



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102656158 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 11

(21) 申请号 201080051981. 2

A61K 31/4375(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 11. 17

C07D 471/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 471/20(2006. 01)

61/262, 309 2009. 11. 18 US

A61K 31/435(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2012. 05. 17

W0 2008/074413 A2, 2008. 06. 26, 说明书第 88 页实施例 82 和第 101 页实施例 125.

(86) PCT国际申请的申请数据

W0 2008/074413 A2, 2008. 06. 26, 说明书第

PCT/EP2010/067647 2010. 11. 17

88 页实施例 82 和第 101 页实施例 125.

(87) PCT国际申请的公布数据

W0 2007/053131 A2, 2007. 05. 10, 说明书第 30 页第 23 行至第 48 页第 18 行.

W02011/061214 EN 2011. 05. 26

W0 2008/080511 A1, 2008. 07. 10, 说明书第 5 页第 20 行至第 93 页第 21 行.

(73) 专利权人 FAB 药物股份公司

地址 法国巴黎

审查员 张茹

(72) 发明人 V·盖鲁斯 S·埃斯凯奇

M·奥克索比 A·德尼

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 安佩东 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 401/12(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

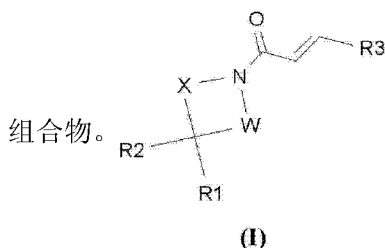
权利要求书9页 说明书136页 附图1页

(54) 发明名称

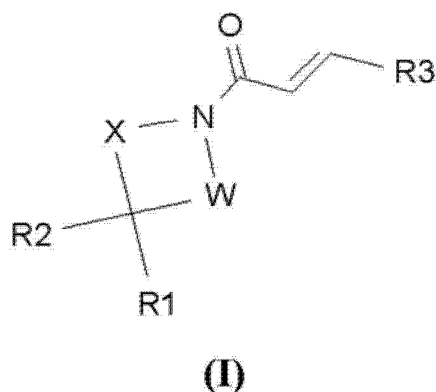
新的杂环丙烯酰胺类化合物及其作为药物的用途

(57) 摘要

本发明涉及新的杂环丙烯酰胺化合物、所述化合物的制备以及其中所用的中间体、所述化合物作为抗菌药的应用以及包含所述化合物的药物



1. 一种化合物,其是式 (I) 的化合物或其可药用盐:



其中:

-W 和 X 独立地表示键或 $-(CH_2)_{1-4}$ 基团,从而 W 和 X 一起含有 1-5 个碳原子;

-R1 表示 H、F、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 OR_d 、 $S(O)_nR_a$ 、 $-C(R_a) = N-O-R_f$ 、 $Y-Ar$ 或 $Z-Het$ 基团,其中 Ar 表示苯基或萘基,Het 表示含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元的单环或二环饱和或不饱和的杂环,并且

-Y 和 Z 彼此独立地表示键或选自下列的连接基:O、S、CO、 (C_1-C_6) 亚烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基、 $-CO-(C_1-C_6)$ 亚烷基或 $-ON = CR_d-(C_1-C_6)$ 亚烷基,其中所述 R1 基团可任选地被一个或多个 R4 基团取代;

-R2 表示 H、F、 (C_1-C_6) 烷基或 OR_d 基团;

- R_a 、 R_b 和 R_c 彼此独立地表示 H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_2-C_6) 烯基;

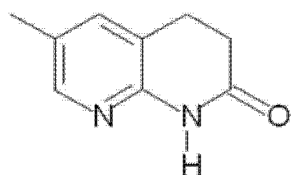
- R_d 表示 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 - 或 (C_1-C_6) 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 -;

- R_f 表示 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、卤代 (C_1-C_6) 烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基 $-Ar$,其中 Ar 表示苯基或萘基;

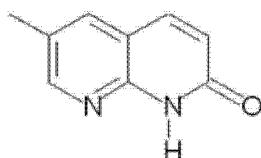
-R4 表示卤素、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基或 OR_d ;

-n 表示选自 0 至 2 的整数;

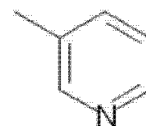
-R3 是式 (a)、(b)、(c)、(d)、(f)、(i)、(j) 或 (k) 的杂环:



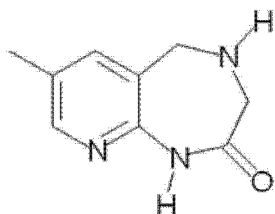
(a)



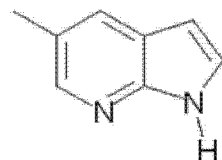
(b)



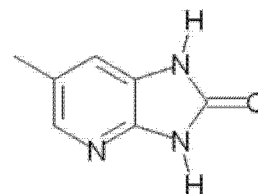
(c)



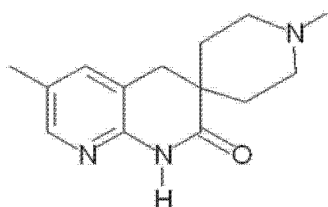
(d)



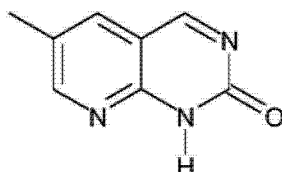
(f)



(i)



(j)



(k)

其中所述 R3 基团可任选地被一个或多个 R5 基团取代；

-R5 选自 F、CO₂R_d、COR_d、CONR_aR_b、OR_d、= O、NR_aR_b、NR_cCOR_d 或任选地被下列基团取代的 (C₁-C₆) 烷基：F、CO₂R_d、CONR_aR_b、OR_d、NR_aR_b、NR_aCOR_d 或任选地被一个或多个 (C₁-C₆) 烷基基团取代的 Het，或两个 R5 基团与它们所连接的原子一起可形成任选地被一个或多个 (C₁-C₆) 烷基基团取代的 Het 基团，

附加条件是所述化合物不是 3-[6-(苯并 [b] 噻吩 -2-基)-吡啶 -2-基]-1-(哌啶 -1-基)-丙烯酮三氟乙酸盐或 3-(6-苯并 [b] 噻吩 -2-基)-吡啶 -3-基)-1-(哌啶 -1-基) 丙烯酮。

2. 权利要求 1 所定义的化合物，其中 W 和 X 均表示 CH₂、W 和 X 之一表示 CH₂ 且另一个表示 CH₂CH₂、

W 和 X 之一表示键且另一个表示 CH₂CH₂CH₂、

W 和 X 均表示 CH₂CH₂、W 和 X 之一表示 CH₂ 且另一个表示 CH₂CH₂、或 W 和 X 之一表示键且另一个表示 CH₂CH₂CH₂CH₂。

3. 权利要求 2 所定义的化合物，其中 W 和 X 均表示 CH₂。

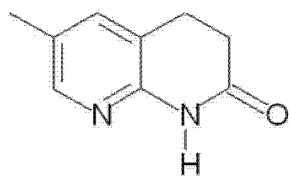
4. 权利要求 1 所定义的化合物，其中 R1 表示 Z-Het 基团。

5. 权利要求 1 所定义的化合物，其中 R2 表示 H 或 OH 基团。

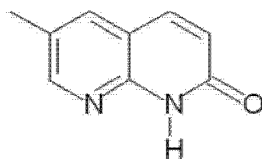
6. 权利要求 1 所定义的化合物，其中 R4 表示卤素、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基或 (C₂-C₆) 炔基。

7. 权利要求 1 所定义的化合物，其中 R3 表示式 (a)、(b)、(c)、(d)、(f)、(i)、(j) 或

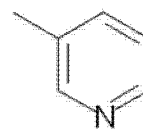
(k) 的杂环：



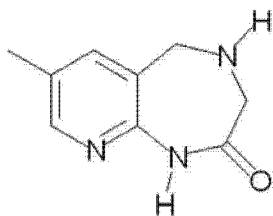
(a)



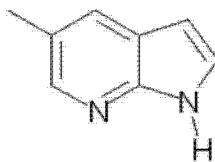
(b)



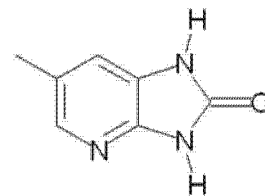
(c)



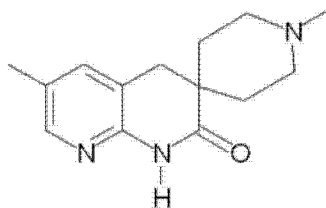
(d)



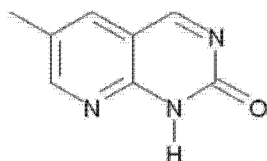
(f)



(i)



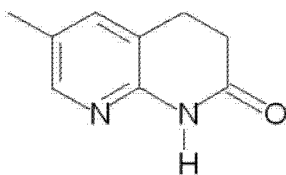
(j)



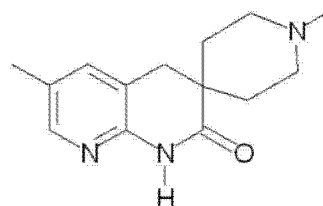
(k)

它们均可任选地被一个或多个选自如下的 R_5 基团取代： CO_2R_d 、 NR_aR_b 、 $CONR_aR_b$ 、 NR_cCOR_d 或任选地被下列基团取代的 (C_1-C_6) 烷基： F 、 CO_2R_d 、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 NR_aCOR_d 或任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het。

8. 权利要求 1 所定义的化合物，其中 R_3 表示式 (a) 或 (j) 的杂环：



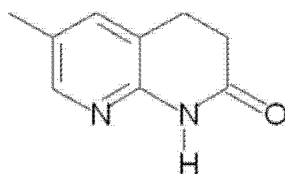
(a)



(j)

它们均可任选地被取代，或在适当时被一个或多个选自如下的 R_5 基团进一步取代： CO_2R_d 、 NR_aR_b 、 $CONR_aR_b$ 、 NR_cCOR_d 或任选地被下列基团取代的 (C_1-C_6) 烷基： F 、 CO_2R_d 、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 NR_aCOR_d 或任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het。

9. 权利要求 8 所定义的化合物，其中 R_3 表示式 (a) 的杂环：



(a)

其任选地被一个或多个选自如下的 R₅ 基团取代 :CO₂R_d、CONR_aR_b 或任选地被 OR_d 取代的 (C₁-C₆) 烷基。

10. 化合物,该化合物是:

6-[(1E)-3-氮杂环丁烷-1-基-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E1);

6-[(1E)-3-氧代-3-吡咯烷-1-基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E2);

6-[(1E)-3-氧代-3-哌啶-1-基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E3);

6-[(1E)-3-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E4);

6-[(1E)-3-{[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E5);

6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E6);

6-[(1E)-3-氧代-3-(2-苯基吡咯烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E7);

6-[(1E)-3-氧代-3-(4-丙基哌啶-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E8);

6-[(1E)-3-{[3-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E9);

6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E10);

6-[(1E)-3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E11);

6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(2-噁吩基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E12);

6-[(1E)-3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E13);

6-[(1E)-3-[4-羟基-4-苯基哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E14);

6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(戊氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E15);

6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E16) ;

6-[(1E)-3-[3-(苄氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E17) ;

6-[(1E)-3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E18) ;

6-[(1E)-3-{3-[2-(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E19) ;

6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(1,3-噁唑-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E20) ;

6-[(1E)-3-[3-({[(1E)-1-甲基-2-噻啶-2-基亚乙基]氨基}氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E21) ;

6-[(1E)-3-[3-(戊基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E22) ;

5-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]吡啶-2-胺 (E23) ;

N-(5-{(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基}吡啶-2-基)乙酰胺 (E24) ;

6-[(1E)-3-{4-[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (E25) ;

6-[(1E)-3-{4-[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺 (E26) ;

6-[(1E)-3-{4-[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺 (E27) ;

3-(羟基甲基)-6-[(1E)-3-{4-[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E28) ;

(E)-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噁吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E29) ;

(E)-6-(3-氧代-3-(3-(3-(噁吩-2-基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E30) ;

(E)-6-(3-(3-(3-(3-甲基噁吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E31) ;

6-[3-(3-(4-甲基-噁吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代-丙烯基]-3,4-二氢-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮 (E32) ;

(E)-6-(3-(3-(5-甲基噁吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E33) ;

(E)-6-[3-(2-甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E34) ;

(E)-6-[3-(3-甲氧基丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二

氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E35) ;

(E)-6-[3-(3- 丁氧基氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基]-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E36) ;

(E)-6-[3-(3- 异丁氧基氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基]-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E37) ;

(E)-6-(3-(3-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E38) ;

(E)-6-(3- 氧代 -3-(3-(噻唑 -5- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E39) ;

(E)-6-(3-(3-(呋喃 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E40) ;

(E)-1'- 甲基 -6-(3- 氧代 -3-(3-(噻吩 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-1H- 螺 [[1, 8] 二氮杂萘 -3, 4'- 哌啶]-2(4H)- 酮 (E41) ;

(E)-7-(3- 氧代 -3-(3-(噻吩 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-4, 5- 二氢 -1H- 吡啶并 [2, 3-e] [1, 4] 二氮杂萘 -2(3H)- 酮 (E42) ;

(E)-2-(2- 氧代 -6-(3- 氧代 -3-(3-(噻吩 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-1, 2- 二氢吡啶并 [2, 3-d] 嘧啶 -3(4H)- 基) 乙酸乙酯 (E43) ;

(E)-3-(2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基)-6-(3- 氧代 -3-(3-(噻吩 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢吡啶并 [2, 3-d] 嘧啶 -2(1H)- 酮 (E44) ;

(E)-3-(3-((二甲基氨基) 甲基)-1H- 吡咯并 [2, 3-b] 吡啶 -5- 基)-1-(3-(噻吩 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -2- 烯 -1- 酮 (E45) ;

(E)-6-(3- 氧代 -3-(3-(噻吩 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-1H- 咪唑并 [4, 5-b] 吡啶 -2(3H)- 酮 (E46) ;

(E)-6-(3- 氧代 -3-(3-(3, 3, 3- 三氟丙氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E47) ;

(E)-6-(3- 氧代 -3-(3-(4, 4, 4- 三氟丁氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E48) ;

6-((E)-3-(3-((E)- 丁 -2- 烯基氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E49) ;

6-((E)-3-(3-((Z)- 丁 -2- 烯基氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E50) ;

6-((E)-3-(3-((E)-2- 甲基丁 -2- 烯基氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E51) ;

(E)-6-(3-(3-(苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E52) ;

(E)-6-(3-(3-((4- 溴噻吩 -2- 基) 甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E53) ;

(E)-6-(3-(3-((4- 氯噻吩 -2- 基) 甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3, 4- 二氢 -1, 8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E54) ;

6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E55) ;

6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(2,2,2-三氟乙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E56) ;

6-((E)-3-(3-((Z)-1-(乙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E57) ;

(E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-3-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E58) ;

(E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E59) ;

(E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-7-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E60) ;

(E)-6-(3-(3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E61) ;

(E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-硫基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E62) ;

(E)-6-(3-(3-丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E63) ;

1'-甲基-6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(苄氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E64) ;

1'-甲基-6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E65) ;

(E)-1'-甲基-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E66) ;

(E)-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E67) ;

(E)-1'-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E68) ;

(E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E69) ;

6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E70) ;或

6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E71) ;

或其可药用盐。

11. 权利要求 10 所定义的式 (I) 化合物,该化合物是 :

(E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E59) ;或

(E)-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯

基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E67)；

或其可药用盐。

12. 权利要求 10 所定义的式 (I) 化合物,该化合物是：

6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E70)。

13. 包含权利要求 1 至 12 中任意一项所定义的式 (I) 化合物以及可药用赋形剂或载体的药物组合物。

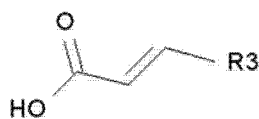
14. 权利要求 1 至 12 中任意一项所定义的不附加条件的式 (I) 化合物在制备用于治疗微生物感染的药物中的应用。

15. 如权利要求 14 所定义的应用,其中所述微生物感染是由金黄色葡萄球菌、炭疽芽孢杆菌、肺炎衣原体、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、肺炎杆菌、脑膜炎奈瑟氏球菌、中间葡萄球菌、多杀巴斯德氏菌、支气管败血性包特氏菌、溶血性曼氏杆菌和胸膜肺炎放线杆菌,以及结核分枝杆菌或恶性疟原虫引起的人或动物感染。

16. 如权利要求 15 所定义的应用,其中所述微生物感染是由甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌、万古霉素敏感性减低金黄色葡萄球菌和万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌菌株引起的人或动物感染。

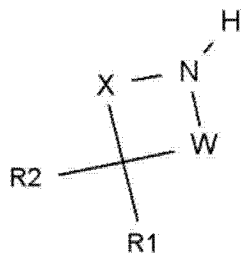
17. 制备权利要求 1 至 12 中任意一项所定义的式 (I) 化合物的方法,该方法包括：

(a) 将式 (II) 化合物：



(II)

其中 R3 如以上关于式 (I) 化合物所定义,与式 (III) 化合物反应：



(III)

其中 W、X、R1 和 R2 如以上关于式 (I) 化合物所定义；或

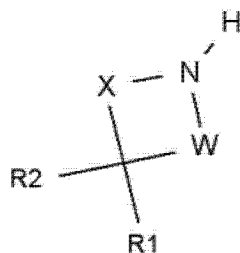
(b) 将 (IV) 化合物：



(IV)

其中 R3 如以上关于式 (I) 化合物所定义并且 L¹ 表示卤原子或烷氧基基团,与式 (III)

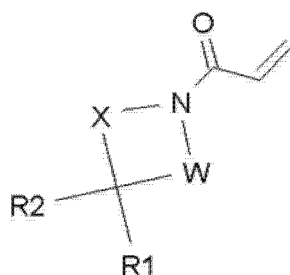
化合物反应：



(III)

其中 W、X、R1 和 R2 如以上关于式 (I) 化合物所定义；或

(c) 将式 (V) 化合物：



(V)

其中 W、X、R1 和 R2 如以上关于式 (I) 化合物所定义，与式 L^2-R3 的化合物反应，其中 L^2 表示卤原子或烷氧基基团；然后任选地：

(d) 将化合物 (I) 的保护的衍生物脱保护；然后任选地：

(e) 将式 (I) 的化合物转化成另一种式 (I) 的化合物。

新的杂环丙烯酰胺类化合物及其作为药物的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及新的杂环丙烯酰胺化合物、所述化合物的制备以及其中所用的中间体、所述化合物作为抗菌药的应用以及包含所述化合物的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明特别涉及能抑制细菌和 / 或寄生虫脂肪酸生物合成的新化合物和所述化合物作为抗菌剂和 / 或抗寄生虫剂的应用。

[0004] 耐抗生素的病原体的出现已经成为了一个严重的世界范围的健康问题。事实上, 现在的一些感染是由多重耐药性的生物引起的, 其对目前可用的治疗方法已经不再敏感。因此对于具有新作用模式的新抗菌剂 / 抗寄生虫剂有迫切的需求。

[0005] 细菌脂肪酸生物合成 (FASII 系统) 最近引起了新抗菌剂 / 抗寄生虫剂研发的很大兴趣 (Rock 等人, J. Biol. Chem. 2006, 281, 17541; Wright 和 Reynolds Curr. Opin. Microbiol. 2007, 10, 447)。细菌脂肪酸生物合成通路 (基于分散的酶) 中的组件的组构与哺乳动物中发现的多功能的 FASI 系统有根本的不同, 因此可以带来选择性抑制的良好前景。细菌 FASII 系统的多种酶中的总体高度保守也应使得开发更广谱的抗菌剂 / 抗寄生虫剂成为可能。

[0006] 在细菌 FASII 系统的所有单功能的酶中, FabI 代表负责脂肪酸生物合成延伸循环的最后一步的烯酰 -ACP 还原酶。FabI 使用辅因子 NAD(P)H 作为氢化物来源将反式 -2- 烯酰 -ACP 中间体中的双键还原, 生成相应的酰基 -ACP 产物。在主要的病原体诸如大肠杆菌 (*E. coli*) (Heath 等人, J. Biol. Chem. 1995, 270, 26538; Bergler 等人, Eur. J. Biochem. 1996, 242, 689) 和金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) (Heath 等人, J. Biol. Chem. 2000, 275, 4654) 中已经证明了该酶构成必要的靶点。然而, 也分离出了其它的同工型诸如来自肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*) 的 FabK (Heath 等人, Nature 2000, 406, 145) 和来自枯草杆菌 (*B. subtilis*) 的 FabL (Heath 等人, J. Biol. Chem. 2000, 275, 40128)。尽管 FabK 在结构上和机理上与 FabI 没有关系 (Marrakchi 等人, Biochem J. 2003, 370, 1055), 但 FabI 与 FabL (枯草杆菌)、InhA (结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*)) 和 PfENR (恶性疟原虫 (*P. falciparum*)) 的相似性仍然为感兴趣的活性谱提供了机会 (Heath 等人, Prog. Lipid Res. 2001, 40, 467)。

[0007] 在文献中已经报道了一些 FabI 抑制剂 (Tonge 等人, Acc. Chem. Res. 2008, 41, 11)。其中的一些抑制剂诸如二氮杂硼烷类 (diazaborines) (Baldock 等人, Science 1996, 274, 2107) 和活化形式的异烟肼 (Tonge 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003, 100, 13881) 通过共价修饰辅因子 NAD⁺ 而起作用。然而这些产品伴有一些缺点。二氮杂硼烷类由于其固有的毒性而只被用于实验 (Baldock 等人, Biochem. Pharmacol. 1998, 55, 1541), 而异烟肼是限于敏感性结核病治疗的前药。异烟肼需要通过过氧化氢诱导型酶进行活化的事实 (Schultz 等人, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5009) 增加了由于活化不足或解毒作用增加造成的耐药性的可能性 (Rosner 等人, Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 2251 和 ibid 1994, 38, 1829)。

[0008] 其它的抑制剂通过与酶-辅因子复合物的非共价的相互作用而起作用。例如,已发现三氯生(广泛应用的具有广谱抗菌活性的消费品防腐剂)是大肠杆菌 FabI 的可逆的、紧密结合的抑制剂(Ward 等人, *Biochemistry* 1999, 38, 12514)。对该化合物的静脉内毒理学研究表明大鼠的 LD₅₀ 为 29mg/kg, 该结果明确地表明静脉注射的不可行(Lyman 等人, *Ind. Med. Surg.* 1969, 38, 42)。已报导了基于三氯生的 2-羟基二苯醚母核的衍生物(Tonge 等人, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 509, *ACS Chem Biol.* 2006, 1, 43 和 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3029; Surolia 等人, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 8086 和 *ibid* 2008, 16, 5536; Freundlich 等人, *J. Biol. Chem.* 2007, 282, 25436)以及基于各类高通量筛选而得到的模板的其它抑制剂(Seefeld 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2241 和 *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1627; Heerding 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2061; Miller 等人, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3246; Payne 等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 3118; Sacchettini 等人, *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 20851; Moir 等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 1541; Montellano 等人, *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6308; Kwak 等人, *Int. J. Antimicro. Ag.* 2007, 30, 446; Lee 等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007, 51, 2591; Kitagawa 等人, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 4710, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 1106 和 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 4982; Takahata 等人, *J. Antibiot.* 2007, 60, 123; Kozikowski 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3565),然而,这些抑制剂中还没有一种成功地成为了药物。有趣的是,某些类型的这些抑制剂对 FabI 和 FabK 二者均显示活性:对基于 4-吡啶酮的苯基咪唑衍生物的双重作用化合物而言主要是针对 FabK(Kitagawa 等人, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 4710),而对于喹啉衍生物而言主要是针对 FabI(Payne 等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 3118; Seefeld 等人, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1627)。然而,对第二种酶的中等活性可能会成为此类化合物的缺点,因为其可能由于所增加的选择压力而导致耐药机制的增加(Tonge 等人, *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 11)。

[0009] 尽管 FabI 作为抗菌/抗寄生虫靶点具有吸引力,但由于没有药物上市或进入后期的临床阶段,当前它基本上仍未被开发。

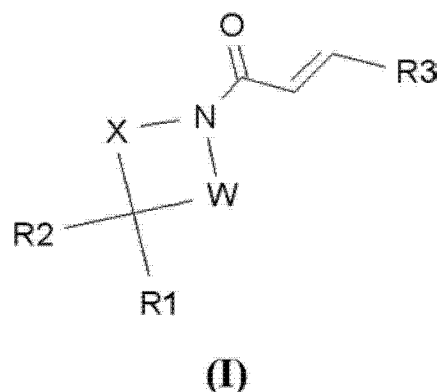
[0010] WO 2007/135562(Mutabilis SA)描述了一系列的羟基苯基衍生物,与三氯生相反,其对包含 FabI 和相关靶点的物种显示出选择性的活性谱。WO 2008/098374、WO 2008/009122、WO 2007/067416、WO 2007/053131、WO 03/088897 和 WO 01/27103(Affinium Pharmaceuticals Inc)均描述了一系列据称为 FabI 抑制剂的丙烯酰胺衍生物。

[0011] 本发明的目的之一是提供对 FabI 和相关靶点有活性的新化合物,其相对于已有化合物具有改善的药理学和/或物理化学性质。

[0012] 发明概述

[0013] 根据本发明的第一个方面,提供了式(I)的化合物或其可药用盐或溶剂化物:

[0014]



[0015] 其中：

[0016] -W 和 X 独立地表示键或 $-(CH_2)_{1-4}$ 基团，从而 W 和 X 一起含有 1-5 个碳原子；

[0017] -R₁ 表示 H、F、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 $OCOR_d$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 $ON=CR_dR_e$ 、 NR_cCOR_d 、 NR_cCOOR_d 、 $OCONR_aR_b$ 、 $NR_cCONR_aR_b$ 、 $NR_cSO_2R_a$ 、 $S(O)_nR_a$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $-C(R_a)=N-O-R_f$ 、Y-Ar 或 Z-Het 基团，其中 Ar 表示苯基或萘基，Het 表示含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元的单环或二环饱和或不饱和的杂环并且 Y 和 Z 彼此独立地表示键或选自下列的连接基： O 、 S 、 CO 、 (C_1-C_6) 亚烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基、 $-CO-(C_1-C_6)$ 亚烷基或 $-ON=CR_d-(C_1-C_6)$ 亚烷基，其中所述 R₁ 基团可任选地被一个或多个 R₄ 基团取代；

[0018] -R₂ 表示 H、F、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 $OCOR_d$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 $ON=CR_dR_e$ 、 NR_cCOR_d 、 NR_cCOOR_d 、 $OCONR_aR_b$ 、 $NR_cCONR_aR_b$ 、 $NR_cSO_2R_a$ 、 $S(O)_nR_a$ 或 $SO_2NR_aR_b$ 基团；

[0019] -R_a、R_b 和 R_c 彼此独立地表示 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基，或 NR_aR_b 基团可任选地形成任选地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的另外的杂原子的 3 至 7 元含氮饱和杂环，其中所述杂环可任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代；

[0020] -R_d 和 R_e 彼此独立地表示 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 - 或 (C_1-C_6) 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 -；

[0021] -R_f 表示 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、卤代 (C_1-C_6) 烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基 -Ar，其中 Ar 表示苯基或萘基；

[0022] -R₄ 表示卤素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 $OCOR_d$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 $ON=CR_dR_e$ 、 NR_cCOR_d 、 NR_cCOOR_d 、 $OCONR_aR_b$ 、 $NR_cCONR_aR_b$ 、 $NR_cSO_2R_a$ 、 $S(O)_nR_a$ 或 $SO_2NR_aR_b$ ；

[0023] -n 表示选自 0 至 2 的整数；

[0024] -R₃ 是任选地与含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5、6 或 7 元的芳香族、部分芳香族或饱和的杂环稠合的吡啶基环，其中所述 R₃ 基团可任选地被一个或多个 R₅ 基团取代；

[0025] -R₅ 选自 F、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d 、 $=O$ 、 NR_aR_b 、 NR_cCOR_d 或任选地被 F、 CO_2R_d 、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 NR_cCOR_d 或任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het 取代的 (C_1-C_6) 烷基，或两个 R₅ 基团与它们所连接的原子一起可形成任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het 基团。

附图说明

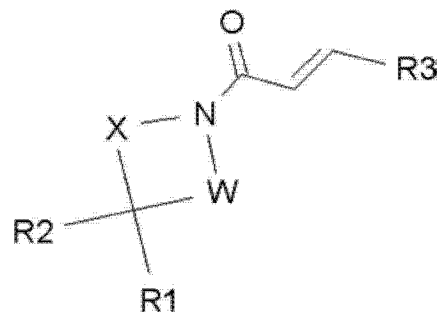
[0026] 图 1 涉及剂量为 100mg/kg 的实施例 12 的体内抗菌活性；和

[0027] 图 2 涉及剂量为 50mg/kg 的实施例 15 的体内抗菌活性。

[0028] 发明详述

[0029] 根据本发明的一个具体方面，提供了式 (I) 的化合物或其可药用盐或溶剂化物：

[0030]



(I)

[0031] 其中：

[0032] -W 和 X 独立地表示键或 $-(CH_2)_{1-4}$ 基团，从而 W 和 X 一起含有 1-5 个碳原子；

[0033] -R1 表示 H、F、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 $OCOR_d$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 $ON=CR_dR_e$ 、 NR_cCOR_d 、 NR_cCOOR_d 、 $OCONR_aR_b$ 、 $NR_cCONR_aR_b$ 、 $NR_cSO_2R_a$ 、 $S(O)_nR_a$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、Y-Ar 或 Z-Het 基团，其中 Ar 表示苯基或萘基，Het 表示含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-10 元的单环或二环饱和或不饱和的杂环并且 Y 和 Z 彼此独立地表示键或选自下列的连接基：O、CO、 (C_1-C_6) 亚烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基、 $-CO-(C_1-C_6)$ 亚烷基或 $-ON=CR_d-(C_1-C_6)$ 亚烷基，其中所述 R1 基团可任选地被一个或多个 R4 基团取代；

[0034] -R2 表示 H、F、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 $OCOR_d$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 $ON=CR_dR_e$ 、 NR_cCOR_d 、 NR_cCOOR_d 、 $OCONR_aR_b$ 、 $NR_cCONR_aR_b$ 、 $NR_cSO_2R_a$ 、 $S(O)_nR_a$ 或 $SO_2NR_aR_b$ 基团；

[0035] $-R_a$ 、 R_b 和 R_c 彼此独立地表示 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基，或 NR_aR_b 基团可任选地形成任选地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的另外的杂原子的 3 至 7 元含氮饱和杂环，其中所述杂环可任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代；

[0036] $-R_d$ 和 R_e 彼此独立地表示 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 - 或 (C_1-C_6) 烷基 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基 -；

[0037] -R4 表示卤素、CN、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 $OCOR_d$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 $ON=CR_dR_e$ 、 NR_cCOR_d 、 NR_cCOOR_d 、 $OCONR_aR_b$ 、 $NR_cCONR_aR_b$ 、 $NR_cSO_2R_a$ 、 $S(O)_nR_a$ 或 $SO_2NR_aR_b$ ；

[0038] -n 表示选自 0 至 2 的整数；

[0039] -R3 是任选地与含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5、6 或 7 元的芳香族、部分芳香族或饱和的杂环稠合的吡啶基环，其中所述 R3 基团可任选地被一个或多个 R5 基团取代；

[0040] -R5 选自 F、 CO_2R_d 、 COR_d 、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d 、 $=O$ 、 NR_aR_b 、 NR_cCOR_d 或任选地被 F、 CO_2R_d 、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d 、 NR_aR_b 、 NR_cCOR_d 或任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het 取代的 (C_1-C_6) 烷基，或两个 R5 基团与它们所连接的原子一起可形成任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团

取代的 Het 基团。

[0041] 如本文中提供的数据所证实,本发明的化合物具有良好的体外和 / 或体内活性并显示出令人惊讶的相对于之前记载的 FabI 抑制剂的药理学、物理和 / 或化学性质的改善。例如,经测试的本发明化合物显示出令人惊讶的比之前记载的丙烯酰胺衍生物低的血清结合。此外,经测试的本发明化合物还表现为胃肠外(例如皮下)和口服有效的。某些本发明的化合物还表现出可以降低耐药机制的出现(它们对 FabI 和相关靶点具有选择性,从而避免了对结构不相关的靶点例如 FabK 的作用)。此外,经测试的本发明化合物与之前记载的 FabI 抑制剂相比显示出更高的溶解度。

[0042] 在本文中,术语“可药用盐”旨在表示对患者无害的盐。所述盐包括可药用酸加成盐、可药用金属盐和可药用碱加成盐。酸加成盐包括无机酸以及有机酸的盐。

[0043] 适合的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、硝酸等。适合有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟萘酸、双亚甲基水杨酸(bismethylene salicylic acid)、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、羟基乙酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。可药用无机酸或有机酸加成盐的另外的实例包括 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2 中列出的可药用盐,其被引入本文作为参考。金属盐的实例包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐等。铵盐和烷基化铵盐的实例包括铵盐、甲基铵盐、二甲基铵盐、三甲基铵盐、乙基铵盐、羟基乙基铵盐、二乙基铵盐、丁基铵盐、四甲基铵盐等。

[0044] 碱盐的代表性实例包括例如钠盐、钾盐、锂盐、钙盐、镁盐或铵盐或者有机碱例如,甲胺、乙胺、丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二甲基乙醇胺、三(羟基甲基)氨基甲烷、乙醇胺、吡啶、哌啶、哌嗪、甲基吡啶、二环己胺、吗啉、苄胺、普鲁卡因、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、N-甲基葡萄糖胺的盐。

[0045] 根据本发明,式(I)化合物可以是外消旋的形式以及纯对映体的形式,或是对映体的非外消旋混合物的形式,包括当式(I)化合物具有一个以上立体中心时的情况。当式(I)化合物具有不饱和碳碳双键时,顺式(Z)和反式(E)异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。

[0046] 本文中提到的“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

[0047] 本文中提到的“(C₁-C₆)烷基”是指任何具有1至6个碳原子的直链、支链的烃基团,或具有3至6个碳原子的环状烃基团。所述烷基基团的代表性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0048] 本文中提到的“(C₂-C₆)烯基”是指具有至少一个双键的任何具有2至6个碳原子的直链、支链的烃基团,或具有3至6个碳原子的环状烃基团。所述烯基基团的代表性实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基和环己烯基。所提到的“卤代(C₂-C₆)烯基”是指被本文所定义的一个或多个卤素原子取代的(C₂-C₆)烯基基团。

[0049] 本文中提到的“(C₂-C₆)炔基”是指具有至少一个三键的任何2至6个碳原子的直链或支链的烃基团。所述炔基基团的代表性实例包括乙炔基、炔丙基和丁炔基。所提到的“卤代(C₂-C₆)炔基”是指被本文所定义的一个或多个卤素原子取代的(C₂-C₆)炔基基团。

[0050] 在 R1 和 R5 的定义中的 Het 的实例包括选自下列的基团：呋喃基、四氢呋喃基、苯并呋喃基、四氢苯并呋喃基、噻吩基、四氢噻吩基、苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑基、噁唑啉基、噁唑烷基、苯并噁唑基、四氢苯并噁唑基、噁唑并吡啶基、四氢噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、四氢噁唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、噁唑并三嗪基、异噁唑基、苯并异噁唑基、四氢苯并异噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、噻唑烷基、苯并噻唑基、四氢苯并噻唑基、噻唑并吡啶基、四氢噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、四氢噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并哒嗪基、噻唑并三嗪基、异噻唑基、苯并异噻唑基、四氢苯并异噻唑基、咪唑基、苯并咪唑基、四氢苯并咪唑基、吡唑基、吡唑基、四氢吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、苯并吡喃基、二氧杂环己基、苯并二氧杂环己基、二氧杂环戊基、苯并二氧杂环戊基、吡啶基、吡啶酮基、哌啶基、四氢吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢和全氢-喹啉基和异喹啉基、嘧啶基、噻唑啉基、吡嗪基、吡唑烷基、哌嗪基、喹喔啉基、哒嗪基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、三嗪基、嘌呤基、吡唑并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡嗪基、吡唑并三嗪基、三唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、三唑并嘧啶基、三唑并吡嗪基、三唑并三嗪基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基和吗啉基。

[0051] 在 NR_aR_b 的定义中的饱和含氮杂环的实例包括选自下列的基团：吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。

[0052] 在一个实施方案中，W 和 X 均表示 CH_2 ，从而形成在 3 位被 R1 和 R2 取代的氮杂环丁烷基环。

[0053] 在另一个实施方案中，W 和 X 之一表示 CH_2 且另一个表示 CH_2CH_2 ，从而形成在 3 位被 R1 和 R2 取代的吡咯烷基环。

[0054] 在另一个实施方案中，W 和 X 之一表示键且另一个表示 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ，从而形成在 2 位被 R1 和 R2 取代的吡咯烷基环。

[0055] 在又一个实施方案中，W 和 X 均表示 CH_2CH_2 ，从而形成在 4 位被 R1 和 R2 取代的哌啶基环。

[0056] 在又一个实施方案中，W 和 X 之一表示 CH_2 且另一个表示 CH_2CH_2 ，从而形成在 3 位被 R1 和 R2 取代的哌啶基环。

[0057] 在又一个实施方案中，W 和 X 之一表示键且另一个表示 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ，从而形成在 2 位被 R1 和 R2 取代的哌啶基环。

[0058] 在一个最特定的实施方案中，W 和 X 均表示 CH_2 ，从而形成在 3 位被 R1 和 R2 取代的氮杂环丁烷基环。

[0059] 在一个实施方案中，R1 表示 H、F、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 OR_d 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{N}-\text{O}-\text{R}_f$ 、Y-Ar 或 Z-Het 基团，它们均可任选地被一个或多个 R4 基团取代。

[0060] 在另一个实施方案中，R1 表示 H、F、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 OR_d 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_a$ 、Y-Ar 或 Z-Het 基团，它们均可任选地被一个或多个 R4 基团取代。

[0061] 在又一个实施方案中，R1 表示 H、 (C_1-C_6) 烷基、 OR_d 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_a$ 、Y-Ar 或 Z-Het 基团，它们均可任选地被取代一个或多个 R4 基团取代。

[0062] 在又一个实施方案中，R1 表示 OR_d 、Z-Het 或 $-\text{C}(\text{R}_a)=\text{N}-\text{O}-\text{R}_f$ ，例如 Z-Het 基团（例如任选地被甲基取代的苯并呋喃基）。

[0063] 在一个实施方案中, R₁ 表示 H。

[0064] 当 R₁ 表示任选地被一个或多个 R₄ 基团取代的 (C₁-C₆) 烷基时, 在一个实施方案中, R₁ 表示任选地被一个或多个 OR_d 基团 (例如 -OH) 取代的乙基或丙基。在另一个实施方案中, R₁ 表示被 OH 基团取代的丙基或乙基。在又一个实施方案中, R₁ 表示丙基或 (CH₂)₂OH。

[0065] 当 R₁ 表示 OR_d 时, 在一个实施方案中, R_d 表示 (C₁-C₆) 烷基 (例如丁基、戊基或 -(CH₂)₂-CH(Me))、卤代 (C₁-C₆) 烷基 (例如 -CH₂-CF₃ 或 -CH₃-CF₃)、-(C₁-C₆) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 (例如 -(CH₂)₂-OMe 或 -(CH₂)₃-OMe) 或 (C₂-C₆) 烯基 (例如 -CH₂-CH=CH-Me 或 -CH₂-C(Me)=CH-Me)。

[0066] 当 R₁ 表示 OR_d 时, 在另一个实施方案中, R_d 表示 (C₁-C₆) 烷基, 例如戊基或 (C₂-C₆) 烯基例如 -CH₂-CH=CH-Me。

[0067] 当 R₁ 表示 OR_d 时, 在又一个实施方案中, R_d 表示 (C₁-C₆) 烷基, 例如丁基。

[0068] 当 R₁ 表示 S(O)_nR_a 时, 在一个实施方案中, n 表示 2 且 R_a 表示 (C₁-C₆) 烷基, 例如戊基。

[0069] 当 R₁ 表示 Y-Ar 时, 在一个实施方案中, R₁ 表示苯基、-O- 苯基、-O-CH₂- 苯基或 -CH₂-O- 苯基, 它们均可任选地被一个或多个 R₄ 基团 (例如 -CH₂-O- 氟苯基) 取代。

[0070] 在一个实施方案中, Ar 表示苯基。

[0071] 在一个实施方案中, Y 表示键或选自下列的连接基: O 或 -O-(C₁-C₆) 亚烷基 (例如 -O-CH₂- 或 -CH₂-O-)。

[0072] 当 R₁ 表示 Z-Het 时, 在一个实施方案中, R₁ 表示苯并噁唑基、二噁唑基、苯并呋喃基、-S- 噁吩基、-O- 苯并噁吩基、-O- 苯并呋喃基、-O- 吡啶基、-O-CH₂- 吡啶基、-O-CH₂- 噁吩基、-O-(CH₂)₂- 噁吩基、-O-(CH₂)₃- 噁吩基、-O-CH₂- 噁唑基、-O-CH₂- 吡唑基、-O-CH₂- 呋喃基、-O-CH₂- 苯并噁吩基或 -ON=C(Me)-CH₂- 噁啶基, 它们均可任选地被一个或多个 R₄ 基团取代。

[0073] 当 R₁ 表示 Z-Het 时, 在另一个实施方案中, R₁ 表示苯并噁唑基、二噁唑基、-O- 吡啶基、-O-CH₂- 吡啶基、-O-CH₂- 噁吩基、-O-CH₂- 噁唑基或 -ON=C(Me)-CH₂- 噁啶基, 它们均可任选地被一个或多个 R₄ 基团 (例如甲基噁二唑基) 取代。

[0074] 当 R₁ 表示 Z-Het 时, 在又一个实施方案中, R₁ 表示 -O-CH₂- 噁吩基、-O-(CH₂)₂- 噁吩基或 - 苯并呋喃基, 其任选地被 R₄ 基团 (例如甲基) 取代。

[0075] 当 R₁ 表示 Z-Het 时, 在又一个实施方案中, R₁ 表示任选地被 R₄ 基团 (例如甲基) 取代的苯并呋喃基。

[0076] 当 R₁ 表示 -C(R_a)=N-O-R_f 时, 在一个实施方案中, R_a 表示 (C₁-C₆) 烷基 (例如甲基) 且 R_f 表示 (C₁-C₆) 烷基 (例如乙基或丙基)、卤代 (C₁-C₆) 烷基 (例如 -CH₂-CF₃) 或 -(C₁-C₆) 烷基 -Ar (例如 -CH₂- 苯基)。

[0077] 当 R₁ 表示 -C(R_a)=N-O-R_f 时, 在另一个实施方案中, R_a 表示 (C₁-C₆) 烷基 (例如甲基) 且 R_f 表示 (C₁-C₆) 烷基 (例如丙基)。

[0078] 在一个实施方案中, Het 表示苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、二噁唑基、吡啶基、吡唑基、噁吩基、噁唑基、呋喃基或噁啶基, 它们均可任选地被一个或多个 R₄ 基团取代。

[0079] 在另一个实施方案中, Het 表示苯并噁唑基、二噁唑基、吡啶基、噁吩基、噁唑基或

嘧啶基,它们均可任选地被一个或多个 R4 基团取代。

[0080] 在一个实施方案中,Z 表示键或选自下列的连接基:O、S 或 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基(例如 $-O-CH_2-$ 、 $-O-(CH_2)_2-$ 或 $-O-(CH_2)_3-$) 或 $-ON=CR_d-(C_1-C_6)$ 亚烷基(例如 $-ON=C(Me)-CH_2-$)。

[0081] 在另一个实施方案中,Z 表示键或选自下列的连接基:O 或 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基(例如 $-O-CH_2-$) 或 $-ON=CR_d-(C_1-C_6)$ 亚烷基(例如 $-ON=C(Me)-CH_2-$)。

[0082] 在一个实施方案中,R1 表示 OR_d (例如 $-O-$ 戊基)或 Z-Het(例如 $-O-CH_2-$ 噻吩基)。在另一个实施方案中,R1 表示 Z-Het,例如 $-O-CH_2-$ 噻吩基。

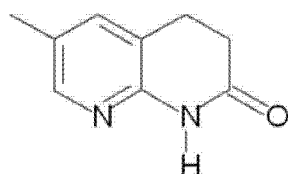
[0083] 在一个实施方案中,R2 表示 H 或 OR_d 基团。在另一个实施方案中,R2 表示 H 或 OH 基团。在又一个实施方案中,R2 表示 H。

[0084] 在一个实施方案中,R4 表示卤素(例如溴、氯或氟)、 (C_1-C_6) 烷基(例如甲基)、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基。在另一个实施方案中,R4 表示卤素(例如氟)或 (C_1-C_6) 烷基(例如甲基)。在又一个实施方案中,R4 表示氟或甲基。

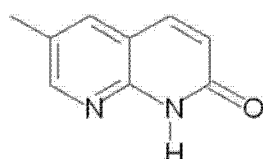
[0085] 在另一个实施方案中,R4 表示卤素(例如氟)、 (C_1-C_6) 烷基(例如甲基)、 (C_2-C_6) 烯基或 (C_2-C_6) 炔基。在另一个实施方案中,R4 表示卤素(例如氟)或 (C_1-C_6) 烷基(例如甲基)。在又一个实施方案中,R4 表示氟或甲基。

[0086] R3 定义中的环系的实例包括式 (a)-(i) 的杂环:

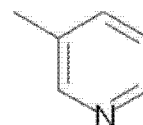
[0087]



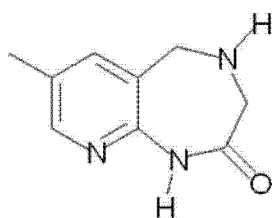
(a)



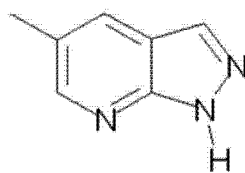
(b)



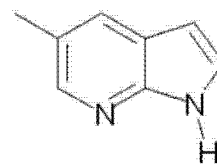
(c)



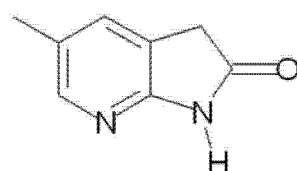
(d)



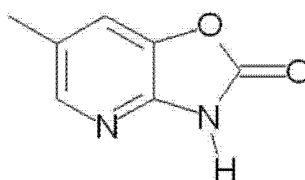
(e)



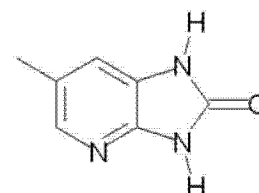
(f)



(g)



(h)

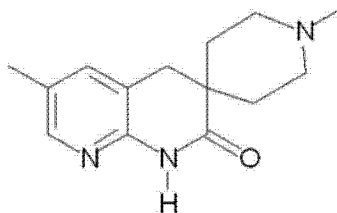


(i)

[0088] 它们均可任选地被取代,或在适当时被一个或多个 R5 基团进一步取代。

[0089] 其中两个 R5 基团与它们所连接的原子一起形成任选地被一个或多个 (C₁-C₆) 烷基基团取代的 Het 基团的式 (I) 化合物的例子包括式 (j) 的螺环系：

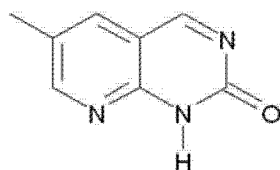
[0090]



(j).

[0091] R3 定义中的环系的另一个实例包括式 (k) 的杂环：

[0092]



(k)

[0093] 其可任选地被取代,或在适当时被一个或多个 R5 基团进一步取代。

[0094] 在一个实施方案中, R3 是吡啶基环或与含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5、6 或 7 元的芳香族、部分芳香族或饱和的杂环耦合的吡啶基环,其中所述 R3 基团可任选地被一个或多个 R5 基团取代。

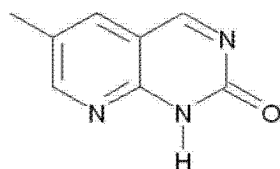
[0095] 在另一个实施方案中, R3 是吡啶基环或与含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元芳香族、部分芳香族或饱和的杂环耦合的吡啶基环,其中所述 R3 基团可任选地被一个或多个 R5 基团取代。

[0096] 在又一个实施方案中, R3 是吡啶基环或与含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 6 元芳香族、部分芳香族或饱和的杂环耦合的吡啶基环,其中所述 R3 基团可任选地被一个或多个 R5 基团取代。

[0097] 在又一个实施方案中, R3 是与含有 1-5 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 6 元芳香族、部分芳香族或饱和的杂环耦合的吡啶基环,其中所述 R3 基团可任选地被一个或多个 R5 基团取代。

[0098] 在一个实施方案中, R3 表示式 (k) 的杂环：

[0099]



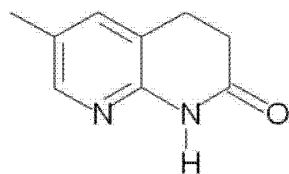
(k)

[0100] 其可任选地被取代,或在适当时被一个或多个 R5 基团、例如任选地被下列基团取代的 (C₁-C₆) 烷基进一步取代: CO₂R_d (例如 -CH₂-CO₂H)、NR_aR_b (例如 -CH₂-N(Me)₂) 或任选

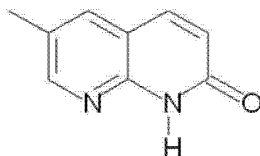
地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het (例如 $-(CH_2)_2-$ 哌嗪基 $-Me$)。

[0101] 在一个实施方案中, R3 表示式 (a)、(b)、(c)、(d)、(f)、(i)、(j) 或 (k) 的杂环:

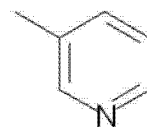
[0102]



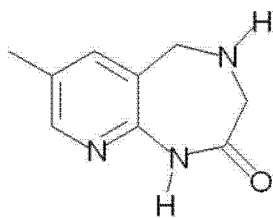
(a)



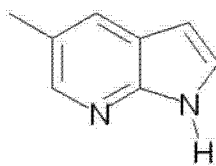
(b)



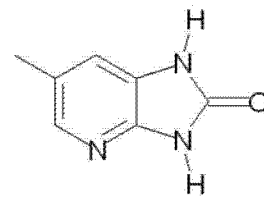
(c)



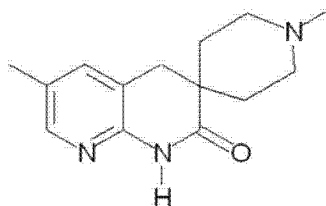
(d)



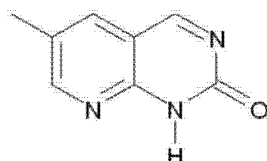
(f)



(i)



(j)

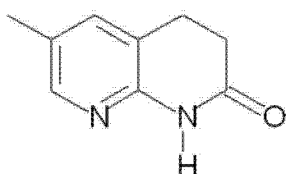


(k)

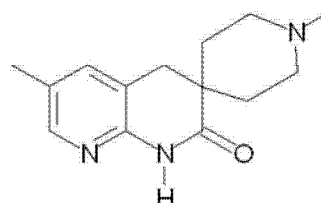
[0103] 它们均可任选地被取代,或在适当时被一个或多个 R5 基团例如 CO_2R_d (例如 CO_2Me)、 NR_aR_b (例如 NH_2)、 $CONR_aR_b$ (例如 $CONH_2$)、 NR_cCOR_d (例如 $NHCOMe$) 或任选地被下列基团取代的 (C_1-C_6) 烷基进一步取代: F、 CO_2R_d (例如 $-CH_2-CO_2H$)、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d (例如 CH_2OH)、 NR_aR_b (例如 $-CH_2-N(Me)_2$)、 NR_aCOR_d 或任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het (例如 $-(CH_2)_2-$ 哌嗪基 $-Me$)。

[0104] 在另一个实施方案中, R3 表示式 (a) 或 (j) 的杂环:

[0105]



(a)



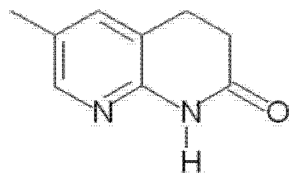
(j)

[0106] 它们均可任选地被取代,或在适当时被一个或多个 R5 基团例如 CO_2R_d (例如 CO_2Me)、 NR_aR_b (例如 NH_2)、 $CONR_aR_b$ (例如 $CONH_2$)、 NR_cCOR_d (例如 $NHCOMe$) 或任选地被下列基

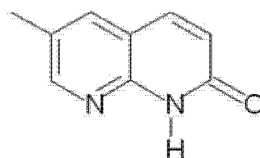
团取代的 (C_1-C_6) 烷基进一步取代: F、 CO_2R_d (例如 $-CH_2-CO_2H$)、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d (例如 CH_2OH)、 NR_aR_b (例如 $-CH_2-N(Me)_2$)、 NR_aCOR_d 或任选地被一个或多个 (C_1-C_6) 烷基基团取代的 Het (例如 $-(CH_2)_2-$ 哌嗪基 $-Me$)。

[0107] 在另一个实施方案中, R_3 表示式 (a)、(b) 或 (c) 的杂环:

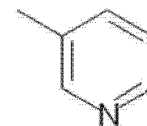
[0108]



(a)



(b)

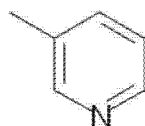


(c)

[0109] 它们均可任选地被取代,或在适当时被一个或多个 R_5 基团例如 CO_2R_d (例如 CO_2Me)、 NR_aR_b (例如 NH_2)、 $CONR_aR_b$ (例如 $CONH_2$)、 NR_cCOR_d (例如 $NHCOMe$) 或任选地被下列基团取代的 (C_1-C_6) 烷基进一步取代: F、 CO_2R_d 、 $CONR_aR_b$ 、 OR_d (例如 CH_2OH)、 NR_aR_b 或 NR_aCOR_d 。

[0110] 在另一个实施方案中, R_3 表示式 (c) 的杂环:

[0111]

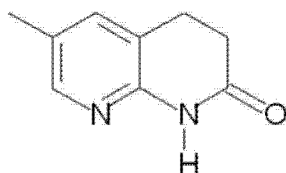


(c)

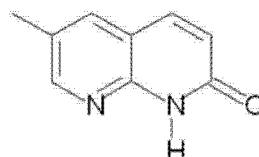
[0112] 其任选地被一个或多个 R_5 基团、例如 NR_aR_b (例如 $2-NH_2$) 或 NR_cCOR_d (例如 $2-NHCOMe$) 取代。

[0113] 在又一个实施方案中, R_3 表示式 (a) 或 (b) 的杂环:

[0114]



(a)

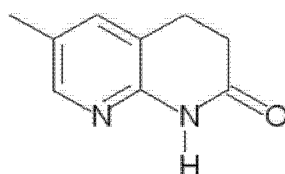


(b)

[0115] 其任选地被一个或多个 R_5 基团、例如 CO_2R_d (例如 $3-CO_2Me$)、 $CONR_aR_b$ (例如 $3-CONH_2$) 或任选地被 OR_d 取代的 (C_1-C_6) 烷基 (例如 $3-CH_2OH$) 进一步取代。

[0116] 在又一个实施方案中, R_3 表示式 (a) 的杂环:

[0117]

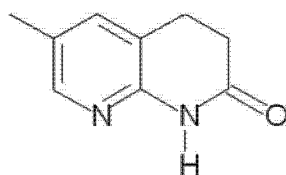


(a)

[0118] 其任选地被一个或多个 R₅ 基团、例如 CO₂R_d (例如 3-CO₂Me)、CONR_aR_b (例如 3-CONH₂) 或任选地被 OR_d 取代的 (C₁-C₆) 烷基 (例如 3-CH₂OH) 进一步取代。

[0119] 在又一个实施方案中, R₃ 表示式 (a) 的杂环:

[0120]



(a)

[0121] 其没有另外的 R₅ 取代基。

[0122] 在一个实施方案中, n 表示 1 或 2。在另一个实施方案中, n 表示 2。

[0123] 在一个实施方案中, R_a、R_b 和 R_c 彼此独立地表示 H、(C₁-C₆) 烷基, 或 NR_aR_b 基团可任选地形成任选地含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的另外的杂原子的 3 至 7 元含氮饱和杂环, 其中所述杂环可任选地被一个或多个 (C₁-C₆) 烷基基团取代。

[0124] 在一个实施方案中, R_d 和 R_e 彼此独立地表示 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、卤代 (C₁-C₆) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 - 或 (C₁-C₆) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -。

[0125] 在另一个实施方案中, R_d 和 R_e 彼此独立地表示 H、(C₁-C₆) 烷基、卤代 (C₁-C₆) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 - 或 (C₁-C₆) 烷基 -O-(C₁-C₆) 烷基 -。

[0126] 在一个实施方案中, R_f 表示 (C₁-C₆) 烷基 (例如乙基或丙基)、卤代 (C₁-C₆) 烷基 (例如 -CH₂-CF₃) 或 -(C₁-C₆) 烷基 -Ar (例如 -CH₂-苯基)。

[0127] 在一个实施方案中, 式 (I) 化合物选自:

[0128] 6-[(1E)-3-氮杂环丁烷-1-基-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E1);

[0129] 6-[(1E)-3-氧代-3-吡咯烷-1-基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E2);

[0130] v6-[(1E)-3-氧代-3-哌啶-1-基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E3);

[0131] 6-{[(1E)-3-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E4);

[0132] 6-[(1E)-3-{[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E5);

[0133] 6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E6);

[0134] 6-[(1E)-3-氧代-3-(2-苯基吡咯烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E7);

[0135] 6-[(1E)-3-氧代-3-(4-丙基哌啶-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E8);

[0136] 6-[(1E)-3-{[3-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E9);

- [0137] 6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E10);
- [0138] 6-[(1E)-3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E11);
- [0139] 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E12);
- [0140] 6-[(1E)-3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E13);
- [0141] 6-[(1E)-3-[4-羟基-4-苯基哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E14);
- [0142] 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(戊氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E15);
- [0143] 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E16);
- [0144] 6-[(1E)-3-[3-(苄氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E17);
- [0145] 6-[(1E)-3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E18);
- [0146] 6-[(1E)-3-{3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E19);
- [0147] 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E20);
- [0148] 6-[(1E)-3-[3-({[(1E)-1-甲基-2-噻唑-2-基亚乙基]氨基}氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E21);
- [0149] 6-[(1E)-3-[3-(戊基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E22);
- [0150] 5-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]吡啶-2-胺 (E23);
- [0151] N-(5-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基)乙酰胺 (E24);
- [0152] 6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (E25);
- [0153] 6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺 (E26);
- [0154] 6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺 (E27); 和
- [0155] 3-(羟基甲基)-6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E28);
- [0156] 或其可药用盐或溶剂化物。

[0157] 在另一个实施方案中,式(I)化合物选自:

[0158] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E29);

[0159] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(3-(噻吩-2-基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E30);

[0160] (E)-6-(3-(3-((3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E31);

[0161] 6-[3-(3-(4-甲基-噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代-丙烯基]-3,4-二氢-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮(E32);

[0162] (E)-6-(3-(3-((5-甲基噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E33);

[0163] (E)-6-[3-(2-甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E34);

[0164] (E)-6-[3-(3-甲氧基丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E35);

[0165] (E)-6-[3-(3-丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E36);

[0166] (E)-6-[3-(3-异丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E37);

[0167] (E)-6-(3-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E38);

[0168] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻唑-5-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E39);

[0169] (E)-6-(3-(3-(呋喃-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E40);

[0170] (E)-1'-甲基-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮(E41);

[0171] (E)-7-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮(E42);

[0172] (E)-2-(2-氧代-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸乙酯(E43);

[0173] (E)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(E44);

[0174] (E)-3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(E45);

[0175] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(E46);

[0176] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(3,3,3-三氟丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E47);

- [0177] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(4,4,4-三氟丁氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E48);
- [0178] 6-((E)-3-(3-((E)-丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E49);
- [0179] 6-((E)-3-(3-((Z)-丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E50);
- [0180] 6-((E)-3-(3-((E)-2-甲基丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E51);
- [0181] (E)-6-(3-(3-(苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E52);
- [0182] (E)-6-(3-(3-((4-溴噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E53);
- [0183] (E)-6-(3-(3-((4-氯噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E54);
- [0184] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E55);
- [0185] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(2,2,2-三氟乙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E56);
- [0186] 6-((E)-3-(3-((Z)-1-(乙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E57);
- [0187] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-3-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E58);
- [0188] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E59);
- [0189] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-7-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E60);
- [0190] (E)-6-(3-(3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E61);
- [0191] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-硫基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E62);
- [0192] (E)-6-(3-(3-(丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E63);
- [0193] 1'-甲基-6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(苄氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E64);
- [0194] 1'-甲基-6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E65);
- [0195] (E)-1'-甲基-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E66);
- [0196] (E)-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)

基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E67);

[0197] (E)-1'-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E68);

[0198] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E69);

[0199] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E70); 和

[0200] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E71);

[0201] 或其可药用盐或溶剂化物。

[0202] 在另一个实施方案中,式(I)化合物选自

[0203] 6-((1E)-3-氧代-3-[3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E12) 或 6-((1E)-3-氧代-3-[3-(戊氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E15) 或其可药用盐或溶剂化物。

[0204] 在另一个实施方案中,式(I)化合物选自

[0205] 6-((1E)-3-氧代-3-[3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E12);

[0206] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E29);

[0207] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E59);

[0208] (E)-6-(3-(3-丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E63);

[0209] (E)-1'-甲基-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E66);

[0210] (E)-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E67);

[0211] (E)-1'-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E68);

[0212] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E69);

[0213] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E70); 和

[0214] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E71);

[0215] 或其可药用盐或溶剂化物。

[0216] 在另一个实施方案中,式(I)化合物选自

[0217] 6-((1E)-3-氧代-3-[3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]

丙-1-烯-1-基}-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E12)或其可药用盐或溶剂化物。

[0218] 在又一个实施方案中,式(I)化合物选自

[0219] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E59);和

[0220] (E)-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E67);

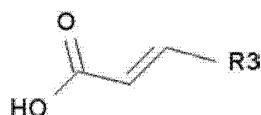
[0221] 或其可药用盐或溶剂化物。

[0222] 式(I)化合物及其盐可通过熟练化学工作者已知的适用于制备化学相关的化合物的方法制备。所述方法使用已知的原料或者可通过有机化学的标准方法获得的中间体。以下方法提供了多种制备式(I)化合物和其中所用的中间体的非限制性途径。这些方法构成了本发明的另外的方面。

[0223] 根据本发明的另一方面,提供了制备如上所定义的式(I)化合物的方法,该方法包括:

[0224] (a) 将式(II)化合物:

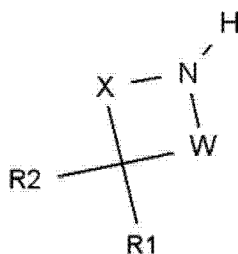
[0225]



(II)

[0226] 其中 R3 如以上关于式(I)化合物所定义,与式(III)化合物反应:

[0227]

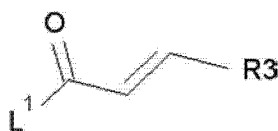


(III)

[0228] 其中 W、X、R1 和 R2 如以上关于式(I)化合物所定义;或

[0229] (b) 将(IV)化合物:

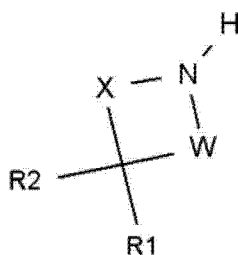
[0230]



(IV)

[0231] 其中 R3 如以上关于式(I)化合物所定义并且 L¹ 表示适宜的离去基团,例如卤原子,例如氟、氯、溴或烷氧基基团,与式(III)化合物反应:

[0232]

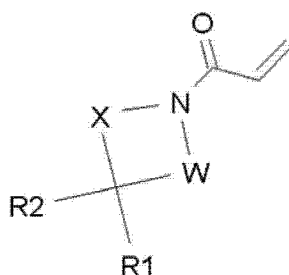


(III)

[0233] 其中 W、X、R1 和 R2 如以上关于式 (I) 化合物所定义；或

[0234] (c) 将式 (V) 化合物：

[0235]



(V)

[0236] 其中 W、X、R1 和 R2 如以上关于式 (I) 化合物所定义，与式 L^2 -R3 的化合物反应，其中 L^2 表示适宜的离去基团，例如卤原子，例如氟、氯、溴或烷氧基基团；然后任选地：

[0237] (d) 将化合物 (I) 的保护的衍生物脱保护；然后任选地：

[0238] (e) 将式 (I) 的化合物转化成另一种式 (I) 的化合物。

[0239] 方法 (a) 通常包括使用 EDC、碱例如 TEA 或 DIPEA 或 DMAP、任选地使用 HOBT、溶剂例如 DMF。

[0240] 方法 (b) 通常包括使用碱例如 TEA 或 DIPEA 或 DMAP、溶剂例如 DCM、THF、ACN 或 DMF。

[0241] 方法 (c) 通常包括使用本领域技术人员已知的适宜偶联条件例如 Heck 偶联 (Chem. Rev. 2000, 100, 3009)，一个非限制性的实例包括使用钯催化剂、膦配体和适宜的碱和溶剂。

[0242] 方法 (d) 通常包括任何适宜的脱保护条件，所述条件取决于保护基的性质。在大部分情况下，所述脱保护反应通常包括使用适宜的酸。

[0243] 方法 (e) 通常包括使用本领域技术人员已知的转化方法。例如，其中 R1 或 R2 表示氢的式 (I) 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法转化成其中 R1 或 R2 表示 CO_2R_a 、 COR_a 、 $CONR_aR_b$ 、 CH_2OR_c 、 $CH_2NR_aR_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 的式 (I) 化合物，其中 R_a 、 R_b 和 R_c 如以上关于式 (I) 化合物所定义。

[0244] 如果适当的话，在以上方法 (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e) 中所述的反应之后或之前可以进行一个或多个本领域技术人员已知的反应，并且以适宜的顺序进行反应以获得以上所定义的 W、X、R1、R2 和 R3 上的所需取代，从而得到其它的式 (I) 化合物。所述反应的非限制性实例（其条件可从文献中找到）包括：

[0245] 反应性官能团的保护，

- [0246] 反应性官能团的脱保护，
- [0247] 卤化，
- [0248] 脱卤，
- [0249] 去烷基化，
- [0250] 胺、苯胺、醇和酚的烷基化，
- [0251] 羟基基团的 Mitsunobu 反应，
- [0252] 适宜基团的环加成反应，
- [0253] 硝基、酯、氰基、醛的还原，
- [0254] 过渡金属催化的偶联反应，
- [0255] 酰化，
- [0256] 磺酰化 / 引入磺酰基基团，
- [0257] 皂化 / 酯基团的水解，
- [0258] 酯基团的酰胺化或酯交换反应，
- [0259] 羧基的酯化或酰胺化，
- [0260] 卤素交换，
- [0261] 胺、硫醇或醇的亲核取代反应，
- [0262] 还原胺化，
- [0263] 羰基和羟基胺基团上的脎形成，
- [0264] S- 氧化，
- [0265] N- 氧化，
- [0266] 成盐。
- [0267] 式 (II)、(III)、(IV)、(V) 和 L^2-R3 的化合物是已知的或者可按照已知的方法例如本文所述的方法制备。
- [0268] 正如通过下文给出的实施例所阐述的，上文公开的式 (I) 化合物具有有价值的生物学性质。所述化合物可特别用作抗菌剂，其依赖于 FabI 和相关靶点具有在体外或体内对抗细菌菌株的选择性活性谱。所述菌株包括金黄色葡萄球菌，其包括多重耐药的菌株（诸如甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (MSSA)、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 (MRSA)、万古霉素敏感性减低金黄色葡萄球菌 (VISA) 和万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌 (VRSA) 菌株），鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、炭疽芽孢杆菌 (*Bacillus anthracis*)、肺炎衣原体 (*Chlamydophila pneumoniae*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、肺炎杆菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)，以及细菌，诸如带有同源 FabI 酶（诸如 InhA）的结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 或者其它生物体诸如恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*)。在一个实施方案中，本发明化合物用于治疗金黄色葡萄球菌微生物感染，包括多重耐药菌株诸如甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (MSSA)、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 (MRSA)、万古霉素敏感性减低金黄色葡萄球菌 (VISA) 和万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌 (VRSA) 菌株的感染。
- [0269] 因此式 (I) 化合物特别适合作为药物的活性成分。
- [0270] 依据本发明的另一个方面，提供了如上文所定义的用于治疗的式 (I) 化合物。

[0271] 依据本发明的另一个方面,提供了包含如上文所定义的式(I)化合物以及可药用赋形剂或载体的药物组合物。

[0272] 所述药物组合物可有利地配制为用于口服、局部、胃肠外施用(包括注射途径诸如静脉内施用)的、含有适合待治疗患者的单独剂量的形式。

[0273] 本发明的组合物可以是固体、液体或凝胶/霜剂的形式,且可以以人用药物中通常使用的药物形式存在,例如,素片或糖衣片剂、明胶胶囊、颗粒剂、栓剂、注射剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂;它们依据惯用的方法制备。可以使用在这些药物组合物中通常使用的赋形剂而将活性成分加入,所述赋形剂为例如滑石粉、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、水或非水介质、动物或植物来源的脂肪物质、石蜡衍生物、二醇类、各种湿润剂、分散剂或乳化剂、防腐剂。这些组合物还可以以粉末形式存在,所述粉末用于在临用前溶于适合的介质、例如无热原无菌水中。

[0274] 施用的剂量依据治疗的病症、相关患者、施用途径和所用的产品而不同。例如,在人中通过口服途径或者肌内或静脉内途径施用的剂量可以包括每天0.01g至10g。

[0275] 所述组合物特别可用于治疗由微生物病原体诸如包括多重耐药菌株的金黄色葡萄球菌、鲍氏不动杆菌、炭疽芽孢杆菌、肺炎衣原体、大肠杆菌、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、肺炎杆菌、脑膜炎奈瑟氏球菌、中间葡萄球菌(*S. intermedius*)、多杀巴斯德氏菌(*P. multocida*)、支气管败血性包特氏菌(*B. bronchiseptica*)、溶血性曼氏杆菌(*M. haemolytica*)和胸膜肺炎放线杆菌(*A. pleuropneumoniae*)以及细菌诸如结核分枝杆菌或其它生物体诸如恶性疟原虫引起的人或动物感染。

[0276] 所述组合物还可以用于与其它的药物(例如与抗生素)联合的综合疗法(multitherapy)。将理解所述综合疗法通常可包括含式(I)化合物并还含一种或多种其它的药物(诸如抗生素)的组合物,或者包括共同施用(即,相继施用或同时施用)。

[0277] 因此本发明还涉及治疗微生物感染的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的如上文所定义的式(I)化合物。

[0278] 本发明还涉及用于治疗微生物感染的如上文所定义的式(I)化合物。

[0279] 本发明还涉及如上文所定义的式(I)化合物在制备用于治疗微生物感染的药物中的应用。

[0280] 本发明还涉及用于治疗微生物感染的药物组合物,其包含如上文所定义的式(I)化合物。

实施例

[0281] 在400MHz Brüker 仪器上记录质子核磁共振(^1H NMR)谱,且从内标四甲基硅烷(TMS)低场以ppm记录化学位移。用于NMR数据的缩写如下:s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,dd=双二重峰,dt=双三重峰,br=宽峰。J表示以赫兹(Hertz)测定的NMR偶合常数。 CDCl_3 是氘代氯仿, $\text{DMSO}-d_6$ 是六氘代二甲基亚砜,且 CD_3OD 是四氘代甲醇。使用电喷射离子化(ESI)技术由Agilent 1100系列LCMS得到质谱。对于薄层色谱而言,使用Analtech硅胶GF和E. Merck硅胶60F-254薄层板。在Flashsmart Pack柱不规则型硅胶40-60 μm 或球型硅胶20-40 μm 上进行快速色谱。在Analtech硅胶GF 1000 μm 20x20cm上进行制备型薄层色谱。

[0282] 本文中给出某些缩写的含义。ESI 是指电喷射离子化, HPLC 是指高压液相色谱, LCMS 是指液相色谱和质谱联用, 质谱中的 M 是指分子峰, MS 是指质谱仪, NMR 是指核磁共振, pH 是指氢的电势, TEA 是指三乙胺, DIPEA 是指 N, N-二异丙基乙基胺, HOBT 是指 1-羟基苯并三唑, DCM 是指二氯甲烷, EtOAc 是指乙酸乙酯, DMF 是指 N, N-二甲基甲酰胺, EDAC 是指 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐, DMAP 或 4-DMAP 是指 4-(二甲氨基)吡啶, TLC 是指薄层色谱。

[0283] 除非另外指出, 否则原料为商购可得。

[0284] 中间体 1

[0285] (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (D1)

[0286] 步骤 1: 2-氨基-3-(羟基甲基)吡啶

[0287]

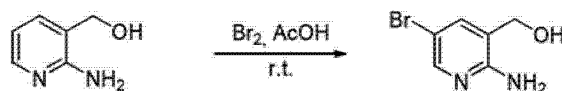


[0288] 将氢化锂铝 (12.4g, 326.7mmol) 在 0°C 下分批加入到 2-氨基-3-羧基吡啶 (30.0g, 217.2mmol) 的 THF (350mL) 混悬液中。加入完成后, 将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟然后在回流下搅拌过夜。然后将混合物冷却至 0°C 并通过依次加入水 (18mL)、氢氧化钠溶液 (18mL) 和水 (30mL) 进行水解。将形成的白色混悬液用 **Clarcel**[®] 过滤并将滤饼用 THF (200mL) 和 CHCl₃/MeOH 混合物 (250mL, 9:1) 洗涤。将滤液浓缩至干后得到黄色固体状标题化合物 (24.2g, 90%)。

[0289] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 7.84 (d, J=4Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.5-6.52 (m, 1H), 5.64 (br s, NH₂), 4.34 (s, 2H)。

[0290] 步骤 2: 2-氨基-5-溴-3-(羟基甲基)吡啶

[0291]

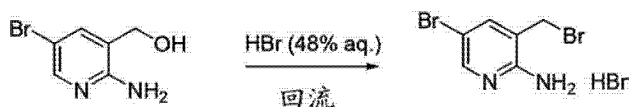


[0292] 将溴 (8.4mL, 189.4mmol) 在室温下在 1 小时内滴加至 2-氨基-3-(羟基甲基)吡啶 (19.6g, 157.8mmol; 其可按照 D1, 步骤 1 的描述制备) 的乙酸 (350mL) 溶液中。然后将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后, 将残余物在饱和碳酸钾溶液 (300mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2x 200mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (200mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物在戊烷中研磨后得到黄色固体状标题化合物 (27.0g, 84%)。

[0293] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 7.90 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=2Hz, 1H), 5.9-5.93 (br s, NH₂), 5.29 (br s, OH), 4.31 (s, 2H)。

[0294] 步骤 3: 2-氨基-5-溴-3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐

[0295]



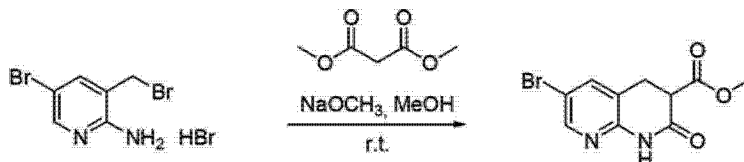
[0296] 将 2-氨基-5-溴-3-(羟基甲基)吡啶 (27.0g, 133.0mmol; 其可按照 D1, 步骤 2

的描述制备)的氢溴酸(48%的 H_2O 溶液, 72mL)溶液在回流下搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩至干(用甲苯共沸蒸馏残留的 H_2O)。得到浅棕色固体状标题产物(47.0g, 100%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0297] 1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm): 8.1 (d, $J=2Hz$, 1H), 7.97 (d, $J=2Hz$, 1H), 4.41 (s, 2H)。

[0298] 步骤4: 6-溴-2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢-1H-1, 8-二氮杂萘-3-甲基甲酸酯

[0299]

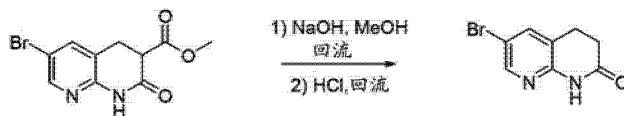


[0300] 将丙二酸二甲酯(32mL, 276.7mmol)在室温下加入到甲醇钠(25%的甲醇溶液, 63mL, 76.1mmol)的甲醇(150mL)溶液中。搅拌45分钟后, 将2-氨基-5-溴-3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐(24g, 69.2mmol; 其可按照D1, 步骤3的描述制备)加入到混合物并将其在室温下搅拌过夜。最后向混合物中加入大量的水。将形成的沉淀过滤, 用石油醚洗涤并在高真空下干燥得到棕色固体状标题产物(16.6g, 84%)。

[0301] LCMS(ESI-APCI) m/z 285.0-287.0 ($M+H$) $^+$

[0302] 步骤5: 6-溴-3, 4-二氢-1H-1, 8-二氮杂萘-2-酮

[0303]



[0304] 将氢氧化钠溶液(1N, 248mL)在室温下加入到6-溴-2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢-1H-1, 8-二氮杂萘-3-甲基甲酸酯(16.6g, 58.24mmol; 其可按照D1, 步骤4的描述制备)的甲醇(620mL)溶液中。将反应混合物回流4小时然后冷却至室温。然后加入盐酸溶液(1N, 248mL)并将混合物回流过夜。除去甲醇并将残余物过滤。将形成的沉淀用水洗涤并在高真空下干燥得到白色固体状标题产物(7.7g, 58%)。

[0305] LCMS(ESI-APCI) m/z 227.0-229.0 ($M+H$) $^+$

[0306] 步骤6: (E)-3-(7-氧代-5, 6, 7, 8-四氢-1, 8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸叔丁酯

[0307]



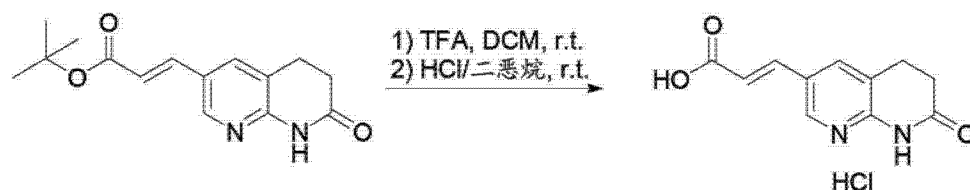
[0308] 将丙烯酸叔丁酯(31.2mL, 210mmol)、二异丙基乙基胺(19.4mL, 110mmol)和 $P(邻甲苯基)_3$ (3.2g, 10.5mmol)依次加入到6-溴-3, 4-二氢-1H-1, 8-二氮杂萘-2-酮(11.9g, 52.5mmol; 其可按照D1, 步骤5的描述制备)在丙腈(83mL)和二甲基甲酰胺(46mL)中的悬浮液中。将形成的混合物用氩气净化, 然后加入乙酸钯(1.2g, 5.2mmol)。将混合物再次用氩气净化并回流过夜。然后将反应混合物用硅藻土过滤。将滤液浓缩至干并将残余物溶于乙酸乙酯(200mL)。将形成的溶液用饱和氯化钠溶液洗涤(3x 100mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(98:2)作为

洗脱剂。用 Et₂O/石油醚 (1/1) 研磨后,得到黄色固体状标题产物 (4.35g, 40%)。

[0309] LCMS (ESI-APCI) m/z 275.0 (M+H)⁺

[0310] 步骤 7: (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐

[0311]



[0312] 将三氟乙酸 (31mL) 加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸叔丁酯 (1.1g, 3.76mmol; 其可按照 D1, 步骤 6 的描述制备) 的二氯甲烷 (31mL) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时然后浓缩至干。将得到的残余物溶于盐酸的二恶烷溶液 (4N, 60mL)。在室温下搅拌 10 分钟后,滤出沉淀并用乙醚洗涤得到浅黄色固体状标题产物 (4.5g, 定量的)。

[0313] LCMS (ESI-APCI) m/z 219 (M+H)⁺

[0314] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 10.68 (br s, OH), 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.50 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.90 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.6Hz, 2H)。在 2.5ppm 的 CH₂ 的三重峰被 DMSO 掩盖。

[0315] 中间体 2

[0316] (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基)丙烯酸乙酯 (D2)

[0317] 步骤 1: 2-氨基-3-(羟基甲基)吡啶

[0318]

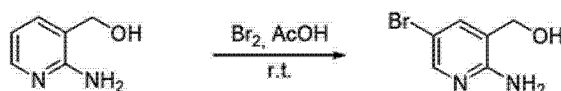


[0319] 将 2.4M 氢化锂铝的 THF 溶液 (181mL, 434mmol) 在 0°C 下分批加入到 2-氨基-3-羧基吡啶 (30.0g, 217mmol) 的 THF (350mL) 悬浮液中。加入完成后,将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟然后在回流下搅拌过夜。然后将混合物冷却至 0°C 并通过依次加入水 (18mL)、1M 氢氧化钠溶液 (18mL) 和水 (50mL) 进行水解。将形成的白色悬浮液搅拌 1 小时,用 **Celite**[®] 过滤并将滤饼用 THF (400mL) 洗涤。将滤液浓缩至干后,得到浅棕色油状标题产物 (25.1g, 87%, 纯度 93.1%)。

[0320] LCMS m/z 125.0 (M+H)⁺

[0321] 步骤 2: 2-氨基-5-溴-3-(羟基甲基)吡啶

[0322]



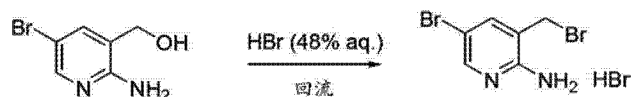
[0323] 将溴 (10.4mL, 202mmol) 在室温下在 1 小时内滴加至 2-氨基-3-(羟基甲基)吡啶 (25.1g, 202mmol) 的乙酸 (500mL) 溶液中。加料完成后将反应混合物继续搅拌 1 小时。浓缩至干后,将残余物在 1M Na₂CO₃ (750mL) 和乙酸乙酯 (500mL) 之间进行分配。分离水层

并用乙酸乙酯 (500mL) 萃取一次。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (500mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物在 DCM/ 庚烷中研磨并再次用 DCM 洗涤后得到浅黄色固体状标题产物 (30.0g, 70%, 纯度 97.3%)。

[0324] LCMS m/z 203.0 (M+H)⁺

[0325] 步骤 3: 2-氨基-5-溴-3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐

[0326]

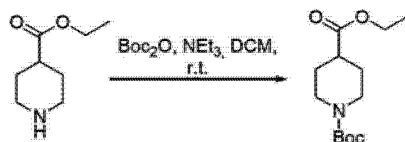


[0327] 将 2-氨基-5-溴-3-(羟基甲基)吡啶 (34.6g, 170.0mmol) 的氢溴酸 (48% 的 H₂O 溶液, 93mL) 溶液在回流下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 将沉淀的产物过滤, 用 H₂O (100mL) 洗涤并干燥。得到浅黄色固体状标题化合物 (36.1g, 56%, 纯度 96.5%)。

[0328] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 8.27 (dd, J=2Hz 和 6Hz, 2H), 4.75 (s, 2H)。

[0329] 步骤 4: N-Boc 哌啶-4-甲酸乙酯

[0330]

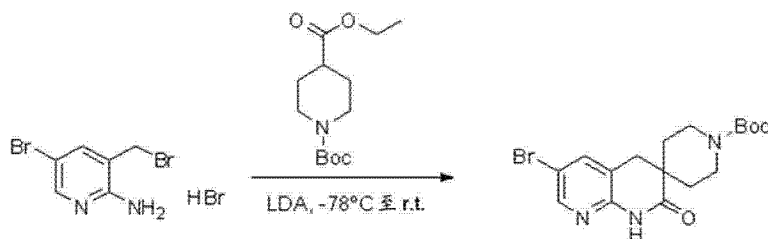


[0331] 将 Boc₂O (15.58g, 71.4mmol) 和三乙胺 (10.85mL, 78mmol) 在室温下依次加入到哌啶-4-甲酸乙酯 (10.2g, 64.9mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物通过加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 进行稀释。将水层分离并用二氯甲烷萃取 (2x 50mL)。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到无色油状标题产物 (16.1g, 96%, 纯度 >95%)。

[0332] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 4.14 (q, J=7Hz, 2H), 4.02 (br, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, J=7Hz, 3H)。

[0333] 步骤 5: 6-溴-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

[0334]



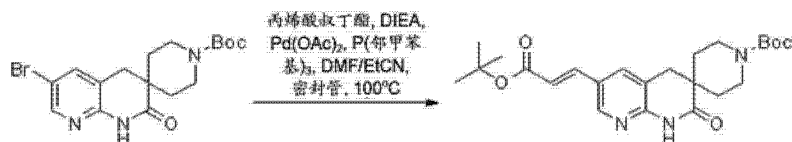
[0335] 将 1.8M LDA 的 THF 溶液 (1.6mL, 2.88mmol) 在氩气氛下在 15 分钟内滴加至冷的 (-78°C) 5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-胺氢溴酸盐 (1.0g, 2.88mmol) 的干燥 THF (10mL) 溶液中。将反应混合物继续搅拌 15 分钟。在另一个烧瓶内, 将 1.8M LDA 的 THF 溶液 (4.81mL, 8.65mmol) 在 30 分钟内滴加至冷的 N-Boc 哌啶-4-甲酸乙酯 (2.23g, 8.65mmol) 的干燥 THF (20mL) 溶液中。将反应混合物继续搅拌 30 分钟。然后通过套管在 30 分钟内向 5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-胺的锂盐中滴加 N-Boc 哌啶-4-甲酸乙酯的锂盐。将混合物在 -78°C 搅拌 2 小时并升温至室温。将反应混合物用饱和氯化铵溶液 (30mL) 终止反应

并加入乙酸乙酯 (30mL)。分层并将有机相用水 (2x30mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物用 EtOAc 研磨。得到白色固体状标题产物 (257mg, 19%, 纯度 85.7%)。

[0336] LCMS m/z 394 (M-H)⁻

[0337] 步骤 6: (E)-6-(3-叔丁氧基-3-氧代丙-1-烯基)-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

[0338]

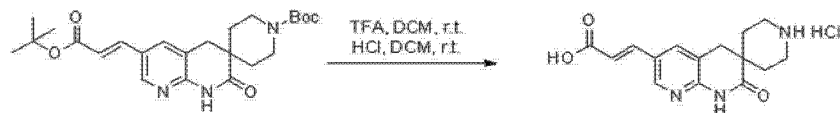


[0339] 将丙烯酸叔丁酯 (3.9mL, 26.8mmol)、二异丙基乙基胺 (2.46mL, 14.1mmol) 和 P(邻甲苯基)₃ (409mg, 1.34mmol) 依次加入到位于密封管中的 6-溴-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (2.66g, 6.7mmol) 在丙腈 (107mL) 和二甲基甲酰胺 (40mL) 中的溶液中。将形成的混合物用氩气净化然后加入乙酸钯 (151mg, 0.673mmol)。将混合物再次用氩气净化并回流过夜。然后将反应混合物用硅藻土过滤并将滤饼用 DCM (50mL) 洗涤。将滤液浓缩至干并将残余物用二氯甲烷研磨。得到浅灰色固体状标题产物 (1.83g, 61%, 纯度 79.9%)。

[0340] LCMS m/z 442 (M-H)⁻

[0341] 步骤 7: (E)-3-(2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基)丙烯酸盐酸盐

[0342]



[0343] 将三氟乙酸 (5.5mL) 加入到 (E)-3-(2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基)丙烯酸盐酸盐 (540mg, 1.21mmol) 的二氯甲烷 (5.5mL) 混悬液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时然后浓缩至干。将得到的残余物悬浮在 4N 盐酸的二恶烷溶液 (11mL) 中。在室温下搅拌 10 分钟后,滤除沉淀并用乙醚研磨。得到白色固体状标题产物 (455mg, 109%, 纯度 98.9%)。

[0344] LCMS m/z 288 (M+H-HCl)⁺

[0345] 步骤 8: (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基)丙烯酸

[0346]



[0347] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (671mg, 3.17mmol) 和低聚甲醛 (95mg, 3.17mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基)丙烯酸 (455mg, 1.58mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (40mL) 悬浮液中。然后将反应混合物加热至 70°C 并搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温,将沉淀的产物过滤并用 H₂O (50mL) 和

MeOH(3x 50mL) 洗涤并干燥。得到白色固体状标题产物 (319mg, 66%, 纯度 74.1%)。

[0348] LCMS m/z 302 (M+H)⁺

[0349] 实施例 1

[0350] 6-[(1E)-3-氮杂环丁烷-1-基-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E1)

[0351]



[0352] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (50mg, 0.20mmol, 其按照 J. Med. Chem. 2003, 46, 9, 1627-1635 的描述由 US 4,866,074(Rorer Pharmaceutical Corp.) 中记载的 6-溴-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮制备)、DMF(4.8mL)、HOBT(32mg, 0.23mmol)、DIPEA(78 μ L, 0.47mmol)、氮杂环丁烷(16 μ L, 0.23mmol) 和 EDAC(45mg, 0.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化两次(洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 95/5) 得到白色固体状标题产物 (31mg, 62%)。

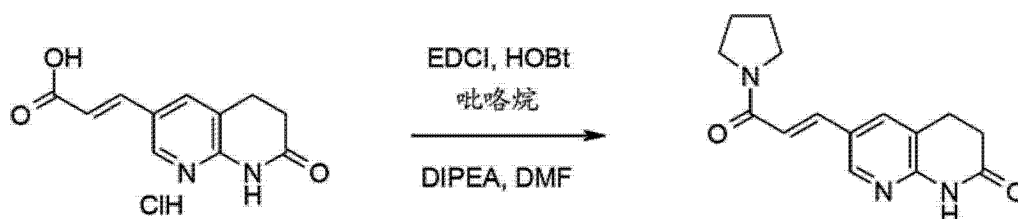
[0353] LCMS (ESI⁺) m/z 258 (M+H)⁺: 100%。

[0354] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.65 (br s, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.37 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.68 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.27 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.93 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.23 (qt, J=7.5Hz, 2H)。二氮杂萘酮部分的另一个 CH₂ 被 DMSO 信号掩盖。

[0355] 实施例 2

[0356] 6-[(1E)-3-氧代-3-吡咯烷-1-基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E2)

[0357]



[0358] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (50mg, 0.20mmol)、DMF(4.8mL)、HOBT(32mg, 0.23mmol)、DIPEA(78 μ L, 0.47mmol)、吡咯烷(20 μ L, 0.23mmol) 和 EDAC(45mg, 0.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层浓缩至干并将残余物在制备型 TLC 上纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 95/5) 得到白色固体状标题产物 (33mg, 62%)。

[0359] LCMS (ESI⁺) m/z 272 (M+H)⁺: 100%。

[0360] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.07-8.0

1 (m, 1H), 7.42 (d, J=15.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.91 (qt, J=6.8Hz, 2H), 1.81 (qt, J=6.8Hz, 2H)。二氮杂萘酮部分的另一个 CH₂ 被 DMSO 信号掩盖。

[0361] 实施例 3

[0362] 6-[(1E)-3-氧代-3-哌啶-1-基丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E3)

[0363]



[0364] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (50mg, 0.20mmol)、DMF (4.8mL)、HOBT (32mg, 0.23mmol)、DIPEA (78 μ L, 0.47mmol)、哌啶 (23 μ L, 0.23mmol) 和 EDAC (45mg, 0.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机层浓缩至干并将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 95/5) 得到白色固体状标题产物 (39mg, 69%)。

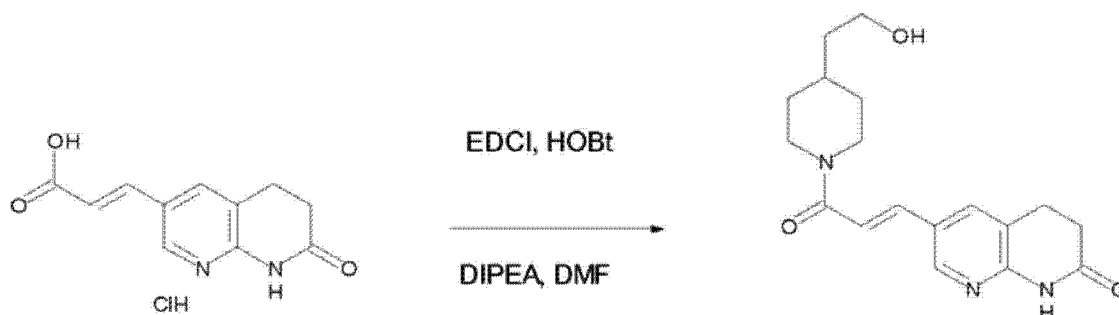
[0365] LCMS (ESI⁺) m/z 286 (M+H)⁺: 100%。

[0366] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.42 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=15.3Hz, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.91 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 4H)。二氮杂萘酮部分的另一个 CH₂ 被 DMSO 信号掩盖。

[0367] 实施例 4

[0368] 6-[(1E)-3-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E4)

[0369]



[0370] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (50mg, 0.20mmol)、DMF (4.8mL)、HOBT (32mg, 0.23mmol)、DIPEA (78 μ L, 0.47mmol)、4-哌啶乙醇 (30mg, 0.23mmol) 和 EDAC (45mg, 0.23mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 95/5) 得到白色固体。将固体在 MeOH 中研磨, 过滤, 用 MeOH 和乙醚洗涤并干燥得到白色固体状标题产物 (35mg, 55%)。

[0371] LCMS (ESI+) m/z 330 (M+H)⁺:100%。由于其在分析过程中质子化,出现了两个峰。

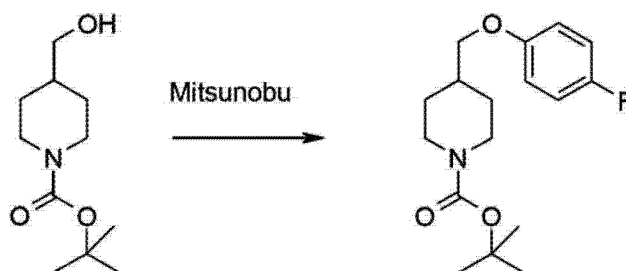
[0372] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.42 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.38 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 1H), 2.91 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.69-2.57 (m, 1H), 1.81-1.57 (m, 3H), 1.37 (q, J=6.6Hz, 2H), 1.12-0.93 (m, 2H)。另一个CH₂被DMSO信号掩盖。

[0373] 实施例 5

[0374] 6-[(1E)-3-{[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E5)

[0375] 步骤 1: 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0376]

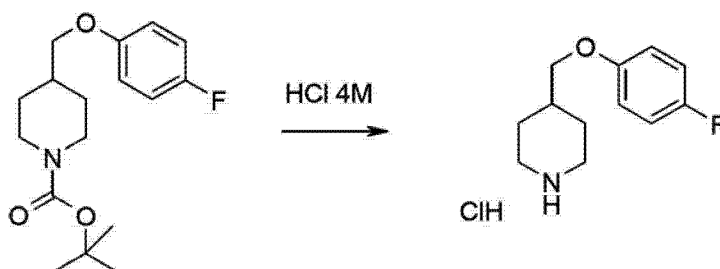


[0377] 将 4-氟苯酚 (0.52g, 4.64mmol) 和三苯基膦 (1.22g, 4.64mmol) 在氮气氛下加入到 N-boc-哌啶-4-甲醇 (500mg, 2.32mmol) 的无水 THF (12mL) 溶液中。将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 DEAD (670 μ L, 3.69mmol)。将溶液升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩然后用二氯甲烷稀释并过滤。将滤液用 0.2N NaOH 洗涤 3 次,用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc 95/5) 得到黄色油状标题产物 (538mg, 75%)。

[0378] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 7.17-7.02 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.79 (d, J=6.3Hz, 2H), 2.83-2.60 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.23-1.04 (m, 2H)。

[0379] 步骤 2: 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶盐酸盐

[0380]



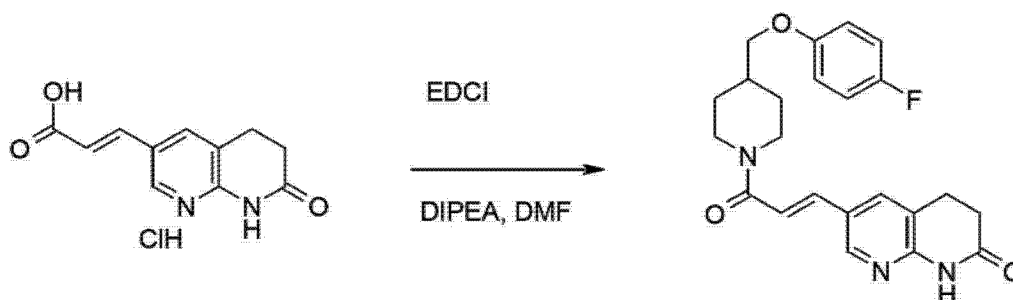
[0381] 向冷却的 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (538mg, 1.74mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 的二氯甲烷 (11.5mL) 溶液中滴加 4N HCl 的二恶烷溶液 (8.5mL)。将溶液升温至室温并搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂得到白色固体状标题产物 (416mg, 97%)。

[0382] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 9.12-8.88 (m, 1H), 8.80-8.56 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 2H), 7.01-6.86 (m, 2H), 3.82 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.58-1.37 (m, 2H)。

[0383] 步骤 3: 6-[(1E)-3-{[4-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代

丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0384]



[0385] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶盐酸盐 (34mg, 0.14mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/ NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到浅黄色固体。将固体在丙酮中研磨, 过滤, 用丙酮和乙醚洗涤然后干燥得到白色固体状标题产物 (22mg, 45%)。

[0386] LCMS (ESI+) m/z 410 ($M+H$)⁺: 100%。

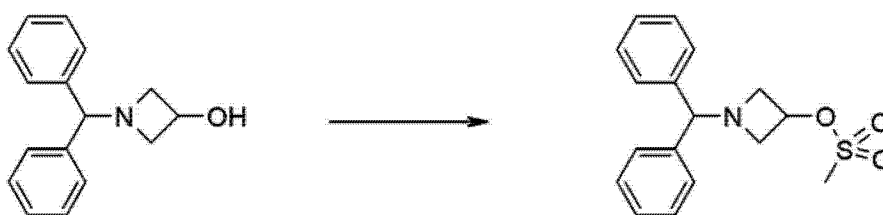
[0387] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.40-8.25 (m, 1H), 8.16-8.04 (m, 1H), 7.44 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 7.02-6.85 (m, 2H), 4.60-4.25 (m, 2H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.16-3.01 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 2H), 1.34-1.05 (m, 2H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0388] 实施例 6

[0389] 6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E6)

[0390] 步骤 1: 1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯

[0391]

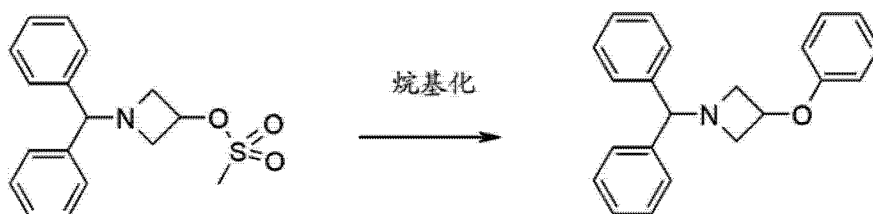


[0392] 在一个 100mL 的烧瓶中加入 1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-醇 (1.5g, 6.27mmol) 和吡啶 (15mL)。将溶液冷却至 -20°C 并滴加甲磺酰氯 (0.73mL, 9.4mmol)。将反应混合物在 -20°C 搅拌 1 小时然后在 4°C 下放置 3 天。将溶液倒在冰上并将形成的沉淀过滤, 用 H_2O 洗涤 3 次然后用戊烷洗涤 3 次。将固体减压干燥得到白色固体状标题产物 (1.92g, 96%)。

[0393] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 7.44-7.03 (m, 10H), 5.16-4.96 (m, 1H), 4.59-4.42 (m, 1H), 3.61-3.21 (m, 4H), 3.18 (s, 3H)。

[0394] 步骤 2: 1-(二苯基甲基)-3-苯氧基氮杂环丁烷

[0395]

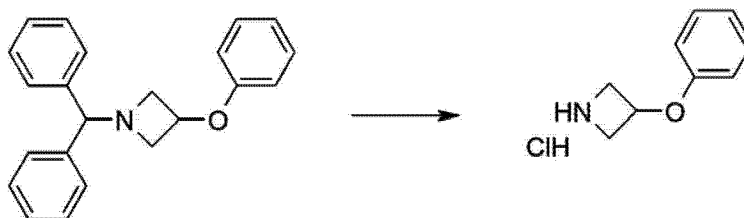


[0396] 向冷却的苯酚 (149mg, 1.58mmol) 的 DMF (3.9mL) 溶液中分批加入 NaH (60% 的油分散液, 95mg, 2.37mmol) 并将悬浮液在 0° C 下搅拌 15 分钟。然后加入 1-(二苯基甲基) 氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (500mg, 1.58mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备), 将反应混合物在 80° C 下搅拌过夜并减压浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc 98/2 至 95/5) 得到浅黄色固体状标题产物 (332mg, 67%)。

[0397] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 7.49-7.34 (m, 3H), 7.32-7.07 (m, 9H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.85-6.72 (m, 2H), 4.88-4.75 (m, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H)。

[0398] 步骤 3: 3-苯氧基氮杂环丁烷盐酸盐

[0399]

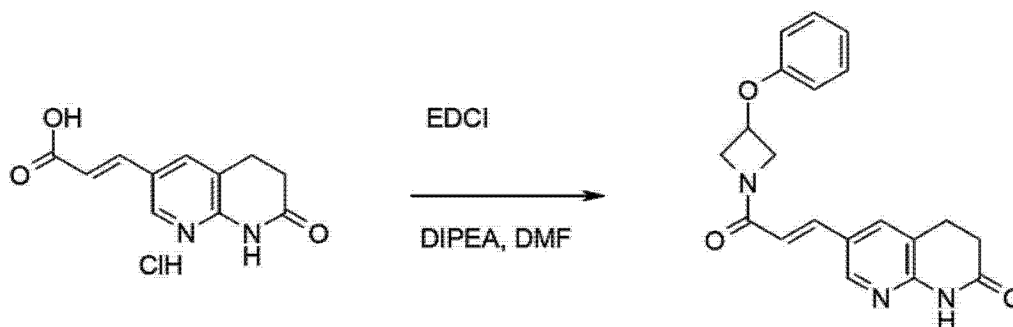


[0400] 向一个 50mL 的烧瓶中加入 1-(二苯基甲基)-3-苯氧基氮杂环丁烷 (328mg, 1.04mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 和 1,2-二氯乙烷 (4.6mL)。加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (164 μ L, 1.35mmol) 并将反应混合物在 70° C 下搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 加入 MeOH (4.6mL) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物浓缩至干。将粗产物在戊烷中研磨得到浅黄色结晶状标题产物 (204mg, 定量的)。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0401] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 9.70-9.38 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 5.13-4.98 (m, 1H), 4.51-4.29 (m, 2H), 4.04-3.80 (m, 2H)。

[0402] 步骤 4: 6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0403]



[0404] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、3-苯氧基氮杂环丁烷盐

酸盐 (26mg, 0.14mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/ NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到浅黄色固体。将固体在丙酮中研磨, 过滤, 用丙酮和乙醚洗涤然后干燥得到白色固体状标题产物 (15mg, 36%)。

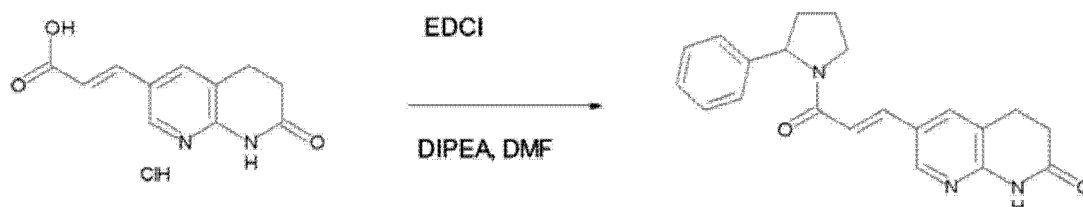
[0405] LCMS (ESI+) m/z 350 ($M+H$)⁺: 100%。

[0406] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ (ppm): 10.66 (br s, 1H), 8.37-8.29 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.42 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 6.76 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0407] 实施例 7

[0408] 6-[(1E)-3-氧代-3-(2-苯基吡咯烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E7)

[0409]



[0410] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、2-苯基吡咯烷 (21mg, 0.14mmol)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌然后浓缩至干。24 小时后 LC/MS 显示存在目标产物并且不存在原料。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/ NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到浅黄色固体。将该固体在丙酮中研磨, 过滤, 用丙酮洗涤并干燥得到白色固体状标题产物 (7mg, 17%)。

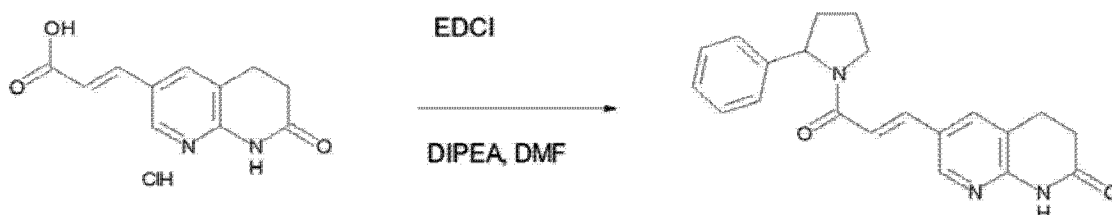
[0411] LCMS (ESI+) m/z 348 ($M+H$)⁺: 100%。

[0412] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ (ppm): 10.73-10.49 (m, 1H), 8.41-8.35 (m, 0.5H), 8.19-8.05 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 0.5H), 7.48-7.00 (m, 6.5H), 6.58 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 0.5H), 5.46-5.09 (m, 1H), 4.05-3.55 (m, 2H), 2.99-2.77 (m, 2H), 2.01-1.61 (m, 4H)。另一个 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0413] 实施例 8

[0414] 6-[(1E)-3-氧代-3-(4-丙基哌啶-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E8)

[0415]



[0416] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、4-N-丙基哌啶 (18mg, 0.14mmol)、

DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。24 小时后 LC/MS 显示存在目标产物并且不存在原料。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷 /NH₃ 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到白色固体。将固体在丙酮中研磨, 过滤, 用丙酮和乙醚洗涤得到白色固体状标题化合物 (15mg, 38%)。

[0417] LCMS (ESI+) m/z 328 (M+H)⁺: 100%。

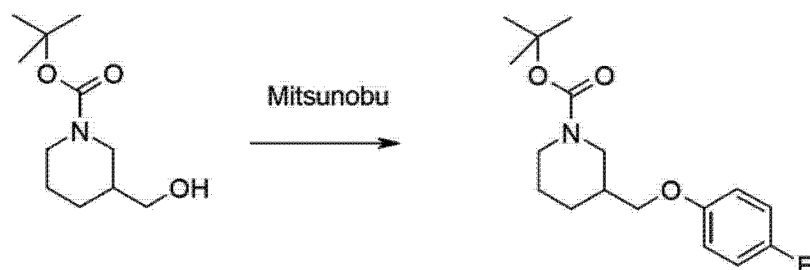
[0418] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.40-8.27 (m, 1H), 8.14-8.02 (m, 1H), 7.42 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.55-4.15 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.39-1.11 (m, 4H), 1.07-0.91 (m, 1H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H)。2 个缺失的 CH₂ 被 DMSO 信号掩盖。

[0419] 实施例 9

[0420] 6-[(1E)-3-{[3-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E9)

[0421] 步骤 1: 3-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0422]

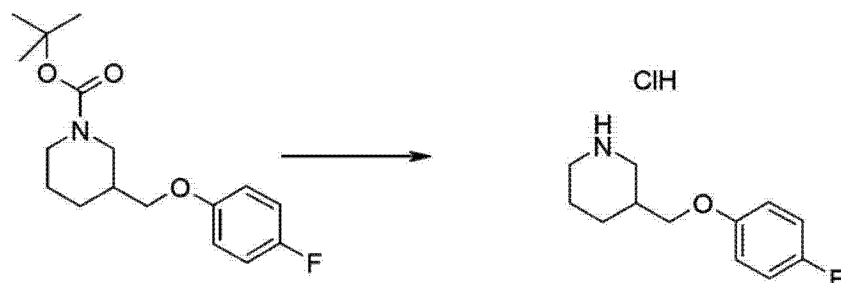


[0423] 将 4-氟苯酚 (520mg, 4.64mmol) 和三苯基膦 (1.22g, 4.64mmol) 在氮气氛围下加入到 N-boc-哌啶-3-甲醇 (500mg, 2.32mmol) 的无水 THF (12mL) 溶液中。将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 DEAD (673 μ L, 3.71mmol)。将溶液升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 然后用二氯甲烷稀释并过滤。将滤液用 0.2N NaOH 洗涤 3 次, 用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷 /EtOAc 95/5) 得到黄色油状标题化合物 (300mg, 42%)。

[0424] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 7.18-7.03 (m, 2H), 7.01-6.87 (m, 2H), 4.09-3.55 (m, 4H), 3.02-2.76 (m, 1H), 1.95-1.52 (m, 3H), 1.49-1.19 (m, 12H)。

[0425] 步骤 2: 3-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶盐酸盐

[0426]



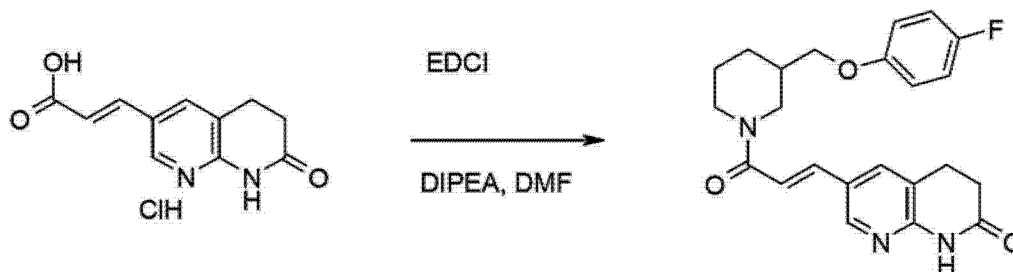
[0427] 向冷却的 3-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (300mg, 1.03mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 的二氯甲烷 (6.8mL) 溶液中滴加 4N HCl 的二恶烷溶液 (5.0mL)。将溶液升温至室温并搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂得到白色固体状标题化合物 (267mg, 定量

的)。

[0428] 该产物不经进一步分析直接用于下一步。

[0429] 步骤 3: 6-[(1E)-3-{[3-(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0430]



[0431] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、3-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶盐酸盐 (35mg, 0.14mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/ NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到浅黄色固体。将该固体在甲醇中研磨, 过滤, 用甲醇和乙醚洗涤然后干燥得到白色固体状标题产物 (23mg, 47%)。

[0432] LCMS (ESI+) m/z 410 ($M+H$)⁺: 100%。

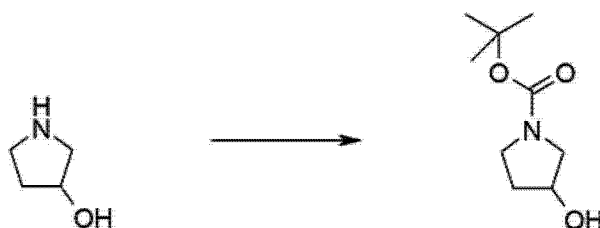
[0433] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ (ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.38-8.22 (m, 1H), 8.15-7.87 (m, 1H), 7.53-6.84 (m, 6H), 4.60-3.95 (m, 2H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.00-1.58 (m, 3H), 1.56-1.26 (m, 2H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0434] 实施例 10

[0435] 6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E10)

[0436] 步骤 1: 3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0437]

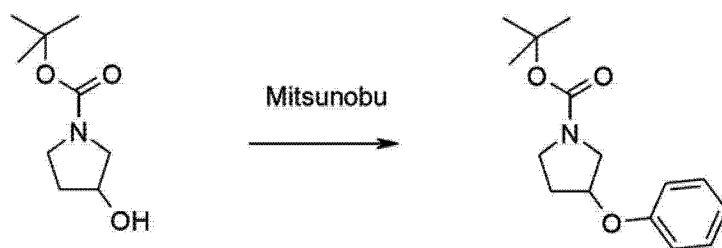


[0438] 向 3-吡咯烷醇 (1.82g, 20.87mmol) 和三乙胺 (6.4mL, 45.92mmol) 的二氯甲烷 (104mL) 溶液中在 5°C 下分批加入二碳酸二叔丁酯 (5.01g, 22.96mmol)。在室温下搅拌 16 小时后将反应混合物用 0.1N HCl、饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。将合并的有机层减压浓缩得到深橙色油状标题化合物 (3.78g, 97%)。

[0439] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ (ppm): 4.95-4.84 (m, 1H), 4.30-4.13 (m, 1H), 3.35-3.01 (m, 4H), 1.92-1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[0440] 步骤 2: 3-苯氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0441]

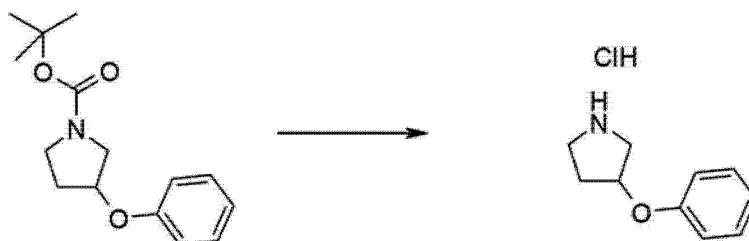


[0442] 将苯酚 (503mg, 5.34mmol) 和三苯基膦 (1.40g, 5.34mmol) 在氮气氛下加入到 3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 2.67mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 的无水 THF (13mL) 溶液中。将反应混合物冷却至 0° C 并滴加 DEAD (775 μ L, 4.27mmol)。将溶液升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 然后用二氯甲烷稀释并过滤。将滤液用 0.2N NaOH 和盐水洗涤 3 次, 用硫酸钠干燥然后浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc 9/1) 得到黄色油状标题化合物 (175mg, 25%)。

[0443] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 7.37-7.21 (m, 2H), 7.03-6.85 (m, 3H), 5.08-4.92 (m, 1H), 3.60-3.32 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 2H), 1.47-1.27 (m, 9H)。

[0444] 步骤 3: 3-苯氧基吡咯烷盐酸盐

[0445]

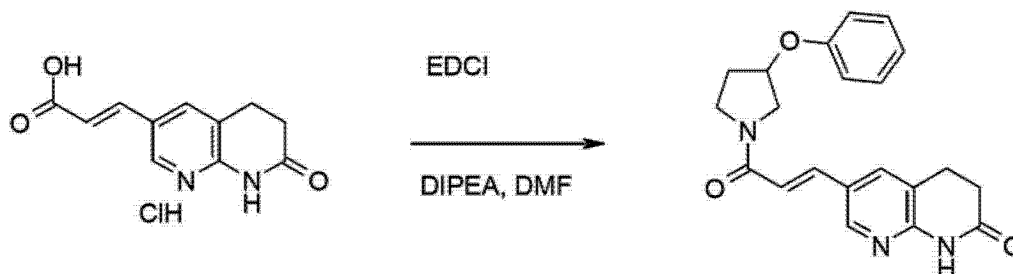


[0446] 向冷却的 3-苯氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (172mg, 0.65mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 的二氯甲烷 (4.3mL) 溶液中滴加 4N HCl 的二恶烷溶液 (3.2mL)。将溶液升温至室温并搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂得到橙色油状标题化合物 (135mg, 定量的)。

[0447] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 9.77-9.58 (m, 1H), 9.57-9.38 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 3H), 5.18-5.09 (m, 1H), 3.59-3.07 (m, 4H), 2.27-2.03 (m, 2H)。

[0448] 步骤 4: 6-[(1E)-3-氧代-3-(3-苯氧基吡咯烷-1-基)丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0449]



[0450] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、3-苯氧基吡咯烷盐酸盐 (28mg, 0.14mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/ NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到浅黄色固体。将该固体在甲醇中

研磨,过滤,用甲醇、丙酮和乙醚洗涤然后干燥得到白色固体状标题化合物 (30mg,68%)。

[0451] LCMS(ESI+)m/z 364(M+H)⁺:100%。

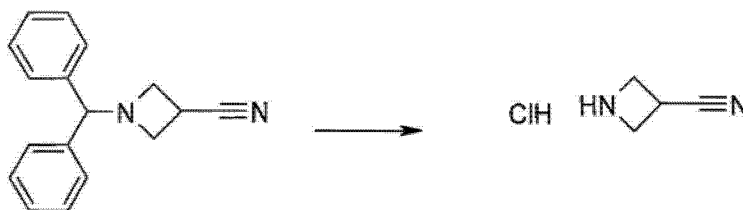
[0452] ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz):δ(ppm):10.74-10.61(m,1H),8.42-8.29(m,1H),8.14-8.00(m,1H),7.46(d,J=15.6Hz,1H),7.37-7.21(m,2H),7.11-6.81(m,4H),5.22-5.02(m,1H),4.03-3.47(m,4H),3.00-2.78(m,2H),2.37-1.99(m,2H)。缺失的CH₂被DMSO信号掩盖。

[0453] 实施例 11

[0454] 6-{(1E)-3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基}-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E11)

[0455] 步骤 1:氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐

[0456]



[0457] 向一个 50mL 的烧瓶中加入 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-甲腈 (500mg,2.01mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (8.9mL)。加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (285μL,2.61mmol) 并将反应混合物在 70°C 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后,加入甲醇 (8.9mL) 并将反应混合物在 70°C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物浓缩至干。将粗品混合物在戊烷中研磨得到黑色固体 (250mg,定量的),其不经进一步纯化直接使用。

[0458] 步骤 2:叔丁基 3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸酯

[0459]



[0460] 向氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐 (250mg,2.01mmol 理论值;其可按照步骤 1 的描述制备)和三乙胺 (1.12mL,8.04mmol) 的二氯甲烷 (10.2mL) 溶液在 5°C 下分批加入二碳酸二叔丁酯 (482mg,2.21mmol)。在室温下搅拌 16 小时,将反应混合物用 0.5N HCl 和盐水洗涤然后用硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂并将粗品混合物用柱色谱纯化(洗脱剂:戊烷/EtOAc 95/5 至 4/1)得到无色油状标题化合物 (190mg,52%)。

[0461] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz):δ(ppm):4.29-4.05(m,4H),3.48-3.29(m,1H),1.44(s,9H)。

[0462] 步骤 3:3-[(Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0463]



[0464] 在一个 16mL 小瓶中,将 3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (190mg,1.04mmol;其可按照步骤 2 的描述制备)溶于乙醇 (2.9mL),然后加入羟基胺盐酸盐 (101mg,1.46mmol)

和三乙胺 (247 μ L, 1.77mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 3 小时, 冷却并浓缩。向残余物中加入 EtOAc 和水, 将水层用 EtOAc 萃取, 用硫酸钠干燥并浓缩得到白色固体状产物 (170mg, 76%)。

[0465] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ (ppm) : 9.10 (s, 1H), 5.54–5.43 (br s, 2H), 4.00–3.78 (m, 4H), 3.23–3.08 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

[0466] 步骤 4 : 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0467]



[0468] 在一个 16mL 的小瓶中, 将 3-[(Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (170mg, 0.74mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备) 溶于乙腈 (7.4mL) 并在氮气氛下冷却至 0°C。滴加 DIPEA (387 μ L, 2.22mmol) 和乙酰氯 (105 μ L, 1.48mmol) 并将反应混合物升温至室温, 然后加热至 80°C 过夜, 冷却并浓缩。向残余物中加入 EtOAc 和水, 将水层用 EtOAc 萃取, 用硫酸钠干燥并浓缩。向残余物中加入邻二甲苯 (8.4mL), 在 150°C 加热 2 小时并浓缩。将粗品混合物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc 7/3) 得到油状标题化合物 (97mg, 55%)。

[0469] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) : δ (ppm) : 4.30–4.13 (m, 2H), 4.03–3.84 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

[0470] 步骤 5 : 3-氮杂环丁烷-3-基-5-甲基-1,2,4-噁二唑盐酸盐

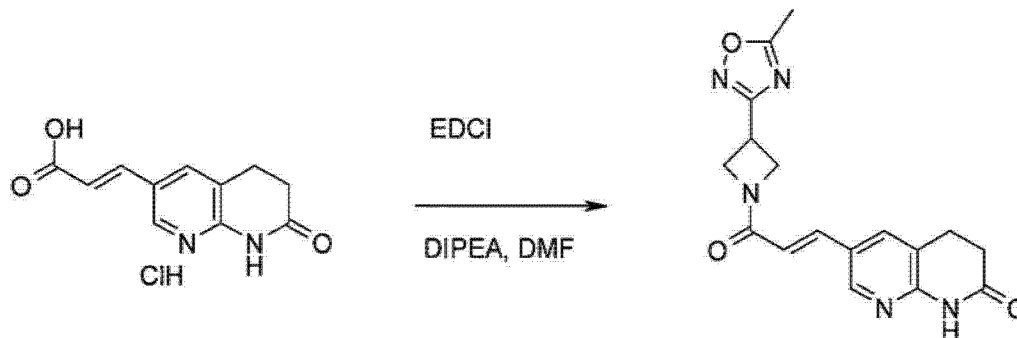
[0471]



[0472] 向冷却的 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (97mg, 0.41mmol; 其可按照步骤 4 的描述制备) 的二氯甲烷溶液中滴加 4N HCl 的二恶烷溶液 (2.0mL)。将溶液升温至室温并搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂得到白色固体状标题化合物 (101mg, 定量的)。该产物不经进一步分析直接用于下一步。

[0473] 步骤 6 : 6-[(1E)-3-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0474]



[0475] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂

萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、3-氮杂环丁烷-3-基-5-甲基-1,2,4-噁二唑盐酸盐 (25mg, 0.14mmol; 其可按照步骤5的描述制备)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷 / NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到白色固体。将固体在丙酮和乙醚中研磨, 过滤, 用丙酮和乙醚洗涤然后干燥得到白色固体状标题化合物 (23mg, 56%)。

[0476] LCMS (ESI+) m/z 340 ($M+H$)⁺: 100%。

[0477] ¹H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 10.67 (br s, 1H), 8.41-8.30 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 15.8\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.48-4.25 (m, 2H), 4.16-3.95 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0478] 实施例 12

[0479] 6-{(1E)-3-氧代-3-[3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基}-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E12)

[0480] 步骤 1: 2-(氯甲基)噻吩

[0481]

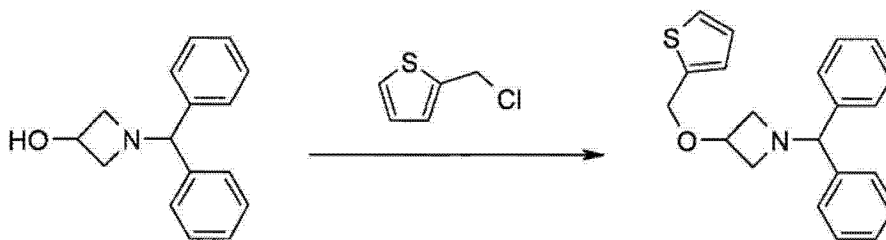


[0482] 在一个 15mL 的烧瓶中, 将噻吩-2-甲醇 (332 μ L, 3.50mmol) 溶于四氢呋喃 (2mL) 并在氮气氛下在 0°C 下冷却。滴加亚磺酰氯 (305 μ L, 4.20mmol) 并将反应混合物升温至室温, 然后在 50°C 加热 2 小时。将粗品混合物减压浓缩得到黑色的油 (480mg, 定量的), 该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0483] ¹H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm): 7.36-7.30 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 4.82 (s, 2H)。

[0484] 步骤 2: 1-(二苯基甲基)-3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷

[0485]



[0486] 在 0°C、氮气氛下向 1-二苯基甲基氮杂环丁烷-3-醇 (359mg, 1.5mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中加入 NaH (60% 的油分散液, 66mg, 1.65mmol)。将悬浮液在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 然后用溶于 DMF (2mL) 的 2-(氯甲基)噻吩 (464mg, 3.5mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 处理。

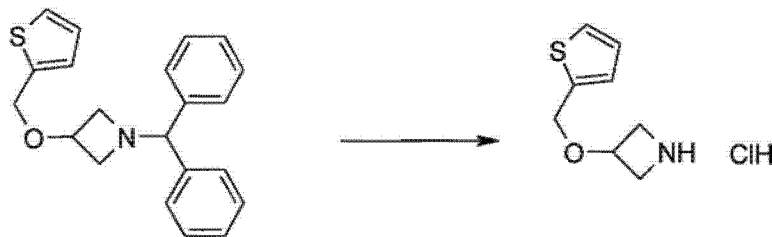
[0487] 将混合物升温至室温然后在 80°C 下加热过夜。将反应混合物冷却, 加入乙酸 (2 滴) 并将混合物减压浓缩。将粗产物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷 / EtOAc, 9/1 至 7/3) 得到橙色油状的产物 (204mg, 41%)。

[0488] ¹H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H),

7.29-7.21 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.39 (br s, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H)。

[0489] 步骤3: 3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐

[0490]

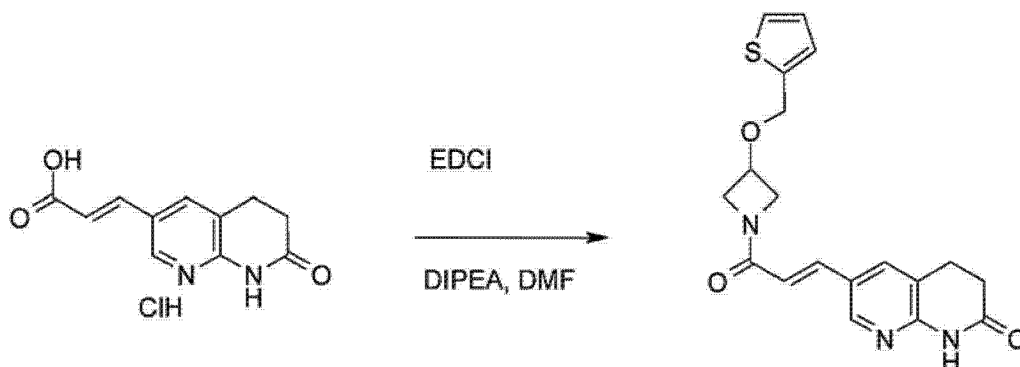


[0491] 在一个 50mL 的烧瓶中加入 1-(二苯基甲基)-3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷 (204mg, 0.61mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 和 1,2-二氯乙烷 (2.7mL)。加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (86 μ L, 0.79mmol) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 加入甲醇 (2.7mL) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物浓缩至干。将粗品混合物在戊烷中研磨得到黑色的蜡状物 (140mg, 定量的), 其不经进一步纯化直接使用。

[0492] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 9.21-8.85 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H)。

[0493] 步骤4: 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0494]



[0495] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、3-(2-噻吩基甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (29mg, 0.14mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/ NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到棕色固体。将固体在丙酮和乙醚中研磨, 过滤, 用乙醚洗涤然后干燥得到浅棕色固体状标题化合物 (8mg, 18%)。

[0496] LCMS (ESI+) m/z 370 ($M+H$) $^+$: 100%。

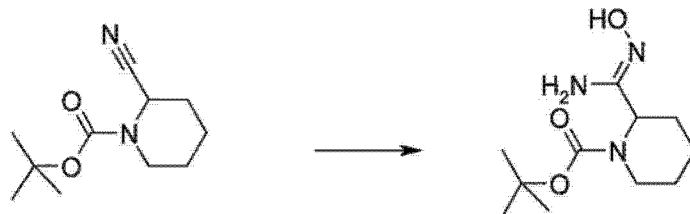
[0497] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 10.66 (br s, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.39 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.70 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0498] 实施例 13

[0499] 6-[(1E)-3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E13)

[0500] 步骤 1: 2-[(Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0501]

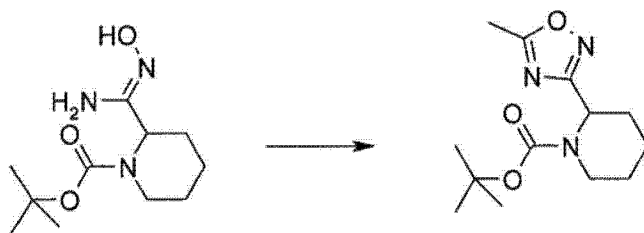


[0502] 在一个 16mL 的小瓶中, 将 N-boc-2-氰基哌啶 (500mg, 2.38mmol) 溶于乙醇 (6.7mL), 然后加入羟基胺盐酸盐 (231mg, 3.33mmol) 和三乙胺 (0.56mL, 4.05mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 5 小时, 冷却并浓缩。向残余物中加入 EtOAc 和水。将两层分离并将水相用 EtOAc 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到白色固体状产物 (550mg, 95%)。

[0503] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ (ppm): 9.16 (s, 1H), 5.19 (br s, 2H), 4.71-4.57 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 1H), 2.11-1.89 (m, 1H), 1.62-1.36 (m, 5H), 1.38 (s, 9H)。

[0504] 步骤 2: 2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0505]

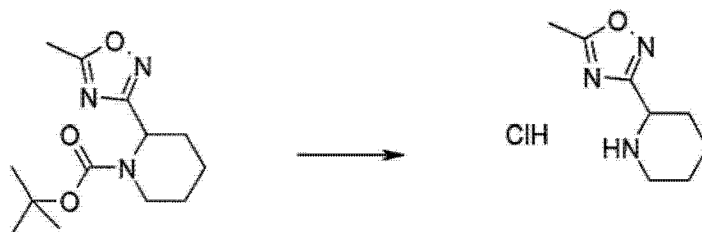


[0506] 在一个 16mL 的小瓶中, 将 2-[(Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.62mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 溶于乙腈 (6.2mL) 并在氮气氛下在 0°C 下冷却。滴加 DIPEA (324 μL , 1.86mmol) 和乙酰氯 (88 μL , 1.24mmol) 并将反应混合物升温至室温, 然后在 100°C 下加热 4 小时, 冷却并浓缩。向残余物中加入 EtOAc 和水。将两层分离并将水相用 EtOAc 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。向残余物中加入邻二甲苯 (7mL) 并在 150°C 下加热 3 小时, 然后浓缩。将粗品混合物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc 7/3) 得到黄色油状产物 (55mg, 33%)。

[0507] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ (ppm): 5.38-5.26 (m, 1H), 3.95-3.81 (m, 1H), 2.99-2.76 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 11H)。

[0508] 步骤 3: 2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶盐酸盐

[0509]

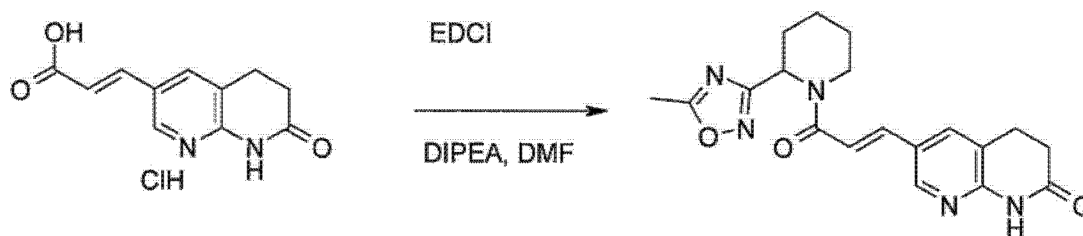


[0510] 向冷却的 2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (55mg, 0.21mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 的二氯甲烷 (1.7mL) 溶液中滴加 4N HCl 的二恶烷溶液 (1.3mL)。将溶液升温至室温并搅拌 2 小时。减压蒸除溶剂得到白色粉末状标题化合物 (47mg, 定量的)。

[0511] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 9.58-9.09 (m, 2H), 4.73-4.52 (m, 1H), 3.17-2.94 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.20-2.04 (m, 1H), 1.88-1.51 (m, 5H)。

[0512] 步骤 4: 6-[(1E)-3-[2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0513]



[0514] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、2-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 哌啶盐酸盐 (29mg, 0.14mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷 / NH_3 的 7N MeOH 溶液, 2.5%) 得到油状物。向该油状物中加入丙酮、乙醚并浓缩。最后将得到的蜡状物溶于二氯甲烷, 浓缩并干燥得到黄色固体状标题化合物 (15mg, 34%)。

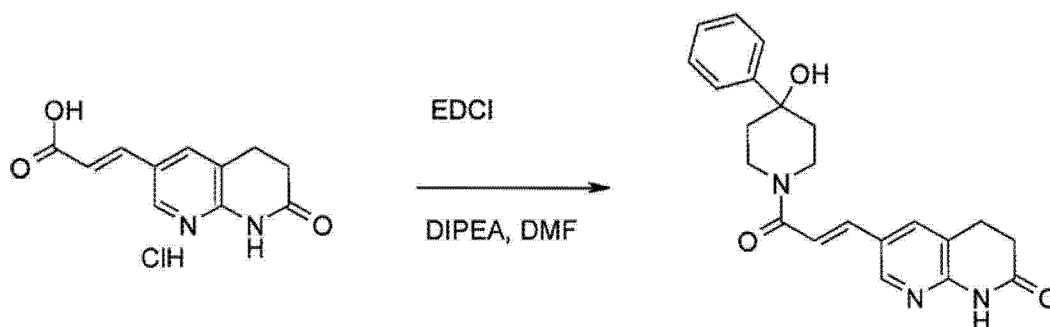
[0515] LCMS (ESI+) m/z 368 ($M+H$) $^+$: 100%。

[0516] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 10.65 (br s, 1H), 8.44-8.29 (m, 1H), 8.17-8.02 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 15.3\text{Hz}$, 1H), 5.97-5.77 (m, 1H), 4.57-4.23 (m, 1H), 3.26-3.04 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37-2.12 (m, 1H), 1.97-1.09 (m, 5H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0517] 实施例 14

[0518] 6-[(1E)-3-[4-羟基-4-苯基哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E14)

[0519]



[0520] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸盐酸盐 (30mg, 0.12mmol)、DMF (3mL)、4-羟基-4-苯基哌啶 (25mg, 0.14mmol)、DIPEA (48 μ L, 0.28mmol) 和 EDAC (27mg, 0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 95/5) 得到白色固体。将固体在丙酮和乙醚中研磨, 过滤, 用乙醚洗涤然后干燥得到白色固体状标题化合物 (18.5mg, 41%)。

[0521] LCMS (ESI+) m/z 378 (M+H)⁺: 100%。

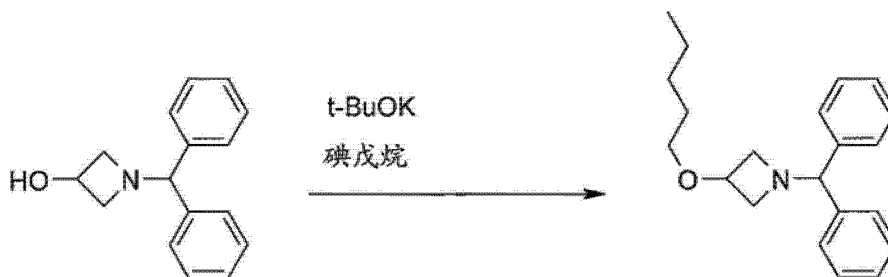
[0522] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.64 (br s, 1H), 8.39-8.30 (m, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.40-7.16 (m, 4H), 5.17 (s, 1H), 4.52-4.11 (m, 2H), 3.57-3.39 (m, 1H), 3.16-2.99 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 1.98-1.56 (m, 4H)。缺失的 CH₂ 被 DMSO 信号掩盖。

[0523] 实施例 15

[0524] 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(戊氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E15)

[0525] 步骤 1: 1-(二苯基甲基)-3-(戊氧基)氮杂环丁烷

[0526]

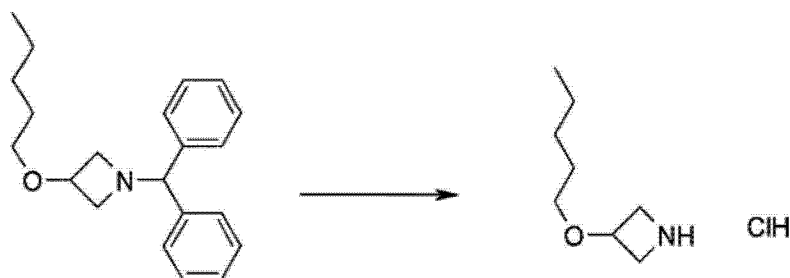


[0527] 将 1-二苯基甲基氮杂环丁烷-3-醇 (300mg, 1.25mmol) 的 THF (4.5mL) 溶液冷却至 0°C。滴加 t-BuOK (1M 的 THF 溶液, 3.75mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后冷却至 0°C。加入 1-碘戊烷 (816 μ L, 6.25mmol) 并将溶液在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用 H₂O 稀释并用 EtOAc 萃取两次。将有机层合并, 用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc, 95/5) 得到无色油状标题化合物 (267mg, 69%)。

[0528] LCMS (ESI+) m/z 310 (M+H)⁺: 100%。

[0529] 步骤 2: 1-(二苯基甲基)-3-(戊氧基)氮杂环丁烷

[0530]

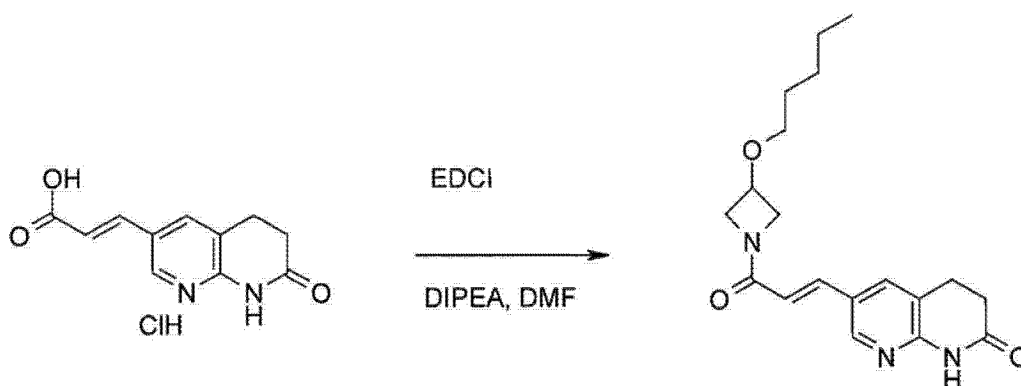


[0531] 向一个 25mL 的烧瓶中加入 1-(二苯基甲基)-3-(戊氧基)氮杂环丁烷 (267mg, 0.86mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 和 1,2-二氯乙烷 (3.8mL)。加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (123 μ L, 1.13mmol) 并将反应混合物在 70° C 下搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 加入甲醇 (3.8mL) 并将反应混合物在 70° C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物浓缩至干。将粗品混合物在戊烷中研磨得到透明油状物 (145mg, 94%), 其不经进一步纯化直接使用。

[0532] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 9.29-8.80 (m, 2H), 4.38-4.24 (m, 1H), 4.19-4.01 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.37-1.18 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.8Hz, 3H)。

[0533] 步骤 3: 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(戊氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0534]



[0535] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸酯 (40mg, 0.16mmol)、DMF (3.8mL)、1-(二苯基甲基)-3-(戊氧基)氮杂环丁烷 (34mg, 0.19mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备)、DIPEA (63 μ L, 0.38mmol) 和 EDAC (36mg, 0.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 9/1) 得到米黄色固体。将固体在丙酮中研磨得到白色固体状标题化合物 (5mg, 9%)。

[0536] LCMS (ESI+) m/z 344 ($M+H$)⁺: 85%。

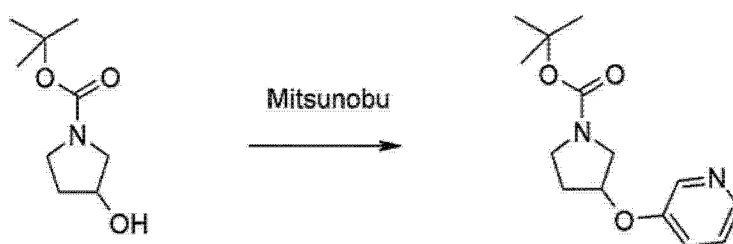
[0537] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 10.67 (br s, 1H), 8.37-8.28 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.40 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.76-3.62 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 4H), 0.92-0.77 (m, 3H)。两个缺失的 CH_2 被 DMSO 信号和水峰掩盖。

[0538] 实施例 16

[0539] 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E16)

[0540] 步骤 1 :3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0541]

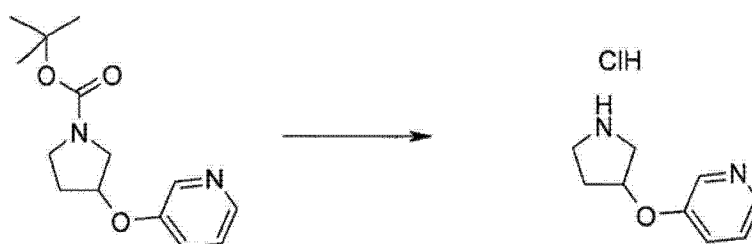


[0542] 在氮气氛围下向 3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 2.67mmol) 无水 THF (13mL) 溶液中加入 3-羟基吡啶 (508mg, 5.34mmol) 和三苯基膦 (1.40g, 5.34mmol)。将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 DEAD (775 μ L, 4.27mmol)。将溶液升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 然后用二氯甲烷稀释并过滤。将滤液用 0.2N NaOH 洗涤 3 次, 用硫酸钠干燥然后浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/丙酮 9/1 至 7/3) 得到蜡状标题化合物 (606mg, 86%)。

[0543] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 8.35-8.23 (m, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 7.48-7.25 (m, 2H), 5.16-4.99 (m, 1H), 3.64-3.31 (m, 4H), 2.27-1.95 (m, 2H), 1.49-1.28 (m, 9H)。所需产物被一些氢化的 DEAD 残留物污染。

[0544] 步骤 2 :3-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶盐酸盐

[0545]

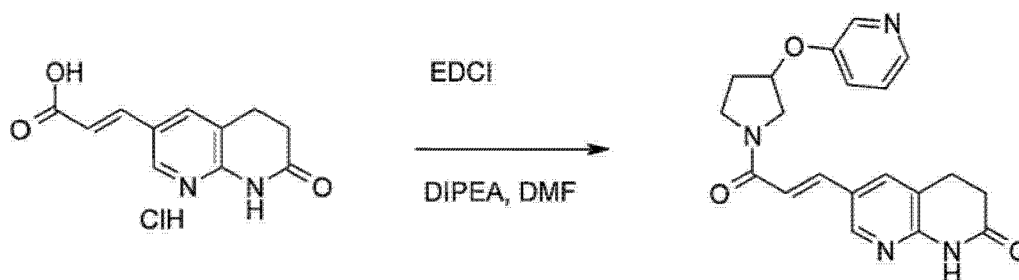


[0546] 向冷却的 3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (600mg, 2.27mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液中滴加 4N HCl 的二恶烷溶液 (11.1mL)。将溶液升温至室温并搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂得到黄色蜡状标题化合物 (263mg, 58%)。

[0547] LCMS (ESI+) m/z 165 ($M+H(-HCl)^+$): 100%。

[0548] 步骤 3 :6-((1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-基]丙-1-烯-1-基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0549]



[0550] 在一个 16mL 的小瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸盐酸盐 (40mg, 0.16mmol)、DMF (3.8mL)、3-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶盐酸盐 (64mg, 0.32mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备)、DIPEA (63 μ L, 0.38mmol) 和 HATU (72mg,

0.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在色谱柱上纯化(洗脱剂:二氯甲烷/MeOH,95/5)得到米黄色固体。将固体在丙酮和乙醚中研磨,过滤,用丙酮和乙醚洗涤然后干燥得到米黄色固体状标题化合物(7.3mg,13%)。

[0551] LCMS(ESI+)m/z 365(M+H)⁺:100%。

[0552] ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ(ppm):10.71-10.62(m,1H),8.40-8.28(m,2H),8.24-8.17(m,1H),8.02(s,1H),7.51-7.41(m,2H),7.40-7.32(m,1H),7.08-6.91(m,1H),5.29-5.11(m,1H),4.03-3.61(m,3.5H),3.55-3.41(m,0.5H),2.98-2.84(m,2H),2.33-2.03(m,2H)。缺失的CH₂被DMSO信号掩盖。

[0553] 实施例 17

[0554] 6-{(1E)-3-[3-(苄氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基}-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E17)

[0555] 步骤 1:3-(苄氧基)-1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷

[0556]

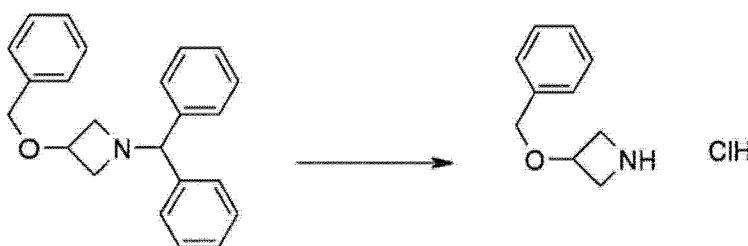


[0557] 在 0° C、氮气氛围下向 1-二苯基甲基氮杂环丁烷-3-醇(300mg,1.3mmol)的 DMF(2.6mL)溶液中加入 NaH(60%的油分散液,56mg,1.4mmol)。将悬浮液在 0° C 搅拌 0.5 小时然后用苄基溴处理(236 μL,2.0mmol)。将混合物升温至室温然后加热至 80° C 过夜。将反应混合物冷却,加入乙酸(20 滴)并将混合物减压浓缩。将粗产物用柱色谱纯化(洗脱剂:戊烷/EtOAc,95/5 至 70/30)得到橙色油状产物(104mg,24%)。

[0558] ¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ(ppm):7.47-7.12(m,15H),4.40(s,1H),4.37(s,2H),4.22-4.11(m,1H),3.38-3.28(m,2H),2.82-2.74(m,2H)。

[0559] 步骤 2:3-(苄氧基)氮杂环丁烷盐酸盐

[0560]



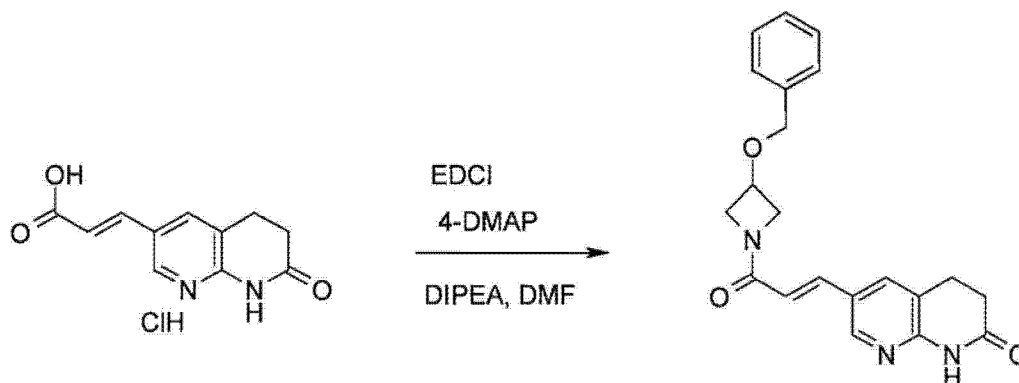
[0561] 向一个 16mL 的小瓶中加入 3-(苄氧基)-1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷(103mg,0.31mmol;其可按照步骤 1 的描述制备)和 1,2-二氯乙烷(1.4mL)。加入 1-氯乙基氯甲酸酯(45 μL,0.41mmol)并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后,加入甲醇(1.4mL)并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却然后浓缩至干。将残余物用柱色谱纯化(洗脱剂:戊烷/NH₃的 7N MeOH 溶液,98/2)得到标题化合物(57mg,92%)。

[0562] LCMS(ESI+)m/z 164(M+H⁺(-HCl)):100%。

[0563] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) : δ (ppm) : 7.40-7.23 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.34-4.21 (m, 1H), 3.57-3.24 (m, 4H)。

[0564] 步骤3: 6-[(1E)-3-[3-(苄氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0565]



[0566] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (60mg, 0.24mmol)、DMF (5.8mL)、3-(苄氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (58mg, 0.29mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备)、DIPEA (96 μL , 0.58mmol)、DMAP (2.4mg, 0.02mmol) 和 EDAC (56mg, 0.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物通过在 MeOH/ H_2O 中沉淀然后在丙酮/乙醚中研磨进行纯化, 得到米黄色固体状标题化合物 (33mg, 38%)。

[0567] LC-MS (ESI+) m/z 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 100%。

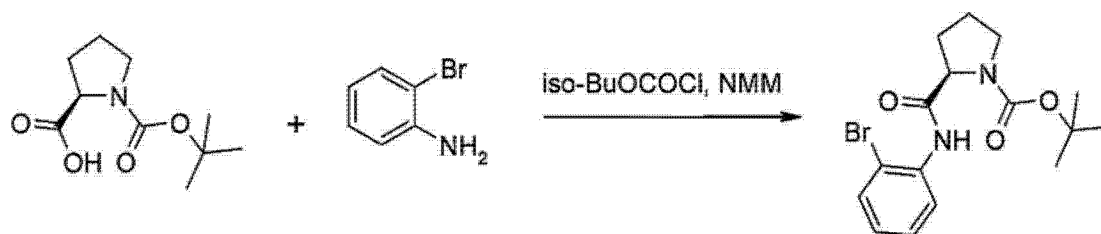
[0568] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) : δ (ppm) : 10.66 (br s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.46-7.26 (m, 6H), 6.71 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.35 (m, 4H), 4.19-4.04 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0569] 实施例 18

[0570] 6-[(1E)-3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E18)

[0571] 步骤 1: (2R)-2-[(2-溴苯基)氨基]羧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0572]



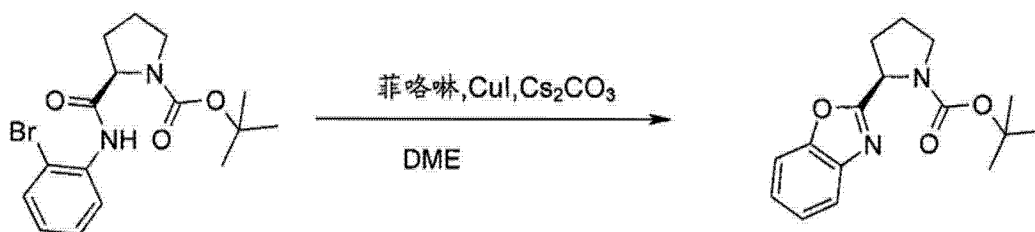
[0573] 在一个 500mL 的烧瓶中, 将 N-Boc-D-脯氨酸 (300mg, 1.39mmol) 溶于二氯甲烷 (35mL) 并在氮气氛围下冷却至 0°C 。加入 N-甲基吗啉 (153 μL , 1.39mmol), 然后滴加异丁基氯甲酸酯 (180 μL , 1.39mmol) 并将反应混合物在 0°C 搅拌 1 小时。将 2-溴苯胺 (1.31mL, 1.39mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 然后在 0°C 下迅速加入到活化的酸中。将混合物从 0°C 至室温搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗品混合物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc, 50/50 至 0/100, 然后是 EtOAc/MeOH

80/20) 得到黄色油状产物 (394mg, 77%)。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0574] LCMS (ESI+) m/z 369 (M)⁺: 7%。

[0575] 步骤 2: (2R)-2-(1,3-苯并噁唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0576]



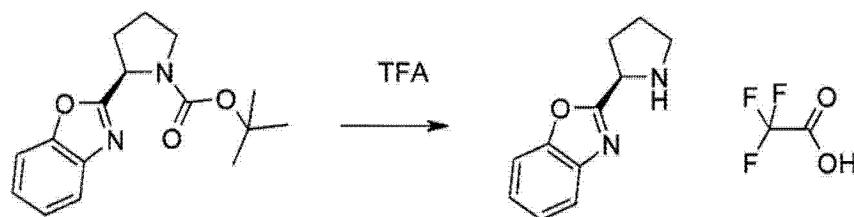
[0577] 在一个 25mL 的烧瓶中, 将 (2R)-2-[(2-溴苯基)氨基]羧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (194mg, 0.53mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 在氮气氛下在室温下溶于 DME (4mL)。加入 CuI (6mg, 0.03mmol)、Cs₂CO₃ (261mg, 0.80mmol) 和 1,10-菲咯啉 (26mg, 0.14mmol), 然后将反应混合物在 85° C 加热 24 小时。将混合物冷却至室温然后浓缩至干。将残余物溶于二氯甲烷并在硅藻土上过滤除去铜残留物。将滤液浓缩并将残余物在制备型 TLC 上纯化 (戊烷/EtOAc, 85/15 至 50/50) 得到固体状标题化合物 (88mg, 58%)。

[0578] LCMS (ESI+) m/z 289 (M +H)⁺: 9%。

[0579] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 7.78-7.62 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 5.08-4.94 (m, 1H), 4.60-4.34 (m, 2H), 2.42-1.80 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.06 (s, 6H)。

[0580] 步骤 3: 2-[(2R)-吡咯烷-2-基]-1,3-苯并噁唑三氟乙酸盐

[0581]



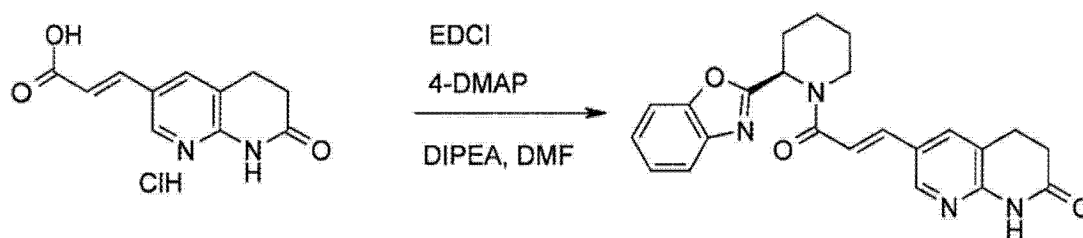
[0582] 在一个 16mL 的烧瓶中, 将三氟乙酸 (4mL) 在 0° C、氮气氛下加入到 (2R)-2-(1,3-苯并噁唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (88mg, 0.31mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液中。将反应液升温至室温并搅拌 3 小时。将反应混合物浓缩至干, 将残余物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0583] LCMS (ESI+) m/z 189 (M +H)⁺: 100%。

[0584] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.20-9.80 (m, 1H), 9.70-9.30 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 2H), 5.17-5.05 (m, 1H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H)。

[0585] 步骤 4: 6-[(1E)-3-[2-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0586]



[0587] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (60mg, 0.24mmol)、DMF (5.8mL)、2-[(2R)-吡咯烷-2-基]-1,3-苯并咪唑三氟乙酸盐 (0.31mmol, 理论值; 其可按照步骤 3 的描述制备)、DIPEA (96 μ L, 0.58mmol)、DMAP (2.4mg, 0.02mmol) 和 EDAC (56mg, 0.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC (洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 95/5) 和色谱柱上纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 98/2) 得到白色固体状标题化合物 (12mg, 13%)。

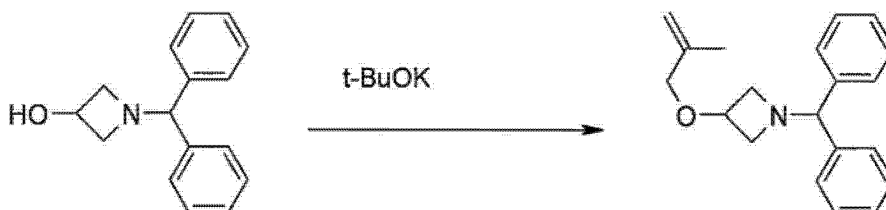
[0588] LC-MS (ESI+) m/z 389 (M+H)⁺: 100%。

[0589] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm): 10.71-10.51 (m, 1H), 8.45-8.18 (m, 1H), 8.12-7.78 (m, 1H), 7.75-7.54 (m, 2H), 7.47-7.26 (m, 3H), 7.12-6.92 (m, 1H), 5.83-5.71 (m, 0.2H), 5.31-5.16 (m, 0.8H), 4.04-3.56 (m, 2H), 3.04-2.74 (m, 4H), 2.16-1.94 (m, 2H)。缺失的 CH₂ 被 DMSO 信号掩盖。

[0590] 实施例 19

[0591] 6-[(1E)-3-{3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E19)

[0592] 步骤 1: 1-(二苯基甲基)-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷
[0593]

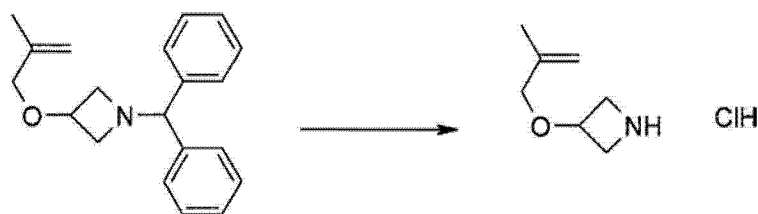


[0594] 将 1-二苯基甲基氮杂环丁烷-3-醇 (239mg, 1.0mmol) 的 THF (3.6mL) 溶液冷却至 0°C。滴加 t-BuOK (1M 的 THF 溶液, 3.6mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后冷却至 0°C。加入 3-溴-2-甲基-1-丙烯 (504 μ L, 5.0mmol) 并将溶液从 0°C 至室温搅拌过夜。将反应混合物用 H₂O 稀释并用 EtOAc 萃取两次。将有机层合并, 用硫酸钠干燥并浓缩至干得到黄色油状标题化合物 (276mg, 94%)。

[0595] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm): 7.50-7.07 (m, 10H), 4.89 (d, J = 17.4Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.77 (br s, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.72 (s, 3H)。

[0596] 步骤 2: 3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷盐酸盐

[0597]

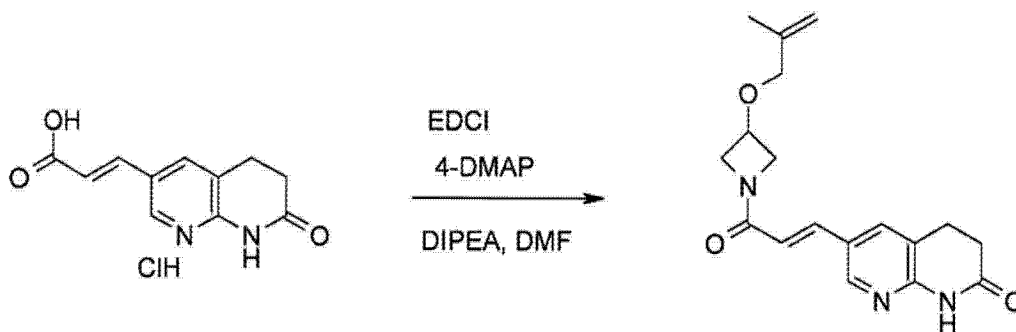


[0598] 在一个 16mL 的烧瓶中加入 1-(二苯基甲基)-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷 (276mg, 0.94mmol ;其可按照步骤 1 的描述制备) 和 1,2-二氯乙烷 (4.1mL)。加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (135 μ L, 1.24mmol) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后,加入甲醇 (4.1mL) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物浓缩至干并将残余物在戊烷中研磨得到棕色油状终产物 (192mg, 定量的)。

[0599] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) : δ (ppm) : 9.37-8.88 (m, 2H), 4.92 (d, J = 20.2Hz, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.88-3.72 (m, 4H), 1.67 (s, 3H)。

[0600] 步骤 3 : 6-[(1E)-3-{3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0601]



[0602] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸盐酸盐 (60mg, 0.24mmol)、DMF (5.8mL)、3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]氮杂环丁烷盐酸盐 (78mg, 0.48mmol ;其可按照步骤 2 的描述制备)、DIPEA (119 μ L, 0.72mmol)、DMAP (2.4mg, 0.02mmol) 和 EDAC (56mg, 0.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在甲醇/水中沉淀然后过滤。将得到的固体溶于氯仿并用水洗涤得到米黄色固体。将固体在乙醚中研磨得到白色固体状标题化合物 (13mg, 16%)。

[0603] LCMS (ESI+) m/z 328 ($M+H$)⁺ : 100%。

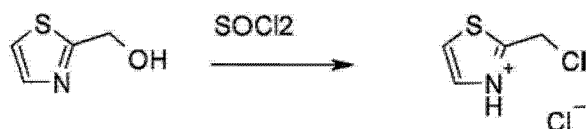
[0604] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) : δ (ppm) : 10.67 (br s, 1H), 8.41-8.29 (m, 1H), 8.06-7.96 (m, 1H), 7.39 (d, J = 15.9Hz, 1H), 6.71 (d, J = 15.9Hz, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 4.21-4.03 (m, 2H), 3.88-3.69 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 1.69 (m, 3H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0605] 实施例 20

[0606] 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E20)

[0607] 步骤 1 : 氯化 2-(氯甲基)-1,3-噻唑-3-鎓盐

[0608]

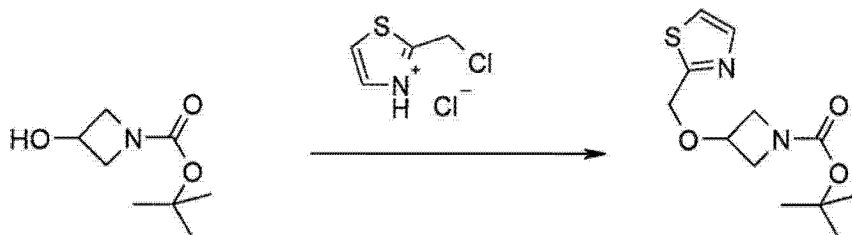


[0609] 在一个 50mL 的烧瓶中,将噻唑-2-甲醇 (500mg, 4.3mmol) 溶于 THF (2.6mL) 并在氮气氛下冷却至 0° C。滴加亚磺酰氯 (377 μ L, 5.2mmol) 并将反应混合物升温至室温,然后在 50° C 加热 2 小时。将粗品混合物减压浓缩得到橙色固体 (684mg, 94%)。

[0610] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) : δ (ppm) : 7.88-7.76 (m, 2H), 5.16-5.01 (m, 2H)。

[0611] 步骤 2 : 3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0612]

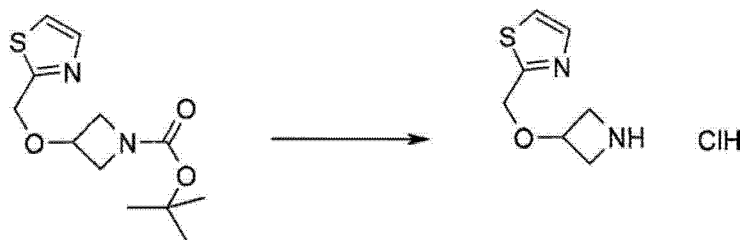


[0613] 在 0° C、氮气氛下向 N-Boc-氮杂环丁烷-3-醇 (260mg, 1.5mmol) 的 DMF (3.5mL) 溶液中加入 NaH (60% 的油分散液, 126mg, 3.15mmol)。将悬浮液在 0° C 搅拌 0.5 小时,然后用溶于 DMF (1mL) 和 DIPEA (1.05mL) 的氯化 2-(氯甲基)-1,3-噻唑-3-鎓盐 (510mg, 3.0mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 处理。将混合物升温至室温,然后加热至 80° C 过夜。将反应混合物冷却,加入水 (20 滴) 并将混合物减压浓缩。将粗产物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc, 90/10 至 50/50) 得到棕色油状产物 (193mg, 48%)。

[0614] LCMS (ESI+) m/z 271 (M+H) $^+$: 100%。

[0615] 步骤 3 : 2-[(氮杂环丁烷-3-基氧基)甲基]-1,3-噻唑盐酸盐

[0616]

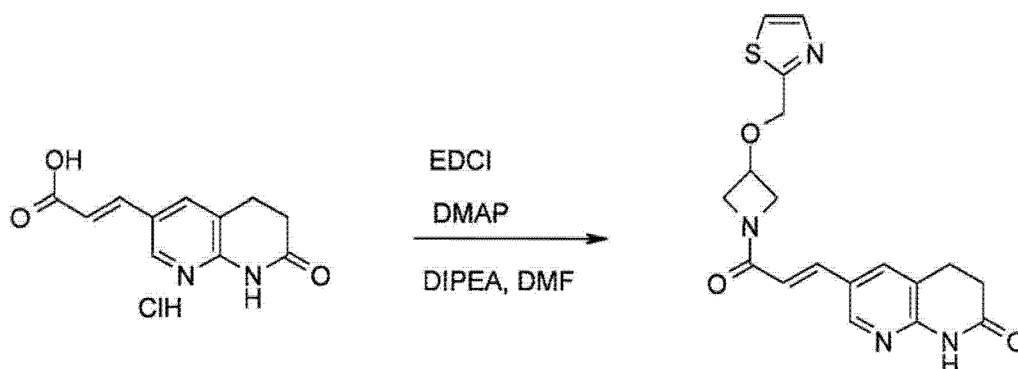


[0617] 向 3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (193mg, 0.71mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 的乙醚 (2.6mL) 溶液中在室温下加入 2N HCl 的乙醚溶液 (7.1mL)。将反应混合物搅拌 1.5 小时,然后浓缩至干。将得到的固体用乙醚研磨,收集并干燥得到棕色油状标题化合物 (138mg, 定量的)。

[0618] ^1H NMR (CDCl $_3$, 300MHz) : δ (ppm) : 9.40-8.90 (m, 2H), 7.89-7.71 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 2H)。

[0619] 步骤 4 : 6-[(1E)-3-氧代-3-[3-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0620]



[0621] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (60mg, 0.24mmol)、DMF (5.8mL)、2-[(氮杂环丁烷-3-基氧基) 甲基]-1,3-噻唑盐酸盐 (99mg, 0.48mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备)、DIPEA (119 μ L, 0.72mmol)、DMAP (2.4mg, 0.02mmol) 和 EDAC (56mg, 0.29mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在甲醇/水中沉淀然后过滤。将得到的固体用柱色谱纯化 (洗脱剂: 96/4 二氯甲烷/MeOH), 然后在戊烷和 MeOH 中研磨得到白色固体状标题化合物 (21mg, 24%)。

[0622] LCMS (ESI+) m/z 371 ($M+H$)⁺: 100%。

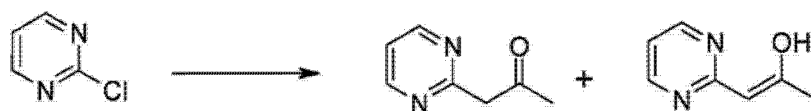
[0623] ¹H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 10.66 (br s, 1H), 8.40-8.29 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.40 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.72 (d, J = 15.5Hz, 0.9H), 6.48 (d, J = 16.0Hz, 0.1H), 4.82 (s, 2H), 4.61-4.45 (m, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0624] 实施例 21

[0625] 6-[(1E)-3-[3-([(1E)-1-甲基-2-噻啉-2-基亚乙基]氨基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E21)

[0626] 步骤 1: 1-噻啉-2-基丙酮

[0627]



[0628] 在一个 100mL 的烧瓶中, 将丙酮 (1.44mL, 19.6mmol) 在 0°C、氮气氛围下加入到 KH (30% 的油分散液, 2.89g, 21.6mmol) 的 THF (15mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 0.25 小时然后补加 THF (15mL)。小心地依次加入 AIBN (74mg, 0.45mmol) 和 2-氯吡啶 (500mg, 4.36mmol) 并将反应混合物保持在 0°C 下 1 小时。加入 3N HCl 加入直至 pH = 6。将两层分离并将水相用二氯甲烷萃取。将合并的萃取液用 Na_2SO_4 干燥然后浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: EtOAc/戊烷 20/80 至 80/20) 得到黄色油状标题化合物 (247mg, 42%) (酮/烯醇形式 2:1)。

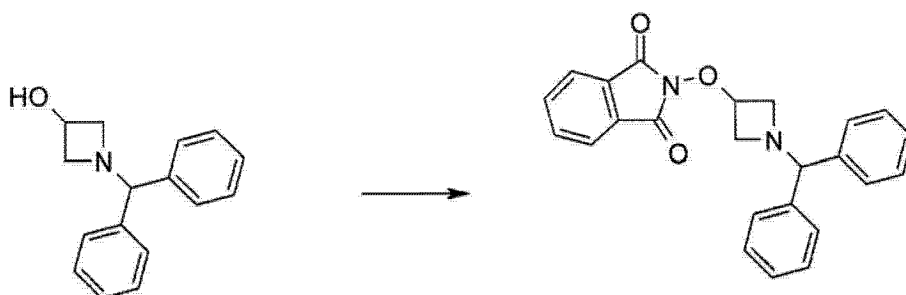
[0629] LCMS (ESI+) m/z 137 ($M+H$)⁺: 100%。

[0630] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm): 13.71-13.67 (m, 0.3H), 8.71 (d, J = 5.0Hz, 2H), 8.60-8.48 (m, 0.8H), 7.21 (t, J = 5.0Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 0.4H), 5.57 (br s, 0.4H), 4.13 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 1.2H)。

[0631] 步骤 2: 2-[[1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二

酮

[0632]



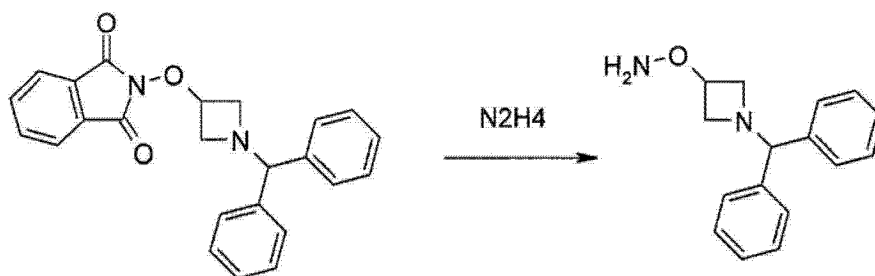
[0633] 在氮气氛下,向 N-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇 (1.0g, 4.18mmol) 无水 THF (66mL) 溶液中加入 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (750mg, 4.60mmol) 和三苯基膦 (2.19g, 8.36mmol)。将反应混合物冷却至 0° C 并滴加 DEAD (1.52mL, 8.36mmol)。将溶液升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷 / EtOAc 7/3 至 4/6) 得到蜡状标题化合物 (600mg, 37%)。

[0634] LCMS (ESI+) m/z 385 (M+H)⁺: 100%。

[0635] ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm): 7.88-7.79 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.00 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 2H)。

[0636] 步骤 3: 3-(氨基氧基)-1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷

[0637]

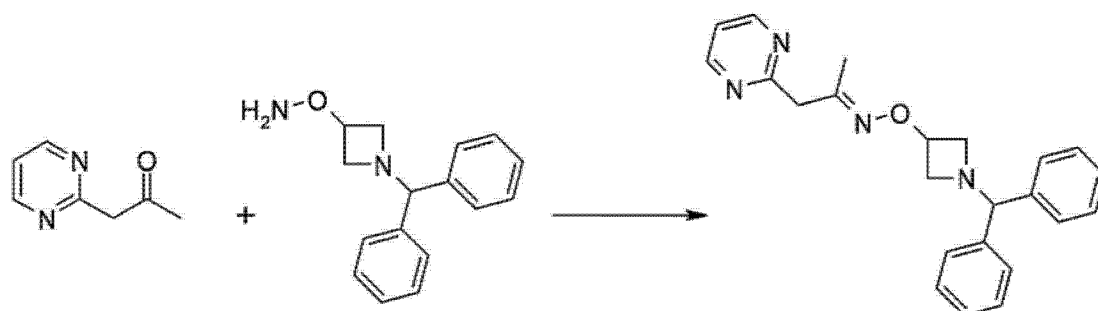


[0638] 向 2-[[1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基]氧基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (600mg, 1.56mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 的乙醇 (13.3mL) 溶液中加入水合肼 (100 μ L, 2.06mmol)。将形成的混合物加热回流 2 小时然后减压浓缩。向残余物中加入二氯甲烷 / 甲醇混合物然后过滤。将滤液浓缩并将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷 / NH₃ 的 7N MeOH 溶液, 2% 至 5%) 得到无色油状标题化合物 (307mg, 77%)。

[0639] LCMS (ESI+) m/z 255 (M+H)⁺: 100%。

[0640] 步骤 4: (2E)-1-嘧啶-2-基丙酮 O-(1-二苯基甲基氮杂环丁烷-3-基)肟

[0641]



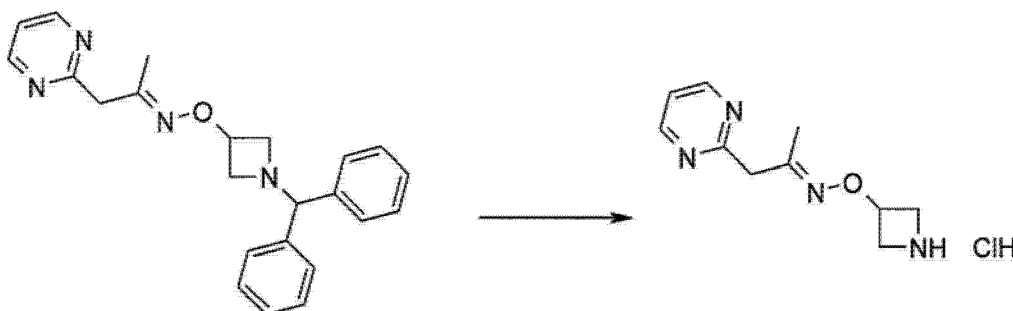
[0642] 将 1- 嘧啶 -2- 基丙酮 (27mg, 0. 2mmol ;其可按照步骤 1 的描述制备)和 3-(氨基氧基)-1-(二苯基甲基) 氮杂环丁烷 (51mg, 0. 2mmol ;其可按照步骤 3 的描述制备) 的乙醇 (2mL) 溶液在氮气氛下在 80° C 搅拌过夜。将粗品混合物浓缩至干得到棕色油状标题化合物 (75mg, 定量的)。

[0643] LC-MS (ESI+) m/z 373 (M+H)⁺; 100%.

[0644] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) : δ (ppm) : 8.69 (dd, $J = 5.1, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.51–7.31 (m, 6H), 7.26–7.11 (m, 5H), 4.98–4.73 (m, 1H), 4.54–4.30 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.67–3.40 (m, 2H), 3.18–2.91 (m, 2H), 1.91 (s, 3H)。

[0645] 步骤5: (2E)-1-嘧啶-2-基丙酮 O-氮杂环丁烷-3-基肟盐酸盐

[0646]

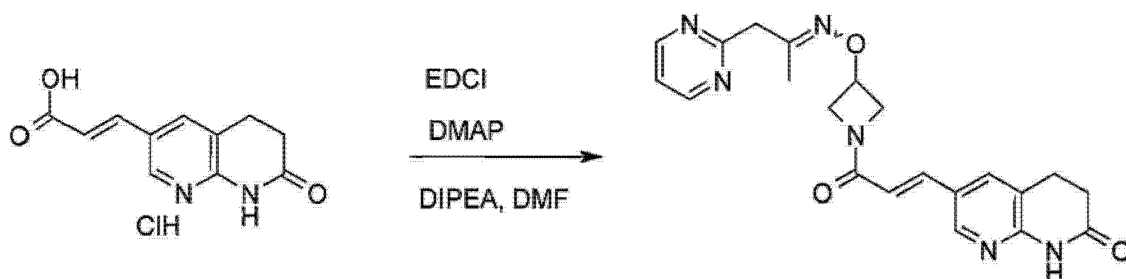


[0647] 在一个 25mL 的烧瓶中加入 (2E)-1- 嘧啶 -2- 基丙酮 O-(1- 二苯基甲基氮杂环丁烷 -3- 基) 肟 (372mg, 1.0mmol ; 其可按照步骤 4 的描述制备) 和 1,2- 二氯乙烷 (8.8mL)。加入 1- 氯乙基氯甲酸酯 (576 μ L, 5.28mmol) 并将反应混合物加热至 70° C 达 3 小时。冷却至室温后, 加入甲醇 (8.8mL) 并将反应混合物加热至 70° C 达 3 小时。将反应混合物浓缩至干并将粗品混合物在戊烷和乙醚中研磨得到黑色固体状标题化合物 (240mg, 99%)。

[0648] LCMS (ESI+) m/z 207 (M+H(-HCl))⁺; 17%.

[0649] 步骤6: 6-({(1E)-3-[3-({[(1)-1-甲基-2-噻啉-2-基亚乙基]氨基}氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基}-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0650]



[0651] 在一个 16mL 的小瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (60mg, 0.24mmol)、DMF (6mL)、(2E)-1-嘧啶-2-基丙酮 0-氮杂环丁烷-3-基脒盐酸盐 (117mg, 0.48mmol; 其可按照步骤 5 的描述制备)、DIPEA (160 μ L, 0.96mmol) 和 DMAP (3mg, 0.024mmol)。将反应混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C 并加入 EDAC (56mg, 0.29mmol)。将反应混合物升温至室温, 搅拌过夜然后浓缩至干。将粗品混合物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/MeOH, 2% 至 6%) 然后在乙醚和二氯甲烷中研磨得到米黄色固体状产物 (8mg, 8%)。

[0652] LCMS (ESI+) m/z 407 (M+H)⁺: 100%.

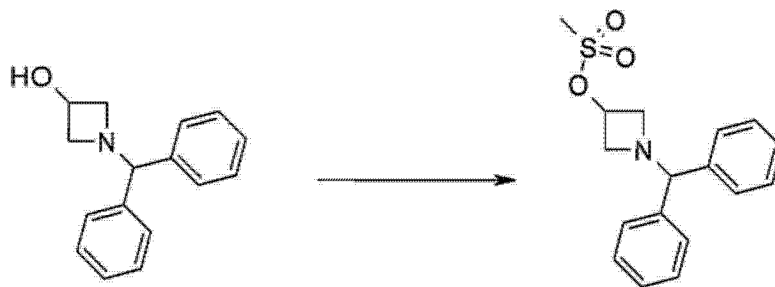
[0653] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) : δ (ppm) : 10.66 (br s, 1H), 8.82-8.71 (2xd, J = 4.8Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.52-7.17 (m, 3H), 6.81-6.65 (2xd, J = 15.9Hz, 1H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 1H), 4.32-4.13 (m, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.04-3.77 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 1.90-1.85 (2xs, 3H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0654] 实施例 22

[0655] 6- $\{ (1\text{E})$ -3-[3-(戊基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基}-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E22)

[0656] 步骤 1 : 1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯

[0657]



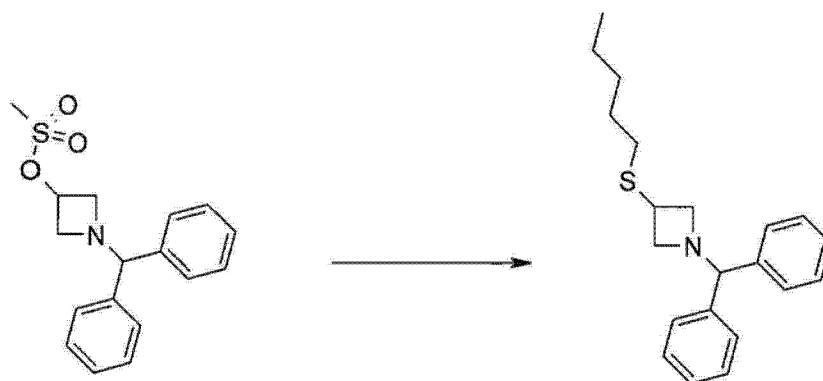
[0658] 在 0°C 、氮气氛围下向二苯基甲基氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.09mmol) 的 THF (21mL) 溶液中加入甲磺酰氯 (194 μL , 2.51mmol) 和三乙胺 (612 μL , 4.39mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时然后浓缩至干。将残余物溶于二氯甲烷, 用水和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩至干得到黄色油状标题产物 (0.61g, 92%)。

[0659] LCMS(ESI+) m/z 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 20%。

[0660] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) : δ (ppm) : 7.45-7.14 (m, 10H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.99 (s, 3H)。

[0661] 步骤 2 : 1-(二苯基甲基)-3-(戊硫基)氮杂环丁烷

[0662]



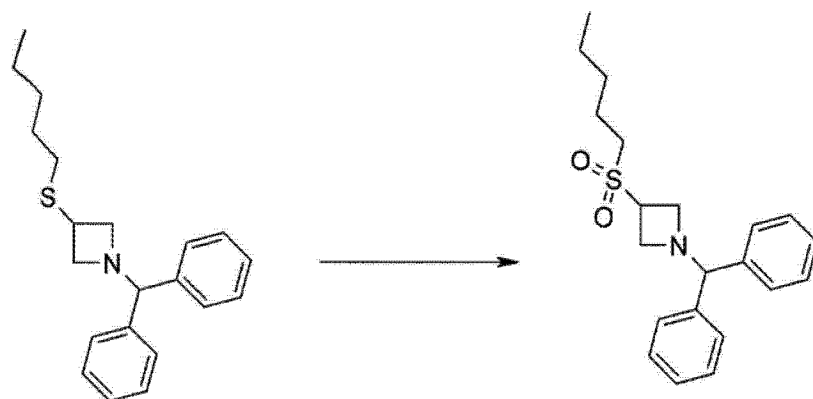
[0663] 在 0°C 、氮气氛围下向戊硫醇 (248 μL , 2.0mmol) 的 DMSO (2.5mL) 溶液中加入 NaH (60% 的油分散液, 80mg, 2.0mmol)。将悬浮液在 0°C 搅拌 0.5 小时然后用 1-(二苯基甲基)氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (317mg, 1.0mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 处理并将混合物升温至室温过夜。加入饱和 NaHCO_3 (5mL) 并将混合物用乙醚萃取。将有机层与水层分离并将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩得到黄色油状产物 (312mg, 96%)。

[0664] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ (ppm) : 7.83-7.69 (m, 10H), 4.39 (br s, 1H), 3.63-3.49 (m, 3H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.61 (br s, 2H), 2.53-2.43 (m, 2H), 1.56-1.45 (m,

2H), 1.35-1.27 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 3H)。

[0665] 步骤3: 1-(二苯基甲基)-3-(戊基磺酰基)氮杂环丁烷

[0666]



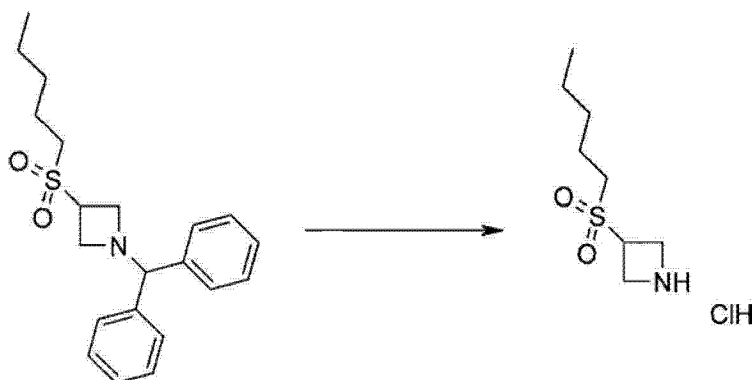
[0667] 向 1-(二苯基甲基)-3-(戊基硫基)氮杂环丁烷 (228mg, 0.70mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备) 在甲醇 (6.3mL) 和水 (6.3mL) 中的溶液中加入 $1\text{NH}_2\text{SO}_4$ (0.7mL)。将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 Oxone (1.08g, 1.75mmol) 并将混合物在室温下搅拌 12 小时。加入饱和 NaHCO_3 溶液 (5mL) 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将两层分离并将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。然后将粗产物用柱色谱纯化 (戊烷 / EtOAc, 100/0, 然后是 90/10) 得到浅黄色油状标题产物 (75mg, 30%)。较为不纯的级分 (N-氧化物) 可在氢解条件下循环。

[0668] LC-MS (ESI+) m/z 358 ($M+H$)⁺: 100%。

[0669] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ (ppm): 7.45-7.15 (m, 10H), 4.51 (s, 1H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 2.92-2.83 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 4H), 0.93-0.85 (m, 3H)。

[0670] 步骤4: 3-(戊基磺酰基)氮杂环丁烷盐酸盐

[0671]



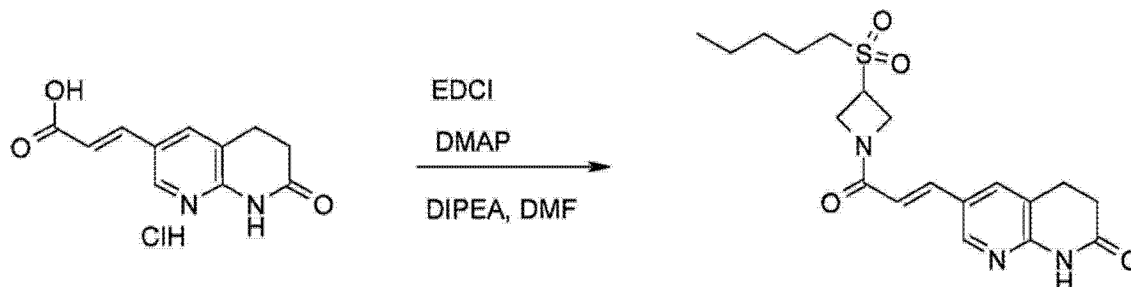
[0672] 在一个 16mL 的烧瓶中加入 1-(二苯基甲基)-3-(戊基磺酰基)氮杂环丁烷 (136mg, 0.38mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备) 和 1,2-二氯乙烷 (1.7mL)。加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (53 μL , 0.49mmol) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 加入甲醇 (1.7mL) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物浓缩至干。LCMS 分析显示其为终产物和原料的混合物。将残余物再次溶于 1,2-二氯乙烷并加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (4eq., 164 μL)。将反应混合物在 70° C 搅拌 5 小时, 然后在加入甲醇后搅拌过夜。TLC 监测未检测到原料, 于是将反应混合物浓缩至干并将得到的固体在戊烷中研磨得到

深橙色油状标题产物 (39mg, 45%)。

[0673] LCMS(ESI+) m/z 192 ($M+H(-HCl)^+$):100%。

[0674] 步骤 5: 6-[(1E)-3-[3-(戊基磺酰基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0675]



[0676] 向 16mL 的管形瓶中依次加入 (2E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (40mg, 0.16mmol)、DMF (3.9mL)、3-(戊基磺酰基) 氮杂环丁烷盐酸盐 (39mg, 0.17mmol; 其可按照步骤 4 的描述制备)、DIPEA (106 μ L, 0.64mmol)、DMAP (2mg, 0.02mmol) 和 EDAC (36mg, 0.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 90/10DCM/MeOH) 然后在戊烷中研磨 (加 1 滴丙酮) 得到白色固体状标题化合物 (12mg, 19%)。

[0677] LCMS(ESI+) m/z 392 ($M+H^+$):100%。

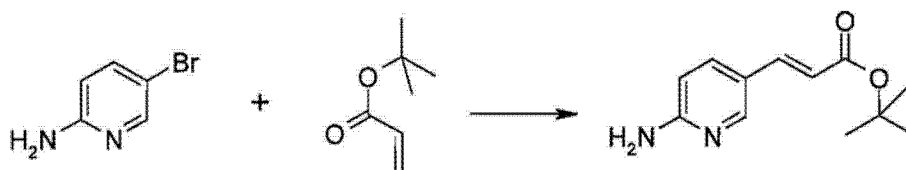
[0678] 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm): 10.68 (br s, 1H), 8.41-8.25 (m, 1H), 8.06-7.76 (m, 1H), 7.50-7.36 (m, 1H), 6.84-5.94 (m, 1H), 4.63-4.03 (m, 4H), 3.23-3.11 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 1.72-1.45 (m, 2H), 1.43-1.22 (m, 4H), 0.92-0.80 (m, 3H)。缺失的 CH_2 被 DMSO 信号掩盖。

[0679] 实施例 23

[0680] 5-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]吡啶-2-胺 (E23)

[0681] 步骤 1: (2E)-3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酸叔丁酯

[0682]

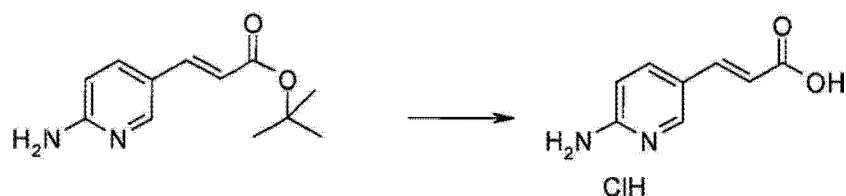


[0683] 在氩气氛下向 2-氨基-5-溴吡啶 (300mg, 1.73mmol) 在 DMF (1.5mL) 和丙腈 (3.5mL) 中的溶液中加入 DIPEA (613 μ L, 3.71mmol)、丙烯酸叔丁酯 (1.02mL, 7.06mmol)、三(邻甲苯基)膦 (106mg, 0.35mmol) 和乙酸钡 (39mg, 0.17mmol)。将混合物在 100°C 搅拌 20 小时然后恢复至室温, 用硅藻土垫过滤并用 EtOAc 冲洗。将浓缩后得到的残余物通过快速色谱纯化 (洗脱剂: 95/5DCM/MeOH) 得到橙色固体状标题化合物 (380mg, 定量的)。

[0684] LCMS(ESI+) m/z 221 ($M+H^+$):100%。

[0685] 步骤 2: (2E)-3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酸盐

[0686]

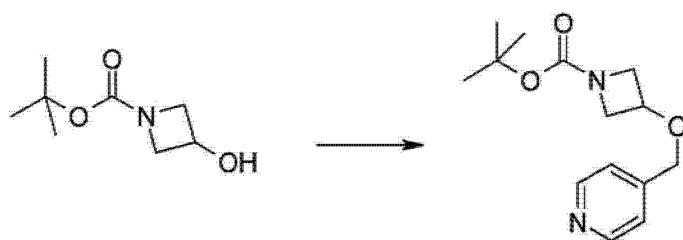


[0687] 在氩气氛下向 (2E)-3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酸叔丁酯 (380mg, 1.73mmol ; 其可按照步骤 1 的描述制备) 的 DCM (3.45mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3.45mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入 4N HCl 的二恶烷溶液 (6.9mL)。在加入一半时, 开始出现米黄色的固体沉淀。浓缩后, 将固体用 Et₂O 研磨, 过滤, 用 Et₂O 冲洗并真空干燥得到米黄色固体状标题化合物 (265mg, 76%)。

[0688] LCMS (ESI+) m/z 165 (M-(HCl)+H)⁺: 100%。

[0689] 步骤 3 : 3-(吡啶-4-基甲氧基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0690]



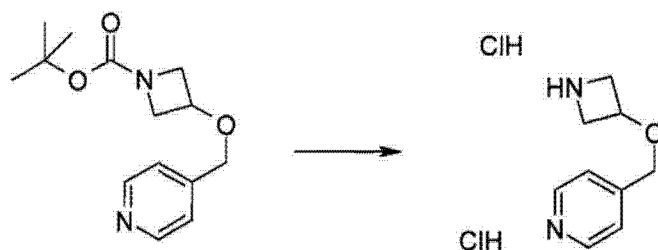
[0691] 将 N-Boc-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.89mmol) 的 THF (10mL) 溶液冷却至 0° C。滴加 t-BuOK (1M 的 THF 溶液, 11.6mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 0.25 小时, 然后冷却至 0° C。然后加入与 DIPEA (4mL, 24mmol) 一起搅拌了 0.5 小时的 4-溴甲基吡啶氢溴酸盐 (2.19g, 8.67mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物用 H₂O 稀释并用 EtOAc 萃取两次。将有机层与水层分离, 合并, 用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将粗品混合物通过柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc, 1/1 至 7/3) 得到黄色油状标题产物 (313mg, 41%)。

[0692] LCMS (ESI+) m/z 265 (M)⁺: 28%。

[0693] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ (ppm) : 8.54 (d, J = 5.9Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.9Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[0694] 步骤 4 : 4-[(氮杂环丁烷-3-基氧基)甲基]吡啶二盐酸盐

[0695]



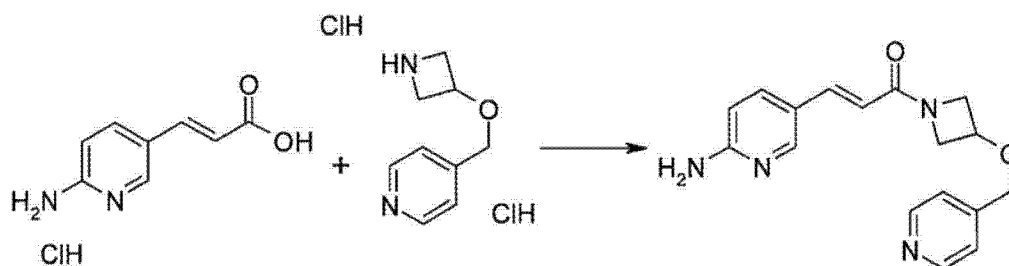
[0696] 向 3-(吡啶-4-基甲氧基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (313mg, 1.18mmol ; 其可按照步骤 3 的描述制备) 的乙醚 (4mL) 溶液中加入 2N HCl 的乙醚溶液 (12mL)。将反应混合物搅拌 1 小时然后将混合物过滤。将得到的固体用乙醚冲洗然后收集得到白色固体状标题化合物 (155mg, 65%)。

[0697] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) : δ (ppm) : 9.76-9.17 (m, 2H), 8.92-8.84 (m, 2H),

8.01-7.88(m, 2H), 4.81(s, 2H), 4.60-4.46(m, 1H), 4.23-4.09(m, 2H), 3.98-3.84(m, 2H)。

[0698] 步骤5: 5-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]吡啶-2-胺

[0699]



[0700] 向 (2E)-3-(6-氨基吡啶-3-基) 丙烯酸盐酸盐 (42mg, 0.21mmol; 其可按照步骤2的描述制备) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 4-[(氮杂环丁烷-3-基氧基)甲基]吡啶二盐酸盐 (50mg, 0.25mmol; 其可按照步骤4的描述制备)、DIPEA (171 μ L, 1.04mmol)、DMAP (2.5mg, 0.02mmol) 和 EDAC (48mg, 0.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在 5% NaHCO_3 溶液和 DCM 之间进行分配。将水相用 DCM 萃取两次, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到橙色固体。将粗产物在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 90/10DCM/MeOH+1% NH_4OH) 得到浅黄色固体状标题化合物 (21mg, 33%)。

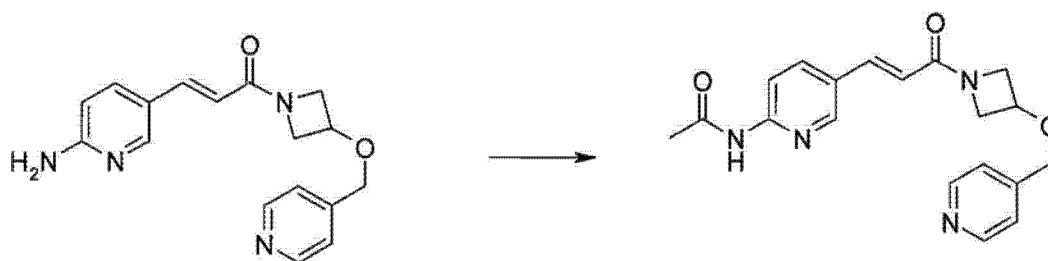
[0701] LCMS (ESI+) m/z 156 ($M/2+H$)²⁺: 100%; m/z 311 ($M+H$)⁺: 25%。

[0702] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ (ppm): 8.55 (dd, $J = 1.5, 4.4\text{Hz}$, 2H), 8.12 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J = 1.5, 4.4\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J = 15.7\text{Hz}$, 1H), 6.47-6.41 (m, 4H), 4.54 (s, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 1H)

[0703] 实施例 24

[0704] N-(5-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]吡啶-2-基)乙酰胺 (E24)

[0705]



[0706] 向 5-[(1E)-3-氧代-3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基]丙-1-烯-1-基]吡啶-2-胺 (16mg, 0.05mmol) 和乙酸酐 (6 μ L, 0.06mmol) 的 THF (2.4mL) 溶液中加入 NaHCO_3 (5.5mg, 0.065mmol)。将反应混合物升温至 60°C 并搅拌 40 小时。LCMS 显示仍存在一些原料。加入另一份乙酸酐 (6 μ L) 和 NaHCO_3 (5.5mg) 并将混合物在 60°C 搅拌 24 小时。在 48 小时内重复两次加入乙酸酐和 NaHCO_3 。然后将混合物浓缩, 在水和乙酸乙酯之间进行分配。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩得到油状物。将粗品在制备型 TLC 上纯化 (洗脱剂: 90/10DCM/MeOH) 得到浅黄色固体状标题化合物 (2.3mg, 12%)。

[0707] LCMS(ESI+) m/z 177 ($M/2+H$)²⁺:100% ; m/z 353 ($M+H$)⁺:22%。

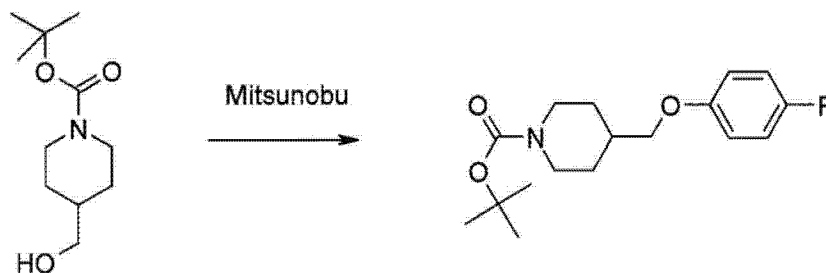
[0708] ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz): δ (ppm): 10.66 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 3H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.42 (d, J = 15.7Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.9Hz, 2H), 6.76 (d, J = 15.7Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)

[0709] 实施例 25

[0710] 6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (E25)

[0711] 步骤 1: 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0712]

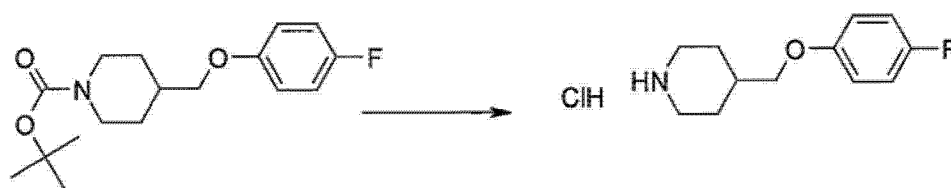


[0713] 将 4-氟苯酚 (520mg, 4.64mmol) 和三苯基膦 (1.22g, 4.64mmol) 在氮气氛下加入到 N-boc-哌啶-4-甲醇 (500mg, 2.32mmol) 的无水 THF (12mL) 溶液中。将反应混合物冷却至 0°C 并滴加 DEAD (670 μ L, 3.69mmol)。将溶液升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩然后用二氯甲烷稀释并过滤。将滤液用 0.2N NaOH 洗涤 3 次, 用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用柱色谱纯化 (洗脱剂: 戊烷/EtOAc 95/5) 得到黄色油状标题化合物 (538mg, 75%)。

[0714] ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 300MHz): δ (ppm): 7.17-7.02 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.79 (d, J = 6.3Hz, 2H), 2.83-2.60 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.23-1.04 (m, 2H)。

[0715] 步骤 2: 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶盐酸盐

[0716]

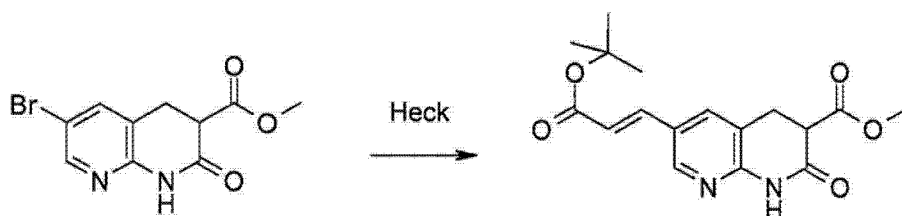


[0717] 向冷却的 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (538mg, 1.74mmol; 其可按照步骤 1 的描述制备) 的二氯甲烷 (11.5mL) 溶液中滴加 4N HCl 的二恶烷溶液 (8.5mL)。将溶液升温至室温并搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂得到白色固体状标题化合物 (416mg, 97%)。

[0718] ¹H NMR(DMSO-*d*₆, 300MHz): δ (ppm): 9.12-8.88 (m, 1H), 8.80-8.56 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 2H), 7.01-6.86 (m, 2H), 3.82 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.58-1.37 (m, 2H)。

[0719] 步骤 3: 6-[(1E)-3-叔丁氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯

[0720]

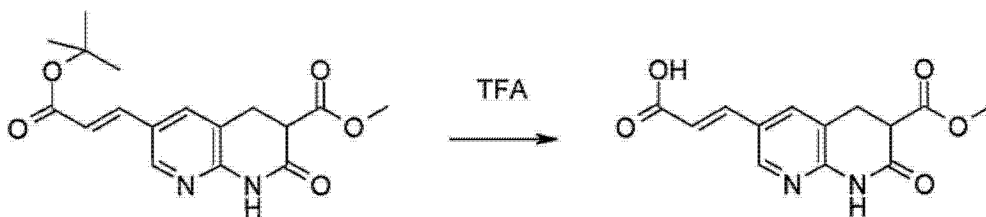


[0721] 在氩气氛下向 6-溴-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (300mg, 1.06mmol, 按照 J. Med. Chem. 2003, 46, 9, 1627-1635 中的描述制备) 在 DMF (1mL) 和丙腈 (3.5mL) 中的悬浮液中加入 DIPEA (175 μ L, 2.271mmol)、丙烯酸叔丁酯 (615mL, 4.24mmol)、三(邻甲苯基)膦 (64mg, 0.21mmol) 和乙酸钯 (48mg, 0.21mmol)。将混合物在 100° C 下搅拌过夜。LCMS 分析显示仍存在一些未反应的原料, 于是加入 24mg 乙酸钯和 64mg 三(邻甲苯基)膦。在 100° C 下 5 小时后, 将反应液恢复至室温, 用硅藻土垫过滤并用甲醇冲洗。将浓缩后得到的残余物通过快速色谱纯化(洗脱剂: DCM/EtOAc 梯度洗脱)得到橙色固体状标题化合物 (115mg, 32%), 其中含有痕量三(邻甲苯基)氧化膦杂质。

[0722] LCMS (ESI+) m/z 333 (M+H)⁺: 100%。

[0723] 步骤 4: (2E)-3-[6-(甲氧基羰基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基]丙烯酸

[0724]

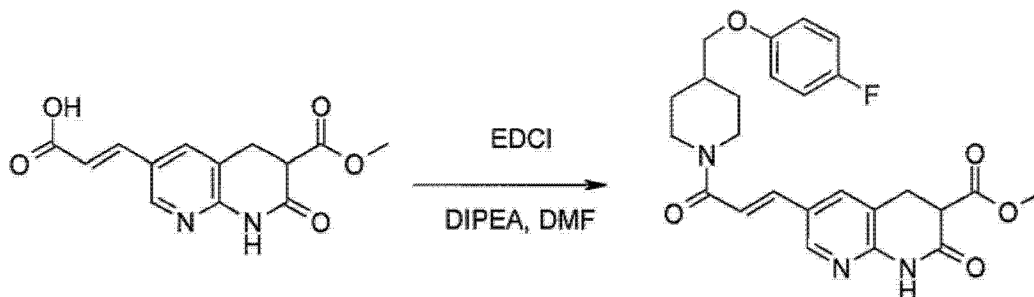


[0725] 向 6-[(1E)-3-叔丁氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (115mg, 0.346mmol; 其可按照步骤 3 的描述制备) 的 DCM (693 μ L) 溶液中在 0° C、在氩气氛下加入 TFA (693 μ L)。将反应液在搅拌下恢复至室温 2 小时, 然后真空浓缩得到棕色固体状标题化合物 (103mg, 定量的)。该产物不经进一步纯化直接使用。

[0726] LCMS (ESI+) m/z 277 (M+H)⁺: 100%。

[0727] 步骤 5: 6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯

[0728]



[0729] 向 (2E)-3-[6-(甲氧基羰基)-7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基]丙烯酸 (96mg, 0.35mmol; 其可按照步骤 4 的描述制备) 的 DMF (8mL) 溶液中加入 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶盐酸盐 (102mg, 0.42mmol; 其可按照步骤 2 的描述制备)、DIPEA (144 μ L,

0.83mmol)、4-DMAP(17mg,0.14mmol)和EDAC(80mg,0.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物通过快速硅胶色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/MeOH,从100/0至80/20)得到固体,将其再次在制备型TLC上纯化(洗脱剂:二氯甲烷/MeOH 95/5)得到白色固体状标题化合物(15mg,8%)。

[0730] LCMS(ESI⁺)m/z 468(M+H)⁺:100%。

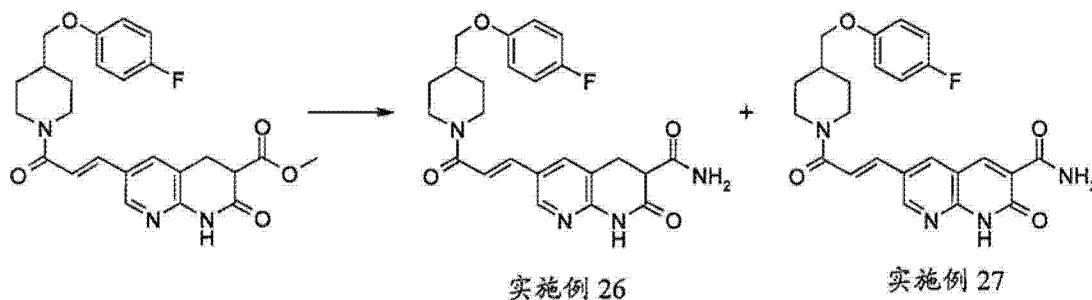
[0731] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ(ppm):10.23(s,1H),8.44(s,1H),7.69(s,1H),7.60(d,J = 16.0Hz,1H),6.99-6.89(m,3H),6.83-6.80(m,2H),4.85-4.71(m,1H),4.21-4.10(m,1H),3.84-3.74(m,5H),3.71(t,J = 6.9Hz,1H),3.45-3.38(m,1H),3.20-3.14(m,2H),2.80-2.68(m,1H),2.15-2.03(m,1H),2.03-1.88(m,2H),1.40-1.34(m,2H)。

[0732] 实施例26和27

[0733] 6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(E26);和

[0734] 6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(E27)

[0735]



[0736] 将6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯(13mg,0.028mmol)在氢氧化铵(33%的水溶液,0.5mL)和氨(2M的乙醇溶液,0.5mL)中的溶液在90°C搅拌1小时30分钟。将混合物浓缩至干并将残余物在制备型TLC上纯化(洗脱剂:二氯甲烷/MeOH 90/10)得到白色固体状6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(1.6mg,12%)。

[0737] LCMS(ESI⁺)m/z 453(M+H)⁺:100%。

[0738] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ(ppm):8.52(s,1H),8.29(s,1H),7.77(s,1H),7.60(d,J = 16.0Hz,1H),7.17(br s,1H),7.02-6.94(m,2H),6.90(d,J = 15.0Hz,1H),6.85-6.80(m,2H),5.50(br s,1H),4.84-4.72(m,1H),4.22-4.12(m,1H),3.84-3.74(m,2H),3.56(t,J = 7.4Hz,1H),3.50-3.38(m,1H),3.31-3.14(m,2H),2.80-2.70(m,1H),2.16-1.88(m,3H),1.44-1.32(m,2H)。

[0739] 从第二个分离的级分得到白色固体状氧化的衍生物(6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-2-氧代-1,2-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺)(2.3mg,18%)。

[0740] LCMS(ESI⁺)m/z 451(M+H)⁺:100%。

[0741] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ(ppm):12.92(s,1H),9.00(d,J = 2.0Hz,1H),8.90(d,J = 3.9Hz,1H),8.79-8.77(m,2H),7.84(d,J = 4.3Hz,1H),7.55(d,J = 15.0Hz,

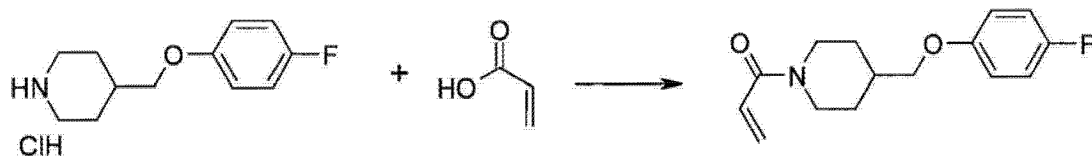
1H), 7.44 (d, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.30-1.12 (m, 2H)。

[0742] 实施例 28

[0743] 3-(羟基甲基)-6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E28)

[0744] 步骤 1: 1-丙烯酰基-4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶

[0745]



[0746] 向冷却至 0° C 的丙烯酸 (34 μL , 0.49mmol) 的二氯甲烷 (2.4mL) 溶液中加入 4-甲基吗啉 (134 μL , 1.22mmol) 和异丁基氯甲酸酯 (74 μL , 0.57mmol)。将溶液在 0° C 搅拌 15 分钟然后加入 4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶盐酸盐 (100mg, 0.41mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,用水 (7mL) 稀释并用 DCM 萃取两次 (2 $\times$ 5mL)。将合并的有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥并真空浓缩。将得到的残余物通过制备型 TLC 纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/MeOH 95/5) 得到黄色油状标题化合物 (30mg, 28%)。

[0747] LCMS(ESI⁺) m/z 264 (M+H)⁺:100%。

[0748] 步骤 2: 6-溴-3-(羟基甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0749]

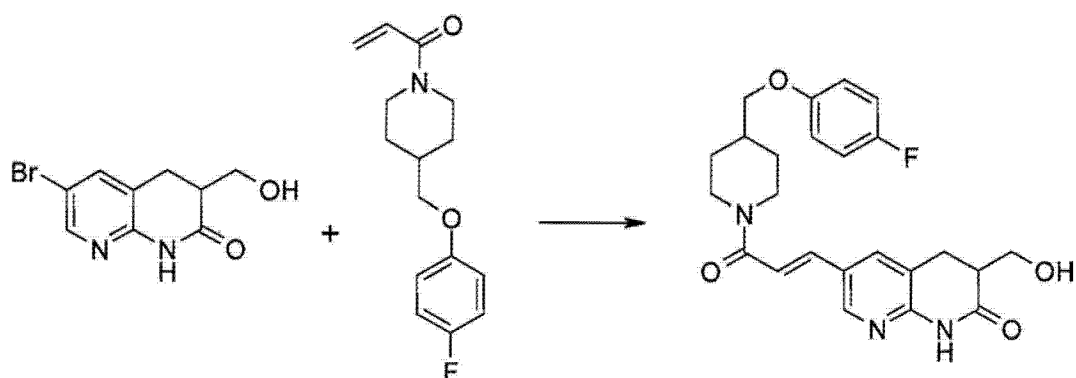


[0750] 向 6-溴-2-氧代-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (285mg, 1mmol) 的 THF (10mL) 悬浮液在氩气氛下、在室温下加入硼氢化钠 (151mg, 4mmol)。将反应混合物在 60° C 搅拌 4 小时,然后在 EtOAc 中稀释并用 NH₄Cl 溶液 (pH = 6.5) 洗涤 4 次。将白色的有机相过滤得到含有杂质的白色固体状标题化合物 (59mg)。将滤液用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩得到黄色固体 (143mg)。将粗产物通过制备型 TLC 纯化 (洗脱剂:二氯甲烷/MeOH 93/7) 得到白色固体状标题化合物 (10mg, 4%)。

[0751] LCMS(ESI⁺) m/z 257/259 (M+H)⁺:100%。

[0752] 步骤 3: 3-(羟基甲基)-6-[(1E)-3-{4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶-1-基}-3-氧代丙-1-烯-1-基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0753]



[0754] 向 6-溴-3-(羟基甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (10mg, 0.039mmol ; 其可按照步骤 2 的描述制备) 在 DMF (200 μ L) 和丙腈 (200 μ L) 中的悬浮液中在氩气氛下加入 DIPEA (8 μ L, 0.047mmol)、1-丙烯酰基-4-[(4-氟苯氧基)甲基]哌啶 (14mg, 0.053mmol ; 其可按照步骤 1 的描述制备)、三(邻甲苯基)膦 (2mg, 0.008mmol) 和乙酸钨 (1mg, 0.004mmol)。将混合物在 100 $^{\circ}$ C 搅拌 2 天, 然后使其恢复至室温, 用硅藻土垫过滤。将浓缩后滤液后得到的残余物通过制备型 TLC 纯化 (洗脱剂: DCM/MeOH 9/1) 得到白色固体状标题化合物 (1mg, 6%)。

[0755] LCMS (ESI+) m/z 440 (M+H) $^{+}$: 100%。

[0756] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.31 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 6.99-6.80 (m, 5H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.03-3.87 (m, 2H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 1H), 3.03-2.61 (m, 5H), 2.15-1.87 (m, 3H), 1.44-1.31 (m, 2H)。

[0757] 实施例 29

[0758] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E29)

[0759] 步骤 1 : 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯

[0760]

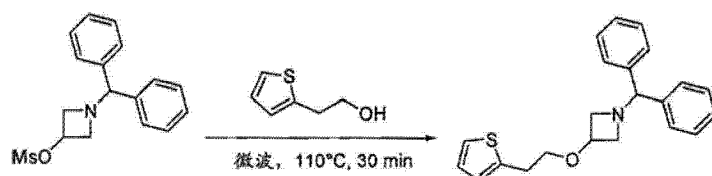


[0761] 将三乙胺 (870ml, 62.67mmol) 和甲磺酰氯 (390 μ L, 50.13mmol) 在室温下依次加入到 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇 (1.0g, 41.78mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过加入水 (20mL) 进行稀释。将水相分离并用二氯甲烷萃取 (2 $\times$ 40mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (40mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到黄色固体状标题化合物 (1.5g, 100%)。

[0762] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.41-7.19 (m, 10H), 5.12 (q, J = 6Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.23-2.21 (m, 2H), 2.99 (s, 3H)。

[0763] 步骤 2 : 1-二苯甲基-3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷

[0764]

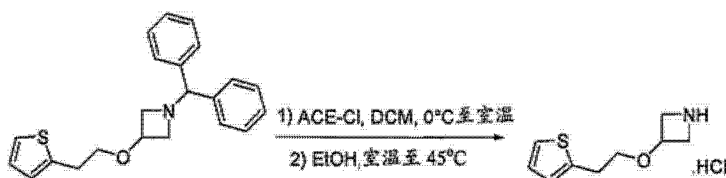


[0765] 将 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (324mg, 1.0mmol) 在噻吩乙醇 (2.3mL, 20.4mmol) 中的溶液在微波照射 (100W) 下在 110° C 搅拌 30 分钟。然后将反应混合物在二氯甲烷 (20mL) 和氢氧化钠溶液 (1N, 10mL) 之间进行分配。将水层分离并用二氯甲烷萃取 (2×10mL)。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (85 : 15) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (210mg, 59%)。

[0766] LCMS (ESI-APCI) m/z 350.2 (M+H)⁺

[0767] 步骤 3 : 3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷盐酸盐

[0768]

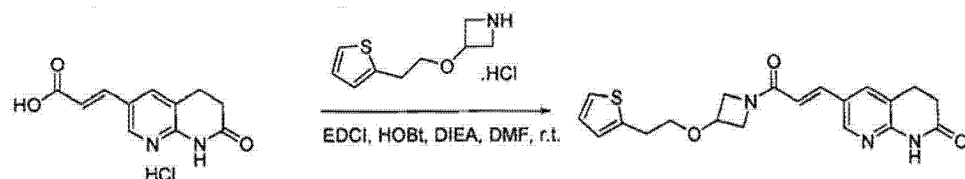


[0769] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (361 μL, 3.33mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷 (1.11g, 3.17mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后在 70° C 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 加入乙醇 (15mL) 并将反应混合物在 70° C 搅拌 1 小时。浓缩至干后, 将粗品混合物在戊烷 (2×15mL) 中研磨得到黄色油 (698mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0770] LCMS (ESI-APCI) m/z 184.2 (M+H)⁺

[0771] 步骤 4 : (E)-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0772]



[0773] 将 3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (128mg, 0.6mmol)、EDCI (113mg, 0.6mmol)、HOBT (80mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μL, 1.0mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯 (40mL) 和水 (20mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2×20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×30mL), 用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (99 : 1 至 95 : 5) 作为洗脱剂。将残余物用丙酮研磨得到白色固体 (40mg, 27%)。

[0774] LCMS (ESI-APCI) 384.1 m/z (M+H)⁺

[0775] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ (ppm) : 10.68 (s, NH), 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H),

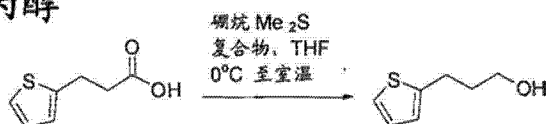
7.4(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.33(m, 1H), 6.97-6.82(m, 2H), 6.72(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.38(m, 2H), 4.14-4.03(m, 2H), 3.77-3.70(m, 1H), 3.63-3.59(m, 2H), 3.07(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 2.91(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.5(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H)。在 2.5ppm 的 CH_2 被 DMSO 部分掩盖。

[0776] 实施例 30

[0777] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(3-(噻吩-2-基)丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E30)

[0778]

步骤 1: 3-(2-噻吩基)丙醇



[0779] 将硼烷二甲硫醚复合物 (6.4mL, 12.8mmol) 在 0°C 下加入到 3-(2-噻吩基)丙酸 (1.0g, 6.4mmol) 的 THF (18mL) 溶液中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后在室温下继续搅拌 3 小时。冷却至 0°C 后, 通过加入饱和碳酸钾溶液 (5mL) 终止反应。将水层分离并用乙酸乙酯 ($2 \times 15\text{mL}$) 和乙醚 ($2 \times 15\text{mL}$) 萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到无色油状标题化合物 (1.0g, 100%)。

[0780] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm): 7.18-7.17(m, 1H), 6.99-6.96(m, 1H), 6.87-6.86(m, 1H), 3.79-3.74(m, 2H), 3.0(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.4-1.97(m, 2H)。

[0781] 步骤 2: 2-(3-氯丙基)噻吩

[0782]

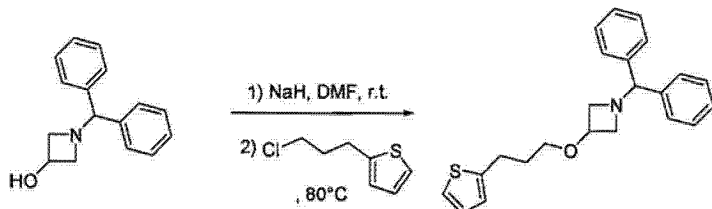


[0783] 将亚磺酰氯 ($420\mu\text{L}$, 5.7mmol) 在室温下加入到 3-(2-噻吩基)丙醇 (682.0mg, 4.8mmol) 的 THF (3mL) 溶液中。将反应混合物在 50°C 搅拌 2 小时然后浓缩至干得到棕色油状标题化合物。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0784] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ (ppm): 7.34-7.32(m, 1H), 6.96-6.94(m, 1H), 6.89-6.88(m, 1H), 3.69-3.63(m, 2H), 2.84(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.08-2.01(m, 2H)。

[0785] 步骤 3: 1-二苯甲基-3-(3-(3-(噻吩-2-基)丙氧基)氮杂环丁烷

[0786]



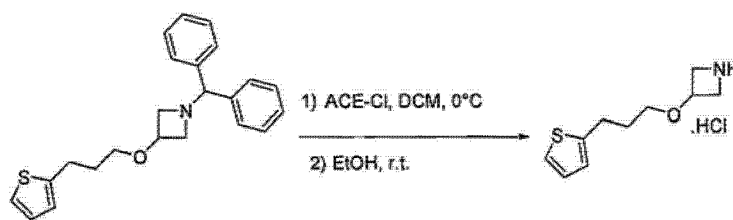
[0787] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 200.0mg, 5mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500.0mg, 2.1mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中。将混合物搅拌 30 分钟, 然后加入 2-(3-氯丙基)噻吩 (772.0mg, 4.8mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液。将反应混合物在 80°C 搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 ($2 \times 15\text{mL}$)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 ($3 \times 30\text{mL}$), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/

乙酸乙酯 (99 : 1 至 90 : 10) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (320mg, 42%)。

[0788] LCMS (ESI-APCI) m/z 364. 2 (M+H)⁺

[0789] 步骤 4 : 3-(4- 甲基 - 噻吩 -2- 基甲氧基) - 氮杂环丁烷盐酸盐

[0790]

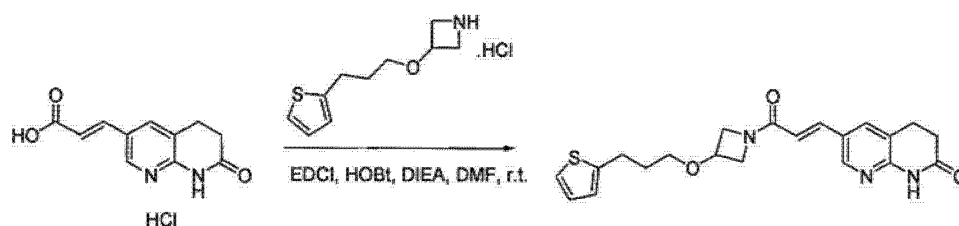


[0791] 将 1- 氯乙基氯甲酸酯 (65.5 μ L, 21.5mmol) 在 0 ° C 下加入到 1- 二苯甲基 -3-(3-(噻吩 -2- 基) 丙氧基) 氮杂环丁烷 (220mg, 0.61mmol) 的二氯甲烷 (7mL) 溶液中。将反应混合物在 0 ° C 搅拌 2 小时然后升温至室温。加入乙醇 (9mL) 并将反应混合物在室温下继续搅拌 2 小时。浓缩至干后, 将粗品混合物在戊烷 (2 $\times$ 15mL) 中研磨得到棕色固体 (140mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0792] LCMS (ESI-APCI) m/z 198. 2 (M+H)⁺

[0793] 步骤 5 : (E)-6-(3- 氧代 -3-(3-(3-(噻吩 -2- 基) 丙氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) 丙 -1- 烯基) -3,4- 二氢 -1,8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮

[0794]



[0795] 将 3-(4- 甲基 - 噻吩 -2- 基甲氧基) - 氮杂环丁烷盐酸盐 (128. 0mg, 0. 6mmol)、EDCI (113. mg, 0. 6mmol)、HOBt (80. 0mg, 0. 6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μ L, 1. 0mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7- 氧代 -5,6,7,8- 四氢 -1,8- 二氮杂萘 -3- 基) - 丙烯酸盐酸盐 (100. 0mg, 0. 4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜, 然后在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (99 : 1 至 95 : 5) 作为洗脱剂。将残余物在丙酮中研磨得到白色固体状标题化合物 (40. 0mg, 27%)。

[0796] LCMS (ESI-APCI) 398. 1 m/z (M+H)⁺

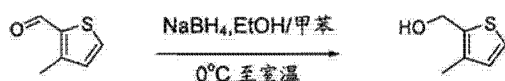
[0797] ¹NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ (ppm) : 10. 69 (br s, NH), 8. 34 (s, 1H), 8. 02 (s, 1H), 7. 40 (d, J = 15. 6Hz, 1H), 7. 34-7. 31 (m, 1H), 6. 96-6. 94 (m, 1H), 6. 88-6. 87 (m, 1H), 6. 72 (d, J = 15. 6Hz, 1H), 4. 49-4. 47 (m, 1H), 4. 45 (m, 1H), 4. 34-4. 06 (m, 2H), 3. 76-3. 72 (m, 1H), 3. 42 (t, J = 7. 6Hz, 2H), 2. 92-2. 85 (m, 4H), 2. 55 (t, J = 7. 6Hz, 2H), 1. 9-1. 83 (m, 2H). 在 2. 5ppm 的 CH_2 被 DMSO 部分掩盖。

[0798] 实施例 31

[0799] (E)-6-(3-(3-((3- 甲基噻吩 -2- 基) 甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基) -3- 氧代丙 -1- 烯基) -3,4- 二氢 -1,8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E31)

[0800] 步骤 1 : (3- 甲基噻吩 -2- 基) 甲醇

[0801]

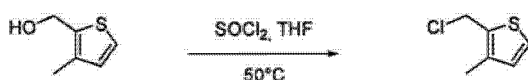


[0802] 将硼氢化钠 (718mg, 19.02mmol) 在 0°C 下分批加入到 3- 甲基噻吩 -2- 甲醛 (2.0g, 15.85mmol) 在乙醇和甲苯的混合物 (1 : 1, 12mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时然后在乙酸乙酯 (15mL) 和水 (15mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 45\text{mL}$)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 ($1 \times 10\text{mL}$)，用硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩得到粉色油状标题产物 (2.24g, 99%)。

[0803] ^1NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.16 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)。

[0804] 步骤 2 : 2-(氯甲基)-3- 甲基噻吩

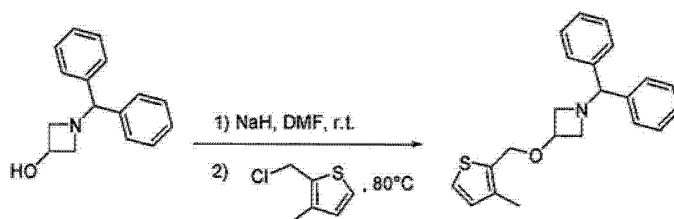
[0805]



[0806] 将亚磺酰氯 ($430\mu\text{L}$, 5.8mmol) 在 0°C 下加入到 (3- 甲基噻吩 -2- 基) 甲醇 (624mg, 4.8mmol) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液中。将反应混合物在 50°C 下搅拌 2 小时然后浓缩至干。标题化合物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0807] 步骤 3 : 1- 二苯甲基 -3-((3- 甲基噻吩 -2- 基) 甲氧基) 氮杂环丁烷

[0808]

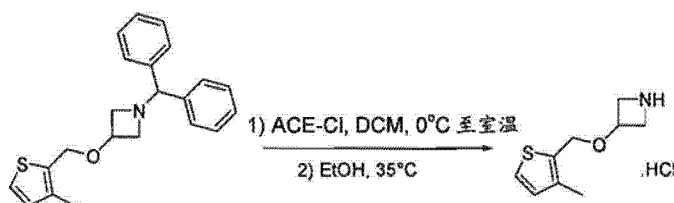


[0809] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 106mg, 2.3mmol) 在室温下加入到 1- 二苯甲基 -3- 氮杂环丁烷 -3- 醇 (580mg, 2.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入 2-(氯甲基)-3- 甲基噻吩 (714mg, 4.8mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液。将反应混合物在 80°C 下搅拌过夜然后冷却至室温。然后将混合物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 20\text{mL}$)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 ($3 \times 30\text{mL}$)，用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (95 : 5 至 9 : 1) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (267mg, 36%)。

[0810] LCMS (ESI-APCI) m/z 350.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0811] 步骤 4 : 3-((3- 甲基噻吩 -2- 基) 甲氧基) 氮杂环丁烷盐酸盐

[0812]

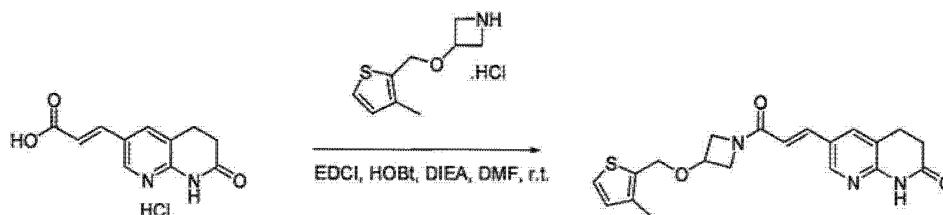


[0813] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (90 μ L, 0.84mmol) 在 0 ° C 下加入到 1-二苯甲基-3-((3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷 (290mg, 0.83mmol) 的二氯甲烷 (9mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 30 分钟。加入乙醇 (9mL) 并将反应混合物在 35 ° C 下继续搅拌 3 小时。浓缩至干后, 将粗产物在戊烷中研磨得到黄色固体 (200mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0814] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 9.79 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.6Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.94-3.89 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)。

[0815] 步骤 5 : (E)-6-(3-(3-((3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0816]



[0817] 将 3-((3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (129.0mg, 0.6mmol)、EDCI (112.0mg, 0.6mmol)、HOBt (82.0mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μ L, 1.0mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100.0mg, 0.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (100 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂。将残余物在丙酮中研磨得到白色固体 (66.0mg, 44%)。

[0818] LCMS (ESI-APCI) m/z 384.2 ($M+H$)⁺

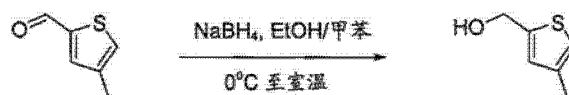
[0819] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.67 (br s, NH), 8.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.62-4.61 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 2.99 (t, J = 8Hz, 2H), 2.69 (t, J = 8Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)。

[0820] 实施例 32

[0821] 6-[3-(3-(4-甲基-噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代-丙烯基]-3,4-二氢-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮 (E32)

[0822] 步骤 1 : (4-甲基-噻吩-2-基) 甲醇

[0823]



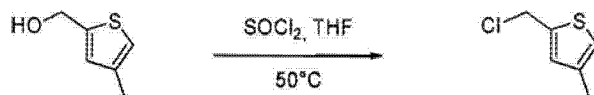
[0824] 将硼氢化钠 (719.0mg, 19mmol) 在 0 ° C 下加入到 4-甲基-噻吩-2-甲醛 (2.0g, 15.8mmol) 在乙醇和甲苯的混合物 (1 : 1, 12mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时然后直接在水 (10mL) 和乙酸乙酯 (15mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙

酯萃取 (2×20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。得到黄色油状标题化合物 (2.1g, 95%)。

[0825] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm): 6.85 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.81 (t, $J = 6\text{Hz}$, 0H)。

[0826] 步骤 2: 2-氯甲基-4-甲基-噻吩

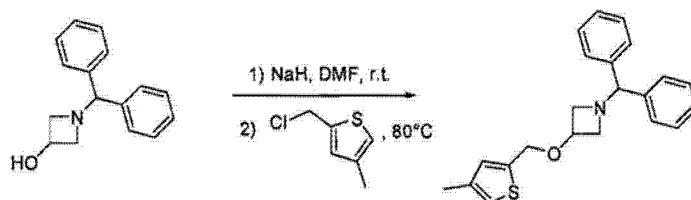
[0827]



[0828] 将亚磺酰氯 (1.3mL, 17.7mmol) 在 0°C 下加入到 (4-甲基-噻吩-2-基) 甲醇 (1.9g, 14.8mmol) 的四氢呋喃 (7mL) 溶液中。将反应混合物在 50°C 下搅拌 2 小时然后浓缩至干。得到棕色油状标题产物 (2.17g, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0829] 步骤 3: 1-二苯甲基-3-(4-甲基-噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷

[0830]

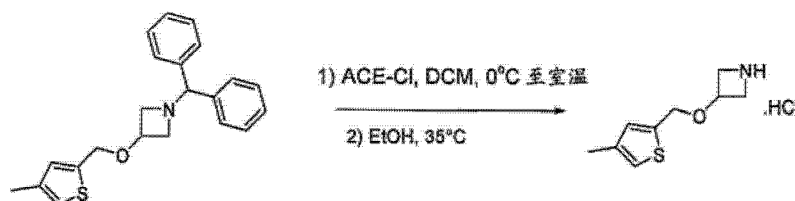


[0831] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 88.0mg, 2.3mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后加入 2-氯甲基-4-甲基-噻吩 (714mg, 4.8mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液。将反应混合物在 80°C 搅拌过夜然后冷却至室温。然后将混合物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2×30mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (95 : 5 至 90 : 10) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (400mg, 55%)。

[0832] LCMS (ESI-APCI) m/z 350.2 ($M+H$)⁺

[0833] 步骤 4: 3-(4-甲基-噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[0834]

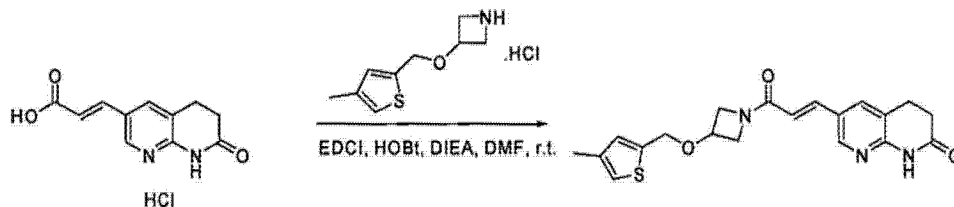


[0835] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (50.0 μL , 0.4mmol) 在 0°C 下加入到 1-二苯甲基-3-(4-甲基噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷 (150.0mg, 0.4mmol) 的二氯甲烷 (4.5mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 30 分钟。加入乙醇 (6mL) 并将反应混合物在 35°C 继续搅拌 4 小时。浓缩至干后, 将粗产物在戊烷 (2×10mL) 中研磨得到黄色固体 (94.0mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0836] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.99(br s, NH_2), 7.12(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.61(s, 2H), 4.45-4.42(m, 1H), 4.11-4.05(m, 2H), 3.78-3.75(m, 2H), 2.19(s, 3H)。

[0837] 步骤5 : 6-[3-(3-(4-甲基-噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代-丙烯基]-3,4-二氢-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮

[0838]



[0839] 将 3-(4-甲基-噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (128.0mg, 0.6mmol)、EDCI (113.0mg, 0.6mmol)、HOBT (80.0mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μL , 1.0mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100.0mg, 0.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (99 : 1 至 95 : 5) 作为洗脱剂。将残余物用丙酮研磨得到白色固体 (40mg, 27%)。

[0840] LCMS(ESI-APCI) 384.2m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)

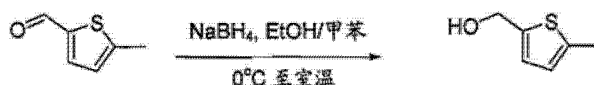
[0841] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.39(br s, NH), 8.30(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.57(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.90(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.39(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.62(s, 2H), 4.47-4.39(m, 2H), 4.28-4.24(m, 1H), 4.18-4.15(m, 1H), 4.02-3.99(m, 1H), 3.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.70(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.24(s, 3H)。

[0842] 实施例 33

[0843] (E)-6-(3-(3-((5-甲基噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E33)

[0844] 步骤1 : (5-甲基-噻吩-2-基)-甲醇

[0845]

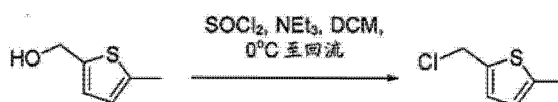


[0846] 将硼氢化钠 (720mg, 19.02mmol) 在 0 $^\circ\text{C}$ 下加入到 5-甲基-噻吩-2-甲醛 (2.0g, 15.85mmol) 在乙醇和甲苯的混合物 (1 : 1, 12mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时然后在水 (15mL) 和乙酸乙酯 (15mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 30mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到黄色油状标题化合物 (2.01g, 99%)。

[0847] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 6.79(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.61(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.73(s, 2H), 2.47(s, 3H)。

[0848] 步骤2 : 2-(氯甲基)-5-甲基噻吩

[0849]

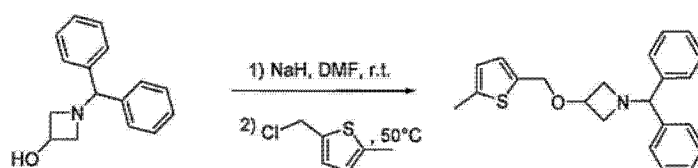


[0850] 将三乙胺 (2.2mL, 16.0mmol) 和亚磺酰氯 (1.3mL, 17.7mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液在 0°C 下依次加入到 (5-甲基-噻吩-2-基)-甲醇 (1.9g, 14.6mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中。将反应混合物在回流下搅拌 2 小时然后冷却至室温。然后将混合物在水 (15mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 之间进行分配。分离有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (10 : 0 至 9 : 1) 作为洗脱剂。得到棕色油状标题化合物 (1.5g, 71%)。

[0851] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 6.87 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.47 (s, 3H)。

[0852] 步骤 3 : 1-二苯甲基-((5-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷

[0853]

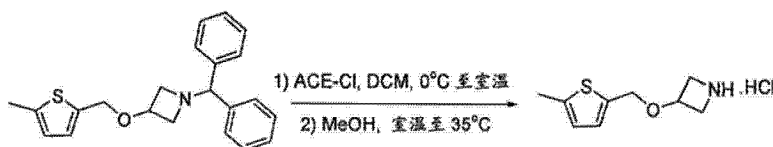


[0854] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 204.0mg, 5.1mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (816.0mg, 3.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后加入 2-(氯甲基)-5-甲基噻吩 (1.5g, 10.2mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液。将反应混合物在 50°C 搅拌 60 小时然后冷却至室温。然后将反应混合物在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 ($2 \times 20\text{mL}$)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 ($3 \times 30\text{mL}$)。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (90 : 10) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (580.0mg, 49%)。

[0855] LCMS (ESI-APCI) m/z 350.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

[0856] 步骤 4 : 3-((5-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[0857]

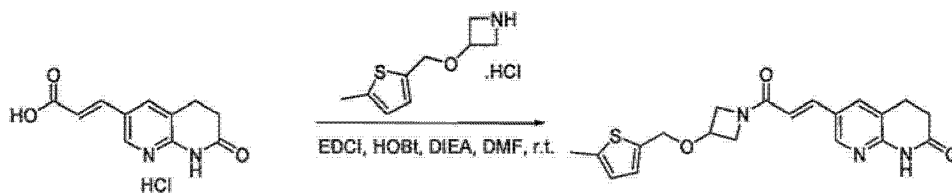


[0858] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (198 μL , 1.8mmol) 在 0°C 下加入到 1-二苯甲基-((5-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷 (580.0mg, 1.6mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将反应混合物在相同的温度下搅拌 1 小时 30 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。然后加入甲醇 (10mL) 并将反应混合物在 35°C 下继续搅拌 3 小时。浓缩至干后, 将粗产物在石油醚 (10mL) 和乙醚 (10mL) 中研磨得到黄色油 (190mg, 52%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0859] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ (ppm) : 8.87 (br s, NH_2), 6.89 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。

[0860] 步骤5:(E)-6-(3-(3-((5-甲基噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0861]



[0862] 将3-((5-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(190.0mg,0.9mmol)、EDCI(190.0mg,1.0mmol)、HOBT(137mg,1.0mmol)和二异丙基乙基胺(287-,1.6mmol)在室温下依次加入到(E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐(168.0mg,0.7mmol)的二甲基甲酰胺(15mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取(2×30mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(3×30mL),用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(98:2至95:5)作为洗脱剂。将残余物在乙醚中研磨得到黄色固体(74.0mg,30%)。

[0863] LCMS(ESI-APCI)384.1m/z(M+H)⁺

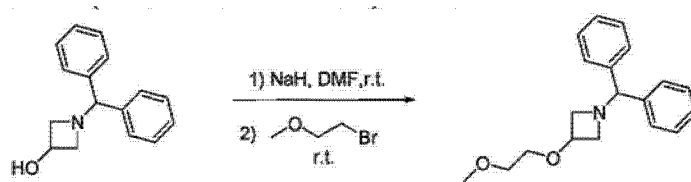
[0864] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ(ppm):10.68(br s,NH),8.33(s,1H),8.01(s,1H),7.39(d,J=15.6Hz,1H),6.89(d,J=3.2Hz,1H),6.7(d,J=15.6Hz,1H),6.69(d,J=3.2Hz,1H),4.57(s,2H),4.46-4.41(m,2H),4.12-4.06(m,2H),3.73-3.69(m,1H),2.89(t,J=8Hz,2H),2.50(t,J=8Hz,2H),2.43(s,3H)。在2.5ppm的CH₂被DMSO部分掩盖。

[0865] 实施例34

[0866] (E)-6-[3-(2-甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E34)

[0867] 步骤1:1-二苯甲基-3-(,2-甲氧基乙氧基)-氮杂环丁烷

[0868]

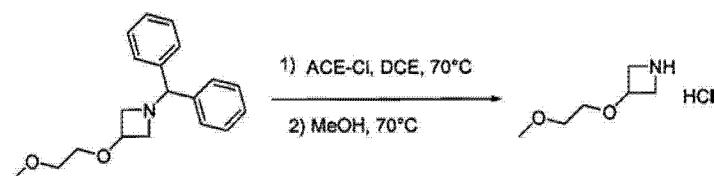


[0869] 将氢化钠(60%的油分散液,55.0mg,1.4mmol)在室温下加入到1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇(300mg,1.2mmol)的二甲基甲酰胺(2.6mL)溶液中。将反应混合物搅拌30分钟然后加入1-溴-2-甲氧基乙烷(1.5mL,1.9mmol)。将反应混合物搅拌过夜然后在二氯甲烷(20mL)和水(20mL)之间进行分配。将水相分离并用二氯甲烷萃取(2×30mL)。将合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤(3×30mL),用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用戊烷/乙酸乙酯(98:2至80:20)作为洗脱剂。得到橙色油状标题化合物(230mg,62%)。

[0870] LCMS(ESI-APCI)m/z 298.0(M+H)⁺。

[0871] 步骤2:3-(2-甲氧基乙氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[0872]

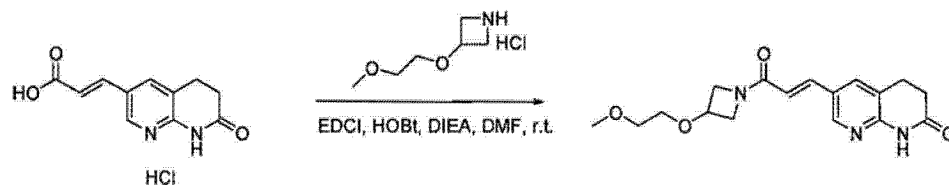


[0873] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (102 μ L, 0.9mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-(2-甲氧基乙氧基)-氮杂环丁烷 (215mg, 0.7mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (3mL) 溶液中。然后将反应混合物加热至 70°C 并搅拌 2.5 小时。冷却至室温, 加入甲醇 (3mL) 并将反应混合物在 70°C 搅拌过夜。然后将混合物浓缩至干并将残余物在戊烷 (2 $\times$ 15mL) 中研磨得到黄色油 (109mg, 90%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0874] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm): 9.69 和 9.45(br s, NH_2), 4.43-4.41(m, 1H), 4.13-4.10(m, 2H), 3.97-3.94(m, 2H), 3.52-3.50(m, 2H), 3.42-3.40(m, 2H), 3.28(s, 3H)。

[0875] 步骤 3: (E)-6-[3-(2-甲氧基乙氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0876]



[0877] 将 3-(2-甲氧基乙氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (98mg, 0.6mmol)、EDCI (117mg, 0.6mmol)、HOBT (82mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μ L, 1.0mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100.0mg, 0.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并依次用乙酸乙酯 (2 $\times$ 30mL) 和二氯甲烷 (2 $\times$ 20mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (98:2 至 95:5) 作为洗脱剂。在二氯甲烷和乙醚的混合物中沉淀后, 得到黄色固体状标题化合物 (70mg, 54%)。

[0878] LCMS(ESI-APCI) m/z 332.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

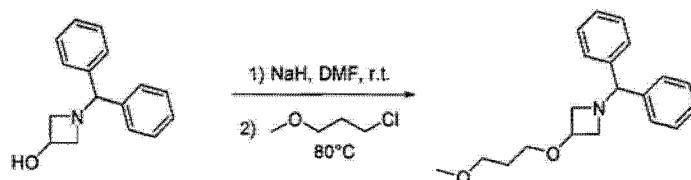
[0879] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ (ppm): 10.65(br s, NH), 8.35(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.40(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.72(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.45(m, 1H), 4.38-4.35(m, 1H), 4.15-4.06(m, 2H), 3.75-3.72(m, 1H), 3.72-3.46(m, 4H), 3.27(s, 3H), 2.92(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.54(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H)。CH₂ 在 2.54ppm 处的三重峰被 DMSO 部分掩盖。

[0880] 实施例 35

[0881] (E)-6-[3-(3-甲氧基丙氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E35)

[0882] 步骤 1: 1-二苯甲基-3-(3-甲氧基丙氧基)-氮杂环丁烷

[0883]

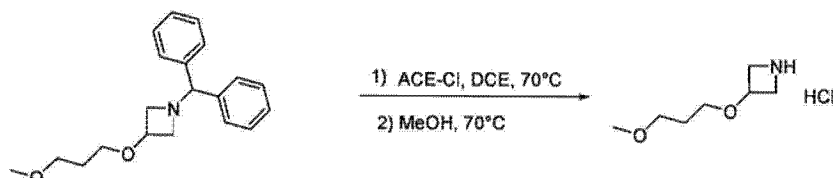


[0884] 将氢化钠 (60%的油分散液, 92mg, 2.3mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.1mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入 1-氯-3-甲氧基丙烷 (520 μ L, 4.8mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。然后将混合物在 80° C 搅拌过夜。由于转化还未完全, 第二次加入氢化钠 (60%的油分散液, 42mg, 1.1mmol) 和 1-氯-3-甲氧基丙烷 (111 μ L, 1.1mmol)。然后将反应混合物在 80° C 继续搅拌过夜。然后将混合物直接在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 30mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (8 : 2) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (460mg, 71%)。

[0885] LCMS (ESI-APCI) m/z 312.0 (M+H)⁺

[0886] 步骤 2 : 3-(3-甲氧基丙氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[0887]

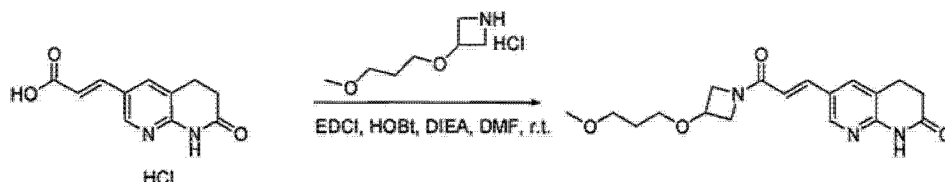


[0888] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (210 μ L, 1.9mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-(3-甲氧基丙氧基)-氮杂环丁烷 (460mg, 1.5mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (7mL) 溶液中。然后将反应混合物加热至 70° C 并搅拌 1.5 小时。冷却至室温, 加入甲醇 (7mL) 并将混合物再次升温至 70° C 并继续搅拌 2 小时。浓缩至干后, 将粗产物在戊烷 (2 $\times$ 10mL) 中研磨得到黄色油 (247mg, 92%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0889] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ (ppm) : 9.00 (br s, NH₂), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 1.74-1.72 (m, 2H)。

[0890] 步骤 3 : (E)-6-[3-(3-甲氧基丙氧基)氮杂环丁烷-1-基]-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0891]



[0892] 将 3-(3-甲氧基丙氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (107mg, 0.6mmol)、EDCI (117mg, 0.6mmol)、HOBT (82mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μ L, 1.0mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 1 个周末然后在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并依次用乙酸乙酯 (2 $\times$ 30mL) 和二氯甲烷

(2×30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2 至 95 : 5) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (98mg, 72%)。

[0893] LCMS (ESI-APCI) m/z 346.2 (M+H)⁺

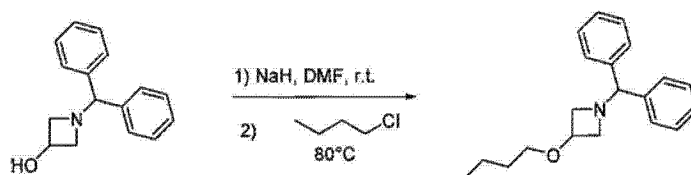
[0894] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ (ppm) : 10.64 (br s, NH), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39 (d, J = 14.8Hz, 1H), 6.71 (d, J = 16Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.71 (d, J = 10.8Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.55-2.50 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H)。CH₂ 在 2.5ppm 处的多重峰被 DMSO 部分掩盖。

[0895] 实施例 36

[0896] (E)-6-[3-(3-丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E36)

[0897] 步骤 1 : 1-二苯甲基-3-丁氧基氮杂环丁烷

[0898]

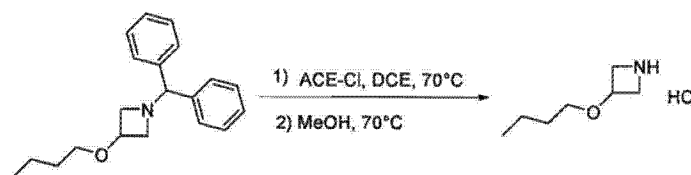


[0899] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 92mg, 2.3mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.1mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中。将形成的混合物搅拌 30 分钟然后加入 1-氯丁烷 (500 μ L, 4.8mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。然后将反应混合物在 80°C 搅拌过夜, 冷却至室温然后加入乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL)。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2×30mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (2×100mL) 洗涤两次。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (95 : 5) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (370mg, 60%)。

[0900] LCMS (ESI-APCI) m/z 296.0 (M+H)⁺

[0901] 步骤 2 : 3-丁氧基氮杂环丁烷盐酸盐

[0902]

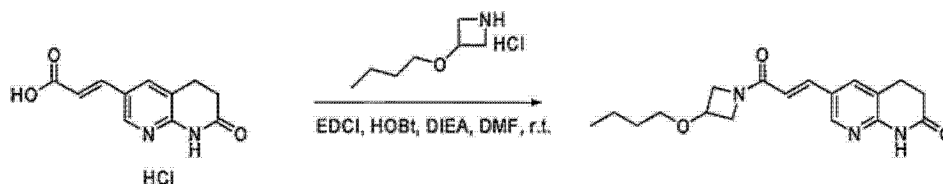


[0903] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (180 μ L, 1.6mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-丁氧基氮杂环丁烷 (370mg, 1.2mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (6mL) 溶液中。然后将反应混合物加热至 70°C 并搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 加入甲醇 (7mL)。将反应混合物再次加热至 70°C 并继续搅拌 1.5 小时。浓缩至干后, 将粗品混合物在戊烷 (2×5mL) 中研磨得到黄色油 (179mg, 86%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0904] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 9.82 和 9.61 (br s, NH₂), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.8Hz, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 3H)。

[0905] 步骤 3 : (E)-6-[3-(3-丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0906]



[0907] 将 3-丁氧基氮杂环丁烷盐酸盐 (100mg, 0.6mmol)、EDCI (113mg, 0.6mmol)、HOBT (80mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μ L, 1.0mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并依次用乙酸乙酯 (2 $\times$ 20mL) 和二氯甲烷 (2 $\times$ 20mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (99 : 1 至 97 : 3) 作为洗脱剂。得到灰色固体状标题化合物 (30mg, 23%)。

[0908] LCMS (ESI-APCI) m/z 330.2 (M+H)⁺

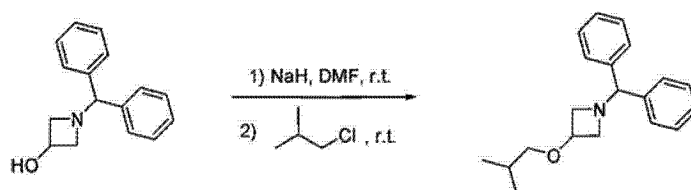
[0909] ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ (ppm) : 10.64 (br s, NH), 8.33 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 16Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.91 (t, J = 8Hz, 2H), 2.55-2.50 (t, J = 8Hz, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.2Hz, 3H)。在 2.5ppm 的 CH₂ 被 DMSO 部分掩盖。

[0910] 实施例 37

[0911] (E)-6-[3-(3-异丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E37)

[0912] 步骤 1 : 1-二苯甲基-3-异丁氧基氮杂环丁烷

[0913]

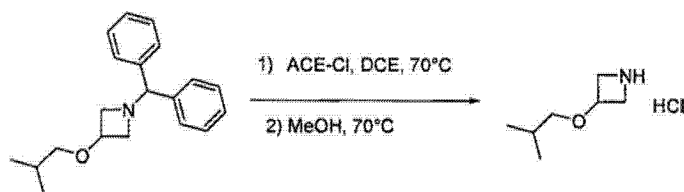


[0914] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 146mg, 3.6mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (400mg, 1.7mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入 1-氯-2-甲基丙烷 (820 μ L, 7.8mmol)。将反应混合物在 80 $^{\circ}$ C 搅拌过夜然后冷却至室温。然后立即将混合物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水相分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (99 : 1 至 9 : 1) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (200mg, 40%)。

[0915] LCMS (ESI-APCI) m/z 296.0 (M+H)⁺

[0916] 步骤 2 : 3-异丁氧基氮杂环丁烷盐酸盐

[0917]

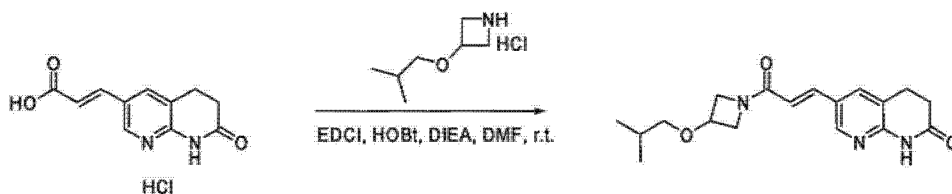


[0918] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (83 μ L, 0.77mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-异丁氧基氮杂环丁烷 (175mg, 0.60mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (3mL) 溶液中。然后将反应混合物加热至 70°C 并搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 加入甲醇 (3mL) 并将反应混合物再次加热至 70°C 并继续搅拌 1.5 小时。浓缩至干后, 将粗品混合物在戊烷 (2 $\times$ 5mL) 中研磨得到黄色油 (98mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0919] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm): 9.78 和 9.61 (br s, NH_2), 4.42 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 2\text{Hz}$, 6H)。

[0920] 步骤 3: (E)-6-[3-(3-异丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0921]



[0922] 将 3-异丁氧基氮杂环丁烷盐酸盐 (98mg, 0.6mmol)、EDCI (113mg, 0.6mmol)、HOBT (80mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μ L, 1.0mmol) 在室温下依次加入到 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑 (100mg, 0.4mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 1 个周末, 然后通过加入乙酸乙酯 (20mL) 和水 (2 $\times$ 20mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2 至 92 : 8) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (40mg, 31%)。

[0923] LCMS(ESI-APCI) m/z 330.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

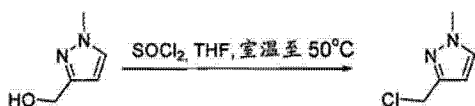
[0924] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm): 8.65 (br s, NH), 8.33 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.16-3.15 (m, 2H), 3.00 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.70 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0925] 实施例 38

[0926] (E)-6-[3-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基]-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E38)

[0927] 步骤 1: 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑

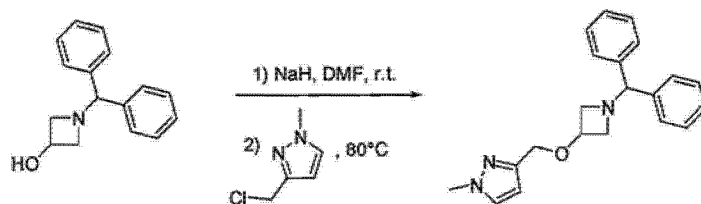
[0928]



[0929] 将亚磺酰氯 (274 μ L, 3.75mmol) 在室温下加入到 (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲醇 (350mg, 3.13mmol) 的 THF (2mL) 溶液中。然后将反应混合物加热至 50° C 并搅拌 2 小时。冷却至室温后, 将混合物浓缩至干。标题化合物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0930] 步骤 2: 3-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基) 甲基)-1-甲基-1H-吡唑

[0931]

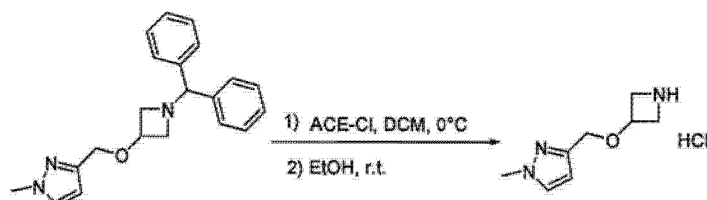


[0932] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 200mg, 2.30mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.09mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入 3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑 (523mg, 3.13mmol)。然后将反应混合物加热至 80° C 并搅拌过夜。由于 LCMS 检测显示仍有原料存在, 因此加入第二份氢化钠 (60% 的油分散液, 200mg, 2.30mmol)。在 80° C 下继续搅拌 8 小时后, 将反应混合物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水相分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 20mL)。将合并的有机相用盐水洗涤 (3 $\times$ 30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 二氯甲烷 / 乙酸乙酯 (5 : 0 : 5 至 0 : 5 : 5) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (301mg, 67%)。

[0933] LCMS (ESI-APCI) m/z 334.2 (M+H)⁺

[0934] 步骤 3: 3-((氮杂环丁烷-3-基氧基) 甲基)-1-甲基-1H-吡唑盐酸盐

[0935]

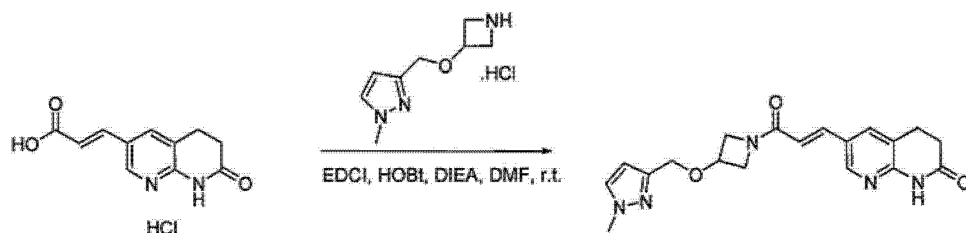


[0936] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (70.8 μ L, 0.65mmol) 在 0° C 下加入到 3-((1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)-甲基)-1H-吡唑 (218mg, 0.65mmol) 的二氯甲烷 (7mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2 小时。加入乙醇 (9mL) 并将反应混合物在室温下继续搅拌 1 小时。浓缩至干后, 将粗品混合物在戊烷 (4 $\times$ 10mL) 中研磨得到黄色油 (133mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0937] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 9.97 和 9.66 (s, NH₂), 7.34 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 5H), 3.78-1.76 (m, 1H)。

[0938] 步骤 4: (E)-6-(3-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲氧基) 氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0939]



[0940] 将 3-((氮杂环丁烷-3-基氧基)甲基)-1-甲基-1H-吡唑盐酸盐 (120mg, 0.59mmol)、EDCI (113mg, 0.59mmol)、HOBT (80.0mg, 0.59mmol) 和二异丙基乙基胺 (3.0mL, 2.01mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.42mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (20mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2×30mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (4×100mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (98:2 至 95:5) 作为洗脱剂。通过将残余物在甲醇中研磨分离出白色固体状标题化合物 (39mg, 27%)。

[0941] LCMS (ESI-APCI) m/z 368.2 (M+H)⁺

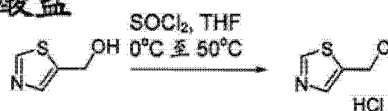
[0942] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 10.68 (s, NH), 8.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.38 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.70 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7-3.6 (m, 1H), 2.90 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.6Hz, 2H). 在 2.5ppm 的 CH₂ 被 DMSO 部分掩盖。

[0943] 实施例 39

[0944] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻唑-5-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E39)

[0945]

步骤 1: 5-(氯甲基)噻唑盐酸盐

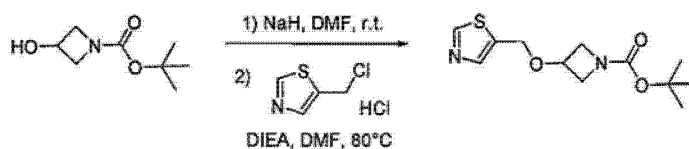


[0946] 将亚磺酰氯 (608mL, 8.34mmol) 在 0° C 下加入到噻唑-5-甲醇 (800mg, 6.95mmol) 的 THF (4.3mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后在 50° C 搅拌 2 小时。冷却至室温后, 将混合物浓缩至干。标题化合物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0947] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.12 (s, 2H)。

[0948] 步骤 2: 3-(噻唑-5-基甲氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0949]



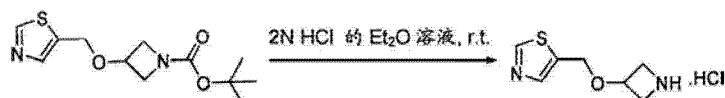
[0950] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 292mg, 7.30mmol) 在室温下加入到 3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (602mg, 3.47mmol) 的二甲基甲酰胺 (8mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后在 0° C 下加入 5-(氯甲基)噻唑盐酸盐 (1.18g, 6.85mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.42mL, 13.89mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。然后将反应混合物加热至 80° C 并搅拌过夜。由于 LCMS 检测显示仍有原料存在, 因此补加氢化钠 (60% 的油分散液, 139mg,

3.47mmol)。然后将反应混合物再次在 80° C 下搅拌。在 80° C 下搅拌 17 小时后,将反应混合物在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 之间进行分配。将水相分离并用乙酸乙酯萃取 (2×40mL)。将合并的有机相用氢氧化钠溶液 (5×50mL) 和盐水 (3×100mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用石油醚 / 二氯甲烷 / 乙酸乙酯 (7/0/3 至 2/0/8,然后是 0 : 5 : 5 至 0/2/8) 作为洗脱剂。在硅胶上进行第二次纯化,用二氯甲烷 / 丙酮 (9/1 作为 8/2) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (150mg,16%)。

[0951] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ (ppm):8.74(s,1H),7.72(s,1H),4.62(s,2H),4.26-4.23(m,1H),4.01-3.97(m,2H),3.79-3.75(m,2H),1.50(s,9H)。

[0952] 步骤 3:5-((氮杂环丁烷-3-基氧基)甲基)噻唑盐酸盐

[0953]

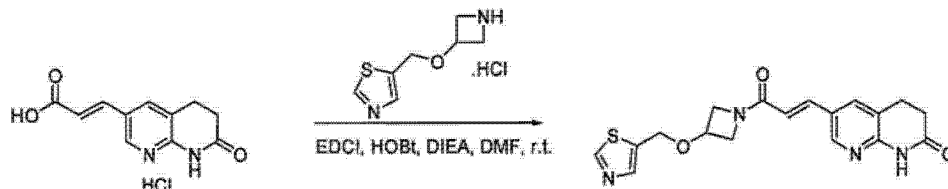


[0954] 将 HCl 的乙醚溶液 (2N,5.5mL) 在室温下加入到 3-(噻唑-5-基甲氧基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (150mg,0.55mmol) 的乙醚 (2mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后浓缩至干。在乙醚 (10mL) 中研磨后得到黄色固体状标题化合物 (113mg,定量的)。

[0955] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,400MHz): δ (ppm):9.16(s,1H),7.92(s,1H),4.76(s,2H),4.48-4.44(m,1H),4.15-4.05(m,2H),3.82-3.77(m,2H)。

[0956] 步骤 4:(E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻唑-5-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0957]



[0958] 将 5-((氮杂环丁烷-3-基氧基)甲基)噻唑盐酸盐 (113mg,0.54mmol)、EDCI (121mg,0.63mmol)、HOBT (87.7mg,0.63mmol) 和二异丙基乙基胺 (183 μL ,1.05mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (107mg,0.42mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (20mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2×20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×30mL),用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷 / 甲醇 (10 : 0 至 98 : 2) 作为洗脱剂,然后在 C_{18} 上进行纯化,用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2) 作为洗脱剂。为了达到所需的纯度,最后将残余物在甲醇中重结晶得到白色固体状标题化合物 (2.8mg,2%)。

[0959] LCMS(ESI-APCI)m/z 371.1(M+H) $^+$

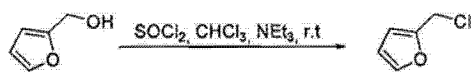
[0960] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ (ppm):8.89(br s, NH),8.84(s,1H),8.33(s,1H),7.82(s,1H),7.63(s,1H),7.58(d, J = 15.6Hz,1H),6.39(d, J = 15.6Hz,1H),4.77-4.74(m,2H),4.75-4.41(m,2H),4.31-4.27(m,1H),4.17-4.15(m,1H),4.05-4.01(m,1H),2.99(t, J = 7.6Hz,2H),2.7(t, J = 7.6Hz,2H)。

[0961] 实施例 40

[0962] (E)-6-(3-(3-(呋喃-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E40)

[0963] 步骤 1 :2-(氯甲基)呋喃

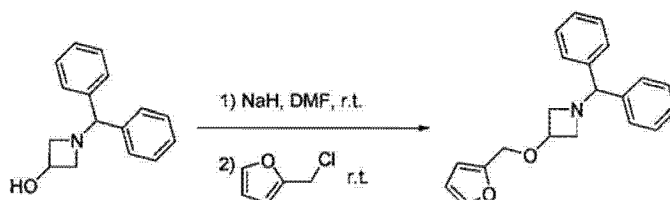
[0964]



[0965] 将三乙胺 (10.3 mL, 74 mmol) 和亚磺酰氯 (2.9 mL, 40.7 mmol) 的氯仿 (19 mL) 溶液在 0° C 下依次加入到糠醇 (3.7 g, 37 mmol) 的氯仿 (38 mL) 溶液中。然后将反应混合物升温至室温并搅拌 2 小时。然后加入水 (50 mL), 将有机相分离并用水 (2×50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将得到的残余物减压蒸馏 (T = 50° C, P = 10 毫巴) 得到无色油 (2.0 g, 45%), 将其直接用于下一步骤。

[0966] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 7.43 (s, 1H), 6.39–6.35 (m, 2H), 4.60 (s, 2H)。步骤 2 :1-二苯甲基-3-(呋喃-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷

[0967]

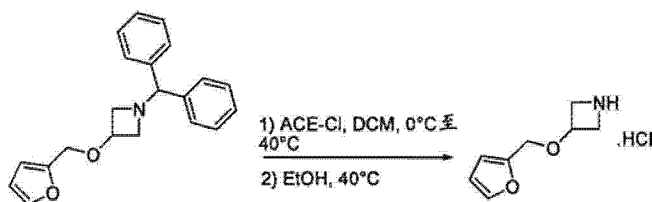


[0968] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 877 mg, 22 mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (2.62 g, 11 mmol) 的二甲基甲酰胺 (15 mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入 2-(氯甲基)呋喃 (2.94 g, 25.2 mmol) 的二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2×50 mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×30 mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (9 : 1) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (3.2 g, 91%)。

[0969] LCMS (ESI-APCI) m/z 320.2 (M+H)⁺

[0970] 步骤 3 :3-(呋喃-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[0971]

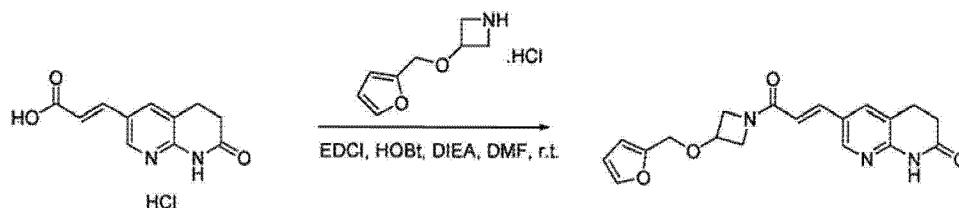


[0972] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (534 μL, 4.93 mmol) 在 0° C 下加入到 1-二苯甲基-3-(呋喃-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷 (1.5 g, 4.7 mmol) 的二氯甲烷 (36 mL) 溶液中。然后将反应混合物加热至 40° C 并搅拌 2 小时。加入乙醇 (50 mL) 并将反应混合物在 40° C 继续搅拌 1 小时 30 分钟。浓缩至干后, 将粗品混合物在石油醚 (2×20 mL) 中研磨得到黄色油 (558 mg, 74%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0973] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ (ppm) : 9.22 (br s, NH₂), 7.68 (m, 1H), 6.5–6.45 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.39–4.45 (m, 1H), 4.06–4.01 (m, 2H), 3.48–3.42 (m, 2H)。

[0974] 步骤4: (E)-6-(3-(3-(呋喃-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[0975]



[0976] 将3-(呋喃-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(558mg, 2.94mmol)、EDCI(563mg, 2.94mmol)、HOBT(410mg, 2.94mmol)和二异丙基乙基胺(853 μ L, 4.9mmol)在室温下依次加入到(E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐(500mg, 1.96mmol)的二甲基甲酰胺(50mL)溶液中。将反应混合物搅拌2天,然后通过加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)进行稀释。将水层分离并依次用乙酸乙酯(2 $\times$ 50mL)和二氯甲烷(2 $\times$ 50mL)萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(3 $\times$ 60mL),用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(10:0至95:5)作为洗脱剂。将分离出的固体在乙醚中研磨后,得到白色固体状标题化合物(236mg, 34%)。

[0977] LCMS(ESI-APCI) m/z 354.2(M+H)⁺

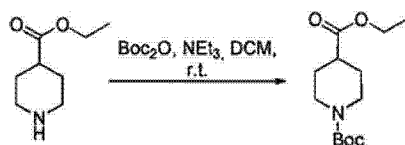
[0978] ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm): 10.69(s, NH), 8.34(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.39(d, J = 15.6Hz, 1H), 6.69(d, J = 15.6Hz, 1H), 6.49-6.45(m, 2H), 4.45(s, 2H), 4.44-4.39(m, 2H), 4.1-4.02(m, 2H), 3.66-3.63(m, 1H), 2.91(t, J = 7.6Hz, 2H), 2.51(t, J = 7.6Hz, 2H)。在2.5ppm的CH₂被DMSO部分掩盖。

[0979] 实施例41

[0980] (E)-1'-甲基-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮(E41)

[0981] 步骤1: N-Boc-4-哌啶甲酸乙酯

[0982]

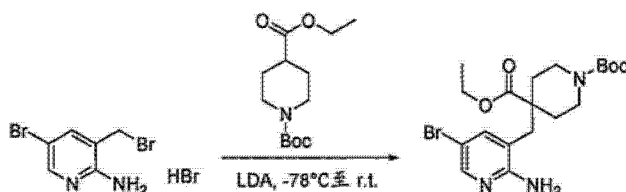


[0983] 将Boc₂O(15.8g, 71.4mmol)和三乙胺(10mL, 77.8mmol)在室温下依次加入到4-哌啶甲酸乙酯(10.2g, 64.9mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物通过加入饱和氯化铵溶液(50mL)进行稀释。将水层分离并用二氯甲烷萃取(2 $\times$ 50mL)。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。得到黄色油状标题化合物(16.7g, 100%)。

[0984] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 4.18(q, J = 6.8Hz, 2H), 4.08-4.04(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.49-2.45(m, 1H), 1.93-1.88(m, 2H), 1.71-1.63(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.30(t, J = 6.8Hz, 3H)。

[0985] 步骤2: 1-叔丁基-4-乙基-4-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸酯

[0986]

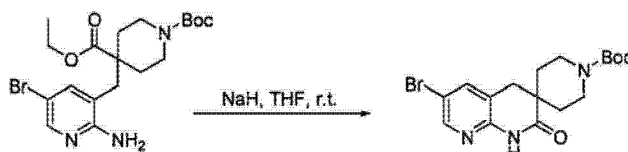


[0987] 将新制备的 LDA (14mL, 1M 的 THF 溶液, 14mmol) 在 15 分钟内在氩气氛下滴加至冷的 (-78°C) 5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-胺氢溴酸盐 (4.8g, 14mmol) 的 THF (56mL) 溶液中。将反应混合物继续搅拌 15 分钟。在另一个烧瓶内, 将新制备的 LDA (42mL, 1M 的 THF 溶液, 42mmol) 在 30 分钟内滴加至冷的 N-Boc 4-哌啶甲酸乙酯 (10.9g, 42mmol) 的 THF (100mL) 溶液中。将反应混合物继续搅拌 30 分钟。然后将 N-Boc 4-哌啶甲酸乙酯的锂盐通过套管在 30 分钟内滴加至 5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-胺的锂盐中。将混合物在 -78°C 搅拌 2 小时并升温至室温。将反应混合物用饱和氯化铵溶液 (150mL) 终止反应并加入乙酸乙酯 (150mL)。将有机相用水 ($2 \times 50\text{mL}$) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / AcOEt (95 : 5 至 9 : 1) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (1.25g, 20%)。

[0988] LCMS (ESI-APCI) m/z 442.1-444.1 ($\text{M}+\text{H}^{+}$)

[0989] 步骤 3: 6-溴-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

[0990]

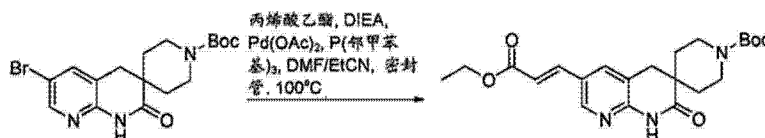


[0991] 将氢化钠 (201mg, 5.3mmol) 在室温下加入到 1-叔丁基 4-乙基 4-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)甲基)哌啶-1,4-二甲酸酯 (1.71g, 3.87mmol) 的 THF (17mL) 悬浮液中。将反应混合物搅拌 1 小时然后通过加入水 (50mL) 进行稀释。将形成的沉淀过滤并用戊烷洗涤。得到米黄色固体状标题化合物 (1.2g, 78%)。

[0992] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.23 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.7-3.45 (m, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 2H)。

[0993] 步骤 4: (E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯

[0994]



[0995] 将丙烯酸乙酯 (2.3mL, 21.2mmol)、二异丙基乙基胺 (3.7mL, 21.2mmol) 和 P(邻甲苯基)₃ (323mg, 1.06mmol) 依次加入到在密封管中的 6-溴-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (2.10g, 5.3mmol) 在丙腈 (20mL) 和二甲基甲酰胺 (5mL) 中的悬浮液中。将形成的混合物用氩气净化然后加入乙酸钡 (120mg, 0.53mmol)。将混合物再次用氩气净化并回流过夜。然后将反应混合物用硅藻土过滤。将滤液浓缩至干并将残余物溶于二氯甲烷 (100mL)。将形成的溶液用饱和氯化铵溶液 (100mL)

洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物在二氯甲烷/乙醚/戊烷中沉淀,得到灰白色固体状标题化合物(1.52g,70%)。

[0996] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ (ppm):8.39(br s,1H),8.31(s,1H),7.66(s,1H),7.61(d, J = 16Hz,1H),6.40(d, J = 16Hz,1H),4.27(q, J = 7.2Hz,2H),3.65-3.40(m,4H),2.89(s,2H),2.05-1.95(m,2H),1.46(s,9H),1.46-1.43(m,2H),1.34(t, J = 7.2Hz,3H)。

[0997] 步骤5:(E)-3-(2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-6-基)丙烯酸乙酯

[0998]



[0999] 将三氟乙酸(5mL)加入到(E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基)-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-1'-甲酸叔丁酯(1.52g,3.66mmol)的二氯甲烷(20mL)悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时然后浓缩至干。将得到的残余物在氢氧化钠水溶液(1N,60mL)和二氯甲烷(40mL)之间进行分配。将水层分离并用二氯甲烷萃取(2×70mL)。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。得到浅黄色固体状标题化合物(904mg,79%)。

[1000] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ (ppm):8.29(s,1H),8.27(br s,1H),7.68(s,1H),7.61(d, J = 16Hz,1H),6.40(d, J = 16Hz,1H),4.27(q, J = 7.2Hz,2H),3.06-3.04(m,2H),2.94(s,2H),2.90-2.87(m,2H),1.99-1.96(m,2H),1.44-1.40(m,2H),1.34(t, J = 7.6Hz,3H)。

[1001] 步骤6:(E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-6-基)丙烯酸乙酯

[1002]

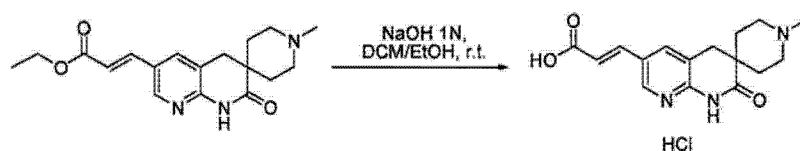


[1003] 将三乙酰氧基硼氢化钠(1.2g,5.73mmol)和低聚甲醛(172mg,5.73mmol)在室温下依次加入到(E)-3-(2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-6-基)丙烯酸乙酯(904mg,2.87mmol)的1,2-二氯乙烷(40mL)悬浮液中。然后将反应混合物加热至70°C并搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物通过加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取(2×50mL)。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液(3×60mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。得到白色固体状标题化合物(862mg,91%)。

[1004] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz): δ (ppm):8.29(s,1H),8.24(br s,1H),7.67(s,1H),7.61(d, J = 16Hz,1H),6.40(d, J = 16Hz,1H),4.27(q, J = 7.2Hz,2H),2.88(s,2H),2.64-2.60(m,2H),2.42-2.40(m,2H),2.32(s,2H),2.08-2.04(m,2H),1.54-1.51(m,2H),1.34(t, J = 7.2Hz,3H)。

[1005] 步骤7:(E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐盐酸盐

[1006]

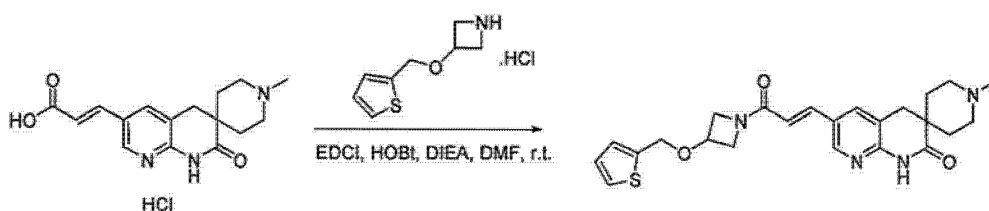


[1007] 将氢氧化钠水溶液 (1N, 7.83mL) 在室温下加入到 (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-6-基)丙烯酸乙酯 (860mg, 2.61mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 和乙醇 (10mL) 的混合物中的溶液中。将反应混合物在 45° C 搅拌过夜然后浓缩至干。将残余物通过加入盐酸水溶液 (1N, 30mL) 酸化至 pH 1。将得到的固体过滤并用水和乙醚洗涤。得到白色固体状标题化合物 (586mg, 66%)。

[1008] LCMS (ESI-APCI) m/z 302.2 (M+H)⁺

[1009] 步骤 8: (E)-1'-甲基-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮

[1010]



[1011] 将 3-(噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (45.8mg, 0.22mmol)、EDCI (40.26mg, 0.21mmol)、HOBt (28.5mg, 0.21mmol) 和二异丙基乙基胺 (62 μL, 0.35mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (47.0mg, 0.14mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2×20mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (95:5 至 0:1) 作为洗脱剂。在二氯甲烷/乙醚/戊烷的混合物中沉淀后得到白色固体状标题产物 (12mg, 24%)。

[1012] LCMS (ESI-APCI) m/z 453.1 (M+H)⁺

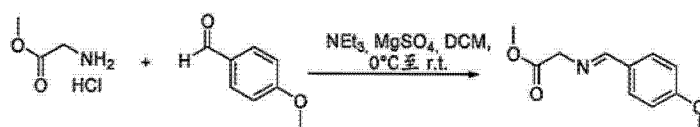
[1013] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.44 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.09-4.04 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 4.50-2.38 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H)。

[1014] 实施例 42

[1015] (E)-7-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂萘-2(3H)-酮 (E42)

[1016] 步骤 1: (E)-2-(4-甲氧基苄基氨基)乙酸甲酯

[1017]



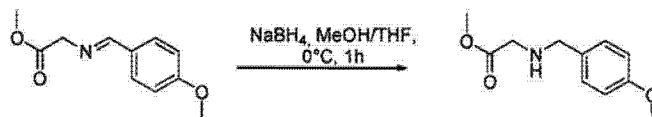
[1018] 将三乙胺 (4.6mL, 33mmol) 和甘氨酸甲酯盐酸盐 (3.8g, 30.26mmol) 在 0° C 下依次加入到对甲氧基苯甲醛 (2.0g, 14.7mmol) 的二氯甲烷 (150mL) 溶液中。加入硫酸钠

(10g) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物过滤并浓缩至干。将得到的残余物在乙酸乙酯中分配并过滤以除去三乙胺盐。得到浅黄色固体状标题化合物 (4.43g, 100%)。

[1019] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.22(s, 1H), 7.23(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.93(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.39(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.78(s, 3H)。

[1020] 步骤 2 : 2-(4-甲氧基苄基氨基) 乙酸甲酯

[1021]

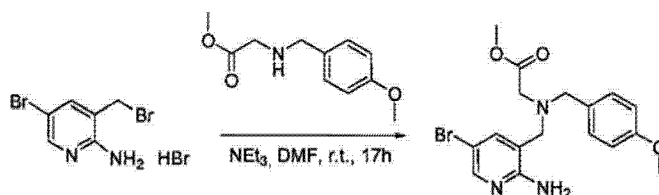


[1022] 将硼氢化钠 (438mg, 1.2mmol) 在 0°C 下加入到 (E)-2-(4-甲氧基亚苄基氨基) 乙酸甲酯 (2.0g, 9.6mmol) 在甲醇 (22mL) 和 THF (11mL) 的混合物中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时然后在饱和氯化铵溶液 (20mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 之间进行分配。将水相分离并用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 50\text{mL}$)。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到白色油状标题化合物 (1.7g, 85%)。

[1023] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.31(m, 2H), 6.92(m, 2H), 3.85(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.48(s, 2H), 2.49(br s, 1H)。

[1024] 步骤 3 : 2-(((2-氨基-5-溴吡啶-3-基) 甲基) (4-甲氧基苄基) 氨基) 乙酸甲酯

[1025]

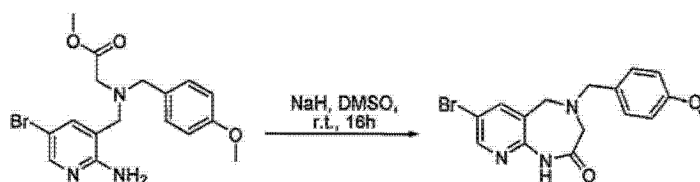


[1026] 将 2-(4-甲氧基苄基氨基) 乙酸甲酯 (760mg, 3.63mmol) 和三乙胺 (840 μL , 6.60mmol) 在室温下依次加入到 5-溴-3-(溴甲基) 吡啶-2-胺氢溴酸盐 (1.0g, 3.30mmol) 的 DMF (17mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 8 小时然后通过加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 进行稀释。将水相分离并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 ($3 \times 50\text{mL}$), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到橙色油状标题化合物 (1.05g, 93%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1027] LCMS(ESI-APCI) m/z 394.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1028] 步骤 4 : 7-溴-4-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂草-2(3H)-酮

[1029]



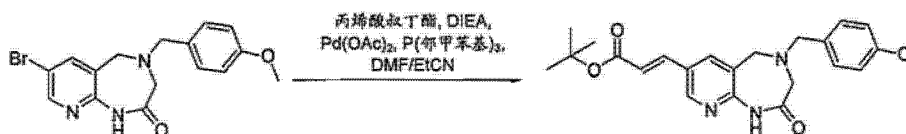
[1030] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 140mg, 3.40mmol) 在室温下加入到 2-(((2-氨基

基-5-溴吡啶-3-基)甲基)(4-甲氧基苄基)氨基)乙酸甲酯(1.05g, 2.66mmol)的DMSO(17mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入水(45mL)进行稀释。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物过滤。将得到的固体在高真空下干燥得到黄色固体状标题化合物(600mg, 63%)

[1031] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm): 10.37(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.19(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.89(d, J = 8.4Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.62(s, 2H), 3.39(s, 2H)。

[1032] 步骤5: (E)-3-(4-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~草~~-7-基)丙烯酸叔丁酯

[1033]

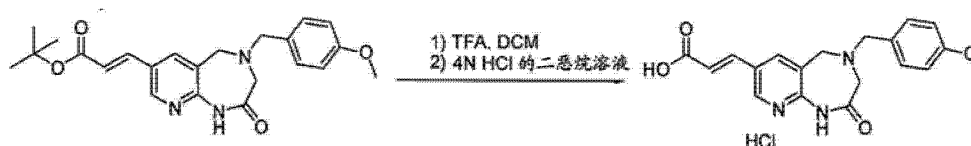


[1034] 将丙烯酸叔丁酯(972 μL , 6.64mmol)、二异丙基乙基胺(612 μL , 3.47mmol)和P(邻甲苯基)₃(100mg, 0.33mmol)依次加入到7-溴-4-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮(600mg, 1.66mmol)在丙腈(10mL)和二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液中。将形成的混合物用氩气净化,然后加入乙酸钯(40mg, 0.16mmol)。将混合物再次用氩气净化并回流过夜。然后将反应混合物用硅藻土过滤。将滤液浓缩至干并将残余物溶于乙酸乙酯(30mL)。将水相分离并用乙酸乙酯萃取(2 $\times$ 40mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液(2 $\times$ 20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/乙酸乙酯(7:3)作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物(112mg, 16%)。

[1035] LCMS(ESI-APCI) m/z 410.2 ($M+H$)⁺

[1036] 步骤6: (E)-3-(4-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~草~~-7-基)丙烯酸盐酸盐

[1037]

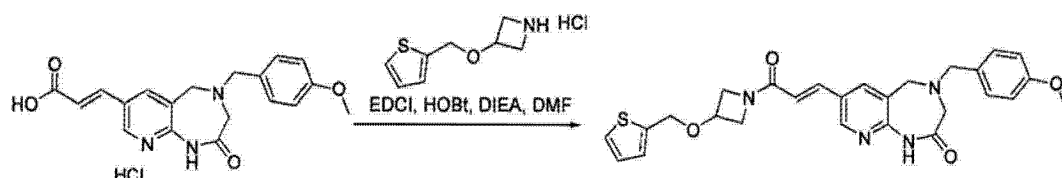


[1038] 将三氟乙酸(1mL)在室温下加入到(E)-3-(4-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~草~~-7-基)丙烯酸叔丁酯(112mg, 0.27mmol)的二氯甲烷(1mL)悬浮液中。将反应混合物搅拌1小时然后浓缩至干。将得到的残余物悬浮在4N盐酸的二恶烷溶液(2mL)中。在室温下搅拌10分钟后,滤除沉淀并用乙醚洗涤得到浅黄色固体状标题产物(110mg, 定量的)。

[1039] LCMS(ESI-APCI) m/z 354.2 ($M+H$)⁺

[1040] 步骤7: (E)-4-(4-甲氧基苄基)-7-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~草~~-2(3H)-酮

[1041]

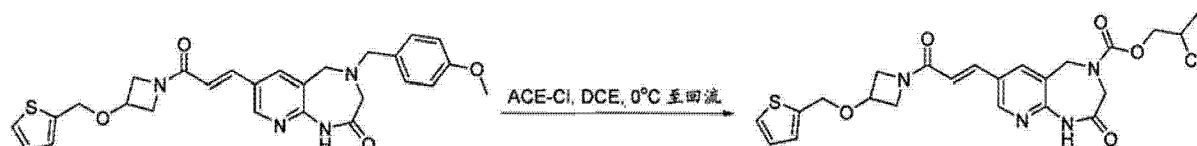


[1042] 将 3-(噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (231mg, 1.12mmol)、EDCI (215mg, 1.12mmol)、HOBt (152mg, 1.12mmol) 和二异丙基乙基胺 (321 μ L, 1.87mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(4-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~革~~-7-基)丙烯酸盐酸盐 (292mg, 0.75mmol) 的二甲基甲酰胺 (20mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 30mL) 和二氯甲烷 (2 $\times$ 20mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物在乙酸乙酯/乙醚混合物中沉淀得到灰白色固体状标题产物 (151mg, 40%)。

[1043] LCMS(ESI-APCI)m/z 505.2 (M+H)⁺

[1044] 步骤 8: (E)-2-氧代-7-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~革~~-4(5H)-甲酸 2-氯丙基酯

[1045]

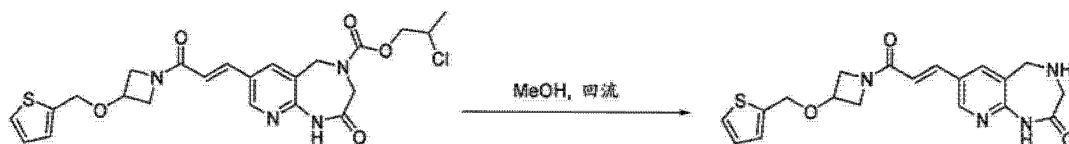


[1046] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (49 μ L, 0.45mmol) 在 0 $^{\circ}$ C 下加入到 (E)-4-(4-甲氧基苄基)-7-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~革~~-2(3H)-酮 (151mg, 0.3mmol) 的二氯乙烷 (4.5mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时然后在回流下搅拌 2 小时。浓缩至干后, 将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (98:2) 作为洗脱剂。最后在乙醚中研磨得到白色固体状标题产物 (75mg, 51%)。

[1047] LCMS(ESI-APCI)m/z 491.1 (M+H)⁺

[1048] 步骤 9: (E)-7-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-4,5-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~革~~-2(3H)-酮

[1049]



[1050] 将 (E)-2-氧代-7-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂~~革~~-4(5H)-甲酸 2-氯丙基酯 (75mg, 0.15mmol) 的甲醇 (3mL) 溶液回流 2 小时。浓缩至干后, 将残余物在甲醇中研磨。得到白色固体状标题产物 (75mg, 19%)。

[1051] LCMS(ESI-APCI)m/z 385.1 (M+H)⁺

[1052] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 11.10 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H),

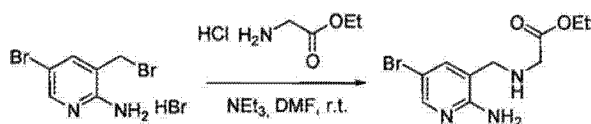
8.23 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.49-4.46 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H)。

[1053] 实施例 43

[1054] (E)-2-(2-氧代-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸乙酯 (E43)

[1055] 步骤 1: 2-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)甲基氨基)乙酸乙酯

[1056]



[1057] 将甘氨酸乙酯盐酸盐 (805mg, 5.7mmol) 和三乙胺 (2.6mL, 18.46mmol) 在室温下依次加入到 5-溴-3-(溴甲基)吡啶-2-胺氢溴酸盐 (2.5.7mmol) 的二甲基甲酰胺 (65mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯 (70mL) 和水 (100mL) 之间进行分配。将水相分离并用乙酸乙酯萃取 (2×50mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×40mL)，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷 / 甲醇 (10 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题产物 (1.1g, 68%)。

[1058] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.96 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.66 (br s, NH_2), 4.15 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H)。

[1059] 步骤 2: 2-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸乙酯

[1060]

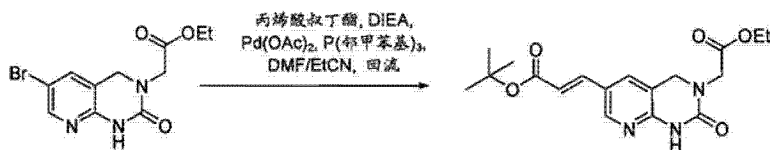


[1061] 将 CDI (1.8g, 11.4mmol) 加入到 2-((2-氨基-5-溴吡啶-3-基)甲基氨基)乙酸乙酯 (1.1g, 38.17mmol) 的二恶烷 (36mL) 溶液中。将反应混合物在回流下搅拌 5 小时然后浓缩至干。将残余物在二氯甲烷 (40mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水相分离并用二氯甲烷萃取 (2×30mL)。将合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干。最后将分离出的化合物在二氯甲烷 / 戊烷混合物中沉淀得到黄色固体状标题产物 (670mg, 56%)。

[1062] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.16 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.23 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H)。

[1063] 步骤 3: (E)-3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)丙烯酸叔丁酯

[1064]



[1065] 将丙烯酸叔丁酯 (1.25mL, 8.53mmol)、二异丙基乙基胺 (730 μL , 4.26mmol) 和

P(邻甲苯基)₃ (130mg, 0.43mmol) 依次加入到 2-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸乙酯 (670mg, 2.13mmol) 在丙腈 (11mL) 和二甲基甲酰胺 (2.5mL) 中的悬浮液中。将形成的混合物用氩气净化然后加入乙酸钡 (48mg, 0.213mmol)。将混合物再次用氩气净化并回流过夜。然后将反应混合物用硅藻土过滤并用乙酸乙酯 (75mL) 和二氯甲烷 (75mL) 洗涤。将滤液浓缩至干并将残余物在二氯甲烷 (50mL) 和水 (50mL) 之间进行分配。将水相分离并用二氯甲烷萃取 (2×100mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×100mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物在二氯甲烷/乙醚混合物中沉淀得到白色固体状标题产物 (460mg, 60%)。

[1066] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 8.27(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.48(d, J = 16Hz, 1H), 6.28(d, J = 16Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 4.25(q, J = 6.8Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 1.52(s, 9H), 1.30(t, J = 6.8Hz, 3H)。

[1067] 步骤4: (E)-3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)丙烯酸盐酸盐

[1068]

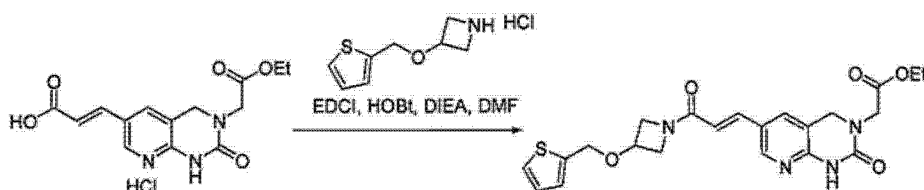


[1069] 将三氟乙酸 (5mL) 在室温下加入到 (E)-3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)丙烯酸叔丁酯 (460mg, 1.27mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。浓缩至干后, 将残余物悬浮在 4N 盐酸的二恶烷溶液 (10mL) 中。将形成的白色沉淀过滤并用乙醚洗涤得到标题化合物 (470mg; 定量的)。

[1070] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 8.37(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.54(d, J = 15.6Hz, 1H), 6.48(d, J = 15.6Hz, 1H), 4.52(s, 2H), 4.14(m, 4H), 1.22(t, J = 6.8Hz, 3H)

[1071] 步骤5: (E)-2-(2-氧代-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸乙酯

[1072]

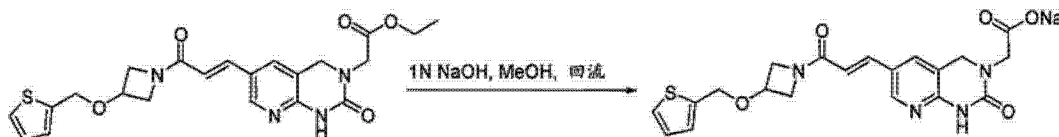


[1073] 将 3-(噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (243mg, 1.18mmol)、EDCI (227mg, 1.18mmol)、HOBT (160mg, 0.6mmol) 和二异丙基乙基胺 (340 μL, 1.97mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)丙烯酸盐酸盐 (270mg, 0.79mmol) 的二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2 天然后在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (40mL) 之间进行分配。将水层分离并依次用乙酸乙酯 (2×30mL) 和二氯甲烷 (2×30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×40mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (10 : 0 至 98 : 2) 作为洗脱剂。得到灰白色固体状标题化合物 (215mg, 60%)。

[1074] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.09–7.04 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.77–4.72 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.53–4.43 (m, 2H), 4.31–4.17 (m, 6H), 4.08–4.03 (m, 1H), 1.35 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1075] 步骤6: (E)-2-(2-氧代-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸钠

[1076]



[1077] 将氢氧化钠溶液 (1N, 438 μL , 0.44mmol) 在室温下加入到 (E)-2-(2-氧代-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸乙酯 (100mg, 0.22mmol) 的甲醇 (5mL) 悬浮液中。将反应混合物回流 15 分钟然后倒入冷水中。将形成的沉淀过滤并用乙醚洗涤。得到白色固体状标题产物 (53.5mg, 54%)。

[1078] LCMS (ESI-APCI) m/z 429.1 ($M+H$) $^+$ (酸的形式)

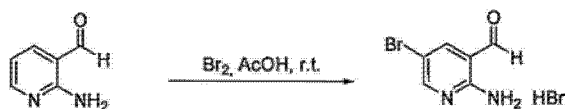
[1079] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ (ppm) : 9.66 (br s, NH), 8.27 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.11 (m, 1H), 7.05–7.02 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.48–4.43 (m, 2H), 4.18–4.05 (m, 2H), 3.74–3.70 (m, 1H), 3.53 (s, 2H)。

[1080] 实施例 44

[1081] (E)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮 (E44)

[1082] 步骤1: 2-氨基-5-溴烟醛氢溴酸盐

[1083]

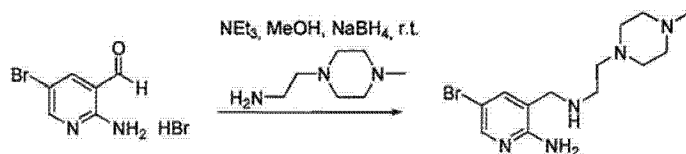


[1084] 将溴 (1.05mL, 20.0mmol) 的乙酸 (20mL) 溶液在室温下加入到 2-氨基-3-吡啶甲醛 (2.5g, 20mmol) 的乙酸 (50mL) 溶液中。然后将反应混合物搅拌过夜。将形成的沉淀过滤并用乙醚洗涤得到白色固体状标题化合物 (4.66g, 80%)。

[1085] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ (ppm) : 9.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (br s, NH_2)。

[1086] 步骤2: 5-溴-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基氨基)甲基)吡啶-2-胺

[1087]



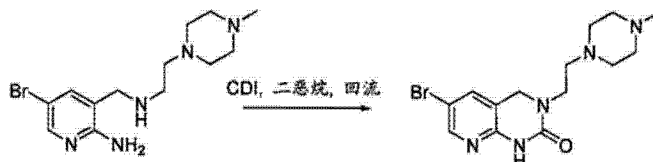
[1088] 将三乙胺 (1.0mL, 7.09mmol) 在室温下加入到 2-氨基-5-溴烟醛氢溴酸盐 (1.0g,

3.54mmol) 的甲醇 (24mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 10 分钟然后加入 2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙胺 (558mg, 3.90mmol)。然后将反应混合物搅拌过夜并冷却至 0° C。在 0° C 下分批加入硼氢化钠 (201mg, 5.32mmol)，然后将反应混合物升温至室温并搅拌 4 小时。浓缩至干后，将残余物通过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 (10 : 0 : 0.1 至 9 : 1 : 0.1) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (560mg, 48%)。

[1089] LCMS(ESI-APCI)m/z 328.1-330.1 (M+H)⁺

[1090] 步骤 3 : 6-溴-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基)-3,4-二氢吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2(1H)-酮

[1091]

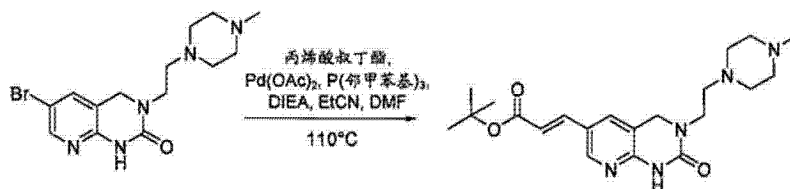


[1092] 将 CDI (815mg, 5.0mmol) 加入到 5-溴-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基氨基) 甲基) 吡啶-2-胺 (550mg, 1.67mmol) 的二恶烷 (13mL) 溶液中。将反应混合物在回流下搅拌过夜。浓缩至干后，将残余物通过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 (10 : 0 : 0.1 至 9 : 1 : 0.1) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题产物 (430mg, 72%)。

[1093] LCMS(ESI-APCI)m/z 354.1-356.1 (M+H)⁺

[1094] 步骤 4 : (E)-3-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-6-基) 丙烯酸叔丁酯

[1095]



[1096] 将丙烯酸叔丁酯 (830 μL, 5.64mmol)、二异丙基乙基胺 (500 μL, 2.82mmol) 和 P(邻甲苯基)₃ (86mg, 0.28mmol) 依次加入到 6-溴-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基)-3,4-二氢吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2(1H)-酮 (500mg, 1.41mmol) 在丙腈 (6mL) 和二甲基甲酰胺 (2mL) 中的悬浮液中。将形成的混合物用氩气净化然后加入乙酸钯 (32mg, 0.14mmol)。然后将混合物再次用氩气净化并回流过夜。将反应混合物用硅藻土过滤并用乙酸乙酯 (100mL) 和二氯甲烷 (100mL) 洗涤。将滤液浓缩至干并将残余物溶于二氯甲烷 (100mL)。将形成的溶液用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 × 100mL)，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷 / 甲醇 / 氨 (1 : 0 : 0.1 至 98 : 2 : 0.1) 作为洗脱剂。得到棕色固体状标题化合物 (83mg, 15%)。

[1097] LCMS(ESI-APCI)m/z 402.3 (M+H)⁺

[1098] 步骤 5 : (E)-3-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-6-基) 丙烯酸盐酸盐

[1099]

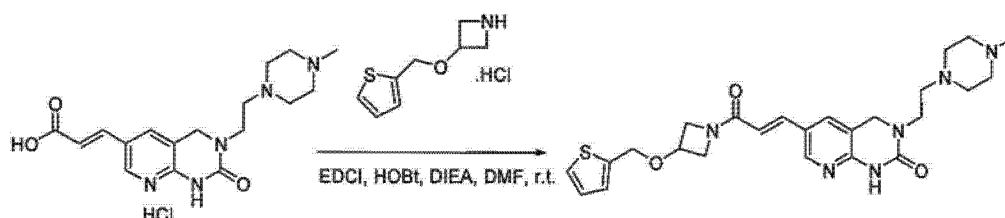


[1100] 将三氟乙酸 (2mL) 加入到 (E)-3-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)丙烯酸叔丁酯 (1.1g, 3.76mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时然后浓缩至干。将得到的残余物溶于盐酸的二恶烷溶液 (4N, 10mL)。在室温下搅拌 10 分钟后, 滤除沉淀并用乙醚洗涤得到浅黄色固体状标题产物 (90mg, 定量的)。

[1101] LCMS (ESI-APCI) m/z 346.2 (M+H)⁺

[1102] 步骤 6: (E)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[1103]



[1104] 将 3-(噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (38mg, 0.18mmol)、EDCI (35mg, 0.18mmol)、HOBT (26mg, 0.18mmol) 和二异丙基乙基胺 (54 μ L, 0.31mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)丙烯酸盐酸盐 (54mg, 0.12mmol) 的二甲基甲酰胺 (6mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2 天然后通过加入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 50mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 50mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇/氨 (1:0:0.1 至 9:1:0.1) 作为洗脱剂。将化合物在乙醚和戊烷中研磨数次并用丙酮重结晶后, 得到灰白色固体状标题化合物 (2mg, 3%)。

[1105] LCMS (ESI-APCI) m/z 497.3 (M+H)⁺

[1106] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 8.28 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.49-4.47 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.34 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.58 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.68-2.46 (m, 8H), 1.65 (s, 3H)。

[1107] 实施例 45

[1108] (E)-3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (E45)

[1109] 步骤 1: (E)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸叔丁酯

[1110]

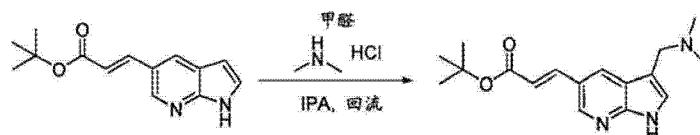


[1111] 将丙烯酸叔丁酯 (5.9mL, 40.6mmol)、二异丙基乙基胺 (3.5mL, 20.3mmol) 和 P(邻甲苯基)₃ (618mg, 2.0mmol) 依次加入到 5-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (2.0g, 10.15mmol) 在丙腈 (40mL) 和二甲基甲酰胺 (10mL) 中的悬浮液中。将形成的混合物用氩气净化, 然后加入乙酸钡 (227mg, 1.0mmol)。然后将混合物再次用氩气净化并回流过夜。将反应混合物用硅藻土过滤。将滤液浓缩至干并将残余物溶于乙酸乙酯 (3×100mL)。将有机层用饱和氯化钠溶液 (3×50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 乙酸乙酯 (1 : 0 至 7 : 3) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (465mg, 28%)

[1112] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 10.39(s, 1H, NH), 8.49(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.75(d, J = 16Hz, 1H), 7.38(d, J = 1.6Hz, 1H), 6.54(d, J = 2.8Hz, 1H), 6.45(d, J = 16Hz, 1H), 1.55(s, 9H)。

[1113] 步骤 2 : (E)-3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 丙烯酸叔丁酯

[1114]



[1115] 将甲醛 (37%的水溶液, 219 μL, 2.92mmol) 和二甲基胺盐酸盐 (237mg, 2.92mmol) 在室温下加入到 (E)-3-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 丙烯酸叔丁酯 (420mg, 1.72mmol) 的异丙醇 (42mL) 溶液中。将反应混合物在回流下搅拌过夜。由于 LCMS 检测显示仍有原料存在, 因此再加入甲醛 (25 μL) 和二甲基胺盐酸盐 (28mg)。将反应混合物在回流下继续搅拌 4 小时然后浓缩至干。将残余物溶于碳酸钾水溶液 (3N, 100mL) 并将溶液用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠溶液 (50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将粗产物在戊烷中研磨得到白色固体状标题化合物 (242mg, 46%)。

[1116] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.75(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.65(d, J = 16Hz, 1H), 6.37(d, J = 16Hz, 1H), 3.54(s, 2H), 2.21(s, 6H), 1.06(s, 9H)。

[1117] 步骤 3 : (E)-3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 丙烯酸盐酸盐

[1118]

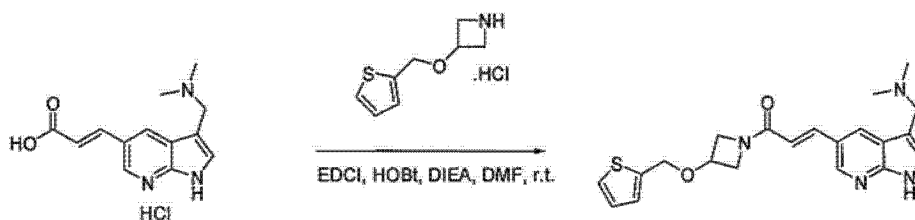


[1119] 将三氟乙酸 (2mL) 加入到 (E)-3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 丙烯酸叔丁酯 (120mg, 0.39mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟然后浓缩至干。将得到的残余物溶于盐酸的二恶烷溶液 (4N, 2mL)。在室温下搅拌 10 分钟后, 滤出沉淀并用乙醚洗涤得到浅黄色固体状标题产物 (112mg, 定量)

的)。

[1120] 步骤4:(E)-3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-1-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

[1121]



[1122] 将3-(噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐(61mg, 0.30mmol)、EDCI(71.5mg, 0.37mmol)、HOBT(52mg, 0.37mmol)和二异丙基乙基胺(110 μ L, 0.62mmol)在室温下依次加入到(E)-3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)丙烯酸盐酸盐(70mg, 0.25mmol)的二甲基甲酰胺(10mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后在乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)之间进行分配。将水层分离,用氢氧化钠水溶液(2N)碱化至pH 12并用乙酸乙酯(2 $\times$ 50mL)萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(3 $\times$ 50mL),用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇/氨(1:0:0.1至9:1:0.1)作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物(10mg, 10%)。

[1123] LCMS(ESI-APCI)m/z 397.2(M+H)⁺

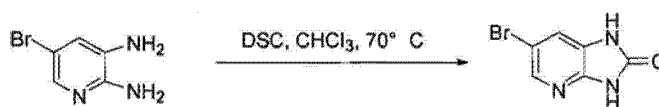
[1124] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 11.69(s, NH), 8.51(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.56(d, J = 15.6Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 7.03-7.01(m, 1H), 6.74(d, J = 15.6Hz, 1H), 4.67(s, 2H), 4.53-4.43(m, 2H), 4.17-4.10(m, 2H), 3.75-3.56(m, 1H), 3.56(s, 2H), 2.16(s, 6H)。

[1125] 实施例 46

[1126] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮(E46)

[1127] 步骤1:6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[1128]



[1129] 将DSC(4.4g, 17.54mmol)在室温下加入到5-溴吡啶-2,3-二胺(3.0g, 15.95mmol)的氯仿(150mL)悬浮液中。然后将反应混合物加热至70°C并搅拌过夜。浓缩至干后,将得到的棕色固体在石油醚/乙酸乙酯混合物(6:4, 300mL)中研磨并依次用水(100mL)和乙醚(100mL)洗涤。分离得到棕色固体状标题产物(2.7g, 81%)。

[1130] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 11.53(s, 1H, NH), 11.04(s, 1H, NH), 7.95(d, J = 2Hz, 1H), 7.41(d, J = 2Hz, 1H)。

[1131] 步骤2:(E)-3-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]噻啶-6-基)丙烯酸叔丁酯

[1132]



[1133] 将丙烯酸叔丁酯 (2.74mL, 18.6mmol)、二异丙基乙基胺 (1.6mL, 9.8mmol) 和 $P(\text{邻甲苯基})_3$ (272mg, 0.89mmol) 在室温下依次加入到 6-溴-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮 (1.0g, 4.67mmol) 在丙腈 (27mL) 和二甲基甲酰胺 (7mL) 中的悬浮液中。将形成的混合物用氩气净化然后加入乙酸钡 (100mg, 0.44mmol)。然后将混合物再次用氩气净化并回流过夜。将反应混合物用硅藻土过滤并将滤液浓缩至干。将残余物在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (2×30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物在乙醚中研磨得到棕色固体状标题产物 (667mg, 56%)。

[1134] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm): 11.55(s, 1H, NH), 11.05(s, 1H, NH), 8.14(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.56(d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 6.51(d, $J = 14\text{Hz}$, 1H), 1.49(s, 9H)。

[1135] 步骤 3: (E)-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙烯酸盐酸盐

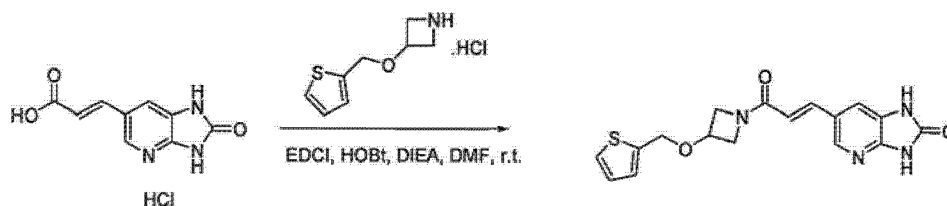
[1136]



[1137] 将三氟乙酸 (2mL) 在室温下加入到 (E)-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙烯酸叔丁酯 (400mg, 1.54mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 悬浮液中。将反应混合物搅拌 1 小时然后浓缩至干。将得到的残余物悬浮在 4N 盐酸的二恶烷溶液 (2mL) 中。在室温下搅拌 10 分钟后, 滤出沉淀并用乙醚洗涤得到浅黄色固体状标题产物 (381mg, 定量的)。

[1138] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ (ppm): 11.58(br s, NH), 11.06(s, NH), 8.14(s, 1H), 7.60(d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 7.58(s, 1H), 6.51(d, $J = 16\text{Hz}$, 1H)。步骤 4: (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-基甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮

[1139]



[1140] 将 3-(噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (127mg, 0.62mmol)、EDCI (120mg, 0.62mmol)、HOBT (86mg, 0.62mmol) 和二异丙基乙基胺 (180 μL , 1.03mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.41mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜, 然后在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (30mL) 之间进行分配。将水层分离并依次用乙酸乙酯 (2×20mL) 和二氯甲烷 (2×20mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3×30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (98:2 至 93:7) 作为洗脱剂。将残余物在戊烷中研磨得到浅橙色固体状标题产物 (21mg, 14%)。

[1141] LCMS(ESI-APCI) m/z 357.1 (M+H)⁺

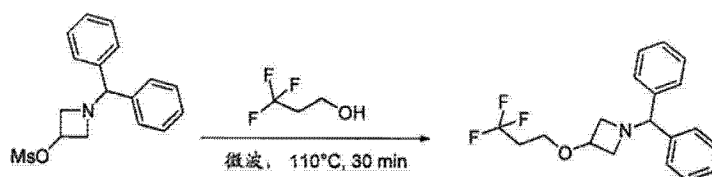
[1142] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 11.54(s, NH), 11.06(s, NH), 8.13(s, 1H), 7.6(s, 1H), 7.57-7.54(m, 1H), 7.44(d, J = 15.6Hz, 1H), 7.13-7.10(m, 1H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.69(d, J = 15.6Hz, 1H), 4.67(s, 2H), 4.48-4.45(m, 2H), 4.13-4.08(m, 2H), 3.75-3.70(m, 1H)。

[1143] 实施例 47

[1144] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(3,3,3-三氟丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E47)

[1145] 步骤 1: 1-二苯甲基-3-(3,3,3-三氟丙氧基)氮杂环丁烷

[1146]

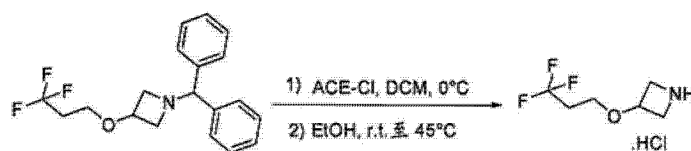


[1147] 将 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (500mg, 1.57mmol) 的三氟乙醇 (3.5mL, 30.7mmol) 溶液在微波下在 110°C 搅拌 30 分钟。将反应混合物通过加入二氯甲烷 (100mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (25mL) 进行稀释。将水层分离并用二氯甲烷萃取 (2×10mL)。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯 (90 : 10) 作为洗脱剂。得到浅黄色树脂状标题化合物 (170mg, 32%)。

[1148] LCMS(ESI-APCI) m/z 336.1 (M+H)⁺

[1149] 步骤 2: 3-(3,3,3-三氟丙氧基)氮杂环丁烷盐酸盐

[1150]

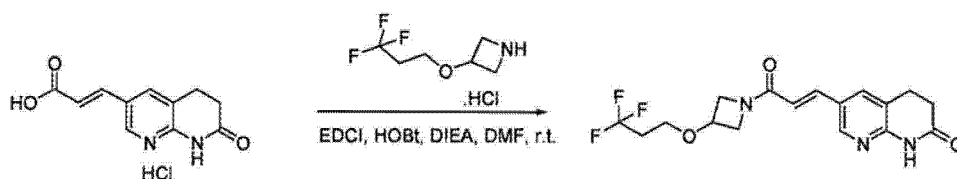


[1151] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (136 μ L, 1.25mmol) 在 0°C 下加入到 1-二苯甲基-3-(3,3,3-三氟丙氧基)-氮杂环丁烷 (400mg, 1.19mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 1 小时。加入乙醇 (10mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 45°C 搅拌 2 小时。浓缩至干后, 将粗品混合物在石油醚 (2×20mL) 中研磨得到黄色油 (245mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1152] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 9.25(s, NH₂), 4.43-4.40(m, 1H), 4.13-4.09(m, 2H), 3.80-3.77(m, 2H), 3.61(t, J = 6.4Hz, 2H), 2.65-2.55(m, 2H)。

[1153] 步骤 3: (E)-6-(3-氧代-3-(3-(3,3,3-三氟丙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1154]



[1155] 将 3-(3,3,3-三氟丙氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (194mg, 0.94mmol)、EDCI (181mg, 0.94mmol)、HOBT (128mg, 0.94mmol) 和二异丙基乙基胺 (274 μ L, 1.57mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (160mg, 0.63mmol) 的二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 30mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (3 $\times$ 30mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (98 : 2) 作为洗脱剂。最后将残余物从甲醇中沉淀得到白色固体状标题产物 (90mg, 39%)。

[1156] LCMS(ESI-APCI) m/z 370.1 (M+H)⁺

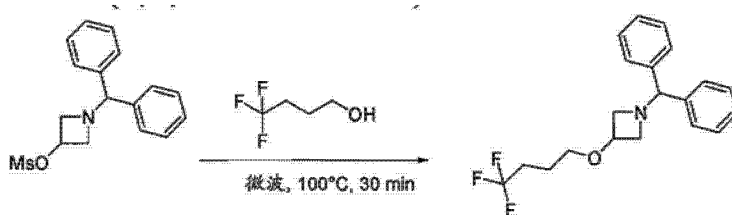
[1157] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ (ppm) : 10.68(s, NH), 8.34(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.40(d, J = 15.6Hz, 1H), 6.72(d, J = 15.6Hz, 1H), 4.50-4.38(m, 2H), 4.18-4.07(m, 2H), 3.76-3.72(m, 1H), 3.63-3.59(m, 2H), 2.91(t, J = 7.6Hz, 2H), 2.5(t, J = 7.6Hz, 2H), 2.63-2.51(m, 2H)。在 2.5ppm 的 CH₂ 被 DMSO 部分掩盖。

[1158] 实施例 48

[1159] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(4,4,4-三氟丁氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E48)

[1160] 步骤 1 : 1-二苯甲基-3-(4,4,4-三氟丁氧基)-氮杂环丁烷

[1161]

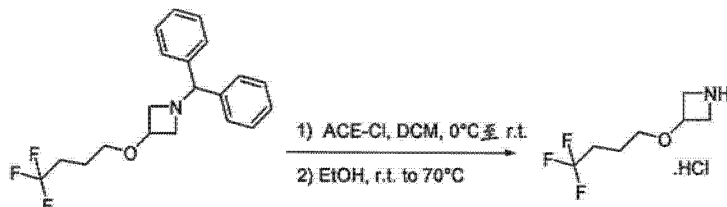


[1162] 将 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (247mg, 0.78mmol) 的三氟丙醇 (1g, 7.8mmol) 悬浮液置于微波照射 (100W) 下并于 100° C 加热 30 分钟。将反应混合物通过加入二氯甲烷 (50mL) 和水 (30mL) 进行稀释。将两相分离并将水相用二氯甲烷 (2 $\times$ 20mL) 萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (8 : 2) 作为洗脱剂。分离得到黄色油状标题产物 (191mg, 33%)。

[1163] LCMS(ESI-APCI) m/z 350.2 (M+H)⁺

[1164] 步骤 2 : 3-(4,4,4-三氟丁氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[1165]



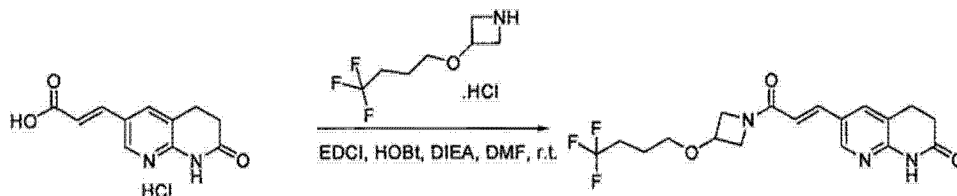
[1166] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (65 μ L, 0.60mmol) 在 0° C 下加入到 1-二苯甲基-3-(4,4,4-三氟丁氧基)-氮杂环丁烷 (200mg, 0.57mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时 30 分钟。然后加入乙醇 (5mL) 并将混合物在 0° C 下继续搅拌 2 小时, 然后于 70° C 搅拌 2 小时。将反应混合物真空浓缩并将残余物在石油醚 (2 $\times$ 20mL)

中研磨得到无色油 (130mg, 定量的), 其不经进一步纯化直接使用。

[1167] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 9.14 (br s, NH_2), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 2H)。

[1168] 步骤3 : (E)-6-(3-氧代-3-(3-(4,4,4-三氟丁氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1169]



[1170] 将 3-(4,4,4-三氟丁氧基)-氮杂环丁烷 (129mg, 0.59mmol)、EDCI (113mg, 0.59mmol)、HOBT (80mg, 0.59mmol) 和二异丙基乙基胺 (170 μL , 0.97mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.039mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后用乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$ 50mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3 $\times$ 100mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (95 : 5 至 9 : 1) 作为洗脱剂。最后将残余物在乙醚中研磨得到浅黄色固体状标题化合物 (52.5mg, 35%)。

[1171] LCMS (ESI-APCI) m/z 384.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

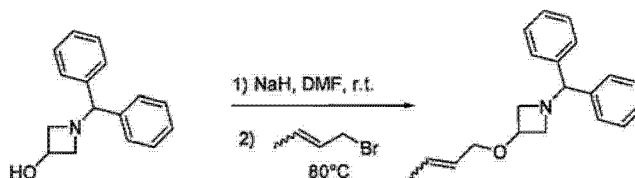
[1172] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ (ppm) : 10.68 (s, NH), 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.4 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.33 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.5 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.79-1.24 (m, 2H)。在 2.5ppm 的 CH_2 被 DMSO 部分掩盖。

[1173] 实施例 49 和 50

[1174] 6-((E)-3-(3-((E)-丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E49) 和 6-((E)-3-(3-((Z)-丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E50)

[1175] 步骤1 : 1-二苯甲基-3-(丁-2-烯基氧基)-氮杂环丁烷

[1176]



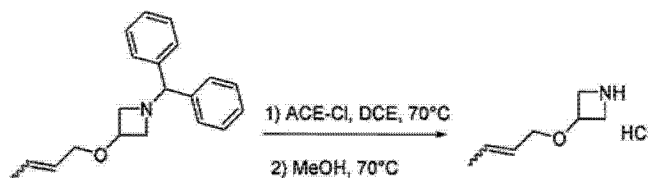
[1177] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 160mg, 4.17mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.09mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入巴豆基溴 (430 μL , 4.17mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。将反应混合物在 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜然后冷却至室温。然后将混合物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (50mL) 之间进行分配。将水层分离并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 100mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化

钠溶液 (3×100mL) 洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷 / 甲醇 (1 : 0 至 98 : 2) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (292mg, 74%, 2 种异构体的混合物)。

[1178] LCMS (ESI-APCI) m/z 294. 2 (M+H)⁺

[1179] 步骤 2 : 3-(丁-2-烯基氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[1180]

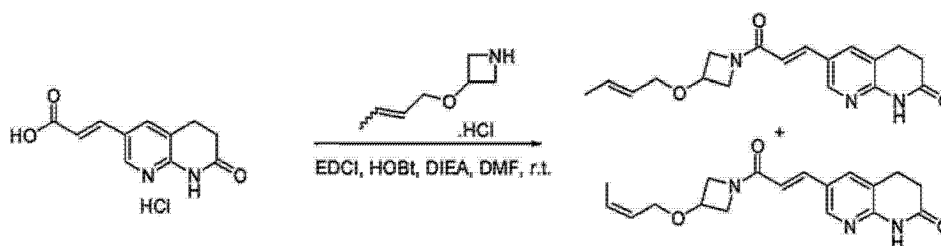


[1181] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (140 μ L, 1.28mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-(丁-2-烯基氧基)-氮杂环丁烷 (290mg, 0.98mmol) 的二氯乙烷 (5mL) 溶液中。然后将反应混合物加热至 70° C 并搅拌 1 小时。冷却至室温,加入甲醇 (5mL) 并将反应混合物在 70° C 继续搅拌 1 小时。浓缩至干后,将粗品混合物在戊烷 (2×15mL) 中研磨得到黄色固体 (161mg, 定量的), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1182] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 9.77 和 9.57 (br s, NH₂), 5.77-5.69 (m, 1H), 5.51-5.46 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.98 (d, J = 6.2Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.2Hz, 3H)。

[1183] 步骤 3 : 6-((E)-3-(3-((E)-丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮和 6-((E)-3-(3-((Z)-丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1184]



[1185] 将 3-(丁-2-烯基氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (129mg, 0.79mmol)、EDCI (151mg, 0.79mmol)、HOBT (106mg, 0.79mmol) 和二异丙基乙基胺 (230 μ L, 1.31mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (134mg, 0.52mmol) 的二甲基甲酰胺 (13mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (50mL) 和饱和水溶液 (50mL) 进行稀释。将水层依次用乙酸乙酯 (3×50mL) 和二氯甲烷 (3×50mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3×50mL) 洗涤,用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷 / 甲醇 (1 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂。最后将 2 种异构体通过制备型 HPLC 纯化得到反式异构体 (45mg, 26%) 和顺式异构体 (14mg, 8%)。

[1186] 反式异构体 :

[1187] LCMS (ESI-APCI) m/z 328. 2 (M+H)⁺

[1188] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H),

7.58(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.41(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 5.81-5.72(m, 1H), 5.62-5.56(m, 1H), 4.46-4.36(m, 2H), 4.30-4.25(m, 1H), 4.18-4.15(m, 1H), 4.03-3.99(m, 1H), 3.91(d, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.02(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.70(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.74(d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H)。

[1189] 顺式异构体：

[1190] LCMS(ESI-APCI) m/z 328.2(M+H)⁺

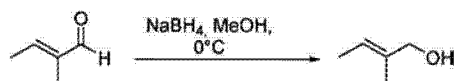
[1191] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.33(s, 2H), 7.63(s, 1H), 7.58(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.42(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 5.76-5.71(m, 1H), 5.58-5.54(m, 1H), 4.45-4.38(m, 2H), 4.32-4.27(m, 1H), 4.21-4.17(m, 1H), 4.06-4.03(m, 3H), 3.00(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.70(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.69(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1192] 实施例 51

[1193] 6-((E)-3-(3-((E)-2-甲基丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮(E51)

[1194] 步骤 1 : (E)-2-甲基丁-2-烯-1-醇

[1195]

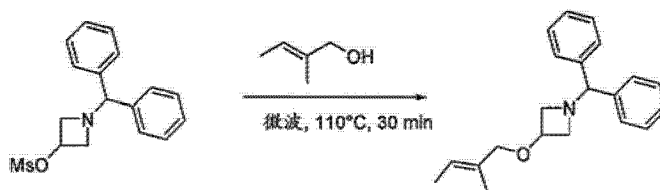


[1196] 将硼氢化钠 (1.08g, 28.5mmol) 在 0° C 下加入到反式-2-甲基-2-丁烯醛 (2.0g, 23.8mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 1 小时然后通过加入水 (10mL) 和乙酸乙酯 (15mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (2×25mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并小心地浓缩至干 (挥发性化合物)。得到无色油状标题化合物 (1.2g, 60%)。

[1197] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 5.46-5.42(m, 1H), 3.42(s, 2H), 1.87(s, OH), 1.62(s, 3H), 1.57(d, $J = 2\text{Hz}$, 3H)。

[1198] 步骤 2 : (E)-1-二苯甲基-3-(2-甲基丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷

[1199]

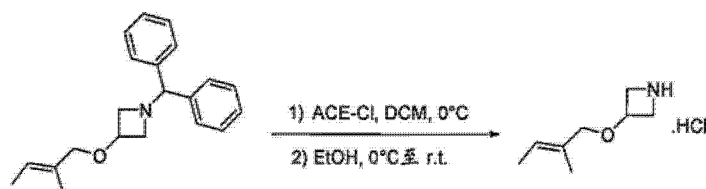


[1200] 将 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (447mg, 1.41mmol) 在 (E)-2-甲基丁-2-烯-1-醇 (1.2g, 14.1mmol) 中的溶液在微波下于 110° C 搅拌 30 分钟。浓缩至干后, 将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (9 : 1) 作为洗脱剂。得到无色油状标题化合物 (290mg, 67%)。

[1201] LCMS(ESI-APCI) m/z 308.2(M+H)⁺

[1202] 步骤 3 : (E)-3-(2-甲基丁-2-烯基氧基)氮杂环丁烷盐酸盐

[1203]

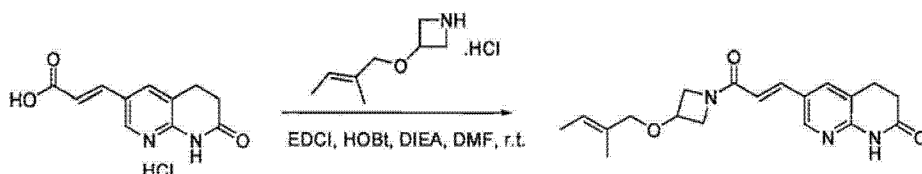


[1204] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (107 μ L, 1.0mmol) 在 0 ° C 下加入到 (E)-1-(2-甲基丁-2-烯基氧基) 氮杂环丁烷 (290mg, 0.941mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2 小时。然后加入乙醇 (10mL) 并将反应混合物在 0 ° C 下继续搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌 16 小时。浓缩至干后, 将粗品混合物在戊烷 (5mL) 和石油醚 (5mL) 中研磨得到无色油 (211mg, 定量的)。

[1205] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 9.87 (br s, NH_2), 9.55 (br s, NH_2), 5.52-5.45 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 4.02-4.0 (m, 2H), 3.8 (s, 2H), 1.63-1.60 (m, 6H)。

[1206] 步骤 4 : 6-((E)-3-(3-((E)-2-甲基丁-2-烯基氧基) 氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1207]



[1208] 将 (E)-3-(2-甲基丁-2-烯基氧基) 氮杂环丁烷盐酸盐 (168mg, 0.94mmol)、EDCI (182mg, 0.94mmol)、HOBT (132mg, 0.94mmol) 和二异丙基乙基胺 (276 μ L, 1.58mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (161mg, 0.63mmol) 的二甲基甲酰胺 (12mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 40mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3 $\times$ 50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2) 作为洗脱剂。在乙醚、石油醚和甲醇中研磨后, 得到白色固体状标题化合物 (46mg, 21%)。

[1209] LCMS (ESI-APCI) 342. 2m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺

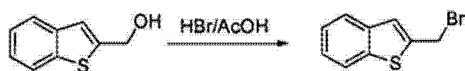
[1210] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ (ppm) : 10.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (d, J = 16Hz, 1H), 6.74 (d, J = 16Hz, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.94 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.5 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.63 (d, J = 8Hz, 3H)。在 2.5ppm 的 CH_2 被 DMSO 部分掩盖。

[1211] 实施例 52

[1212] (E)-6-(3-(3-(苯并[b]噻吩-2-基甲氧基) 氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E52)

[1213] 步骤 1 : 2-(溴甲基) 苯并 [b] 噻吩

[1214]



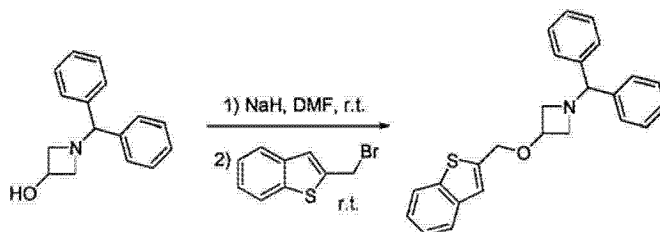
[1215] 将 HBr 的乙酸溶液 (6mL) 在室温下加入到苯并 [b] 噻吩-2-基甲醇 (1g, 6.1mmol)

的二氯甲烷 (6mL) 悬浮液中。将反应混合物搅拌 3 小时然后通过加入氯仿 (20mL) 进行稀释。将有机相用饱和碳酸氢盐溶液 (20mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥然后浓缩至干。得到黄色油状标题产物 (1.3g, 定量的)。

[1216] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.91 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.53–7.45 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.86 (s, 2H)。

[1217] 步骤 2 : 1-二苯甲基-3-(苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷

[1218]

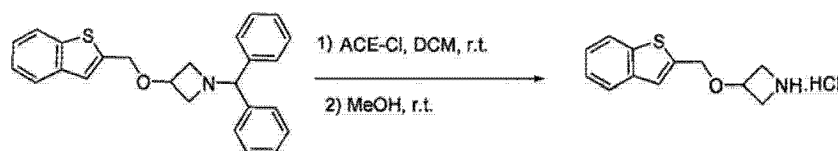


[1219] 将氢化钠 (60% 的油分散液, 243mg, 6.0mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (727mg, 3.0mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入 2-(溴甲基)苯并[b]噻吩 (1.38g, 6mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将反应混合物通过加入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3×50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (9 : 1 至 8 : 2) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (1.04g, 85%)。

[1220] LCMS(ESI-APCI) m/z 386.2 ($M+H$)⁺

[1221] 步骤 3 : 3-(苯并固噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[1222]

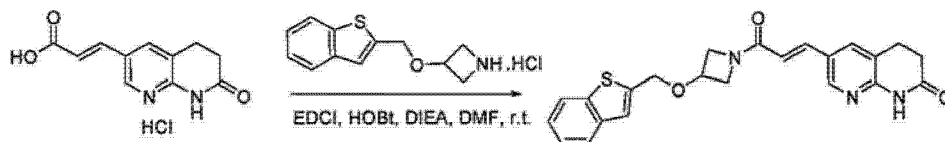


[1223] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (322 μL , 1.1mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-(苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷 (1.04g, 2.7mmol) 的二氯甲烷 (17mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 2 小时。加入甲醇 (17mL) 并将反应混合物继续在室温下搅拌 16 小时。然后将反应混合物浓缩至干并将残余物在石油醚 (20mL) 中研磨得到黄色固体状标题化合物 (600mg, 90%)。

[1224] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ (ppm) : 8.92 (br s, NH), 8.77 (br s, NH), 7.97–7.95 (m, 1H), 7.85–7.83 (m, 1H), 7.39–7.35 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.53–4.56 (m, 1H), 4.14–4.09 (m, 2H), 3.88–3.84 (m, 2H)。

[1225] 步骤 4 : (E)-6-(3-(3-(苯并[b]噻吩-2-基甲氧基)-氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1226]



[1227] 将 3-(苯并 [b] 噻吩 -2- 基甲氧基)- 氮杂环丁烷盐酸盐 (136mg, 0.76mmol)、EDCI (146mg, 0.76mmol)、HOBt (103mg, 0.76mmol) 和二异丙基乙基胺 (222 μ L, 1.27mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7- 氧代 -5,6,7,8- 四氢 -1,8- 二氮杂萘 -3- 基)- 丙烯酸盐酸盐 (130mg, 0.51mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 3 天。然后将反应混合物通过加入乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 进行稀释。将水相用乙酸乙酯 (3 $\times$ 100mL) 和二氯甲烷 (3 $\times$ 100mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3 $\times$ 50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (1 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂。在丙酮和甲醇中研磨后, 得到白色固体状标题化合物 (112mg, 45%)。

[1228] LCMS (ESI-APCI) m/z 420.2 (M+H)⁺

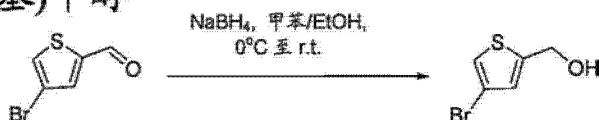
[1229] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.71 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 2.99 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.6Hz, 2H)。

[1230] 实施例 53

[1231] (E)-6-(3-(3-((4- 溴噻吩 -2- 基) 甲氧基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3- 氧代丙 -1- 烯基)-3,4- 二氢 -1,8- 二氮杂萘 -2(1H)- 酮 (E53)

[1232]

步骤 1: 4-溴噻吩-2-基) 甲醇

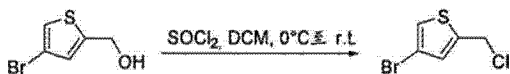


[1233] 将硼氢化钠 (594mg, 15.7mmol) 在 0° C 下加入到 2- 溴噻吩甲醛 (2.5g, 13mmol) 在甲苯 / 乙醇混合物 (16mL, 1 : 1) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后在水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 之间进行分配。将水相分离并用乙酸乙酯 (2 $\times$ 30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (2 $\times$ 20mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (7 : 3) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (2.47g, 98%)。

[1234] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 7.21 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6Hz, 2H)。

[1235] 步骤 2 : 4- 溴 -2-(氯甲基) 噻吩

[1236]

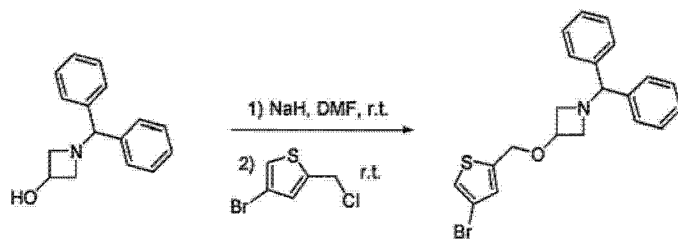


[1237] 将亚磺酰氯 (1.12mL, 15.3mmol) 在 0° C 下加入到 4- 溴噻吩 -2- 基) 甲醇 (2.47g, 12.8mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。然后将反应混合物通过加入水 (20mL) 和二氯甲烷 (20mL) 进行稀释。将水相分离并将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到黄色油状标题产物 (2.57g, 95%), 将其不经进一步纯化直接使用。

[1238] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 7.20 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.72 (s, 2H)。

[1239] 步骤 3 : 1- 二苯甲基 -3-((4- 溴噻吩 -2- 基) 甲氧基) - 氮杂环丁烷

[1240]

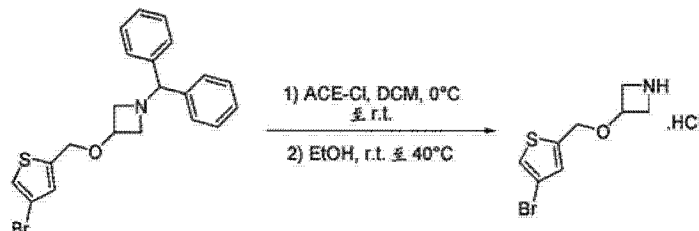


[1241] 将氢化钠 (60 % 的油分散液, 167mg, 4.18mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.09mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入 4-溴-2-(氯甲基)噻吩 (884mg, 4.18mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3×30mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (95 : 5) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (793mg, 92%)。

[1242] LCMS (ESI-APCI) m/z 414.1 ; 416.1 (M+H)⁺

[1243] 步骤 4 : 3-((4-溴噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[1244]

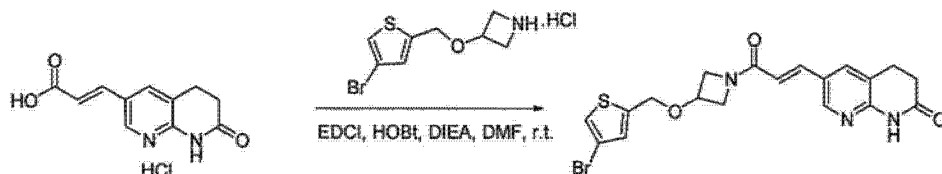


[1245] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (218 μL, 2.0mmol) 加入到 1-二苯甲基-3-((4-溴噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷 (793mg, 1.91mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后在室温下继续搅拌 1 小时。然后加入乙醇 (10mL) 并将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后, 将粗品混合物在二氯甲烷 / 乙醚混合物中沉淀得到白色固体 (417mg, 77%), 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1246] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ (ppm) : 8.81 (br s, NH₂), 7.72 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H)

[1247] 步骤 5 : (E)-6-(3-(3-((4-溴噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1248]



[1249] 将 3-((4-溴噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (168mg, 0.59mmol)、EDCI (113mg, 0.59mmol)、HOBT (82mg, 0.59mmol) 和二异丙基乙基胺 (171 μL, 1.00mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.39mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水相分离并用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将

合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3×40mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物在乙醚中研磨得到浅黄色固体 (109mg,62%)。

[1250] LCMS (ESI-APCI) m/z 448.1 ;450.0 (M+H)⁺

[1251] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) :8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.00 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6Hz, 2H)。

[1252] 实施例 54

[1253] (E)-6-(3-(3-((4-氯噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E54)

[1254] 步骤 1 : (4-氯噻吩-2-基) 甲醇

[1255]



[1256] 将氢化铝锂 (117mg, 3.08mmol) 在 0° C 下加入到 2-氯噻吩甲酸 (500mg, 3.08mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后通过加入水 (10mL) 和氢氧化钠水溶液 (1N, 10mL) 进行稀释。将水溶液用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯 (9 : 1) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (330mg, 72%)。

[1257] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) :7.05 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.6Hz, 1H), 4.78 (s, 2H)。

[1258] 步骤 2 : 4-氯-2-(氯甲基)噻吩

[1259]

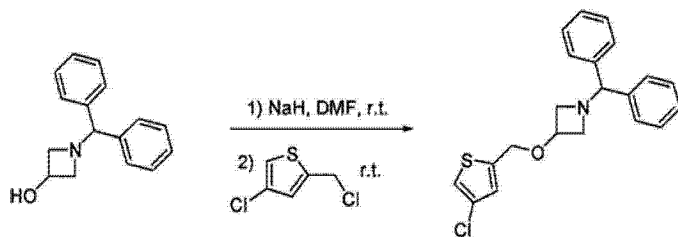


[1260] 将亚磺酰氯 (117 μ L, 1.60mmol) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液在 0° C 下加入到 (4-氯噻吩-2-基) 甲醇 (140mg, 0.94mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟,然后在 40° C 搅拌 30 分钟。将反应混合物通过加入水 (20mL) 和二氯甲烷 (20mL) 进行稀释。将有机相用饱和氯化钠溶液 (20mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。得到橙色油状标题产物 (165mg, 77%) 并将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1261] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) :7.08 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.6Hz, 1H), 4.69 (s, 2H)。

[1262] 步骤 3 : 1-二苯甲基-3-((4-氯噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷

[1263]

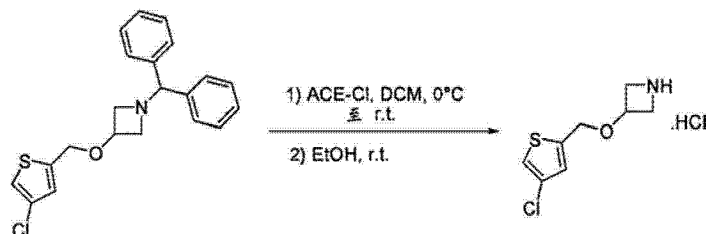


[1264] 将氢化钠 (60 % 的油分散液, 167mg, 4.18mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基-3-氮杂环丁烷-3-醇 (500mg, 2.09mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 30 分钟然后加入 4-氯-2-(氯甲基)噻吩 (884mg, 4.18mmol) 的二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液。然后将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物通过加入乙酸乙酯 (30mL) 和水 (30mL) 进行稀释。将水层分离并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3×30mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (95 : 5) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题产物 (793mg, 92%)。

[1265] LCMS (ESI-APCI) m/z 414.1 ; 416.1 (M+H)⁺

[1266] 步骤 4 : 3-((4-氯噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[1267]

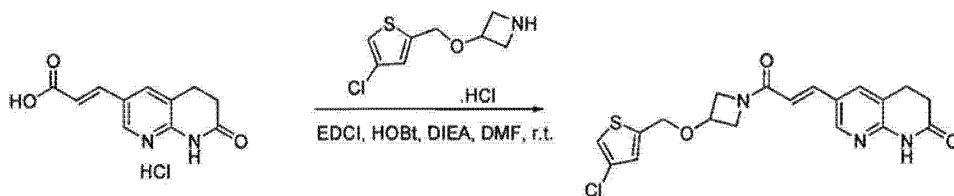


[1268] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (218 μ L, 2.0mmol) 在 0 ° C 下加入到 1-二苯甲基-3-((4-氯噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷 (793mg, 1.91mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将反应混合物在 0 ° C 下搅拌 1 小时, 然后在室温下继续搅拌 1 小时。加入乙醇 (10mL) 并将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后, 将粗品混合物在二氯甲烷/乙醚混合物中沉淀得到白色固体状标题化合物 (417mg, 77%), 将其不经进一步纯化直接使用。

[1269] ¹H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.81 (br s, NH₂), 7.72 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H)。

[1270] 步骤 5 : (E)-6-(3-(3-((4-氯噻吩-2-基)甲氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1271]



[1272] 将 3-((4-氯噻吩-2-基)甲氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (141mg, 0.59mmol)、EDCI (113mg, 0.59mmol)、HOBT (82mg, 0.59mmol) 和二异丙基乙基胺 (171 μ L, 1.00mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (100mg, 0.39mmol) 的二甲基甲酰胺 (6mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水相用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将合并的

有机相用饱和氯化钠溶液 (3×40mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物在乙醚中研磨得到浅黄色固体状标题化合物 (37mg, 23%)。

[1273] LCMS (ESI-APCI) m/z 404.1 (M+H)⁺

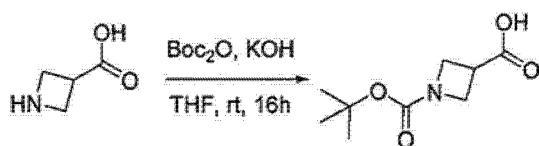
[1274] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.4Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 2.99 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.7 (m, J = 7.2Hz, 2H)。

[1275] 实施例 55

[1276] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E55)

[1277] 步骤 1: 氮杂环丁烷-1,3-二甲酸单叔丁酯

[1278]

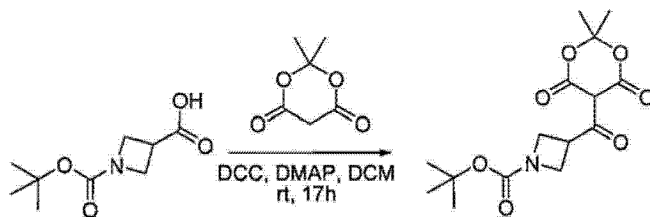


[1279] 将二碳酸二叔丁酯 (2.5g, 11.88mmol) 在室温下加入到搅拌着的 3-氮杂环丁烷甲酸 (1.0g, 9.9mmol) 在 THF/水混合物 (12mL : 2mL) 和 1M KOH (1mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 16 小时然后浓缩至干。将粗产物在 1N NaOH 水溶液 (10mL) 和乙醚 (50mL) 之间进行分配。弃除醚层,将水层用 3M KHSO₄ 水溶液酸化至 pH = 2 并用乙醚 (3×100mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并真空浓缩得到白色固体状标题化合物 (1.4g, 70%)。

[1280] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 12.64 (s, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[1281] 步骤 2: 3-(2,2-二甲基-4,6-二氧化-[1,3]二氧杂环己烷-5-羰基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1282]

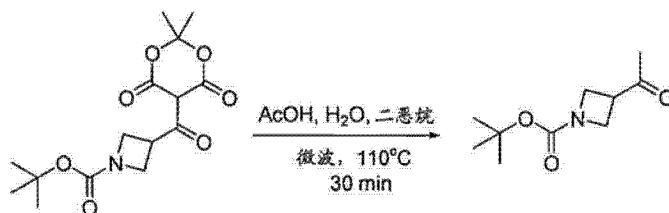


[1283] 将 Meldrum's 酸 (0.85g, 5.97mmol)、DCC (1.22g, 5.97mmol) 和 DMAP (1.45g, 11.94mmol) 在室温下依次加入到氮杂环丁烷-1,3-二甲酸单叔丁酯 (1.2g, 5.97mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入环己烷 (25mL) 进行稀释。然后过滤沉淀的二环己基脒并用乙醚 (100mL) 冲洗。将母液用 DCM (100mL) 稀释并用 1M 的 HCl 水溶液 (2×30mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。在乙醚中研磨后得到白色固体状标题化合物 (1.9g, 100%)。

[1284] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.52-4.48 (m, 1H), 4.25-4.20 (t, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 1H), 1.71 (s, 6H), 1.41 (s, 9H)。

[1285] 步骤 3 :3-乙酰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1286]

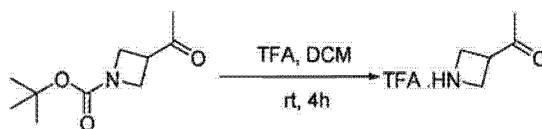


[1287] 将 3-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-[1,3]二氧杂环己烷-5-羰基)-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.0g, 3.05mmol) 在乙酸 (0.5mL)、水 (0.25mL) 和二恶烷 (3mL) 的混合物中的溶液在微波下于 100°C 搅拌 30 分钟。浓缩至干后,将残余物与二氯甲烷 (2×100mL) 共蒸发。得到无色树胶状标题化合物 (600mg, 100%)。

[1288] LCMS(ESI-APCI)m/z 308.2 (M+H)⁺

[1289] 步骤 4 :1-氮杂环丁烷-3-基-乙酮 TFA

[1290]

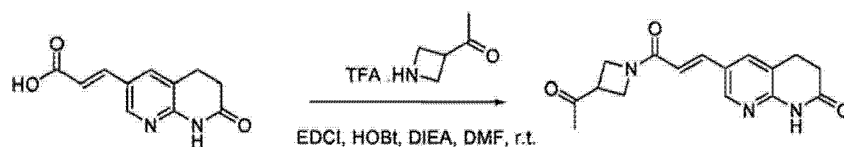


[1291] 将三氟乙酸 (8mL) 加入到 3-乙酰基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (800mg, 4.0mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时然后浓缩至干得到无色树胶状标题产物 (800mg, 100%)。

[1292] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) :4.02-4.06 (m, 4H), 3.75-3.80 (m, 1H), 2.13 (s, 3H)。

[1293] 步骤 5 :6-[3-(3-乙酰基-氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代-丙烯基]-3,4-二氢-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮

[1294]



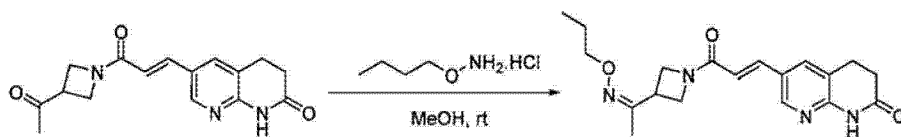
[1295] 将 1-氮杂环丁烷-3-基-乙酮 TFA (700mg, 3.54mmol)、EDCI (676mg, 3.54mmol)、HOBT (477mg, 3.54mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.1mL, 11.8mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (600mg, 2.36mmol) 的二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜。然后将反应混合物通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将有机层弃除并将水层用饱和碳酸钠水溶液碱化至 pH = 12, 然后用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3×50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥然后浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (1 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂, 得到白色固体状标题化合物 (354mg, 50%)。

[1296] LCMS(ESI-APCI)m/z 390.1 (M+H)⁺

[1297] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) : δ (ppm) :10.64 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41-7.37 (d, 1H), 6.72-6.68 (d, 2H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.31-3.51 (m, 1H), 2.89-2.92 (t, 3H), 2.50 (t, 2H), 2.16 (s, 3H)

[1298] 步骤6: 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1299]



[1300] 将 1-(氨基-氧基)-丙烷盐酸盐 (32mg, 0.29mmol) 在室温下加入到 (E)-6-(3-(3-乙酰基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (61.3mg, 0.20mmol) 在甲醇/二氯甲烷混合物 (8 : 2, 3.5mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后, 将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (95 : 5) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (56.0mg, 76%)。

[1301] HPLC 异构体比例 86 : 14, 几何学未指定 (次要异构体具有最短的保留时间)。

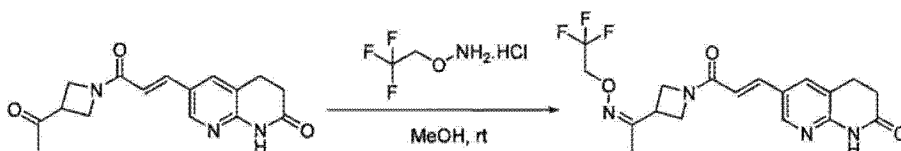
[1302] LCMS (ESI-APCI) m/z 357.2 (M+H)⁺

[1303] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) (2 种异构体的混合物) : δ (ppm) : 10.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.40 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.72 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 2.92 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.96-1.84 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 3H)。在 2.5ppm 的 CH₂ 被 DMSO 部分掩盖。

[1304] 实施例 56

[1305] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(2,2,2-三氟乙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E56)

[1306]



[1307] 将 2,2,2-三氟乙氧基胺盐酸盐 (37mg, 0.24mmol) 加入到 (E)-6-(3-(3-乙酰基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (50mg, 0.16mmol) 的甲醇 (4mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。浓缩至干后将残余物通过加入二氯甲烷 (50mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 进行稀释。将水相用二氯甲烷 (2×40mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (1×20mL), 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (95 : 5) 作为洗脱剂, 得到白色固体状标题化合物 (47mg, 50%)。

[1308] HPLC 异构体比例 90 : 10, 几何学未指定 (次要异构体具有最短的保留时间)。

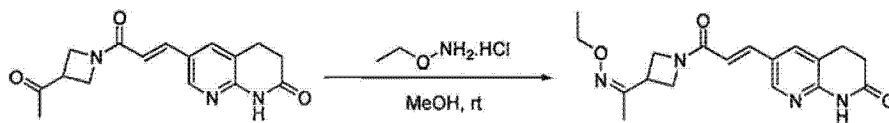
[1309] LCMS (ESI-APCI) m/z 397.1 (M+H)⁺

[1310] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) (2 种异构体的混合物) : δ (ppm) : 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.99 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.04-1.95 (s, 3H)。

[1311] 实施例 57

[1312] 6-((E)-3-(3-((Z)-1-(乙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E57)

[1313]



[1314] 将1-(氨基氧基)乙烷盐酸盐 (23mg, 0.23mmol) 在室温下加入到 (E)-6-(3-(3-乙酰基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (50.0mg, 0.16mmol) 在甲醇/二氯甲烷混合物 (8 : 2, 3.5mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后, 将残余物通过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (95 : 5) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (20mg, 35%)。

[1315] HPLC 异构体比例 87 : 13, 几何学未指定 (次要异构体具有最短的保留时间)。

[1316] LCMS (ESI-APCI) m/z 343.1 (M+H)⁺

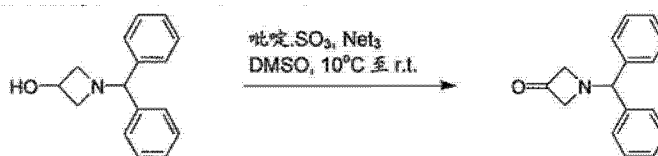
[1317] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) (2 种异构体的混合物): δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.39-3.99 (m, 6H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.93 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.94-1.83 (s, 3H), 1.22-1.15 (m, 3H)。

[1318] 实施例 58

[1319] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-3-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E58)

[1320] 步骤 1: 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮

[1321]

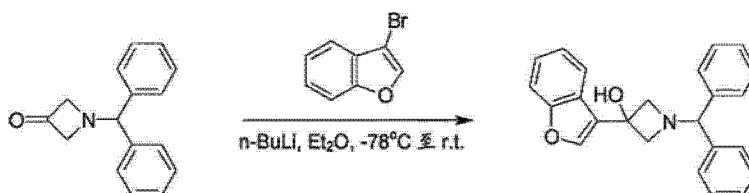


[1322] 将三乙胺 (29.1mL, 209mmol) 和三氧化硫吡啶复合物 (21.3g, 134mmol) 的 DMSO (100mL) 溶液在 10°C 下加入到 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇 (5.0g, 20.9mmol) 的 DMSO (60mL) 溶液中。将形成的混合物在 10°C 搅拌 45 分钟, 然后在室温下搅拌 4 小时, 随后通过倒入碎冰 (~200g) 中终止反应并用乙酸乙酯 (3×200mL) 萃取。将合并的有机层用水 (400mL) 和盐水 (400mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (80 : 20 至 70 : 30) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物 (4.35g, 88%)。

[1323] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 7.50-7.20 (m, 10H), 4.60 (s, 1H), 4.01 (s, 4H)。

[1324] 步骤 2: 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-醇

[1325]



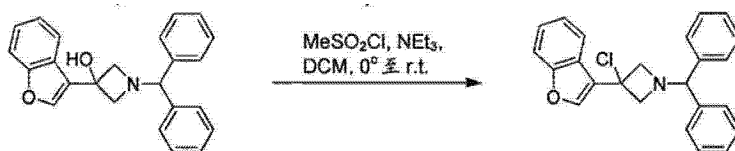
[1326] 将 2.5M 的正丁基锂的己烷溶液 (3.25mL, 8.13mmol) 在 -78°C 下滴加至 3-溴苯并呋喃 (1.0g, 5.08mmol) 的乙醚 (22mL) 溶液中。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 20 分钟然后在相同的温度下滴加 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮 (1.2g, 5.08mmol) 的乙醚 (10mL) 溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 15 分钟, 然后升温至室温并搅拌 2 小时。加入水 (30mL) 并将混合物用乙酸乙酯 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品残余物与以相同的方式从 3-溴苯并呋喃 (500mg, 0.25mmol) 得到的另一批粗品混合物合并。将合并的粗品通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 二氯甲烷 (50 : 50 至 0 : 100) 作为洗脱剂。得到黄色粘稠固体状标题化合物 (761mg, 40%)。

[1327] LCMS(ESI-APCI) m/z 356.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

[1328] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.91(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.66(s, 1H), 7.52-7.13(m, 13H), 4.53(s, 1H), 3.73(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.43(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 2.42(br s, 1H)。

[1329] 步骤 3 : 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-3-基)-3-氯氮杂环丁烷

[1330]



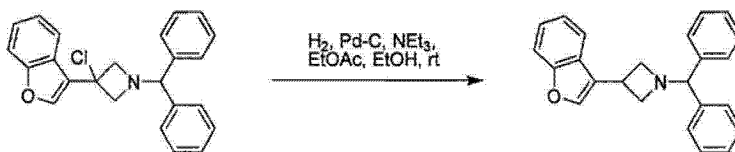
[1331] 向 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-醇 (760mg, 2.14mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三乙胺 (387 μL , 2.78mmol), 然后滴加甲磺酰氯 (216 μL , 2.78mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用水 (50mL) 稀释并用二氯甲烷 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到黄色树胶状标题化合物 (873mg, 109%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1332] LCMS(ESI-APCI) m/z 374.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

[1333] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.77(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65(s, 1H), 7.57-7.17(m, 13H), 4.58(s, 1H), 3.92-3.86(m, 4H)。

[1334] 步骤 4 : 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-3-基)氮杂环丁烷

[1335]



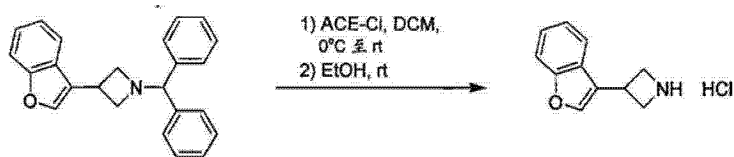
[1336] 将前一步骤得到的 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-3-基)-3-氯氮杂环丁烷 (873mg, $\leq 2.14\text{mmol}$)、三乙胺 (299 μL , 2.14mmol) 和 10% 钯碳 (227mg) 在乙酸乙酯 (15mL) 和乙醇 (15mL) 中的混合物在氢气氛 ($\sim 1\text{atm}$) 下在室温下搅拌 3 天。除去氢气后, 将混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用硅藻土过滤并浓缩。向残余物中加入二氯甲烷 (50mL) 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 洗涤。将水层用二氯甲烷 ($2 \times 50\text{mL}$) 反萃取并将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱用石油醚 / 乙酸乙酯 (100 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂进行纯化, 然后通过制备型 TLC 在反相 C18 上用乙腈 / 水 (90 : 10) 作为洗脱剂进行纯化。得到黄色树胶状标题化合物 (52mg, 7%)。

[1337] LCMS(ESI-APCI) m/z 340.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

[1338] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.68(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.17(m, 14H), 4.45(s, 1H), 3.84-3.76(m, 1H), 3.72-3.68(m, 2H), 3.27-3.23(m, 2H)。

[1339] 步骤 5 : 3-(苯并呋喃 -3- 基) 氮杂环丁烷盐酸盐

[1340]

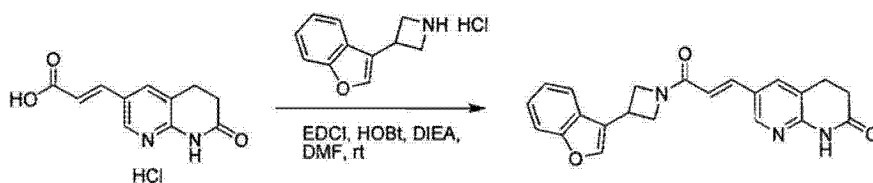


[1341] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (18 μL , 0.16mmol) 在 0°C 下加入到 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃 -3- 基) 氮杂环丁烷 (52mg, 0.15mmol) 的二氯甲烷 (1.5mL) 溶液中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟然后在室温下搅拌 4 小时。补加 1-氯乙基氯甲酸酯 (8 μL , 0.07mmol) 并在室温下继续搅拌 1 小时。加入乙醇 (1.5mL) 并将反应混合物在室温下搅拌 3 天。浓缩至干后, 将粗品混合物在正戊烷 ($2 \times 2\text{mL}$) 中研磨得到粉色固体状标题化合物 (42mg, 130%), 其不经进一步纯化直接使用。

[1342] LCMS(ESI-APCI) m/z 174.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1343] 步骤 6 : (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃 -3- 基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3-氧代丙 -1- 烯基)-3,4-二氢 -1,8-二氮杂萘 -2(1H)-酮

[1344]



[1345] 将 (E)-3-(7-氧代 -5,6,7,8-四氢 -1,8-二氮杂萘 -3- 基) 丙烯酸盐酸盐 (26mg, 0.10mmol)、前一步骤得到的 3-(苯并呋喃 -3- 基) 氮杂环丁烷盐酸盐 (42mg, $\leq 0.15\text{mmol}$)、EDCI (29.3mg, 0.15mmol)、HOBT (20.7mg, 0.15mmol) 和二异丙基乙基胺 (105 μL , 0.61mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物在室温下搅拌 19 小时, 然后用水 (15mL) 稀释并用乙酸乙酯 ($3 \times 15\text{mL}$) 萃取。将合并的有机相用盐水 ($3 \times 50\text{mL}$) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (100 : 0 至 97 : 3) 作为洗脱剂。在丙酮 ($3 \times 2\text{mL}$) 中研磨后, 与二氯甲烷 ($3 \times 2\text{mL}$) 共蒸发并真空干燥, 得到灰白色固体状标题化合物 (8mg, 21%)。

[1346] MS(ESI-APCI) m/z 374.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

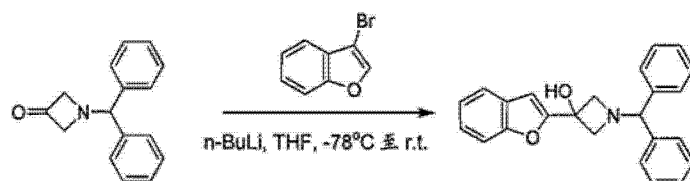
[1347] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 8.32-8.31(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.68-7.51(m, 5H), 7.37-7.26(m, 2H, 与 CDCl_3 重叠), 6.49(d, $J = 15.6\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.74(m, 1H), 4.62-4.57(m, 1H), 4.49-4.46(s, 1H), 4.40-4.36(m, 1H), 4.10-4.02(m, 1H), 3.00(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.70(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H)。

[1348] 实施例 59

[1349] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃 -2- 基) 氮杂环丁烷 -1- 基)-3-氧代丙 -1- 烯基)-3,4-二氢 -1,8-二氮杂萘 -2(1H)-酮 (E59)

[1350] 步骤 1 : 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃 -2- 基) 氮杂环丁烷 -3- 醇

[1351]



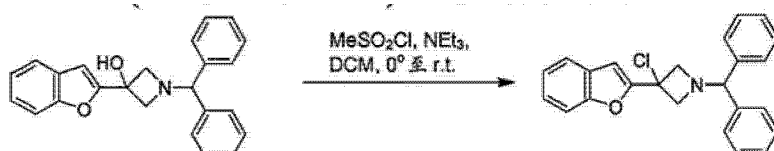
[1352] 将2.5M的正丁基锂的己烷溶液(2.23mL, 5.58mmol)在 -78°C 下滴加至3-溴苯并呋喃(1.0g, 5.08mmol)的THF(35mL)溶液中。将反应混合物在 -78°C 下搅拌30分钟然后在相同的温度下滴加1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮(1.2g, 5.08mmol, 按照实施例FAB270的步骤1制备)的THF(10mL)溶液。将混合物升温至室温过夜。加入水(50mL)并将混合物用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/二氯甲烷(50 : 50至0 : 100)作为洗脱剂。得到黄色固体状标题化合物(230mg, 13%)。

[1353] LCMS(ESI-APCI) m/z 356.2 ($M+H$) $^{+}$ 。

[1354] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.60-7.17(m, 14H), 6.79(s, 1H), 4.58(s, 1H), 3.82-3.72(m, 2H), 3.55-3.45(m, 2H), 2.95(br s, 1H)。

[1355] 步骤2 : 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-2-基)-3-氯氮杂环丁烷

[1356]



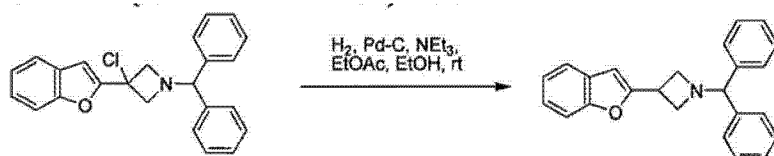
[1357] 在 0°C 下, 向1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-2-基)-3-氯氮杂环丁烷(400mg, 1.13mmol)和三乙胺(204 μL , 1.46mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中滴加甲磺酰氯(114 μL , 1.46mmol)的二氯甲烷(1.6mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后用水(30mL)稀释并用二氯甲烷($3 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。得到黄色固体状粗品标题化合物(430mg, 102%), 其不经进一步纯化直接使用。

[1358] LCMS(ESI-APCI) m/z 374.1 ($M+H$) $^{+}$ 。

[1359] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) : 7.58-7.10(m, 14H), 6.77(s, 1H), 4.57(s, 1H), 3.98-3.92(m, 2H), 3.79-3.73(m, 2H)。

[1360] 步骤3 : 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷

[1361]



[1362] 将1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-2-基)-3-氯氮杂环丁烷(458mg, 1.23mmol)和10%钯碳(130mg)在乙酸乙酯(6mL)和乙醇(6mL)中的混合物在室温下在氢气氛($\sim 1\text{atm}$)下搅拌1天。补加10%钯碳(130mg)和三乙胺(171 μL , 1.23mmol)并在相同的条件下继续氢化3天。除去氢后, 将混合物用二氯甲烷(50mL)稀释, 用Clarcel[®]过滤并浓缩。向残余物中加入二氯甲烷(30mL)并用碳酸氢钠饱和水溶液(30mL)洗涤。将水层用二氯甲烷($2 \times 30\text{mL}$)反萃取并将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱

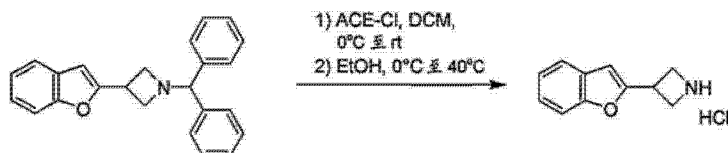
纯化,用石油醚/乙酸乙酯(100:0至95:5)作为洗脱剂。得到黄色树胶状标题化合物(111mg,27%)。

[1363] LCMS(ESI-APCI) m/z 340.2(M+H)⁺。

[1364] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ (ppm):7.52-7.17(m,14H),6.50(s,1H),4.48(s,1H),3.91-3.59(m,3H),3.40-3.28(m,2H)。

[1365] 步骤4:3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷盐酸盐

[1366]

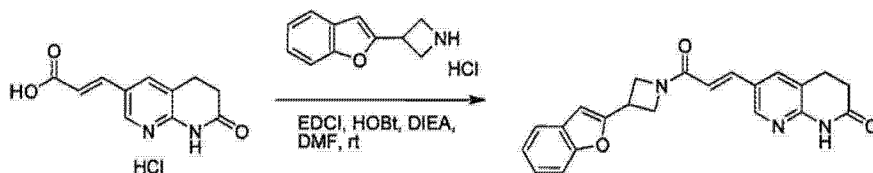


[1367] 将1-氯乙基氯甲酸酯(36 μ L,0.33mmol)在0°C下加入到1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷(108mg,0.32mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌2小时然后在室温下搅拌1小时。在0°C下加入乙醇(3mL)并将反应混合物在0°C下搅拌2小时,在室温下搅拌19小时然后在40°C下搅拌4小时。浓缩至干后,将粗品混合物在正戊烷(2 $\times$ 4mL)中研磨得到粉红色固体状标题化合物(82mg,123%),其不经进一步纯化直接使用。

[1368] LCMS(ESI-APCI) m/z 174.2(M+H)⁺。

[1369] 步骤5:(E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1370]



[1371] 将(E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸盐酸盐(54mg,0.21mmol)、前一步骤得到的3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷盐酸盐(82mg, $\leq$ 0.32mmol)、EDCI(61mg,0.32mmol)、HOBT(43mg,0.32mmol)和二异丙基乙基胺(181 μ L,1.06mmol)在DMF(6mL)中的混合物在室温下搅拌19小时,然后用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3 $\times$ 15mL)萃取。将合并的有机相用盐水(45mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱用二氯甲烷/甲醇(100:0至97:3)作为洗脱剂进行纯化,然后通过制备型TLC在硅胶上用乙酸乙酯/甲醇(90:10)作为洗脱剂进行纯化,最后通过制备型TLC在反相C18上用乙腈/水(70:30)作为洗脱剂进行纯化。在丙酮(3 $\times$ 3mL)中研磨并与二氯甲烷(4 $\times$ 3mL)共蒸发后,得到米黄色固体状标题化合物(15mg,19%)。

[1372] MS(ESI-APCI) m/z 374.1(M+H)⁺。

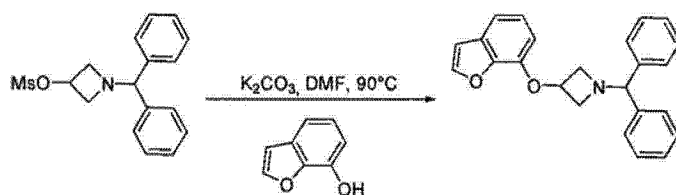
[1373] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ (ppm):8.36-8.33(m,2H),7.66-7.62(m,2H),7.54-7.45(m,2H),7.30-7.20(m,2H,与CDCl₃重叠),6.60(s,1H),6.48(d,J=15.6Hz,1H),4.69-4.65(m,1H),4.55-4.49(m,2H),4.41-4.37(s,1H),4.11-4.03(m,1H),3.00(t,J=7.6Hz,2H),2.70(t,J=7.6Hz,2H)。

[1374] 实施例60

[1375] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-7-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E60)

[1376] 步骤 1: 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-氮杂环丁烷

[1377]

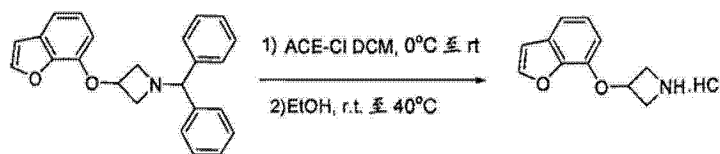


[1378] 将碳酸钾 (348mg, 2.52mmol) 和苯并呋喃-7-醇 (169mg, 1.26mmol) 依次加入到 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (400mg, 1.26mmol) 的 DMF (8mL) 溶液中。将反应混合物在 90°C 搅拌过夜, 然后通过加入乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 进行稀释。将水相分离并用乙酸乙酯 (4×50mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (5×50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/二氯甲烷 (1:0 至 2:8 至 0:1) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题产物 (350mg, 69%)。

[1379] LCMS (ESI-APCI) m/z 356.2 (M+H)⁺

[1380] 步骤 2: 3-(苯并呋喃-7-基氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[1381]

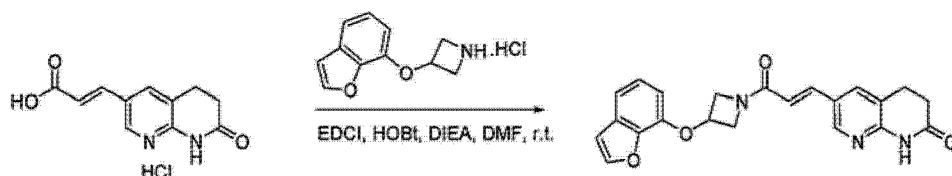


[1382] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (107 μL, 0.99mmol) 在 0°C 下加入到 1-二苯甲基-3-(苯并呋喃-7-基氧基)-氮杂环丁烷 (349mg, 0.98mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。加入乙醇 (10mL) 并将反应混合物在室温下继续搅拌 2 小时, 然后在 40°C 搅拌 3 小时。浓缩至干后, 向残余物中加入二氯甲烷/乙醚混合物得到白色固体状标题化合物 (193mg, 87%)。

[1383] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.11 (s, NH₂), 9.98 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2Hz, 1H), 7.11 (t, J = 2Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H)。

[1384] 步骤 3: (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-7-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1385]



[1386] 将 3-(苯并呋喃-7-基氧基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (190mg, 0.84mmol)、EDCI (161mg, 0.84mmol)、HOBT (113mg, 0.84mmol) 和二异丙基乙基胺 (240 μL, 1.40mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (143mg, 0.56mmol) 的二甲基甲酰胺 (14mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜。然后将反

应混合物通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水相分离并用乙酸乙酯萃取 (2×40mL)。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3×40mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇 (1 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂。在乙醚和丙酮中研磨后,得到白色固体状标题化合物 (80mg, 37%)。

[1387] LCMS (ESI-APCI) m/z 390.1 (M+H)⁺

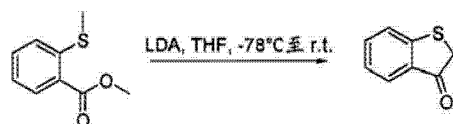
[1388] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (d, 8Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.6Hz, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.00 (t, J = 8Hz, 2H), 2.70 (t, J = 8Hz, 2H)。

[1389] 实施例 61

[1390] (E)-6-(3-(3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E61)

[1391] 步骤 1' : 苯并[b]噻吩-3-醇

[1392]



[1393] 将 2-(甲硫基)苯甲酸甲酯 (4.0g, 22.00mmol) 的 THF (60mL) 溶液加入到置于 -78° C 下的新制备的 LDA 溶液 (2M 的 THF 溶液, 17.5mL, 35mmol) 中。将反应混合物在 -78° C 下搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 进行稀释。将水相分离并用乙酸乙酯 (3×70mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (40mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯 (95 : 5 至 9 : 1) 作为洗脱剂。得到粉色固体状标题化合物 (1.74g, 53%)。

[1394] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 7.71 (d, J = 8Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8Hz, 1H), 3.73 (s, 2H)。

[1395] 步骤 1 : 1-二苯甲基-3-碘氮杂环丁烷

[1396]

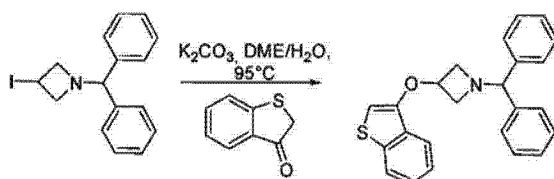


[1397] 将碘化钾 (530mg, 3.14mmol) 在室温下加入到 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (500mg, 1.57mmol) 在水 (2.5mL) 和 1,2-二甲氧基乙烷 (2.5mL) 的混合物中的溶液中。然后将反应混合物加热至回流并搅拌 3 小时。冷却至室温,将反应混合物通过加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 进行稀释。将水相分离并用乙酸乙酯 (2×70mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (40mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。得到黄色固体状标题化合物 (550mg, 100%)。

[1398] LCMS (ESI-APCI) m/z 350.0 (M+H)⁺

[1399] 步骤 2: 1-二苯甲基-3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷

[1400]

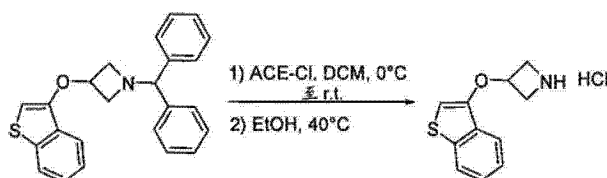


[1401] 将苯并[b]噻吩-3-醇 (215mg, 1.43mmol) 和碳酸钾 (237mg, 1.72mmol) 在室温下依次加入到 1-二苯甲基-3-碘氮杂环丁烷 (500mg, 1.43mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (12mL) 和水 (6mL) 的混合物中的溶液中。然后将反应混合物加热至 95°C 并搅拌 3 小时。冷却至室温后,将反应混合物通过加入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 进行稀释。将水相分离并用乙酸乙酯 (5×50mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (2×50mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化,用石油醚/乙酸乙酯 (1:0 至 9:1) 作为洗脱剂。得到黄色油状标题化合物 (220mg, 21%)。

[1402] LCMS (ESI-APCI) m/z 372.1 (M+H)⁺

[1403] 步骤 3: 3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷盐酸盐

[1404]

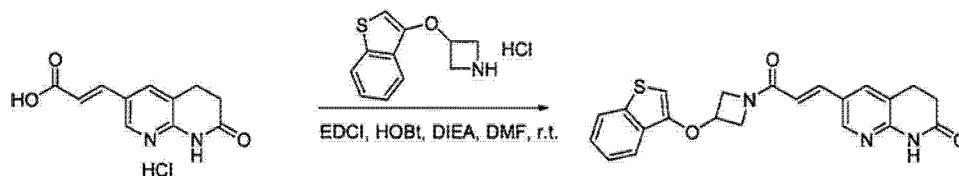


[1405] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (67.3 μL, 0.621mmol) 在 0°C 下加入到 1-二苯甲基-3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷 (220mg, 0.592mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时然后在室温下搅拌 5 小时。加入乙醇 (5mL) 并将反应混合物在 40°C 搅拌 1 小时。浓缩至干后,将粗品混合物在二氯甲烷/戊烷的混合物中沉淀得到浅橙色固体 (140mg, 定量的), 其不经进一步纯化直接使用。

[1406] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ (ppm): 9.23 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.96-7.63 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H)。

[1407] 步骤 4: (E)-6-(3-(3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1408]



[1409] 将 3-(苯并[b]噻吩-3-基氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (140mg, 0.58mmol)、EDCI (111mg, 0.48mmol)、HOBT (78mg, 0.58mmol) 和二异丙基乙基胺 (420 μL, 2.41mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (123mg, 0.48mmol) 的二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水相用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取。将合并的

有机相用饱和氯化钠溶液 (3×40mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (98 : 2 至 95 : 5) 作为洗脱剂。得到白色固体状标题化合物 (52mg, 26%)。

[1410] LCMS (ESI-APCI) m/z 406.1 (M+H)⁺

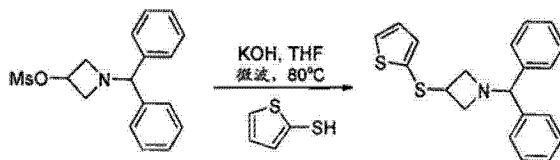
[1411] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83–7.76 (m, 2H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.41–7.38 (m, 2H), 6.46 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.17–5.13 (m, 1H), 4.75–4.71 (m, 1H), 4.61–4.56 (m, 1H), 4.46–4.43 (m, 1H), 4.34–4.30 (m, 1H), 2.99 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6Hz, 2H)。

[1412] 实施例 62

[1413] (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-硫基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E62)

[1414] 步骤 1 : 1-二苯甲基-3-(噻吩-2-硫基)-氮杂环丁烷

[1415]

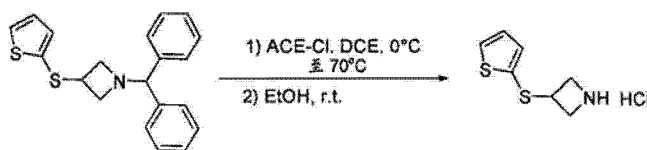


[1416] 将氢氧化钾 (141mg, 2.52mmol) 和噻吩-2-硫醇 (292mg, 238 μ L) 加入到 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基甲磺酸酯 (400mg, 1.26mmol) 的 THF (7mL) 溶液中。将反应混合物首先在微波照射 (100W) 下于 80° C 搅拌 30 分钟。加入氢氧化钾 (141mg, 2.52mmol) 和噻吩-2-硫醇 (292mg, 238 μ L) 并将反应混合物再次在微波照射 (100W) 下于 80° C 搅拌 30 分钟。浓缩至干后, 将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (1 : 0 至 9 : 1) 作为洗脱剂。得到黄色固体状标题产物 (160mg, 37%)。

[1417] LCMS (ESI-APCI) m/z 338.1 (M+H)⁺

[1418] 步骤 2 : 3-(噻吩-2-硫基)-氮杂环丁烷盐酸盐

[1419]

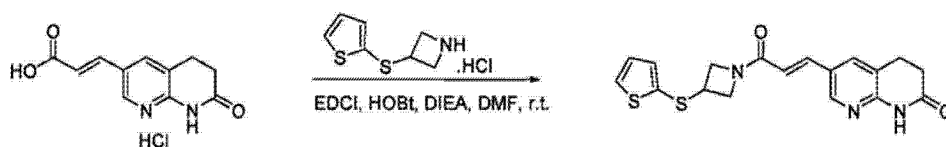


[1420] 将 1-氯乙基氯甲酸酯 (140 μ L, 1.3mmol) 在 0° C 下加入到 1-二苯甲基-3-(噻吩-2-硫基)-氮杂环丁烷 (340mg, 1.00mmol) 的二氯乙烷 (11mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后在 70° C 搅拌 2 小时。加入乙醇 (11mL) 并将反应混合物在室温下继续搅拌 2 天。浓缩至干后, 将残余物在戊烷 (2×20mL) 中研磨得到棕色油 (171mg, 81%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[1421] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 9.87 和 8.44 (s, NH₂), 7.43–7.41 (m, 2H), 7.02–7.00 (m, 1H), 4.16–4.13 (m, 2H), 4.04–4.02 (m, 1H), 3.94–3.90 (m, 2H)。

[1422] 步骤 3 : (E)-6-(3-氧代-3-(3-(噻吩-2-硫基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1423]



[1424] 将 3-(噻吩-2-硫基)-氮杂环丁烷盐酸盐 (170mg, 0.82mmol)、EDCI (157mg, 0.82mmol)、HOBT (110mg, 0.82mmol) 和二异丙基乙基胺 (240 μ L, 1.36mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (139mg, 0.55mmol) 的二甲基甲酰胺 (14mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水相用乙酸乙酯 (2 $\times$ 40mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3 $\times$ 40mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯 (1 : 0 至 95 : 5) 作为洗脱剂。在丙酮中研磨后得到白色固体状标题产物 (114mg, 37%)。

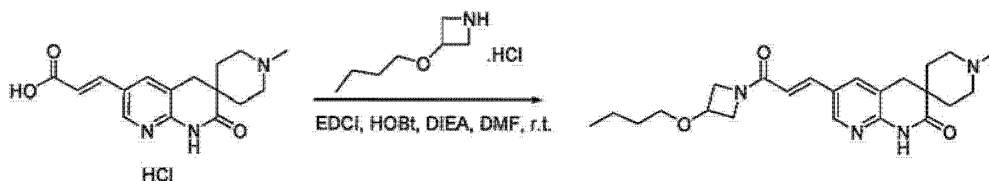
[1425] LCMS(ESI-APCI)m/z 372.1 (M+H)⁺

[1426] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.29(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.55(d, J = 15.6Hz, 1H), 7.44-4.72(m, 1H), 7.23-7.21(m, 1H), 7.06-7.03(m, 1H), 6.34(d, J = 15.6Hz, 1H), 4.60-4.55(m, 1H), 4.43-4.38(m, 1H), 4.27-4.22(m, 1H), 4.12-4.06(m, 1H), 3.96-3.87(m, 1H), 2.99(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.69(t, J = 7.2Hz, 2H)。

[1427] 实施例 63

[1428] (E)-6-(3-(3-丁氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E63)

[1429]



[1430] 将 3-丁氧基氮杂环丁烷盐酸盐 (33mg, 0.20mmol)、EDCI (72mg, 0.4mmol)、HOBT (54mg, 0.4mmol) 和二异丙基乙基胺 (116 μ L, 0.66mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-丙烯酸盐酸盐 (45mg, 0.13mmol) 的二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中。将反应混合物搅拌过夜然后通过加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水相用乙酸乙酯 (2 $\times$ 40mL) 萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液 (3 $\times$ 40mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (7 : 3 至 5 : 5) 作为洗脱剂。在 DCM/Et₂O 中沉淀并在丙酮中研磨后, 得到白色固体状标题产物 (10mg, 17%)。

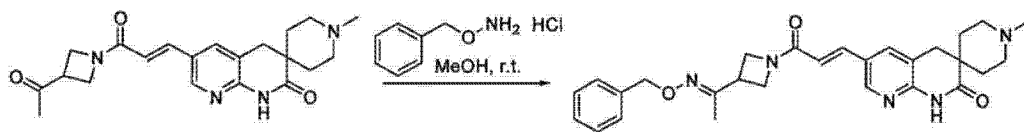
[1431] LCMS(ESI-APCI)m/z 413.3 (M+H)⁺

[1432] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.55(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58(d, J = 15.6Hz, 1H), 6.43(d, J = 15.6Hz, 1H), 4.46-3.98(m, 5H), 3.42-3.40(m, 2H), 2.89(s, 2H), 2.88-2.81(m, 2H), 2.46-2.42(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.06-2.02(m, 2H), 1.78-1.74(m, 2H), 1.61-1.56(m, 2H), 1.42-1.37(m, 2H), 0.93(t, J = 5.2Hz, 3H)。

[1433] 实施例 64

[1434] 1'-甲基-6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(苄氧基氨基)乙基)氮杂环丁

烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮(E64)
[1435]



[1436] 将O-苄基羟基胺盐酸盐(13.5mg,0.08mmol)在室温下加入到(E)-6-(3-(3-乙酰基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮(23.0mg,0.06mmol)的甲醇(1.5mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后,将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(9:1)作为洗脱剂。得到粉色固体状标题产物(9mg,31%)。HPLC异构体比例88:12,主要的异构体采取(E)构型(通过¹HMR和选择性NOE试验测定)。

[1437] LCMS(ESI-APCI)m/z 488.3(M+H)⁺

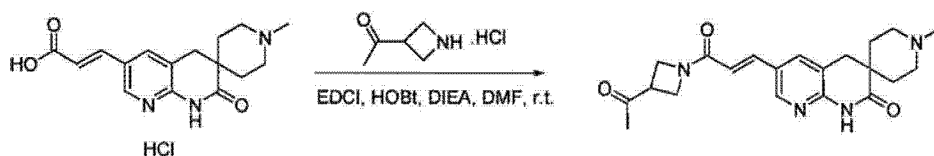
[1438] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ(ppm):8.34(s,1H),8.30(s,1H),7.67(s,1H),7.59(d,J=15.6Hz,1H),7.36-7.37(m,5H),6.43(d,J=15.6Hz,1H),5.10(s,2H),4.44-4.12(m,4H),3.47-3.43(m,1H),2.89(s,2H),2.90-2.83(m,2H),2.73-2.68(m,2H),2.46(s,3H),2.02-1.98(m,2H),1.93(s,3H),1.76-1.72(m,2H)。

[1439] 实施例65

[1440] 1'-甲基-6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮(E65)

[1441] 步骤1:(E)-6-(3-(3-乙酰基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮

[1442]

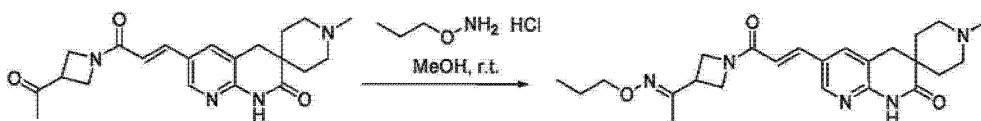


[1443] 将1-(氮杂环丁烷-3-基)乙酮盐酸盐(110mg,0.8mmol)、EDCI(153mg,0.8mmol)、HOBT(108mg,0.8mmol)和二异丙基乙基胺(700μL,4.0mmol)在室温下依次加入到(E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基)丙烯酸盐酸盐(136mg,0.4mmol)的二甲基甲酰胺(15mL)溶液中。将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后,将残余物通过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇/氨(9:1:0.1)作为洗脱剂。通过在DCM/戊烷混合物中沉淀分离出黄色固体状标题产物(44.6mg,29%)。

[1444] LCMS(ESI-APCI)m/z 383.3(M+H)⁺

[1445] 步骤2:1'-甲基-6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮

[1446]



[1447] 将1-(氨基氧基)丙烷盐酸盐(10.5mg,0.093mmol)在室温下加入到

(E)-6-(3-(3-乙酰基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (20.0mg, 0.052mmol) 在甲醇/二氯甲烷 (1.5mL, 9:1) 中的溶液中。将反应混合物搅拌过夜。浓缩至干后, 将残余物通过硅胶色谱纯化, 用氯仿/甲醇 (9:1) 作为洗脱剂。通过在丙酮中研磨分离出白色固体状标题化合物 (9mg, 39%)。

[1448] HPLC 异构体比例 89:11, 几何学未指定 (次要异构体具有最短的保留时间)。

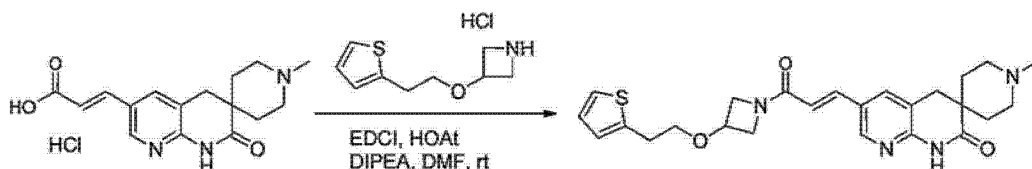
[1449] LCMS (ESI-APCI) m/z 440.3 (M+H)⁺

[1450] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) (2 种异构体的混合物): δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J = 15.6Hz, 1H), 6.39 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.41-3.28 (m, 5H), 2.88 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[1451] 实施例 66

[1452] (E)-1'-甲基-6-(3-氧代-3-(3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E66)

[1453]



[1454] 将 3-(2-(噻吩-2-基)乙氧基)氮杂环丁烷盐酸盐 (0.377g, 1.718mmol)、EDCI·HCl (0.658g, 3.44mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (0.468g, 3.44mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.980mL, 5.73mmol) 在室温下依次加入到 (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-6-基)丙烯酸盐酸盐 (0.387g, 1.145mmol) 的干燥 DMF (25mL) 溶液中。将反应混合物搅拌 4 天, 然后通过加入 EtOAc (40mL) 和水 (40mL) 进行稀释。将水相分离并用 EtOAc (2×40mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (60mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到深橙色的油, 从其中沉淀出少量固体 (0.7g)。将粗产物用制备型 LCMS 纯化 (Waters X-Bridge 50×19mm 5 μ m ODB 与 Waters X-Bridge Guard 10×19mm 5 μ m 联用, 流速 25ml/min; 通过质谱和 UV 信号检测产物; 洗脱剂 10mM 氨的 milliQ 水溶液至 10mM 氨的 MeCN 溶液, 5% 至 95% 梯度)。冷冻干燥后, 得到棕褐色粉末状 FAB306 (53mg, 10%), 其仍然含有少量杂质。将该物质在 10mL Et₂O 中搅拌 2 小时, 然后滤出并在空气流中干燥得到目标产物 FAB306 (22mg, 4%), 根据 LCMS 和 NMR 分析, 其为纯净的。

[1455] LCMS (ESI⁺): 467.2 (M+H)⁺;

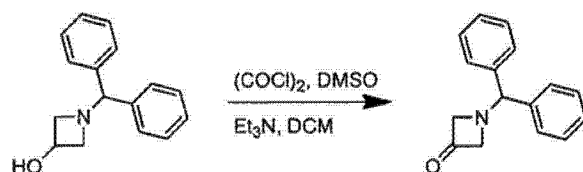
[1456] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 8.29 (d, J = 2Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.65 (d, J = 2Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 1Hz, 5Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.42 (d, J = 15Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 3.13 (t, J = 4Hz, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H+H₂O)

[1457] 实施例 67

[1458] (E)-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E67)

[1459] 步骤 1: 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮

[1460]

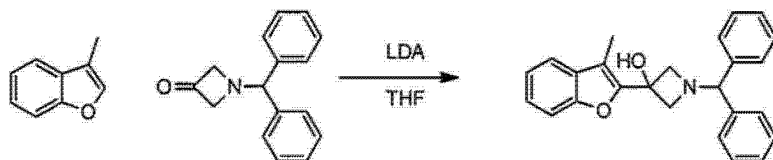


[1461] 在 -78°C 下, 向搅拌着的 DMSO (12.45mL, 176mmol) 的 DCM (150mL) 溶液中在氩气氛下滴加草酰氯 (8.61mL, 100mmol)。在 -78°C 搅拌 30 分钟后, 滴加 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇 (20g, 84mmol) 的 DCM (75mL) 溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后加入三乙胺 (58.2mL, 418mmol)。将反应混合物升温至 0°C 并用饱和 NH_4Cl (150mL) 终止反应, 然后用 DCM 进行萃取 (3 次)。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到黄色固体状 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮粗品 (20.8g, 105%)。

[1462] LCMS (ESI^+): m/z 238.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1463] 步骤 2: 1-二苯甲基-3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-3-醇

[1464]



[1465] 将 3-甲基苯并呋喃 (550mg, 4.16mmol) 的干燥 THF (17mL) 溶液冷却至 -78°C 并在氩气氛下在 5 分钟内滴加 LDA (1.8M 的 THF/庚烷/乙基苯溶液) (2.8mL, 5.04mmol)。搅拌 30 分钟后, 在 10 分钟内分批加入 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-酮 (1.61g, 6.78mmol)。将反应液在氩气氛下于 -78°C 搅拌 15 分钟, 然后升温至室温并搅拌 1.5 小时。用 0.5N HCl 终止反应并用 EtOAc 萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱纯化 (庚烷/EtOAc, 5% - > 35%), 得到黄色油状产物 (472mg, 31%)。

[1466] LCMS (ESI^+): m/z 370.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1467] 步骤 3: 1-二苯甲基-3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷

[1468]

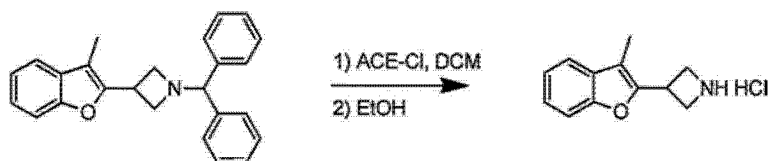


[1469] 向冷却的 (0°C) 1-二苯甲基-3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-3-醇 (406mg, 1.099mmol) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中加入三乙基硅烷 (1.775mL, 10.99mmol) 和三氟乙酸 (1.630mL, 22.01mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌 23 小时。18 小时后, 加入三氟化硼合乙醚 (0.6mL, 4.73mmol) 并将反应液继续搅拌 5 小时。将反应混合物在饱和 NaHCO_3 和 DCM 之间进行分配。分层, 将有机层用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱纯化 (庚烷/EtOAc, 0% - > 30%), 得到灰白色固体状标题产物 (244mg, 63%)。

[1470] LCMS(ESI⁺) :m/z 354.2 (M+H)⁺

[1471] 步骤4: 3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷盐酸盐

[1472]

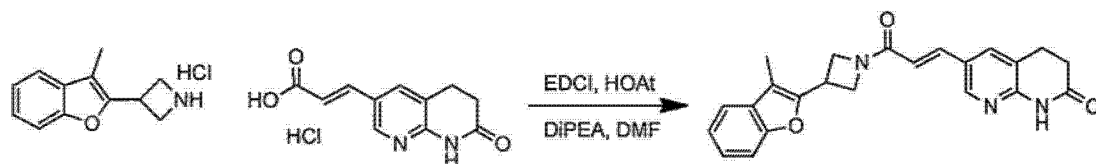


[1473] 向冷却的 (0° C) 1-二苯甲基-3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷 (52.0mg, 0.147mmol) 的 DCM(4mL) 溶液中在氮气氛下加入 1-氯乙基氯甲酸酯 (18.0 μL, 0.167mmol) 并将反应液在氮气氛下于室温搅拌 4 小时。然后, 加入 EtOH 并将混合物在氮气氛下于 50° C 加热 21 小时。将混合物真空浓缩并将残余物用 Et₂O (3×5mL) 研磨, 得到灰白色固体状标题产物 (20.4mg, 62%)。

[1474] LCMS(ESI⁺) :m/z 188.2 (M+H)⁺

[1475] 步骤5: (E)-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮

[1476]



[1477] 向 3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷盐酸盐 (19.9mg, 0.089mmol) 的 DMF(2mL) 溶液中加入 (E)-3-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)丙烯酸盐酸盐 (15.8mg, 0.062mmol)、EDCI·HCl (19.9mg, 0.104mmol)、HOAt (14.0mg, 0.103mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (58 μL, 0.339mmol)。将反应液在室温下搅拌 21 小时, 然后将混合物在 EtOAc 和 H₂O 之间进行分配。分层, 将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (3 次), 用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。将残余物用 Et₂O 研磨两次并干燥得到浅橙色固体状标题化合物 (14.0mg, 58%)。

[1478] LCMS(APCI⁺) :m/z 388 (M+H)⁺

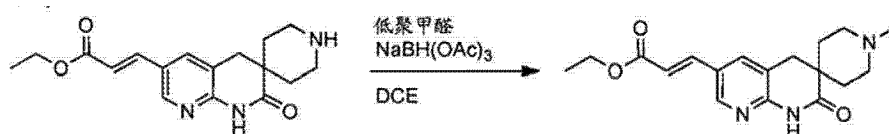
[1479] ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) : δ (ppm) : 8.82 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.26 (m, 2H, 与溶剂信号部分重叠), 6.51 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.01 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)。

[1480] 实施例 68

[1481] (E)-1'-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮 (E68)

[1482] 步骤1: (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基)丙烯酸乙酯

[1483]

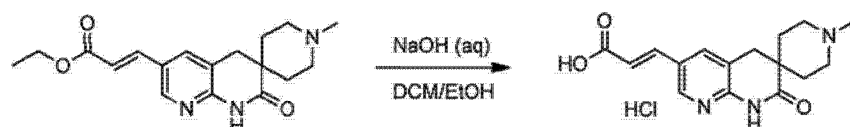


[1484] 向 (E)-3-(2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基) 丙烯酸乙酯 (99.8mg, 0.316mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (5mL) 悬浮液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (139mg, 0.656mmol) 和低聚甲醛 (21mg, 0.699mmol)。将反应混合物加热至 70°C 达 5 小时。冷却至室温后, 将反应混合物在 DCM (25mL) 和水 (25mL) 之间进行分配。将水层分离并用 DCM (2×20mL) 萃取。将合并的有机相用饱和 NaHCO_3 (3×25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物直接用于下一步骤。

[1485] LCMS (ESI⁺): 330.2 (M+H)⁺

[1486] 步骤 2: (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基) 丙烯酸盐酸盐

[1487]

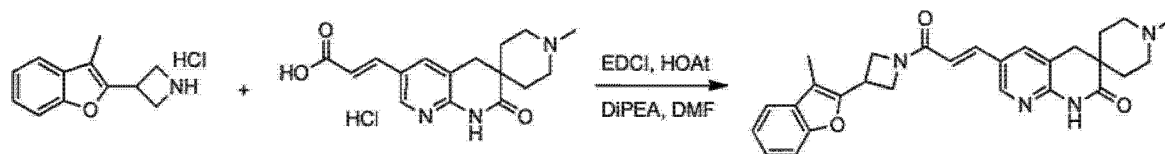


[1488] 向 (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基) 丙烯酸乙酯 (95mg, 0.288mmol) 的 DCM (2mL) 和 EtOH (2mL) 溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1mL, 1.000mmol) 并将反应液在室温下搅拌过夜, 此时 TLC (DCM/MeOH, 9:1) 显示完全转化。然后, 将混合物浓缩, 将残余物用 1N HCl (5mL) 酸化并搅拌 1 小时。通过过滤分离形成的白色固体, 用 H_2O 和 Et_2O 洗涤并在滤纸上干燥。得到灰白色固体状产物 (47mg, 48%)。

[1489] LCMS (ESI⁺): m/z 302.2 (M+H)⁺

[1490] 步骤 3: (E)-1'-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯基)-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-2(4H)-酮

[1491]



[1492] 向 3-(3-甲基苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷盐酸盐 (21.7mg, 0.097mmol) 和 (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-哌啶]-6-基) 丙烯酸盐酸盐 (22.0mg, 0.065mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 EDCI·HCl (18.9mg, 0.099mmol)、HOAt (13.9mg, 0.102mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (57 μL, 0.333mmol)。将反应液在室温下搅拌 20 小时, 然后将混合物在 DCM 和 H_2O 之间进行分配。分层并将水层用 DCM (3×) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (3 次), 用硫酸钠干燥, 浓缩并将残余物通过快速色谱纯化 (DCM/MeOH, 5% - > 20%)。得到白色粉末状产物 (10.6mg, 35%)。

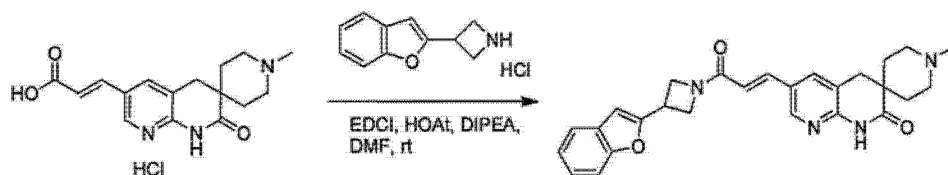
[1493] LCMS (ESI⁺): m/z 471.3 (M+H)⁺

[1494] ¹H-NMR (CDCl₃/CD₃OD, 400MHz): δ (ppm): 8.79 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, 15.6Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 12.4Hz, 2H), 7.24 (m, 2H, 与溶剂信号重叠), 6.54 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.95-1.50 (m, 4H, 与 H_2O 的信号重叠)。

[1495] 实施例 69

[1496] (E)-6-(3-(3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1'-甲基-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-2(4H)-酮 (E69)

[1497]



[1498] 向 3-(苯并呋喃-2-基)氮杂环丁烷盐酸盐 (30mg, 0.086mmol) 和 (E)-3-(1'-甲基-2-氧代-2,4-二氢-1H-螺[[1,8]二氮杂萘-3,4'-吡啶]-6-基)丙烯酸盐酸盐 (20mg, 0.059mmol) 的干燥 DMF (4mL) 溶液中加入 EDCI·HCl (17.02mg, 0.089mmol)、HOAt (12.09mg, 0.089mmol) 和 DIPEA (51 μ L, 0.296mmol)。将反应液在室温下搅拌过夜。将混合物在二氯甲烷和 H₂O 之间进行分配, 分层并将水层用二氯甲烷 (2 $\times$ 5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (3 $\times$ 3mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物进行色谱纯化 (硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷 / 7M NH₃ 的 MeOH 溶液, 98 : 2 至 95 : 5)。将残余物进一步通过制备型 LCMS 纯化 (Waters X-Bridge 50 $\times$ 19mm 5 μ m ODB 与 Waters X-Bridge Guard 10 $\times$ 19mm 5 μ m 联用, 流速 25ml/min; 通过质谱和 UV 信号检测产物; 洗脱剂: 10mM 氨的 milliQ 水溶液至 10mM 氨的 MeCN 溶液, 5% 至 95% 梯度), 得到标题化合物 (2.6mg, 9.6%)。

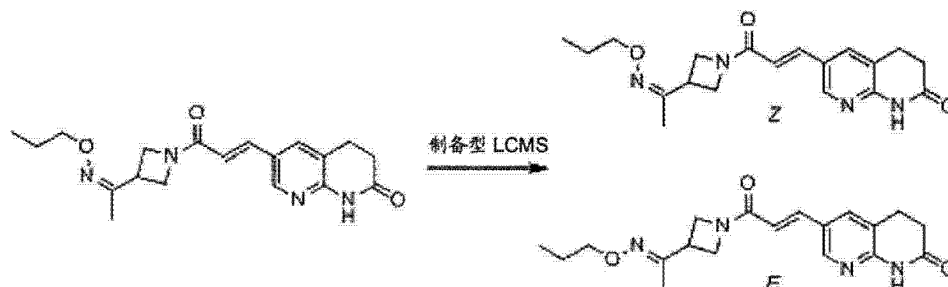
[1499] LCMS (ESI⁺): 未观察到目标质量。

[1500] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm): 8.30 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H, 与 CDCl₃ 重叠), 6.60 (s, 1H), 6.48 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.68 (t, J = 8.3Hz, 1H), 4.53 (q, J = 8.6Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 6.0Hz 和 10.3Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H, 与 H₂O 重叠)。

[1501] 实施例 70 和 71

[1502] 6-((E)-3-氧代-3-(3-((E)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E70) 和 6-((E)-3-氧代-3-(3-((Z)-1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮 (E71)

[1503]



[1504] 将 6-((1E)-3-氧代-3-(3-(1-(丙氧基亚氨基)乙基)氮杂环丁烷-1-基)丙-1-烯基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮的异构体混合物 (比例 87 : 13) (162mg, 0.455mmol) 通过制备型 LCMS 纯化 (Waters X-Bridge 50 $\times$ 19mm 5 μ m ODB 与 Waters X-Bridge Guard 10 $\times$ 19mm 5 μ m 联用, 流速 25ml/min; 通过质谱和 UV 信号检测产物; 洗

脱剂:10mM 氨的 milliQ 水溶液至 10mM 氨的 MeCN 溶液,5%至 95%梯度)。第一个洗脱的异构体 (6.4mg,0.018mmol) 被鉴定为 Z-异构体 (FAB311),第二个洗脱的异构体 (89.0mg,0.25mmol) 被鉴定为 E-异构体 (FAB310)。所述鉴定以弱的 NOE 相互作用为基础,其可以在 E-异构体的甲基 (1.91ppm) 和丙基峰尾 (4.01ppm) 之间观察到,但在 Z-异构体的 NOESY 波谱中不存在。

[1505] E-异构体 (FAB310):LCMS (ESI⁺):357.2 (M+H)⁺;

[1506] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm):10.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 6.45 (d, J = 15.7Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.01 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.01 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4Hz, 3H)。

[1507] Z-异构体 (FAB311):LCMS (ESI⁺):357.2 (M+H)⁺;

[1508] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ (ppm):9.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.43 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.01 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1509] 分析数据

[1510] 1. FabI 抑制

[1511] 本发明化合物是细菌 FabI 酶的有用的抑制剂。

[1512] 通过使用基于荧光的试验测定 IC₅₀,在体外测定化合物对 FabI 酶的抑制活性。

[1513] 在原核表达载体中克隆基因后使用用于重组蛋白表达的标准方法制备并纯化来自金黄色葡萄球菌的蛋白 FabI。

[1514] 使用以下方法评价 FabI 酶的生物化学活性。

[1515] 试验缓冲液“AB”包含 50mM ADA (N-(2-乙酰氨基)亚氨基二乙酸一钠盐) pH 6.5、1mM 二硫苏糖醇、0.006%Triton-X100 和 50mM NaCl。将以下组分加入白色聚苯乙烯 Costar 板 (编号 3912) 至 55.5 μL 的最终体积:1.5 μL DMSO 或溶于 DMSO 中的抑制剂以及在 AB 中的 54 μL FabI/NADPH/NADP⁺ 混合物。在室温预孵育 60 分钟后,通过加入 5 μL 反式-2-辛烯酰基 N-乙酰半胱胺硫代酸酯 (trans-2-octenoyl N-acetylcysteamine thioester) (t-o-NAC) 至最终体积 60.5 μL 以开始反应。该反应混合物由 2nM FabI、40 μM NADPH (Sigma, N7505)、10 μM NADP⁺ (Sigma, N5755)、100 μM t-O-NAC 和确定浓度的化合物构成。在加入 t-O-NAC 后即刻 (T0) 以及约 50 分钟后 (T50) 通过 Fluostar Optima (BMG) 测定 NADPH 的荧光强度 (λ_{ex}=360nm, λ_{em}=520nm),从而获得 ±30% 的 NADPH 转化。通过首先由 T50 减去 T0 信号,然后减去本底信号 (FabI=0),计算酶活性。计算与未处理样品 (抑制剂=0) 相比的抑制百分比,并使用 XLFIT (IDBS) 通过经典的 Langmuir 平衡模型拟合 IC₅₀。

[1516] 表 1: 选择的式 (I) 化合物对重组金黄色葡萄球菌 FabI 酶的体外抑制

[1517]

实施例	FabI 抑制 IC ₅₀ (μM)
1	11
2	5.5

3	9.9
4	5.3
5	0.25
6	1.0
7	7.1
8	0.041
9	1.3
10	0.12
11	0.15
12	0.013
13	4.1
14	0.34
15	0.025
16	0.93
17	0.05
18	1.8
19	0.17
20	0.057
21	0.87
22	8.6
23	1.8
24	0.26
25	0.060
26	0.078

27	0.55
28	0.081

[1518] 2. 抗菌活性

[1519] 本发明化合物是有用的抗菌剂,其在体外对依赖于 FabI 和相关靶点的细菌菌株具有选择性活性谱。值得注意的是,本发明化合物显示出对包括多重耐药菌株在内的金黄色葡萄球菌的活性。所述活性表示为最小抑制浓度 (MIC),以 $\mu\text{g/ml}$ 表示,并使用肉汤微量稀释法或琼脂稀释法测定。

[1520] 菌株

[1521] 使用来自 Mutabilis Internal Collection 的菌株测定抗菌活性。在表 2 中提供了有关该研究中使用的菌株的说明:

[1522] 表 2: 抗菌研究中使用的菌株的说明

[1523]

属	种	菌株 ID	表型	基因型	提供商
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	CIP54.146	MSSA		CRBIP
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS22	MRSA GISA, EryR, ClinR, SxtR, GmR, LevR	mecA+USA600	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS100	MRSA TetR	mecA+	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS119	MRSA LinR, GmR, SxtR, CipR	mecA+G2576T	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS120	MRSA LinR, GmR, SxtR, CipR	mecA+G2576T	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS121	MRSA LinR CipR	mecA+G2576T	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS123	MRSA TetR	mecA+USA400	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS127	MRSA LinR, CipR, EryR	mecA+	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS128	MSSA PenR EryR, ClinR	mecA-	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS130	MSSA EryR	mecA-	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS192	MRSA	mecA+	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS262	MSSA PenR	mecA-	NARSA

葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS269	MRSA TigR, EryR, ClinR, CipR, GenR	mecA+	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS382	MRSA EryR, ClinR, CipR	mecA+USA100	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS383	MRSA EryR, ClinR, TetR, SxtR, LevR, GmR	mecA+USA200	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS384	MRSA EryR TetR	mecA+USA300	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS385	MRSA EryR, ClinR, TetR, SxtR, LevR, GmR	mecA+USA500	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS386	MRSA EryR	mecA+USA700	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS482	MRSA ClpR, EnyR, OxaR	USA300	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS483	MRSA	mecA+USA1000	NARSA
葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	NRS484	MRSA	mecA+USA1100	NARSA

[1524] (NARSA= 金黄色葡萄球菌抗菌耐药性网, CRBIP= 巴斯德研究所生物资源中心 (Centre de Ressources Biologiques de l' Institut Pasteur)) 使用肉汤微量稀释法测定 MIC

[1525] 该方案依据美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 的 M7-A7 文件中描述的 CLSI 方法进行。将待测化合物按照 2 的等比级数在纯 DMSO 中稀释。将稀释液转移至无菌聚苯乙烯微孔板中, 随后加入阳离子调节的 Muller-Hinton 肉汤 (ca-MHB, Fluka, 编号 90922) 中的对数中期细菌, 最终培养液的浓度为 5×10^5 cfu/ml。将微孔板在 35°C 孵育过夜。MIC 定义为完全阻止可见细菌生长的抗微生物剂的最低浓度。除了化合物操作 (在纯 DMSO 中) 之外, 所有的操作在无菌状态下进行。板中 DMSO 的最终浓度为 2%。

[1526] 表 3: 选择的式 (I) 化合物的 MIC ($\mu \text{g/ml}$) 的代表性实例 (肉汤微量稀释法):

[1527]

实施例	金黄色葡萄球菌 CIP 54.146
8	4
10	4
12	4
15	4

[1528] 使用琼脂稀释法测定 MIC

[1529] 该方案依据美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 的 M7-A7 文件中描述的 CLSI 方法进行。将待测化合物按照 2 的等比级数以每个板一个浓度掺入到 Mueller-Hinton 琼脂培养基 (Fluka, 编号 70191) 中。将板用对数中期的细菌接种 (接种量 = 1×10^4 cfu/点) 并在 35°C 孵育过夜。MIC 定义为完全抑制细菌生长的抗微生物剂的最低浓度。除了化合物操作 (在纯 DMSO 中) 之外, 所有的操作在无菌状态下进行。板中 DMSO 的最终浓度为 2%。使用万古霉素作为参照。

[1530] 表 4: 选择的式 (I) 化合物 (实施例 12 和 15) 的 MIC ($\mu \text{g/ml}$) 的代表性实例 (琼脂稀释法):

[1531]

菌株	万古霉素	实施例 12	实施例 15
NRS22	4	4	4
NRS100	1	2	1
NRS119	1	2	2
NRS120	1	2	2
NRS121	1	2	2

NRS123	1	2	2
NRS127	1	2	2
NRS128	1	1	1
NRS130	1	2	2
NRS192	1	4	4
NRS262	1	4	4
NRS269	2	4	4
NRS382	1	4	4
NRS383	0.5	4	4
NRS384	1	4	4
NRS385	1	2	4
NRS386	1	4	4
NRS482	1	4	4
NRS483	1	4	4
InNRS484	1	4	4

[1532] 用药敏法测定 MIC

[1533] 最低抑制浓度 (MIC) 按照 CLSI 指南 (CLSI, M100-20¹, M7-A8², M27-A3³) 通过肉汤微量稀释法进行测定。在 0.12-128 $\mu\text{g/ml}$ 的范围内对化合物进行测定。直接从继代培养板提取菌落并用生理盐水制备成相当于 0.5McFarland 标准浊度的混悬液。在调节接种体混悬液浊度后 15 分钟内进行 MIC 板的接种。在读取 MIC 终点前, 将培养板在 35° C 下培养 16 至 20 小时。将实施例 12、29、59、63 和 66-71 的化合物溶于 DMSO 制得 5120 $\mu\text{g/ml}$ 的初始溶液。将这些溶液在无菌水中以 1:10 稀释成 512 $\mu\text{g/ml}$ 的储备液。将储备液在适宜的肉汤培养液中进一步稀释成用于肉汤微量稀释板的系列稀释液。在含有 3% 溶解的马血的 Mueller Hinton (MH) 肉汤中测定肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*), 在 RPMI-1640 培养基中测定白色念珠菌 (*C. albicans*)。所有其它微生物菌在 MH 肉汤中培养。

[1534] 表 5: 实施例 12、29、59、63 和 66-71 的化合物的 MIC ($\mu\text{g/ml}$) 的代表性实例 (肉汤微量稀释法):

[1535]

No	<i>MSSA</i> (<i>IHMA</i> #555189)	<i>MRSA</i> (<i>IHMA</i> #510059)	金黄色葡萄球菌 <i>ATCC</i> 29213	大肠杆菌 (<i>ATCC</i> 25922)	粪肠球菌 (<i>ATCC</i> 29212)	肺炎链球菌 (<i>ATCC</i> 49619)	白色念珠菌 (<i>ATCC</i> 90028)
12	1	1	1	>128	>128	>128	>128
29	0.5	0.5	0.5	>128	>128	>128	>128
59	0.06	0.06	0.06	64	64	32	128
63	1	1	1	64	64	64	128
66	0.25	0.5	0.25	64	64	64	64
67	0.06	0.06	0.06	>128	>128	128	>128
68	0.5	0.5	0.5	>128	>128	128	>128
69	1	1	1	>128	>128	128	>128
70	0.5	0.5	0.5	>128	>128	>128	>128
71	8	4	4	>128	>128	128	>128

[1536] 发现最具活性的化合物是实施例 59 和 67 的化合物,它们对 MRSA 和 MSSA 均显示出 0.06 μ g/ml 的 MIC。

[1537] 3. 实施例 12 和 15 的体内抗菌活性

[1538] 使用金黄色葡萄球菌的感染模型来评估 FabI 抑制剂的抗菌活性。

[1539] 简言之,使用多组 5 周大的粒细胞减少雌性瑞士小鼠(每个条件下每组 5 只小鼠)进行体内研究。

[1540] 使毒性甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌菌株 ATCC 29213 在胰蛋白胨大豆(TS)肉汤中生长至指数生长期。将细菌培养物稀释得到 $1-3 \times 10^5$ cfu/ml 的细菌悬浮液,在生理盐水中洗涤然后通过肌肉内注射接种到小鼠中(每只小鼠 100 μ l)。接种后,立即通过将悬浮液的 10 倍稀释液在 TS 琼脂板上铺板来证实接种计数。

[1541] 将实施例 12 的化合物在含有 80% 聚乙二醇(PEG)400 的制剂中溶解并稀释,并在细菌感染 1.5 小时后将适宜体积的溶液(相当于 100mg/kg 体重的剂量水平)对各小鼠进行口服给药。阴性对照组只接受 80%PEG400 溶液,并使用 100mg/kg 的 Linezolid 作为阳性对照。

[1542] 将实施例 15 的化合物在含有 10% 二甲基亚砜(DMSO)和 20% 羟丙基 β 环糊精(HPCD)的制剂中溶解并稀释,并在细菌感染 1.5 小时后将适宜体积的溶液(相当于 50mg/kg 体重的剂量水平)对各小鼠进行皮下给药。阴性对照组只接受 10%DMSO 和 20%HPCD 溶液,并使用 50mg/kg 的 Linezolid 作为阳性对照。

[1543] 在 20 小时内记录小鼠的健康和临床体征。该时期结束时使小鼠安乐死,回收大腿肌肉并匀浆化,通过 10 倍稀释和 TS 琼脂板铺板法测定细菌计数。

[1544] 所有动物实验均按照制度指南进行。化合物的活性通过其在给定剂量下减少感染小鼠大腿中的细菌负荷的效果来衡量。

[1545] 如图 1 中关于 100mg/kg 的实施例 12 的化合物以及图 2 中关于 50mg/kg 的实施例 15 的化合物所示,本发明的化合物能够防止小鼠的大腿传播。

[1546] 4. 用手性 HSA 柱分析实施例 12、29、59、63 和 67-71 的 HSA 结合

[1547] 试验系统

[1548] 该分析中使用的试验系统为 HSA 手性柱。

[1549] 试剂和化学品

[1550] 磷酸二氢钾 (KH_2PO_4) 和三水合磷酸氢二钾 ($\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) 得自 Sigma-Aldrich。DMSO、2-丙醇和叠氮化钠购买自 Sigma-Aldrich。水是 MilliQ 级的,得自 Millipore 系统 Milli-Q Plus(Waters)。

[1551] 试剂的制备

[1552] 20mM K_2HPO_4 :3.484g 溶于 1L 水

[1553] 20mM KH_2PO_4 :2.722g 溶于 1L 水

[1554] 20mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.0:58.7% 的 20mM K_2HPO_4 +41.3% 的 20mM KH_2PO_4 (在需要时调节 pH)。

[1555] 储备液的制备、校准和质量控制样品

[1556] 实施例 12、29、59、63 和 67-71 的溶液在磷酸钾缓冲液 (pH 7.0) 中制备,浓度为 1mM。

[1557] 设备

[1558] HPLC 系统 Alliance 2695(Waters)

[1559] PDA UV 检测仪 996(Waters)

[1560] 手性 HSA 柱 50x3.0mm, 5 μm (Chromtec)

[1561] AT261Scale(Mettler-Toledo)

[1562] pH 计 Easy Seven(Mettler-Toledo)

[1563] 自动移液器 (Eppendorf)

[1564] 漩涡振荡器 (Fisher-Bioblock)

[1565] 超声浴

[1566] 4mL 玻璃瓶 (Dutscher)

[1567] 2mL 玻璃瓶 (色谱用) (Waters) 液相色谱参数

[1568] 按照表 6 中所示的参数使用液相色谱:

[1569] 表 6: 色谱参数

[1570]

HPLC系统	Alliance 2695 (Waters)
柱	手性HSA 50 x 3.0 mm, 5 μm (Chromtec)
流速	0.5 mL/min
柱温	37°C
自动进样器温度	室温
流动相	94% 20 mM磷酸钾缓冲液pH7.0 6% 2-丙醇
检测	对于每种未知的化合物, 测定最佳波长 ($\lambda_{\max}$)并随后在化合物的特定$\lambda_{\max}$下进 行检测
注射体积	10 μL
监测和数据处理软件	Empower2 (Waters)

[1571] 结合百分比计算

[1572] 保留时间 (T_r) 和白蛋白结合百分比 (AB%) 之间的相互关系取决于死时间 (T_0) 和容量因子 (k'):

[1573] $AB\% = [k' / (k' + 1)] * 100$

[1574] 其中 $k' = (T_r - T_0) / T_0$

[1575] HAS 结合分类如下:

[1576] $AB < 75\%$: 低结合

[1577] $75\% \leq AB < 90\%$: 中度结合

[1578] $AB \geq 90\%$: 高结合

[1579] 结果

[1580] HSA 结合分析的结果如表 7 中所示, 从中可以看出, 有 5 种化合物在体外对人白蛋白具有低亲和性 (E12、E29、E63、E70 和 E71), 有 3 种化合物具有中等亲和性 (E59、E67 和 E69), 有 1 种化合物 (E68) 具有高亲和性。

[1581] 表 7: 实施例 12、29、59、63 和 67-71 的 HSA 结合数据

[1582]

实施例号	T0 (min)	Tr (min)	k'	HSA 结合 (%)	结论
E12	0.772	1.410	0.826	45.2	低结合
E29	0.771	1.743	1.259	55.7	低结合
E59	0.771	4.378	4.678	82.4	中度结合
E63	0.769	1.760	1.288	56.3	低结合
E67	0.772	7.229	8.360	89.3	中度结合
E68	0.771	9.414	11.216	91.8	高结合
E69	0.771	6.734	7.730	88.5	中度结合
E70	0.771	1.219	0.580	36.7	低结合
E71	0.772	1.084	0.404	28.8	低结合

[1583] CLSI 指南参考

[1584] 1. M100-S20

[1585] 美国临床和实验室标准协会, 2010。Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. CLSI 文件 M100-S20。美国临床和实验室标准协会 (CLSI), Wayne, PA 19087-1898 USA。

[1586] 2. M7-A8

[1587] 美国临床和实验室标准协会 (CLSI), 2009。Methods for Dilution Antimicrobial Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard- 第 8 版。CLSI 文件 M07-A8 [ISBN1-56238-689-1]。CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA。

[1588] 3. M27-A3

[1589] 美国临床和实验室标准协会, 2009。Reference method for broth dilution antifungal broth susceptibility testing of yeasts-Approved Standard Third Edition。CLSI 文件 M27-A3。美国临床和实验室标准协会 (CLSI), Wayne, PA 19087-1898 USA。

[1590] 本发明包括优选的和更优选的基团、适宜的和更适宜的基团以及以上所述的基团的实施方案的所有组合。

[1591] 在整个说明书以及所附的权利要求中, 除非上下文中有另外要求, 否则用语“包括”及其变化方式例如“包含”和“含有”均应理解为其含义中包含了所述的整数、步骤、整数组或步骤组, 但并不排除任何其它的整数、步骤、整数组或步骤组。

[1592] 本文所提到的所有专利和专利申请均全文引入作为参考。

[1593] 本说明书和权利要求书形成其一部分的申请可用作任何后续申请的优先权基础。该后续申请的权利要求可以涉及本文所述的任何特征或特征的组合。它们可以采取产品、

组合物、方法或用途权利要求的形式并且可以包括,例如但不限于,权利要求。

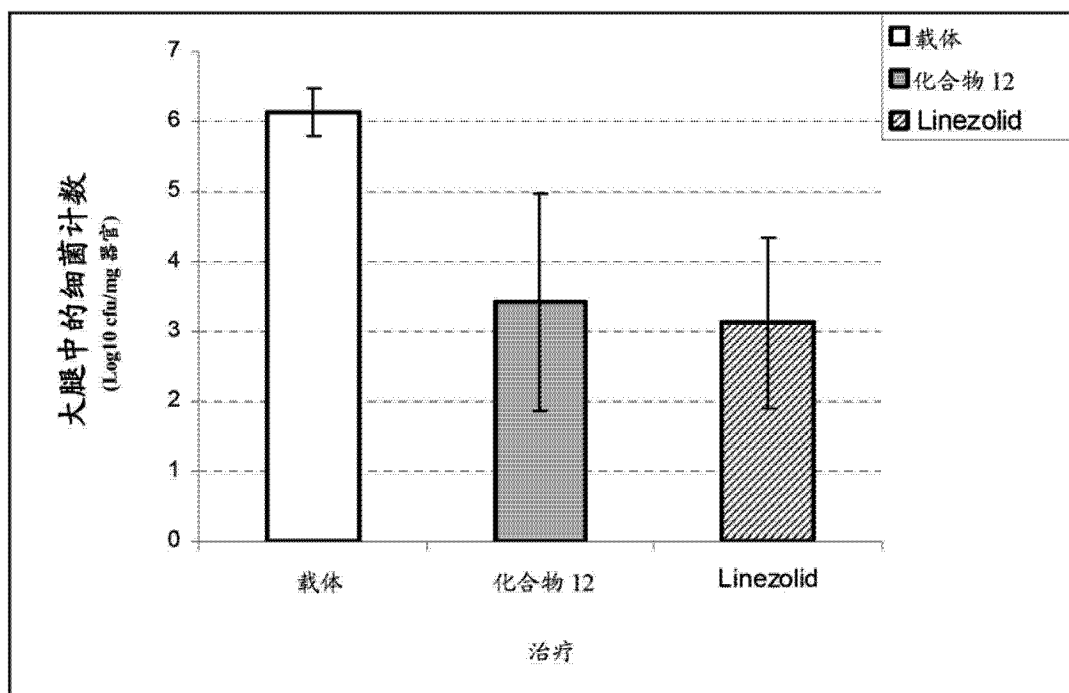


图 1

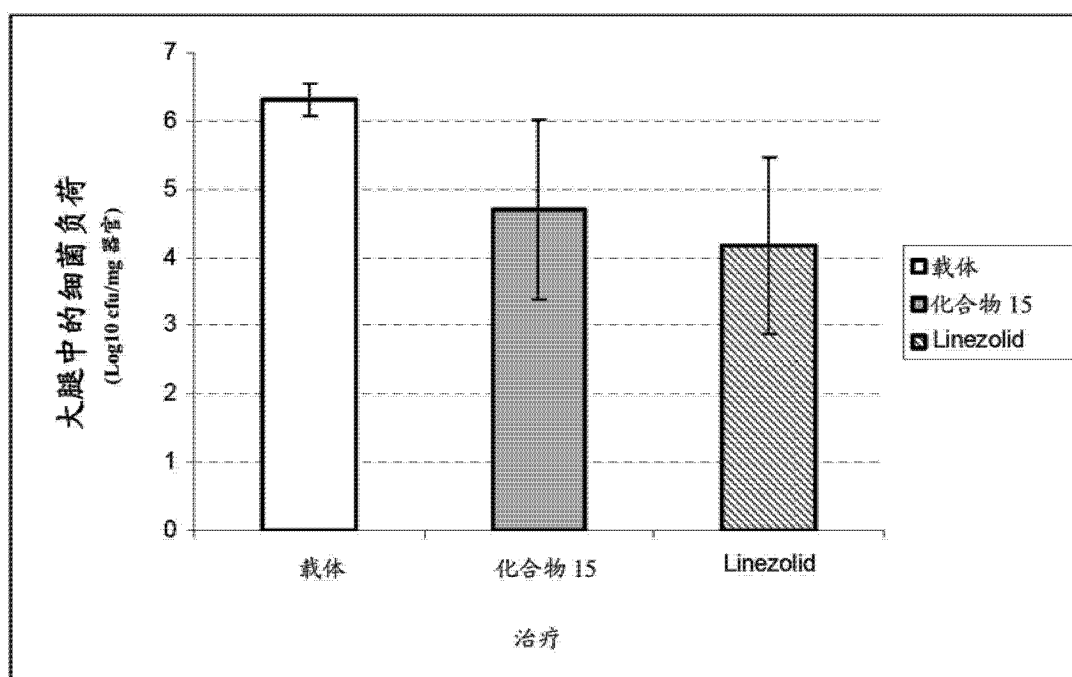


图 2