在本发明的任何基团中Hal的各个符号彼此独立。

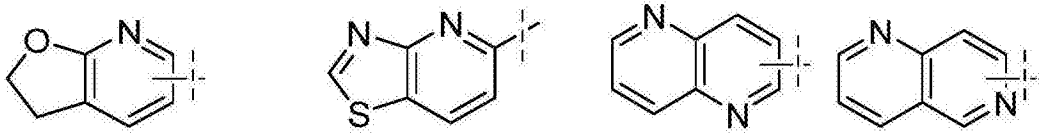
[0097] R优选为具有1个至4个碳原子的直链烃基，其中1个至5个氢原子可以被Hal或OH替代。更优选地，R为甲基或乙基，且最优选甲基。

[0098] W优选为N。

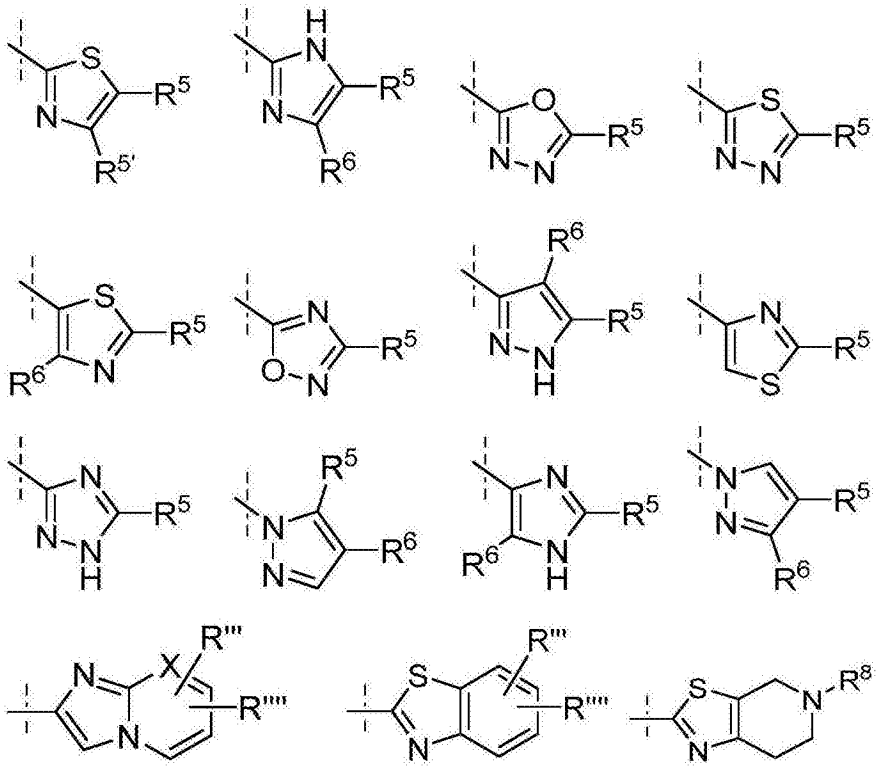
[0099] A优选地表示以下基团之一：

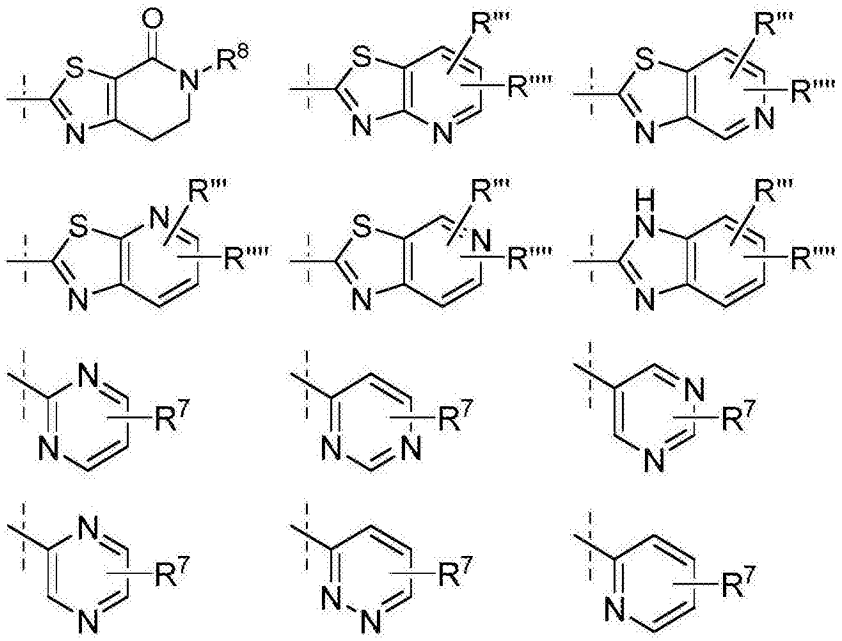
[0100] 

[0101] A特别优选为以下基团之一：

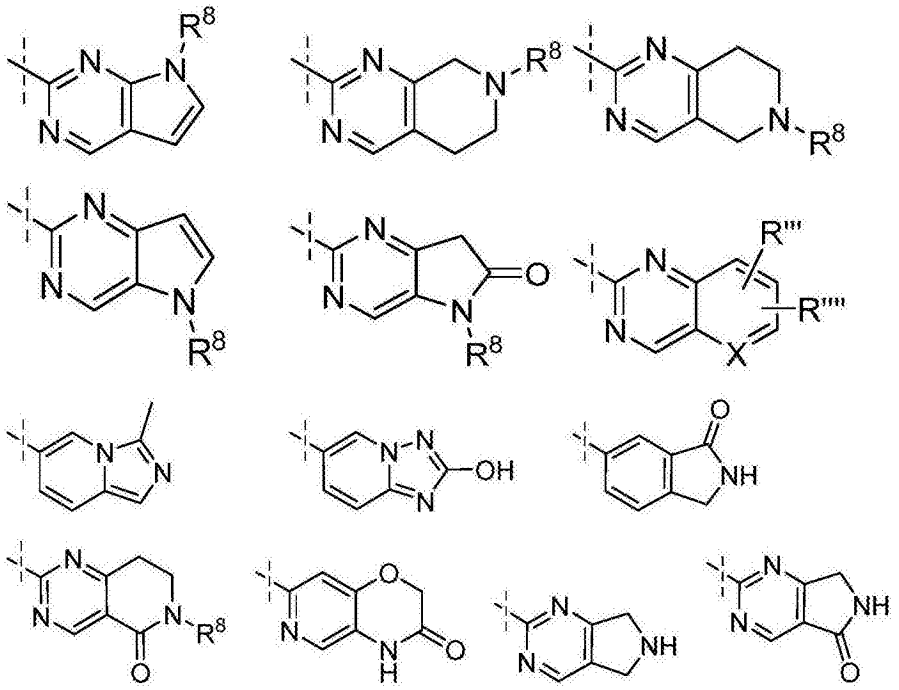
[0102] 

[0103] Q优选为

[0104] 



[0105]

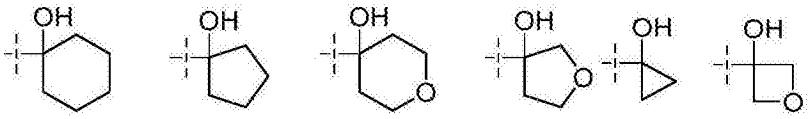


[0106] 其中X、R''、R""、R^5、$R^{5'}$、R^6、R^7和R^8具有权利要求1中给出的含义。

[0107] R^5、$R^{5'}$、R^6独立地优选为H、Hal、NR^3R^4、NO_2、苯基、2-羟基或甲氧基苯基、3-羟基或甲氧基苯基或者4-羟基或甲氧基苯基，优选为甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基的烃基，CF_3，优选为甲氧基或乙氧基的烃氧基(O烃基)，优选为CH_2OH的羟基亚烃基，优选为CH_2OCH_3的烃氧基亚烃基，COOH，优选为$COOCH_3$、$COOCH_2CH_3$的COO烃基，优选为$CONHCH_3$、$CONHCH_2CH_3$、CONH异丙基、CONH环己基的CONH烃基，$CONH_2$，$CON(CH_3)_2$，优选为$NHCOCH_3$、$NHCOCH_2CH_3$、NHCO丙基、NHCO异丙基、NHCO环丙基、NHCO-4-氯-苯基的NHCO烃基，$NHCH_2CH_3$，$NHCH_2CH_2CH_3$，$NHCOCH_2CH_2OH$，CO-N-吗啉基，$CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$，CO-1-哌啶基，CO-4-羟基-1-哌啶基，CO-1-哌嗪基，CO-4-甲基-1-哌嗪基，CH2-N-吗啉基，$CH_2N(H)COCH_3$，$CH_2N(CH_3)COCH_3$，CH_2NH_2，NH_2，$CH(OH)CH_3$，$CH(OR^3)CH_3$。

[0108] 最优选地，R^5、R^6之一为H。

[0109] R^7优选具有R^5和R^6的含义。更优选地，R^7为H、OCH_3、CH_3、CH_2CH_3、CF_3，优选为Cl、I、F的Hal，NH_2，NO_2，优选为$CONHCH_3$的CONH烃基，$CON(CH_3)_2$，诸如$NHCOCH_3$的NHCO烃基，诸如$NHCH_2CH_2CH_3$的NH烃基，优选为$COOCH_2CH_3$的COO烃基，优选为CH_2OH、$CH(CH_3)OH$、$C(CH_3)_2OH$的羟基亚烃基，环已基、环戊基、吗啉基、四氢呋喃基。优选地，环已基、环戊基、吗啉基、四氢呋喃基被OH取代。最优选为：

[0110] 

[0111] R^8优选为H、CO烃基或烃基或羟基烃基。更优选地，R^8为H、CO甲基或甲基。

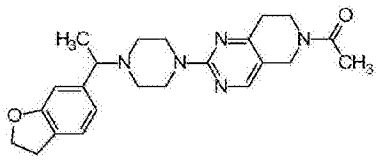
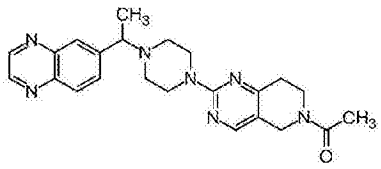
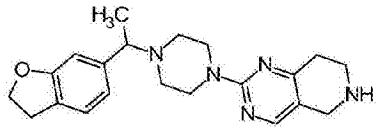
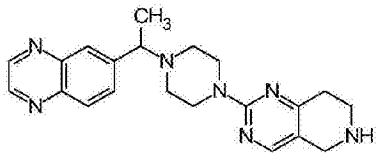
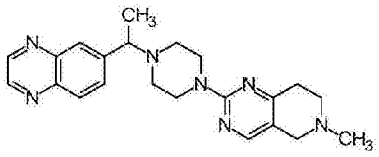
[0112] 最优选地，m和n同时表示1。

[0113] 因此，本发明的主题涉及作为药物的式(I)化合物(其中上述基团中的至少一种具有任何含义)，特别是实现任何上述优选的实施方案。没有在式(I)、其子式或其他基团的任何实施方案的上下文中进行明确规定的基团，应被解释为代表为解决本发明的问题在下文公开的式(I)的任何单独的表示。这意指上述基团可以采用在本说明书前后文中(无论存在的上下文，包括但不限于任何优选的实施方案)各自描述的所有指定的含义。应特别理解的是，某一基团的任何实施方案可以与一个或多个其他基团的任何实施方案组合。

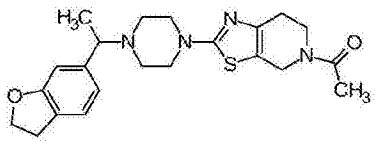
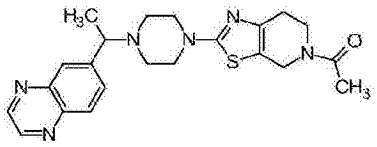
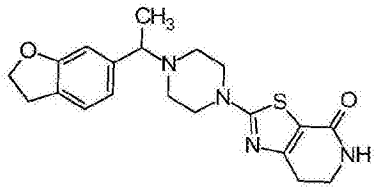
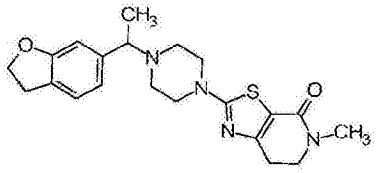
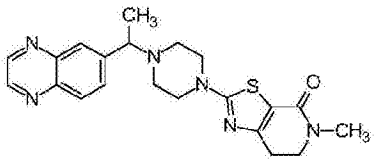
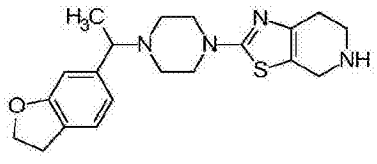
[0114] 特别高度优选的实施方案为那些列于表1中的式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐。

[0115] 表1：式(I)的化合物。OGA酶抑制测定：

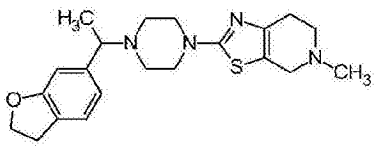
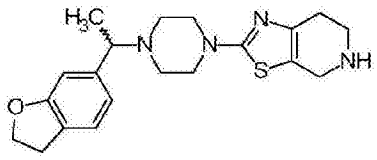
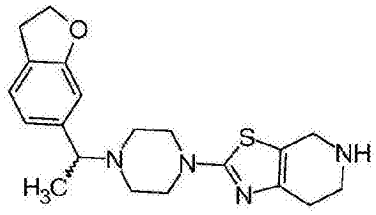
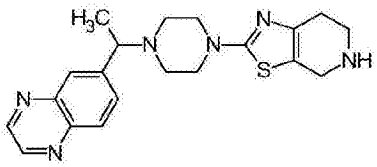
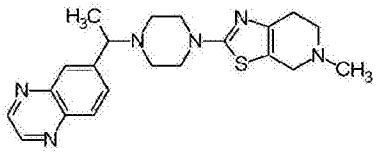
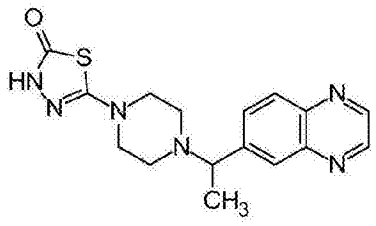
[0116]

编号	结构	构型详述	OGA IC50 (M)
5		外消旋	++++
6		外消旋	+++
7		外消旋	++++
8		外消旋	++++
9		外消旋	++++

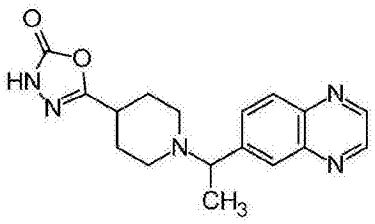
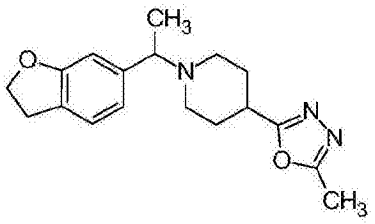
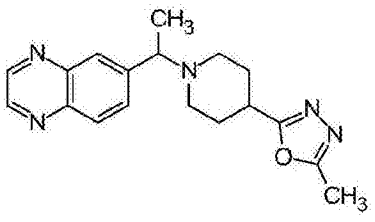
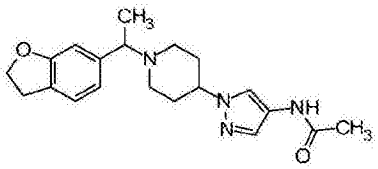
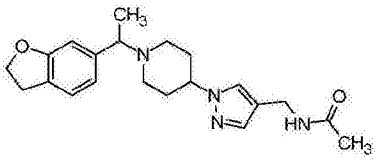
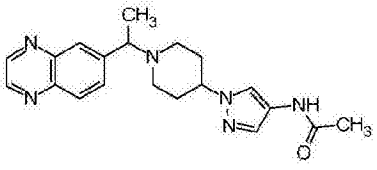
[0117]

10		外消旋	++++
11		外消旋	+++
12		外消旋	++++
13		外消旋	++++
14		外消旋	++
15		外消旋	++++

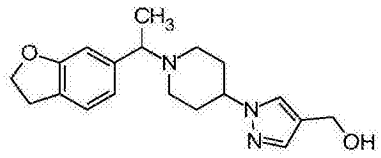
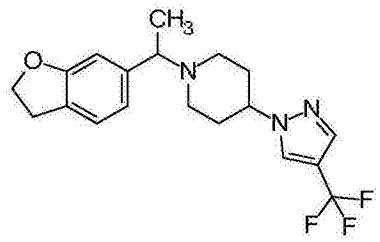
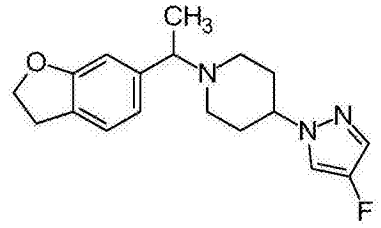
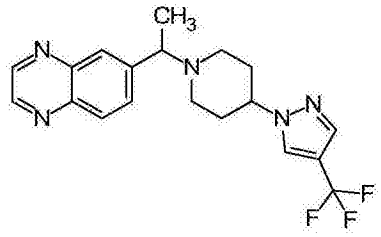
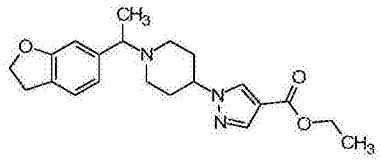
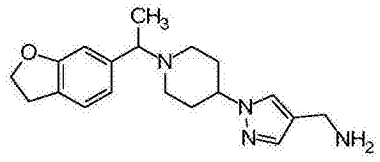
[0118]

16		外消旋	++++
17		手性 HPLC 方法 P：第 1 洗脱化合物	++++
18		手性 HPLC 方法 P：第 2 洗脱化合物	+
19		外消旋	+++
20		外消旋	+++
21		外消旋	+++

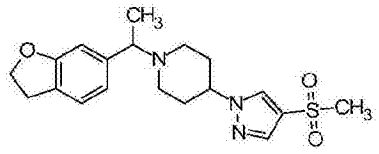
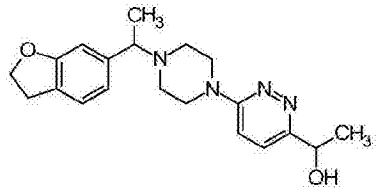
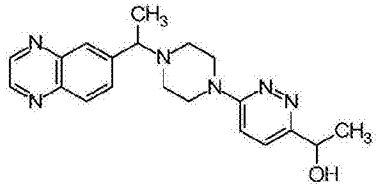
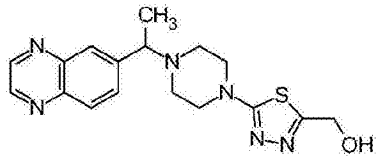
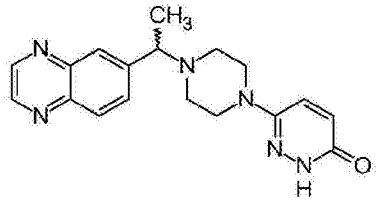
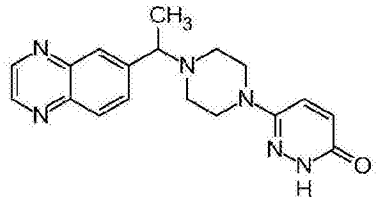
[0119]

22		外消旋	++
23		外消旋	++++
24		外消旋	++
25		外消旋	+++
26		外消旋	++
27		外消旋	+

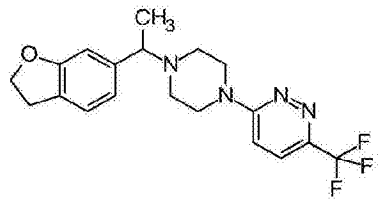
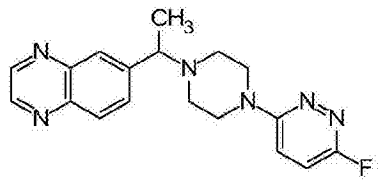
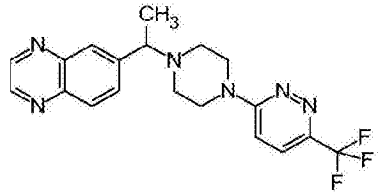
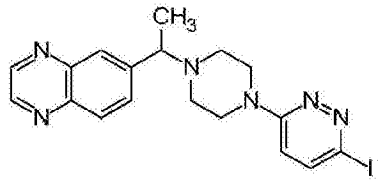
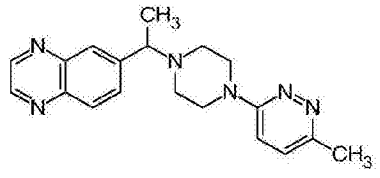
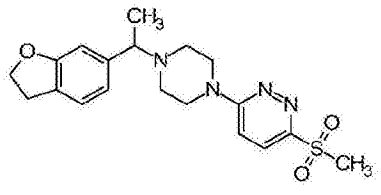
[0120]

28		外消旋	++
29		外消旋	++
30		外消旋	++
31		外消旋	+
32		外消旋	+++
33		外消旋	++

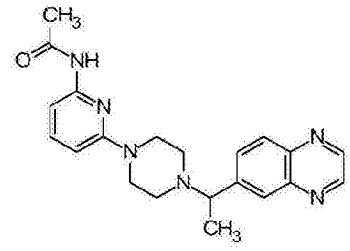
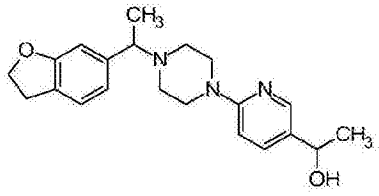
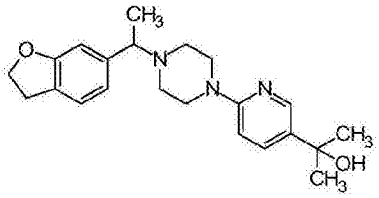
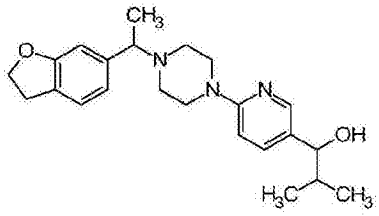
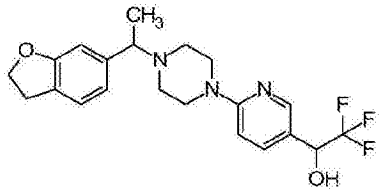
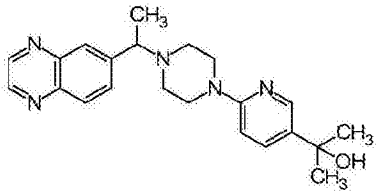
[0121]

34		外消旋	++
35		外消旋	++++
36		外消旋	++
37		外消旋	++
38		手性 HPLC 方法 P: 第 1 洗脱化合物	+++
39		外消旋	+++

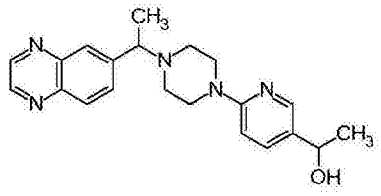
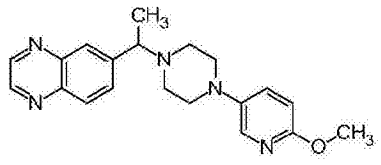
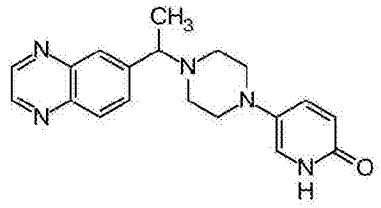
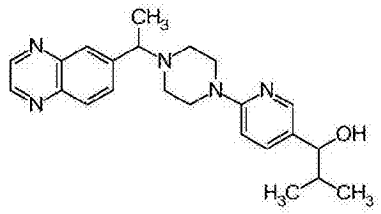
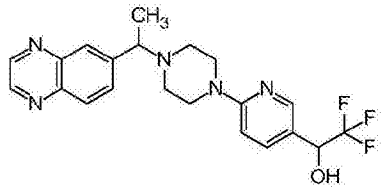
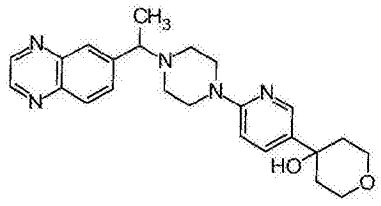
[0122]

40		外消旋	++++
41		外消旋	++
42		外消旋	++
43		外消旋	++
44		外消旋	++
45		外消旋	++++

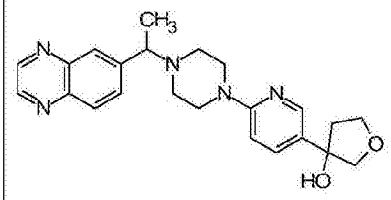
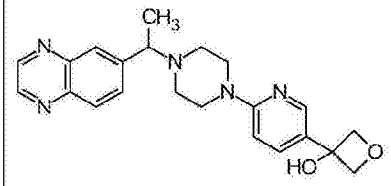
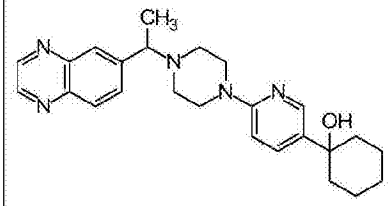
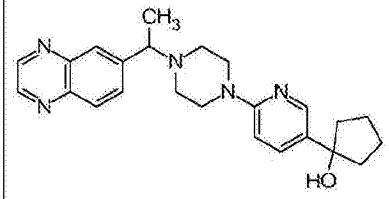
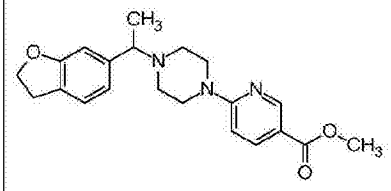
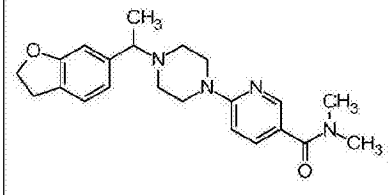
[0123]

46		外消旋	+++
47		外消旋	++++
48		外消旋	++++
49		外消旋	++++
50		外消旋	++++
51		外消旋	+++

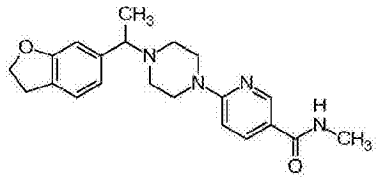
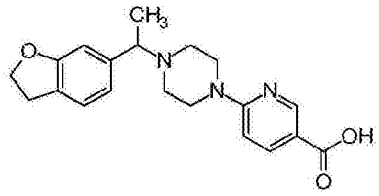
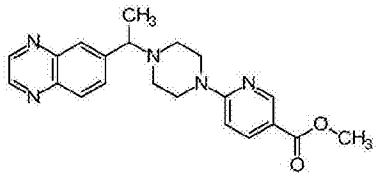
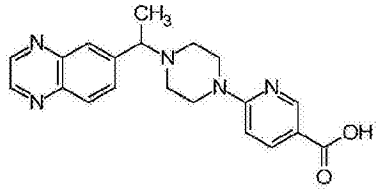
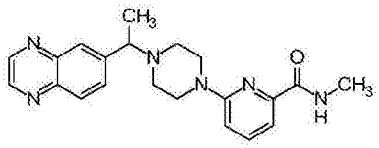
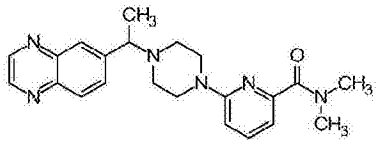
[0124]

52		外消旋	++
53		外消旋	++
54		外消旋	++
55		外消旋	++
56		外消旋	+++
57		外消旋	+++

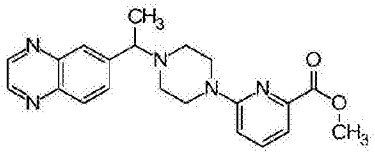
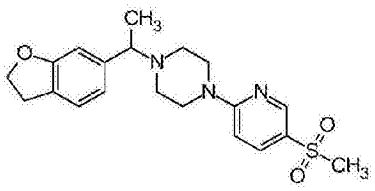
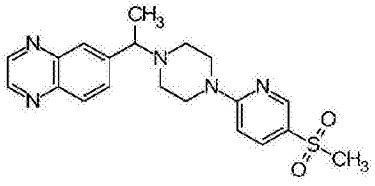
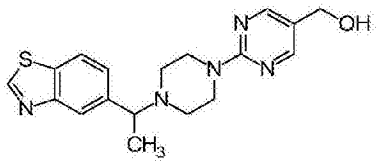
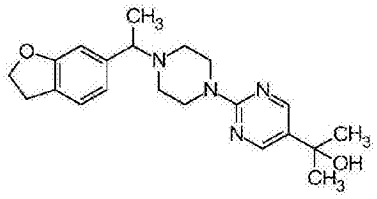
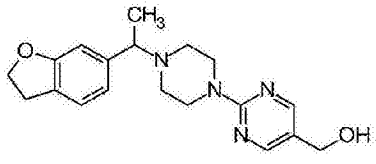
[0125]

58		外消旋	+++
59		外消旋	+++
60		外消旋	++
61		外消旋	+++
62		外消旋	++++
63		外消旋	++++

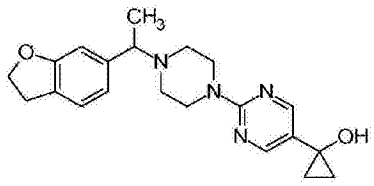
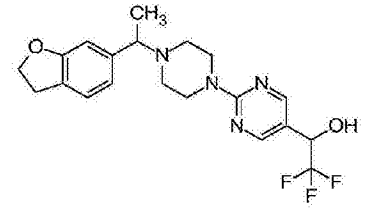
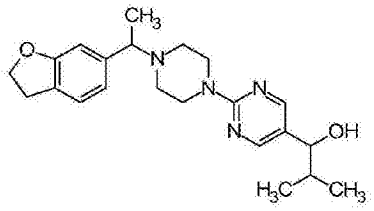
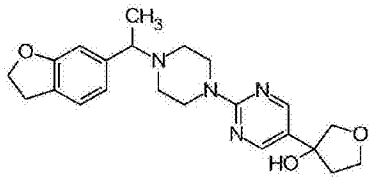
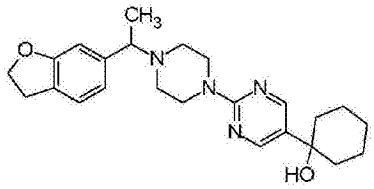
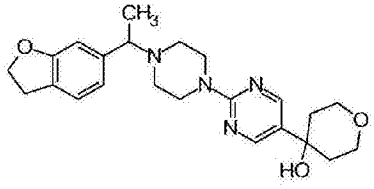
[0126]

64		外消旋	++++
65		外消旋	++++
66		外消旋	+++
67		外消旋	+++
68		外消旋	+++
69		外消旋	++

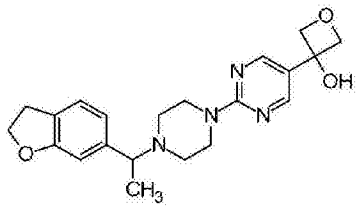
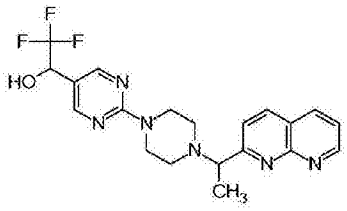
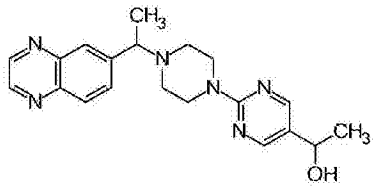
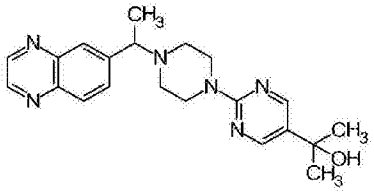
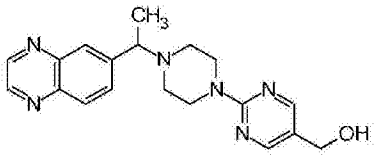
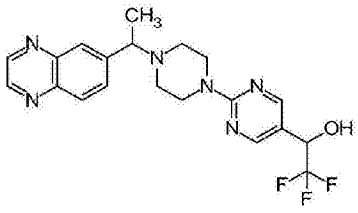
[0127]

70		外消旋	++
71		外消旋	++++
72		外消旋	+++
73		外消旋	++++
74		外消旋	++++
75		外消旋	++++

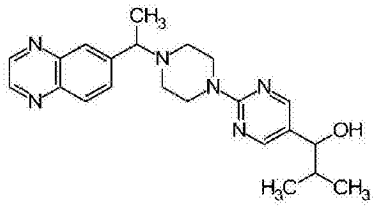
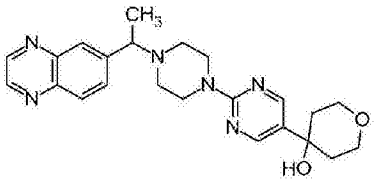
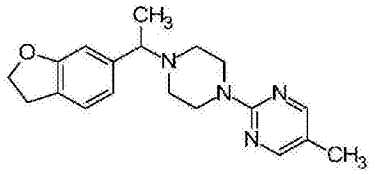
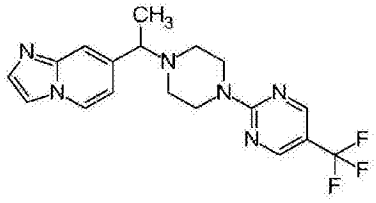
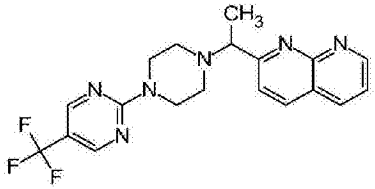
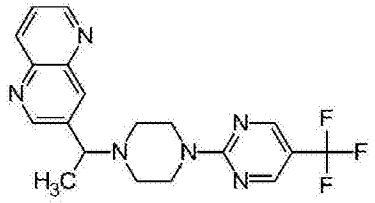
[0128]

76		外消旋	++++
77		外消旋	++++
78		外消旋	++++
79		外消旋	++++
80		外消旋	++++
81		外消旋	++++

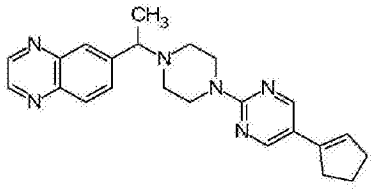
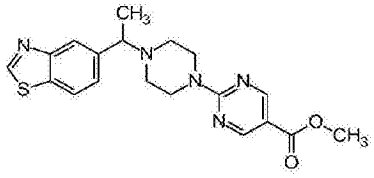
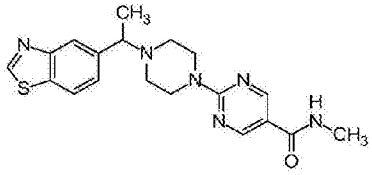
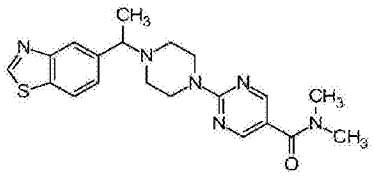
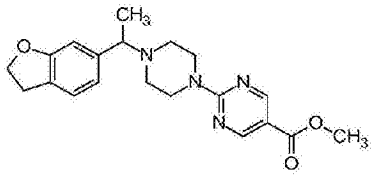
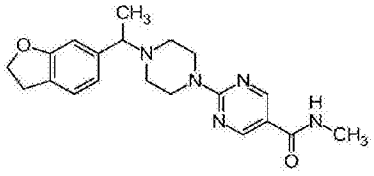
[0129]

82		外消旋	++++
83		外消旋	++++
84		外消旋	+++
85		外消旋	+++
86		外消旋	+++
87		外消旋	+++

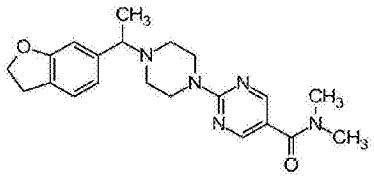
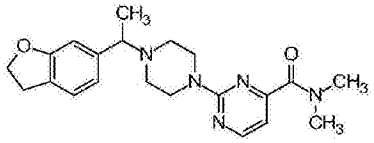
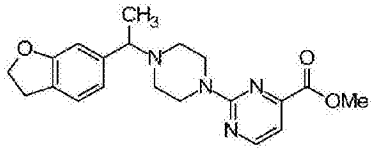
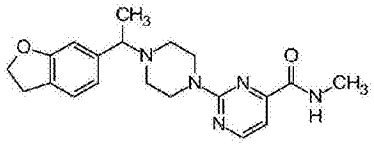
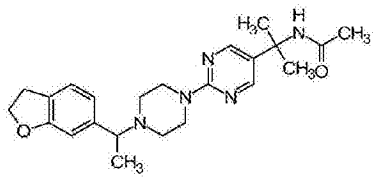
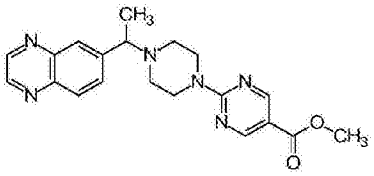
[0130]

88		外消旋	+++
89		外消旋	+++
90		外消旋	++++
91		外消旋	+
92		外消旋	+++
93		外消旋	++

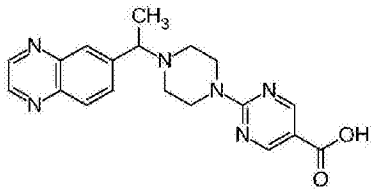
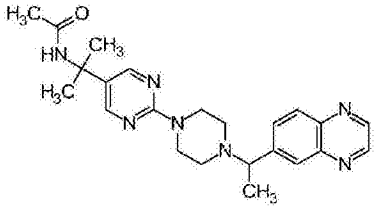
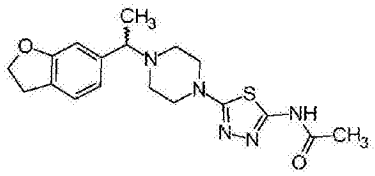
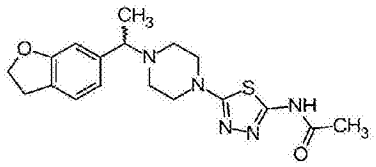
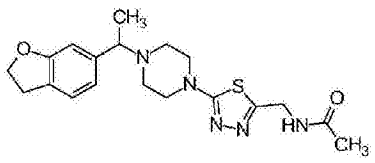
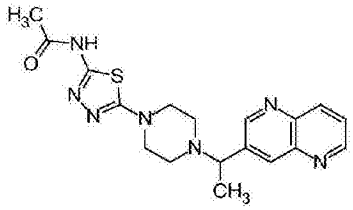
[0131]

94		外消旋	++
95		外消旋	++++
96		外消旋	++++
97		外消旋	++++
98		外消旋	++++
99		外消旋	++++

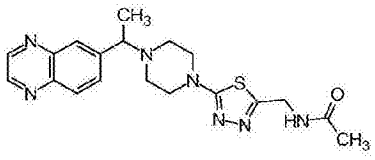
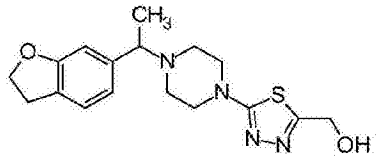
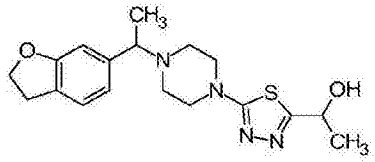
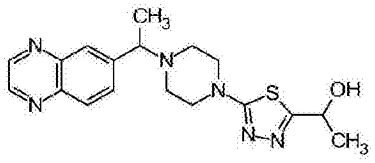
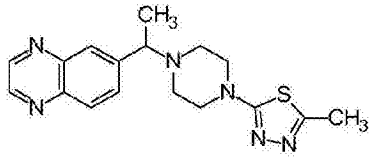
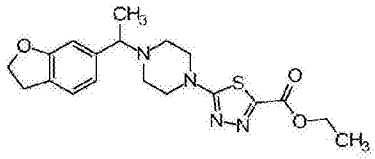
[0132]

100		外消旋	++++
101		外消旋	++++
102		外消旋	++++
103		外消旋	++++
104		外消旋	++++
105		外消旋	+++

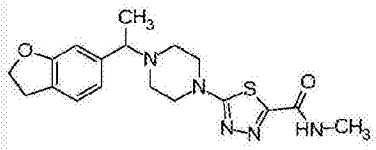
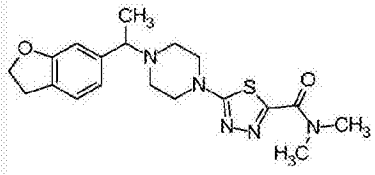
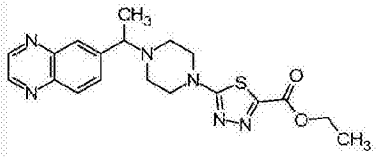
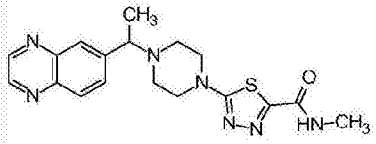
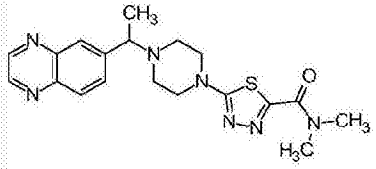
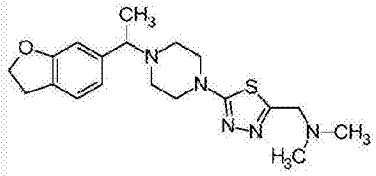
[0133]

106		外消旋	+++
107		外消旋	++
108		手性 HPLC SFC 方法 AA: 第 1 洗脱化合物	+
109		手性 HPLC SFC 方法 AA: 第 2 洗脱化合物	++++
110		外消旋	++++
111		外消旋	+++

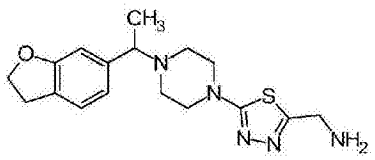
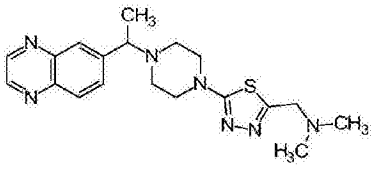
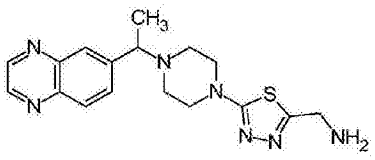
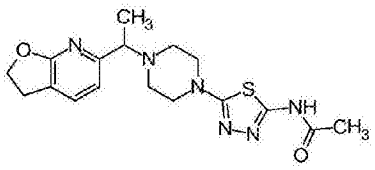
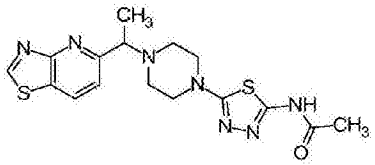
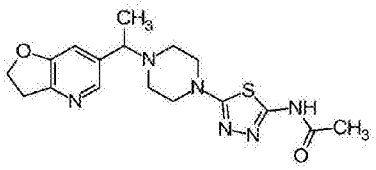
[0134]

112		外消旋	+++
113		外消旋	++++
114		外消旋	++++
115		外消旋	++
116		外消旋	++
117		外消旋	+++

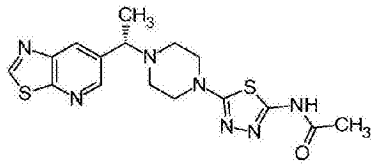
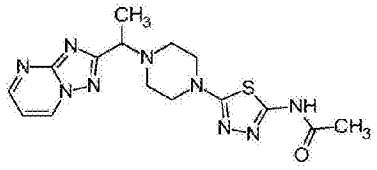
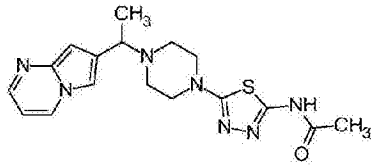
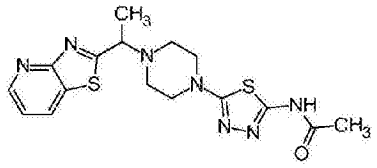
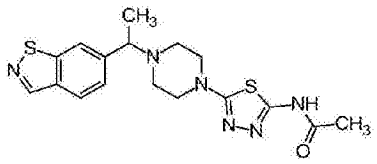
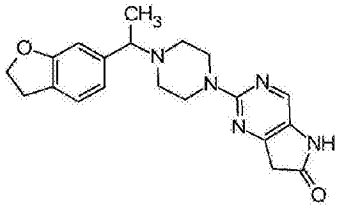
[0135]

118		外消旋	++++
119		外消旋	++++
120		外消旋	+
121		外消旋	++
122		外消旋	++
123		外消旋	++++

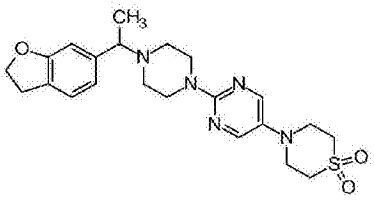
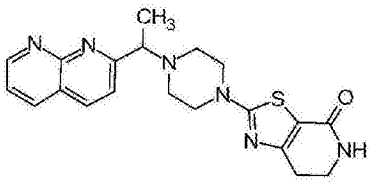
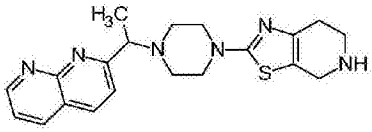
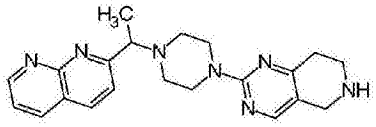
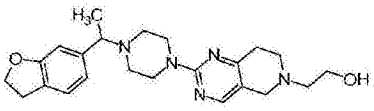
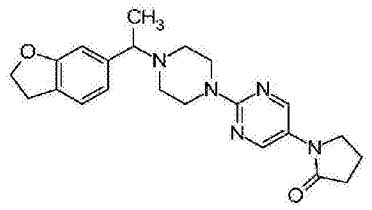
[0136]

124		外消旋	++++
125		外消旋	++
126		外消旋	++
127			
128			
129			

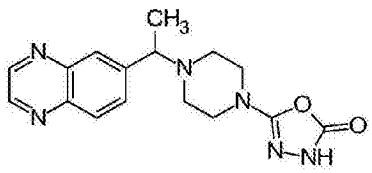
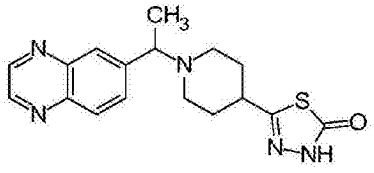
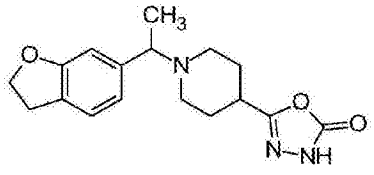
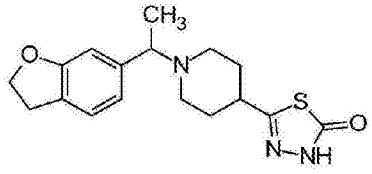
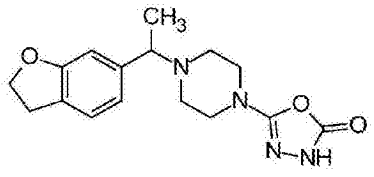
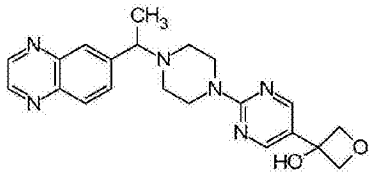
[0137]

130			
131			
132			
133			
134			
184			

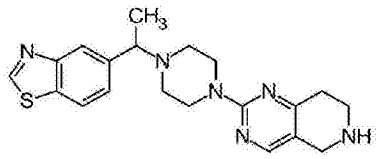
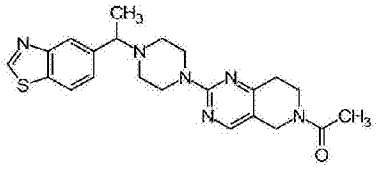
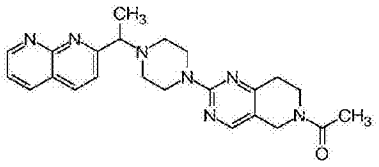
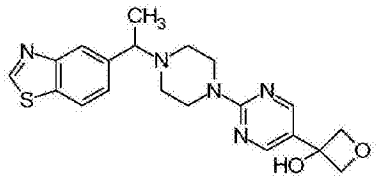
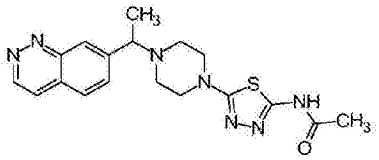
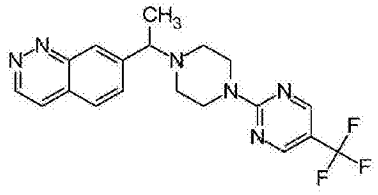
[0138]

185			
186			
187			
188			
189			
190			

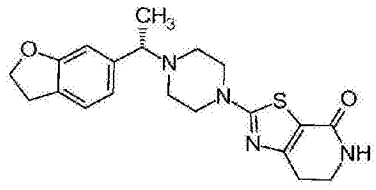
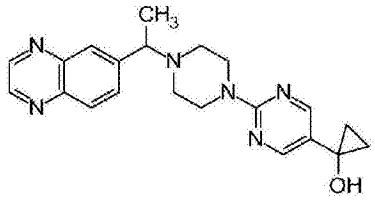
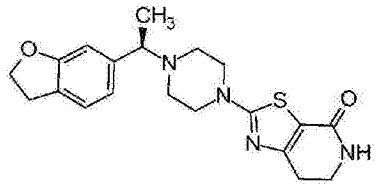
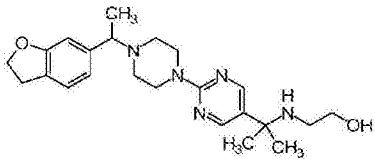
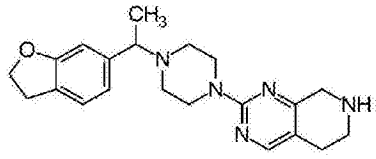
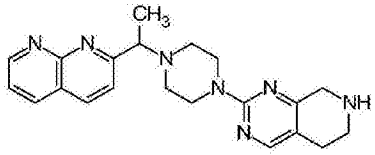
[0139]

191			
192			
193			
194			
195			
196			

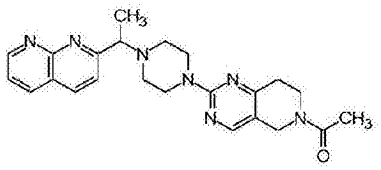
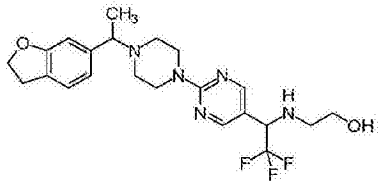
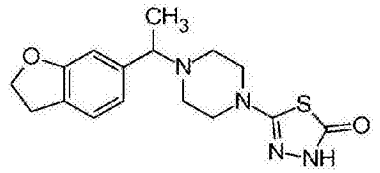
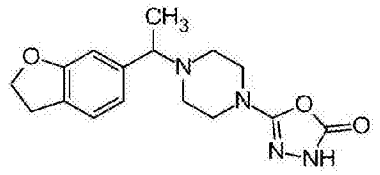
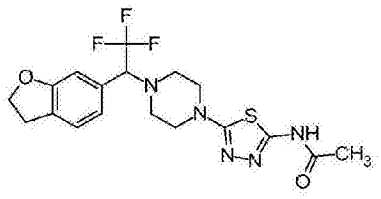
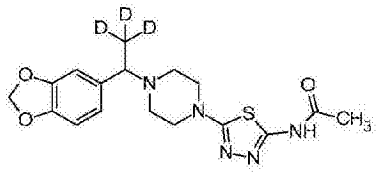
[0140]

197			
198			
199			
200			
201			
202			

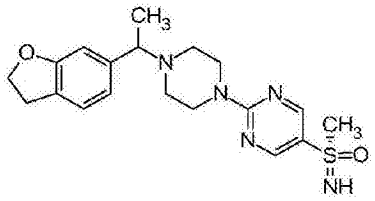
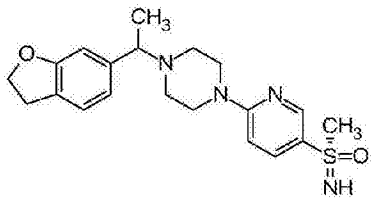
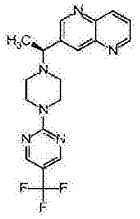
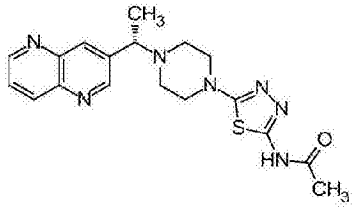
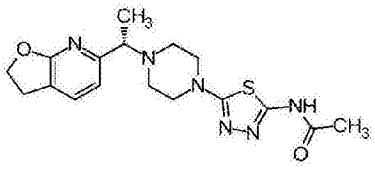
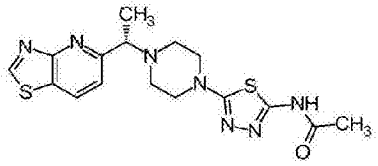
[0141]

203			
204			
205			
206			
207			
208			

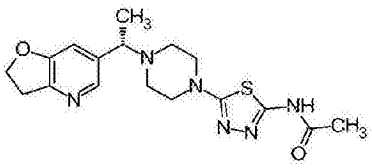
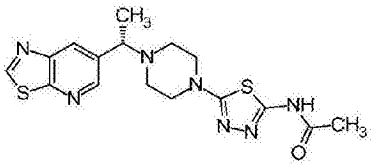
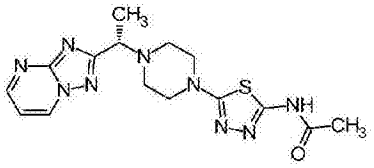
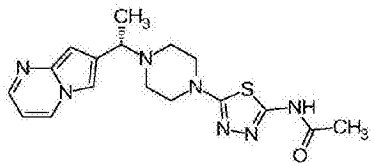
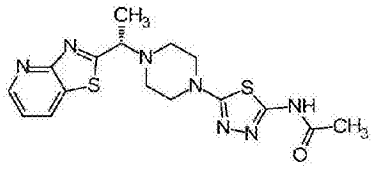
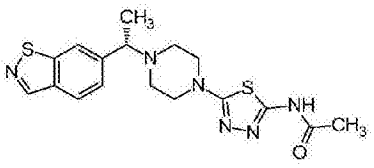
[0142]

209			
210			
211			
212			
213			
218			

[0143]

219			
220			
221		S-对映异构体	++
222		S-对映异构体	+++
223		S-对映异构体	
224		S-对映异构体	

[0144]

225		S-对映异构体	
226		S-对映异构体	
227		S-对映异构体	
228		S-对映异构体	
229		S-对映异构体	
230		S-对映异构体	

[0145] 式(I)化合物的活性范围如下：

[0146] + 1μM至10μM

[0147] ++ 0.2μM至1μM

[0148] +++ 0.2μM至0.05μM

[0149] ++++ 低于0.05μM

[0150] 本发明的优选化合物显示出足够的性能用作药物。尤其是此类优选化合物显示出了高固态稳定性、在存在肝微粒体情况下的高稳定性、高氧化稳定性和合适的渗透性。本发明进一步优选的化合物通过有效的生物活性(例如在脑提取物中测量的总蛋白质的O-GlcNAc基化(O-GlcNAcylation)水平)显示出其作为药物的适宜性。本领域技术人员已知用

于测定此类参数的相关试验，所述参数例如固态稳定性(Waterman K.C.(2007)Pharm Res 24(4)；780-790)、在存在肝微粒体情况下的稳定性(Obach R.S.(1999)Drug Metab Dispos 27(11)；1350-135)和渗透性(例如Caco-2渗透性测定，Calcagno A.M.(2006)Mol Pharm 3(1)；87-93)；或者，它们在以下的实施例中进行描述，例如实施例B02描述了在脑提取物中测量的总蛋白质的O-GlcNAc基化水平的测定。显示OGA抑制测定中的高效能和一种或多种上述性能的本发明的化合物特别适于作为用于本说明书中所提及的适应症的药物。

[0151] 式(I)化合物和用于其制备的起始原料分别通过本身已知的如在文献中所描述的方法来产生，即在已知的且适于所述反应的反应条件下产生。

[0152] 还可以使用本身已知的但是在本文中未更详细地提及的变化方法。如果需要，还可以原位形成起始原料，通过将它们以未分离状态留在粗制反应混合物中，但是立即将它们进一步转化成本发明的化合物。另一方面，也可以逐步进行反应。

[0153] 下列缩写分别是指以下定义：

[0154] Ac(乙酰基)，aq(水性的/含水的)，h(小时)，g(克)，L(升)，mg(毫克)，MHz(兆赫兹)，μM(微摩尔)，min(分钟)，mm(毫米)，mmol(毫摩尔)，mM(毫摩尔浓度)，m.p.(熔点)，equiv(当量)，mL(毫升)，μL(微升)，ACN(乙腈)，AcOH(乙酸)，BINAP(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘，BOC(叔丁氧基-羰基)，CBZ(苄氧羰基)，$CDCl_3$(氘代氯仿)，CD3OD(氘代甲醇)，CH_3CN(乙腈)，c-hex(环己烷)，DCC(二环己基碳化二亚胺)，DCM(二氯甲烷)，dppf(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)，DIC(二异丙基碳化二亚胺)，DIEA(二异丙基乙胺)，DMF(二甲基甲酰胺)，DMSO(二甲基亚砜)，DMSO-d_6(氘代二甲基亚砜)，EDC(1-(3-二甲基-氨基-丙基)-3-乙基碳化二亚胺)，ESI(电喷雾离子化)，EtOAc(乙酸乙酯)，Et_2O(乙醚)，EtOH(乙醇)，FMOC(芴基甲氧基羰基)，HATU(二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基]-二甲基-铵六氟磷酸酯)，HPLC(高效液相色谱)，i-PrOH(2-丙醇)，K_2CO_3(碳酸钾)，LC(液相色谱)，MDAutoprep(质量控制自动制备型)，MeOH(甲醇)，$MgSO_4$(硫酸镁)，MS(质谱分析法)，MTBE(甲基叔丁醚)，Mtr.(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基)，MW(微波)，NBS(N-溴琥珀酰亚胺)，NaHCO3(碳酸氢钠)，$NaBH_4$(硼氢化钠)，NMM(N-甲基吗啉)，NMR(核磁共振)，POA(苯氧基乙酸酯)，Py(吡啶)，PyBOP®(苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-鏻六氟磷酸盐)，RT(室温)，Rt(保留时间)，SFC(超临界流体色谱法)，SPE(固相萃取)，T3P(丙基膦酸酐)，TBAF(四正丁基氟化铵)，TBTU(2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯)，TEA(三乙胺)，TFA(三氟乙酸)，THF(四氢呋喃)，TLC(薄层色谱法)，UV(紫外线)。

[0155] 一般而言，本发明的式(I)和相关式的化合物可以由容易获得的起始原料来制备。如果此类起始原料并非市售的，那么可以通过标准合成技术进行制备。一般而言，用于任何单独的式(I)和相关式的化合物的合成路径取决于各个分子具体的取代基，此类因素是本领域普通技术人员所理解的。在下文的实施例中所描述的以下一般方法和程序可用于制备式(I)和相关式的化合物。在以下方案中所描述的反应条件，例如温度、溶剂或共试剂，仅作为示例提供并且不具有限制性。应理解，在提供典型的或优选的实验条件(即反应温度、时间、试剂的摩尔数、溶剂等)的情况下，其他的实验条件也可以使用，除非另外说明。最佳的反应条件可以随着所使用的具体反应物或溶剂而改变，但是此条件可以由本领域技术人员用常规优化程序来确定。对于所有的保护和去保护方法，参见Philip J.Kocienski，的“保护基团(Protecting Groups)”，Georg Thieme Verlag Stuttgart，New York，1994，以及

Theodora W.Greene和Peter G.M.Wuts的“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”,Wiley Interscience,第3版,1999。

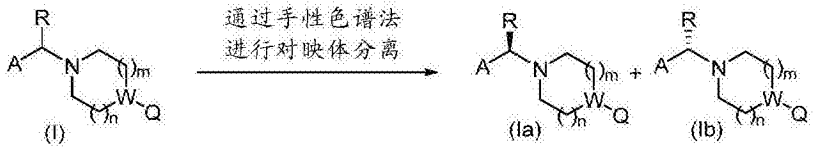
[0156] “离去基团”LG表示可以被去除或被其他化学基团替代的化学部分。在整篇说明书中,术语离去基团优选地表示Cl、Br、I或反应性改性的OH基团,例如活化的酯、咪唑化物(imidazolide)或具有1个至6个碳原子的烃基磺酰基氧基(优选甲基磺酰基氧基或三氟甲基磺酰基氧基)或具有6个至10个碳原子的芳基磺酰基氧基(优选苯基磺酰基氧基或对甲苯基磺酰基氧基)。当离去基团LG与芳香族环或杂芳香族环连接时,LG还可以表示SO2-烃基或F。在典型的酰化反应中的此类用于活化羧基的基团在文献中进行了描述(例如在标准著作中,例如Houben-Weyl,Methoden der organischen Chemie[有机化学的方法(Methods of Organic Chemistry)],Georg-Thieme-Verlag,Stuttgart)。有利地,通过例如添加HOBt、N-羟基琥珀酰亚胺或HATU,在原位形成活化的酯。

[0157] 根据A、R、W、Q、m和n的性质,可以选择不同的合成策略以合成式(I)化合物。在以下方案所阐明的方法中,A、R、W、Q、m和n如说明书上述限定,除非另外说明。

[0158] 利用合适的互变程序(例如下文实施例中所描述的那些),或本领域技术人员所熟知的常规互变程序,其中A、R、W、Q、m和n如上述所限定的式(I)化合物可以由另外的式(I)化合物来制备。

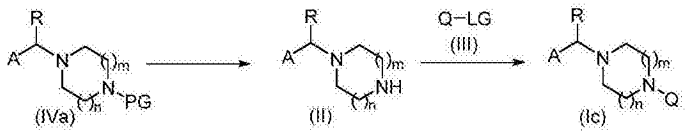
[0159] 通过手性色谱法或通过手性拆分、使用光学活性酸的重结晶,利用本领域技术人员已知的以及在下列实施例中所描述的方法,可以将式(I)化合物分离成式(Ia)和式(Ib)的化合物(方案1)。

[0160] 方案1

[0161] 

[0162] 式(Ic)化合物(其中A、R、Q、m和n如上述所限定且W=N)可以通过向式(III)的杂环添加式(II)的胺来进行制备,其中LG为如上述所限定的离去基团。该添加可以在以下条件下进行:在存在碱的情况下,所述碱例如但不限于TEA、DIEA、K_2CO_3或Cs_2CO_3,在极性溶剂中,所述极性溶剂例如DMF、DMA或NMP,在热条件下,利用常规加热或微波辐射,在50℃至200℃的温度下加热两种化合物。或者,可以由金属复合物,例如但不限于$PdCl_2$、$Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$,在存在配体和碱的情况下,所述配体例如BINAP、o-Tol_3P、X-Phos,所述碱例如NaOtBu、Cs_2CO_3或K_2CO_3,在合适的溶剂或溶剂混合物中,例如二噁烷、甲苯/MeOH,在RT至150℃的温度下,优选在RT下,持续数个小时,例如一个小时至24h,来催化所述添加(方案2)。在化合物(IVa)去保护后获得式(II)的胺。PG是合适的保护基团,其与以下描述的化学物质相容,所述PG例如但不限于BOC。可以在酸性条件下去除PG,所述酸性条件例如但不限于含HCl的MeOH或二噁烷或含TFA的DCM,从而实现胺(II)的分离。

[0163] 方案2

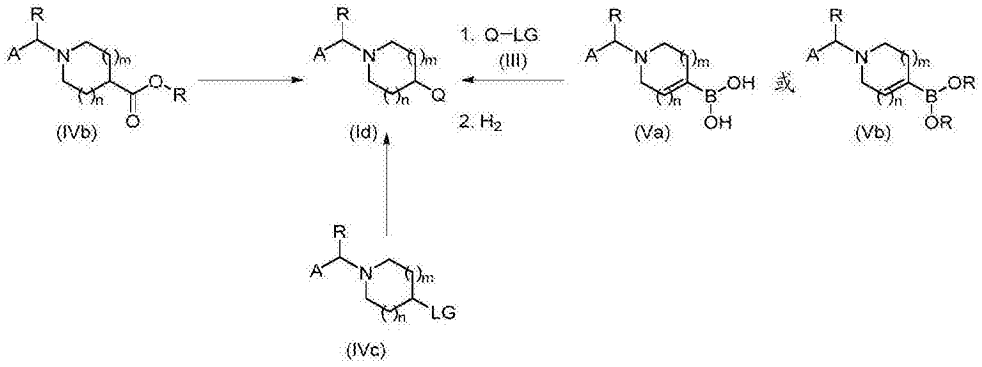
[0164] 

[0165] 可以利用本领域技术人员已知的和以下实施例中所描述的方法,由酯(IVb)制备

式(Id)的化合物(其中A、R、Q、m和n如上述所限定且W=CH)。不同的杂环Q可以由酯官能团进行制备,所述杂环Q例如但不限于噁二唑、噻二唑和噻唑,(Jakopin,Z.等人Curr.Org.Chem.2008,12,850-898.Hemming,K.Science of Synthesis,2004,13,127-184.Augustine,J.K.等人Tetrahedron,2009,65,9989-9996.37.Kempson,J.Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II(2011),299-308)。根据Q的性质,在存在碱的情况下,所述碱例如但不限于Cs_2CO_3,在极性溶剂中,所述极性溶剂例如DMF、DMSO或NMP,通过如上述所限定的离去基团LG的置换,可以由化合物(IVc)获得式(Id)化合物(方案3)。

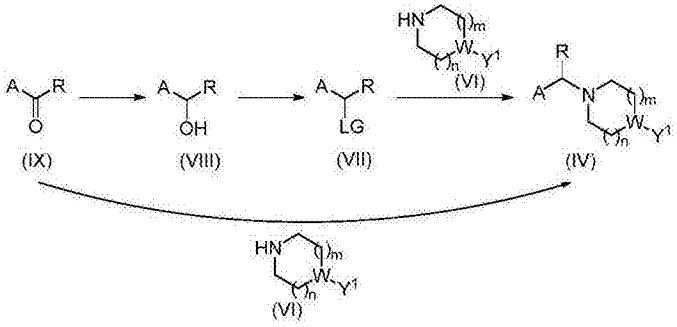
[0166] 或者,可以利用本领域技术人员已知的条件,例如但不限于$Pd(PPh_3)_4$作为催化剂,K_2CO_3作为碱,二噁烷作为溶剂,在RT至180℃的温度下,通过合适的硼酸(Va)或酯(Vb)与式(III)杂环的金属催化的交叉偶联反应来制备式(Id)化合物(方案3)。在存在诸如$Pd(OH)_2$催化剂的情况下,所得的偶联产物的氢化将产生式(Id)的化合物(例如Andres,J.-I.等人J.Med.Chem.2012,55,8685-8699)(方案3)。

[0167] 方案3

[0168] 

[0169] 可以利用本领域技术人员已知的条件,例如但不限于使用$NaBH(OAc)_3$作为还原剂,在存在一当量在DCE中的AcOH的情况下,由相应的酮(IX)通过与胺(VI)的还原胺化来制备式(IV)的化合物(其中A、R、W、Q、m和n如上述所限定,且当W=N时Y1为保护基团PG,或当W=CH时Y1为酯)。或者,还原胺化可以在两步中进行,首先形成亚胺,这可以由$Ti(OiPr)_4$进行催化,接下来用合适的还原剂进行还原,所述还原剂例如但不限于在MeOH中的$NaBH_4$(Abdel-Magid,A.F.等人J.Org.Chem.1996,61,3849-3862)。或者,使用诸如在醇溶剂中(例如MeOH)的$NaBH_4$的常规还原剂,可以将酮(IX)还原成相应的醇(VIII)。然后可以使用本领域技术人员已知的条件,将醇官能团转换为合适的离去基团,例如但不限于Cl或OMs。向中间体(VII)添加胺(VI)会实现化合物(IV)的形成。

[0170] 方案4

[0171] 

[0172] 或者,式(X)的化合物(其中W、Q、m和n如上述所定义且PG为合适的保护基团,例如

但不限于BOC)可以由胺(XI)进行制备,或者由化合物(XII)(其中m、n和PG如上述所限定且Y^2为酯或离去基团)进行制备,或者由化合物(XIIIa)或(XIIIb)进行制备(方案5)。

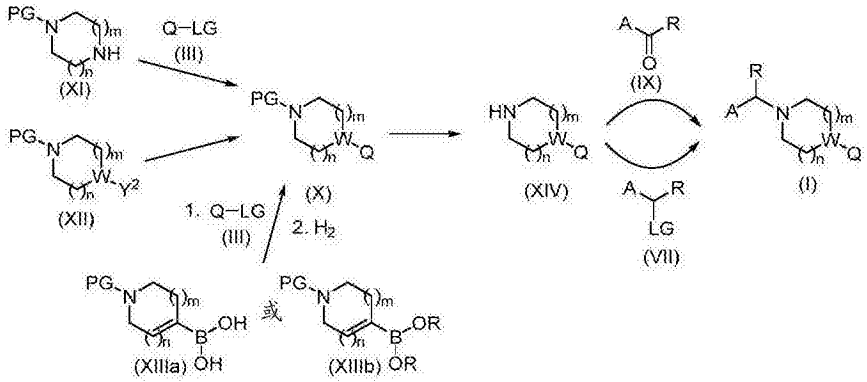
[0173] 当W为N时,式(X)的化合物可以通过向式(III)的杂环(其中LG为如上述所限定的离去基团)添加式(XI)的胺来进行制备。该添加可以在热条件下进行,或者可以使用本领域技术人员已知的条件和以下实施例中所描述的条件,通过金属复合物催化。

[0174] 当W为CH时,可以使用本领域技术人员已知的和以下实施例中所描述的方法,由酯(XII)(其中Y^2=COOR且W=CH)来制备式(X)化合物。不同的杂环Q可以由酯官能团进行制备,所述杂环Q例如但不限于噁二唑、噻二唑和噻唑,(Jakopin,Z.等人Curr.Org.Chem.2008,12,850-898.Hemming,K.Science of Synthesis,2004,13,127-184.Augustine,J.K.等人Tetrahedron,2009,65,9989-9996.37.Kempson,J.Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II(2011),299-308)。根据Q的性质,可以在存在碱的情况下,所述碱例如但不限于Cs_2CO_3,在极性溶剂中,所述极性溶剂例如DMF、DMSO或NMP,通过离去基团LG的置换,由化合物(XII)(其中W为CH且Y^2=如上述所限定的LG)获得式(X)的化合物。可以使用本领域技术人员已知的条件,由化合物(XII)(其中Y^2为氨基甲烷硫代甲酰基)与合适的α-溴酮获得式(X)的化合物(其中Q为噻唑)。

[0175] 或者,可以使用本领域技术人员已知的条件,例如但不限于$Pd(PPh_3)_4$作为催化剂,K_2CO_3作为碱,二噁烷作为溶剂,在RT至180℃的温度下,通过与合适的硼酸(XIIIa)或酯(XIIIb)和式(III)杂环的金属催化的交叉偶联反应来制备式(X)的化合物(方案5)。在存在诸如$Pd(OH)_2$的催化剂的情况下,所得的偶联产物的氢化将产生式(X)的化合物(例如Andres,J.-I.等人J.Med.Chem.2012,55,8685-8699)(方案5)。

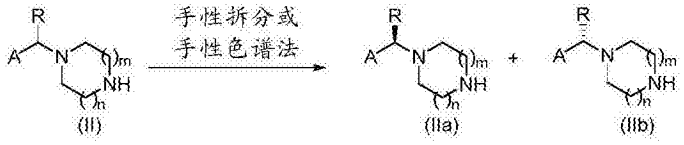
[0176] PG为合适的保护基团,其与上述的化学物质相容,所述PG例如但不限于BOC。所述PG可以在酸性条件下被去除,所述酸性条件例如但不限于含HCl的MeOH或二噁烷或含TFA的DCM,从而实现胺(XIV)的分离。按照本领域技术人员熟知的条件,通过与式(IX)的酮进行还原烃基化,胺(XIV)可以被进一步转化成式(I)的化合物,如实例(Abdel-Magid,A.F.等人J.Org.Chem.1996,61,3849-3862)中所描述。或者,向如上述以及实施例中所制备的化合物(VII)添加胺(XIV),将实现式(I)化合物的形成。

[0177] 方案5

[0178] 

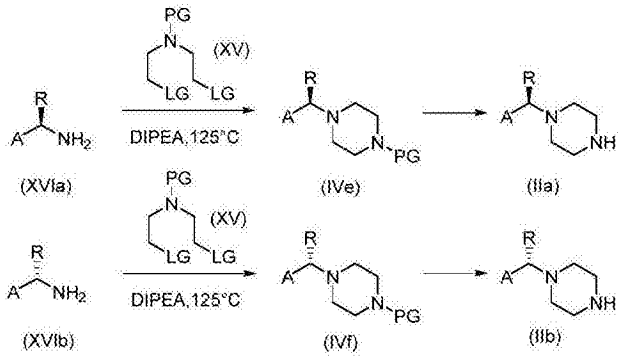
[0179] 可以使用本领域技术人员已知的和以下实施例中所描述的方法,通过手性色谱法或手性拆分,通过用光学活性酸的重结晶,将式(II)的胺分离成式(IIa)和式(IIb)的胺(方案6)。

[0180] 方案6

[0181] 

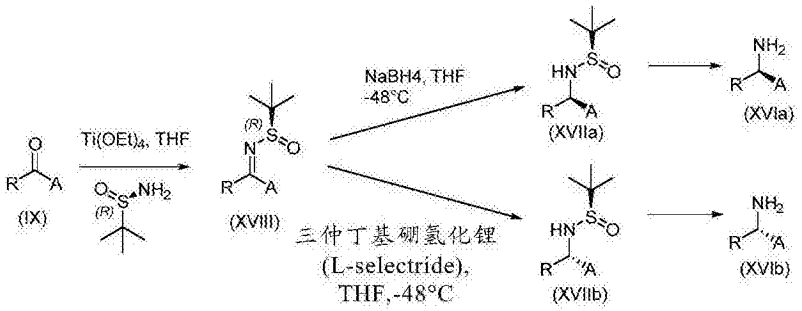
[0182] 或者，式(IIa)和式(IIb)的胺可以分别由手性胺(XVIa)和(XVIb)合成。向反应物(XV)中添加胺(XVIa)和(XVIb)，其中PG为诸如BOC或SO_2Tol的保护基团，且LG为诸如Cl的离去基团，将分别形成受保护的胺(IVe)和(IVf)(Thiel,O.R.等人J.Org.Chem.2008,73,3508-3515)。去保护条件需要基于PG的性质进行选择，例如对于BOC保护基团，选择含HCl的二噁烷或MeOH或含TFA的DCM。或者，在RT至100℃的温度下，HBr、AcOH和4-羟基苯甲酸的混合物或H_2SO_4和三氟乙酸的混合物可以用于断裂磺酰胺保护基团(例如对甲苯磺酰胺)。

[0183] 方案7

[0184] 

[0185] 对于式(XVIa)和式(XVIb)的胺的制备，在存在乙醇钛的情况下，式(IX)的酮可以与手性助剂反应转化成手性亚胺(XVIII)，所述手性助剂例如但不限于叔丁烷亚磺酰胺基团(Ellman J.A.等人Acc.Chem.Res.2002,35,984-995)。根据用于还原步骤的条件，手性亚胺(XVIII)还可以被进一步转化成亚磺酰胺(XVIIa)或(XVIIb)，如以下参考所描述:Ellman J.A.等人J.Org.Chem.2007,72,626-629。

[0186] 方案8

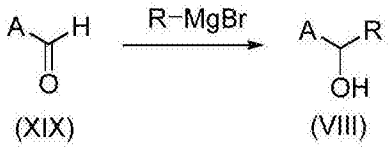
[0187] 

[0188] 或者，通过添加合适的亲核试剂，式(XIX)的醛可以转化成式(VIII)的醇，所述亲核试剂例如但不限于格氏试剂(方案9)。

[0189] 在另一方法中，可以在存在催化剂的情况下，所述催化剂例如但不限于在甲苯中的$Pd(PPh_3)_2Cl_2$，在RT至110℃的温度下，通过芳基卤化物(XX)与三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡之间的Stille交叉偶联反应，获得式(IXa)的酮(方案10)。

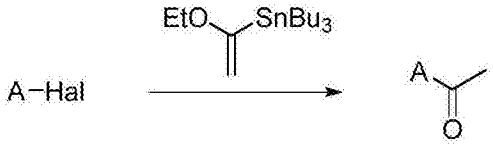
[0190] 方案9

例如

[0191] 

(XIX) (VIII)

[0192] 方案10

[0193] 

(XX) (IXa)

[0194] 当反应优选在碱性条件下进行时，合适的碱可以选自诸如氧化铝的金属氧化物、碱金属氢氧化物(尤其是氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂)、碱土金属氢氧化物(尤其是氢氧化钡和氢氧化钙)、碱金属醇化物(尤其是乙醇钾和丙醇钠)、碱金属碳酸盐(例如，碳酸氢钠)以及多种有机碱(例如，尤其是N,N-二异丙基乙胺、哌啶或二乙醇胺)。

[0195] 通常，反应在惰性溶剂中进行。合适的惰性溶剂为：例如，烃，例如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，例如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，例如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，例如丙酮或丁酮；酰胺，例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，例如乙腈；亚砜，例如二甲基亚砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，例如甲酸、乙酸或三氟乙酸(TFA)；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯，例如乙酸乙酯，或所述溶剂的混合物。提供的特别优选是TFA、DMF、二氯甲烷、THF、H_2O、甲醇、叔丁醇、叔戊醇、三乙基胺或二噁烷。

[0196] 根据所用的条件，反应时间为数分钟至14天，反应温度为约-80℃至140℃，通常为-50℃至120℃，优选为-20℃至100℃。

[0197] 经由上述路径得到式(I)及其子式的化合物。起始原料通常为技术人员已知的，或起始原料可以容易地通过已知方法进行制备。

[0198] 式(I)化合物可以进行修饰，如氢化或金属-还原，以去除氯，或执行取代反应，和/或用酸或碱以转化成盐(优选用强酸转化成盐)。关于有机化学、化学策略和方法、合成路径、中间体的保护、断裂和纯化程序、分离和表征，有许多文献和方法对于本领域的技术人员来说是可获得的和有用的。常规化学修饰对本领域技术人员来说是已知的。芳基的卤化或酸、醇、酚和它们的互变异构结构的羟基被卤素取代可以优选通过使用$POCl_3$、或$SOCl_2$、PCl_5、SO_2Cl_2进行。在一些情况下，草酰氯也是有用的。根据吡啶酮结构或羧酸或磺酸的卤化工作，温度可以从0℃至回流变化。时间也将从分钟调整至数小时或甚至过夜。类似地，烃基化、醚形成、酯形成、酰胺形成是本领域技术人员已知的。在存在Pd催化剂、适当配体和碱的情况下，可以进行使用芳基硼酸的芳基化，所述碱优选钠、钾或铯的碳酸盐、磷酸盐，硼酸盐。还可以使用有机碱，如Et_3N、DIPEA或更高碱性的DBU。溶剂也可以改变，为甲苯、二噁烷、THF、二甘醇二甲醚、单甘醇二甲醚、醇、DMF、DMA、NMP、乙腈，在一些情况下甚至为水，以及其他溶剂。常用的催化剂，如$Pd(PPh_3)_4$、或$Pd(OAc)_2$、PdO催化剂的$PdCl_2$型前体，与更有效的配体达成更复杂的催化剂。在C-C芳基化中，代替硼酸和酯，芳基-三氟硼酸钾盐(Suzuki-Miyaura偶联)、有机硅烷(Hiyama偶联)、格氏试剂(Kumada)、有机锌化合物(Negishi偶联)

和锡烷(Stille偶联)可以是有用的。这种经验可以转移至N-芳基化和O-芳基化。关于N-芳基化以及甚至缺电子苯胺,以及用芳基氯和苯胺,以及对于通过使用Cu催化和Pd催化的O-芳基化,许多文献和方法对于本领域技术人员来说是可获得的和有用的。

[0199] 在上述方法的最终步骤中,任选地提供化合物(优选式(I)的化合物)的盐。所述本发明的化合物可以以其最终的非盐形式使用。另一方面,本发明还涵盖了这些化合物以其药学上可接受的盐的形式的用途,所述盐可以由多种有机和无机的酸和碱通过本领域已知的程序得到。本发明化合物的药学上可接受的盐形式大部分通过常规方法进行制备。如果本发明的化合物含有羧基,则其合适的盐之一可以通过该化合物与合适的碱的反应以得到相应的碱加成盐而形成。此类碱为,例如,碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,例如氢氧化镁、氢氧化钙和氢氧化钡;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;以及各种有机碱,例如哌啶、二乙醇胺和N-甲基-葡萄糖胺(葡甲胺)、苄星青霉素、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、苯乙苄胺、二乙胺、哌嗪、赖氨酸、L-精氨酸、氨、三乙醇胺、甜菜碱、乙醇胺、吗啉和氨丁三醇。同样包括本发明的化合物的铝盐。在某些含有碱性中心的式I化合物的情况中,可以通过用药学上可接受的有机酸和无机酸来处理这些化合物而形成酸加成盐,所述有机酸和无机酸例如:卤化氢,例如氯化氢、溴化氢或碘化氢;其他矿物酸及其相应的盐,例如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等;以及烃基磺酸盐和单芳基磺酸盐,例如甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;以及其他有机酸及其相应的盐,例如碳酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此,本发明化合物的药学上可接受的酸加成盐包括以下:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate/besylate)、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环己氨基磺酸盐、肉桂酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、乙醇酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐(galacterate,来自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但是这不表示限制。

[0200] 可以优选使用离子交换树脂技术形成或互相转化两种类型的盐。

[0201] 关于以上所述,可以看出在本文中互换使用的表述“药学上可接受的盐”和“生理上可接受的盐”,在目前的关系中意指包含本发明化合物的一种盐形式的活性成分,尤其是如果与以前使用的该活性成分的游离形式或者该活性成分的任何其他盐形式相比,该盐形式为所述活性成分赋予改善的药代动力学性质。活性成分的药学上可接受的盐形式还可以首次为该活性成分提供之前不具有的期望的药代动力学性质,并且对于在体内的治疗功效,甚至可以对该活性成分的药效学具有积极影响。

[0202] 优选的上述药物盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、三甲基乙酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代

苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨丁三醇，但是这并非意在表示限制。

[0203] 通过常规方式，使游离碱形式与足量的期望的酸接触以形成盐，从而制备碱性式(I)化合物的酸加成盐。可以通过常规方式，使盐形式与碱接触并分离游离碱来再生游离碱。游离碱形式在某一方面在某些物理性质上不同于其相应的盐形式，例如在极性溶剂中的溶解性；然而，为了本发明的目的，在其他方面所述盐与其各自的游离碱形式一致。

[0204] 如所提及的，式I化合物的药学上可接受的碱加成盐由金属或胺形成，例如碱金属和碱土金属或有机胺。优选的金属为钠、钾、镁和钙。优选的有机胺为N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺和普鲁卡因。这并非意在表示限制。

[0205] 通过常规方式，使游离酸形式接触足量的期望的碱以形成盐，从而制备酸性式I化合物的碱加成盐。可以通过常规方式，使盐形式与酸接触并分离游离酸，从而再生游离酸。游离酸形式在某一方面在某些物理性质上不同于其相应的盐形式，例如在极性溶剂中的溶解性；然而，为了本发明的目的，在其他方面所述盐与其各自的游离酸形式一致。

[0206] 如果式(I)化合物含有多于一个的能够形成此类型的药学上可接受的盐的基团，那么式I也涵盖了多盐。典型的多盐形式包括，例如二酒石酸盐、二乙酸盐、二富马酸盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐，但是这并非意在表示限制。

[0207] 关于以上所述，可以看出在本文中互换使用的表述“药学上可接受的盐”和“生理上可接受的盐”，在目前的关系中意指包含本发明化合物的一种盐形式的活性成分，尤其是如果与以前使用的该活性成分的游离形式或者该活性成分的任何其他盐形式相比，该盐形式为所述活性成分赋予改善的药代动力学性质。活性成分的药学上可接受的盐形式还可以首次为该活性成分提供之前不具有的期望的药代动力学性质，并且对于在体内的治疗功效，甚至可以对该活性成分的药效学具有积极影响。

[0208] 由于它们的结构，式(I)的化合物可以是手性的并且因此可以以各种对映异构体形式存在。因此它们可以以外消旋形式或光学活性形式存在。

[0209] 因为本发明化合物的外消旋物或立体异构体的药物活性可能不同，因此可能期望使用对映异构体。在这些情况下，可以通过本领域技术人员已知的化学或物理措施将终产物或者甚至中间体分离成对映异构体化合物，或甚至在合成中这样使用。

[0210] 在外消旋胺的情况下，由混合物通过与光学活性的拆分剂反应而形成非对映异构体。合适的拆分剂的实例为光学活性的酸，例如(R)型和(S)型的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二-O-对甲苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸；合适的N保护的氨基酸(例如N-苯甲酰基脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸)；或各种光学活性的樟脑磺酸。使用溶剂的各种组合对用光学活性酸适当形成的盐进行结晶，所述溶剂例如但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、THF、水、乙醚、丙酮、甲基叔丁醚和本领域技术人员已知的其他溶剂。借助于光学活性拆分剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或碳水化物的其他衍生物或手性衍生的甲基丙烯酸酯聚合物)的色谱对映异构体拆分也是有利的。用于此目的的合适的洗脱液为水性溶剂或醇溶剂混合物，例如，比例为例如82:15:3的己烷/异丙醇/乙腈。

[0211] 当探索和研发治疗剂时，本领域技术人员试图最优化药代动力学参数，同时保留令人满意的体外性质。合理地假设许多具有不良药代动力学特性的化合物易受氧化代谢的

影响。目前可用的体外肝微粒体测定对此类氧化代谢的过程提供了有价值的信息，继而允许合理地设计通过对此类氧化代谢的抗性而具有改善的稳定性的氘代式(I)化合物。由此获得式(I)化合物的药代动力学特性的显著改善，并且可以根据体内半衰期(t/2)的增大、在最大治疗效果下的浓度(C_{max})、剂量反应曲线下的面积(AUC)和F；以及根据降低的清除、剂量和材料成本来量化地表达。

[0212] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐用于抑制糖苷酶的用途。此类用途可以是治疗性或非治疗性的特性。术语“抑制”表示任何糖苷酶活性的降低，所述糖苷酶活性的降低是基于能够与目标糖苷酶相互作用(以使得识别、结合和阻断成为可能的方式)的特定发明化合物的作用。应理解，本发明的化合物最终与目标相互作用以显示作用。所述化合物的特征在于，与至少一种糖苷水解酶的这种可观的亲和力，这确保了对糖苷酶活性的可靠的约束，并且优选为对其完全的阻断。更优选地，所述物质为单特异性的，以便保证对所选单一糖苷酶靶标的专一且定向的识别。在本发明的上下文中，术语“识别”(不限于该术语)涉及特定化合物与靶标之间的任何类型的相互作用，特别是共价或非共价的结合或缔合，例如共价键、疏水/亲水相互作用、范德华力、离子对、氢键、配体-受体相互作用等。此类缔合还可以涵盖其他分子的存在，例如肽、蛋白质或核苷酸序列。优选地，受体/配体-相互作用的特征在于高亲和力、高选择性以及最低的或甚至没有与其他靶分子的交叉反应性，以排除对经治疗对象的不健康和有害的影响。

[0213] 在本发明的优选实施方案中，糖苷酶包括糖苷水解酶，更优选家族84的糖苷水解酶，最优选O-糖蛋白-2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷酶(OGA)，高度优选哺乳动物O-GlcNAcase。特别优选地，本发明的式(I)化合物选择性地结合O-GlcNAcase，例如由此选择性地抑制2-乙酰氨基-2-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖苷(O-GlcNAc)的断裂，同时它们基本上并不抑制溶酶体β-己糖胺酶。

[0214] 本发明的化合物优选地表现出有利的生物活性，其在本文描述的或现有技术中已知的酶活性测定中容易被证实。在这种体外测定中，化合物优选地表现并引起抑制作用。IC_{50}是该化合物产生最高抑制的50％时的化合物的浓度。尤其是，当化合物的浓度总计为小于100μM，优选小于10μM，更优选小于1μM，最优选小于0.2μM时，糖苷酶靶标被本文所描述的化合物半抑制。最优选地，式(I)化合物表现出小于0.02μM的IC_{50}。

[0215] 本发明的另一方面涉及抑制糖苷酶的方法，其中能够表达糖苷酶(特别是表达所述糖苷酶)的系统，在所述糖苷酶受到抑制的条件下，与本发明的至少一种式(I)的化合物和/或其生理上可接受的盐接触。在该方法的优选实施方案中，糖苷酶接触选择性抑制O-GlcNAcase且更优选地具有小于0.2μM的IC_{50}的化合物。还优选方法在体外进行和/或方法并不在人体上实践。在所述方法的范围内，细胞系统是优选的。细胞系统定义为任何对象，前提是该对象包含细胞。细胞是指任何类型的原代细胞或基因工程细胞，不论处于分离状态、在培养基中、作为细胞系，集合在组织、器官或完整的实验室哺乳动物中，前提是它们能够表达糖苷酶。还应理解，细胞表达糖苷酶是将抑制的方法付于实践的固有先决条件。尽管特别优选细胞能够表达或表达了糖苷酶，但是不应排除可以使用缺乏糖苷酶的细胞并且将糖苷酶人工添加至细胞系统。本发明的测定甚至可以完全在体外进行，从而将细胞遗弃，但是糖苷酶接触本发明的至少一种式(I)的化合物和/或其生理上可接受的盐。因此，为了此目的，以粗品或纯化的形式提供了一定量的分离的糖苷酶。

[0216] 如本文所讨论的，糖苷酶信号转导路径与多种疾病有关，优选神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风。因此，本发明的化合物适于通过与它们中的一种或多种相互作用，来预防和/或治疗依赖所述信号转导路径的疾病。因此本发明涉及本发明化合物作为本文所述的信号转导路径(优选为OGA介导的信号转导)抑制剂的治疗用途和非治疗用途。

[0217] 本发明的方法可以在体外或体内进行。不论是在研究还是在临床应用的过程中，都可以通过体外试验来具体确定用本发明的化合物治疗的特定细胞的敏感性。通常，细胞的培养基与本发明的化合物以多种浓度结合，持续足以使得活性剂调节糖苷酶活性的一段时间，通常为约一小时至一周。可以使用来自任何样品或细胞系中的经培养的细胞来进行体外治疗。

[0218] 宿主或患者可以属于任何哺乳动物物种，例如灵长类物种，特别是人；啮齿类，包括小鼠、大鼠和仓鼠；兔；马；牛；狗；猫等。动物模型的目的在于实验调查，提供人疾病治疗的模型。

[0219] 对于信号传导路径的识别和对于各信号传导路径之间的相互作用的检测，多位科学家研发出了合适的模型或模型系统，例如细胞培养基模型和转基因动物的模型。为测定信号传导级联中的某些阶段，可以利用相互作用的化合物来调节信号。本发明的化合物还可以用作在动物和/或细胞培养基模型中或在本申请中提及的临床疾病中检测OGA-依赖性信号传导路径的试剂。

[0220] 本说明书之前的段落中的用途可以在体外或体内模型中进行。可以通过本说明书中描述的技术来监测所述抑制。体外用途优选应用于患有神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风的人样品。对数种特定化合物和/或其衍生物的试验使得活性成分的选择成为可能，而这种选择最适于治疗人对象。根据体外数据，将所选衍生物的体内剂量率有利地预调节以适于各自对象的糖苷酶敏感性和/或疾病的严重性。因此，治疗功效显著提高。此外，随后的关于式(I)化合物及其衍生物用于产生药物用于预防性治疗或治疗性治疗和/或监测的用途的本说明书教导被认为是有效的和可用的，如果适宜，不限制抑制糖苷酶活性(优选OGA活性)的化合物的用途。

[0221] 本发明的另一方面涉及药物，其包含至少一种本发明的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物。“药物”在本发明的含义为医药领域的任何试剂，其包括一种或多种式(I)化合物或其制剂(例如药物组合物或药物制剂)并且可以用于患有与OGA活性有关的疾病的患者的预防、治疗、跟踪或愈后护理(其通过以下方式：他们的全部病况的致病修饰或生物体的特定区域的病况的致病修饰能够至少临时地确立)。

[0222] 因此，本发明还涉及药物组合物，其包含作为活性成分的有效量的本发明的至少一种式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐，以及药学上容许的佐剂和/或赋形剂。

[0223] 在本发明的含义中，“佐剂”表示如果同时、同期或顺序施用，能够强化或改变对于本发明活性成分的特异性反应的各种物质。用于注射溶液的已知佐剂为，例如，诸如氢氧化铝或磷酸铝的铝组合物，诸如QS21的皂苷，胞壁酰二肽或胞壁酰三肽，诸如γ-干扰素或TNF的蛋白质，M59、角鲨烯或多元醇。

[0224] 此外，活性成分可以单独施用或与其他治疗结合施用。通过在药物组合物中使用多于一种化合物，即式(I)的化合物与至少另一种试剂组合作为活性成分，所述另一种试剂

是另一种式(I)化合物或不同结构支架的化合物，从而实现协同作用。活性成分可以同时或顺序使用。本文的化合物适于与本领域技术人员已知的试剂组合(例如，WO2008/025170)并且适用于本发明的化合物。

[0225] 在一些实施方案中，本发明的化合物，或对于本发明的用途，可以与任何其他活性试剂或药物组合物组合提供，其中此类组合治疗可以适用于调节O-GlcNAcase活性，例如治疗神经变性疾病、炎症性疾病、心血管疾病或免疫调节性疾病或本文描述的任何病况。在一些实施方案中，本发明的化合物，或对于本发明的用途，可以与适用于预防或治疗tau病变和阿尔茨海默病的一种或多种试剂组合提供。此类试剂的实例可以包括，但不限于：

[0226] -乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEIs)，例如Aricept®(多奈哌齐)、Exelon®(卡巴拉汀)、Razadyne®(Razadyne ER®、Reminyl®、Nivalin®，加兰他敏)、Cognex®(他克林)、NMDA拮抗剂例如美金刚(Axura®、Ebixa®)、石杉碱A、苯羟基丙氨酸、Debio-9902SR(ZT-1SR)、扎那哌齐(TAK0147)、更斯的明、NP7557、α7烟碱乙酰基胆碱受体激动剂、5-HT6受体拮抗剂、M1毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂和正向别构调节剂等

[0227] -Tau聚集抑制剂，例如亚甲基蓝等

[0228] -阻止tau聚集接种和繁殖的试剂，例如tau抗体和tau疫苗等

[0229] -微管稳定剂，例如AL-108、AL-208、紫杉醇等

[0230] -诸如β-分泌酶(BACE-1)抑制剂的淀粉样-β(Aβ)降肽试剂，诸如如Aβ抗体和Aβ疫苗的除老年斑生物制剂。

[0231] 本发明还涉及套装(试剂盒)，其由以下组成：单独包装的有效量的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物，以及有效量的另外的药物活性成分。所述套装包括合适的容器，例如盒子、单独的瓶子、包袋或安瓿。所述套装可以例如包括单独的安瓿，其各自含有溶解或冻干形式的有效量的本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、衍生物、溶剂化物和立体异构体，包括它们所有比例的混合物，以及有效量的另外的药物活性成分。

[0232] 药物制剂可以经由任何期望的合适的方法适于施用，例如通过口服(包括口含或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口含、舌下或经皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内或真皮内)的方法。此类制剂可以使用药物领域已知的方法进行制备，例如，通过组合活性成分与赋形剂或佐剂。

[0233] 以已知方式使用药物工程中常见的固体载体或液体载体、稀释剂和/或添加剂以及常用的佐剂并且以适当剂量来产生本发明的药物组合物。与活性成分组合以产生单一剂型的赋形剂材料的量根据治疗的宿主和施用的具体方式而改变。合适的赋形剂包括适于不同施用途径的有机或无机物质，所述途径例如经肠(例如口服)、肠胃外或局部应用，并且所述赋形剂不与式(I)化合物或其盐反应。合适的赋形剂的实例为水、植物油、苯醇、亚烃基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、诸如乳糖或淀粉的碳水化物、硬脂酸镁、滑石和凡士林。

[0234] 适于口服施用的药物制剂可以以单独的单元施用，例如，胶囊或片剂；粉末或颗粒；在水性或非水性的液体中的溶液或悬浮液；可食用泡沫或泡沫食品；或者是水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0235] 适于肠胃外施用的药物制剂包括水性和非水性的无菌注射溶液，其包含抗氧化

剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质，利用所述溶质使制剂与待治疗的接受者的血液等渗；还包括水性和非水性的无菌悬浮液，其可以包含悬浮液介质和增稠剂。制剂可以以诸如密封的安瓿和小瓶的单剂量容器或多剂量容器进行施用，并且以冷冻干燥(冻干)状态储存，使得仅需要在使用之前立即加入用于注射目的的无菌载体液体，例如水。根据处方制备的注射液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂进行制备。

[0236] 不言而喻，除了上述具体提及的成分，制剂还可以根据制剂的具体类型包含本领域常用其他试剂；因此，例如，适于口服施用的制剂可以包含调味剂。

[0237] 在本发明的优选实施方案中，药物组合物适于口服施用。制剂可以是无菌的和/或可以包含助剂，例如载体蛋白质(例如血清白蛋白)、润滑剂、防腐剂、稳定剂、填充剂、螯合剂、抗氧化剂、溶剂、粘合剂、悬浮剂、湿润剂、乳化剂、盐(用于影响渗透压)、缓冲物质、着色剂、调味剂和一种或多种另外的活性物质，例如一种或多种维生素。添加剂为本领域所熟知的，并且它们用于多种制剂。

[0238] 因此，本发明还涉及药物组合物，其包含作为活性成分的有效量的本发明的至少一种式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐，以及用于口服施用的药学上容许的佐剂，任选地与至少另一种活性药物成分的组合。本说明书分别关于施用途径和组合产物的先前的教导是有效的及可用的，如果适宜，不限制两种特征的组合。

[0239] 术语“有效量”或“有效剂量”或“剂量”在本文中互换使用，并且表示对疾病或病理性病况具有预防或治疗性相关作用的药物化合物的量，即所述量在组织、系统、动物或人中引发例如研究者或医师所寻求或期望的生物或医学反应。“预防作用”降低了发展疾病的可能性，或者甚至阻止疾病的发作。“治疗性相关作用”在一定程度上减轻一种或多种疾病症状，或者部分或完全地使与疾病或病理性病况有关的或其产生的一种或多种生理学或生物化学参数恢复至常态。此外，表述“治疗有效量”表示与未接受此量的相应的对象相比，具有以下结果的量：疾病、综合征、病况、不适(complaint)、病症或副作用的改善的治疗、治愈、预防或消除，或者还减少疾病、不适或病症的进展。表述“治疗有效量”还涵盖了有效增强正常生理学功能的量。

[0240] 用于施用本发明的药物组合物的各个剂量或剂量范围足够高，以便达到减小上述疾病症状的期望的预防或治疗效果。应理解，向任何特定的人施用的具体剂量水平、频率和周期将取决于多种因素，包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、时间和施用途径，排泄速率，药物组合以及应用该具体治疗的具体疾病的严重性。使用熟知的手段和方法，可以由本领域技术人员按照常规实验来确定精确剂量。本说明书的先前的教导是有效的及可用的，如果适宜，不限制包含式(I)化合物的药物组合物。

[0241] 药物制剂可以以其中每剂量单元包含预定量的活性成分的剂量单元的形式进行施用。在制剂中预防或治疗性活性成分的浓度可以从约0.1wt％变至100wt％。优选地，式(I)化合物或其药学上可接受的盐以约0.5mg至1000mg每剂量单元，更优选1mg至700mg每剂量单元，最优选5mg至100mg每剂量单元的剂量进行施用。通常，此剂量范围适于每日总摄入量。换言之，日剂量优选为约0.02mg/kg体重至100mg/kg体重。然而，用于每个患者的具体剂量取决于许多因素，如本说明书中已经描述过的因素(例如根据治疗的病况、施用方法及患者的年龄、体重和病况)。优选的剂量单元制剂为包含活性成分的如上所表明的日剂量或部分剂量或其相应部分的那些。此外，此类型的药物制剂可以使用药物领域中通常已知的方

法来进行制备。

[0242] 尽管本发明化合物的治疗有效量必须最终由治疗医生或兽医通过考虑许多因素(例如动物的年龄和体重、需要治疗的确切病况、病况的严重性、制剂的性质及施用方法)来确定,但是用于治疗诸如tau病变和阿尔茨海默病的神经变性疾病的本发明化合物的有效量通常为每天0.1mg/kg至100mg/kg接受者(哺乳动物)体重,并且特别是通常为每天1mg/kg体重至10mg/kg体重。因此,每天用于重70kg的成年哺乳动物的实际量通常为70mg至700mg,其中该量可以以单一剂量每天施用或通常以一系列部分剂量(例如,两部分、三部分、四部分、五部分或六部分)每天施用,使得总的日剂量相同。其盐或溶剂化物或生理功能衍生物的有效量作为本发明化合物的有效量本身的一部分可以进行确定。可假定相似剂量适于治疗上文提及的其他病况。

[0243] 本发明的药物组合物可用作人类医学和兽医中的药物。根据本发明,式(I)化合物和/或其生理上盐适于预防或治疗性治疗和/或监测由OGA活性引发、介导和/或传播的疾病。特别优选该疾病为神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风,更优选为神经变性疾病,最优选为一种或多种tau病变,高度优选为阿尔茨海默病和痴呆。应理解,本发明的保护范围包括化合物的宿主。

[0244] 本发明的另一方面涉及用于预防或治疗性治疗和/或监测由OGA活性引发、介导和/或传播的疾病的本发明的式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐。本发明的另一方面涉及用于预防或治疗性治疗和/或监测神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风的本发明的式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐。关于式(I)化合物(包括其任何优选实施方案)的本说明书的先前的教导是有效的及可用的,不限制用于预防或治疗性治疗和/或监测神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风的式(I)化合物及其盐。

[0245] 本发明的另一方面涉及治疗由OGA活性引发、介导和/或传播的疾病的方法,其中向需要此种治疗的哺乳动物施用有效量的至少一种本发明的式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐。本发明的另一方面涉及治疗神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风,优选tau病变的方法,其中向需要此种治疗的哺乳动物施用有效量的至少一种本发明的式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐。优选的治疗为口服施用。本发明及其实施方案的先前的教导是有效的及可用的,如果适宜,不限制治疗方法。

[0246] 更优选地,神经变性疾病或病况选自以下的一种或多种tau病变和阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、伴有认知损害的肌萎缩性侧索硬化(ALSci)、嗜银颗粒疾病、行为变异型额颞叶痴呆(bvFTD)、Bluit病、皮质基底节变性(CBP)、拳击员痴呆、路易氏体痴呆、伴有钙化的扩散性神经元纤维缠结、唐氏综合征、家族性英国型痴呆、家族性丹麦型痴呆、伴有与染色体17连锁的帕金森症的额颞痴呆(FTDP-17)、额颞叶变性(FTLD)、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、球状胶质tau病变、瓜德罗普帕金森症、哈-斯二氏病(Hallevorden-Spatz disease)(具有1型脑铁积聚的神经变性)、铅中毒脑病、脂褐质沉积、脑膜血管瘤、多系统萎缩症、肌强直性营养不良、尼曼-皮克氏病(C型)、苍白球-桥脑-黑质(Pallido-ponto-nigral)退化、帕金森病、帕金森病痴呆(PDD)、关岛帕金森症-痴呆复征、皮克氏病(PiD)、脑炎后帕金森症(PEP)、原发性进行性失语、朊病毒疾病(包括克-雅氏病(GJD)、变种克-雅氏病(vCJD)、致命性家族性失眠症、库鲁病、进行性皮质下胶质细胞增生、进行性核上性麻痹(PSP)、单纯性自主神经衰竭、Richardson综合征、

亚急性硬化性全脑炎、仅缠结型痴呆、结节性硬化、亨廷顿氏病。最优选一种或多种tau病变和阿尔茨海默病。

[0247] 本发明还涉及式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐用于预防或治疗性治疗和/或监测由OGA活性引发、介导和/或传播的疾病的用途。此外，本发明涉及式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐用于产生预防或治疗性治疗和/或监测由OGA活性引发、介导和/或传播的疾病的药物的用途。此外式(I)化合物和/或其生理上可接受的盐可以用作用于制备另外的药物活性成分的中间体。优选以非化学方式制备药物，例如通过使活性成分与至少一种固体、流体和/或半流体的载体或赋形剂合并，并且任选地以适当的剂型与一种或更多种其他活性物质结合。

[0248] 可以在疾病发作之前或之后施用本发明的式(I)化合物一次或多次用作治疗。发明用途的前述化合物和医药产品尤其用于治疗性治疗。治疗性相关作用在一定程度上减轻病症的一种或多种症状，或者部分或完全地使与疾病或病理性病况有关的或其产生的一种或多种生理学或生物化学参数恢复至常态。监测被认为是一种治疗，前提是以明显的时间间隔施用化合物，例如为了促进响应并完全根除疾病的病原体和/或症状。可以应用相同的化合物或不同的化合物。还可以将药物用于降低发展病症的可能性，或甚至预先阻止与OGA活性有关的病症的引发，或用于治疗出现和持续的症状。本发明关注的病症优选为神经变性疾病、糖尿病、癌症、心血管疾病和中风。

[0249] 本发明的含义中，如果对象具有上述生理学或病理性病况的任何先决条件，例如家族素因、遗传缺陷或先前经历的疾病，则预防性治疗是可取的。

[0250] 在本发明的范围内，首次提供了式(I)化合物。本发明的低分子量化合物是强力且具有选择性的糖苷酶抑制剂，其具有改善的被动渗透性。显示出式(I)化合物可与PUGNAc(其为于底物口袋中结合的已知OGA抑制剂)竞争。内源性底物为O-GlcNc基化的蛋白质。核蛋白质和细胞质蛋白质的O-GlcNAc基化为一种动物和植物中最常见的翻译后修饰。O-GlcNAc循环调节许多细胞过程，并且有越来越多的证据表明：O-GlcNAc基化的异常调节在多种疾病的病因学中起作用，所述疾病包括tau病变和阿尔茨海默病。O-GlcNAc转移酶(OGT)和O-GlcNAcase(OGA)是调节O-GlcNAc循环的两种酶。显示的数据表明阻断OGA的抑制剂可以在tau病变和阿尔茨海默病患者中帮助维持健康O-GlcNAc水平，并且由此抑制神经元纤维缠结的形成。因此，本发明包括式(I)化合物调节、调整和/或抑制糖苷酶信号级联的用途，其可以有利地用作研究工具，用于诊断和/或治疗响应于OGA信号转导和抑制的任何病症。

[0251] 低分子量抑制剂可以单独应用，和/或与用于诊断治疗效果的与物理测量结合应用。含有所述化合物的药物和药物组合物以及所述化合物治疗糖苷酶介导的病况的用途是有前景的、新颖的广谱治疗方法，无论是在人还是动物中，其引起直接且立即的健康状态改善。在单独或与其他神经变性治疗结合的情况下，这种效果特别有利于有效地对抗tau病变和阿尔茨海默病。

[0252] 由于对OGA的意外可观的抑制活性，以及被动渗透性，与现有技术的其他效力较低或选择性较弱的抑制剂相比，本发明的化合物可以有利地以较低的剂量进行施用，同时仍然达到相等的或甚至更好的期望生物作用。此外，这种剂量降低有利地引起较低的药物不良反应，或甚至没有药物不良反应。

[0253] 式(I)化合物、它们的盐、异构体、互变异构体、对映异构体形式、非对映异构体、外消旋物、衍生物、前药和/或代谢物的特征在于高特异性和稳定性、低制造成本和操作便利性。这些特征形成了可重复的功能的基础，其中包括交叉反应的缺乏，并且形成了与靶结构的可靠且安全的相互作用的基础。

[0254] 本文所引用的所有参考文献由此通过引用并入本发明的公开内容中。

[0255] 本发明必要的技术详细描述于说明书中。其他未详细描述的技术与本领域技术人员所熟知的已知标准方法一致，或者该技术更详细地描述于参考文献、专利申请或标准文献中。尽管与本文所描述的相似或相等的方法和材料可以用于实践或本发明的试验中，依然在下文描述了合适的实施例。通过例示的方式而不是通过限制的方式提供以下实施例。在实施例中，使用没有污染活性(只要实际上可行)的标准试剂和缓冲剂。特别地将实施例解释为，它们不限于明确说明的特征组合，而是示例性特征可以无限制地再次组合，只要本发明的技术问题得到解决。类似地，任何权利要求的特征可以与一个或多个其他权利要求的特征组合。

[0256] 实验部分

[0257] 可以使用液相和固相化学方案或混合的溶相和固相方案，通过多种合成途径由容易获得的起始原料制备式(I)化合物。在以下实施例中描述了合成路径的实例。所有记录的收率均不是最佳收率。除非另外说明，否则作为外消旋混合物获得的式(I)及相关式的化合物可以进行分离以提供对映异构体富集的混合物或纯的对映异构体。

[0258] 用于以下实验描述的市售起始原料购买于Aldrich、Sigma、ACROS、ABCR、Combi-Blocks、Matrix、Apollo scientific、Alfa Aesar等，除非另外报道。

[0259] 在以下描述的实施例中提供的HPLC、MS和NMR数据按以下方式获得：

[0260] ^{1}H NMR分析使用模式为AV-II和AV-III 400MHz FT-NMR的BRUKER NMR来进行。将氘代溶剂的残留信号用作内标。相对于残留溶剂信号(δ＝2.50，对于DMSO-d_6中的^{1}HNMR，以及δ＝7.26，对于$CDCl_3$)，以ppm记录化学位移(δ)。s(单峰)，d(双峰)，t(三重峰)，q(四重峰)，br(宽峰)，quint(五重峰)

[0261] 在以下描述的实施例中提供的MS数据按以下方式获得：质谱：LC/MS Agilent(ESI/APCI)，Chemstration，1200系列。

[0262] LCMS方法：

[0263] LCMS方法A

[0264] 方法：A-含0.1％TFA的H_2O，B-含0.1％TFA的ACN：流量-2.0mL/min。

[0265] 柱：XBridge C8(50×4.6mm，3.5μm)，+ve模式

[0266] LCMS方法B

[0267] 方法：A-含10mM NH_4HCO_3的H_2O，B-ACN：流量-1.0mL/min。

[0268] 柱：XBridge C8(50×4.6mm，3.5μm)，+ve模式

[0269] LCMS方法C

[0270] 方法：A-含10mM NH_4HCO_3的H_2O，B-ACN：流量-1.0mL/min。

[0271] 柱：XBridge C8(50×4.6mm，3.5μm)，+ve模式

[0272] 使用Agilent 1200系列仪器，接着使用％结合UV检测(maxplot)完成HPLC分析。

[0273] HPLC方法A

[0274] 方法:A-含0.1%TFA的H_2O,B-含0.1%TFA的ACN:流量-2.0mL/min。

[0275] 柱:XBridge C8(50×4.6mm,3.5μm)。

[0276] HPLC方法B

[0277] 方法:A-含10mM NH_4HCO_3的H_2O,B-ACN:流量-1.0mL/min。

[0278] 柱:XBridge C8(50×4.6mm,3.5μm)。

[0279] 下面描述的手性HPLC方法可以优选在Agilent 1260 DAD仪器上进行。

[0280] 手性HPLC(方法A):

[0281] 流动相:含0.1%DEA的正己烷:IPA:60:40;柱:CHIRALPAK AD-H(250×4.6)mm,5μm,流量:1.0mL/min

[0282] 手性HPLC(方法B):

[0283] 流动相:正己烷:EtOH:90:10;柱:CHIRALPAK IC(250×4.6)mm,5μm;流量:1.0mL\min;

[0284] 手性HPLC(方法C):

[0285] 流动相:含0.1%TFA的正己烷:IPA:60:40;柱:CHIRALcell OD-H(250×4.6)mm,5μm,流量:1.0mL/min

[0286] 手性HPLC(方法D):

[0287] 流动相:含0.1%DEA的己烷:EtOH:80:20;柱:Chiralcell OJ-H柱(250×4.6)mm,5μm;流量:1.0mL\min

[0288] 手性HPLC(方法P):

[0289] 流动相:含0.1%TFA的正己烷:EtOH:60:40;柱:CHIRALPAK AD-H(250×4.6)mm,5μm;流量:1.0mL\min

[0290] 手性HPLC(方法R):

[0291] 流动相:含0.1%DEA的己烷:IPA:80:20;柱:Chiralcell OJ-H柱(250×4.6)mm,5μm;流量:12.0mL\min

[0292] MD Autoprep HPLC条件

[0293] 用Waters的质量控制自动纯化Fractionlynx进行质量控制制备型HPLC纯化。

[0294] MD Autoprep HPLC方法A

[0295] 含0.1%HCOOH的H_2O、B-MeOH或ACN,柱:Symmetry C8(300mm×19mm),7μm

[0296] MD Autoprep HPLC方法B

[0297] 含0.1%TFA的H_2O、B-MeOH或ACN,柱:Symmetry C8(300mm×19mm),7μm

[0298] MD Autoprep HPLC方法C

[0299] 含10mM NH_4HCO_3的H_2O、B-MeOH或ACN,柱:Symmetry C8(300mm×19mm),7μm

[0300] MD Autoprep HPLC方法D

[0301] 含10mM NH_4OAc的H_2O、B-MeOH或ACN,柱:Symmetry C8(300mm×19mm),7μm

[0302] Prep-HPLC条件

[0303] 流动相:A-含10mM NH_4HCO_3的H_2O、B-MeOH或ACN,柱:Sunfire C8(19mm×250mm)5μm或Sunfire C18(30mm×250mm)10μm。

[0304] 手性制备(方法Q):

[0305] 流动相:含0.1%TFA的正己烷:ETOH::60:40,柱:CHIRALPAK AD-H(250×20)mm,5μ

m,流量:12mL/min

[0306] 手性HPLC SFC分析可优选在THAR SFC AMDS仪器上进行。

[0307] 手性HPLC SFC方法A

[0308] 柱:YMC纤维素SB(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含0.5%DEA的甲醇;流量:10mL/min

[0309] 手性HPLC SFC方法B:

[0310] 柱:Lux C2(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的甲醇,流量:10mL/min

[0311] 手性HPLC SFC方法C:

[0312] 柱:YMC纤维素C(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的甲醇;流量:10mL/min

[0313] 手性HPLC SFC方法D:

[0314] 柱:YMC直链淀粉SA(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的IPA;流量:10mL/min

[0315] 手性HPLC SFC方法E:

[0316] 柱:YMC直链淀粉SA(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的MeOH;流量:3mL/min

[0317] 手性HPLC SFC方法F:

[0318] 柱:Lux C3(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的甲醇;流量:4mL/min;

[0319] 手性HPLC SFC方法G:

[0320] 柱:YMC纤维素SB(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的MeOH;流量:4mL/min

[0321] 手性HPLC SFC方法H:

[0322] 柱:Chiralpak ADH(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的IPA;流量:4mL/min

[0323] 手性HPLC SFC方法I:

[0324] 柱:Lux A1(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含20mM氨的IPA;流量:4mL/min;

[0325] 手性HPLC SFC方法J:

[0326] 柱:YMC纤维素SB(250×4.6)mm 5μm;共溶剂:含0.5%DEA的甲醇,流量:5mL/min

[0327] 手性HPLC SFC方法K:

[0328] 柱:YMC纤维素SB(250×4.6)mm,5μm;共溶剂:含0.5%DEA的甲醇40%;流量:4mL/min;

[0329] 使用Prep SFC,THAR-SFC 80和THAR-SFC 200进行SFC纯化。

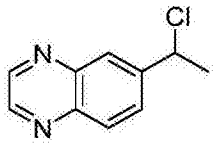
[0330] SFC制备型手性方法PA:

[0331] 柱:YMC纤维素SB(250×30)mm,5μm;共溶剂:含0.5%DEA的甲醇40%;流量:60mL/min;

[0332] 在Biotage的单模式微波反应器Initiator™Sixty上进行微波化学。

[0333] 用于纯化中间体或式I化合物的一般快速色谱条件:硅胶230目至400目;用作洗脱液的梯度:含10%至80%EtOAc的石油醚溶液或含1%至15%MeOH的DCM溶液

[0334] 中间体1:6-(1-氯乙基)喹喔啉

[0335] 

[0336] 步骤1:1-(喹喔啉-6-基)乙-1-酮

[0337] 将含6-溴喹啉(2.0g,9.5mmol)的甲苯(20mL)脱气30分钟。在室温下向该溶液中加入1-乙氧基乙烯基三丁基锡(3.8g,10.5mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(0.67g,0.95mmol)

并在90℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土过滤。蒸发溶剂后，加入6NHCl的水溶液(20mL)并且将混合物在室温下搅拌1小时。将其浓缩并且用饱和$NaHCO_3$中和。用DCM(100mL)萃取期望产物，经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物，得到标题化合物(棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.06-9.04(m,2H),8.70(d,J=2.4Hz,1H),8.28(t,J=2.8Hz,1H),8.16(d,J=11.6Hz,1H),2.97(s,3H)。LCMS:(方法A)173(M+H),Rt.2.25min,99.06%(最大)。

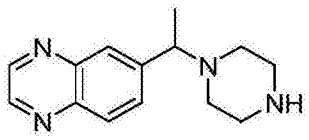
[0338] 步骤2:1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇

[0339] 在0℃下，向1-(喹喔啉-6-基)乙-1-酮(0.8g,4.65mmol)在无水MeOH(20mL)中的搅拌溶液分批加入硼氢化钠(0.36g,9.3mmol)，将所得的混合物搅拌1小时。然后将其浓缩，用DCM(80mL)稀释，用水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并且浓缩。将粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。收率:75%(600mg，深棕色液体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.91-8.89(m,2H),8.03(t,J=11.6Hz,2H),7.87-7.86(m,1H),5.49(d,J=5.9Hz,1H),4.97(t,J=6.2Hz,1H),1.42(d,J=8.6Hz,3H)。LCMS:(方法A)175.0(M+H),Rt.1.89min,95.0%(最大)。

[0340] 步骤3:6-(1-氯乙基)喹喔啉

[0341] 在0℃下，向1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(0.6g,3.46mmol)在无水DCM(10mL)中的搅拌溶液滴加亚硫酰氯(0.5mL,6.93mmol)，并且在室温下搅拌1小时。将反应混合物蒸发至干，在未经进一步纯化的情况下使用。收率:97%(650mg，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.74(s,2H),7.93(s,1H),7.70-7.68(m,2H),4.46-4.23(m,1H),1.87(s,3H)。LCMS:(方法A)193(M+H),Rt.3.41min,71.4%(最大)。

[0342] 中间体2:6-(1-(哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉盐酸盐

[0343] 

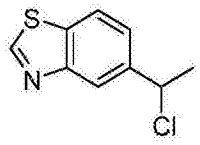
[0344] 步骤1:4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0345] 在室温下，向1-boc哌嗪(3.8g,20.83mmol)在无水DMF(40mL)中的搅拌溶液中加入TEA(8.7mL,62.4mmol)和中间体6(4g,20.83mmol)，并且将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并且在真空下浓缩。向该粗混合物加入水(50mL)，并且用DCM(150mL)萃取产物。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩，以得到粗产物。通过柱色谱法纯化粗产物以得到标题化合物(棕色固体)。LCMS:(方法A)343.2(M+H),Rt.2.59min,75.3%(最大)。

[0346] 步骤2:6-(1-(哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉盐酸盐

[0347] 向4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.5g,10.23mmol)在甲醇(5mL)中的溶液加入二噁烷HCl(35mL,10V)，并将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩，然后用乙醚(15mL)研磨，以得到标题化合物。收率:87%(2.1g，棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.94(d,J=6.0Hz,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),3.85(d,J=6.8Hz,1H),3.54(t,J=5.2Hz,2H),3.16(d,J=3.6Hz,2H),3.06-2.96(m,1H),2.92-3.02(m,1H),2.67(s,2H),2.55-2.58(m,2H),1.42(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)243.3(M+H),Rt.1.36min,95.02%(最大)。

[0348] 中间体3:5-(1-氯乙基)苯并[d]噻唑

[0349] 

[0350] 步骤1:1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-酮

[0351] 使用5-溴苯并[d]噻唑(3g,14mmol)作为起始原料根据中间体6的步骤1所述的程序制备标题化合物。通过柱色谱法纯化粗产物以得到标题化合物。收率:64.5%(1.6g,淡黄色固体)。LCMS:(方法A)178.0(M+H),Rt.2.61min,81.8%(最大)。

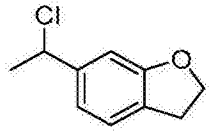
[0352] 步骤2:1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-醇

[0353] 在0℃下,向1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-酮(1.6g,9.0mmol)在甲醇(20mL)中的搅拌溶液缓慢加入硼氢化钠(683mg,18mmol),并且搅拌1.5小时。通过TLC监测反应完成,并且将溶剂在45℃和真空下蒸发。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并且用水(50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。将有机层在40℃下蒸发以得到标题化合物。收率:91.9%(1.49g,淡棕色固体)。LCMS:(方法A)180.0(M+H),Rt.2.35min,92.8%(最大)。

[0354] 步骤3:5-(1-氯乙基)苯并[d]噻唑

[0355] 根据一般程序B,由1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-醇(1.49g,8.3mmol)合成标题化合物。粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。收率:定量的(1.64g,淡黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.43(s,1H),8.19-8.17(m,2H),7.63-7.61(m,1H),5.57-5.52(m,1H),1.87(d,J=6.7Hz,3H)。LCMS:(方法A)198.0(M+H),Rt.3.98min,62.0%(最大)。

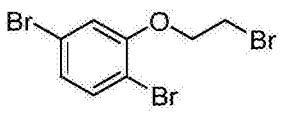
[0356] 中间体4:6-(1-氯乙基)-2,3-二氢苯并呋喃

[0357] 

[0358] 步骤1:2-(2,5-二溴苯氧基)乙-1-醇

[0359] 在室温和N_2气氛下,向1,4-二溴-2-氟苯(100g,395.2mmol)在乙二醇(510mL)中的溶液加入NMP(50mL)。然后,在10℃下于10分钟内缓慢加入tBuOK(155.2g,1383.0mmol)。将反应混合物在100℃下加热12小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物冷却至室温以及用水(200mL)稀释并且在室温下搅拌15分钟。将所得的固体过滤并且用乙二醇(2×30mL)洗涤。将水(2200mL)加入滤液中,将溶液冷却至15℃并且搅拌1小时。将所得的沉淀物过滤以及用水(2×100mL)、石油醚(2×100mL)洗涤并且干燥。将其在加入甲苯并且蒸发(3×200mL)的情况下进一步干燥。然后将其未经进一步纯化用于下一步骤。收率:77.5%(90g,淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=2.0Hz,1H),7.02(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.14(t,J=4.4Hz,2H),4.03-4.00(m,2H),2.36(t,J=6.4Hz,1H)。

[0360] 步骤2:1,4-二溴-2-(2-溴乙氧基)苯

[0361] 

[0362] 在0℃下,在惰性气氛下,向2-(2,5-二溴苯氧基)乙-1-醇(45g,152mmol)在甲苯(315mL)中的搅拌溶液缓慢加入PBr_3(18.47g,68.0mmol)。将所得的混合物在90℃下加热2小时。将其冷却至0℃并且缓慢加入PBr_3(8.2g,30.0mmol)和水(0.9mL),以及在90℃下继续

加热8小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物冷却至10℃并且用1N NaOH溶液(270mL)淬灭。分离有机相,用水(150mL)、盐水(150mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并且在45℃和真空下蒸发,以得到标题化合物。收率:90.8%(99g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.43(d,J=8.8Hz,1H),7.05-7.02(m,2H),4.34(t,J=6.4Hz,2H),3.70(t,J=6.4Hz,2H)。

[0363] 步骤3:2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛

[0364] 在30分钟内向惰性气氛下且冷却至-78℃的1,4-二溴-2-(2-溴乙氧基)苯(99g,275.9mmol)的无水THF(990mL)中的溶液缓慢加入正丁基锂(189mL,303.5mmol,1.6M在己烷中)。在1小时后,在-78℃下于30分钟内缓慢加入相同量的正丁基锂(189mL,303.5mmol,1.6M在己烷中)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。然后缓慢加入DMF(40.3g,551.8mmol)并且将温度在-78℃下保持45分钟。然后,将反应混合物升温至10℃并且用NH_4Cl饱和溶液(450mL)淬灭。用EtOAc(2×200mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在40℃下减压蒸发,得到标题化合物。收率:粗产物(40.8g,淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.93(s,1H),7.41-7.39(m,2H),7.28-7.27(m,1H),4.66(t,J=8.8Hz,2H),3.30(t,J=8.8Hz,2H)。

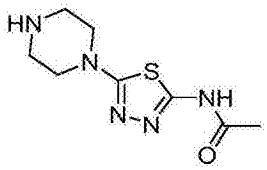
[0365] 步骤4:1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙-1-醇

[0366] 在0℃下,向惰性气氛下的2,3-二氢苯并呋喃-6-甲醛(30g,202mmol)在无水THF(300mL)中的搅拌溶液缓慢加入甲基氯化镁溶液(135mL,404mmol,3M在THF中)。将反应混合物在相同温度下搅拌2小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物通过使用NH_4Cl饱和溶液(250mL)来淬灭,并且用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在40℃下减压蒸发。通过快速色谱法(22%EtOAc在石油醚中)纯化所得的粗产物,以得到标题化合物。收率:58.6%(19.5g,淡黄色液体)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.18(d,J=7.5Hz,1H),6.87(dd,J=9.4,1.2Hz,2H),4.89-4.83(m,1H),4.59(t,J=8.7Hz,2H),3.21(t,J=8.7Hz,2H),1.51-1.50(m,3H)。LCMS:(方法A)147.2(M+H-H_2O),Rt.2.63min,94.7%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.61min,96.5%(最大)。

[0367] 步骤5:6-(1-氯乙基)-2,3-二氢苯并呋喃

[0368] 在0℃下,向1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙-1-醇(9g,54.0mmol)在DCM(180mL)中的搅拌溶液加入$SOCl_2$(19.4g,165mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物在减压和40℃下浓缩。将得到的粗混合物溶解在DCM中并且蒸发两次(2×100mL)以及在40℃下减压干燥,以得到标题化合物。收率:粗产物(100%)(9.98g,深棕色液体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.16(d,J=7.6Hz,1H),6.92-6.88(m,2H),5.06(q,J=6.8Hz,1H),4.59(t,J=8.8Hz,2H),3.21(t,J=8.8Hz,2H),1.84(d,J=6.8Hz,3H)。

[0369] 中间体5:N-(5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺盐酸盐

[0370] 

[0371] 步骤1:4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0372] 在0℃下,向2-氨基-5-溴-1,3,4-噻二唑(10.0g,55.5mmol)在无水DMF(100mL)中的搅拌溶液加入K_2CO_3(15.3g,111.1mmol)和1-boc哌嗪(12.4g,66.65mmol)。将反应混合物

在80℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩。向得到的粗固体中加入DCM(200mL)。将DCM层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤，并且用无水Na_2SO_4干燥和浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物。收率：76％(12g，淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ 6.51(s，2H)，3.39(d，J＝6.9Hz，4H)，3.19(d，J＝7.7Hz，4H)，1.39(s，9H)。LCMS：(方法A) 286.1(M+H)，Rt.2.71min，97.6％(最大)。

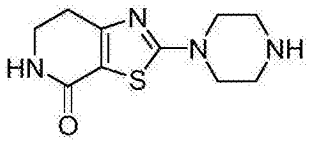
[0373] 步骤2：4-(5-乙酰氨基-1，3，4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0374] 在0℃下，向4-(5-氨基-1，3，4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(12.0g，42.09mmol)在吡啶(120mL)中的搅拌溶液添加乙酸酐(5.1g，50.5mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩，并且用乙醚(100mL)研磨。将得到的固体过滤，用乙醚(20mL)洗涤，干燥并且未经任何进一步纯化用于下一步骤。收率：87％(12g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ12.07(br.s，1H)，3.45-3.34(m，8H)，2.11(s，3H)，1.42(s，9H)。LCMS：(方法A) 328.0(M+H)，Rt.3.11min，86.3％(最大)。

[0375] 步骤3：N-(5-(哌嗪-1-基)-1，3，4-噻二唑-2-基)乙酰胺盐酸盐

[0376] 向4-(5-乙酰氨基-1，3，4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(12.0g)在无水二噁烷(100mL)中的溶液加入含HCl的二噁烷(100mL，4N)，并且将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩，并且将得到的粗产物用乙醚(50mL)悬浮。蒸发溶剂后获得标题化合物。收率：93％(9g，白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ12.07(br.s，1H)，3.67(s，4H)，3.21(s，4H)，2.13(s，3H)。LCMS：(方法A) 228.0(M+H)，Rt.0.71min，85.3％(最大)。

[0377] 中间体6：2-(哌嗪-1-基)-6，7-二氢噻唑并[5，4-c]吡啶-4(5H)-酮二盐酸盐

[0378] 

[0379] 步骤1：3-溴-2，4-二氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0380] 在10℃下，向2，4-二氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g，4.69mmol)在无水CCl_4(10mL)中的搅拌溶液加入N-溴琥珀酰亚胺(0.83g，4.69mmol)。将反应混合物在10℃至15℃下搅拌2小时。然后将其在减压下蒸发。加入水(10mL)，用EtOAc(2×30mL)萃取期望产物。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过柱色谱法纯化得到的粗产物，以得到标题产物。收率：99％(1.4g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ5.50(s，1H)，3.74-3.71(m，2H)，2.69-2.66(m，2H)，1.46(s，9H)。LCMS：(方法A) 193.8(M-Boc+H)，Rt.2.93min，81.51％(最大)。

[0381] 步骤2：2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-4-氧代-6，7-二氢噻唑并[5，4-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯

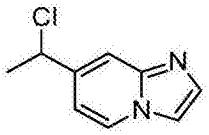
[0382] 在室温下，向4-氨基硫代甲酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(根据实施例5的步骤1合成，1.31g，5.36mmol)在异丙醇(15mL)中的搅拌溶液加入在第一步骤中获得的3-溴-2，4-二氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.3g，4.46mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将其冷却至室温并且在减压下蒸发。加入水(10mL)，并且用乙醚(2×30mL)萃取期望产物，经Na_2SO_4干燥并且浓缩，得到标题产物。收率：74％(1.42g，黄色固体)。LCMS：(方法A) 239.0(M-Boc+H)，Rt.0.70min，48.39％(最大)。

[0383] 步骤3：2-(哌嗪-1-基)-6，7-二氢噻唑并[5，4-c]吡啶-4(5H)-酮二盐酸盐

[0384] 在0℃下，向在前述步骤中获得的2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-4-氧代-6，7-二

氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(1.3g,2.96mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液加入含HCl的二噁烷(4M溶液,13mL,10V)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将其蒸发并且将所的得固体用EtOAc(3×20mL)研磨,以得到标题化合物,其未经进一步纯化而使用。收率:99%(粗的)(2.25g,白色固体)。LCMS:(方法A)239.0(M+H),Rt.0.663min,82.012%(最大)。

[0385] 中间体7:7-(1-氯乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0386] 

[0387] 步骤1:7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶

[0388] 向4-溴吡啶-2-胺(5g,28.9mmol,Molekula Biokem Ltd)在EtOH(50mL)中的搅拌溶液加入碳酸氢钠(7.28g,86.7mmol)和氯乙醛(5mL,115mmol),并且回流16小时。将反应混合物在真空下蒸发,并将水(25mL)加入粗制混合物中。用EtOAc(2×50mL)萃取所得溶液。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化得到的粗产物。收率:63%(3.6g,棕色固体)。LCMS:(方法B)199.0(M+H),Rt.3.92min,94.50%(最大)。

[0389] 步骤2:1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙-1-酮

[0390] 在惰性气氛下,向7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(3.6g,18.7mmol)在甲苯(35mL)中的搅拌溶液加入1-乙氧基乙烯基三丁基锡(7.3mL,20.1mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(0.64g,0.90mmol)。将反应混合物在90℃下回流16小时。将其在真空下蒸发并且加入6N HCl溶液(20mL)。将所得混合物在室温下搅拌1小时并且在真空下浓缩。将其用$NaHCO_3$溶液(20mL)中和,并且用EtOAc(2×50mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物。收率:73%(2.1g,黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.62-8.61(m,1H),8.34(d,J=0.8Hz,1H),8.14(d,J=0.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.32-7.31(m,1H),2.65(s,3H)。LCMS:(方法B)161.0(M+H),Rt.3.140min,95.59%(最大)。

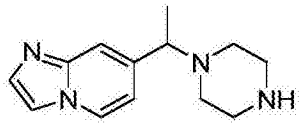
[0391] 步骤3:1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙-1-醇

[0392] 在0℃下,向1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙-1-酮(2.1g,13.1mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液加入硼氢化钠(0.65g,17.0mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将其在真空下蒸发并且加入水(10mL)。将产物用DCM(2×50mL)萃取,并且将有机层用盐水(10mL)洗涤,以及经无水Na_2SO_4干燥。将溶剂蒸发,得到标题产物。收率:98%(2g,棕色液体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.46-8.44(m,1H),7.85(s,1H),7.49(d,J=1.5Hz,1H),7.41(d,J=1.0Hz,1H),6.86-6.85(m,1H),5.34(d,J=5.9Hz,1H),4.73-4.71(m,1H),1.33(d,J=8.6Hz,3H)。LCMS:(方法B)163.2(M+H),Rt.2.83min,96.00%(最大)。

[0393] 步骤4:7-(1-氯乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0394] 在0℃下,向1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙-1-醇(1.1g,6.78mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液加入亚硫酰氯,将混合物在室温下搅拌1小时。在真空下蒸发挥发物,并将粗产物溶于DCM(10mL)中。将该过程重复两次以去除任何过量的亚硫酰氯。收率:93%(1.12g,棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(d,J=9.4Hz,1H),8.36(d,J=2.5Hz,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),8.03(s,1H),7.65-7.63(m,1H),5.63-5.61(m,1H),1.82(d,J=9.0Hz,3H)。LCMS:(方法A)181.0(M+H),Rt.1.72min,97.41%(最大)。

[0395] 中间体8:7-(1-(哌嗪-1-基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶盐酸盐

[0396] 

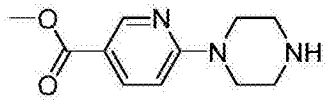
[0397] 步骤1:4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0398] 向1-Boc哌嗪(1.1g,6.11mmol)在DMF中的搅拌溶液加入TEA(2.3mL,16.6mmol)和中间体7(1.0g,5.55mmol),并且在80℃下搅拌16小时。将反应混合物在真空下蒸发并且加入水(5mL)。将产物用EtOAc(2×25mL)萃取,将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化所得的粗产物,得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.13(d,J=7.0Hz,1H),7.66(s,1H),7.60-7.58(m,2H),7.06(d,J=6.5Hz,1H),3.53-3.51(m,5H),2.54-2.44(m,4H),1.46-1.42(m,12H)。LCMS:(方法A)331.2(M+H),Rt.1.71min,75.51%(最大)。

[0399] 步骤2:7-(1-(哌嗪-1-基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶盐酸盐

[0400] 向4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.7g,2.12mmol)在无水二噁烷(100mL)溶液中加入HCl的二噁烷溶液(100mL,4N),将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩,并且将得到的粗产物用乙醚(50mL)悬浮。蒸发溶剂后获得标题化合物。收率:99%(0.47g,灰白色固体)。LCMS:(方法A)231.3(M+H),Rt.0.49min,86.4%(最大)。

[0401] 中间体9:6-(哌嗪-1-基)烟酸甲酯盐酸盐

[0402] 

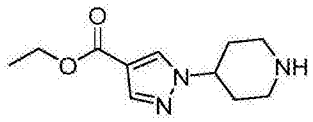
[0403] 步骤1:4-(5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0404] 向1-Boc哌嗪(9.5g,51.28mmol,Symax fine chemicals)在无水DMF(80mL)中的搅拌溶液加入TEA(12.9mL,93.24mmol)和6-氯烟酸甲酯(8g,46.62mmol,combi block chemicals)。将反应混合物在80℃下搅拌14小时。将得到的反应混合物冷却至室温并且倾入水(100mL)中。过滤形成的沉淀,以得到标题产物。收率:96.7%(14.5g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.66(d,J=2.2Hz,1H),7.97(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),6.88(d,J=9.1Hz,1H),3.79(s,3H),3.66(t,J=4.7Hz,4H),3.43(t,J=5.2Hz,4H),1.43(s,9H)。LCMS:(方法A)322.3(M+H),Rt.2.42min,99.42%(最大)。

[0405] 步骤2:6-(哌嗪-1-基)烟酸甲酯盐酸盐

[0406] 在室温下,向4-(5-(甲氧基羰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(14.5g,45.11mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液加入含HCl的二噁烷(4N在二噁烷中,145mL,10V),并且将所得混合物搅拌3小时。将形成的白色沉淀过滤并且用乙醚(25mL)和EtOAc(2×20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,以得到标题产物。收率:94.6%(11g,淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.29(br s,2H),8.69(d,J=2.0Hz,1H),8.04(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),3.90(t,J=4.8Hz,4H),3.81(s,3H),3.18(br s,4H)。LCMS:(方法A)222.1(M-35),Rt.1.40min,98.40%(最大)。

[0407] 中间体10:1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯盐酸盐

[0408] 

[0409] 步骤1:4-((甲基磺酰基)-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[0410] 在0℃下,向4-羟基N-Boc-哌啶(8.0g,39.7mmol)和TEA(14mL,99.3mmol)在DCM(80mL)中的搅拌溶液滴加甲烷磺酰氯(3.6mL,47.6mmol),并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物用水淬灭。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩。将得到的标题产物未经进一步纯化用于下一步骤。收率:85%(9.9g,淡棕色油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ4.85-4.81(m,1H),3.64-3.60(m,2H),3.20(s,3H),3.18-3.16(m,2H),1.94-1.89(m,2H),1.64-1.50(m,2H),1.40(s,9H)。LCMS:(方法A)180.0(M-boc),Rt.2.63min,99.8%(ELSD)。

[0411] 步骤2:4-(4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:

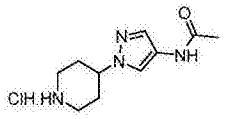
[0412] 在5℃下,向1-H吡唑甲酸乙酯(5.0g,3.7mmol)在DMF(50mL)中的搅拌溶液加入Cs_2CO_3(23g,71.35mmol)和4-((甲基磺酰基)-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(9.9g,35.6mmol),将反应混合物在90℃下搅拌过夜。通过TLC确认反应的完成。将反应混合物倾入冰冷的水中。过滤所得固体,用水(50mL)洗涤并且在减压下干燥。将其未经任何进一步纯化用于下一步骤。收率:87%(10g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6:δ8.39(s,1H),7.87(s,1H),4.45-4.39(m,1H),4.21(q,J=7.2Hz,2H),4.05-4.02(m,2H),2.01-1.98(m,2H),1.85-1.78(m,2H),1.42(s,9H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS:(方法A)222.0(M-Boc),Rt.2.77min,92.86%(最大)。

[0413] 步骤3:1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯盐酸盐

[0414] 向4-(4-(乙氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10g,30.92mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液加入含HCl的二噁烷(4M,100mL,10V),并且将所得混合物在室温下搅拌2小时。将形成的白色沉淀过滤并且用乙醚(25mL)和EtOAc(2×20mL)洗涤,以得到标题产物。收率:92%(7.4g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ9.12(br s,1H),8.92(br s,1H),8.35(s,1H),7.91(s,1H),4.57-4.52(m,1H),4.21(q,J=7.2Hz,2H),3.04-2.88(m,4H),2.19-2.13(m,4H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。

[0415] LCMS:(方法A)224.2(M-35),Rt.1.88min,95.2%(最大)。

[0416] 中间体11:N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺盐酸盐

[0417] 

[0418] 步骤1:4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0419] 在0℃下,向4-硝基-1H-吡唑(2.0g,17.7mmol,combi block)在无水MeCN(20mL)中的搅拌溶液加入碳酸钾(7.3g,53.4mmol)和4-((甲基磺酰基)-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(如中间体10的步骤1中所述获得的,4.9g,17.6mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,并且将DCM(200mL)加入至所得到的粗固体中。将溶液用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化得到的粗产物,以得到标题化合物。收率:58%(3g,淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.95(s,1H),8.28(s,1H),4.48-4.43(m,1H),4.05-4.02(m,2H),2.89-2.86(m,2H),2.04-2.01(m,

2H),1.85-1.75(m,2H),1.41(s,9H)。

[0420] 步骤2:4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0421] 在氮气气氛下,向4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.5g,6.7mmol)在无水MeOH(30mL)中的搅拌溶液加入炭载10%钯(250mg)。在氢气气氛下,将反应在室温下搅拌3小时。通过TLC监测反应进程。在反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤并且用MeOH洗涤。浓缩滤液以得到标题化合物。收率:70%(2g,棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.06(s,1H),6.91(s,1H),4.16-4.08(m,1H),4.01-3.98(m,2H),3.77(br s,2H),3.21-2.87(m,2H),1.92-1.89(m,2H),1.72-1.41(m,2H),1.40(s,9H)。LCMS:(方法A)267.3(M+H),Rt.1.98min,93.97%(最大)。

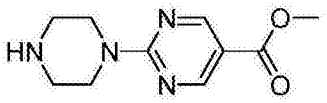
[0422] 步骤3:4-(4-乙酰氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0423] 在0℃下,向4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6g,6.0mmol)在DCM中的搅拌溶液加入N-甲基吗啉(0.72mL,6.6mmol)和乙酸酐(0.56mL,6.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩,并且用乙醚(10mL)研磨。将得到的固体过滤,用己烷(20mL)洗涤,干燥并且未经任何进一步纯化用于下一步骤。收率:91.7%(1.7g,棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.90(s,1H),7.87(s,1H),7.40(s,1H),4.32-4.27(m,1H),4.03-4.00(m,2H),3.21-2.87(m,2H),1.96(s,3H),1.95-1.91(m,2H),1.75-1.71(m,2H),1.42(s,9H)。LCMS:(方法A)309.2(M+H),Rt.3.01min,96.36%(最大)。

[0424] 步骤4:N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺盐酸盐

[0425] 向4-(4-乙酰氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g)在无水二噁烷(10mL)中的搅拌溶液加入含HCl的二噁烷(17mL,4N),将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩,将得到的粗产物用乙醚(20mL)研磨并且在真空下干燥,得到标题产物。收率:94.2%(1.2g,灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.10(s,1H),9.32(br s,1H),7.88(s,1H),7.43(s,1H),4.46-4.42(m,1H),3.36-3.32(m,2H),3.05-3.01(m,2H),2.15-2.10(m,4H),1.97(s,3H)。LCMS:(方法B)209.2(M+H),Rt.1.33min,98.71%(最大)。

[0426] 中间体12:2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯盐酸盐

[0427] 

[0428] 步骤1:5-(4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

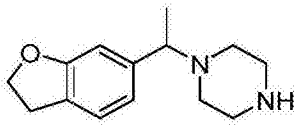
[0429] 在0℃下,向2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯(5g,28.97mmol)在无水DMF(60mL)中的搅拌溶液加入TEA(12.09mL,86.92mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.93g,31.87mmol)。将反应混合物在100℃下加热过夜。将其浓缩至一半体积并且过滤。将得到的固体溶于DCM(35mL)中并且用水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩,得到标题产物。收率:70%(7g,灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.81(s,2H),3.84(t,J=4.8Hz,4H),8.80(s,3H),3.48-3.38(m,4H),1.42(s,9H)。LCMS:(方法A)323.3(M+H),Rt.4.31min,99.89%(最大)。

[0430] 步骤2:2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯盐酸盐

[0431] 向5-(4-(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(6.9g,21.42mmol)在无水二噁烷(30mL)中的搅拌溶液加入含HCl的二噁烷(50mL,4N),将反

应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩，并且将得到的粗产物用乙醚(50mL)悬浮。蒸发溶剂后获得标题化合物。收率：98％(4.7g，灰白色固体)。LCMS：(方法A)223.3(M-Boc)，Rt.1.62min，99.83％(最大)。

[0432] 中间体13：1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪二盐酸盐

[0433] 

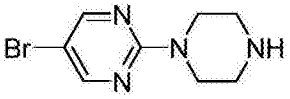
[0434] 步骤1：4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0435] 在室温下，向N-boc哌嗪(5.5g，29.5mmol)、TEA(11.9g，11.8mmol)在DMF(55mL)中的搅拌溶液加入中间体4(7.5g，41.3mmol)，并且将得到的混合物在70℃下加热过夜。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物在减压下浓缩，并且将得到的粗混合物溶于EtOAc(100mL)。将有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法(含12％EtOAc的石油醚作为洗脱液)纯化粗产物，以得到标题化合物。收率：52％(58％纯度)(5.1g，棕色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ7.19-7.12(m，1H)，6.88-6.77(m，2H)，4.62-4.59(m，2H)，3.42-3.39(m，4H)，3.36-3.31(m，1H)，3.23-3.18(m，2H)，2.44-2.34(m，4H)，1.46(s，9H)，1.35(d，J＝6.4Hz，3H)。LCMS：(方法A)333.3(M+H)，Rt.3.12min，58.09％(最大)。

[0436] 步骤2：1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪二盐酸盐

[0437] 在0℃下，向4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.1g，15.3mmol)在1,4二噁烷(25mL)中的搅拌溶液加入含HCl的二噁烷(4M，10V)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物在40℃下减压蒸发。将所得产物用正己烷(2x 100mL)研磨并且倾析两次。然后，将其在40℃下减压干燥，以得到标题化合物。收率：66.2％(3.1g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ7.15(d，J＝7.2Hz，1H)，6.76-6.71(m，2H)，4.36-4.30(m，2H)，3.55-3.53(m，4H)，3.43-3.41(m，1H)，3.15-3.11(m，2H)，2.53-2.43(m，4H)，1.31-1.29(m，3H)。LCMS：(方法A)233.2(M+H)，Rt.1.67min，90.31％(最大)。

[0438] 中间体14：5-溴-2-(哌嗪-1-基)嘧啶盐酸盐

[0439] 

[0440] 步骤1：4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

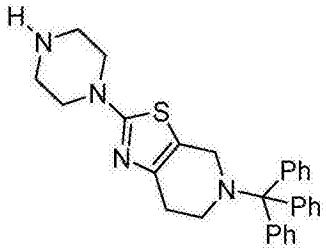
[0441] 在室温下，向1-boc哌嗪(10.42g，56.86mmol，Symax fine chemicals)在无水DMF(100mL)中的搅拌溶液加入TEA(14.43mL，103.39mmol)和5-溴-2-氯嘧啶(10g，51.69mmol，Oakwood chemicals)，将反应混合物在80℃下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温并且倾入水(100mL)中。过滤形成的沉淀，用乙醚(50mL)洗涤，以得到标题产物。收率：84.5％(15g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ8.49(s，2H)，3.69(t，J＝5.2Hz，4H)，3.40(t，J＝5.1Hz，4H)，1.42(s，9H)。LCMS：(方法A)345.23(M+2)，Rt.4.92min，99.6％(最大)。

[0442] 步骤2：5-溴-2-(哌嗪-1-基)嘧啶盐酸盐

[0443] 在0℃下，向4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15.0g，43.7mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌溶液加入含HCl的二噁烷(150mL，10V，4N)，并且在室温下搅拌4小时。

将所得白色沉淀过滤并且用Et_2O(25mL)、EtOAc(2×20mL)洗涤，以得到标题产物。收率：98.2%(12.0g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ9.40(br s，2H)，8.54(s，2H)，3.93(t，J＝4.8Hz，4H)，3.13(br s，4H)。LCMS：(方法A)244.9(M-35)，Rt.1.71min，99.8%(最大)。

[0444] 中间体15：2-(哌嗪-1-基)-5-三苯甲基-4，5，6，7-四氢噻唑并[5，4-c]吡啶

[0445] 

[0446] 步骤1：4-氨基硫代甲酰基哌嗪-1-甲酸苄酯

[0447] 向1-Z-哌嗪(8.5g，38.5mmol)在无水THF(100mL)中的搅拌溶液加入1，1-硫代羰基二咪唑(12.37g，69.4mmol)并且将混合物在60℃下搅拌5小时。将其在真空下浓缩，并且在0℃下加入含NH_3的EtOH(2N，300mL)。将得到的混合物在55℃下在高压釜中搅拌8小时。将其用水(100mL)稀释，并且用DCM(2×100mL)萃取。将DCM层用水(100mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化得到的粗产物，以得到标题产物。收率：87%(7g，白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ7.51(s，2H)，7.38-7.31(m，5H)，5.1(s，2H)，3.78(m，4H)，3.43-3.33(m，4H)。LCMS：(方法A)280.2(M+H)，Rt.2.33min，95.4%(最大)。

[0448] 步骤2：2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)-6，7-二氢噻唑并[5，4-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯

[0449] 在0℃下，向4-氨基硫代甲酰基哌嗪-1-甲酸苄酯(7.0g，20.43mmol)在无水THF(50mL)中的搅拌溶液加入三乙胺(5.2mL，37.5mmol)和3-溴-4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.3g，30.0mmol)，并且将混合物在90℃下搅拌8小时。将反应混合物在真空下浓缩。加入DCM(200mL)，并且将所得溶液用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，以得到标题产物。收率：70%(8g，白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ7.37-7.31(m，5H)，5.1(s，2H)，4.37(s，2H)，3.59-3.51(m，6H)，3.37-3.30(m，4H)，1.4(s，9H)。LCMS：(方法A)459.2.2(M+H)，Rt.2.65min，97.3%(最大)。

[0450] 步骤3：4-(4，5，6，7-四氢噻唑并[5，4-c]吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸苄酯：

[0451] 在0℃下，向2-(4-((苄氧基)羰基)哌嗪-1-基)-6，7-二氢噻唑并[5，4-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(3.5g，7.6mmol)在DCM中的搅拌溶液加入TFA(20%在DCM中，50mL)，将混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。将其浓缩，并且加入DCM(200mL)。将所得溶液用$NaHCO_3$(100mL)、盐水(100mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。将得到的粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。收率：96%(2.6g，棕色固体)。LCMS：(方法B)359.2(M+H)，Rt.2.0，98.7%(最大)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ7.37-7.31(m，5H)，5.1(s，2H)，3.7(s，2H)，3.6-3.59(m，4H)，3.35-3.32(m，4H)，2.93(t，J＝5.6Hz，2H)，2.49-2.48(m，2H)。

[0452] 步骤4：4-(5-三苯甲基-4，5，6，7-四氢噻唑并[5，4-c]吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸苄酯：

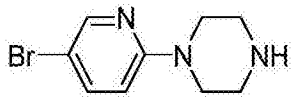
[0453] 在0℃下，向4-(4，5，6，7-四氢噻唑并[5，4-c]吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(2.9g，8.1mmol)在无水DCM(50mL)中的搅拌溶液加入三乙胺(3mL，20.2mmol)和三苯甲基氯

(2.92g,10.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。用冰水将其淬灭。分离各相,将有机相用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。将得到的粗产物未经进一步纯化用于下一步骤。收率:58%(3g,白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.45-7.05(m,20H),5.1(s,2H),3.55-3.1(m,4H),3.33-3.27(m,4H),3.22(m,2H),2.8-2.7(m,2H),2.49-2.48(m,2H)。LCMS:(方法A)600.8(M+H),Rt.8.4.min,47.70%(最大)。

[0454] 步骤5:2-(哌嗪-1-基)-5-三苯甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

[0455] 在0℃下,向4-(5-三苯甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸苄酯(3.0g,5mmol)在无水乙醇(50mL)中的搅拌溶液加入6N NaOH(15mL)。将反应混合物在85℃下搅拌8小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物浓缩,并且加入DCM(200mL)。将所得溶液用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。蒸发溶剂后,通过快速色谱法纯化粗产物,得到标题产物。收率:78%(1.5g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.44(d,J=7.0Hz,6H),7.32(t,J=7.4Hz,6H),7.20(t,J=7.0Hz,3H),3.21-3.15(m,6H),2.80-2.72(m,4H),2.68-2.65(m,2H),2.50-2.42(m,3H)。LCMS:(方法A)467.0(M+H),Rt.7.26.min,99.4%(最大)。

[0456] 中间体16:1-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪盐酸盐

[0457] 

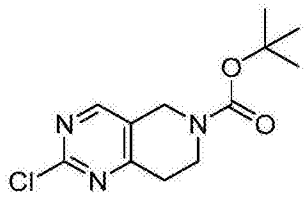
[0458] 步骤1:4-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0459] 向1-boc哌嗪(10.6g,57.29mmol,Symax fine chemicals)在无水DMF(100mL)中的溶液加入TEA(14.43mL,103.39mmol)和5-溴-2-氯嘧啶(10g,52.08mmol,Oakwood chemicals),将反应混合物在80℃下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温并倾入水(100mL)中。过滤所得沉淀,并且用己烷(50mL)洗涤,以得到标题化合物。收率:58.8%(10g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.60(s,1H),8.13(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.54(dd,J=8.4,0.4Hz,1H),3.22-3.20(m,4H),2.61-2.59(m,4H),1.42(s,9H)。LCMS:(方法A)343.9(M+2H),Rt.5.58min,98.9%(最大)。

[0460] 步骤2:1-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪盐酸盐

[0461] 向4-(5-溴吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g,29.21mmol)在1,4二噁烷(50mL)中的搅拌溶液加入4N HCl的二噁烷溶液(100mL,10V),将混合物在室温下搅拌4小时。过滤形成的白色沉淀并且用乙醚(25mL)洗涤残余物,以得到标题产物。收率:95.2%(9g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.05(br s,2H),8.21(d,J=2.4Hz,1H),7.82(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.99(d,J=9.2Hz,1H),3.80-3.77(m,4H),3.33-3.13(m,4H)。LCMS:(方法A)243.9(M+2H),Rt.1.69min,99.3%(最大)。

[0462] 中间体17:2-氯-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0463] 

[0464] 步骤1:6-苄基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0465] 在室温下，向1-苄基-4-氧代-3-哌啶甲酸乙酯盐酸盐(15g，50.4mmol，combi blocks)和尿素(6.36g，105mmol)在无水MeOH(110mL)的搅拌溶液中滴加甲醇钠(16.4mL，75.14mmol和25％wt.在甲醇中)，并且将混合物回流40小时。将其冷却至0℃并且过滤。在室温下将残余物与水(40mL)一起搅拌30分钟并且再次冷却至0℃以及过滤。将残余物用乙醚(2×20mL)洗涤并且干燥，得到标题化合物。收率：60％(7.2g，灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ9.03(s，2H)，7.33-7.32(m，4H)，7.26-7.25(m，1H)，3.56(s，2H)，2.68(s，2H)，2.55(t，J＝5.2Hz，2H)，2.26(t，J＝5.2Hz，2H)。LCMS：(方法A)258.2(M+2)，Rt.1.31min，99.60％(最大)。

[0466] 步骤2：6-苄基-2，4-二氯-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶

[0467] 在0℃下，向6-苄基-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(7.2g，27.9mmol)缓慢加入$POCl_3$(45mL，6V)并且回流4小时。将反应混合物在真空下蒸发。加入EtOAc(200mL)并且将溶液倾入冷的3M NaOH溶液中。所得有机层进行分离并且用盐水(30mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且蒸发，得到标题化合物。收率：79％(6.5g，棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ7.33-7.32(m，5H)，3.77(s，2H)，3.56(s，2H)，2.94(t，J＝7.2Hz，2H)，2.80(t，J＝6.8Hz，2H)。LCMS：(方法A)296.3(M+2)，Rt.2.50min，97.94％(最大)。

[0468] 步骤3：6-苄基-2-氯-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶

[0469] 在室温下，向6-苄基-2，4-二氯-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶(6g，20.4mmol)在EtOH(120mL)中的搅拌溶液加入锌粉(10.65g，163mmol)和氢氧化铵(14.2mL，102mmol)，将混合物在78℃下搅拌15小时。将其冷却至室温并通过硅藻土过滤。将得到的滤液在真空下蒸发。将得到的粗混合物用EtOAc(150mL)稀释，并且用水(15mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下蒸发。通过快速色谱法纯化得到的粗产物。收率：52％(2.7g，灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.48(s，1H)，7.32-7.31(m，5H)，3.71(s，2H)，3.57(s，2H)，2.89(t，J＝7.6Hz，2H)，2.79(t，J＝7.2Hz，2H)。LCMS：(方法A)260.2(M+2)，Rt.1.86min，97.15％(最大)。

[0470] 步骤4：2-氯-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶盐酸盐

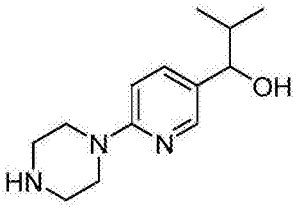
[0471] 在0℃下，向搅拌的6-苄基-2-氯-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶(2.7g，10.4mmol)在无水DCM(60mL)中的搅拌溶液加入1-氯乙基氯甲酸酯(1.47mL，13.5mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分钟，然后回流2小时。将反应混合物在真空下蒸发，将得到的粗混合物与MeOH(30mL)一起回流1小时。然后将反应混合物冷却至室温并且在真空下蒸发，以得到标题化合物。收率：70％(粗的)(1.5g，棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.45(s，1H)，3.84(d，J＝5.6Hz，2H)，3.01(t，J＝8.0Hz，2H)，2.76(t，J＝8.0Hz，2H)。LCMS：(方法B)170.0(M+2)，Rt.2.16min，81.936％(最大)。

[0472] 步骤5：2-氯-7，8-二氢吡啶并[4，3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0473] 在0℃下，向2-氯-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶盐酸盐(1.8g，8.73mmol)在无水THF(20mL)中的搅拌溶液加入TEA(6.1mL，43.6mmol)和Boc酸酐(3.8mL，17.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将其用EtOAc(30mL)稀释，并且用水(10mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下蒸发。通过快速色谱法纯化得到的粗产物，以得到标题化合物。收率：60％(0.9g，灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ8.45(s，1H)，4.56(s，2H)，3.66(t，J＝8.0Hz，2H)，2.88(t，J＝8.0Hz，2H)，1.50(s，9H)。LCMS：(方法A)270.2(M+2)，

Rt.3.68min,76.45%(最大)。

[0474] 中间体18:2-甲基-1-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙-1-醇盐酸盐

[0475] 

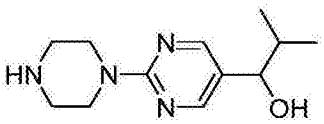
[0476] 步骤1:4-(5-(1-羟基-2-甲基丙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0477] 在-10℃下,向4-(5-甲酰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.4g,4.81mmol)在无水THF(14mL)的溶液加入异丙基氯化镁(2M在Et_2O中)(2.9mL,5.77mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌2小时。在完成时(通过TLC监测),将反应混合物用饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭,并且分离各层。将有机层用乙酸乙酯(15mL)稀释,用盐水(15mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物。收率:69%(1.1g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.00(d,J=2.8Hz,1H),7.49-7.45(m,1H),6.79-6.82(m,1H),5.00(d,J=6.0Hz,1H),4.13(t,J=8.4Hz,1H),3.43-3.33(m,8H),1.78-1.74(m,1H),1.42(s,9H),0.87(d,J=8.80Hz,3H),0.70(d,J=8.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)336.2(M+H),Rt.2.97min,96.7%(最大)。

[0478] 步骤2:2-甲基-1-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙-1-醇盐酸盐

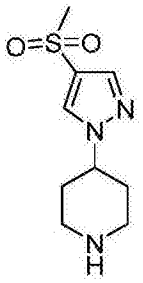
[0479] 向4-(5-(1-羟基-2-甲基丙基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.1g,3.28mmol)在无水1,4-二噁烷中的0℃溶液加入含4M HCl的二噁烷(4mL),并且将反应混合物在室温下搅拌3小时。在完成时(通过TLC监测),将反应混合物浓缩并且用乙醚(15mL)研磨。过滤固体,得到标题化合物。收率:99%(0.9g,灰白色固体)。LCMS:(方法A)236.2(M+H),Rt.1.32min,96.6%(最大)。

[0480] 中间体20:2-甲基-1-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙-1-醇二盐酸盐

[0481] 

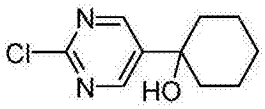
[0482] 根据中间体18所述的程序,由2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯开始合成标题化合物。收率:100%(粗的)(200mg,淡黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.28(s,2H),8.32(s,2H),4.19-4.18(m,1H),3.95-3.92(m,4H),3.14-3.13(m,4H),1.83-1.81(m,1H),0.85(d,J=6.4Hz,3H),0.73(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)237.3(M+H-2HCl),Rt.1.81min,58.32%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.79min,89.12%(最大)。

[0483] 中间体21:4-(4-(甲基磺酰基)-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐

[0484] 

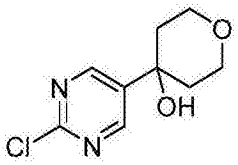
[0485] 根据中间体10所述的程序，由4-(甲基磺酰基)-1H-吡唑开始合成标题化合物。收率：92％(0.9g，白色固体)。LCMS：(方法A)230.0(M+H)，Rt.1.89min，90.68％(最大)。

[0486] 中间体22：1-(2-氯嘧啶-5-基)环己-1-醇

[0487] 

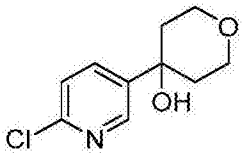
[0488] 在20分钟时间内，向5-溴-2-氯嘧啶(1g，5.2mmol)在冷却至-100℃的Et_2O中的搅拌溶液加入n-BuLi(1.6M)(3.88mL，6.2mmol)。将混合物在-100℃下搅拌45分钟。在-100℃下滴加环己酮(1.014g，10.34mmol)，并且将混合物在相同温度下搅拌1小时。将其用NH_4Cl饱和溶液(10mL)淬灭，并且用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤并且经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后，通过快速色谱法(洗脱液：含30％EtOAc的石油醚)纯化粗产物，得到标题化合物(黄色粘稠油状物)。LCMS：(方法A)213.3(M+H)，Rt.2.908min，98.455％(最大)。

[0489] 中间体23：4-(2-氯嘧啶-5-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[0490] 

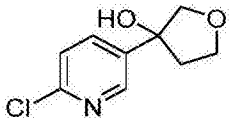
[0491] 根据中间体22所述的程序加入四氢吡喃-4-酮作为酮来合成标题化合物(黄色固体)。LCMS：(方法A)214.9(M+2H)，Rt.1.47min，72.0％(最大)。

[0492] 中间体24：4-(6-氯吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[0493] 

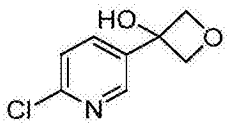
[0494] 根据中间体22所述的程序由5-溴-2-氯吡啶开始并且加入四氢吡喃-4-酮作为酮来合成标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.78-8.52(m，1H)，7.96-7.92(m，1H)，7.49-7.46(m，1H)，5.35(s，1H)，3.78-3.72(m，4H)，2.04-1.94(m，2H)，1.57-1.53(m，2H)。LCMS：(方法A)214.0(M+H)，Rt.2.08min，76.24％(最大)。

[0495] 中间体25：3-(6-氯吡啶-3-基)四氢呋喃-3-醇

[0496] 

[0497] 根据中间体22所述的程序由5-溴-2-氯吡啶开始并且加入四氢呋喃-3-酮作为酮来合成标题化合物。收率：62％(440mg，无色液体)。LCMS：(方法A)200.0(M+H)，Rt.1.91min，99.02％(最大)。

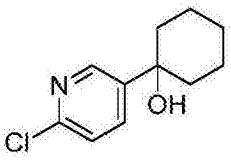
[0498] 中间体26：3-(6-氯吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇

[0499] 

[0500] 根据中间体22所述的程序由5-溴-2-氯吡啶开始并且加入氧杂环丁-3-酮作为酮

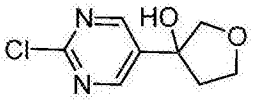
来合成标题化合物(无色液体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.61(d,J=2.8Hz,1H),8.03(q,J=8.4Hz,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),6.66(s,1H),4.78(d,J=7.2Hz,2H),4.69(d,J=7.2Hz,2H)。LCMS:(方法A)185.9(M+H),Rt.1.61min,99.20%(最大)。

[0501] 中间体27:1-(6-氯吡啶-3-基)环己-1-醇:

[0502] 

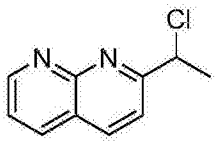
[0503] 根据中间体22所述的程序由5-溴-2-氯吡啶开始并且加入环己酮作为酮来合成标题化合物(白色固体)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.51(s,1H),7.91(dd,J=2.8,8.2Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),5.01(s,1H),1.75-1.61(m,8H),1.50(t,J=4.4Hz,2H)。LCMS:(方法A)212.0(M+H),Rt.2.44min,96.05%(最大)。

[0504] 中间体28:3-(2-氯嘧啶-5-基)四氢呋喃-3-醇

[0505] 

[0506] 根据中间体22所述的程序加入二氢呋喃-3(2H)-酮作为酮来合成标题化合物(黄色粘稠油状物)。LCMS:(方法A)201.2(M+H),Rt.1.421min,96.024%(最大)。

[0507] 中间体29:2-(1-氯乙基)-1,8-萘啶

[0508] 

[0509] 步骤1:2-甲基-1,8-萘啶

[0510] 向2-氨基-3-甲酰基吡啶(7g,57mmol)的丙酮(70mL)中的搅拌溶液加入KOH在甲醇中的饱和溶液(0.5mL),并且将混合物在55℃下搅拌6小时。通过TLC监测反应的完成。浓缩混合物,通过快速色谱法(洗脱液:含65-85%EtOAc的石油醚)纯化所得的粗产物,以得到标题化合物。收率:88.3%(7.3g,淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.10-9.09(m,1H),8.18-8.15(m,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.29-7.28(m,1H),2.84(s,3H)。LCMS:(方法B)145.0(M+H),Rt.3.06min,97.85%(最大)。HPLC:(方法B)Rt 2.98min,98.09%(最大)。

[0511] 步骤2:1,8-萘啶-2-甲醛

[0512] 将二氧化硒(8.61g,77.56mmol)在1,4-二噁烷(140mL)中的溶液与0.5mL的水在100℃下搅拌5分钟。将混合物冷却下来至0℃并且滴加2-甲基-1,8-萘啶(7g,48.5mmol)。将混合物在100℃下再次加热5小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用EtOAc(50mL)洗涤并且浓缩。将所得的粗混合物溶于EtOAc(150mL)中,用水(3×60mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩,以得到标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ10.18(s,1H),9.28-9.27(m,1H),8.74(d,J=8.1Hz,1H),8.63(d,J=8.1Hz,1H),8.11(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.83-7.79(m,1H)。LCMS:(方法B)159.0(M+H),Rt.2.44min,91.59%(最大)。HPLC:(方法B)Rt 2.41min,87.86%(最大)。

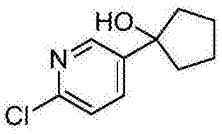
[0513] 步骤3:1-(1,8-萘啶-2-基)乙-1-醇

[0514] 在℃下，向1,8-萘啶-2-甲醛(3.3g,20.8mmol)在无水THF(100mL)中的搅拌溶液加入含甲基氯化镁的THF(14mL,41.7mmol,3M)，并且在室温下搅拌2小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物用NH_4Cl饱和溶液(20mL)淬灭并且用EtOAc萃取。将EtOAc层用水(2×25mL)、盐水(25mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法(洗脱液：含65％至80％EtOAc的石油醚)纯化所得的粗产物，以得到标题化合物。收率：60.6％(2.2g，棕色粘稠油状物)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ9.16-9.13(m,1H)，8.27-8.23(m,2H)，7.57-7.53(m,2H)，5.17-5.10(m,1H)，1.68-1.48(m,3H)。LCMS：(方法B)175.0(M+H)，Rt.2.86min，51.51％(最大)。HPLC：(方法A)Rt 0.73min，63.62％(最大)。

[0515] 步骤4：2-(1-氯乙基)-1,8-萘啶

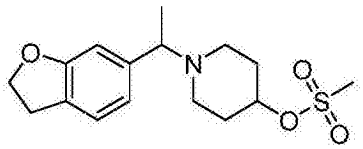
[0516] 在0℃下，向1-(1,8-萘啶-2-基)乙-1-醇(500mg,2.87mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液加入亚硫酰氯，并且在室温下搅拌1.5小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物在真空下浓缩。加入DCM(20mL)并且蒸发。该过程重复两次，得到标题产物。收率：100％(550mg，棕色粘稠油状物)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)：δ9.29-9.27(m,1H)，8.89(dd,J＝8.1,1.8Hz,1H)，8.76(d,J＝8.4Hz,1H)，8.04(d,J＝8.4Hz,1H)，7.96-7.92(m,1H)，5.63-5.61(m,1H)，1.96(d,J＝6.6Hz,3H)。LCMS：(方法A)193.0(M+H)，Rt.1.99min，75.76％(最大)。

[0517] 中间体30：1-(6-氯吡啶-3-基)环戊-1-醇：

[0518] 

[0519] 根据中间体22所述的程序由5-溴-2-氯吡啶开始并且加入环戊酮作为酮来合成标题化合物(白色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ8.52(s,1H)，7.80(dd,J＝2.4,8.2Hz,1H)，7.31(dd,J＝0.4,8.0Hz,1H)，2.04-1.99(m,6H)，1.92-1.89(m,2H)。LCMS：(方法A)198.2(M+H)，Rt.2.29min，89.7％(最大)。

[0520] 中间体31：1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-基甲磺酸酯

[0521] 

[0522] 步骤1：1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-醇：

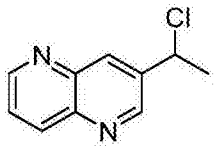
[0523] 在室温下，向4-羟基哌啶(2.5g,24.7mmol)的无水乙腈(10mL)中的搅拌溶液加入TEA(10.3mL,74.1mmol)和6-(1-氯乙基)-2,3-二氢苯并呋喃(4.5g,24.7mmol)，并且将混合物搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩。向所得粗混合物加入DCM(50mL)，用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ7.15(s,1H)，6.74-6.73(m,2H)，4.54-4.48(m,4H)，3.14(t,J＝11.6Hz,2H)，1.96(d,J＝9.6Hz,2H)，1.80-1.61(m,3H)，1.41-1.20(m,6H)。LCMS：(方法A)248.1(M+H)，Rt.1.67min，97.8％(最大)。

[0524] 步骤2：1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-基甲磺酸酯

[0525] 在0℃下，向步骤1：1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-醇(0.2g,0.8mmol)在无水DCM(4mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.33mL,2.4mmol)和甲烷磺酰氯(0.12mL,1.6mmol,Spectro chem)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。通过TLC监测反应进程。反应

完成后，将反应混合物用DCM(30mL)稀释，并且用10％$NaHCO_3$(30mL)溶液洗涤。将有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后，获得标题化合物，其未经进一步纯化而使用。收率：80.2％(0.2g，棕色粘稠油状物)。LCMS：(方法A)326.3(M+H)，Rt.2.72min，55.05％(最大)。

[0526] 中间体32：3-(1-氯乙基)-1,5-萘啶

[0527] 

[0528] 步骤1：3-溴-1,5-萘啶

[0529] 程序：在室温下，向$FeSO_4.7H_2O$(0.97g，3.46mmol)在浓H_2SO_4(25mL)中的搅拌溶液加入3-硝基苯磺酸钠(13.01g，57.80mmol)和$B(OH)_3$(2.7g，43.35mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后，在室温下，向该反应混合物中加入甘油(12.0g，130.05mmol)、3-氨基-5-溴吡啶(5.0g，28.90mmol)和H_2O(25mL)，并且将反应混合物在135℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并且用8M NaOH碱化直至混合物达到pH 14，以及用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物(黄色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ9.09(d，J＝2.0Hz，1H)，9.04(dd，J＝1.6，4.0Hz，1H)，8.76(d，J＝1.6Hz，1H)，8.47(d，J＝8.4Hz，1H)，7.86-7.83(m，1H)。

[0530] 步骤2：1-(1,5-萘啶-3-基)乙-1-酮

[0531] 将氮气充入3-溴-1,5-萘啶(2g，9.56mmol)在无水甲苯的搅拌溶液中，持续15分钟。加入1-乙氧基乙烯基三丁基锡(3.8g，10.52mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(0.33g，4.7mmol)，并且将混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土过滤。将滤液在真空下浓缩。向所得混合物加入6N HCl(50mL)，并且将溶液在室温下搅拌1小时。然后，用$NaHCO_3$饱和溶液中和。用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩，以得到粗产物。通过快速柱色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物。收率：62％(1.0g，黄色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ9.39(d，J＝2.8Hz，1H)，9.14-9.12(m，1H)，8.96(d，J＝2.4Hz，1H)，8.51(d，J＝11.6Hz，1H)，7.93-7.89(m，1H)，7.65-7.54(m，1H)，2.50(d，J＝2.4Hz，3H)。

[0532] LCMS：(方法A)173.2(M+H)，Rt.1.63min，90.89％(最大)。

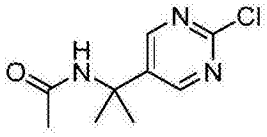
[0533] 步骤3：1-(1,5-萘啶-3-基)乙-1-醇

[0534] 在0℃下，向1-(1,5-萘啶-3-基)乙-1-酮(0.8g，4.64mmol)的THF(9.0mL)和MeOH(1.0mL)中的搅拌溶液分批加入硼氢化钠(0.8g，19.10mmol)，并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用冰水淬灭并且浓缩。加入水(100mL)并且用EtOAc(3×150mL)萃取。将EtOAc层用盐水(50mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。将所得产物未经进一步纯化原样用于下一步骤。收率：75％(0.6g，黄色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ9.39(d，J＝2.8Hz，1H)，9.14-9.12(m，1H)，8.96(d，J＝2.4Hz，1H)，8.51(d，J＝11.6Hz，1H)，7.93-7.89(m，1H)，7.65-7.54(m，1H)，2.50(d，J＝2.4Hz，3H)。LCMS：(方法A)175.0(M+H)，Rt.0.86min，59.46％(最大)。

[0535] 步骤4：3-(1-氯乙基)-1,5-萘啶

[0536] 在0℃下，向1-(1,5-萘啶-3-基)乙-1-醇(0.6g,34.40mmol)在无水DCM(10mL)中的搅拌溶液滴加亚硫酰氯(0.76mL,10.34mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩，然后与DCM(2×20mL)共蒸馏，以得到标题化合物，其未经进一步纯化原样用于下一步骤。收率：75％(0.5g，黄色固体)。LCMS：(方法A)193.0(M+H)，Rt.1.97min,61.96％(最大)。

[0537] 中间体33:N-(2-(2-氯嘧啶-5-基)丙-2-基)乙酰胺

[0538] 

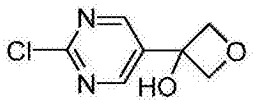
[0539] 步骤1:2-(2-氯嘧啶-5-基)丙-2-醇

[0540] 在0℃下，向2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯(2.5g,14.487mmol)在THF(10mL)中的反应混合物滴加甲基氯化镁(14.487mL,43.463mmol)，并且将混合物在室温下搅拌30分钟。在反应完成后，将反应混合物倾入50mL的1N HCl中并且用乙醚萃取。将乙醚层用水洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法(洗脱液：含55％至60％EtOAc的石油醚)纯化所得的粗产物，以得到标题化合物(淡黄色固体)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ1.48(s,6H)，5.51(s,1H)，8.84(s,2H)。LCMS：(方法A)173.0(M+H)，Rt.1.659min,98.64％(最大)。

[0541] 步骤2:N-(2-(2-氯嘧啶-5-基)丙-2-基)乙酰胺

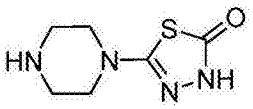
[0542] 在0℃下，向2-(2-氯嘧啶-5-基)丙-2-醇(1.1g,6.376mmol)在MeCN中的溶液滴加浓H_2SO_4(2.37mL,44.637mmol)，并且将混合物在室温下搅拌24小时。在反应完成后，将反应混合物冷却至0℃并且用NH_4OH溶液缓慢稀释。然后，将反应混合物用乙醚萃取。将乙醚层用水洗涤，经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化所得的粗产物，以得到标题化合物(灰白色)。LCMS：(方法A)214.2(M+H)，Rt.1.662min,98.72％(最大)。

[0543] 中间体34:3-(2-氯嘧啶-5-基)氧杂环丁-3-醇

[0544] 

[0545] 根据中间体22所述的程序使用氧杂环丁-3-酮作为酮合成标题化合物(灰白色晶体)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)：δ8.95(s,2H)，6.85(s,1H)，4.78(s,4H)。LCMS：(方法A)187.0(M+H)，Rt.1.321min,84.213％(最大)。

[0546] 中间体36:5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2(3H)-酮盐酸盐

[0547] 

[0548] 步骤1:4-(肼硫代羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0549] 向哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.0g,26.845mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液加入三乙胺(22.6mL,161.072mmol)和硫代羰基二咪唑(9.568g,53.690mmol)，并且在室温下搅拌2小时。加入水合肼(2.68mL,53.690mmol)，并且将反应混合物在室温下进一步搅拌2小时。将反应混合物倾入50mL盐水溶液中并且用EtOAc萃取。将EtOAc层经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩，以得到粗化合物。通过快速色谱法(洗脱液：含1％至2％MeOH的DCM)纯化所得的粗产物，以得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ7.10(s,1H)，4.43(s,2H)，

3.84-0.00(m,4H),3.57-3.50(m,4H),1.49(s,9H)。LCMS:(方法A)262.0(M+H),Rt.1.659min,92.71%(最大)。

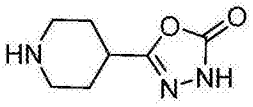
[0550] 步骤2:4-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噻二唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0551] 在室温下,向含4-(肼硫代羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.0g,7.692mmol)的DCM(20mL)加入三乙胺(3.2mL,23.076mmol)和硫代羰基二咪唑(3.74g,23.076mmol),并且在室温下搅拌4小时。在反应完成后,将反应混合物倾入50mL盐水溶液中并且用EtOAc萃取。将EtOAc层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法(洗脱液:含1%至2%MeOH的DCM)纯化所得的粗产物,以得到标题化合物。收率:52.2%(1.1g,灰白色)。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6):δ3.54-3.50(m,4H),3.28-3.25(m,4H),1.49(s,9H)。LCMS:(方法A)287.0(M+H),Rt.2.406min,99.95%(最大)。

[0552] 步骤3:5-(哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2(3H)-酮盐酸盐

[0553] 在0℃下,向4-(肼硫代羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0g,mmol)在1,4二噁烷(10mL)中的搅拌溶液加入含盐酸的二噁烷(4M,10mL),并且将混合物在室温下搅拌4小时。在反应完成后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到标题化合物。收率:87.0%(550mg,灰白色)。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6):δ11.96(s,1H),9.57(s,2H),3.47-3.45(m,4H),3.44-3.15(m,4H)。LCMS:(方法A)186.9(M+H),Rt.0.549min,98.72%(最大)。

[0554] 中间体37:5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐

[0555] 

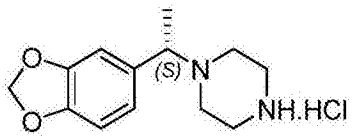
[0556] 步骤1:4-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0557] 向含4-(肼羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g,4.112mmol)的DCM(10mL)加入三乙胺(1.7mL,12.337mmol)和羰基二咪唑(2.0g,12.337mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时。在反应完成后,将反应混合物倾入50mL盐水溶液中并且用EtOAc萃取。将EtOAc层经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,以得到粗化合物。通过快速色谱法(洗脱液:含1%至2%MeOH的DCM)纯化所得的粗产物,以得到标题化合物。收率:55.4%(610mg,灰白色)。^1H NMR:(400MHz,DMSO-d_6)δ12.10(br,1H),3.84-3.92(m,2H),2.80-2.95(m,3H),1.83-1.91(m,2H),1.38-1.50(m,2H),1.39(5,9H)。LCMS:(方法A)170.2(M+H),Rt.2.382min,94.3%(最大)。

[0558] 步骤2:5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮盐酸盐

[0559] 在0℃下,向含4-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(520mg,2.512mmol)的1,4二噁烷(5mL)加入含4M盐酸的二噁烷(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。在反应完成后,将反应混合物浓缩,以得到标题化合物。收率:95.0%(311mg,灰白色)。LCMS:(方法A)170.2(M+H),Rt.0.610min,77.0%(最大)。

[0560] 中间体39:(S)-1-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)哌嗪盐酸盐

[0561] 

[0562] 步骤1:(R)-N-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰

胺

[0563] 在室温下，在30分钟内向含1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙-1-酮(105.7g，644.6mmol)、(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(85.79g，709mmol)的混合物的THF(1.0L)加入乙醇钛(IV)(294.06g，1289.2mmol)，并且回流35小时。通过HPLC监测反应。将反应混合物冷却至室温并且用水(500mL)缓慢淬灭。通过硅藻土床(100g)过滤观察到的沉淀物并且用EtOAc(2.0L)洗涤。将有机层用水(500mL)、盐水溶液(300mL)洗涤，经Na_2SO_4(100g)干燥，并且在50℃下真空蒸发。将得到的粗产物与甲苯(2×500mL)共蒸馏，并且未经任何进一步纯化原样用于下一步骤(164g，棕色液体)。LCMS：(方法A)268.0(M+H)，Rt.3.87min，83.05％(最大)。

[0564] HPLC：(方法A)Rt.3.81min，57.62％(最大)。

[0565] 步骤2：(R)-N-((S)-1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0566] 在-50℃和氮气气氛下，在30分钟内向(R)-N-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(96g，359mmol)在THF(960mL)中的搅拌溶液加入三仲丁基硼氢化锂(539mL，539mmol，1M溶液在THF中)，并且搅拌1小时。通过TLC确认反应的完成。将反应混合物用甲醇(150mL)、水(750mL)淬灭并且在室温下搅拌过夜。用EtOAc(2×300mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NH_4Cl(2×250mL)、盐水(250mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并且在50℃下真空蒸发。将得到的粗产物(呈浅棕色粘稠油状物)用石油醚(250mL)稀释，并且在-20℃下搅拌30分钟。过滤所得的沉淀物并且用石油醚(2×100mL)洗涤。将其在真空下干燥，以得到标题化合物。收率：70.2％(68g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ6.89(s，1H)，6.83-6.77(m，2H)，5.99-5.95(m，2H)，5.25(d，J＝5.2Hz，1H)，4.30(q，J＝6.0Hz，1H)，1.39(d，J＝1.6Hz，3H)，1.11-1.06(m，9H)。LCMS：(方法A)270.0(M+H)，Rt.3.66min，99.65％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.3.62min，99.69％(最大)。手性HPLC：(方法C)Rt.9.71min，100％。

[0567] 步骤3：(S)-1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙-1-胺

[0568] 在0℃下，在15分钟内向(R_S)-N-((S)-1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(68g，252mmol)在MeOH(680mL)中的搅拌溶液加入亚硫酰氯(74.3g，630mmol)，并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。通过TLC确认反应的完成。将反应混合物在50℃下真空浓缩。将得到的残余物悬浮在EtOAc(300mL)中，过滤并且用EtOAc(150mL)洗涤。将产物用30％氨水溶液(300mL)碱化，并且用EtOAc(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(1×150mL)洗涤并且经Na_2SO_4干燥。将溶剂在真空下干燥，以得到标题化合物。收率：92.84％(38.3g，棕色液体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ6.95(s，1H)，6.81-6.77(m，2H)，5.95(s，2H)，3.90(q，J＝6.56Hz，1H)，1.85(s，2H)，1.19(m，J＝6.56Hz，3H)。LCMS：(方法A)149.0(M-16)，Rt.1.65min，99.56％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.1.60min，99.61％(最大)。手性HPLC：(方法B)Rt 11.11min，100％。

[0569] 步骤4：(S)-1-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)-4-甲苯磺酰基哌嗪

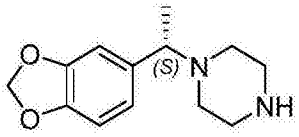
[0570] 在室温下，向(S)-1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙-1-胺(41g，248mmol)在DIPEA(86.6mL，496mmol)中的搅拌溶液加入N，N-双(2-氯乙基)-对甲苯磺酰胺(80.74g，273mmol)，并将所得混合物在105℃下加热过夜。通过TLC确认反应的完成，并将反应混合物

用水(1000mL)稀释,并且用EtOAc(2×500mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水溶液(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,将得到的粗固体悬浮在石油醚(350mL)中并且在室温下搅拌10分钟。将悬浮液过滤,用Et_2O(2×200mL)洗涤并且在真空下干燥,以得到标题化合物。收率:63.2%(61g,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.59(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),6.81-6.77(m,1H),6.69(d,J=7.4Hz,1H),5.96(s,2H),3.32(q,J=7.76Hz,1H),2.81-2.80(m,4H),2.42(s,3H),2.36-2.32(m,4H),1.18(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)389.2(M+H),Rt.3.40min,98.09%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.3.30min,98.69%(最大)。手性HPLC:(方法D)Rt.15.79min,100.00%

[0571] 步骤5:(S)-1-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)哌嗪盐酸盐

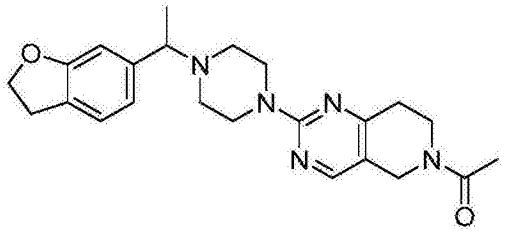
[0572] 在0℃下,向(S)-1-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)-4-甲苯磺酰基哌嗪(61g,157mmol)和4-羟基苯甲酸(65.01g,471mmol)的混合物加入含HBr的乙酸(244mL),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC确认反应的完成。用水(400mL)稀释反应混合物。将沉淀物通过硅藻土床过滤并且用水(200L)洗涤。将含水滤液用EtOAc(4×300mL)洗涤,并且在0℃下用NaOH颗粒(30g)碱化至pH 11(在碱化期间,水溶液的颜色转化回为浅色)。用EtOAc(4×300mL)萃取产物。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且在真空下蒸发。将得到的浅黑色油状物在1,4-二噁烷(50mL)中稀释并且冷却至0℃,加入4.5N HCl的二噁烷溶液(100mL)并且在室温下搅拌15分钟。在45℃下减压蒸发溶剂,以得到标题化合物(淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.11(s,1H),7.32(s,1H),7.06-6.99(m,2H),6.07(s,2H),4.55-4.52(m,1H),3.80-3.61(m,2H),3.05-2.95(m,2H),2.51-2.50(m 4H),1.68(s,3H)。LCMS:(方法A)235.3(M+H),Rt.1.53min,95.85%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.52min,95.06%(最大)。手性HPLC:(方法A)Rt.8.11min,100%。

[0573] 中间体40:(S)-1-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)哌嗪

[0574] 

[0575] 将1-(1-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基)乙基)哌嗪(20g)的盐酸盐悬浮于NaOH溶液(1M,150mL)并且用EtOAc(150mL)萃取。将水层用EtOAc(50mL)进一步萃取两次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并且过滤出。蒸发溶剂后,分离呈油状物的标题化合物(10g)。通过加入2M NaOH溶液将水层进一步碱化至pH 12(萃取后的pH为约7至8),并且用EtOAc进一步萃取。分离第二批次的标题化合物(5g)。

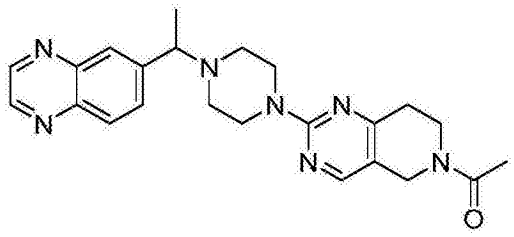
[0576] 实施例5:1-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)乙-1-酮

[0577] 

[0578] 根据实施例10所述的程序,由实施例7开始合成标题化合物。通过快速色谱法纯化得到的粗产物,以得到标题化合物(黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.18(s,1H),

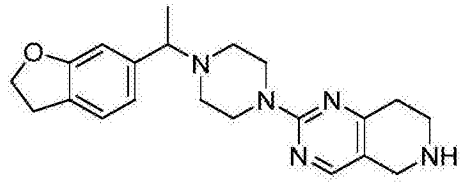
7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.2Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),4.43(s,2H),4.43-3.66(m,7H),3.13(t,J=8.4Hz,2H),2.73(t,J=6.0Hz,2H),2.61-2.59(m,2H),2.34-2.31(m,2H),2.08(s,3H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)408.2(M+H),Rt.2.56min,97.96%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.49min,97.69%(最大)。

[0579] 实施例6:1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)乙-1-酮

[0580] 

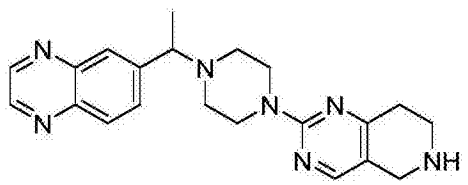
[0581] 根据实施例10所述的程序,由实施例8开始合成标题化合物。通过快速色谱法纯化最终产物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94-8.92(dd,J=7.2,2.0Hz,2H),8.18(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),4.48-4.43(m,2H),3.77-3.75(m,1H),3.70-3.69(m,6H),2.73(t,J=6.0Hz,2H),2.51(t,J=1.6Hz,2H),2.41(t,J=4.80Hz,2H),2.07(s,3H),1.43(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)418.2(M+H),Rt.1.94min,99.44%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.99min,99.23%(最大)。

[0582] 实施例7:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0583] 

[0584] 根据实施例8所述的程序,由中间体13和中间体17开始合成标题化合物。收率:65%(0.095g,淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.05(s,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),6.74(d,J=8.0Hz,1H),6.70(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.75(s,2H),3.63-3.63(m,5H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),3.04(t,J=6.0Hz,2H),2.60(t,J=5.6Hz,2H),2.45-2.41(m,4H),1.26(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)366.3(M+H),Rt.1.98min,95.91%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.021min,95.60%(最大)。

[0585] 实施例8:2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0586] 

[0587] 步骤1:2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

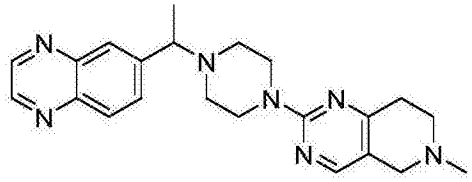
[0588] 在室温下,向中间体2(1.7g,6.28mmol)在无水DMF(15mL)中的搅拌溶液加入TEA(2.67mL,19.33mmol)和中间体17(1.3g,4.83mmol),并且在80℃下搅拌过夜。将反应混合物

在真空下蒸发。将所得粗混合物用EtOAc(30mL)稀释，用水(10mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下蒸发。通过快速色谱法纯化得到的粗产物，以得到标题化合物。收率：36％(0.6g，棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.94(d，J＝2.4Hz，2H)，8.17(s，1H)，7.93-7.90(m，3H)，4.34(s，2H)，3.76-3.74(m，5H)，3.57(t，J＝7.6Hz，2H)，2.89-2.89(m，2H)，2.43-2.41(m，4H)，1.45(s，9H)，1.43(d，J＝11.2Hz，3H)。LCMS：(方法A)476.2(M+2)，Rt.3.44min，87.38％(最大)。

[0589] 步骤2：2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶

[0590] 向2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-7，8-二氢吡啶并[4，3-d]嘧啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(0.6g，1.26mmol)在1，4-二噁烷(2mL)中的搅拌溶液加入含4M HCl的二噁烷(5mL)，并且将混合物在室温下搅拌2小时。将其在真空下蒸发。向得到的粗混合物加入MeOH(10mL)并且将溶液用10％NaOH溶液(2mL)碱化。将其浓缩并且通过快速色谱法纯化得到的粗混合物，以得到标题化合物。收率：78％(0.37g，棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ8.94-8.92(m，2H)，8.10(s，1H)，8.01(d，J＝9.6Hz，2H)，7.93-7.91(m，1H)，3.72-3.72(m，1H)，3.67-3.65(m，6H)，3.33(s，1H)，2.94(t，J＝6.0Hz，2H)，2.68(t，J＝1.6Hz，2H)，2.55(t，J＝5.6Hz，2H)，2.34(t，J＝1.60Hz，2H)，1.43(d，J＝6.40Hz，3H)。LCMS：(方法A)376.3(M+2)，Rt.1.53min，97.74％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.1.54min，99.50％(最大)。

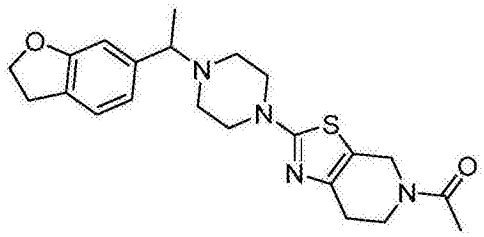
[0591] 实施例9：6-甲基-2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5，6，7，8-四氢吡啶并[4，3-d]嘧啶

[0592] 

[0593] 在室温下，向实施例8(0.15g，0.40mmol)在1，2-二氯乙烷(3mL)中的搅拌溶液加入多聚甲醛(0.024g，0.80mmol)，并且将混合物在室温下搅拌。2小时后，加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.25g，1.20mmol)，将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM(10mL)稀释，用水(2mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下蒸发。通过快速色谱法纯化所得的粗产物，以得到标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.94-8.92(m，2H)，8.09(d，J＝8.4Hz，1H)，8.05(s，1H)，8.00(s，1H)，7.92(d，J＝6.8Hz，1H)，3.88-3.85(m，1H)，3.75(t，J＝6.8Hz，4H)，3.32(t，J＝5.2Hz，2H)，2.68-2.66(m，2H)，2.63(t，J＝12.8Hz，2H)，2.54-2.51(m，2H)，2.42-2.41(m，2H)，2.33(s，3H)，1.43(d，J＝6.8Hz，3H)。LCMS：(方法A)390.2(M+2)，Rt.1.51min，97.08％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.1.55min，96.75％(最大)。

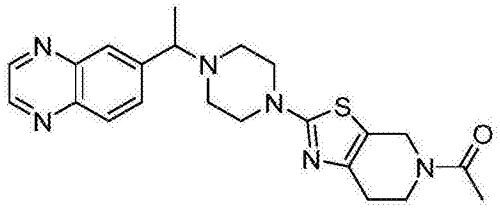
[0594] 实施例10：1-(2-(4-(1-(2，3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6，7-二氢噻唑并[5，4-c]吡啶-5(4H)-基)乙-1-酮：

[0595] SGN020616-01

[0596] 

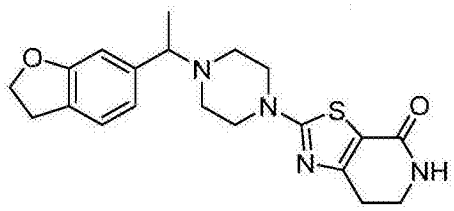
[0597] 在0℃下，向实施例15(150mg，0.4mmol)在DCM中的搅拌溶液加入TEA(0.11mL，0.81mmol)和乙酰氯(0.038mg，0.48mmol)，将混合物在室温下搅拌2小时。将其用冰水淬灭，分离两相。将有机相用$NaHCO_3$(10mL)、盐水(10mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后，通过MD Autoprep HPLC(方法C)纯化粗产物，得到标题产物(白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6:δ7.15(d,J＝7.6Hz,1H),6.75(d,J＝7.6Hz,1H),6.71(s,1H),4.53-4.46(m,4H),3.71-3.65(m,2H),3.39-3.37(m,1H),3.33-3.30(m,4H),3.13(t,J＝8.4Hz,2H),2.51-2.50(m,5H),2.08(s,3H),1.27(d,J＝6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)413.3(M+H),Rt.2.2min,97.8%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.3min,98.9%(最大)。

[0598] 实施例11:1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)乙-1-酮:

[0599] 

[0600] 根据实施例10所述的程序，由实施例19开始合成标题化合物(黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(dd,J＝2.0,7.0Hz,2H),8.09(d,J＝8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.91(dd,J＝2.0,8.6Hz,1H),4.48(d,J＝14.8Hz,2H),3.81-3.79(m,1H),3.70-3.65(m,2H),3.40-3.33(m,4H),2.61-2.58(m,2H),2.51-2.50(m,4H),2.08(s,3H),1.44(d,J＝6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)423.3(M+H),Rt.1.81min,99.2%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.85min,98.9%(最大)。

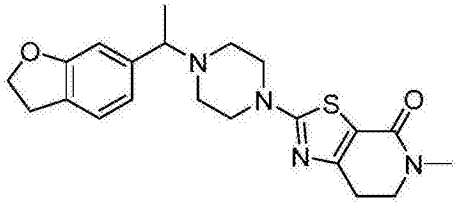
[0601] 实施例12:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0602] 

[0603] 在室温下，向中间体6(0.5g,1.61mmol)在DMF(5mL,10V)中的搅拌溶液加入TEA(0.89mL,6.4mmol)和中间体4(0.44g,2.41mmol)，将混合物在80℃下搅拌12小时。将其在真空下浓缩，并且将得到的粗混合物通过MD Autoprep HPLC(方法C)纯化，以得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.29(s,1H),7.16(d,J＝7.2Hz,1H),6.76(d,J＝7.6Hz,1H),6.72(s,1H),4.51(t,J＝8.8Hz,2H),3.46-3.42(m,4H),3.38-3.36(m,4H),3.14(t,J＝8.8Hz,2H),2.69(t,J＝7.2Hz,2H),2.44-2.43(m,2H),1.28(d,J＝6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)358.0(M+H),Rt.2.324min,97.963%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.279min,

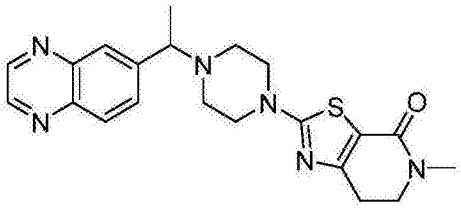
99.224%(最大)。

[0604] 实施例13:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0605] 

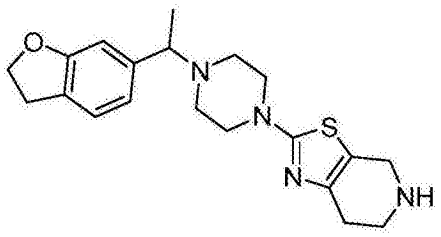
[0606] 在0℃下,向实施例12(0.3g,0.78mmol)在THF(3mL,10V)中的搅拌溶液加入NaH(0.125g,3.12mmol),并且将混合物搅拌1小时。然后在相同温度下加入MeI(0.22g,1.56mmol)并且继续搅拌12小时。将反应混合物用冰水(3mL)淬灭并且用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。在进行快速色谱后,通过MD Autoprep HPLC(方法C)进一步纯化所得产物,以得到标题化合物(深黄色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.4Hz,2H),3.49-3.44(m,7H),3.18-3.11(m,2H),2.87(s,3H),2.80-2.78(m,2H),2.41-2.39(m,4H),1.27(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)399.2(M+H),Rt.2.857min,97.21%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.512min,98.36%(最大)。

[0607] 实施例14:5-甲基-2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6,7-二氢噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

[0608] 

[0609] 根据实施例13所述的程序,由中间体1和中间体6开始合成标题化合物(深黄色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.94(d,J=6.8Hz,2H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),3.83(d,J=6.8Hz,1H),3.49-3.48(m,6H),2.87(s,3H),2.79(t,J=7.2Hz,2H),2.62-2.61(m,4H),1.44(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)409.2(M+H),Rt.1.956min,99.033%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.003min,99.291%(最大)。

[0610] 实施例15:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

[0611] 

[0612] 步骤1:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-三苯甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

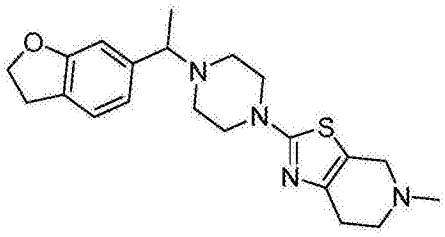
[0613] 在0℃至5℃下,向中间体15(1.5g,3.2mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液加入TEA(1.3mL,9.6mmol)和中间体4(0.878g,4.8mmol),并且将混合物在100℃下搅拌过夜。将其浓

缩，并且加入EtOAc(30mL)。将所得溶液用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤并且经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后，通过快速色谱法纯化粗产物，得到标题产物(黄色固体)。LCMS：(方法A)612.8(M+H)，Rt.8.6.min,35.4%(最大)。

[0614] 步骤2:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶：

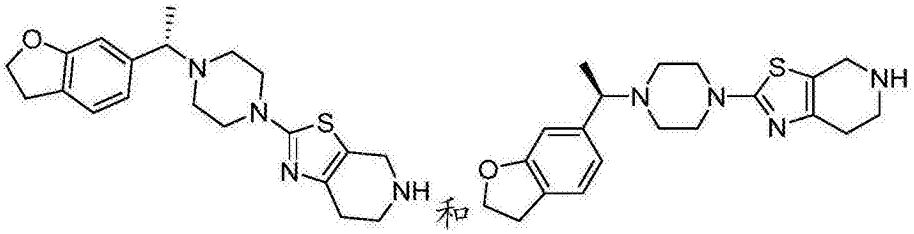
[0615] 在0℃下，向2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-三苯甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶(0.2g,0.32mmol)在DCM中的搅拌溶液加入TFA(20%in DCM,8mL)，将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物浓缩，并且加入DCM(200mL)。将所得溶液用$NaHCO_3$(10mL)、盐水(10mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过MD Autoprep HPLC(方法C)纯化粗产物。收率:62%(70mg,黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),4.51(t,J=8.8Hz,2H),3.67(s,2H),3.39-3.37(m,1H),3.34-3.29(m,4H),3.14(t,J=8.4Hz,2H),2.90(t,J=5.6Hz,2H),2.47-2.46(m,2H),2.40-2.30(m,4H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS：(方法A)371.2(M+H)，Rt.2.0min,96.4%(最大)。HPLC：(方法A)Rt 1.97min,97.8%(最大)。

[0616] 实施例16:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

[0617] 

[0618] 在0℃下，向实施例15(0.15g,0.4mmol)在MeOH中的搅拌溶液加入多聚甲醛(0.36mg,1.2mmol)和氰基硼氢化钠(0.038mg,0.6mmol)，将混合物在室温下搅拌2小时。将其浓缩，并且加入DCM。将所得溶液用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后，通过MD Autoprep HPLC(方法C)纯化粗产物，得到标题产物(淡棕色)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),4.51(t,J=8.8Hz,2H),3.39-3.37(m,4H),3.34-3.29(m,4H),3.14(t,J=8.4Hz,2H),2.62(t,J=5.6Hz,2H),2.56(t,J=1.6Hz,2H),2.51-2.50(m,2H),2.33(s,3H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS：(方法A)385.2(M+H)，Rt.1.96min,96.9%(最大)。HPLC：(方法A)Rt 1.99min,96.5%(最大)。

[0619] 实施例17和实施例18：(S)-2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶和(R)-2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

[0620] 

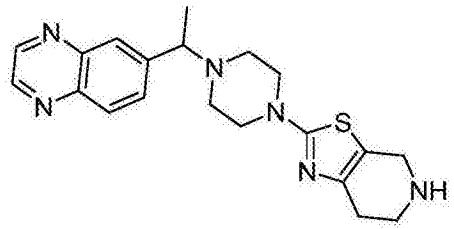
[0621] 使用手性制备型HPLC，通过手性制备型HPLC(方法Q)分离实施例15的外消旋混合

物。

[0622] 第一种洗脱化合物对应于实施例17(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.66(s,2H),3.38-3.37(m,1H),3.30-3.27(m,4H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.89(t,J=5.6Hz,2H),2.47-2.45(m,2H),2.40-2.37(m,4H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)371.2(M+H),Rt.1.95min,97.9%(最大)。HPLC:(方法A)Rt1.98min,98.8%(最大)。手性HPLC:(方法P)Rt.7.15min,100%(最大)。

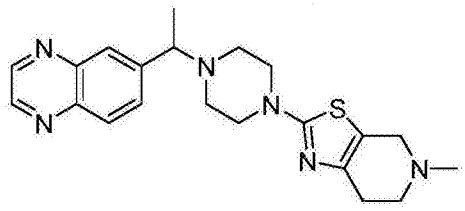
[0623] 第二种洗脱化合物对应于实施例18(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.66(s,2H),3.38-3.37(m,1H),3.30-3.27(m,4H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.89(t,J=6.0Hz,2H),2.47-2.45(m,2H),2.40-2.37(m,4H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)371.2(M+H),Rt.1.95min,99.5%(最大)。HPLC:(方法A)Rt1.99min,99.4%(最大)。手性HPLC:(方法P)Rt.20.9min,100%(最大)。

[0624] 实施例19:2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶:

[0625] 

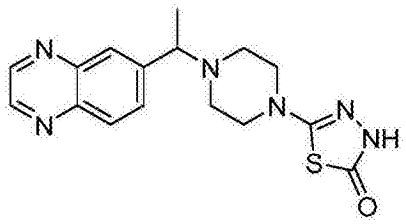
[0626] 根据实施例15所述的程序,由中间体1和中间体15开始合成标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(dd,J=2.0,5.2Hz,2H),8.08(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),3.79-3.77(m,1H),3.66(s,2H),3.37-3.30(m,4H),2.91(t,J=5.6Hz,2H),2.59-2.56(m,2H),2.56-2.40(m,5H),1.42(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)381.2(M+H),Rt.1.47min,99.5%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.52min,99.04%(最大)。

[0627] 实施例20:5-甲基-2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶

[0628] 

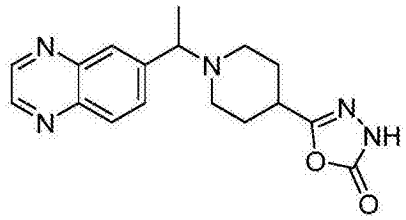
[0629] 根据实施例16所述的程序,由实施例19开始合成标题化合物(白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(dd,J=2.0,7.0Hz,2H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),3.79-3.78(m,1H),3.39(s,2H),3.36-3.30(m,4H),2.66-2.64(m,4H),2.45-2.44(m,4H),2.34(s,3H),1.42(s,3H)。LCMS:(方法A)395.2(M+H),Rt.1.5min,98.9%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.52min,99.1%(最大)。

[0630] 实施例21:5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2(3H)-酮

[0631] 

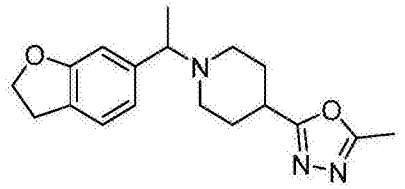
[0632] 根据实施例12所述的程序，由中间体1和中间体36开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.87(s,2H),8.51(s,1H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),8.03(s,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),3.74(d,J=6.0Hz,1H),3.38-3.21(m,4H),2.68-2.66(m,2H),2.56-2.54(m,2H),1.50(d,J=6.0Hz,3H)。LCMS:(方法A)343.2(M+H),Rt.1.63min,98.23%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.69min,98.3%(最大)。

[0633] 实施例22:5-(1-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

[0634] 

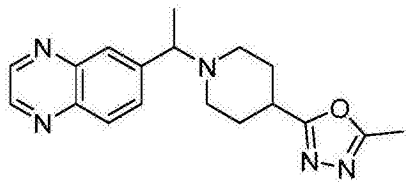
[0635] 根据实施例12所述的程序，由中间体1和中间体37开始合成标题化合物(深棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.06(s,1H),8.93(s,2H),8.07-7.89(m,3H),3.81(s,1H),2.98(s,1H),2.81(s,1H),2.11-0.00(m,2H),1.91-1.83(m,2H),1.61-0.00(m,2H),1.42-0.00(m,3H)。LCMS:(方法A)326.3(M+H),Rt.1.55min,96.75%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.3.48min,96.9%。

[0636] 实施例23:2-(1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

[0637] 

[0638] 根据实施例24所述的程序，由中间体4开始合成标题化合物(深黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.13(d,J=7.2Hz,1H),6.73(d,J=7.6Hz,1H),6.69(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.40-3.37(m,1H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.93-2.90(m,1H),2.80-2.74(m,2H),2.43(s,3H),2.04-1.88(m,4H),1.69-1.59(m,2H),1.25(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)314.2(M+1)Rt.2.263min,95.868%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.220min,94.865%(最大)。

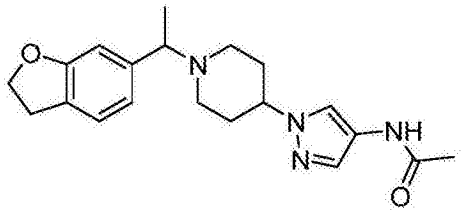
[0639] 实施例24:2-甲基-5-(1-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑

[0640] 

[0641] 向2-甲基-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑盐酸盐(0.3g,1.47mmol,ABCR)在冷却至

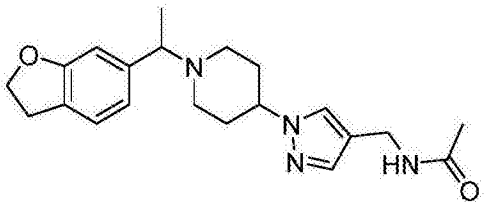
0℃的DMF(3mL,10V)中的搅拌溶液加入TEA(0.82mL,5.89mmol),然后加入中间体1(0.57g,2.94mmol),将混合物在80℃下搅拌12小时。然后将其浓缩。加入水(3mL),并且用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,并且经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱法纯化所得的粗产物,以得到标题化合物(深黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(d,J=1.6Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),3.82-3.81(m,1H),3.00-2.97(m,1H),2.86-2.84(m,2H),2.44(s,3H),2.18-2.16(m,2H),2.00-1.97(m,2H),1.78-1.74(m,2H),1.43(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)324.2(M+1)Rt.1.624min,97.172%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.665min,97.713%(最大)。

[0642] 实施例25:N-(1-(1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺

[0643] 

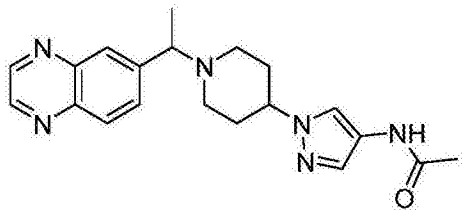
[0644] 在0℃至5℃下,向中间体11(0.25g,1.2mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.5mL,3.6mmol)和中间体4(0.22g,1.2mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC确认反应的完成。将反应混合物在50℃下减压蒸发,将得到的粗混合物用EtOAc(30mL)稀释。将有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱法(含5%至8%MeOH的DCM)纯化粗产物,以得到标题化合物(黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.88(s,1H),7.83(s,1H),7.38(s,1H),7.16-6.71(m,3H),4.55-4.49(m,2H),4.12-3.99(m,1H),3.43-3.41(m,1H),3.16-3.12(m,2H),3.11-3.01(m,1H),2.84-2.82(m,1H),2.33-1.80(m,9H),1.26(d,J=5.20Hz,3H)。LCMS:(方法A)355.2(M+H),Rt.2.22min,97.98%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.2.26min,96.08%(最大)。

[0645] 实施例26:N-((1-(1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺

[0646] 

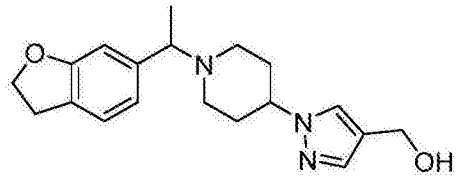
[0647] 根据实施例112所述的程序,由实施例33开始合成标题化合物。收率:62.08%(35mg,无色固体粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.06(d,J=4.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.31(s,1H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),6.72(s,1H),4.51(t,J=8.8Hz,2H),4.06-4.04(m,3H),3.43-3.41(m,1H),3.16-3.12(m,2H),3.03(d,J=10.80Hz,1H),2.84(d,J=9.60Hz,1H),2.08-2.02(m,1H),1.97-1.87(m,5H),1.80(s,3H),1.3(t,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)369.2(M+H),Rt.2.161min,99.71%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.2.204min,98.24%(最大)。

[0648] 实施例27:N-(1-(1-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)乙酰胺

[0649] 

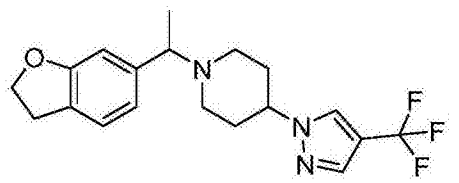
[0650] 在0℃至5℃下，向中间体11(0.5g,2.4mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液加入TEA(1.0mL,7.2mmol)和中间体1(0.46g,2.4mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC确认反应的完成。将反应混合物在50℃下减压蒸发，并且用EtOAc(30mL)稀释。将有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后，通过快速色谱法(含5%至8%MeOH的DCM)纯化粗产物，以得到标题化合物(黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.88(s,1H),8.93(dd,J=7.2,1.6Hz,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.93(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.84(s,1H),7.38(s,1H),4.12-4.04(m,1H),3.84-3.83(m,1H),3.09-3.06(m,1H),2.90-2.87(m,1H),2.14-2.12(m,2H),1.95(s,3H),1.90-1.88(m,4H),1.44(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)365.2(M+H),Rt.1.73min,97.63%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.1.74min,97.46%(最大)。

[0651] 实施例28:(1-(1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇

[0652] 

[0653] 在0℃下，向实施例32(0.4g,1.08mmol)在无水THF:MeOH混合物(4:1,10mL)中的搅拌溶液加入硼氢化锂(0.81mL,1.62mmol,2M在THF中)，并且将反应在室温下搅拌10小时。将反应混合物用冰冷的水(10mL)淬灭并且用EtOAc(25mL)萃取。将有机层用盐水(4mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化得到的粗产物，以得到标题化合物。收率：56.4%(0.2g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.62(s,1H),7.33(s,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.76(d,J=7.2Hz,1H),6.72(s,1H),4.76(t,J=5.2Hz,1H),4.51(t,J=8.4Hz,2H),4.32(d,J=5.6Hz,2H),3.99(q,J=6.8Hz,1H),3.42(d,J=6.4Hz,1H),3.14(t,J=8.4Hz,2H),3.03(d,J=10.80Hz,1H),2.84(d,J=10.0Hz,1H),2.08-2.02(m,1H),1.97-1.81(m,5H),1.3(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)328.3(M+H),Rt.2.14min,96.83%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.14min,98.26%(最大)。

[0654] 实施例29:1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)-4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶

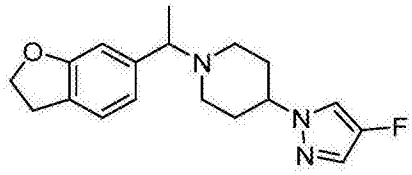
[0655] 

[0656] 在室温下，向4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(0.25g,0.98mmol,Anichem)在无水MeCN(5mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.4mL,2.94mmol)和中间体31(0.27g,

1.47mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌14小时。然后将反应混合物冷却至室温并且在水(5mL)与EtOAc(60mL)之间分配。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过MD Autoprep HPLC(方法C)纯化所得粗产物(黄色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,MeOD):δ8.15(s,1H),7.77(s,1H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),6.86(d,J=7.2Hz,1H),6.81(s,1H),4.57(t,J=8.4Hz,2H),4.31-4.30(m,1H),3.81-3.80(m,1H),3.44-3.43(m,1H),3.21(t,J=8.8Hz,2H),3.21-3.19(m,1H),2.50-2.49(m,2H),2.22-2.13(m,4H),1.53(d,J=6.0Hz,3H)。

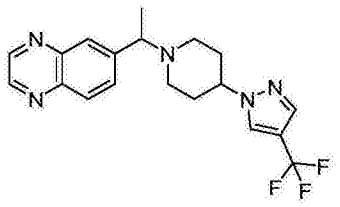
[0657] LCMS:(方法A)366.3(M+H),Rt.3.36min,97.15%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.3.31min,95.61%(最大)。

[0658] 实施例30:1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)-4-(4-氟-1H-吡唑-1-基)哌啶

[0659] 

[0660] 根据实施例29所述的程序,由中间体31和4-氟-1H-吡唑开始合成标题化合物。通过MD auto prep(方法B)纯化粗产物,以得到标题化合物(棕色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.92(d,J=4.4Hz,1H),7.42(d,J=4.0Hz,1H),7.14(d,J=7.2Hz,1H),6.76-6.71(m,2H),4.50(t,J=8.4Hz,2H),3.95(s,1H),3.42-3.40(m,1H),3.16-3.11(m,2H),3.04-3.02(m,1H),2.84-2.81(m,1H),2.04(t,J=9.60Hz,1H),1.94-1.83(m,4H),1.80-1.77(m,1H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)316.2(M+H),Rt.2.79min,98.82%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.2.77min,98.59%(最大)。

[0661] 实施例31:6-(1-(4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0662] 

[0663] 步骤1:4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0664] 在0℃下,向4-(三氟甲基)-1H-吡唑(0.4g,2.93mmol)在无水DMF(8mL)中的搅拌悬浮液加入Cs_2CO_3(1.91g,5.87mmol)和4-((甲基磺酰基)-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(如中间体10的步骤1中所述获得的,1.23g,5.87mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜,并且将反应混合物用水(10mL)稀释。用EtOAc(2×10mL)萃取产物。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。通过快速色谱法在硅胶(230目至400目)上纯化粗产物,以得到标题化合物。收率:73%(0.69g,淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71(s,1H),7.90(s,1H),4.44(q,J=7.6Hz,1H),4.04-4.06(m,2H),3.10-2.69(m,2H),2.02-2.08(d,2H),1.84-1.75(m,2H),1.42(s,9H)。LCMS:(方法A)264.2(M-56),Rt.4.82min,91.18%(最大)。

[0665] 步骤2:4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐

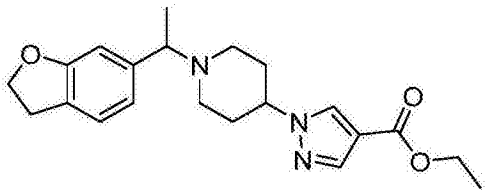
[0666] 向4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.68g,2.12mmol)在无水二噁烷(2mL)中的搅拌溶液加入含HCl的二噁烷(5mL,4N),将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在真空下浓缩,将得到的粗产物悬浮在乙醚(15mL)中并且过滤,得到标题化合物。收率:94%(0.51g,灰白色固体)。LCMS:(方法A)220.2(M+H),Rt.2.29min,

87.95%(最大)。

[0667] 步骤3:6-(1-(4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

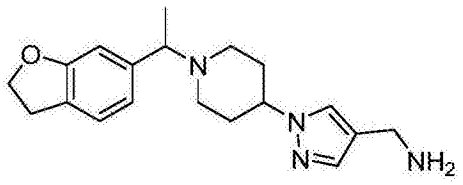
[0668] 在0℃下,向4-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐(0.3g,1.17mmol)在DMF(6mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.5mL,3.52mmol)和中间体1(0.27g,1.41mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物在减压下蒸发,并且用EtOAc(10mL)稀释。将有机层用水(5mL)、盐水溶液(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱法在硅胶(230目至400目)上使用含55%至60%EtOAc的石油醚作为洗脱液来纯化粗产物,得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.01-8.82(m,2H),8.44(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.88(s,1H),4.31-4.07(m,1H),3.86(d,J=6.4Hz,1H),3.10-3.12(m,1H),2.92-2.94(m,1H),2.16-2.18(m,2H),2.03-1.99(m,4H),1.45(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)376.3(M+H),Rt.2.79min,98.0%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.86min,97.1%(最大)。

[0669] 实施例32:1-(1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0670] 

[0671] 向中间体10(2g,7.70mmol)在无水DMF(20mL)中的搅拌溶液加入TEA(3.2mL,23.10mmol)和中间体4(1.54g,8.47mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。在室温下冷却混合物后,蒸发溶剂。将得到的粗混合物用EtOAc(50mL)稀释,并且用水(20mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.33(s,1H),7.85(s,1H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),6.72(s,1H),4.51(t,J=8.8Hz,2H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),4.14-4.10(m,1H),3.46(q,J=6.8Hz,1H),3.14(t,J=8.4Hz,2H),3.03-3.06(m,1H),2.85-2.87(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.98-1.77(m,5H),1.36-1.24(m,6H)。LCMS:(方法A)370.2(M+H),Rt.2.95min,97.6%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.3.05min,97.08%(最大)。

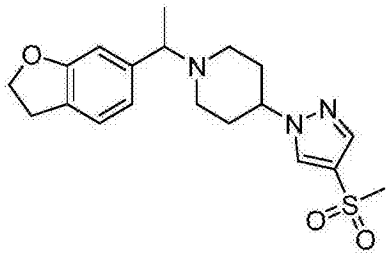
[0672] 实施例33:(1-(1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲胺

[0673] 

[0674] 根据实施例126所述的程序,由实施例28开始合成标题化合物(无色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.57(s,1H),7.30(s,1H),7.14(d,J=7.2Hz,1H),6.75(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.96(br s,1H),3.53(s,2H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),3.03-3.00(m,1H),2.82-2.81(m,1H),2.04-2.03(m,1H),1.96-1.77(m,6H),1.26(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)327.0(M+H),Rt.4.26min,96.2%(最大)。

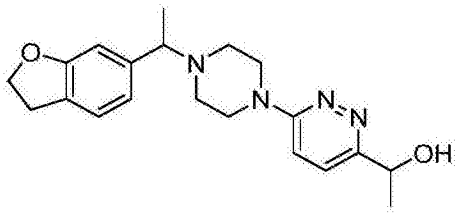
[0675] 实施例34:1-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)-4-(4-(甲基磺酰基)-1H-吡唑-

1-基)哌啶

[0676] 

[0677] 根据实施例12所述的程序,由中间体4和中间体21开始合成标题化合物(淡黄色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.43(s,1H),7.90(s,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.76-6.71(m,2H),4.50-4.48(m,2H),4.16(t,J=10.8Hz,1H),3.46-3.43(m,1H),3.17-3.11(m,5H),3.02(d,J=10.8Hz,1H),2.85(d,J=11.2Hz,1H),2.08-1.83(m,6H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)376.2(M+H),Rt.2.40min,97.18%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.40min,97.83%(最大)。

[0678] 实施例35:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-醇

[0679] 

[0680] 步骤1:3-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-碘哒嗪

[0681] 在室温下,向中间体13(700mg,2.3mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液加入TEA(929mg,9.2mmol)和3-氯-6-碘哒嗪(826mg,3.4mmol),将所得混合物在60℃下加热过夜。通过TLC监测反应的完成。蒸发反应混合物。将得到的粗产物用DCM(15mL)研磨并且过滤。将固体在减压下干燥,得到标题化合物(灰白色固体)。LCMS:(方法A)437.3(M+H),Rt.2.71min,79.38%(最大)。

[0682] 步骤2:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-酮

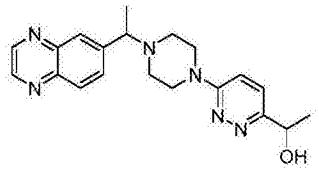
[0683] 根据实施例36的步骤1所述的程序,由3-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-碘哒嗪开始制备标题化合物。通过快速色谱法(洗脱液:含50%EtOAc的石油醚)纯化粗产物,得到标题化合物,将其直接用于下一步骤。(淡棕色油状物)。LCMS:(方法A)353.2(M+H),Rt.2.51min,23.74%(最大)。

[0684] 步骤3:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-醇

[0685] 根据实施例36的步骤2所述的程序,由1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-酮开始制备标题化合物。通过快速色谱法(洗脱液:含6%MeOH的DCM)纯化粗产物,得到标题产物(米黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.42(d,J=9.6Hz,1H),7.22(d,J=9.6Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.77-6.71(m,2H),5.32(d,J=4.8Hz,1H),4.81-4.78(m,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.51-3.35(m,5H),3.12(t,J=8.4Hz,2H),2.66-2.32(m,4H),1.34-1.23(m,6H)。LCMS:(方法A)355.2(M+H),Rt.1.93min,

96.62%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.93min,97.83%(最大)。

[0686] 实施例36:1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-醇

[0687] 

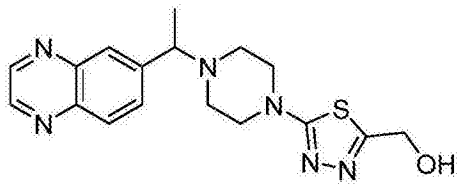
[0688] 步骤1:1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-酮

[0689] 将实施例43(500mg,1.12mmol)在无水甲苯中的搅拌溶液用氮气脱气15分钟。在室温下加入1-乙氧基乙烯基三丁基锡(450mg,1.23mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(80mg,0.12mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将其冷却至室温并且通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩并且加入HCl溶液(50mL,6N)。将混合物在室温下搅拌1小时,并且用$NaHCO_3$饱和溶液中和。将其用DCM(100mL)萃取,将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物(淡棕色固体)。LCMS:(方法A)173.0(M+H),Rt.2.20min,95.3%(最大)。

[0690] 步骤2:1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-醇

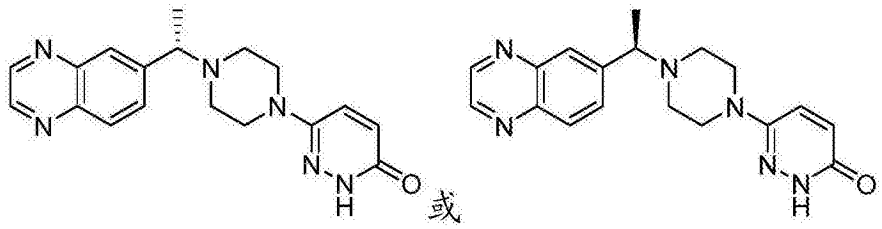
[0691] 在0℃下,向1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3-基)乙-1-酮(100mg,0.21mmol)在无水MeOH(20mL)中的搅拌溶液分批加入硼氢化钠(15mg,0.41mmol,spectrochem),将所得混合物搅拌1小时。将其在真空下浓缩。将得到的残余物溶于DCM(20mL)中,用盐水(5mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过MD Autoprep HPLC(方法D)纯化粗产物,以得到标题化合物(棕色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(dd,J=7.2,1.6Hz,2H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.44(d,J=9.6Hz,1H),7.25(d,J=9.2Hz,1H),5.34(d,J=4.8Hz,1H),4.80(t,J=4.8Hz,1H),3.78(d,J=6.4Hz,1H),3.55-3.51(m,4H),2.64-2.61(m,2H),2.51-2.33(m,2H),1.45(d,J=6.80Hz,3H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)365.2(M+H),Rt.1.43min,99.32%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.46min,98.77%(最大)。

[0692] 实施例37:(5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲醇

[0693] 

[0694] 根据实施例113所述的程序,由实施例120开始合成标题化合物(棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(d,J=6.4Hz,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),4.56(d,J=38.4Hz,2H),3.89-3.75(m,1H),3.50-3.38(m,4H),2.70-2.65(m,2H),2.49-2.42(m,2H),1.43(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)357.2(M+H),Rt.1.50min,99.4%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.52min,99.30%(最大)。

[0695] 实施例38:(S)-6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-3(2H)-酮或(R)-6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)哒嗪-3(2H)-酮

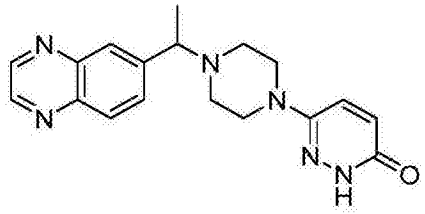
[0696] 

[0697] 使用手性制备型HPLC，通过手性制备型HPLC(方法Q)分离实施例39的外消旋混合物。

[0698] 第一种洗脱化合物对应于实施例38。收率：28％(14.32mg，灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ12.06(s，1H)，8.93(d，J＝6.8Hz，2H)，8.08(d，J＝8.8Hz，1H)，7.99(s，1H)，7.89(d，J＝8.8Hz，1H)，7.45(d，J＝10.4Hz，1H)，6.74(d，J＝10.0Hz，1H)，3.79-3.71(m，1H)，3.18-3.16(m，4H)，2.61-2.59(m，4H)，1.43(d，J＝6.40Hz，3H)。LCMS：(方法A)337.2(M+H)，Rt.1.463min，99.315％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.1.549min，98.517％(最大)。手性HPLC：(方法P)Rt.11.173min，99.708％(最大)。

[0699] 第二种洗脱化合物：收率：28％(14.17mg，灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ12.06(s，1H)，8.93(d，J＝5.6Hz，2H)，8.08(d，J＝8.4Hz，1H)，7.99(s，1H)，7.90(d，J＝7.6Hz，1H)，7.45(d，J＝10.4Hz，1H)，6.74(d，J＝11.2Hz，1H)，3.76-3.74(m，1H)，3.19-3.16(m，4H)，2.60-2.57(m，4H)，1.43(d，J＝7.20Hz，3H)。LCMS：(方法A)337.2(M+H)，Rt.1.462min，99.692％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.1.554min，99.192％(最大)。手性HPLC：(方法P)Rt.17.953min，99.333％(最大)。

[0700] 实施例39：2-氨基-1-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[0701] 

[0702] 步骤1：6-(1-(4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0703] 在室温下，向中间体2(0.4g，1.43mmol，IS00537-008)在THF(8mL，20V)中的搅拌溶液加入TEA(0.598mL，4.3mmol)和3，6-二氯哒嗪(0.427g，2.86mmol)，并且将混合物在70℃下搅拌12小时。将其在真空下蒸发。将水(5mL)加入所得粗混合物中，用EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的EtOAc层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物(黄色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d6)：δ300MHz，DMSO-d6：δ8.94(d，J＝3.6Hz，2H)，8.11-8.08(m，3H)，7.52(dd，J＝2.7，9.6Hz，1H)，7.35(d，J＝9.6Hz，1H)，3.80-3.78(m，1H)，3.58-3.44(m，4H)，2.73-2.59(m，4H)，1.45(d，J＝6.6Hz，3H)。LCMS：(方法A)355.2(M+H)，Rt.1.989min，93.235％(最大)。

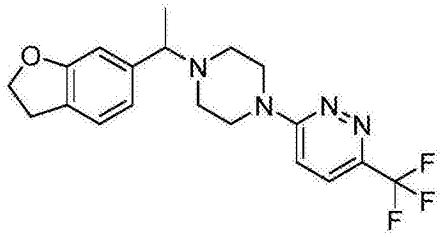
[0704] 步骤2：2-氨基-1-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[0705] 向6-(1-(4-(6-氯哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉在AcOH(2.3mL)中的搅拌溶液加入NaOAc(0.106g，1.29mmol)，并且将混合物在200℃下在微波反应器中搅拌10分钟。将反应混合物在真空下浓缩。加入含10％MeOH的THF(3mL)和KOH(0.072g，1.29mmol)，将混合物回流1小时。蒸发溶剂后，通过快速色谱法纯化粗产物，以得到标题产物(棕色粘稠油状

物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.06(s,1H),8.94(q,J=1.6Hz,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.00(d,J=1.6Hz,1H),7.91(q,J=2.0Hz,1H),7.46(d,J=10.0Hz,1H),6.76(d,J=10.0Hz,1H),3.77-3.76(m,1H),3.19(t,J=5.2Hz,4H),2.56-2.55(m,4H),1.44(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)337.0(M+H),Rt.1.540min,96.804%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.509min,99.272%(最大)。

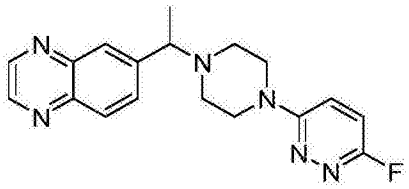
[0706] 实施例40:3-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)哒嗪

[0707] SGN020581-01-00501-018N01:

[0708] 

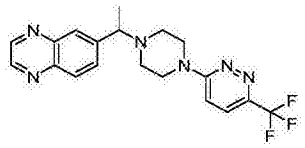
[0709] 在室温下,向中间体13(250mg,0.81mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液加入TEA(330mg,3.26mmol)和3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(224mg,1.2mmol)。将所得混合物在85℃下加热过夜。通过TLC监测反应的完成。蒸发反应混合物。加入水(10mL),用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且蒸发。通过快速色谱法(洗脱液:含2%至3%MeOH的DCM)纯化粗产物,以得到标题产物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.77(d,J=9.6Hz,1H),7.35(d,J=9.6Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.77-6.73(m,2H),4.50(t,J=8.4Hz,2H),3.68(t,J=5.2Hz,4H),3.39-3.32(m,1H),3.13(t,J=8.4Hz,2H),2.44-2.39(m,4H),1.29(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)379.2(M+H),Rt.3.06min,95.18%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.3.12min,98.21%(最大)。

[0710] 实施例41:6-(1-(4-(6-氟哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0711] 

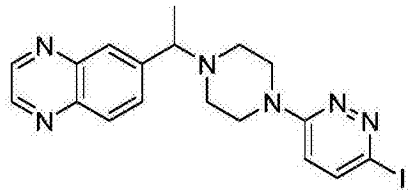
[0712] 在室温下,向中间体2(0.2g,0.8mmol)在无水DMF(5mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.36ml,2.85mmol)和3,6-二氟哒嗪(0.19g,1.90mmol),将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将得到的反应混合物冷却至室温,并且在减压下蒸发DMF。向所得粗产物加入水(20mL),用EtOAc(2×30mL)萃取产物。将有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物(淡棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.12(d,J=8.8Hz,1H),8.05(d,J=1.6Hz,1H),7.92(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),7.06(dd,J=9.6,6.0Hz,1H),7.00(dd,J=7.4,3.2Hz,1H),3.75-3.68(m,1H),3.67-3.56(m,4H),2.76-2.70(m,2H),2.62-2.57(m,2H),1.52(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)339.2(M+H),Rt.1.77min,98.68%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.80min,97.59%(最大)。

[0713] 实施例42:6-(1-(4-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0714] 

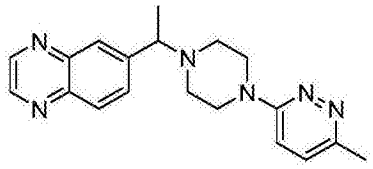
[0715] 在室温下，向中间体2(0.2g,0.8mmol)在无水DMF(5mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.36ml,2.85mmol)和2-氯-5(三氟甲基)哒嗪(0.19g,1.90mmol)，将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将得到的反应混合物冷却至室温，并且在减压下蒸发DMF。向所得粗产物加入水(20mL)，用EtOAc(2×30mL)萃取产物。将有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化该产物，以得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.87(s,2H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),8.06(s,1H),7.94(s,1H),7.47(d,J=9.6Hz,1H),6.90(d,J=9.6Hz,1H),3.80-3.82(m,5H),2.68-2.70(m,1H),1.54-1.52(br s,6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)389.2(M+H),Rt.2.50min,99.68%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.53min,98.79%(最大)。

[0716] 实施例43:6-(1-(4-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0717] 

[0718] 在室温下，向中间体2(0.2g,0.8mmol)在无水DMF(5mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.36ml,2.85mmol)和3-氯-6-碘哒嗪(0.123g,0.99mmol)，将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将得到的反应混合物冷却至室温，并且在减压下蒸发DMF。向所得粗混合物加入水(20mL)，用EtOAc(2×30mL)萃取产物。将所得有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速柱色谱法纯化该粗产物，以得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.86-8.84(m,2H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),8.03(d,J=2.0Hz,1H),7.90(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.45(d,J=9.6Hz,1H),6.60(d,J=9.6Hz,1H),3.65-3.58(m,5H),2.73-2.67(m,2H),2.59-2.54(m,2H),1.51(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)447.0(M+H),Rt.2.13min,99.59%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.16min,98.99%(最大)。

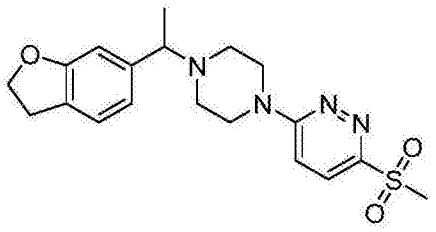
[0719] 实施例44:6-(1-(4-(6-甲基哒嗪-3-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0720] 

[0721] 将实施例43(100mg,0.22mmol)在无水甲苯中的搅拌溶液用氮气脱气15分钟。在室温下加入四甲基锡(79.0mg,0.44mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(14mg,0.02mmol)，将所得混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土过滤。浓缩该滤液，加入HCl水溶液(6N,50mL)。将所得混合物在室温下搅拌1小时，并且用饱和$NaHCO_3$溶液中和。将其用DCM(100mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物(棕色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(d,J=5.2Hz,2H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.02(s,1H),7.92(t,J=6.8Hz,1H),7.26(d,J=9.2Hz,1H),7.17(d,J=9.6Hz,1H),3.88(d,J=15.8Hz,1H),3.50(br s,4H),2.60(br s,4H),2.41(s,3H),1.45(d,J=5.60Hz,3H)。LCMS:(方法A)335.2(M+H),Rt.1.43min,96.15%(最大)。

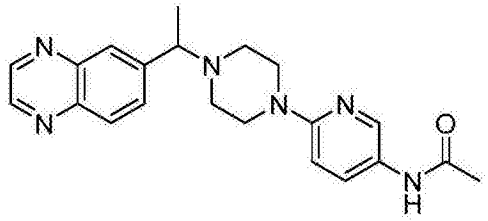
HPLC:(方法A)Rt.1.42min,96.07%(最大)。

[0722] 实施例45:3-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-(甲基磺酰基)哒嗪

[0723] 

[0724] 在室温下,向中间体13(150mg,0.49mmol)、TEA(198mg,1.96mmol)在MeCN(5mL)中的搅拌溶液加入3-氯-6-(甲基磺酰基)哒嗪(142mg,0.73mmol),将得到的混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应的完成。蒸发反应物质。加入水(10mL),并且用EtOAc(2×30mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水溶液(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且蒸发。通过快速色谱法(洗脱液:含75%EtOAc的石油醚)纯化粗产物,并且通过MD Autoprep HPLC(方法C)进一步纯化,得到标题产物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ7.81(d,J=9.6Hz,1H),7.36(d,J=9.6Hz,1H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),6.72(s,1H),4.50(t,J=8.4Hz,2H),3.72-3.70(m,4H),3.39-3.38(m,1H),3.28(s,3H),3.13(t,J=9.2Hz,2H),2.44-2.32(m,4H),1.29(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)389.2(M+H),Rt.2.35min,97.79%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.37min,97.46%(最大)。

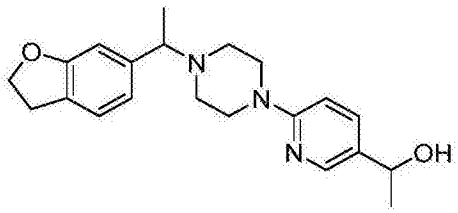
[0725] 实施例46:N-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺

[0726] 

[0727] 根据实施例40所述的程序,由中间体2和N-(6-溴吡啶-2-基)乙酰胺开始合成标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.89(s,1H),8.94(d,J=2.0Hz,1H),8.93(d,J=1.6Hz,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.32(s,1H),6.44(d,J=8.0Hz,1H),3.77-3.72(m,1H),3.51-3.45(m,4H),2.58-2.53(m,2H),2.49-2.44(m,2H),2.04(s,3H),1.44(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)377.2(M+H),Rt.1.998min,95.756%(最大)。

[0728] HPLC:(方法A)Rt.2.057min,95.464%(最大)。

[0729] 实施例47:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇

[0730] 

[0731] 步骤1:1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪

[0732] 在室温下,向2-氯-5-溴吡啶(5.4g,19.7mmol)在无水DMF(25mL)中的搅拌溶液加入TEA(11.6mL,77.5mmol)和中间体13(3g,16.4mmol),并且将混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空下蒸发,将所得粗产物溶于EtOAc(100mL),用水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.13(d,J=2.4Hz,1H),7.64(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),7.15-7.11(m,1H),6.78-6.71(m,3H),4.52-4.48(m,3H),3.43-3.41(m,4H),3.17-3.11(m,2H),2.46-2.43(m,2H),2.38-2.32(m,2H),1.28-1.25(m,3H)。LCMS:(方法A)388.0(M+H),Rt.2.34min,90.08%(最大)。

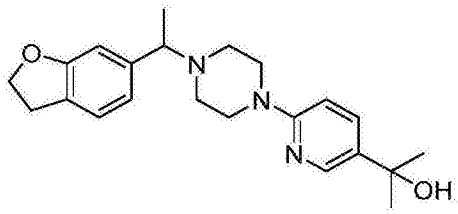
[0733] 步骤2:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙-1-酮

[0734] 根据实施例36的步骤1所述的程序,由1-(5-溴吡啶-2-基)-4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪(0.8g,2.00mmol)开始制备标题化合物。通过快速色谱法纯化得到的粗产物,得到标题化合物。收率:53%(0.5g,黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.69(s,1H),7.94(d,J=9.2Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.83(d,J=8.8Hz,1H),6.76(d,J=7.2Hz,1H),6.72(s,1H),4.53-4.48(m,3H),3.65-3.64(m,4H),3.16-3.11(m,2H),2.51-2.50(m,4H),2.40(s,3H),1.31(d,J=9.20Hz,3H)。LCMS:(方法A)352.0(M+H),Rt.2.00min,98.60%(最大)。

[0735] 步骤3:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇

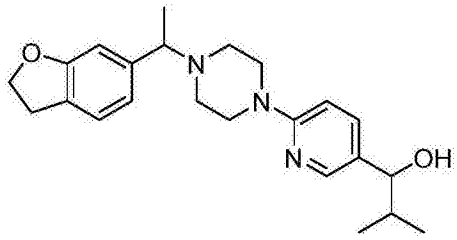
[0736] 根据实施例36的步骤2所述的程序,由含1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙-1-酮(0.1g,0.27mmol)的无水MeOH(5mL)开始合成标题化合物。通过MD Autoprep HPLC(方法C)纯化粗产物,以得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.02(s,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.76-6.71(m,3H),4.99(d,J=3.6Hz,1H),4.52-4.47(m,3H),3.40-3.38(m,5H),3.15-3.11(m,2H),2.37-2.36(m,4H),1.27(dd,J=6.2,2.8Hz,6H)。LCMS:(方法B)354.0(M+H),Rt.5.06min,97.55%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.98min,98.32%(最大)。

[0737] 实施例48:2-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[0738] 

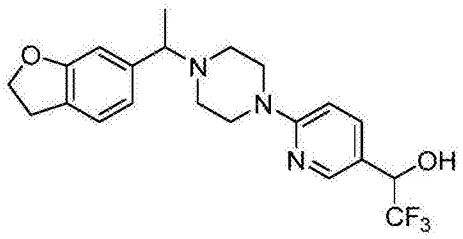
[0739] 根据实施例85所述的程序,由实施例62(0.3g,0.39mmol)开始合成标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.17(s,1H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),7.15(d,J=6.8Hz,1H),6.78-6.70(m,3H),4.92(s,1H),4.51(t,J=8.0Hz,2H),3.39-3.34(m,5H),3.14(t,J=8.4Hz,2H),2.39-2.38(m,4H),1.39(s,6H),1.28(d,J=5.60Hz,3H)。LCMS:(方法B)368.0(M+H),Rt.5.28min,98.92%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.07min,98.89%(最大)。

[0740] 实施例49:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2-甲基丙-1-醇

[0741] 

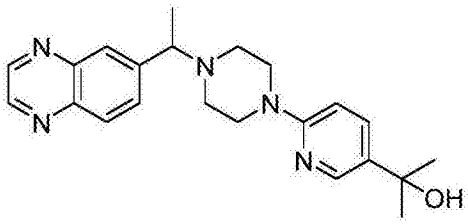
[0742] 根据实施例12所述的程序,由中间体4和中间体18开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.96(s,1H),7.43(dd,J=8.80,2.00Hz,1H),7.15(d,J=7.60Hz,1H),6.78-6.72(m,3H),4.96(d,J=4.00Hz,1H),4.51(t,J=8.80Hz,2H),4.10(t,J=4.40Hz,1H),3.49-3.36(m,4H),3.14(t,J=8.80Hz,2H),2.47-2.46(m,2H),2.39-2.34(m,2H),1.79-1.74(m,1H),1.28(d,J=6.80Hz,3H),0.87(d,J=6.80Hz,3H),0.70(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)382.3(M+H),Rt.2.33min,98.4%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.38min,99.4%(最大)。

[0743] 实施例50:1-(6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇

[0744] 

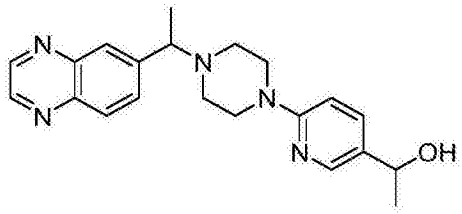
[0745] 根据实施例87所述的程序,由实施例62开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.13(s,1H),7.57(d,J=8.80Hz,1H),7.14(d,J=7.60Hz,1H),6.81-6.74(m,2H),6.71-6.67(m,2H),5.02(s,1H),4.49(t,J=8.80Hz,2H),3.52-3.40(m,5H),3.13(t,J=8.40Hz,2H),2.46-2.33(m,4H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)408.0(M+H),Rt.2.73min,94.3%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.67min,97.8%(最大)。

[0746] 实施例51:2-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙-2-醇

[0747] 

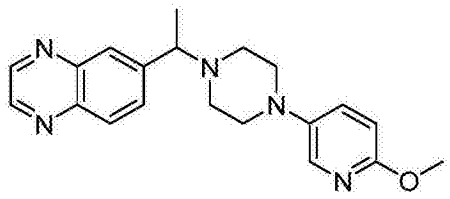
[0748] 根据实施例85所述的程序,由实施例66开始合成标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(d,J=5.2Hz,2H),8.16(s,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,1H),7.57(t,J=6.8Hz,1H),6.71(d,J=9.2Hz,1H),4.89(d,J=6.0Hz,1H),3.74(d,J=6.8Hz,1H),3.42(br s,4H),2.50(br s,4H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),1.37(s,6H)。LCMS:(方法A)378.3(M+H),Rt.1.651min,98.83%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.1.644min,98.54%(最大)。

[0749] 实施例52:1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇

[0750] 

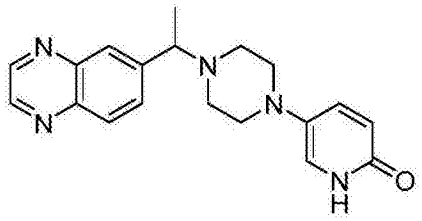
[0751] 根据实施例84所述的程序，由中间体1和中间体16开始合成标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94-8.93(m,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.01(d,J=9.6Hz,2H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),6.74(d,J=8.8Hz,1H),4.99(d,J=4.0Hz,1H),4.62-4.59(m,1H),3.75-3.73(m,1H),3.43-3.39(m,4H),2.60-2.57(m,2H),2.45-2.44(m,2H),1.43(d,J=6.40Hz,3H),1.28(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法B)364.0(M+H),Rt.4.16min,98.12%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.54min,99.11%(最大)。

[0752] 实施例53:6-(1-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0753] 

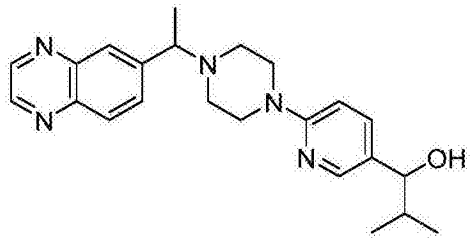
[0754] 根据实施例12所述的程序，由中间体1和1-(5-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪开始合成标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(q,J=1.6Hz,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.91(q,J=1.6Hz,1H),7.74(d,J=3.2Hz,1H),7.40(q,J=2.8Hz,1H),6.68(d,J=8.8Hz,1H),3.75(s,4H),3.08-3.03(m,4H),2.66-2.61(m,4H),1.44(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)350.0(M+H),Rt.1.908min,97.686%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.856min,98.999%(最大)。

[0755] 实施例54:5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2(1H)-酮

[0756] 

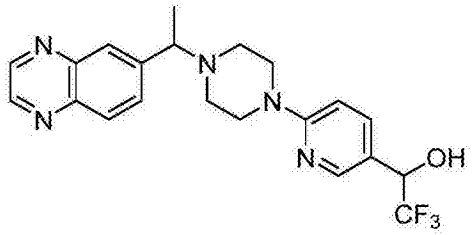
[0757] 向实施例53(0.04g,0.114mmol)在冷却至0℃的DCM(0.4mL)中的搅拌溶液加入含BBr_3的DCM(1M)(0.24mL,0.228mmol)，将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物冷却至0℃并且用饱和$NaHCO_3$溶液(1mL)淬灭，用DCM(2×10mL)萃取，用盐水(2mL)洗涤并且经Na_2SO_4干燥。通过快速色谱法(洗脱液:含10%MeOH的DCM)纯化所得的粗产物，以得到标题化合物(深色蓬松的固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.16(s,1H),8.93(d,J=6.8Hz,2H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,1H),7.38(q,J=3.2Hz,1H),6.70(s,1H),6.27(d,J=9.6Hz,1H),3.75-3.73(m,1H),2.88-2.81(m,4H),2.62-2.56(m,4H),1.42(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)336.2(M+H),Rt.1.555min,97.205%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.523min,99.129%(最大)。

[0758] 实施例55:2-甲基-1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)丙-1-醇

[0759] 

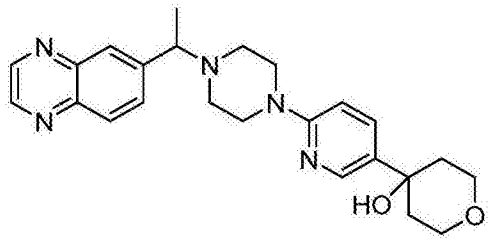
[0760] 根据实施例12所述的程序，由中间体1和中间体18开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(dd,J=7.20,2.00Hz,2H),8.09(d,J=8.40Hz,1H),8.01(d,J=1.20Hz,1H),7.93(d,J=2.00Hz,1H),7.91(d,J=1.60Hz,1H),7.43(dd,J=8.80,2.40Hz,1H),6.75(d,J=8.80Hz,1H),4.96(d,J=4.40Hz,1H),4.11-4.09(m,1H),3.76-3.74(m,1H),3.52-3.38(m,4H),2.59-2.57(m,2H),2.48-2.45(m,2H),1.78-1.73(m,1H),1.44(d,J=6.80Hz,3H),0.86(d,J=6.80Hz,3H),0.69(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)392.3(M+H),Rt.1.93min,99.2%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.97min,99.6%(最大)。

[0761] 实施例56:2,2,2-三氟-1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇

[0762] 

[0763] 根据实施例87所述的程序，由实施例66开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94-8.93(m,2H),8.14(s,1H),8.09(d,J=8.40Hz,1H),8.01(s,1H),7.93(d,J=8.80Hz,1H),7.58(d,J=8.80Hz,1H),6.82(d,J=8.80Hz,1H),6.69(d,J=5.60Hz,1H),5.03(t,J=6.40Hz,1H),3.77-3.75(m,1H),3.54-3.45(m,4H),2.60-2.59(m,4H),1.44(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)418.2(M+H),Rt.2.12min,99.3%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.16min,99.3%(最大)。

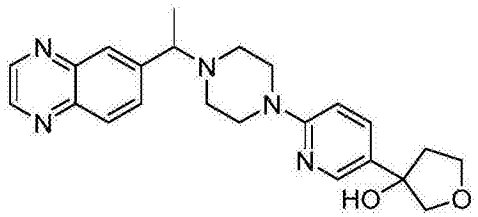
[0764] 实施例57:4-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[0765] 

[0766] 在室温下，向中间体24(125mg,0.58mmol)、中间体2(212mg,0.76mmol)和叔丁醇钠(432mg,1.46mmol)在1,4二噁烷(4mL)中的脱气溶液加入$Pd_2(dba)_3$(27mg,0.03mmol)和BINAP(36mg,0.05mmol)。将反应混合物密封并且加热至100℃过夜。然后将其通过硅藻土过滤并且浓缩。加入水(4mL)，用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法(洗脱液：含5%至6%MeOH的DCM)纯化粗产物。在Et_2O中研磨并且过滤后，分离标题产物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(d,J=5.2Hz,2H),8.18(s,

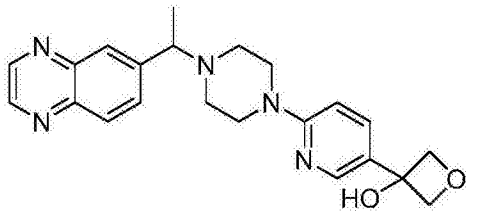
1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.62-7.50(m,1H),6.74(d,J=9.2Hz,1H),4.92(s,1H),3.77-3.71(m,3H),3.70-3.65(m,2H),3.50-3.39(m,4H),2.63-2.52(m,4H),1.91-1.87(m,2H),1.53-1.50(m,2H),1.43(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)420.2(M+H),Rt.1.62min,95.40%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.59min,98.75%(最大)。

[0767] 实施例58:3-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)四氢呋喃-3-醇

[0768] 

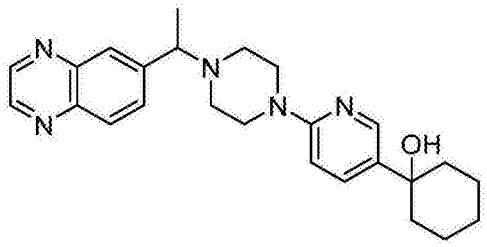
[0769] 根据实施例57所述的程序,由中间体2和中间体25开始合成标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(dd,J=6.4,2.6Hz,2H),8.18(d,J=2.0Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.56(dd,J=8.8,5.6Hz,1H),6.75(d,J=8.8Hz,1H),3.98-3.92(m,2H),3.80-3.71(m,2H),3.64(d,J=8.8Hz,1H),3.50-3.37(m,4H),2.59-2.55(m,2H),2.47-2.39(m,3H),2.19-2.13(m,1H),2.08-2.04(m,1H),1.4(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)406.2(M+H),Rt.1.55min,99.00%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.53min,99.39%(最大)。

[0770] 实施例59:3-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇

[0771] 

[0772] 根据实施例57所述的程序,由中间体2和中间体26开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94-8.82(m,2H),8.26(d,J=2.4Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,1H),7.68-7.65(m,1H),6.81(d,J=9.2Hz,1H),6.22(d,J=2.0Hz,1H),4.70-4.64(m,4H),3.80-3.70(m,1H),3.58-3.40(m,4H),2.64-2.57(m,2H),2.49-2.43(m,2H),1.43(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)392.2(M+H),Rt.1.51min,98.29%(最大)。HPLC:(方法A)Rt1.49min,98.37%(最大)。

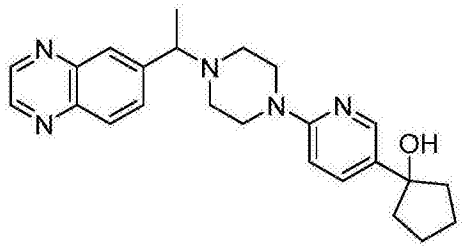
[0773] 实施例60:1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)环己-1-醇:

[0774] 

[0775] 根据实施例57所述的程序,由中间体2和中间体27开始合成标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(dd,J=7.2,1.6Hz,2H),8.18(d,J=2.4Hz,1H),8.09

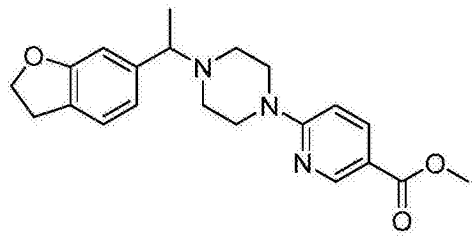
(d,J=8.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.93-7.91(m,1H),7.58(d,,J=2.4,8.8Hz,1H),6.72(d,J=8.8Hz,1H),4.59(s,1H),3.76-3.74(m,1H),3.48-3.43(m,4H),2.60-2.56(m,2H),2.46-2.43(m,2H),1.69-1.66(m,3H),1.63-1.60(m,4H),1.45-1.43(m,5H),1.30-1.20(m,1H)。LCMS:(方法A)418.2(M+H),Rt.2.18min,98.2%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.16min,98.9%(最大)。

[0776] 实施例61:1-(6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)环戊-1-醇

[0777] 

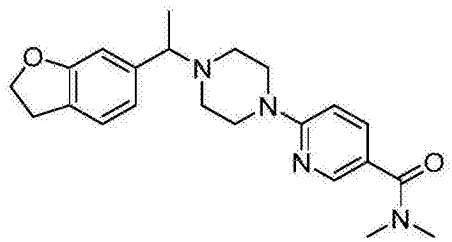
[0778] 根据实施例57所述的程序,由中间体2和中间体30开始合成标题化合物(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(dd,J=1.6,7.0Hz,2H),8.18(d,J=2.0Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.92(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.57(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),6.73(d,J=8.8Hz,1H),4.68(s,1H),3.76-3.74(m,1H),3.45-3.44(m,4H),2.61-2.58(m,2H),2.45-2.43(m,2H),1.83-1.80(m,6H),1.77-1.68(m,2H),1.44(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)404.2(M+H),Rt.1.9min,98.6%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.8min,99.44%(最大)。

[0779] 实施例62:6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)烟酸甲酯

[0780] 

[0781] 根据实施例66所述的程序,用中间体4代替中间体1合成标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.61(d,J=2.4Hz,1H),7.91(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.82(d,J=9.2Hz,1H),6.76-6.71(m,2H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.77(s,3H),3.62-3.61(m,4H),3.37-3.32(m,1H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.46-2.33(m,4H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)368.3(M+H),Rt.2.83min,99.73%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.89min,99.60%(最大)。

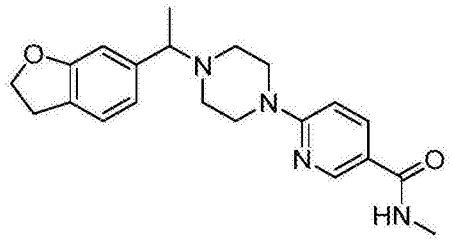
[0782] 实施例63:6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基烟酰胺

[0783] 

[0784] 在室温下,向实施例65(250mg,0.7mmol)在DMF(3mL)中的搅拌溶液加入HATU

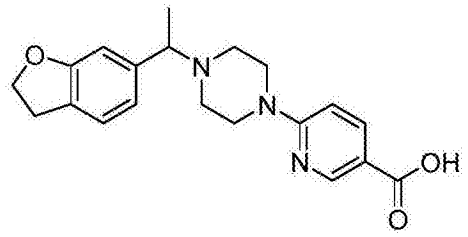
(322mg,0.84mmol)。将混合物冷却至0℃并且加入二甲胺在THF中的溶液(1.75mL,3.5mmol,2M)和DIPEA(271mg,2.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应的完成。蒸发反应混合物。将得到的粗混合物溶于EtOAc(40mL)中,用水(5mL)、10%$NaHCO_3$(5mL)溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥并且蒸发。通过快速色谱法(含3%至4%MeOH的DCM作为洗脱液)纯化粗产物,并且通过MD Autoprep HPLC(方法C)进一步纯化,以得到标题产物(米黄色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.20-8.17(m,1H),7.57(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.14(d,J=7.2Hz,1H),6.78-6.71(m,3H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.52-3.51(m,4H),3.16-3.10(m,3H),2.95(s,6H),2.39-2.32(m,4H),1.27(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)381.2(M+H),Rt.2.24min,97.05%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.28min,99.83%(最大)。

[0785] 实施例64:6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基烟酰胺

[0786] 

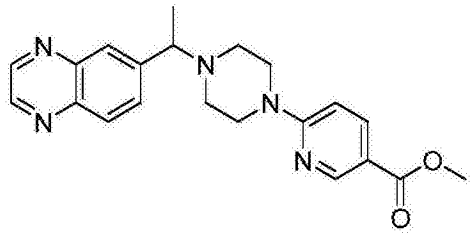
[0787] 根据实施例63所遵循的方案合成实施例64,用甲胺的THF溶液(1.75mL,3.5mmol,2M)代替二甲胺。通过快速色谱法(含2%MeOH的DCM作为洗脱液)纯化粗产物,以得到标题化合物(淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.54(d,J=2.4Hz,1H),8.17(d,J=4.4Hz,1H),7.89(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.79-6.71(m,3H),4.50(t,J=8.4Hz,2H),3.55-3.35(m,4H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.73(d,J=4.4Hz,3H),2.55-2.34(m,4H),1.28(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)367.3(M+H),Rt.2.14min,98.04%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.16min,96.78%(最大)。

[0788] 实施例65:6-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)烟酸

[0789] 

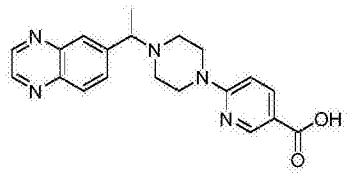
[0790] 在室温下,向实施例62(750mg,2.0mmol)在THF:H_2O混合物(9:1,5mL)中的搅拌溶液加入LiOH(128mg,3.06mmol),并且将所得混合物加热至55℃过夜。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物用柠檬酸中和,并且在45℃下减压蒸发。将残余物溶于含10%MeOH的DCM(50mL)中,过滤并且在减压下蒸发。通过MD Autoprep HPLC(方法B)纯化得到的粗产物,以得到标题产物。收率:83%(600mg,淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.50(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.77-6.71(m,2H),6.60(d,J=8.4Hz,1H),4.49(t,J=8.4Hz,2H),3.43-3.37(m,4H),3.32-3.31(m,1H),3.13(t,J=8.4Hz,2H),2.45-2.33(m,4H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)354.2(M+H),Rt.2.30min,99.16%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.33min,99.61%(最大)。

[0791] 实施例66:6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)烟酸甲酯

[0792] 

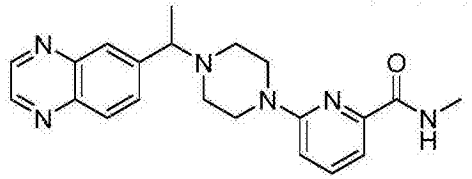
[0793] 向中间体9(5.35g,20.76mmol)在无水DMF(55mL)中的搅拌溶液加入TEA(14.46mL,103.81mmol)和中间体1(4g,20.76mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将得到的反应混合物冷却至室温,并且在减压下蒸发溶剂。将粗产物溶于EtOAc(200mL)中,并且用水(40mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化产物,以得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(dd,J=6.8,1.6Hz,2H),8.62(s,1H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J=11.6Hz,2H),6.84(d,J=8.8Hz,1H),3.79(br s,1H),3.78(s,3H),3.65(br s,4H),2.61-2.56(m,2H),2.51-2.43(m,2H),1.45(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)378.3(M+H),Rt.2.24min,99.68%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.2.30min,99.34%(最大)。

[0794] 实施例67:6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)烟酸

[0795] 

[0796] 在室温下,向实施例66(1.2g,3.179mmol)在THF(12mL)、MeOH(6mL)和水(2mL)中的搅拌溶液加入LiOH-H_2O(0.2g,4.768mmol),并且将所得混合物在相同温度下搅拌14小时。将反应混合物在真空下蒸发,将所得粗混合物用1.5N HCl溶液酸化至pH=4。将其用含10%甲醇的DCM(30mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化得到的粗产物,以得到标题化合物。收率:51%(600mg,灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,MEOD):δ8.98(s,2H),8.75(d,J=2.0Hz,1H),8.31-8.27(m,2H),8.11(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),8.02(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),4.80(q,J=6.8Hz,1H),4.57-0.00(m,8H),1.94(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)364.2(M+H),Rt.1.74min,99.73%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.1.75min,99.87%(最大)。

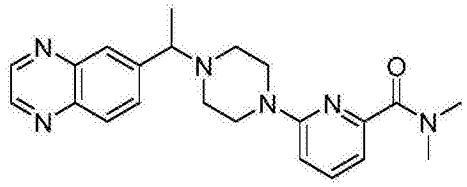
[0797] 实施例68:N-甲基-6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺

[0798] 

[0799] 向中间体2(0.6g,1.91mmol)在无水1,4-二噁烷(10mL)中的溶液加入碳酸铯(1.9g,5.88mmol),然后加入6-氯-N-甲基吡啶酰胺(0.25g,1.47mmol,ABCR)。将氮气充入溶液中持续20分钟,加入$Pd(OAc)_2$(0.016g,0.07mmol)和2-2'-双(二苯基膦基)-1-1'-联萘(0.091g,0.14mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌12小时。将得到的反应混合物通过硅藻土过滤并且在真空下蒸发。加入水(5mL),并且用EtOAc(50mL)萃取混合物。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且蒸发。通过柱色谱法纯化得到的粗产物(棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-

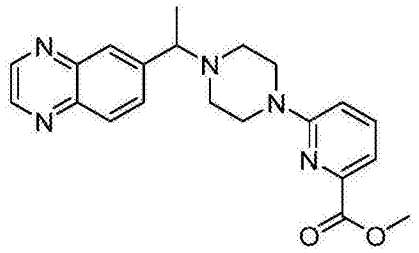
d_6):δ8.94-8.92(m,2H),8.41(d,J=4.0Hz,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.94-7.94(m,1H),7.63(t,J=8.4Hz,1H),7.25-7.23(m,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),3.79-3.77(m,1H),3.58-3.58(m,4H),2.77(d,J=4.80Hz,3H),2.59-2.58(m,2H),2.49-2.45(m,2H),1.45(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)377.2(M+H),Rt.2.14min,95.23%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.07min,96.75%(最大)。

[0800] 实施例69:N,N-二甲基-6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺

[0801] 

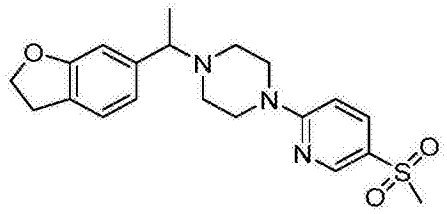
[0802] 根据实施例68所述的程序,由中间体2和6-氯-N,N-二甲基吡啶酰胺开始合成标题化合物。通过MD Autoprep HPLC(方法C)纯化所得的粗产物(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(d,J=5.2Hz,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.60(t,J=8.0Hz,1H),6.84(d,J=8.4Hz,1H),6.75(d,J=7.2Hz,1H),3.78-3.76(m,1H),3.50-3.49(m,4H),2.95-2.92(m,6H),2.60(t,J=5.20Hz,2H),2.46-2.45(m,2H),1.45(d,J=6.40Hz,3H),.LCMS:(方法A)391.2(M+H),Rt.99.57min,98.20%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.06min,99.57%(最大)。

[0803] 实施例70:6-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯

[0804] 

[0805] 根据实施例40所述的程序,由中间体2和6-氯吡啶甲酸甲酯开始合成标题化合物。通过快速色谱法(洗脱液:含2.3%MeOH的DCM)纯化粗产物,以得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(d,J=5.2Hz,2H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.93(d,8.2Hz,1H),7.66(t,J=8.4Hz,1H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,1H),3.81-3.75(m,4H),3.60-3.40(m,4H),2.68-2.51(m,2H),2.39-2.33(m,2H),1.45(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)378.2(M+H),Rt.2.46min,97.78%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.38min,97.32%(最大)。

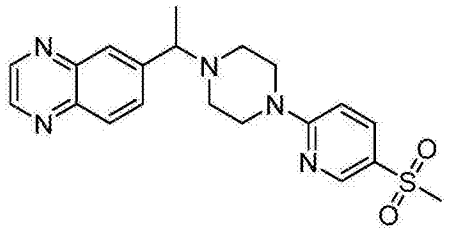
[0806] 实施例71:1-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)-4-(1-(2,3,3a,7a-四氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪

[0807] 

[0808] 根据实施例40所述的程序,由中间体13和2-氯-5-(甲基磺酰基)-吡啶开始合成标题化合物(淡白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.47(d,J=2.4Hz,1H),7.86(dd,J=

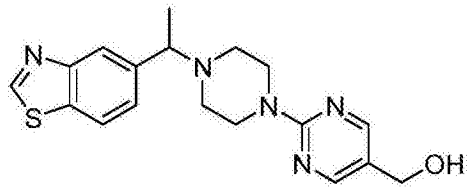
9.2,2.4Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.91(d,J=9.2Hz,1H),6.77-6.72(m,2H),4.51(t,J=8.8Hz,2H),3.64(t,J=4.8Hz,4H),3.38(d,J=6.8Hz,1H),3.18-3.11(m,5H),2.47-2.35(m,4H),1.29(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)388.0(M+H),Rt.2.63min,97.77%(最大)。HPLC:(方法A)Rt2.61min,99.72%(最大)。

[0809] 实施例72:6-(1-(4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0810] 

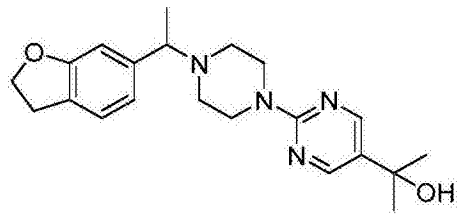
[0811] 根据对实施例40所述的程序,由中间体2和2-氯-5-(甲基磺酰基)-吡啶开始合成标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(dd,J=6.8,1.6Hz,2H),8.46(d,J=2.8Hz,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.91(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.85(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),3.78(d,J=6.8Hz,1H),3.67(s,4H),3.13(s,3H),2.67-2.55(m,2H),2.46-2.32(m,2H),1.44(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)398.0(M+H),Rt.2.04min,98.07%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.01min,99.13%(最大)。

[0812] 实施例73:(2-(4-(1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)甲醇

[0813] 

[0814] 根据实施例98和实施例75所述的程序,由中间体3和中间体12开始合成标题化合物(棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.37(s,1H),8.26(s,2H),8.11(d,J=8.40Hz,1H),8.01(s,1H),7.49(d,J=8.40Hz,1H),5.03(t,J=5.20Hz,1H),4.29(d,J=5.60Hz,2H),3.71-3.68(m,4H),3.66-3.63(m,1H),2.46-2.38(m,4H),1.39(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)356.3(M+1),Rt.1.97min,97.5%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.07min,98.2%(最大)。

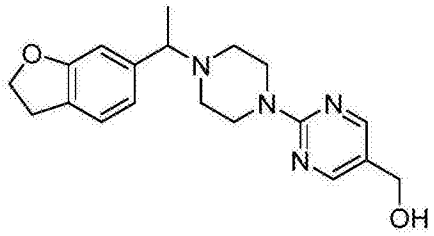
[0815] 实施例74:2-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙-2-醇

[0816] 

[0817] 根据实施例85所述的程序,由实施例98(0.2g,0.54mmol)开始合成标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物(淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.38(s,2H),7.13(d,J=7.2Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.70(s,1H),5.04(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.64-3.63(m,5H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.44-2.42(m,4H),1.38(s,6H),1.25(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)369.2(M+H),Rt.2.52min,98.68%(最大)。HPLC:

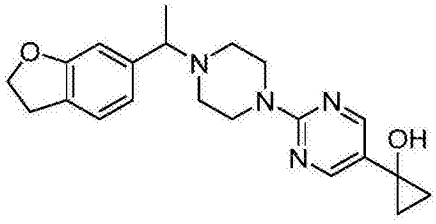
(方法A)Rt.2.59min,99.01%(最大)。

[0818] 实施例75:(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)甲醇

[0819] 

[0820] 向实施例98(0.1g,0.27mmol)在冷却至-10℃的无水THF(4mL)中的搅拌溶液滴加氢化铝锂(0.17mL,0.35mmol,2M在THF中,SymaxFine Chemicals),将反应混合物在相同温度下搅拌10分钟。将得到的反应混合物用NH_4Cl饱和溶液(3mL)淬灭,并且用EtOAc(20mL)萃取。将有机层用盐水(4mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化所得粗产物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.26(s,2H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),6.73(d,J=7.2Hz,1H),6.70(s,1H),5.02(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),4.27(d,J=5.2Hz,2H),3.66(t,J=4.4Hz,4H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.44-2.43(m,4H),1.26(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)341.1(M+H),Rt.2.22min,99.42%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.24min,99.45%(最大)。

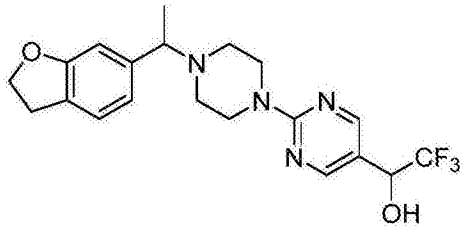
[0821] 实施例76:1-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)环丙-1-醇

[0822] 

[0823] 向实施例98(200mg,0.5mmol)在THF(3mL)中的搅拌溶液加入异丙醇钛(78mg,0.27mmol)。然后,在20℃下,缓慢加入含乙基溴化镁的乙醚(0.54mL,1.6mmol,3M)时间持续1小时,并且将混合物在相同温度下搅拌3小时。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物用饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭,将产物用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法(洗脱液:含3%至5%MeOH的DCM)纯化所得的粗产物,并且通过制备型HPLC(方法B)进一步纯化,以得到标题化合物(淡黄色固体)。

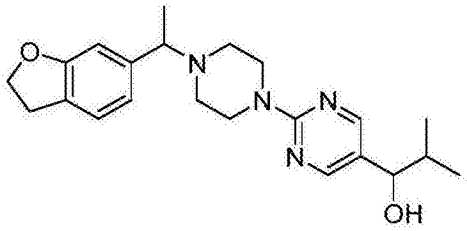
[0824] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.24(s,2H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),6.76(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),6.72(s,1H),5.91(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.67-3.65(m,4H),3.35-3.34(m,1H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.45-2.32(m,4H),1.28(d,J=6.4Hz,3H),0.99-0.96(m,2H),0.87-0.84(m,2H)。LCMS:(方法A)367.3(M+H),Rt.2.55min,99.03%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.60min,98.90%(最大)。

[0825] 实施例77:1-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇

[0826] 

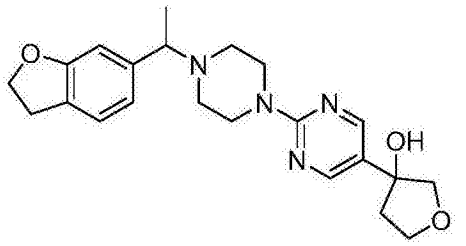
[0827] 根据实施例87所述的程序，由实施例75开始合成标题化合物(淡绿色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.37(s,2H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.84(d,J=5.6Hz,1H),6.76-6.71(m,2H),5.07(t,J=6.8Hz,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.71-3.69(m,4H),3.37-3.31(m,1H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.44-2.32(m,4H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)409.2(M+H),Rt.3.04min,97.18%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 3.15min,99.10%(最大)。

[0828] 实施例78:1-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-2-甲基丙-1-醇

[0829] 

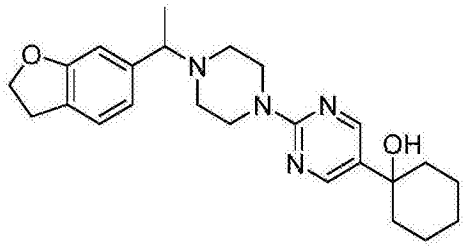
[0830] 根据实施例12所述的程序，由中间体4和中间体20开始合成标题化合物(淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ8.22(s,2H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.76-6.71(m,2H),5.08(d,J=4.4Hz,1H),4.49(t,J=8.4Hz,2H),4.12-4.09(m,1H),3.67-3.65(m,4H),3.32-3.31(m,1H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.45-2.32(m,4H),1.80-1.78(m,1H),1.27(d,J=6.40Hz,3H),0.85(d,J=6.40Hz,3H),0.71(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)383.3(M+H),Rt.2.93min,99.74%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 3.01min,99.32%(最大)。

[0831] 实施例79:3-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)四氢呋喃-3-醇

[0832] 

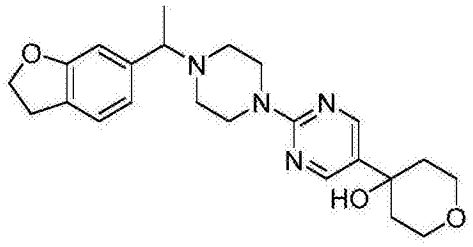
[0833] 根据实施例40所述的程序，由中间体13和中间体28开始合成标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ8.40(s,2H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),5.39(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.95-3.94(m,2H),3.77-3.75(m,1H),3.68-3.67(m,4H),3.16-3.15(m,2H),2.44-2.43(m,2H),2.34-2.33(m,2H),2.21-2.01(m,4H),1.27(d,J=6.80Hz,2H)。LCMS:(方法A)397.2(M+H),Rt.2.331min,97.394%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.375min,96.579%(最大)。

[0834] 实施例80:1-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)环己-1-醇

[0835] 

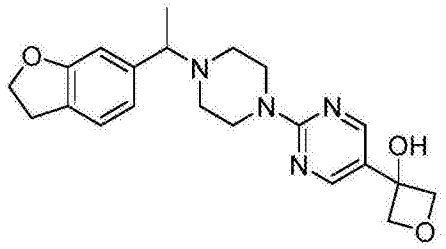
[0836] 根据实施例40所述的程序，由中间体13和中间体22开始合成标题化合物(棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.40(s,2H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.76(d,J=7.2Hz,1H),6.72(s,1H),4.74(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.66(t,J=4.8Hz,4H),3.34(s,1H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.44-2.43(m,2H),2.34(q,J=4.80Hz,2H),1.67-1.64(m,7H),1.46-1.43(m,2H),1.28(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)409.2(M+H),Rt.3.185min,99.358%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.3.253min,99.334%(最大)。

[0837] 实施例81:4-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[0838] 

[0839] 根据实施例40所述的程序，由中间体13和中间体23开始合成标题化合物。通过MD Autoprep HPLC(方法B)纯化粗产物，以得到标题化合物(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.40(d,J=6.4Hz,2H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.76-6.71(m,2H),5.06(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.74-3.65(m,8H),3.34-3.31(m,1H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.43-2.39(m,2H),2.34-2.31(m,2H),1.90-1.89(m,2H),1.56-1.53(m,2H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)411.2(M+H),Rt.2.38min,98.92%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.43min,98.50%(最大)。

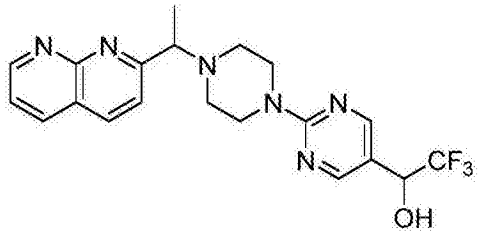
[0840] 实施例82:3-(2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氧杂环丁-3-醇

[0841] 

[0842] 根据实施例40所述的程序，由中间体13和中间体34开始合成标题化合物。通过柱色谱法(洗脱液:含3%MeOH的DCM)纯化所得的粗产物，以得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.49(s,2H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),6.72(s,1H),6.35(s,1H),4.70(s,4H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.70(t,J=4.8Hz,4H),3.36-0.00(m,1H),3.13(t,J=8.4Hz,2H),2.45-2.44(m,2H),2.37-2.36(m,2H),1.28(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)383.3(M+H),Rt.2.317min,98.76%(最大)。HPLC:(方法A)

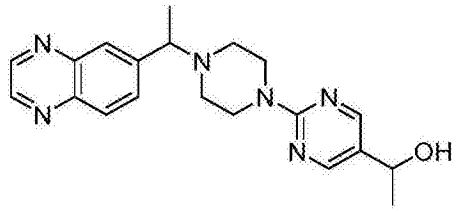
Rt.2.334min,99.04%(最大)。

[0843] 实施例83:1-(2-(4-(1-(1,8-萘啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇

[0844] 

[0845] 根据实施例87所述的程序,由中间体29开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.05-9.04(m,1H),8.44(d,J=8.8Hz,2H),8.38(s,2H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.62-7.59(m,1H),6.84(d,J=6.0Hz,1H),5.09-5.06(m,1H),3.89-3.87(m,1H),3.75-3.74(m,4H),2.67-2.57(m,2H),2.50-2.32(m,2H),1.43(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)419.2(M+H),Rt.2.25min,96.08%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.27min,97.02%(最大)。

[0846] 实施例84:1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙-1-醇

[0847] 

[0848] 步骤1:6-(1-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0849] 在室温下,向中间体14(2.5g,8.99mmol)在无水DMF(25mL)中的搅拌溶液加入TEA(4.9mL,35.9mmol)和中间体1(2.6g,13.4mmol)。将所得混合物在80℃下加热过夜。将其在真空下浓缩,将所得粗混合物溶于EtOAc(100mL),用水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,得到标题化合物(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.92(d,J=5.6Hz,2H),8.30(s,2H),8.19(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),3.69-3.67(m,5H),2.77-2.75(m,4H),1.42(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)401.2(M+H),Rt.2.60min,70.09%(最大)。

[0850] 步骤2:1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙-1-酮

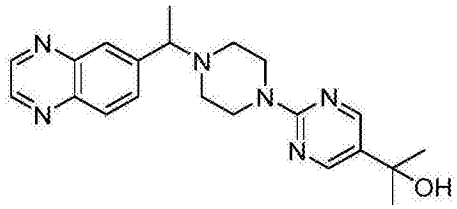
[0851] 根据实施例36的步骤1所述的程序,由6-(1-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉(0.8g,2.00mmol)开始制备标题化合物。通过快速色谱法纯化所得的粗产物,得到标题化合物(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(d,J=5.2Hz,2H),8.83(s,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),3.88-3.86(m,5H),2.57-2.56(m,2H),2.50-2.49(m,5H),1.44(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)363.3(M+H),Rt.2.02min,90.62%(最大)。

[0852] 步骤3:1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙-1-醇

[0853] 根据实施例36的步骤2所述的程序,由含1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙-1-酮(0.1g,0.27mmol)的无水THF:MeOH(1:1,5mL)开始合成标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物,得到标题产物。收率:67%(0.067g,灰白色固体)。^{1}H NMR

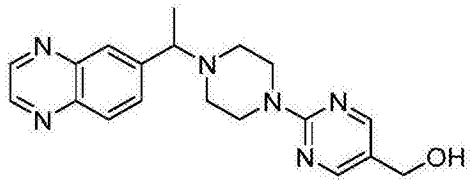
(400MHz,DMSO-d_6):δ8.92(dd,J=5.6Hz,2H),8.28(s,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),5.05(d,J=4.4Hz,1H),4.61-4.58(m,1H),3.74-3.69(m,5H),2.59-2.57(m,2H),2.42-2.40(m,2H),1.42(d,J=6.8Hz,3H),1.39(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)365.2(M+H),Rt.1.87min,99.74%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.89min,99.44%(最大)。

[0854] 实施例85:2-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙-2-醇

[0855] 

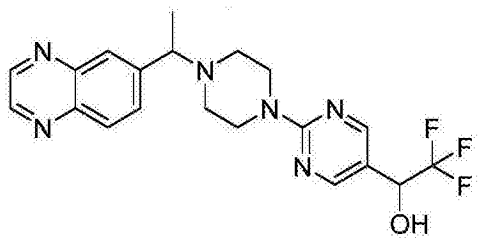
[0856] 在-40℃下,向实施例105(0.15g,0.39mmol)在无水THF(5mL)中的搅拌溶液滴加甲基氯化镁(0.4mL,1.19mmol,3M在THF中,Symax Fine Chemicals),将所得混合物在室温下搅拌2小时。将其用NH_4Cl饱和溶液(3mL)淬灭,并且用EtOAc(20mL)萃取。将有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法,随后通过MD Autoprep HPLC(方法C)来纯化所得的粗产物,得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93-8.91(m,2H),8.38(s,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),5.04(s,1H),3.74-3.72(m,5H),2.55-2.53(m,2H),2.41-2.40(m,2H),1.42(d,J=6.8Hz,3H),1.38(s,6H)。LCMS:(方法A)379.0(M+H),Rt.2.10min,99.26%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.04min,99.15%(最大)。

[0857] 实施例86:(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)甲醇

[0858] 

[0859] 根据实施例75所述的方案,由实施例105开始制备标题产物。通过快速色谱法纯化所得的粗产物(棕色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.92(d,J=5.6Hz,2H),8.76(s,2H),8.08(d,J=12.0Hz,1H),7.99(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),5.04(t,J=5.6Hz,1H),4.27(d,J=5.2Hz,2H),3.73(t,J=6.8Hz,5H),2.40(t,J=5.2Hz,4H),1.42(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)351.2(M+H),Rt.1.689min,97.79%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.72min,99.19%(最大)。

[0860] 实施例87:2,2,2-三氟-1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙-1-醇

[0861] 

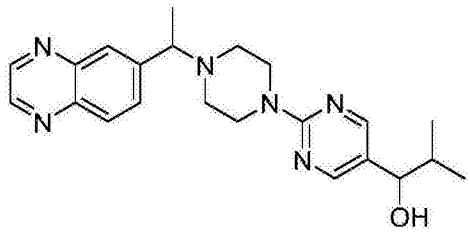
[0862] 步骤1:2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲醛

[0863] 在0℃下，向实施例86(0.65g,1.85mmol)在无水DCM(110mL)中的搅拌溶液加入戴斯-马丁氧化剂(Desmartin periodinane)(1.58g,3.71mmol)，将混合物在相同温度下搅拌1小时。将反应混合物用DCM(30mL)稀释，并且用饱和$NaHCO_3$(2×5mL)洗涤。将所得DCM层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下蒸发。通过快速色谱法纯化粗产物，得到标题化合物。收率：50％(0.33g,黄色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6:δ9.79(s,1H),8.94(d,J＝4.8Hz,2H),8.84(s,1H),8.77-8.77(m,2H),8.12-8.09(m,2H),4.23-4.18(m,5H),3.97-3.91(m,4H),1.45(d,J＝19.6Hz,3H)。LCMS：(方法A)349.0(M+2),Rt.1.98min,64.53％(最大)。

[0864] 步骤2:2,2,2-三氟-1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙-1-醇

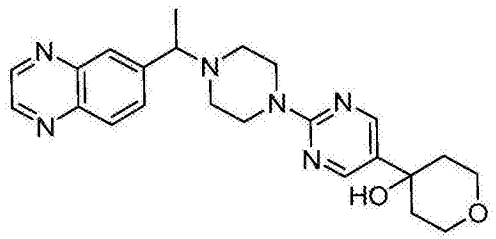
[0865] 在10℃下，向2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲醛(0.15g,0.43mmol)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液加入K_2CO_3(0.118g,0.86mmol)和(三氟甲基)三甲基硅烷(0.122g,0.86mmol)，将混合物在室温下搅拌1小时。将其用水(2mL)淬灭并且用EtOAc(15mL)萃取。将EtOAc层经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下蒸发。通过快速色谱法，随后通过MD Autoprep HPLC(方法C)来纯化所得的粗产物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.93(dd,J＝1.6,2H),8.39(s,2H),8.09(d,J＝8.8Hz,1H),8.01(d,J＝1.6Hz,1H),7.94-7.94(m,1H),6.83(d,J＝6.0Hz,1H),5.09(t,J＝6.8Hz,1H),3.78-3.77(m,5H),2.52-2.51(m,2H),2.50-2.50(m,2H),1.44(d,J＝6.40Hz,3H)。LCMS：(方法A)419.2(M+2),Rt.2.46min,99.11％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.2.53min,99.48％(最大)。

[0866] 实施例88:2-甲基-1-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙-1-醇

[0867] 

[0868] 根据实施例12所述的程序，由中间体1和中间体20开始合成标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(dd,J＝7.2,1.6Hz,2H),8.23(s,2H),8.09(d,J＝8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.93(dd,J＝8.8,1.6Hz,1H),5.09(d,J＝4.4Hz,1H),4.13-4.12(m,1H),3.77-3.75(m,1H),3.71(t,J＝4.4Hz,4H),2.44-2.43(m,4H),1.80-1.79(m,1H),1.44(d,J＝6.80Hz,3H),0.86(d,J＝6.80Hz,3H),0.72(d,J＝6.80Hz,3H)。LCMS：(方法A)393.2(M+H),Rt.2.37min,96.65％(最大)。HPLC：(方法A)Rt.2.43min,99.62％(最大)。

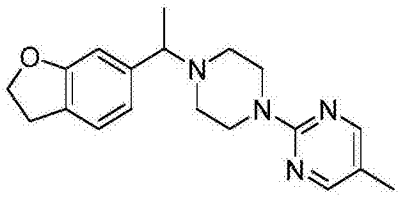
[0869] 实施例89:4-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[0870] 

[0871] 根据实施例40所述的程序，由中间体2和中间体23开始合成标题化合物(44mg,淡

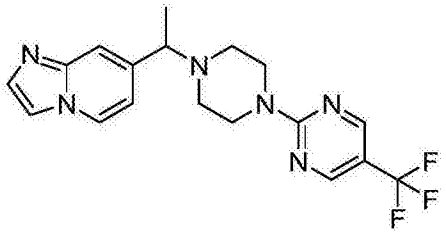
棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93-8.92(m,2H),8.41(s,2H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),5.06(s,1H),3.76-3.66(m,9H),2.42-2.40(m,4H),1.92-1.89(m,2H),1.55-1.52(m,2H),1.43(d,J=6.00Hz,3H)。LCMS:(方法A)421.2(M+2H),Rt.1.96min,98.37%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.92min,99.41%(最大)。

[0872] 实施例90:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基嘧啶

[0873] 

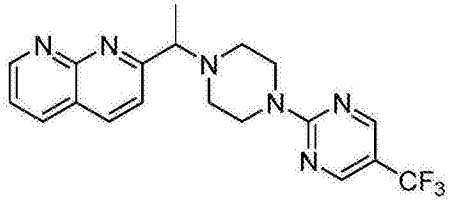
[0874] 在0℃下,向实施例98(0.3g,0.82mmol)在无水THF(6mL)中的搅拌溶液滴加氢化铝锂溶液(0.17mL,0.35mmol,2M在THF中,Symax Fine Chemicals),将所得混合物在室温下搅拌1小时。将其用NH_4Cl饱和溶液(10mL)淬灭,并且用EtOAc(35mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化所得的粗产物,得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.19(s,2H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),6.71(s,1H),4.49(t,J=8.4Hz,2H),3.63-3.61(m,5H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.51-2.49(m,2H),2.40-2.39(m,2H),2.05(s,3H),1.26(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)325.2(M+H),Rt.2.75min,98.02%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.77min,98.513%(最大)。

[0875] 实施例91:7-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0876] 

[0877] 在0℃下,向2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(0.15g,0.83mmol)在无水DMF(7mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.43mL,3.12mmol)和中间体8(0.24g,1.04mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空下浓缩,以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化,使用含2%至3%MeOH的DCM作为洗脱液。蒸发溶剂后分离标题化合物(深棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.66(s,2H),8.48(d,J=7.2Hz,1H),7.88(s,1H),7.52(s,1H),7.43(s,1H),6.93(d,J=6.8Hz,1H),3.82(t,J=4.4Hz,4H),3.60-3.50(m,1H),2.59-2.51(m,2H),2.49-2.38(m,2H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)377.2(M+H),Rt.2.29min,99.4%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.33min,99.18%(最大)。

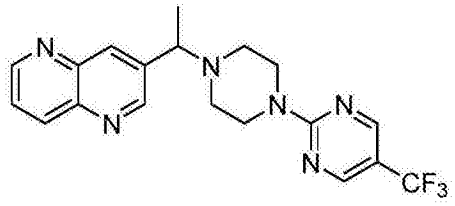
[0878] 实施例92:2-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-1,8-萘啶

[0879] 

[0880] 根据实施例12所述的程序,使用中间体29和2-(1-哌嗪基)-5-(三氟甲基)-嘧啶合

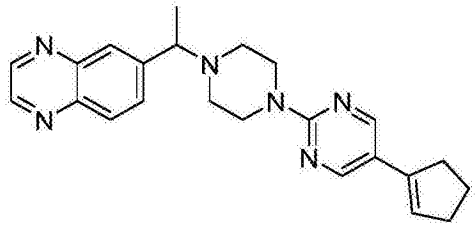
成标题化合物(棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.06-9.04(m,1H),8.67(s,2H),8.46(d,J=8.4Hz,2H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.60(m,1H),3.92-3.90(m,1H),3.85-3.84(m,4H),2.64-2.60(m,2H),2.47-2.43(m,2H),1.45(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)389.2(M+H),Rt.2.72min,98.07%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.76min,98.46%(最大)。

[0881] 实施例93:3-(1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-1,5-萘啶

[0882] 

[0883] 根据实施例92所述的程序,用中间体32代替中间体29合成标题化合物。通过柱色谱法,随后通过MD Autoprep HPLC(方法A)来纯化粗产物(淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.05-9.05(m,1H),9.00-8.99(m,1H),8.66(s,2H),8.42(d,J=9.2Hz,1H),8.29(s,1H),7.78-7.75(m,1H),3.92-3.84(m,5H),2.58-2.54(m,4H),1.47(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)389.2(M+H),Rt.2.82min,99.28%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.84min,98.54%(最大)。

[0884] 实施例94:6-(1-(4-(5-(环戊-1-烯-1-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

[0885] 

[0886] 步骤1:4-(5-(1-羟基环戊基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0887] 将4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.5g,4.37mmol)在无水乙醚中的溶液冷却至-80℃并且保持在惰性气氛下。滴加n-BuLi(1.6mL,5.24mmol,2.5m在己烷中)。将溶液在-80℃下放置1小时,并且将环戊酮(1.2当量)在相同温度下缓慢加入反应混合物中。在15分钟后,将温度升高至室温并且将混合物在室温下搅拌1小时。将其用饱和NH_4Cl(3mL)溶液淬灭,并且用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物。^{1}H NMR 400MHz,DMSO-d_6:δ8.48(s,2H),3.83(t,J=5.2Hz,4H),3.52(t,J=5.2Hz,4H),2.02-1.94(m,6H),1.85-1.84(m,2H)。LCMS:(方法A)349.0(M+H),Rt.2.39min,98.13%(最大)。

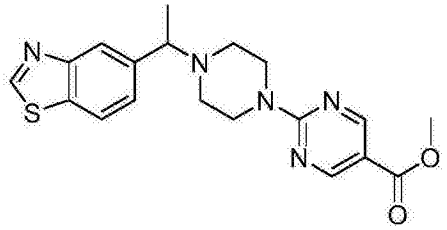
[0888] 步骤2:5-(环戊-1-烯-1-基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶盐酸盐

[0889] 在室温下,向4-(5-(1-羟基环戊基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.71mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液缓慢加入含HCl的1,4-二噁烷(2.5mL,4.0M在二噁烷中),并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空下浓缩。将得到的粗产物用乙醚(15mL)研磨,以得到标题化合物。收率:88%(150mg,白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.55(s,2H),6.25(br s,1H),3.19-3.16(m,4H),2.66-2.55(m,4H),2.50-2.46(m,4H),1.97-1.92(m,2H)。LCMS:(方法A)231.0(M+H),Rt.2.07min,95.97%(最大)。

[0890] 步骤3:6-(1-(4-(5-(环戊-1-烯-1-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)喹喔啉

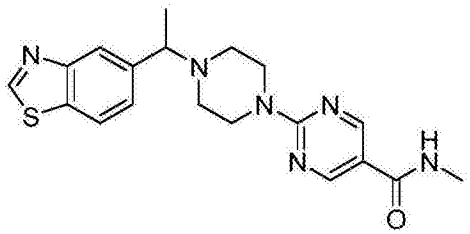
[0891] 根据实施例12所述的程序,由中间体1和5-(环戊-1-烯-1-基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶盐酸盐开始合成标题化合物(白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.92(dd,J=2.0,-7.2Hz,2H),8.45(s,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.00(d,J=1.6Hz,1H),7.91(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),6.15(s,1H),3.77-3.72(m,4H),2.67-2.49(m,4H),2.45-2.32(m,4H),1.91(t,J=7.2Hz,2H),1.43(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法B)387.0(M+H),Rt.6.36min,98.06%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.3.36min,98.14%(最大)。

[0892] 实施例95:2-(4-(1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯

[0893] 

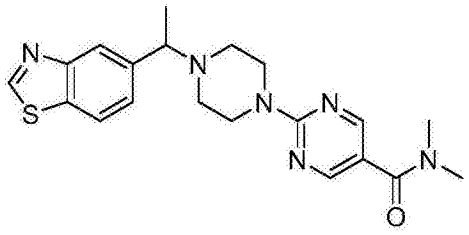
[0894] 根据实施例12所述的程序,由中间体3和中间体12开始合成标题化合物(白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ9.39(s,1H),8.76(s,2H),8.12(d,J=8.00Hz,1H),8.03(s,1H),7.50(d,J=8.40Hz,1H),3.85(t,J=4.80Hz,4H),3.79(s,3H),3.70-3.65(m,1H),2.53-2.51(m,2H),2.45-2.41(m,2H),1.41(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)384.0(M+1),Rt.2.71min,97.0%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.66min,97.8%(最大)。

[0895] 实施例96:2-(4-(1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺

[0896] 

[0897] 根据实施例65和实施例64所述的程序,由实施例95开始合成标题化合物(白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6:δ9.38(s,1H),8.70(s,2H),8.27(d,J=4.40Hz,1H),8.11(d,J=8.00Hz,1H),8.02(s,1H),7.49(d,J=8.00Hz,1H),3.81-3.78(m,4H),3.67-3.64(m,1H),2.73(d,J=4.40Hz,3H),2.45-2.32(m,4H),1.40(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)383.0(M+H),Rt.2.16min,99.2%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.11min,97.8%(最大)。

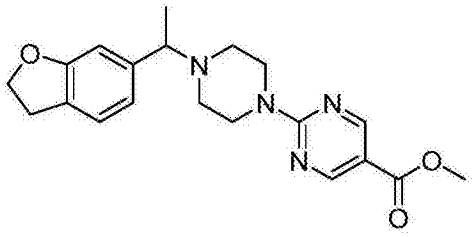
[0898] 实施例97:2-(4-(1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基嘧啶-5-甲酰胺

[0899] 

[0900] 根据实施例65和实施例63所述的程序,由实施例95开始合成标题化合物(白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6:δ9.38(d,J=1.20Hz,1H),8.44(d,J=1.20Hz,2H),8.11(d,J

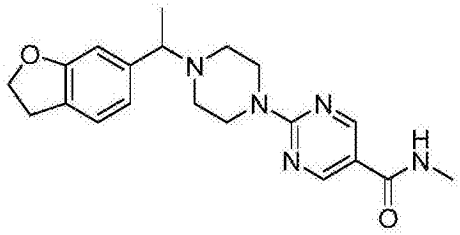
=8.40Hz,1H),8.02(s,1H),7.50(d,J=8.00Hz,1H),3.79-3.75(m,4H),3.73-3.66(m,1H),2.96(s,6H),2.45-2.39(m,4H),1.40(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)397.2(M+H),Rt.2.29min,99.3%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.23min,99.3%(最大)。

[0901] 实施例98:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯

[0902] 

[0903] 在0℃下,向中间体12(1g,3.87mmol)在无水DMF(10mL)中的搅拌溶液加入TEA(1.94mL,13.95mmol)和中间体4(0.24g,1.04mmol)。将反应混合物在100℃下加热12小时。然后将反应混合物在真空下浓缩。通过柱色谱法(含2%至3%MeOH的DCM作为洗脱液)纯化所得粗产物,以得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.76(s,2H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),6.72(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.82(t,J=4.8Hz,4H),3.79(s,3H),3.50-3.42(m,1H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.49-2.44(m,2H),2.42-2.33(m,2H),1.28(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)369.2(M+H),Rt.2.96min,98.9%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.95min,98.8%(最大)。

[0904] 实施例99:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺

[0905] 

[0906] 步骤1:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸

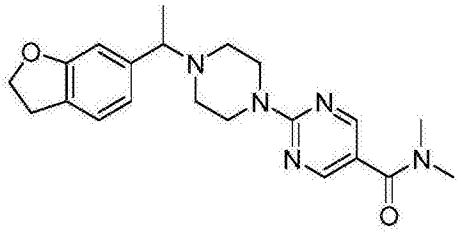
[0907] 在室温下,向实施例98(0.840g,2.28mmol)在二噁烷(2mL)中的搅拌溶液加入LiOH(10M,1.14mL,1.14mmol),并且将所得混合物搅拌4小时。通过TLC监测反应的完成。蒸发溶剂,通过共沸蒸发甲苯(3×2mL)进一步干燥产物。得到的粗产物未经任何进一步纯化用于下一步骤。收率:99.1%(0.90g,灰白色固体)。LCMS:(方法A)355(M+H),Rt.2.421min 90.06%(最大)。

[0908] 步骤2:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺

[0909] 根据实施例63所述的方案,由2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸开始并且用含甲胺的THF溶液(3.175ml,6.35mmol)替换二甲胺来合成实施例99。通过快速色谱法(含2%MeOH的DCM作为洗脱液)纯化粗产物,以得到标题化合物(灰白色固体)。LCMS:(方法A)368(M+H),Rt 2.413min 94.23%(最大)。HPLC:(方法A),Rt 2.344min,96.76%(最大)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.70(s,2H),8.27(d,J=4.4Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.76-6.74(m,2H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.78-3.76(m,4H),3.32

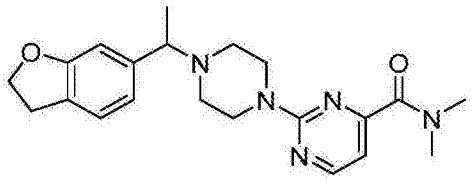
(s,1H),3.14(t,J=8.8Hz,2H),2.74-2.73(m,3H),2.42-2.36(m,4H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。

[0910] 实施例100:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基嘧啶-5-甲酰胺

[0911] 

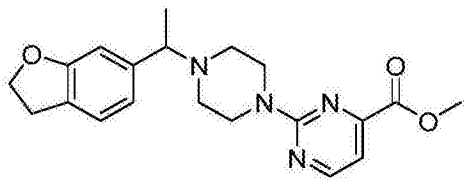
[0912] 根据实施例63所述的方案,由2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸(实施例99,步骤1)开始合成实施例100。通过快速色谱法(含2%MeOH的DCM作为洗脱液)纯化粗产物,以得到标题化合物(棕色固体)。LCMS:(方法A)382(M+H),Rt.2.436min98.34%(最大)。HPLC:(方法A),Rt.2.473min,97.0%(最大)。^{1}H NMR:(400MHz,DMSO-d_6):δ8.45(s,2H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),6.75(t,J=7.2Hz,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.77-3.76(m,4H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),3.11-2.97(m,7H),1.29-1.27(m,3H)。

[0913] 实施例101:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基嘧啶-4-甲酰胺

[0914] 

[0915] 根据实施例100所述的方案,由实施例102开始合成实施例101。收率:62%(321mg,灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.43(d,J=5.2Hz,1H),7.14(d,J=7.2Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),6.63-6.62(m,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.68-3.67(m,4H),3.36-3.32(m,1H),3.12(t,J=8.8Hz,2H),2.94(s,3H),2.89(s,3H),2.45-2.33(m,4H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)382.2(M+H),Rt.2.60min,97.9%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.55min,99.26%(最大)。

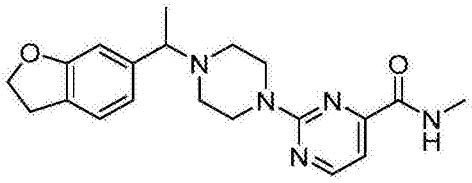
[0916] 实施例102:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯

[0917] 

[0918] 根据实施例40所述的程序,由中间体13和2-氯嘧啶-4-甲酸甲酯开始合成标题化合物。通过快速色谱法(洗脱液:含55%至75%EtOAc的石油醚)纯化粗产物,以得到标题产物。收率:68.1%(574mg,淡黄色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.56-8.55(m,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.07-7.05(m,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.84(s,3H),3.73-3.72(m,4H),3.37-3.32(m,1H),3.12(t,J=8.8Hz,

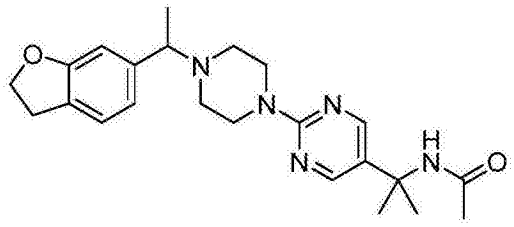
2H),2.38-2.32(m,4H),1.28(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)369.2(M+H),Rt.2.83min,98.25%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.88min,98.43%(最大)。

[0919] 实施例103:2-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基嘧啶-4-甲酰胺

[0920] 

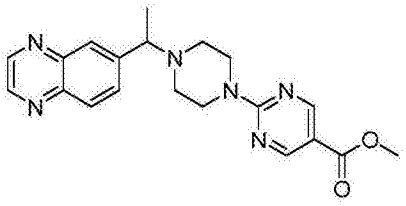
[0921] 根据实施例99所述的方案,由实施例102开始合成实施例103。通过快速色谱法(洗脱液:含90%EtOAc的石油醚)纯化粗产物,以得到标题化合物(淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.69(d,J=4.4Hz,1H),8.52(d,J=4.8Hz,1H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),7.06(d,J=4.8Hz,1H),6.77(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),6.73(s,1H),4.51(t,J=8.4Hz,2H),3.80-3.79(m,4H),3.40-3.38(m,1H),3.14(t,J=8.8Hz,2H),2.79(d,J=4.80Hz,3H),2.45-2.33(m,4H),1.30(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)368.2(M+H),Rt.2.62min,97.33%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.58min,99.41%(最大)。

[0922] 实施例104:N-(2-(2-(1-(4-(喹喔啉-6-基)哌嗪-1-基)乙基)嘧啶-5-基)丙-2-基)乙酰胺

[0923] 

[0924] 根据实施例40所述的程序,由中间体13和中间体33开始合成标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.26(s,1H),8.04(s,1H),7.15(d,J=7.6Hz,3H),6.72-6.76(m,2H),4.51(t,J=8.4Hz,2H),3.64-3.65(m,4H),3.14(t,J=8.4Hz,2H),2.42-2.44(m,2H),2.31-2.33(m,2H),1.79(s,3H),1.49(s,6H),1.28(t,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)410.5(M+H),Rt.2.58min,98.25%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.61min,99.51%(最大)。

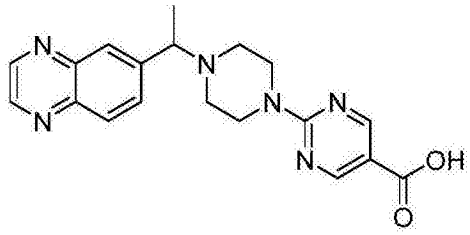
[0925] 实施例105:2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯

[0926] 

[0927] 在室温下,向中间体1(0.1g,0.51mmol)在无水DMF(5.0mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.21mL,1.5mmol)和中间体12(0.115g,0.5mmol),并且将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并且在真空下浓缩。向该所得的粗混合物中加入水(50mL),用DCM(150mL)萃取产物。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物(淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(d,J=5.6Hz,2H),8.77(s,2H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),3.89-3.86(m,4H),

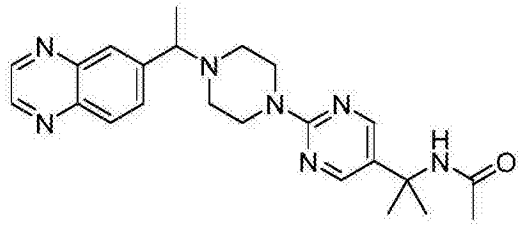
3.82-3.78(m,1H),3.79(s,3H),2.56-2.57(m,2H),2.46-2.44(m,2H),1.44(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)379.2(M+H),Rt.2.27min,99.84%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.33min,98.75%(最大)。

[0928] 实施例106:2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酸

[0929] 

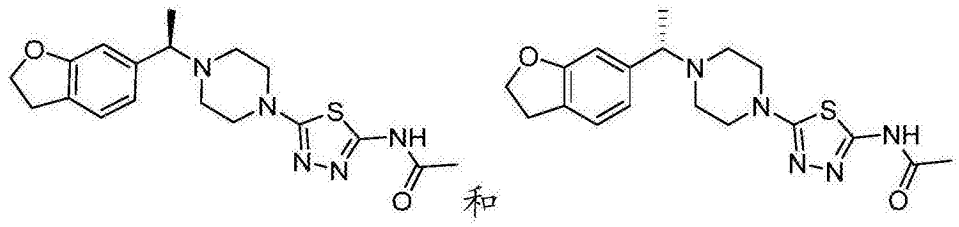
[0930] 向实施例105(1.5g,5.96mmol)在THF(15.0mL)、甲醇(4.5mL)和水(4.5mL)中的搅拌溶液加入LiOH(330mg;7.92mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌12小时。反应完成后,将反应混合物用1N HCl溶液酸化至pH 4。将所得沉淀物过滤并且溶于DCM(100mL)中。将DCM溶液用水(1.0mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩,以得到标题化合物(黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.84(s,1H),8.93(dd,J=2.0,7.2Hz,2H),8.73(s,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(d,J=1.6Hz,1H),7.93(dd,J=2.0,8.6Hz,1H),3.85(t,J=5.2Hz,4H),3.79(d,J=6.8Hz,1H),2.60-2.55(m,2H),2.50-2.43(m,2H),1.44(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)365.2(M+H),Rt.1.84min,99.36%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.88min,98.35%(最大)。

[0931] 实施例107:N-(2-(2-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙-2-基)乙酰胺

[0932] 

[0933] 根据实施例40所述的程序,由中间体2和中间体33开始合成标题化合物(淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.95(d,J=1.6Hz,1H),8.93(d,J=1.6Hz,1H),8.26(s,2H),8.10-8.01(m,3H),7.93(dd,J=1.6,8.8Hz,1H),3.76-3.69(m,5H),2.57-2.54(m,2H),2.43-2.40(m,2H),1.79(s,3H),1.49-1.43(m,9H)。LCMS:(方法A)420.2(M+H),Rt.2.05min,97.13%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.2.09min,98.84%(最大)。

[0934] 实施例108和实施例109:(R)-N-(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺和(S)-N-(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺

[0935] 

[0936] 根据实施例105所述的程序,由中间体4和中间体5开始合成标题化合物。通过快速

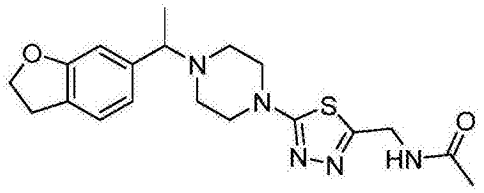
色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物的外消旋体混合物。

[0937] 使用制备型手性方法PA，通过SFC进一步分离两种对映异构体。

[0938] 第一种洗脱化合物对应于实施例108(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 11.99(s,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.2Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.8Hz,2H),3.38-3.36(m,1H),3.35-3.33(m,4H),3.13(t,J=8.4Hz,2H),2.42-2.38(m,4H),2.07(s,3H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)374.2(M+H),Rt.2.31min,99.4%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.34min,99.7%(最大)。手性HPLC:(SFC方法K)Rt.2.81min,100%(最大)。

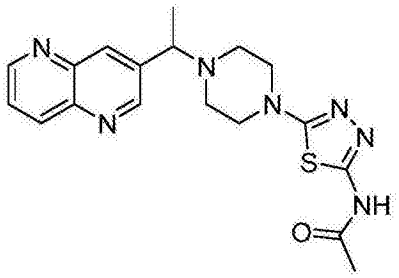
[0939] 第二种洗脱化合物对应于实施例109(白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 12.05(s,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.70(s,1H),4.49(t,J=8.8Hz,2H),3.37-3.36(m,1H),3.32-3.31(m,4H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.41-2.38(m,4H),2.08(s,3H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)374.2(M+H),Rt.2.31min,99.37%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.35min,99.59%(最大)。手性HPLC:(SFC方法K)Rt.3.45min,99.42%(最大)。

[0940] 实施例110:(N-((5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)乙酰胺

[0941] 

[0942] 根据实施例112所述的程序，由实施例124开始合成标题化合物(棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.70-8.59(m,1H),7.15(d,J=7.60Hz,1H),6.75(d,J=7.60Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.80Hz,2H),4.37(d,J=6.00Hz,2H),3.39-3.36(m,5H),3.17-3.11(m,2H),2.42-2.38(m,4H),1.83(s,3H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)388.3(M+H),Rt.2.07min,96.1%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.09min,95.8%(最大)。

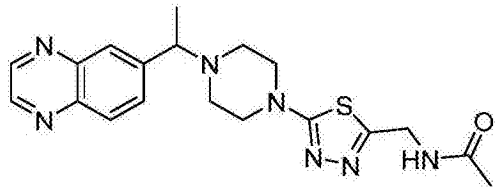
[0943] 实施例111:N-(5-(4-(1-(1,5-萘啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺

[0944] 

[0945] 根据实施例12所述的程序，由中间体32和中间体5开始合成标题化合物(淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ12.01(s,1H),9.04-9.00(m,2H),8.42(d,J=8.4Hz,1H),8.29(s,1H),7.78-7.79(m,1H),3.92(d,J=6.8Hz,1H),3.38-3.37(m,4H),2.62-2.58(m,4H),2.10(d,J=9.6Hz,3H),1.47(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)384.2(M+H),Rt.1.62min,94.63%(最大)。HPLC:(方法A)Rt.1.70min,95.03%(最大)。

[0946] 实施例112:N-((5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)

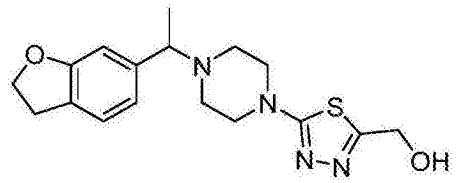
甲基)乙酰胺

[0947] 

[0948] 向实施例126(150mg,0.42mmol)在0℃的DCM(2mL)中的搅拌溶液加入吡啶(0.07mL),然后加入乙酸酐(0.06mL,0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将其用水(3mL)淬灭,并且用DCM(2×5mL)萃取。将合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱法(洗脱液:含6%至7%MeOH的DCM)纯化粗产物,得到标题化合物(黄色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(dd,J=6.8,2.4Hz,2H),8.64(t,J=6.0Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.00(d,J=1.2Hz,1H),7.91-7.89(m,1H),4.37(d,J=6.0Hz,2H),3.80(q,J=6.8Hz,1H),3.40(t,J=4.8Hz,4H),2.62-2.58(m,4H),1.83(s,3H),1.42(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)398.3(M+H),Rt.1.55min,98.91%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.58min,98.72%(最大)。

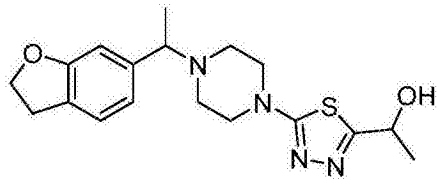
[0949] 实施例113:(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲醇

[0950] SGN020621-01-00536-031N01:

[0951] 

[0952] 在0℃下,向实施例117(0.21g,5.40mmol)在甲醇(4mL)中的搅拌溶液加入硼氢化钠(62mg,1.62mmol),并且将该混合物在室温下搅拌2小时。将其在真空下浓缩。加入EtOAc(10mL),用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物,得到标题化合物(灰白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.71(s,1H),5.86(t,J=5.6Hz,1H),4.60(d,J=6.0Hz,2H),4.50(t,J=8.4Hz,2H),3.39-3.37(m,5H),3.13(t,J=8.8Hz,2H),2.43-2.39(m,4H),1.27(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)347.2(M+H),Rt.2.08min,96.5%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.04min,96.3%(最大)。

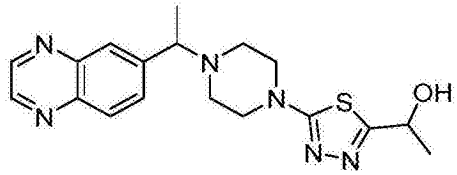
[0953] 实施例114:1-(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙-1-醇

[0954] 

[0955] 根据实施例115所述的程序,由实施例113开始合成标题化合物(白色固体)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.14(d,J=7.60Hz,1H),6.75(d,J=7.60Hz,1H),6.70(s,1H),6.00(d,J=4.80Hz,1H),4.86-4.83(m,1H),4.49(t,J=8.80Hz,2H),3.38-3.35(m,5H),3.12(t,J=8.40Hz,2H),2.41-2.38(m,4H),1.39(d,J=6.40Hz,3H),1.27(d,J=6.80Hz,

3H)。LCMS:(方法A)361.2(M+H),Rt.2.20min,97.8%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.17min,98.5%(最大)。

[0956] 实施例115:1-(5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙-1-醇

[0957] 

[0958] 步骤1:(5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲醇

[0959] 按照与实施例113所述相同的程序,由实施例120开始,获得标题化合物。通过快速色谱法(洗脱液:含4%至5%MeOH的DCM)纯化粗产物,得到标题化合物(棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.95-8.96(m,2H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.91(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),5.88(t,J=6.0Hz,1H),4.61(d,J=6.0Hz,2H),3.82(q,J=13.6Hz,1H),3.43(t,J=4.8Hz,4H),2.65-2.60(m,2H),2.60-2.51(m,2H),1.44(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)357.2(M+H),Rt.1.48min,99.13%(最大)。

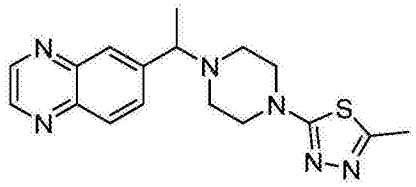
[0960] 步骤2:5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醛

[0961] 在0℃下,向(5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲醇(0.4g,1.12mmol)在无水DCM(8mL)中的搅拌溶液加入戴斯-马丁氧化剂(571mg,1.34mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌6小时。在反应完成后,将反应混合物用$NaHCO_3$饱和溶液(10mL)淬灭并且用DCM(3×10mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法(含3%至4%MeOH的DCM)纯化得到的粗产物,得到标题化合物。收率:93%(350mg,棕色固体)。LCMS:(方法A)355.0(M+H),Rt.4.44min,89%(最大)。

[0962] 步骤3:1-(5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙-1-醇

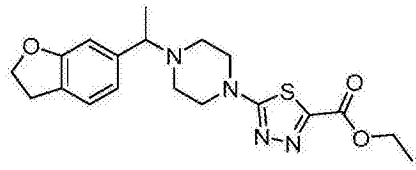
[0963] 向5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲醛(100mg,1.55mmol)在冷却至-10℃的无水THF(12mL)中的搅拌溶液加入甲基氯化镁(3M在Et_2O中,0.5mL,1.41mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用水(2mL)淬灭并且在真空下浓缩。将粗产物溶于DCM(10mL)中并且用NH_4Cl饱和溶液(4mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱法(洗脱液:含5%至6%MeOH的DCM)纯化粗产物,得到标题化合物(棕色固体)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94-8.93(m,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),6.02(d,J=4.8Hz,1H),4.86(t,J=5.2Hz,1H),3.81(t,J=6.4Hz,1H),3.42(s,4H),2.68-2.58(m,2H),2.49-2.43(m,2H),1.45-1.40(m,6H)。LCMS:(方法A)371.0(M+H),Rt.1.71min,96.06%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.68min,97.89%(最大)。

[0964] 实施例116:2-甲基-5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑喹喔啉

[0965] 

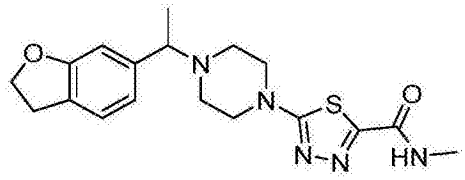
[0966] 在室温下，向中间体2(0.1g，0.4mmol)在无水DMF(5mL)中的搅拌溶液加入TEA(0.15mL，1.03mmol)和2-氯-5-甲基-1，3，4-噻二唑(0.066g，0.4mmol)，将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将得到的反应混合物冷却至室温，并且在减压下蒸发DMF。向得到的粗混合物加入EtOAc(60mL)并且用水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物(淡棕色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.94(dd，J＝6.9，2.0Hz，2H)，8.09(d，J＝8.8Hz，1H)，8.01(s，1H)，7.91(d，J＝8.8Hz，1H)，3.82(q，J＝6.4Hz，1H)，3.41-3.40(m，4H)，2.62-2.60(m，4H)，2.51(s，3H)，1.44(d，J＝6.8Hz，3H)。LCMS：(方法A)341.2(M+H)，Rt.1.69min，99.6％(最大)。HPLC：(方法A)Rt 1.74min，98.6％(最大)。

[0967] 实施例117：5-(4-(1-(2，3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1，3，4-噻二唑-2-甲酸乙酯

[0968] 

[0969] 在室温下，向5-氯-1，3，4-噻二唑-2-甲酸乙酯(0.25g，1.29mmol)在无水DMF(2.5mL)中的搅拌溶液加入K_2CO_3(0.54g，3.89mmol)和中间体13(0.59g，1.93mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。然后将其真空浓缩。加入EtOAc(10mL)，将所得溶液用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤，经无水Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物，以得到标题化合物。收率：51％(0.26g，灰白色固体)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ7.15(d，J＝7.60Hz，1H)，6.75(d，J＝7.60Hz，1H)，6.71(s，1H)，4.50(t，J＝8.80Hz，2H)，4.33(q，J＝6.80Hz，2H)，3.54(t，J＝5.20Hz，4H)，3.43-3.41(m，1H)，3.13(t，J＝8.40Hz，2H)，2.45-2.32(m，4H)，1.31-1.27(m，6H)。LCMS：(方法A)389.2(M+H)，Rt.2.88min，95.7％(最大)。HPLC：(方法A)Rt 2.81min，96.5％(最大)。

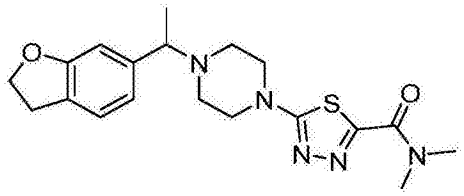
[0970] 实施例118：5-(4-(1-(2，3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N-甲基-1，3，4-噻二唑-2-甲酰胺

[0971] 

[0972] 根据实施例121所述的程序，由实施例117开始合成标题化合物(棕色粘稠油状物)。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ8.74(q，J＝4.8Hz，1H)，7.16(d，J＝7.2Hz，1H)，6.76(d，J＝1.2Hz，1H)，6.72(s，1H)，4.51(t，J＝8.40Hz，2H)，3.49(t，J＝4.80Hz，4H)，3.43-3.41(m，1H)，3.14(t，J＝8.80Hz，2H)，2.75(d，J＝4.8Hz，3H)，2.53-2.51(m，2H)，2.46-2.42(m，2H)，1.28(d，J＝6.8Hz，3H)。LCMS：(方法A)374.0(M+H)，Rt.2.35min，96.4％(最大)。

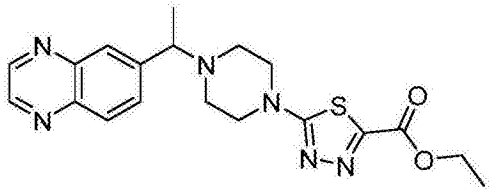
[0973] HPLC：(方法A)Rt 2.30min，98.2％(最大)。

[0974] 实施例119:5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺

[0975] 

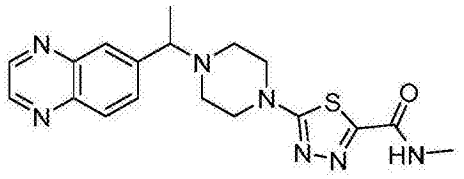
[0976] 根据实施例122所述的程序,由实施例117开始合成标题化合物(淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),6.71(s,1H),4.50(t,J=8.4Hz,2H),3.48(t,J=4.80Hz,4H),3.39-3.98(m,4H),3.13(t,J=9.20Hz,2H),2.99(s,3H),2.63-2.58(m,2H),2.42-2.41(m,2H),1.27(d,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)388.0(M+H),Rt.2.53min,99.3%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 2.48min,98.9%(最大)。

[0977] 实施例120:5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯

[0978] 

[0979] 在0℃下,向中间体2(2.62g,9.40mmol)在无水DMF(25mL)中的搅拌溶液加入TEA(2.8mL,20.15mmol)和5-氯-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(1.2g,6.71mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩。将得到的粗混合物溶于DCM(35mL)中,并且用水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂后,将所得产物在Et_2O(2×4mL)中研磨,得到标题化合物。收率:50%(1.3g,灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(d,J=6.0Hz,2H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),4.33(q,J=7.2Hz,2H),3.85(t,J=6.0Hz,1H),3.58(s,4H),2.70-2.58(m,2H),2.58-2.50(m,2H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),1.29(t,J=6.80Hz,3H)。LCMS:(方法A)399.2(M+H),Rt.2.22min,96.96%(最大)。HPLC:(方法A)Rt2.27min,96.97%(最大)。

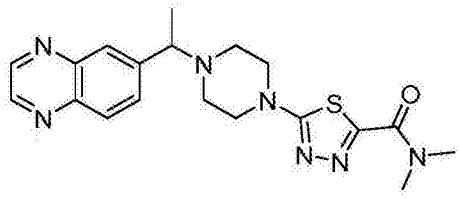
[0980] 实施例121:N-甲基-5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺

[0981] 

[0982] 在0℃下,向实施例120(0.22g,0.55mmol)和甲胺(2M在THF中,0.94mL,1.83mmol)在无水甲苯(3mL)中的溶液加入双-三甲基铝1,4-二氮杂二环[2,2,2,]辛烷加合物(241mg,0.94mmol),将得到的混合物在密封管中在100℃下加热过夜。反应完成后,蒸发溶剂。加入水,用EtOAc(2×8mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且浓缩。通过MD Autoprep HPLC(方法?)纯化所得残余物,得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.95(dd,J=7.2,2.6Hz,2H),8.74(d,J=4.8Hz,1H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.91

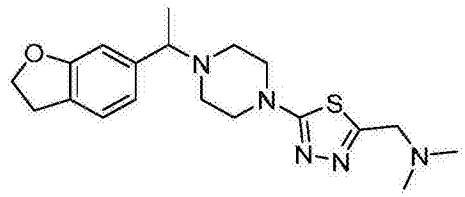
(dd,J＝8.4,5.2Hz,1H),3.84(q,J＝13.2Hz,1H),3.53(t,J＝4.8Hz,4H),2.75(d,J＝4.4Hz,3H),2.68-2.61(m,2H),2.57-2.51(m,2H),1.44(d,J＝6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)384.2(M+H),Rt.1.74min,99.16%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.77min,99.41%(最大)。

[0983] 实施例122:N,N-二甲基-5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2甲酰胺

[0984] 

[0985] 根据实施例121所述的方案,用含二甲胺的THF(2M,3mL,6.27mmol)代替甲胺溶液合成实施例122。通过快速色谱法(洗脱液:含3%至4%MeOH的DCM)纯化粗产物,得到标题化合物(灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.94(d,J＝5.2Hz,2H),8.10(d,J＝8.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.93-7.83(m,1H),3.93-3.76(m,1H),3.54(t,J＝4.8Hz,4H),3.42(s,3H),3.00(s,3H),2.65-2.61(m,4H),1.45(d,J＝6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)398.0(M+H),Rt.1.99min,96.23%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.95min,96.55%(最大)。

[0986] 实施例123:1-(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N,N-二甲基甲胺

[0987] 

[0988] 步骤1:(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基甲磺酸酯

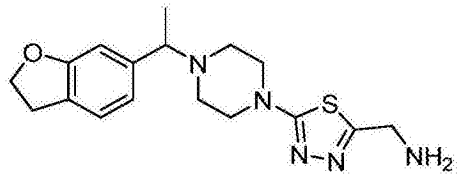
[0989] 在0℃下,向实施例113(0.1g,0.29mmol)在无水DCM(2mL)中的溶液加入DIPEA(0.15mL,0.86mmol)和甲磺酰氯(0.027mL,0.34mmol),将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应完成后,加入10%的$NaHCO_3$溶液(2mL),并且将混合物搅拌5分钟。分离两层,将有机层用盐水(2mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥。蒸发溶剂,得到标题化合物,将其直接用于下一步骤。收率:85%(0.12g,棕色粘稠油状物)。LCMS:(方法A)365.0(M+H),Rt.2.66min,87.5%(最大)。

[0990] 步骤2:1-(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N,N-二甲基甲胺

[0991] 在室温下,向(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基甲磺酸酯(0.1g,0.24mmol)在无水THF(1mL)中的搅拌溶液加入N,N-二甲胺溶液(2M在THF中,0.12mL,1.22mmol),将反应混合物在密封管中加热至80℃,持续为6小时。将反应混合物冷却至室温,并且在真空下浓缩。将得到的残余物溶于DCM(5mL)中,并且用盐水(5mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。蒸发后,通过快速色谱法纯化粗产物,以得到标题化合物(棕色粘稠油状物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.16(d,J＝7.60Hz,1H),6.76(d,J＝7.60Hz,1H),6.72(s,1H),4.51(t,J＝8.40Hz,2H),3.62(s,2H),3.45-3.36(m,5H),3.14(t,J＝8.40Hz,2H),2.61-2.56(m,2H),2.47-2.39(m,2H),2.20(s,6H),1.28(d,J＝6.80Hz,3H)。

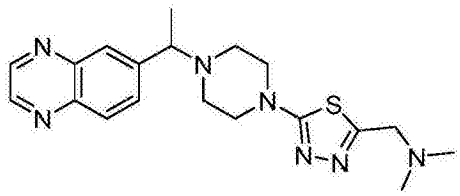
LCMS:(方法A)374.2(M+H),Rt.1.86min,97.0%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.89min,97.2%(最大)。

[0992] 实施例124:(5-(4-(1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺

[0993] 

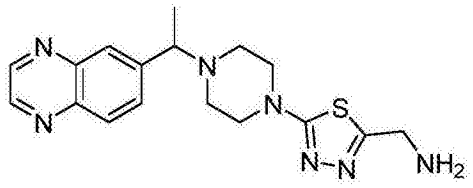
[0994] 根据实施例123所述的程序,用含NaN_3的DMF替换N,N-二甲胺溶液,由实施例113开始合成标题化合物。在H_2气氛下用Pd/C(10%wt/wt)还原得到的叠氮基甲基类似物(黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.14(d,J=7.60Hz,1H),6.75(d,J=7.60Hz,1H),6.70(s,1H),4.49(t,J=8.80Hz,2H),3.86(s,2H),3.41-3.34(m,5H),3.13(t,J=8.40Hz,2H),2.42-2.37(m,4H),1.27(d,J=6.40Hz,3H)。LCMS:(方法A)346.3(M+H),Rt.1.84min,97.7%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.82min,97.9%(最大)。

[0995] 实施例125:N,N-二甲基-1-(5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺

[0996] 

[0997] 根据实施例123所述的程序,由实施例115的步骤1的产物开始合成标题化合物((37mg,棕色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.95(dd,J=6.8,2.6Hz,2H),8.10(dd,J=8.4,Hz,1H),8.01(s,1H),7.91(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),3.88-3.72(m,1H),3.62(s,2H),3.42(t,J=4.8Hz,5H),2.63-2.61(m,3H),2.19(s,6H),1.44(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS:(方法A)384.0(M+H),Rt.1.44min,96.27%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.43min,98.70%(最大)。

[0998] 实施例126:(5-(4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)甲胺

[0999] 

[1000] 根据实施例123所述的程序,用含NaN_3的DMF替换N,N-二甲胺溶液,由实施例115的步骤1的产物开始合成标题化合物。在H_2气氛下用Pd/C(10%wt/wt)还原得到的叠氮基甲基类似物。收率:83%(190mg,灰白色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.93(d,J=5.2Hz,2H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),3.89-3.72(m,3H),3.39(t,J=4.8Hz,4H),2.65-2.52(m,4H),1.43(d,J=6.4Hz,3H)。LCMS:(方法A)356.3(M+H),Rt.1.35min,97.28%(最大)。HPLC:(方法A)Rt 1.37min,97.78%(最大)。

[1001] 根据前述实施例所述的程序合成以下实施例。这些化合物及其互变异构体、对映异构体和盐是本发明的进一步优选的实施方案。

[1002]

表 2

实施例	结构	构型详述	1H NMR
231		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.15-2.99 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
232		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 5H), 3.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 4H), 1.29-1.28 (m, 3H)。
233		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54-4.49 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 5H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 6H)。

[1003]

234		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.21 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.36-2.33 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.40 Hz, 3H)。
235		手性 HPLC SFC 方法 D: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.68 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
236		手性 HPLC SFC 方法 D: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.68 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
237		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.43-8.41 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[1004]

238		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.56-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
239		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.94 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 2.81 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
240		手性 HPLC SFC 方法 A: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):ä 7.83 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
241		手性 HPLC SFC 方法 A: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):ä 7.84 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.310 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[1005]

242		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.80 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 5.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.35-3.20 (m, 4H), 3.15 (t, *J* = 8.40 Hz, 2H), 2.59-2.56 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
243		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.92 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.32-4.30 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.26 (br s, 4H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 6H)。
244		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.68 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.39-2.35 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
245		手性 HPLC SFC 方法 B: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.27 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.28 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。

[1006]

246		手性 HPLC SFC 方法 B：第 2 洗脱化合物	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.27 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.52 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.49-2.29 (m, 4H), 1.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.28 (d, J = 5.60 Hz, 3H)。
247		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.57 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
248		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.68-3.66 (m, 5H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, J = 8.80 Hz, 3H)。
249		手性 HPLC 方法 D：第 1 洗脱化合物	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.02 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.67-3.65 (m, 5H), 3.18-3.17 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.33-2.32 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H) .

[1007]

250		手性 HPLC 方法 D: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.01 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.66-3.64 (m, 5H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
251		手性 HPLC SFC 方法 C: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.39-8.22 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 4H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.51-2.36 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
252		手性 HPLC SFC 方法 C: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.38-8.22 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.51-2.37 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
253		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$):δ 9.13-9.12 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.87 (m, 4H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[1008]

254		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 4H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.40 Hz, 3H)。
255		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.05 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.53-4.47 (m, 4H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.2 Hz, 4H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.23-1.23 (m, 3H)。
256		手性 HPLC 方法 R: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 11.71 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 6H), 2.47-2.34 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H),
257		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 4H), 1.41 (d, J = 8.80 Hz, 3H)。

[1009]

258		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67-7.52 (m, 1H), 3.99-3.73 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 6H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。
259		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.12-4.12 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 6H), 3.19-3.18 (m, 2H), 2.73-2.72 (m, 1H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 4.40 Hz, 3H)。
260		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.67-3.63 (m, 5H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.44-3.44 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.51-2.51 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
261		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 5H), 3.31 (s, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[1010]

262		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 2.69-2.45 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
263		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.31 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.17-3.10 (m, 3H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
264		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.83 (s, 1H), 9.06-9.04 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 4H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H)。
265		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.22-9.20 (m, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

[1011]

266		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.18 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51-4.49 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
267		外消旋	**^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 11.73 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 4H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
268		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 11.71 (s, 1H), 9.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47-8.47 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
269		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 5H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[1012]

270		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.79-3.52 (m, 7H), 2.45-2.36 (m, 6H), 2.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
271		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.30 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 4H), 2.46-2.36 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
272		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.46 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 4H), 3.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.42-2.44 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
273		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.4, 4.3 Hz, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 6H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。

[1013]

274		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 3H), 3.32-3.29 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.44-2.42 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
275		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.59-2.41 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
276		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
277		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 4H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 6H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

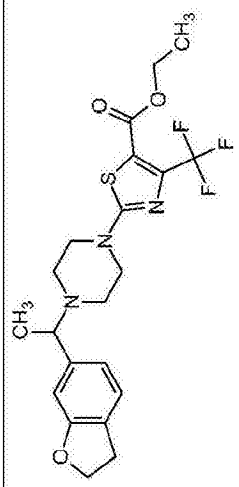
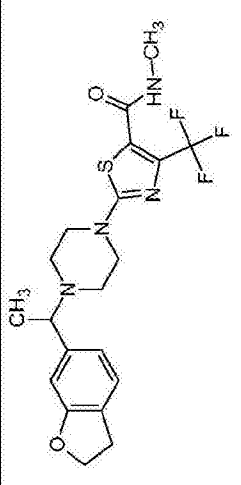
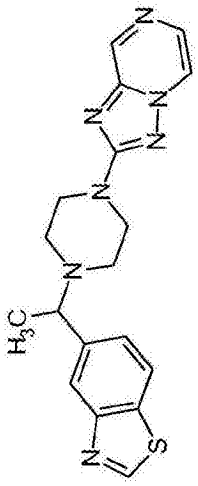
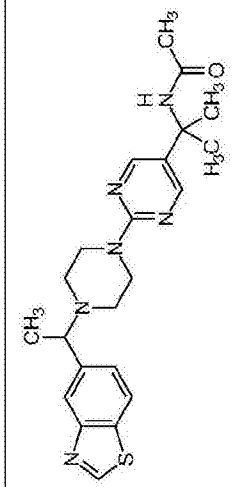
[1014]

278		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
279		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05-9.05 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.60-2.59 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
280		外消旋	^{1}**HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.04 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
281		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.29-8.27 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 5H), 2.74-2.73 (m, 3H), 2.67-2.49 (m, 4H), 1.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。

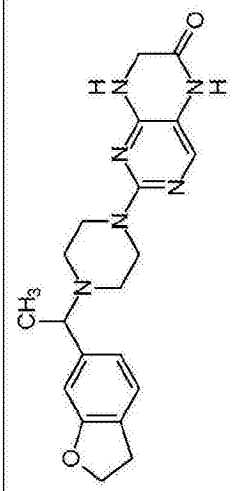
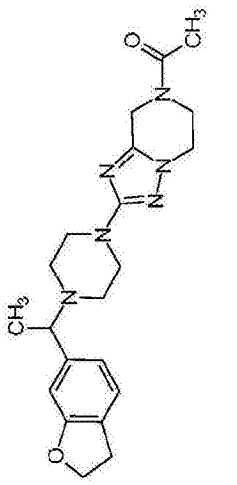
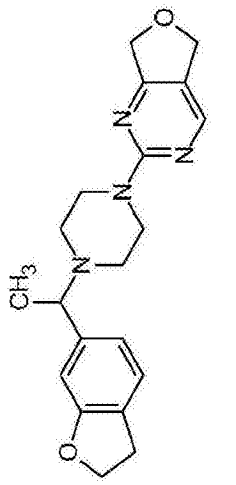
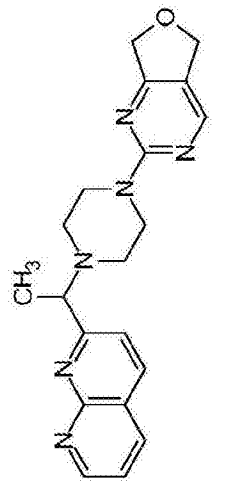
[1015]

282		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.49-2.32 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。
283		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05-9.01 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 4.71 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
284		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05-9.01 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.26-3.22 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
285		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.38 (s, 2H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.50-4.50 (m, 4H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.31-3.10 (m, 2H), 2.33-2.31 (m, 4H), 1.25 (d, J = 13.2 Hz, 3H)。

[1016]

286		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.45-2.44 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
287		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.42-3.40 (m, 5H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.70-2.68 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
288		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 4H), 2.59-2.56 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
289		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.67-3.64 (m, 5H), 2.50-2.32 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

[1017]

290		外消旋	**1H NMR**(400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.12 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 5H), 3.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 5.20 Hz, 3H)。
291		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
292		外消旋	**1H NMR**(400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.92 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.17-3.11 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
293		外消旋	**1H NMR**(400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.05-9.04 (m, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 4H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。

[1018]

294		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.57 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。
295		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.56 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
296		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.57 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.64-3.58 (m, 5H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.40 Hz, 3H)。
297		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.14 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59-3.55 (m, 4H), 2.45-2.40 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

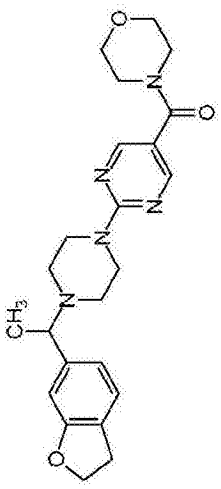
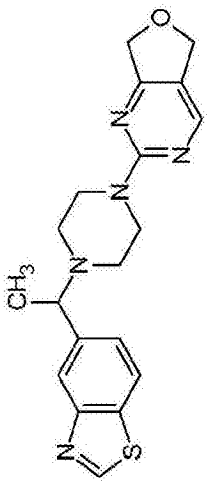
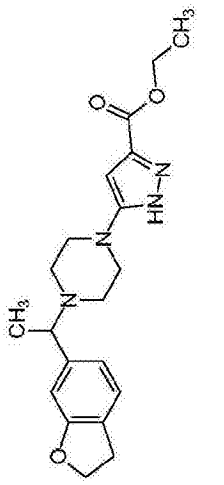
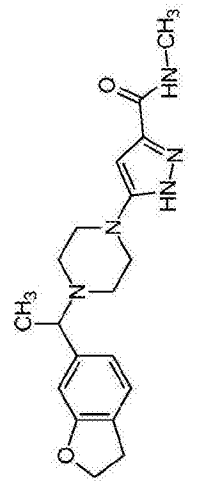
[1019]

298		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
299		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.59 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
300		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92-3.75 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
301		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.72 (s, 2H), 8.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.64-3.60 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.76-2.74 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

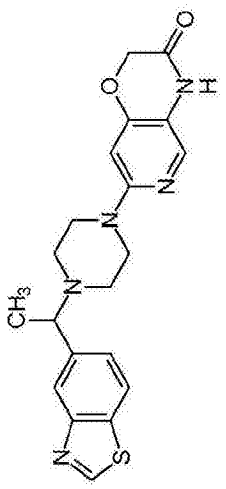
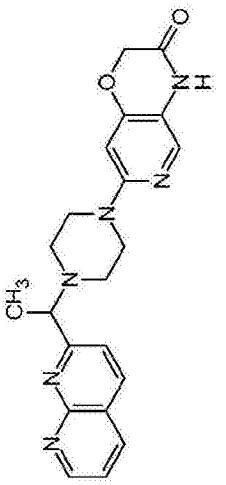
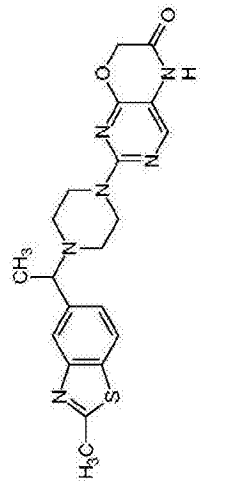
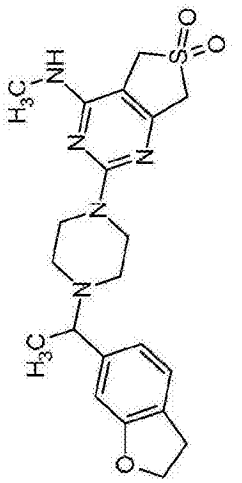
[1020]

302		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31-5.30 (m, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.89-3.76 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.68-2.68 (m, 2H), 2.51-2.51 (m, 2H), 1.40 (d, J = 5.2 Hz, 3H)。
303		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.26 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
304		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.92 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.80 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.53-2.47 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.40 Hz, 3H)。
305		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.40 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 7H), 2.25-2.10 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

[1021]

306		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.43 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 10.0 Hz, 4H), 3.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.28 (s, 3H)。
307		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.74-3.60 (m, 5H), 2.45-2.51 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
308		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.97-12.71 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.23-5.89 (m, 1H), 4.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.50-2.39 (m, 4H), 1.29-1.26 (m, 6H)。
309		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.49-12.37 (m, 1H), 8.24-8.23 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.17-5.79 (m, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

[1022]

310		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.39 (d, J = 2.8 Hz, 3H)。
311		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.59 (s, 1H), 9.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
312		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。
313		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.64 (br s, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.33-2.30 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.40 Hz, 3H)。-1H 缺失。

[1023]

314		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (br s, 4H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.36-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
315		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.46 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 3.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
316		手性 HPLC SFC 方法 C: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.38-8.27 (m, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 2H), 2.45-2.39 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.20 Hz, 3H)。
317		手性 HPLC SFC 方法 C: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.89-3.76 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.20 Hz, 3H)。

[1024]

318		手性 HPLC SFC 方法 E: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):ä 9.06 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
319		手性 HPLC SFC 方法 E: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):ä 9.04 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 4H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
320		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.32-0.00 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H)。
321		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.6-2.5 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.40-1.39 (m, 3H)。

[1025]

322		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.33 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.73-4.72 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 3.79-3.78 (m, 4H), 3.49-3.48 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.29-1.28 (m, 3H)。
323		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.37 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.31 (t, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 3.79-3.78 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
324		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
325		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 4H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.45-2.25 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

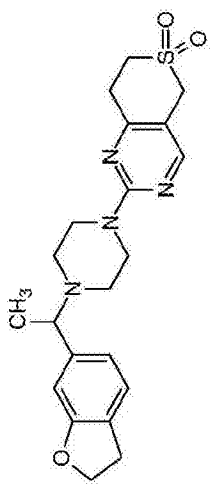
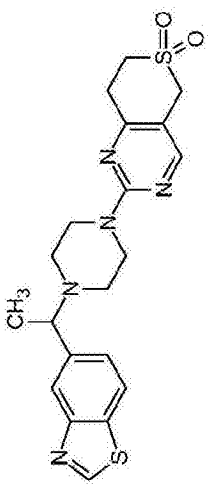
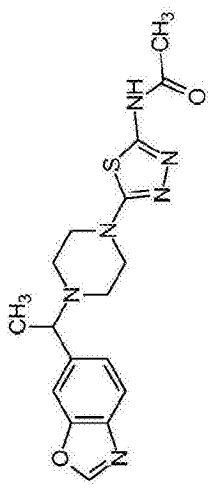
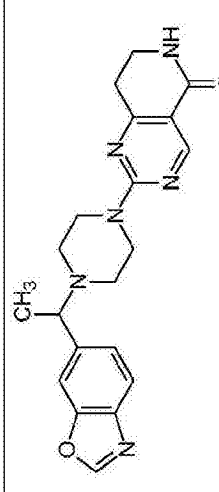
[1026]

326		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.66 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
327		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.71 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.62-3.34 (m, 4H), 3.32 (s, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.33-2.29 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
328		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.08-8.98 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05-7.85 (m, 1H), 7.61-7.45 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.92-3.40 (m, 5H), 2.69-2.38 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。
329		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 13.80, 7.20 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.80 Hz, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.40 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.46 (d, *J* = 7.20 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 8.00 Hz, 3H)。

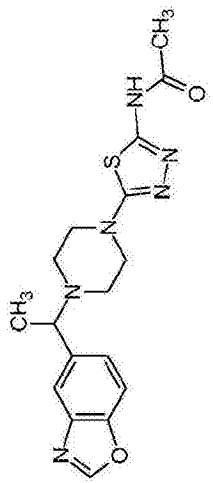
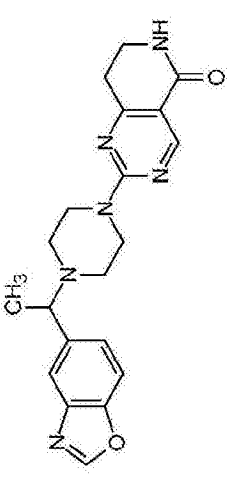
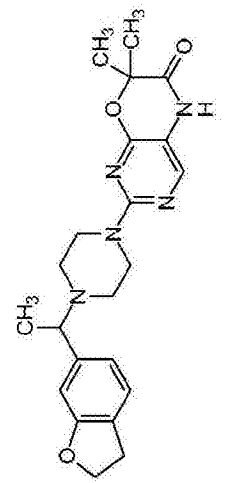
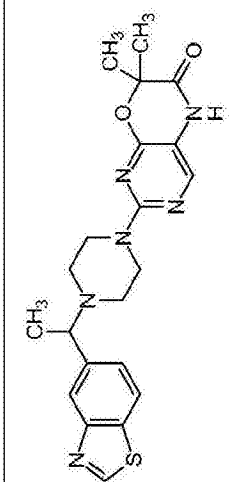
[1027]

330		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.64-3.60 (m, 5H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
331		手性 HPLC SFC 方法 F：第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.37-3.36 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
332		手性 HPLC SFC 方法 F：第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
333		手性 HPLC SFC 方法 F：第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.89-10.39 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.67-3.52 (m, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

[1028]

334		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.11 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
335		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.93 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
336		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H)。
337		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.71 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.41-2.37 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[1029]

338		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.37-3.36 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
339		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.73 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。
340		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 3H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
341		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.50 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64-3.58 (m, 5H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

[1030]

342		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.08 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 5H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.36-2.32 (m, 4H), 1.30-1.28 (m, 6H)。
343		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.55 (s, 2H), 8.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H)。
344		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.395 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
345		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.94 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 5H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.45 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

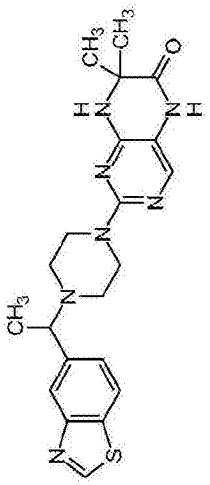
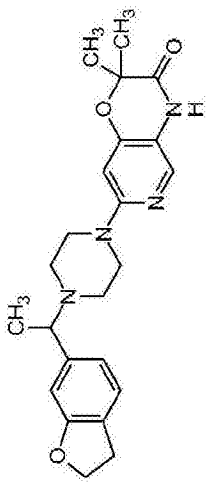
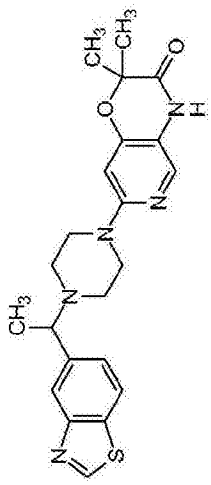
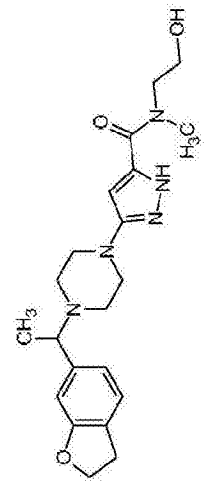
[1031]

346		手性 HPLC SFC 方法 G: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H), 1.40 (d, J = 5.2 Hz, 3H)。
347		手性 HPLC SFC 方法 G: 第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.40 Hz, 3H)。
348		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
349		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.05 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

[1032]

350		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.42-7.37 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H)。
351		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.729 (t, J = 6.8 H, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.32-3.19 (m, 5H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
352		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 4H), 2.41-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.40 (s, 3H)。
353		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.06 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 5H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

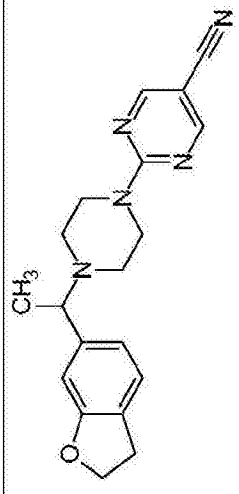
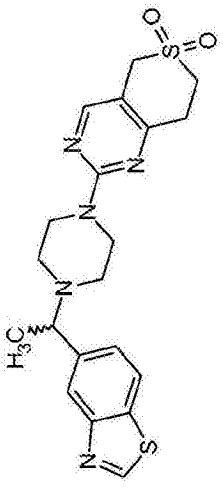
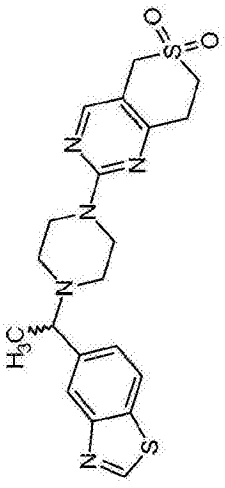
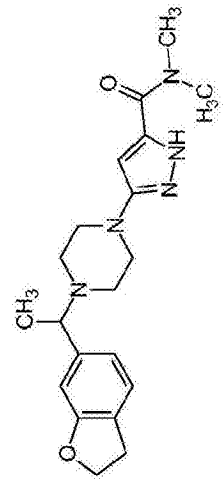
[1033]

354		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.05 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 5H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.36-2.35 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H)。
355		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 5H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
356		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.39-2.33 (m, 4H), 1.39-1.35 (m, 9H)。
357		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.39 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.57-3.10 (m, 5H), 3.26-2.96 (m, 9H), 2.51-2.39 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

[1034]

358		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。
359		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.38-3.24 (m, 5H), 2.80-2.67 (m, 4H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 1.39-1.37 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
360		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.57 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.37-3.34 (m, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
361		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.24 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.80 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86-3.76 (m, 4H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.21 (t, *J* = 8.00 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 3H)。

[1035]

362		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.73 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.40-2.34 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
363		手性 HPLC SFC 方法 F：第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.64 (q, *J* = 5.6 Hz 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。
364		手性 HPLC SFC 方法 F：第 2 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.65 (q, J = 5.6 Hz 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。
365		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.35 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.71 (ms, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.35 -3.3 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 5H), 3.12-2.95 (m, 6H), 2.41-2.33 (m, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

[1036]

366		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.45 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 39.2 Hz, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
367		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.71 (s, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.36 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
368		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.48-12.44 (m, 1H), 8.24-7.77 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.24-5.81 (m, 1H), 4.74-4.72 (q, J = 6.8 Hz,1H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.50-2.34 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
369		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.51-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。

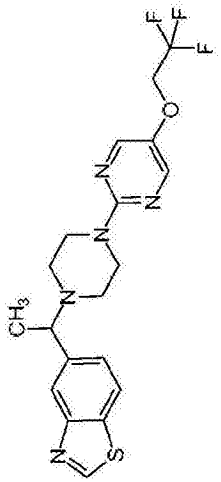
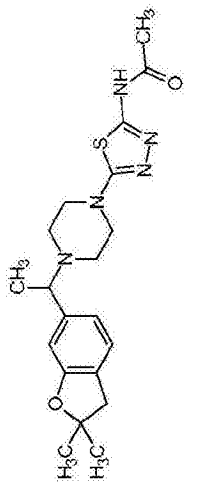
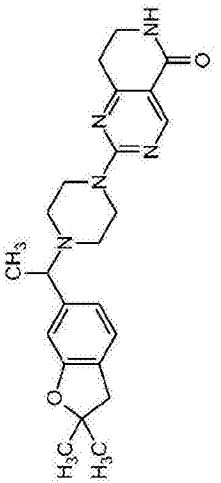
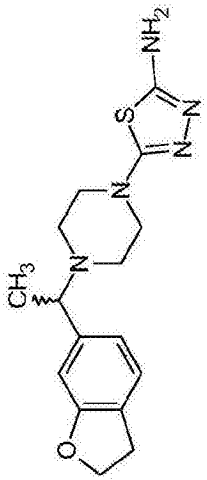
[1037]

370		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H). 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.43-2.34 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
371		外消旋	**^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d6):δ 11.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.48-4.34 (m, 4H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.49-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
372		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
373		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.72-3.64 (m, 5H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52-2.39 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。

[1038]

374		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 5H), 2.50-2.31 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
375		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.40 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.37-3.67 (m, 5H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H)。
376		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.64-3.62 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
377		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.44-4.43 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

[1039]

378		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.65-3.64 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
379		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.00 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.50-2.35 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
380		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.80-3.79 (s, 4H), 3.37-3.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 1.40 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
381		手性 HPLC SFC 方法 I: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.37-3.365 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 6H), 2.45-2.36 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

[1040]

382		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.03 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.32 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.6 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
383		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.57 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 4H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz,1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38-2.22 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
384		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.67 (s, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
385		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.10 (s, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.44-2.29 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

[1041]

386		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
387		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.55-2.55 (m, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
388		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.69-8.67 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.64-3.63 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.43-2.40 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
389		外消旋	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.84 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.42-3.20 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

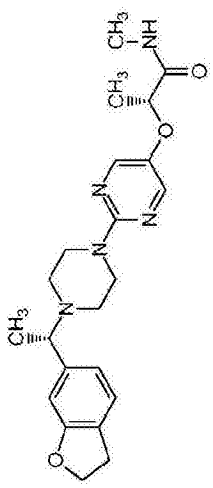
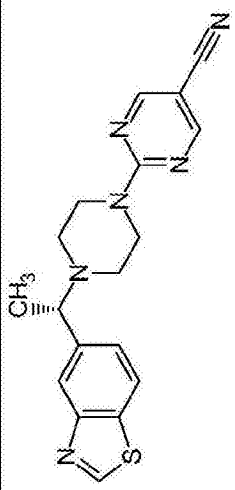
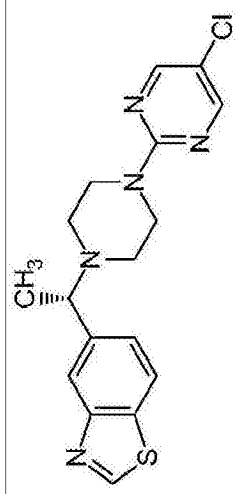
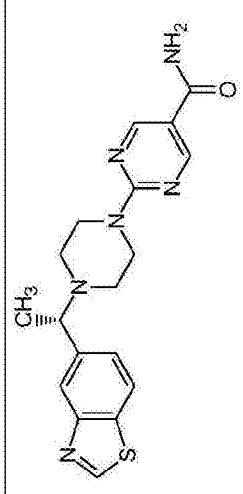
[1042]

390		手性 HPLC SFC 方法 G: 第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz 1H), 3.87-3.85 (m, 4H), 3.68 (q, d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.56-2.41 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
391		外消旋	**^{1}H NMR**(400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.16 d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 10H), 1.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H) .
392		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.38-3.37 (m, 3H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。
393		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.84-3.71 (m, 4H), 3.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H)。

[1043]

394		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):ä 9.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.64-3.63 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
395		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.16 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.90 (q, *J* = 7.2 Hz 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 3H), 3.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
396		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.26 (s, 2H), 8.04 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.58 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.60-3.58 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H) 2.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.45-2.33 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)。
397		S-对映异构体	**^{1}H NMR (**400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.17 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), .

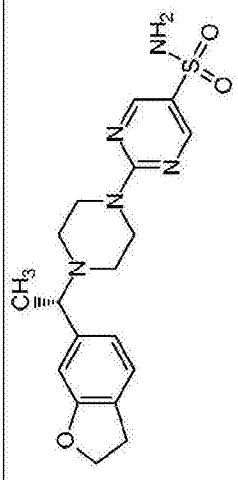
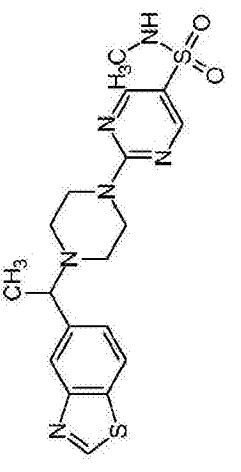
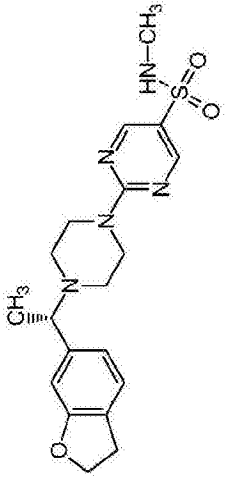
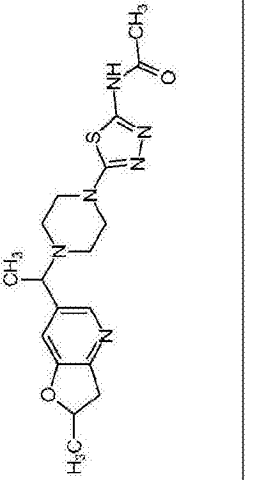
[1044]

398		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.15 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.58 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.18-3.11 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 3H), 2.35-2.34 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
399		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.65 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
400		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, J = 4.8 Hz, 5H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4Hz, 3H)。
401		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.75-8.74 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.67 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.56-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

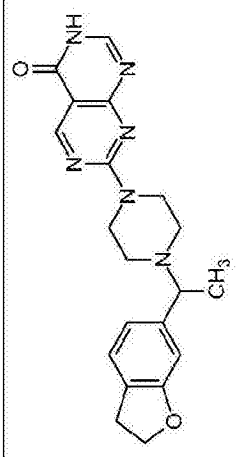
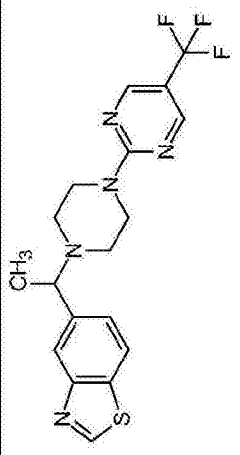
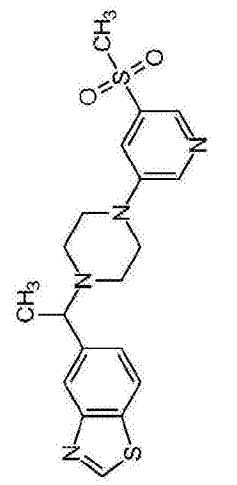
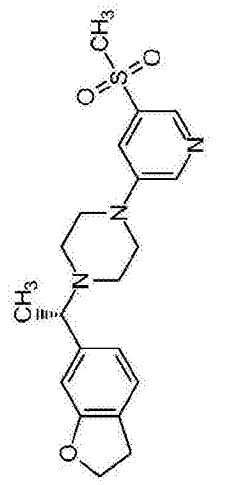
[1045]

402		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.83-3.50 (m, 7H), 3.48 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
403		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.80 Hz, 3H)。
404		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.40 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.72-3.51 (m, 1H), 3.36 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
405		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.68-3.66 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

[1046]

406		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.62 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.80-3.80 (m, 4H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.46-2.35 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
407		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (s,1H), 8.57 (s, 2H), 8.12 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.68 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
408		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 (s, 2H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.48-2.37 (m, 7H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。
409		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7.98 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.55 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 5.20 Hz, 3H)。

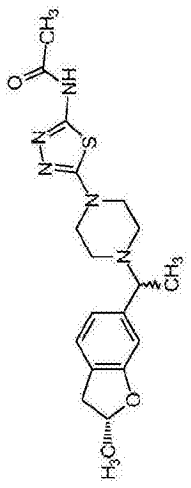
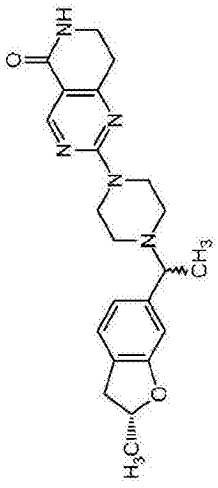
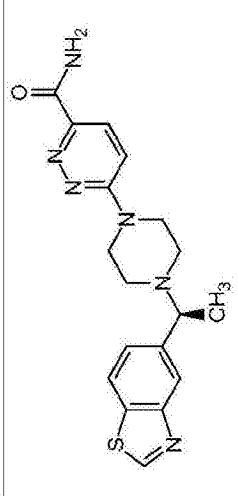
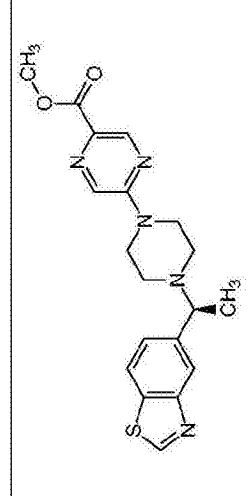
[1047]

410		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.38 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.50-2.34 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
411		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.66 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
412		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H), 1.43 (s, 3H)。
413		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 7H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[1048]

414		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.38-3.24 (m, 6H), 2.74 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.43-2.40 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。
415		外消旋	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.88 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.38-3.23 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 3H), 2.51-2.37 (m, 4H), 1.38 (t, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
416		S-对映异构体	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.40 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6Hz,1H), 7.24 (d, *J* = 10Hz, 1H),3.86 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)
417		手性 HPLC SFC 方法 F：第 1 洗脱化合物	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.03 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 5H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.40 Hz, 3H)。

[1049]

418		手性 HPLC SFC 方法 F：第 2 洗脱化合物	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 12.03 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.90 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 5H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H) .
419		手性 HPLC SFC 方法 F：第 1 洗脱化合物	^{1}**H NMR**(400 MHz, DMSO-d_6):δ 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = Hz, 1H), 4.89 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.37-3.33 (m, 3H), 2.80-2.77 (m, 3H), 2.37-2.34 (m, 4H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.40 Hz, 3H)。
420		S-对映异构体	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.39 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9.6Hz,1H), 3.70-3.68 (m, 5H), 2.51-2.50 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。
421		S-对映异构体	^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6):δ 9.38 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73-3.3.68 (m, 5H), 2.57-2.43 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

[1050] 实施例B01：人O-GlcNAcase酶抑制测定

[1051] 将5μl适当浓度的抑制剂的Mcllvaine缓冲液(pH 6.5)在2%DMSO(用于剂量反应

曲线计算)中的溶液加入384孔板(Greiner,781900)中的各个孔中。然后,将20nM的His标记的hOGA和10μM的FL-GlcNAc(荧光素单-β-D-(2-脱氧-2-N-乙酰基)吡喃葡萄糖苷;Marker Gene Technologies Inc,M1485)添加至384孔板,最终体积为20μl。在室温下孵育60分钟后,通过添加10μL终止缓冲液(200mM甘氨酸,pH 10.75)使反应停止。在PHERAstar机器上读取荧光水平(λ_{exc} 485nm;(λ_{emm} 520nm)。绘制所测量的荧光量对应抑制剂浓度的图以产生S形剂量反应曲线,以便计算IC_{50}。通过减去背景来校正所有单独的数据(Thiamet 3uM=100%抑制),同时0.5%DMSO看作对照值(无抑制)。

[1052] 实施例B02:药效学模型:总蛋白质O-GlcNAc基化免疫测定(RL2mAb,Meso Scale电化学发光(ECL)测定)

[1053] 向C57BL/6J小鼠口服施用测试化合物。施用化合物后,在限定的时间间隔(通常为2小时至48小时的时间,优选为4小时至24小时),通过断头处死小鼠,进行血液收集和前脑解刨。将右脑半球置于2mlPrecellys试管中,在干冰中快速冷冻并在-80℃储存。将左半球置于2ml Eppendorf试管中,在干冰中快速冷冻并在-80℃储存直至进一步处理。将血液样品收集于含有35IU肝素的Sarstedt试管中,并在4℃下保管。在4℃下以3800xg离心10分钟后,从每个样品中将50μL血浆转移至1.5ml Eppendorf试管并在-80℃下储存。

[1054] 为制备用于免疫测定的可溶性脑蛋白质,将半球在冰冷的Cytobuster试剂(71009-Merck Millipore)缓冲液中与蛋白酶抑制剂混合物混匀。在4℃下以17000xg离心15分钟后,将上清液转移至聚碳酸酯试管(1ml)中。通过在4℃下以100000xg离心1小时使上清液澄清,并通过使用BCA试剂盒(23227-Pierce,Rockford,IL)根据制造商的说明来确定蛋白质浓度。

[1055] 总蛋白质O-GlcNAc基化免疫测定:

[1056] 样品是随机的并在4℃下将120μg/ml(25μl/孔)可溶性脑蛋白质直接涂布在多阵列96孔高度结合板(L15XB-3高度结合-Meso Scale Discovery)过夜。在清洗(用PBS-T缓冲液清洗3次)后,在室温(RT)在搅拌下用MSD封闭剂A溶液将板封闭1小时。在清洗(用PBS-T缓冲液清洗3次)后,在室温下在搅拌下用0.1μg/ml定向针对O-GlcNAc部分的小鼠单克隆抗体(RL2;MA1-072-Thermo Scientific)将板孵育1小时。对于ECL测定,在清洗(用PBS-T缓冲液清洗3次)后,添加1μg/ml的SULFO-TAG™标记的抗小鼠第二抗体(Meso Scale Discovery)并将板在室温下在搅拌下孵育1小时,并受到保护以避免光的影响。在清洗(用PBS-T缓冲液清洗3次)后,向板添加150μl/孔的1×读取缓冲液T,然后在Sector Imager 6000(Meso Scale Discovery)上读取。

[1057] 实施例B03:药物制剂

[1058] (A)注射小瓶:使用2N盐酸将100g本发明的活性成分和5g磷酸氢二钠在3l二次蒸馏水中的溶液调节至pH 6.5,无菌过滤,转移至注射小瓶中,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射小瓶含有5mg活性成分。

[1059] (B)栓剂:用100g大豆卵磷脂和1400g可可油将20g本发明的活性成分的混合物溶解,倾入模具中并使其冷却。每个栓剂含有20mg活性成分。

[1060] (C)溶液:由1g本发明的活性成分、9.38g $NaH_2PO_4\ 2H_2O$、28.48g $Na_2HPO_4\ 12H_2O$和0.1g苯扎氯铵在940ml二次蒸馏水中制备溶液。将pH调节至6.8,并将溶液补充至1l并通过辐射杀菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

[1061] (D)软膏剂:在无菌条件下将500mg本发明的活性成分与99.5g凡士林混合。

[1062] (E)片剂:以常规的方式将1kg本发明的活性成分、4kg乳糖、1.2kg马铃薯淀粉、0.2kg滑石和0.1kg硬脂酸镁的混合物进行压制以产生片剂,以这样的方式每片片剂含有10mg活性成分。

[1063] (F)包衣片剂:将片剂以类似于实施例E的方式进行压制并随后用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的包衣以常规的方式进行包被。

[1064] (G)胶囊剂:以常规的方式将2kg本发明的活性成分引入硬明胶胶囊中,以这种方式每个胶囊含有20mg活性成分。

[1065] (H)安瓿剂:将1kg本发明的活性成分在60l二次蒸馏水中的溶液进行无菌过滤,转移至安瓿瓶中,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个安瓿瓶含有10mg活性成分。

[1066] (I)吸入气雾剂:将14g本发明的活性成分溶于10l等渗NaCl溶液中,并将溶液转移至市售的具有泵机制的喷雾容器中。该溶液可以被喷入嘴或鼻中。喷射一次(约0.1ml)相当于约0.14mg的剂量。