(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115362155 B
(45)授权公告日 2024.06.18

(21)申请号 202180025028.9

(22)申请日 2021.07.21

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115362155 A

(43)申请公布日 2022.11.18

(66)本国优先权数据
202010710692.4 2020.07.22 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/107569 2021.07.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/017408 ZH 2022.01.27

(73)专利权人 中国医药研究开发中心有限公司
地址 102206 北京市昌平区沙河镇展思门路27号

(72)发明人 殷惠军 闫旭 田卫学 陈士柱

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟

(51)Int.Cl.
C07D 453/00(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)

(56)对比文件
CN 109111426 A,2019.01.01
CN 110914258 A,2020.03.24
CN 113286787 A,2021.08.20
CN 113301962 A,2021.08.24
WO 2020150114 A1,2020.07.23
WO 2020150116 A1,2020.07.23
876134-50-8 et al.STN,REGISTRY,876134-50-8 et al.STN,REGISTRY.2006,
RN 2498561-53-6.STN-REGISTRY.2020,
RN 2261038-37-1,RN 2261038-36-0,RN 2261038-33-7,RN 858467-97-7,RN 857759-54-7,RN 123373-42-2.STN-REGISTRY.2019,
Sara Marie Øie Solbak et al..Developing Inhibitors of the p47phox-p22phox Protein-Protein Interaction by Fragment-Based Drug Discovery.J. Med. Chem..2020,第63卷第1156-1177页.

审查员 张晶晶

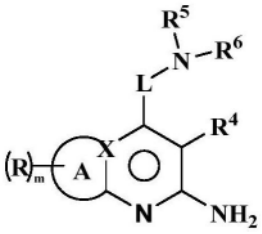
权利要求书3页 说明书105页

(54)发明名称

芳胺类衍生物及其制备方法和医药用途

(57)摘要

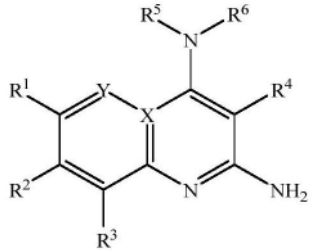
涉及芳胺类衍生物及其制备方法和医药用途。具体地,涉及通式(I)所示的化合物,其制备方法,含有其的药物组合物,以及其作为Toll样受体(TLR)激动剂用于治疗与TLR8活性相关的疾病的用途。其中通式(I)中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。



(I)

CN 115362155 B

1.一种通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，



(IV)

其中，

X为C原子；

Y为N原子；

R^1和R^3为氢；

R^2选自氢、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基，其中所述C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基任选地被一个或多个Q基团所取代；

R^4选自氢；

R^5选自氢；

R^6选自C_5-C_{12}烷基；其中所述C_5-C_{12}烷基进一步被-OR^a取代；

Q选自C_1-C_6烷基、5至7元杂环基、-NR^aR^b，其中所述C_1-C_6烷基任选进一步被选自5至7元杂环基的一个或多个基团取代；

R^a选自氢，或者

R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成5至7元含氮杂环基，所述5至7元含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述5至7元含氮杂环任选进一步被选自C_1-C_6烷基的一个或多个基团取代。

2.根据权利要求1所述的通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

其中：

R^1和R^3为氢；

R^2选自氢、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、苯基、吡啶基、嘧啶基，其任选地被一个或多个Q基团所取代；

Q如权利要求1所定义。

3.根据权利要求1所述的通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，其中：

R^1和R^3为氢；

R^2选自卤素；

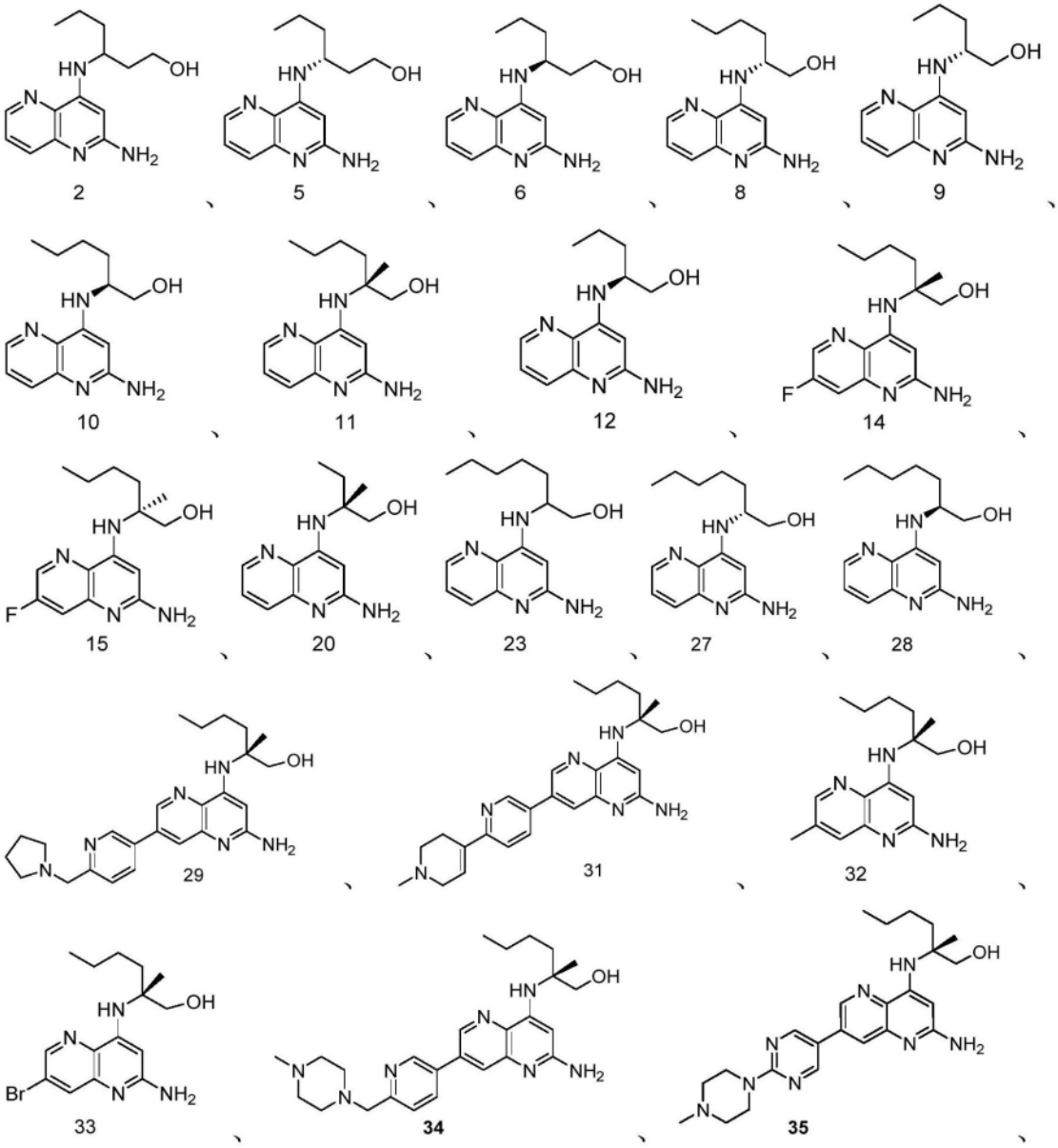
R^5选自氢；

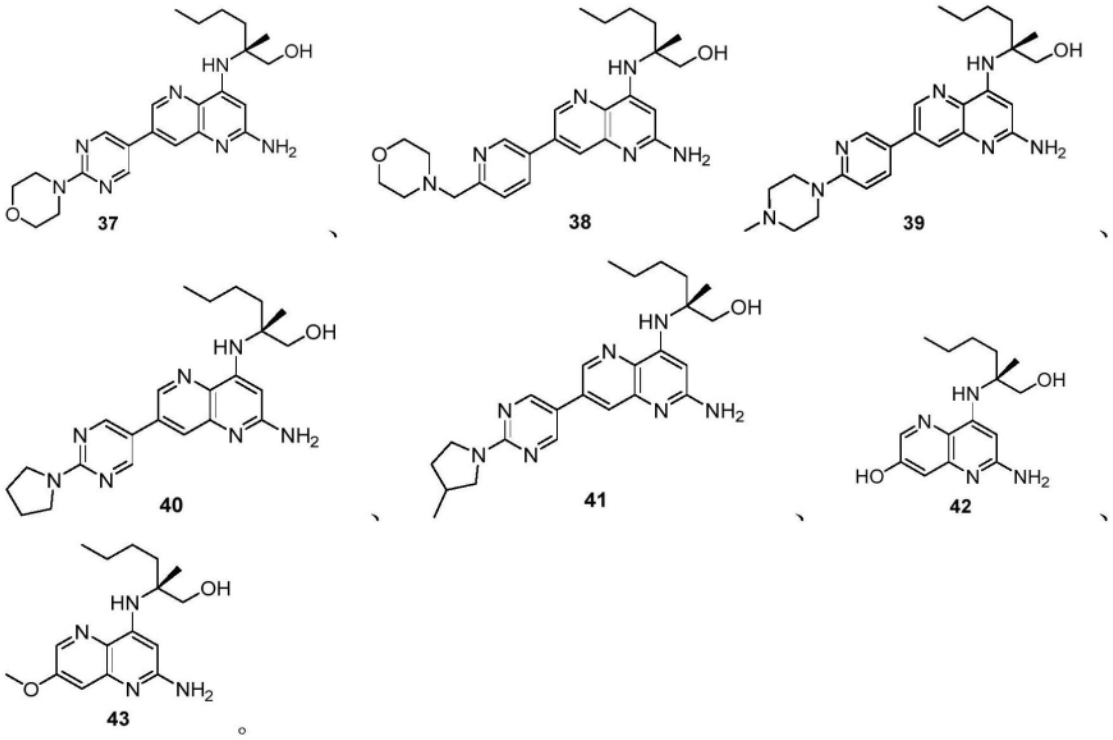
R^6选自C_5-C_{12}烷基，所述C_5-C_{12}烷基任选进一步被选自-OR^a；

R^a选自氢。

4.一种化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异

构体或其混合物形式、或其可药用盐,所述化合物选自:





5.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

6.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或根据权利要求5所述的药物组合物在制备TLR8激动剂药物中的用途。

芳胺类衍生物及其制备方法和医药用途

技术领域

[0001] 本发明涉及芳胺类衍生物及其制备方法和医药用途。具体地,本发明涉及通式(I)所示的化合物,其制备方法,含有其的药物组合物,以及其作为Toll样受体(TLR)激动剂用于治疗与TLR8活性相关的疾病的用途。

背景技术

[0002] Toll样受体(TLRs)是一类模式识别受体,可以识别微生物并对其产生应答。TLRs家族成员在免疫系统中起着重要作用,既是参与先天免疫的重要元件,也是连接先天免疫和特异性免疫的桥梁。该受体可以特异性地识别微生物,并启动免疫应答。

[0003] TLRs均为I型跨膜糖蛋白,由富含16-28个亮氨酸的重复序列(LRR)的胞外结构域、跨膜结构域和胞质Toll/IL-1受体(TIR)结构域组成。X射线晶体衍射分析确定TLR LRR结构域均为马蹄状结构。至今在人类已发现11个成员,其中TLR1、2、4、5、6、10和11位于细胞表面,TLR3、7、8、9位于胞内体膜上。TLR8与TLR7在种系发生上彼此接近并且具有高度的序列同源性,并位于相邻的X染色体上(Xp22)。当TLRs的LRR与配体结合后,TIR结构域构象发生改变,随后触发TLR信号通路的激活。TLR的TIR结构域可以募集多种信号分子,包括肿瘤坏死因子受体相关因子6和髓样分化因子88(MyD88)等。其中TLR8依赖MyD88信号通路,诱导激活蛋白酶-1(AP-1)和核因子κB(NF-κB)转移到核内,诱导核内相关基因的表达,分泌趋化因子和炎症因子等,发挥转录调控的作用。此外,TLR8还可以激活丝裂原活化的蛋白激酶(MAPK)信号通路,包括p38、ERK和JNK等,主要参与细胞增殖、细胞分化、细胞转化和细胞凋亡等的调节,与炎症和肿瘤等多种疾病密切相关(免疫学杂志,2017,33,813)。

[0004] 乙型肝炎病毒(HBV)是一种颗粒状的双链DNA病毒。激活TLR8可以有效地抑制体内和体外乙肝病毒复制,因此成为开发治疗慢性乙型肝炎病毒的靶点。研究发现TLR8激动剂ssRNA40可以选择性地激活肝周的先天免疫细胞产生大量的IFN-γ从而抑制乙肝病毒复制,从而有潜力用作肝炎病毒感染的治疗。利用TLR8激动剂刺激PBMCs后发现可以诱导高水平的IFN-γ和TNF-α的产生,从而抑制HBV复制(Current Opinion in Virology,2018,30,9)。

[0005] TLRs不但表达于免疫细胞上,还可在各种肿瘤细胞中表达,参与肿瘤免疫监视,对肿瘤的生长发挥不同的作用。其中TLR8激活后增强自然杀伤细胞(NK cells)的活性,并提高抗体依赖的细胞调节的细胞毒性(ADCC)以及诱导Th1极化。TLR8激动剂在癌症治疗中作为一种有潜力的佐剂,目的在于诱导针对肿瘤细胞的特异性免疫应答,提高已获批准的单克隆抗体疗法临床疗效,尤其是在ADCC降低的个体。

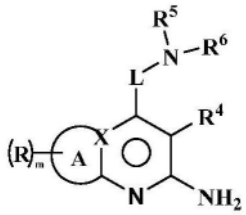
[0006] 鉴于TLR-8激动剂具有治疗多种疾病的重要潜力,临床上对于活性强、选择性高的新型TLR-8激动剂具有迫切需求。

发明内容

[0007] 本发明人经过潜心研究,设计合成了一系列芳胺类化合物,其显示出优异的TLR8

激动活性,可以开发为治疗与TLR8相关的疾病的药物。

[0008] 因此,本发明的目的是提供一种通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,

[0009] 

(I)

[0010] 其中,

[0011] X为C原子或N原子;

[0012] 环A为环烷基、杂环、芳香环或杂芳环;

[0013] L选自一个键、-$(CH_2)_t$-、-C(0)$(CH_2)_t$-或-$(CH_2)_t$C(0)-;

[0014] 每一个R各自独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个Q基团所取代;

[0015] R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(0)R^a、-0(0)CR^a、-C(0)OR^a、-C(0)NR^aR^b、-$NR^aC(0)R^b$、-S(0)$_nR^a$、-S(0)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(0)_nR^b$;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0016] R^5和R^6各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR^aR^b、-C(0)R^a、-C(0)OR^a、-C(0)NR^aR^b、-S(0)$_nR^a$和-S(0)$_nNR^aR^b$;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(0)R^a、-0(0)CR^a、-C(0)OR^a、-C(0)NR^aR^b、-$NR^aC(0)R^b$、-S(0)$_nR^a$、-S(0)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(0)_nR^b$的一个或多个基团取代;

[0017] 或者,R^5和R^6与其相连接的氮原子一起形成含氮杂环,所述含氮杂环除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子,所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(0)R^a、-0(0)CR^a、-C(0)OR^a、-C(0)NR^aR^b、-$NR^aC(0)R^b$、-S(0)$_nR^a$、-S(0)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(0)_nR^b$的一个或多个基团取代;

[0018] 或者,R^4和R^5或R^6与其连接的原子一起形成含氮杂环,所述含氮杂环除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子,所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(0)R^a、-0(0)CR^a、-C(0)OR^a、-C(0)NR^aR^b、-$NR^aC(0)R^b$、-S(0)$_nR^a$、-S(0)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(0)_nR^b$的一个或多个基团取代;

[0019] Q选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(0)R^a、-0(0)CR^a、-C(0)OR^a、-C(0)NR^aR^b、-$NR^aC(0)R^b$、-S(0)$_nR^a$、-S(0)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(0)_nR^b$,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基

任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0020] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个基团取代；

[0021] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0022] m为0、1、2、3或4；

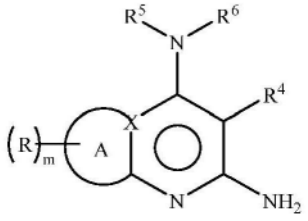
[0023] n为1或2；

[0024] v为1或2；

[0025] t为0、1、2、3、4、5或6。

[0026] 在一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，其中：L选自一个键或-C(O)-；优选一个键。

[0027] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(II)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0028] 

（II）

[0029] 其中，

[0030] X为C原子或N原子；

[0031] 环A为环烷基、杂环、芳香环或杂芳环；

[0032] 每一个R各自独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NR^aR^b$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个Q基团所取代；

[0033] R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-O(O)CR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^b$、$-S(O)_nR^a$、$-S(O)_nNR^aR^b$和$-NR^aS(O)_nR^b$；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0034] R^5和R^6各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-

NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)$_n$$R^a$和-S(O)$_n$$NR^aR^b$;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$的一个或多个基团取代;

[0035] 或者,R^5和R^6与其相连接的氮原子一起形成含氮杂环,所述含氮杂环除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子,所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$的一个或多个基团取代;

[0036] 或者,R^4和R^5或R^6与其连接的原子一起形成含氮杂环,所述含氮杂环除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子,所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$中的一个或多个基团取代;

[0037] Q选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0038] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0039] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基,所述含氮杂环基除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子,所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0040] m为0、1、2、3或4;

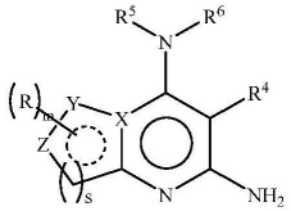
[0041] n为1或2;

[0042] v为1或2。

[0043] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,

[0044] 其中:环A为5至7元杂环、苯环或5至6元杂芳环。

[0045] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,其为通式(III)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,

[0046] 

(III)

[0047] 其中,

[0048] X为C原子或N原子;

[0049] Y为C原子或N原子;

[0050] Z为C原子或N原子;

[0051] s为1或2;

[0052] 每一个R各自独立地选自氢、卤素、氧代基、C_1-C_6烷基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4-6元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5至10元杂芳基,其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、4-6元杂环基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基任选进一步被一个或多个Q基团所取代;

[0053] Q选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-C(O)R^a,其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代;

[0054] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0055] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基,所述含氮杂环基除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子,所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0056] v为0、1或2;

[0057] R^4、R^5、R^6、m如通式(I)中所定义。

[0058] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,

[0059] 其中:

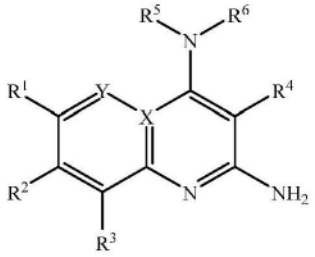
[0060] 每一个R各自独立地选自氢、卤素、氧代基、C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基和5至10元杂芳基,其中所述烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个Q基团所取代;

[0061] Q选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基的一个或多个基团取代。

[0062] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体

异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(IV)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0063]



(IV)

[0064] 其中：

[0065] X为C原子；

[0066] Y为C原子或N原子；

[0067] R^1、R^2、R^3各自独立地选自氢、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4-6元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5至10元杂芳基，其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、4-6元杂环基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基任选地进一步被一个或多个Q基团所取代；

[0068] R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0069] R^5和R^6各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)$_n$$R^a$和-S(O)$_n$$NR^aR^b$；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$的一个或多个基团取代；

[0070] 或者，R^5和R^6与其相连接的氮原子一起形成含氮杂环，所述含氮杂环除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$的一个或多个基团取代；

[0071] 或者，R^4和R^5或R^6与其连接的原子一起形成含氮杂环，所述含氮杂环除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$中的一个或多个基团取代；

[0072] Q选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基

任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0073] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0074] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0075] n为1或2；

[0076] v为1或2。

[0077] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0078] 其中：

[0079] R^5和R^6各自独立地选自氢和C_1-C_{12}烷基，所述C_1-C_{12}烷基任选进一步被选自选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$的一个或多个基团取代；

[0080] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0081] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0082] n为1或2。

[0083] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0084] 其中：

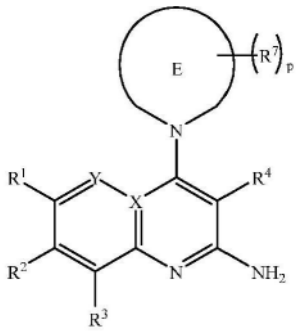
[0085] R^5和R^6各自独立地选自氢和C_1-C_{12}烷基，所述C_1-C_{12}烷基任选进一步被选自-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$的一个或多个基团取代；

[0086] R^a选自氢、C_1-C_6烷基；

[0087] R^b选自氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基和5至7元杂环基。

[0088] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其

可药用盐,其为通式(V)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,

[0089] 

(V)

[0090] 其中:

[0091] X为C原子;

[0092] Y为C原子或N原子;

[0093] 环E为含氮杂环基,优选3至12元杂环基,更优选5至10元杂环基,进一步优选5至7元杂环基,最优选6元杂环基;所述含氮杂环除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子;

[0094] R^7选自氢、卤素、氰基、氧代基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_5-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$;优选氢、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基;

[0095] R^1、R^2、R^3各自独立地选自氢、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、C_3-C_6环烷基、4-6元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5至10元杂芳基,其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、4-6元杂环基、C_6-C_{10}芳基和5至10元杂芳基任选进一步被一个或多个Q基团所取代;

[0096] R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$;其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0097] Q选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0098] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0099] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基,所述含氮杂环基除了N之外,任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子,所述含氮杂环任选进一步被选自卤

素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0100] n为1或2；

[0101] p为1、2、3或4；

[0102] v为1或2。

[0103] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(V)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0104] 其中：

[0105] R^7选自氢、卤素、氰基、氧代基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_5-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$；

[0106] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0107] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0108] p为1或2。

[0109] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0110] 其中：

[0111] R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、氧代基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_5-C_{10}芳基、5至10元杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$；其中所述C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_5-C_{10}芳基、5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

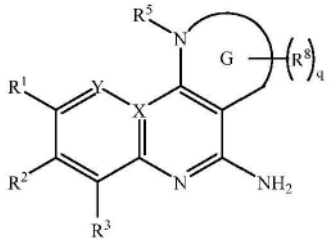
[0112] R^a和R^b各自独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_5-C_{10}芳基和5至10元杂芳基，其中所述C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_5-C_{10}芳基、5至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0113] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环

基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0114] 优选地，R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、C_1-C_6烷基、-C(O)R^a和-C(O)OR^a；且R^a为C_1-C_6烷基。

[0115] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(VI)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0116] 

(VI)

[0117] 其中：

[0118] X为C原子；

[0119] Y为C原子或N原子；

[0120] 环G为含氮杂环，优选3至12元杂环，更优选5至10元杂环，进一步优选5至7元杂环，最优选7元杂环；所述含氮杂环除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子；

[0121] R^8选自氢、卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-N$R^a$$R^b$、-C(O)$R^a$、-O(O)C$R^a$、-C(O)O$R^a$、-C(O)N$R^a$$R^b$、-N$R^a$C(O)$R^b$、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_nNR^a$$R^b$和-N$R^a$S(O)$_n$$R^b$；优选地，$R^8$选自$C_1$-$C_6$烷基或氧代基；

[0122] R^1、R^2、R^3各自独立地选自氢、卤素、C_1-C_6烷基、-OR^a、-SR^a、-N$R^a$$R^b$、$C_3$-$C_6$环烷基、4-6元杂环基、$C_6$-$C_{10}$芳基和5至10元杂芳基，其中所述$C_1$-$C_6$烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、4-6元杂环基、$C_6$-$C_{10}$芳基、5至10元杂芳基任选地进一步被一个或多个Q基团所取代；

[0123] Q选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-$(CH_2)_v$-N$R^a$$R^b$、-N$R^a$$R^b$、-C(O)$R^a$、-O(O)C$R^a$、-C(O)O$R^a$、-C(O)N$R^a$$R^b$、-N$R^a$C(O)$R^b$、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_nNR^a$$R^b$和-N$R^a$S(O)$_n$$R^b$，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0124] R^5选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-N$R^a$$R^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)O$R^a$、-C(O)N$R^a$$R^b$、-S(O)$_n$$R^a$和-S(O)$_nNR^a$$R^b$；

[0125] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0126] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环

基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0127] n为1或2；

[0128] q为1、2、3或4；

[0129] v为1或2。

[0130] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(IV)、(V)、(VI)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0131] 其中：

[0132] R^1和R^3为氢；

[0133] R^2选自氢、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基，5-6元杂环基优选吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氢化吡啶基，C_6-C_{10}芳基优选苯基，5至10元杂芳基优选吡啶基、嘧啶基，其中所述C_1-C_6烷基、5-6元杂环基、C_6-C_{10}芳基、5至10元杂芳基任选地被一个或多个Q基团所取代；

[0134] Q如通式(I)所定义。

[0135] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0136] 其中：

[0137] Q选自卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、4至6元杂环基、C_6-C_{10}芳基、6至10元杂芳基、-OR^a、-SR^a、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-NR^aS(O)$_nR^b$，其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、4至6元杂环基、C_6-C_{10}芳基、6至10元杂芳基任选进一步被选自卤素、羟基、巯基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_3-C_6环烷基、4至6元杂环基、C_6-C_{10}芳基和6至10杂芳基的一个或多个基团取代；

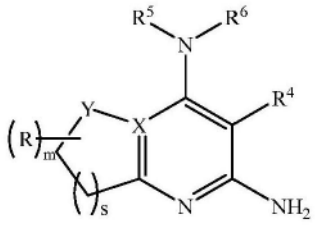
[0138] 优选地，Q选自C_1-C_6烷基、4至6元杂环基、6元杂芳基、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(O)R^a，其中所述C_1-C_6烷基、4至6元杂环基任选进一步被选自C_1-C_6烷基、4至6元杂环基的一个或多个基团取代；

[0139] R^a和R^b各自独立地选自氢、C_1-C_6烷基、4至6元杂环基；或者

[0140] R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成4-6元含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自C_1-C_6烷基的一个或多个基团取代；

[0141] v为1。

[0142] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(VII)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0143] 

（VII）

[0144] 其中，

[0145] X为C原子或N原子；

[0146] Y为C原子或N原子；

[0147] s为1、2或3；

[0148] R、R^4、R^5、R^6和m如通式(I)所定义。

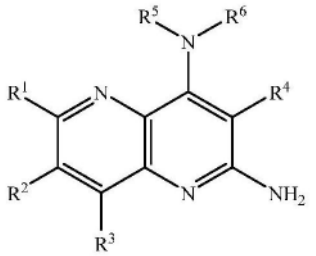
[0149] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0150] 其中：

[0151] X为C原子；

[0152] Y为N原子。

[0153] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，其为通式(VIII)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0154] 

（VIII）

[0155] 其中：

[0156] R^1、R^2、R^3各自独立地选自氢、卤素、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个Q基团取代；

[0157] R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-$(CH_2)_v$-NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_n$$R^a$、-S(O)$_n$$NR^aR^b$和-$NR^a$S(O)$_n$$R^b$；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0158] R^5和R^6各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)$_n$$R^a$和-S(O)$_n$$NR^aR^b$；其中所述烷基、烯基、炔基、环

烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$的一个或多个基团取代；

[0159] 或者，R^5和R^6与其相连接的氮原子一起形成含氮杂环，所述含氮杂环除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$、和-$NR^aS(O)_nR^b$的一个或多个基团取代；

[0160] 或者，R^4和R^5或R^b与其连接的原子一起形成含氮杂环，所述含氮杂环除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$的一个或多个基团取代；

[0161] Q选自卤素、硝基、氰基、氧代基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0162] R^a和R^b各自独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、氧代、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0163] 或者R^a和R^b与他们连接的氮原子一起形成含氮杂环基，所述含氮杂环基除了N之外，任选进一步含有选自N、O、S的一个或多个杂原子，所述含氮杂环任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、氧代基、羟基、巯基、羧基、酯基、烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代；

[0164] n为1或2；

[0165] v为1。

[0166] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(VIII)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0167] 其中：

[0168] R^5和R^6各自独立地选自氢和C_1-C_{12}烷基，所述C_1-C_{12}烷基任选进一步被选自-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-$NR^aC(O)R^b$和-$NR^aS(O)_nR^b$的一个或多个基团取代；

[0169] R^a和R^b各自独立地选自氢、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基和5至7元杂环基。

[0170] 在另一个优选的实施方案中，根据本发明所述的通式(VIII)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，

[0171] 其中：R^4选自氢、卤素、硝基、氰基、C_1-C_6烷基、-C(O)R^a和-C(O)OR^a；且R^a为C_1-C_6烷

基。

[0172] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明所述的通式(VIII)所示的化合物或其立体异构体、互变异构、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,

[0173] 其中:

[0174] R^1和R^3为氢;

[0175] R^2选自氢、卤素、氧代基、C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基和6至10元杂芳基,其中所述C_1-C_6烷基、C_6-C_{10}芳基、6至10元杂芳基任选进一步被选自Q的一个或多个基团取代;

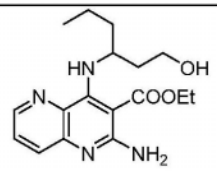
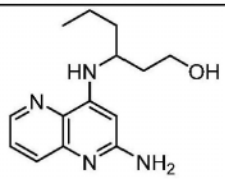
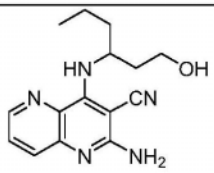
[0176] Q选自卤素、C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_6-C_{10}芳基、6至10杂芳基、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-O(O)CR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)$_nR^a$、-S(O)$_nNR^aR^b$和-NR^aS(O)$_nR^b$,其中所述C_1-C_6烷基、C_3-C_{10}环烷基、5至7元杂环基、C_6-C_{10}芳基、6至10杂芳基任选进一步被选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、巯基、羧基、酯基、氧代基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个基团取代;

[0177] R^a和R^b各自独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

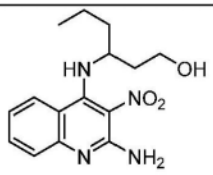
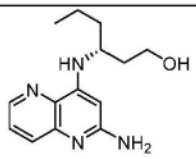
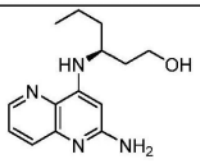
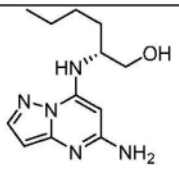
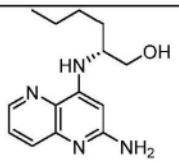
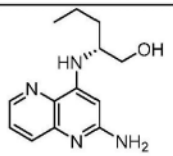
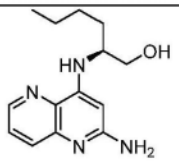
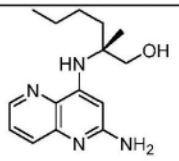
[0178] 优选地,R^2选自氢、卤素和C_1-C_6烷基。

[0179] 本发明的典型化合物,包括但不限于:

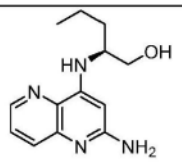
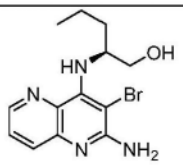
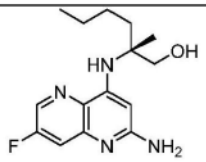
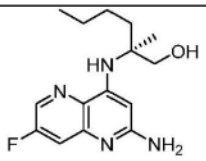
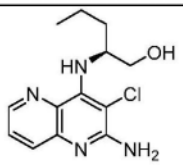
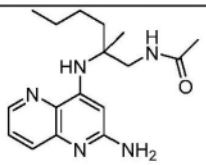
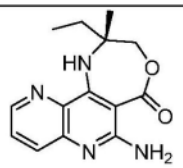
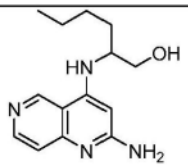
[0180]

实施例编号	结构与命名
1	
	2-氨基-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯
2	
	3-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇
3	
	2-氨基-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-甲腈

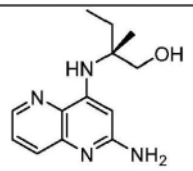
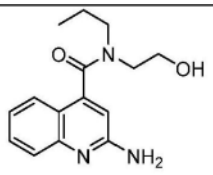
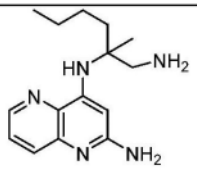
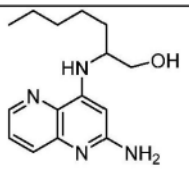
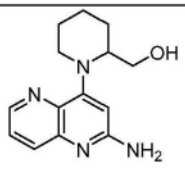
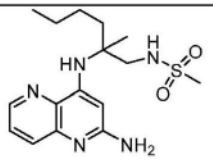
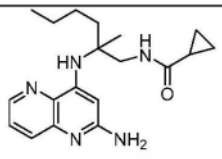
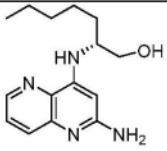
[0181]

4	
	3-((2-氨基-3-硝基喹啉-4-基)氨基)己-1-醇
5	
	(*R*)-3-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇
6	
	(*S*)-3-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇
7	
	(*R*)-2-((5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基)己-1-醇
8	
	(*R*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇
9	
	(*R*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇
10	
	(*S*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇
11	
	(*R*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇

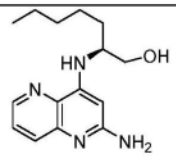
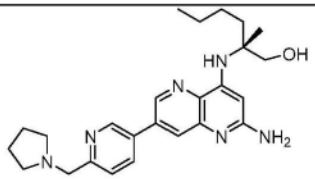
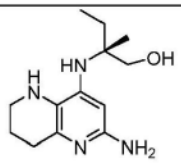
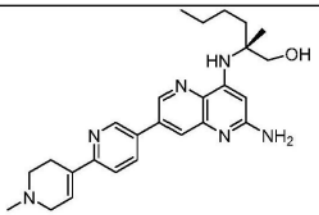
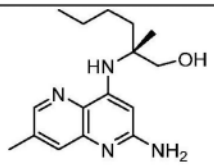
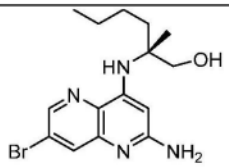
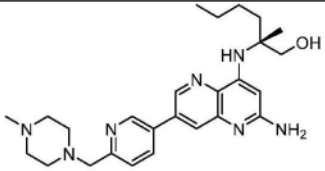
[0182]

12	
	(*S*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇
13	
	(*S*)-2-((2-氨基-3-溴-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇
14	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
15	
	(*S*)-2-((2-氨基-7-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
16	
	(*S*)-2-((2-氨基-3-氯-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇
17	
	N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺
18	
	(*R*)-6-氨基-2-乙基-2-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮
19	

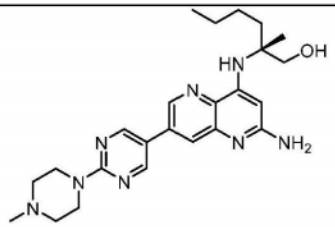
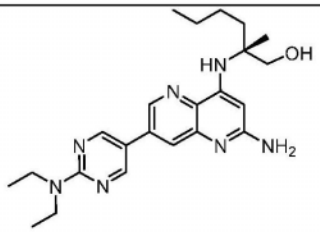
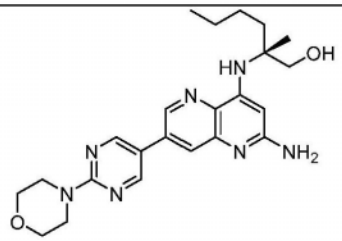
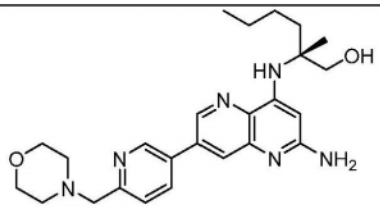
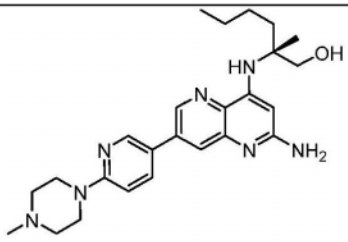
[0183]

	2-((2-氨基-1,6-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇
20	
	(*R*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基丁-1-醇
21	
	2-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-丙基喹啉-4-甲酰胺
22	
	N^4-(1-氨基-2-甲基己-2-基)-1,5-萘啶-2,4-二胺
23	
	2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)庚-1-醇
24	
	(1-(2-氨基-1,5-萘啶-4-基)哌啶-2-基)甲醇
25	
	N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)甲磺酰胺
26	
	N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)环丙甲酰胺
27	

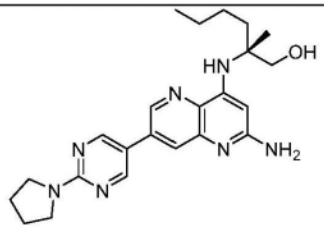
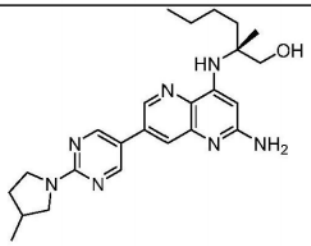
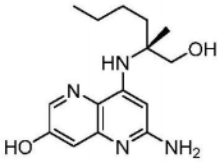
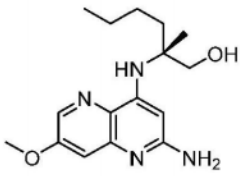
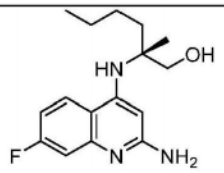
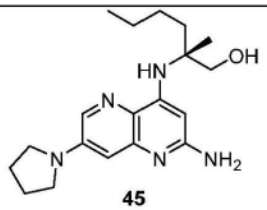
[0184]

	(*R*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)庚-1-醇
28	
	(*S*)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)庚-1-醇
29	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
30	
	(*R*)-2-((2-氨基-5,6,7,8-四氢-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基丁-1-醇
31	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(1'-甲基-1',2',3',6'-四氢-[2,4'-联吡啶]-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
32	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-甲基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
33	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-溴-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
34	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶

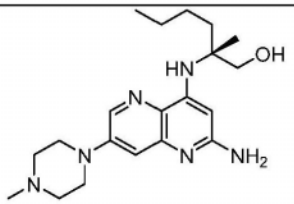
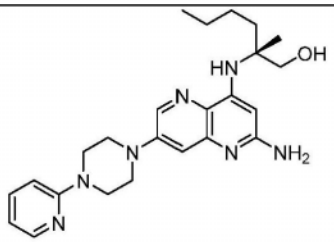
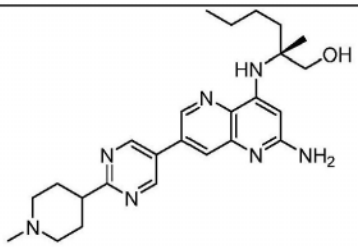
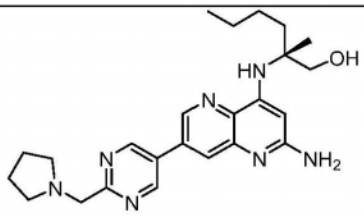
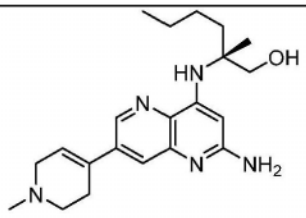
[0185]

	-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
35	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
36	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(二乙基氨基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
37	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-吗啉嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
38	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-(吗啉甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
39	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇

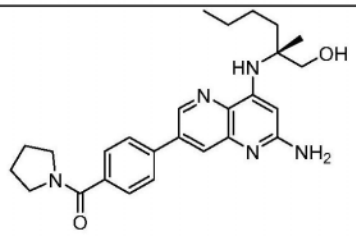
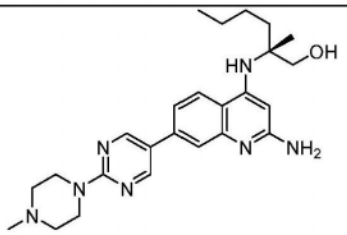
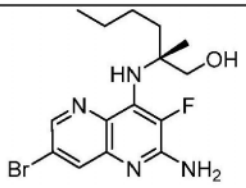
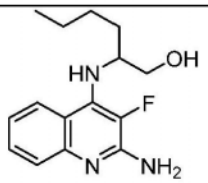
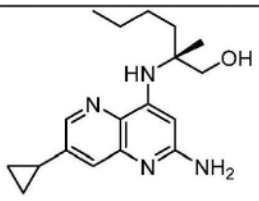
[0186]

40	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
41	
	(2*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
42	
	(R)-6-氨基-8-((1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-醇
43	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
44	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-氟喹啉-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
45	 45
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(吡咯烷-1-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇

[0187]

46	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
47	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
48	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
49	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(吡咯烷-1-基甲基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
50	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇

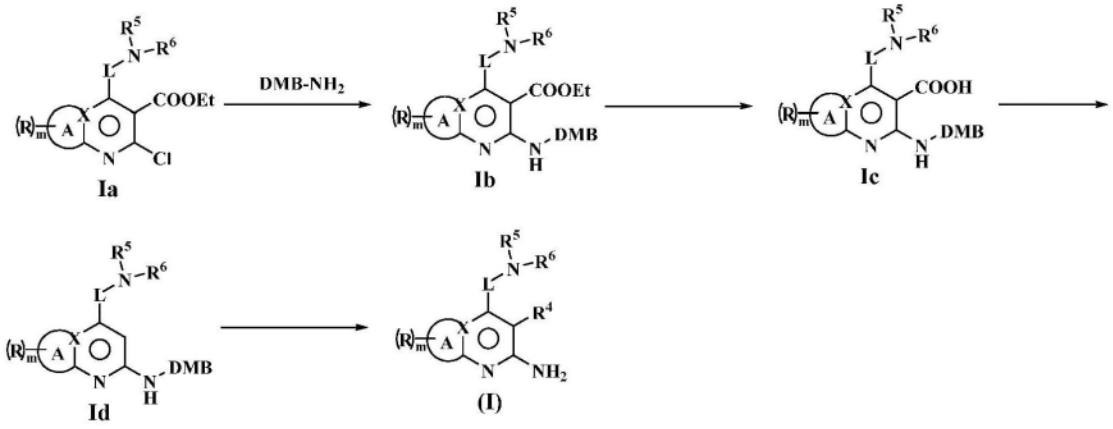
[0188]

51	
	(*R*)-(4-(6-氨基-8-((1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮
52	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
53	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-溴-3-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇
54	
	2-((2-氨基-3-氟喹啉-4-基)氨基)己-1-醇
55	
	(*R*)-2-((2-氨基-7-环丙基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇

[0189] 或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用盐。

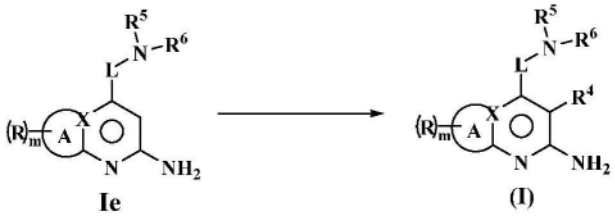
[0190] 本发明进一步提供一种制备根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

[0191] (1)当R^4为氢时,

[0192] 

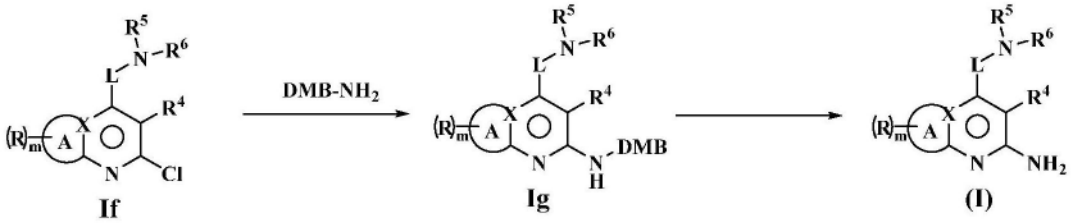
[0193] 首先,在碱性条件下,将化合物Ia与DMB-NH_2反应得到化合物Ib,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物Ib水解得到化合物Ic,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物Ic发生脱羧反应得到化合物Id,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(I)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0194] (2)当R^4为卤素时,

[0195] 

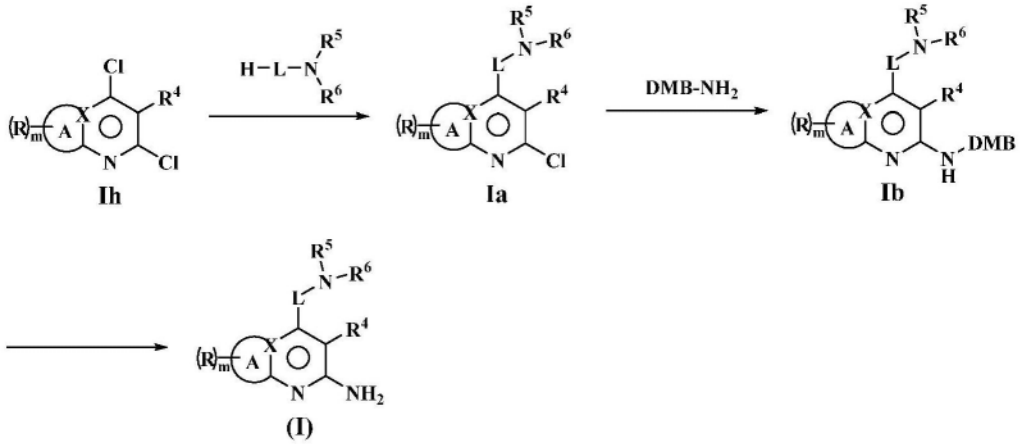
[0196] 将化合物Ie与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺反应得到通式(I)化合物;

[0197] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

[0198] 

[0199] 首先,在碱性条件下,将化合物If与DMB-NH_2反应得到化合物Ig,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(I)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0200] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,



[0201]

[0202] 首先,在碱性条件下,将化合物Ih与H-L-N(R^5R^6)反应得到化合物Ia,所述碱性条件优选优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物Ia与DMB-NH_2反应得到化合物Ib,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(I)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

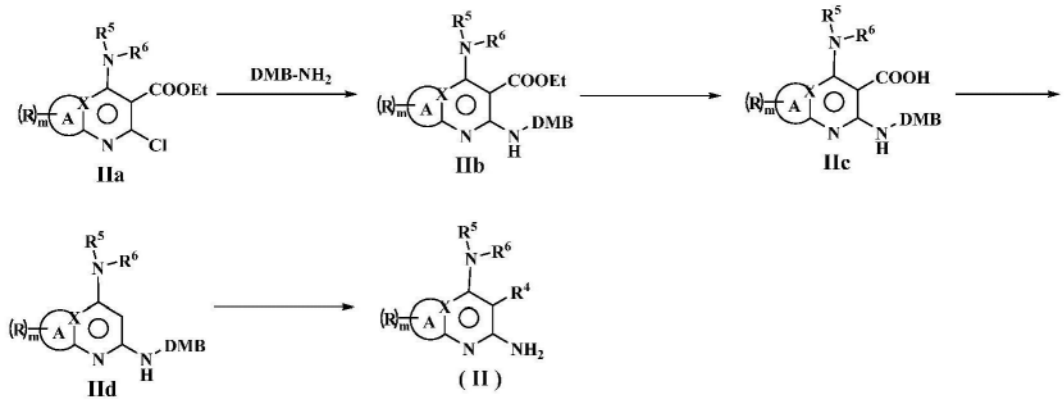
[0203] 其中,

[0204] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0205] 环A、X、L、R、R^5、R^6、m如通式(I)所定义。

[0206] 本发明进一步提供一种制备根据本发明所述的通式(II)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

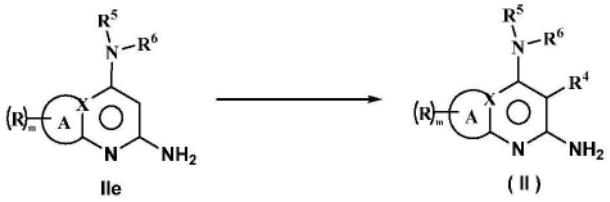
[0207] (1)当R^4为氢时,



[0208]

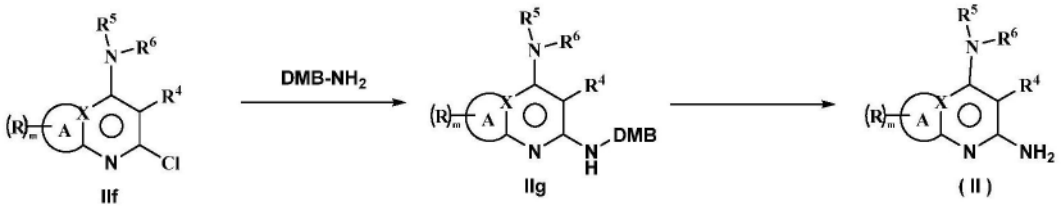
[0209] 首先,在碱性条件下,将化合物IIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIb水解得到化合物IIc,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物IIc发生脱羧反应得到化合物IId,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(II)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0210] (2)当R^4为卤素时,

[0211] 

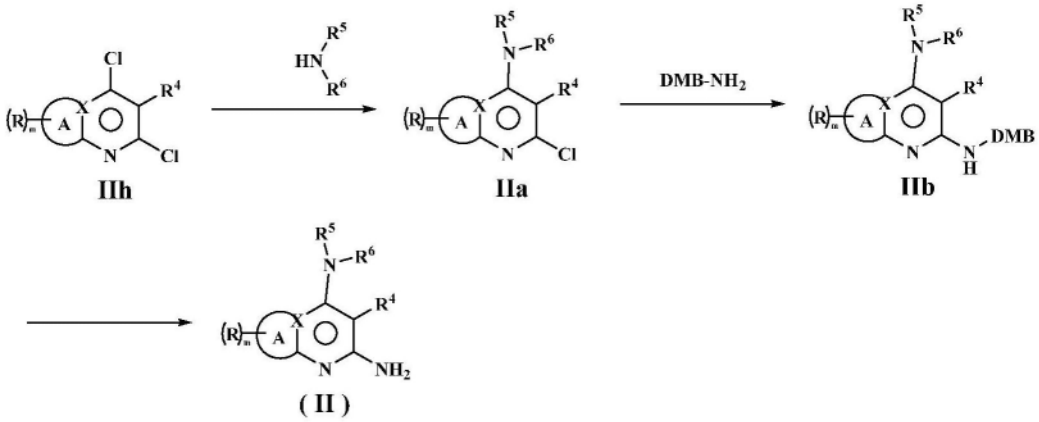
[0212] 将化合物IIe与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺反应得到通式(II)化合物;

[0213] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

[0214] 

[0215] 首先,在碱性条件下,将化合物IIf与DMB-NH_2反应得到化合物IIg,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(II)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0216] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,

[0217] 

[0218] 首先,在碱性条件下,将化合物IIh与H-L-N(R^5R^6)反应得到化合物IIa,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(II)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

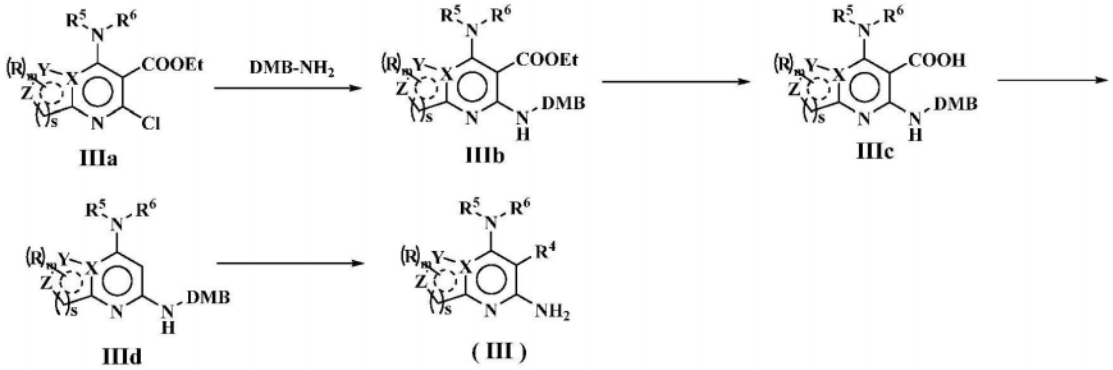
[0219] 其中,

[0220] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0221] 环A、X、R、R^5、R^6、m如通式(II)所定义。

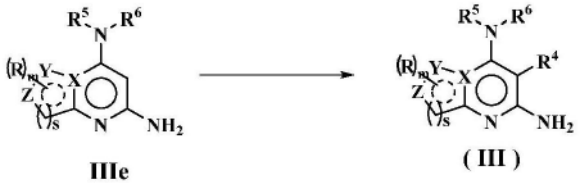
[0222] 本发明进一步提供一种制备根据本发明所述的通式(III)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

[0223] (1)当R^4为氢时,

[0224] 

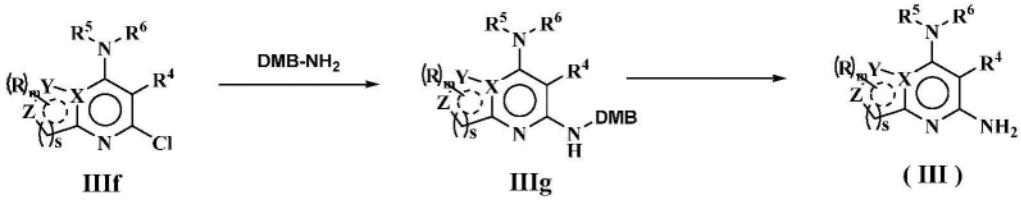
[0225] 首先,在碱性条件下,将化合物IIIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIIb水解得到化合物IIIc,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物IIIc发生脱羧反应得到化合物IIId,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(III)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0226] (2)当R^4为卤素时,

[0227] 

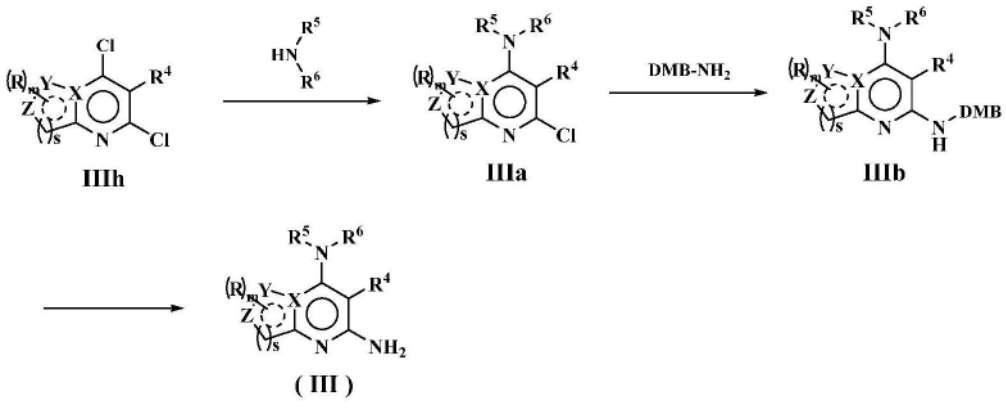
[0228] 将化合物IIIe与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺反应得到通式(III)化合物;

[0229] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

[0230] 

[0231] 首先,在碱性条件下,将化合物IIIf与DMB-NH_2反应得到化合物IIIg,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(III)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0232] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,

[0233] 

[0234] 首先,在碱性条件下,将化合物IIIh与HN(R^5R^6)反应得到化合物IIIa,所述碱性条件优选优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(III)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

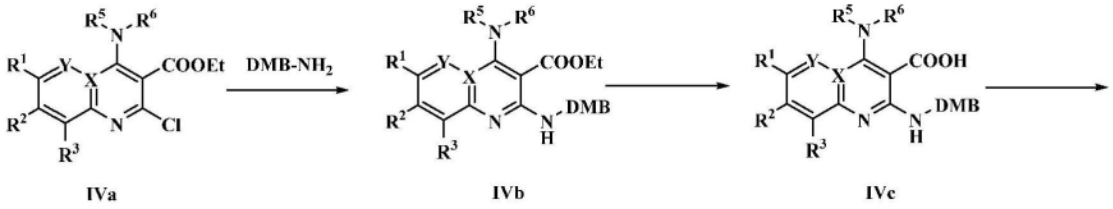
[0235] 其中,

[0236] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0237] X、Y、Z、R、R^5、R^6、m、s如通式(III)所定义。

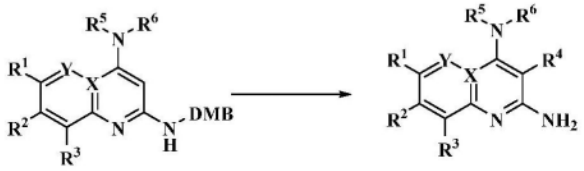
[0238] 本发明进一步提供一种制备根据本发明所述的通式(IV)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

[0239] (1)当R^4为氢时,



IVa IVb IVc

[0240]

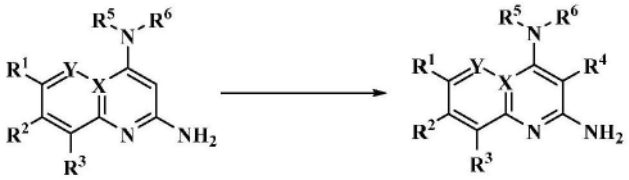


IVd (IV)

[0241] 首先,在碱性条件下,将化合物IVa与DMB-NH_2反应得到化合物IVb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IVb水解得到化合物IVc,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物IVc发生脱羧反应得到化合物IVd,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(IV)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0242] (2)当R^4为卤素时,

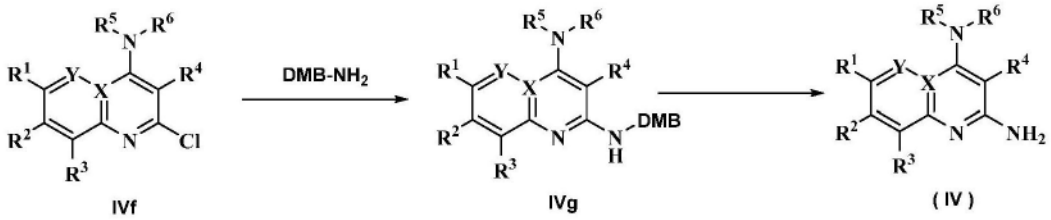
[0243]



IVe (IV)

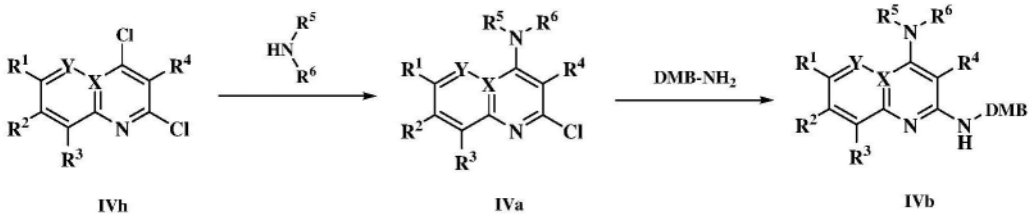
[0244] 将化合物IVe与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺反应得到通式(IV)化合物;

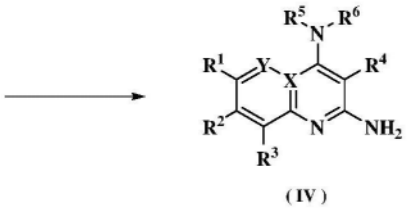
[0245] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

[0246] 

[0247] 首先,在碱性条件下,将化合物IVf与DMB-NH_2反应得到化合物IVg,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(IV)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0248] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,



[0249] 

[0250] 首先,在碱性条件下,将化合物IVh与HN(R^5R^6)反应得到化合物IVa,所述碱性条件优选优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IVa与DMB-NH_2反应得到化合物IVb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(IV)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0251] 其中,

[0252] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0253] X、Y、R^1、R^2、R^3、R^5、R^6如通式(IV)所定义。

[0254] 本发明进一步提供一种药物组合物,其包含根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0255] 本发明进一步涉及根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物在制备TLR8激动剂中的用途。

[0256] 本发明进一步涉及根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物在制备预防或治疗TLR8相关疾病的药物中的用途,所述疾病可以为病毒感染性疾病或恶性肿瘤,所述病毒感染性疾病例如乙型病毒性肝炎、HIV病毒感染,所述恶性肿瘤例如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0257] 本发明进一步涉及一种根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物,其用作TLR8激动剂的用途。

[0258] 本发明进一步涉及一种根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物,其用作药物;所述药物用于预防或治疗TLR8相关疾病,所述疾病可以为病毒感染性疾病或恶性肿瘤,所述病毒感染性疾病例如乙型病毒性肝炎、HIV病毒感染,所述恶性肿瘤例如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0259] 本发明进一步涉及一种用于预防或治疗TLR8相关疾病的方法,其包括向有需要的患者施用有效量的根据本发明所述的通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,或包含其的药物组合物;所述疾病可以为病毒感染性疾病或恶性肿瘤,所述病毒感染性疾病例如乙型病毒性肝炎、HIV病毒感染,所述恶性肿瘤例如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、黑色素瘤、实体瘤、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌。

[0260] 按照本发明所属领域的常规方法,本发明通式(I)所示的化合物可以与碱或者酸生成药学上可接受的碱式加成盐或酸式加成盐。所述碱包括无机碱和有机碱,可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、氨丁三醇等,可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠等。所述酸包括无机酸和有机酸,可接受的无机酸包括盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸等。可接受的有机酸包括乙酸、三氟乙酸、甲酸、抗环血酸等。

[0261] 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊,或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物,此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收,因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如,可使用水溶性味道掩蔽物质,例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素,或延长时间物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

[0262] 也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊,或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

[0263] 水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂,例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂,或烯化氧与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadeca乙基ene氧基cetanol),或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇酐衍生的偏酯的缩合产物,例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

[0264] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油混悬液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或α-生育酚保存这些组合物。

[0265] 通过加入水,适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒可以提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂如上所述。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

[0266] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油,或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂,例如大豆卵磷脂,和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯,例如山梨坦单油酸酯,和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物,例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制的糖浆和酏剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

[0267] 本发明的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒和溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。

[0268] 本发明的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中制备的溶液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外,脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

[0269] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

[0270] 本领域技术人员熟知,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定于以下因素:所用特定化合物的活性、病人的年龄、病人的体重、病人的健康状况、病人的行被、病人的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等。另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0271] 本发明可以含有通式(I)所示的化合物,及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成分,与药学上可接受的载体或赋型剂混合制备成组合物,并制备成临床上可接受的剂型。本发明的衍生物可以与其他活性成分组合使用,只要它们不产生其他不利的作用,例如过敏反应等。本发明化合物可作为唯一的活性成分,也可以与其它治疗与酪氨酸激酶活性相关的疾病的药物联合使用。联合治疗通过将各个治疗组分同时、分开或相继给药来实现。

[0272] 发明的详细说明

[0273] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0274] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个碳原子的烷基,更优选含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

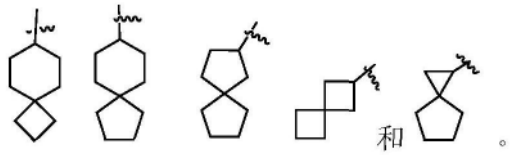
[0275] 术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

[0276] 术语“炔基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上定义的烷基,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优

选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

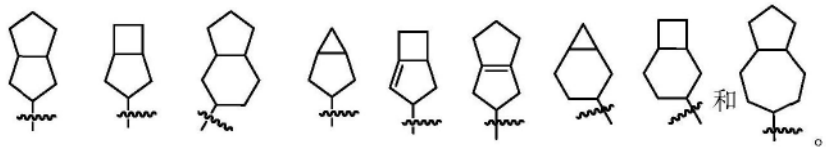
[0277] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至10个碳原子，进一步优选包含3至8个碳原子，最优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

[0278] 术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

[0279] 

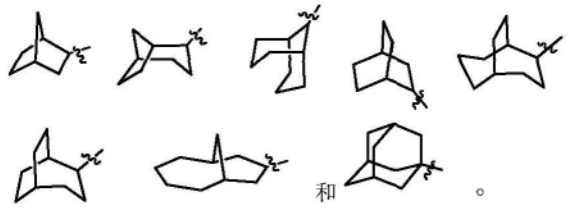
。

[0280] 术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：

[0281] 

。

[0282] 术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

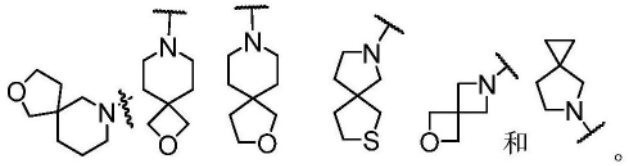
[0283] 

。

[0284] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

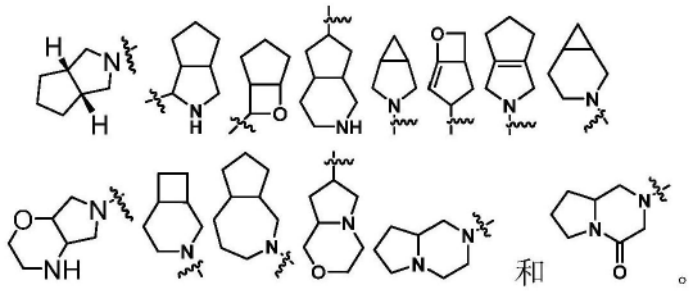
[0285] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)$_m$(其中m是整数0至2)的杂原子,但不包括-0-0-、-0-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子,其中1～4个是杂原子;最优选包含3至8个环原子,其中1～3个是杂原子;最优选包含5至7个环原子,其中1～2或1～3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等,优选1、2、5-噁二唑基、吡喃基或吗啉基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

[0286] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)$_m$(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

[0287] 

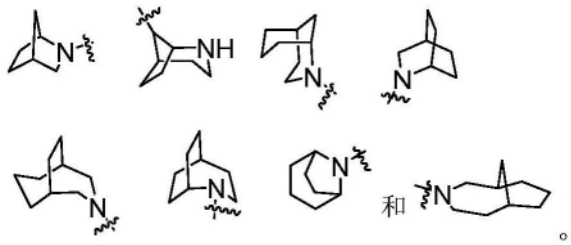
。

[0288] 术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)$_m$(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:

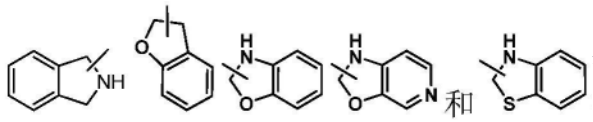
[0289] 

。

[0290] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)$_m$(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:

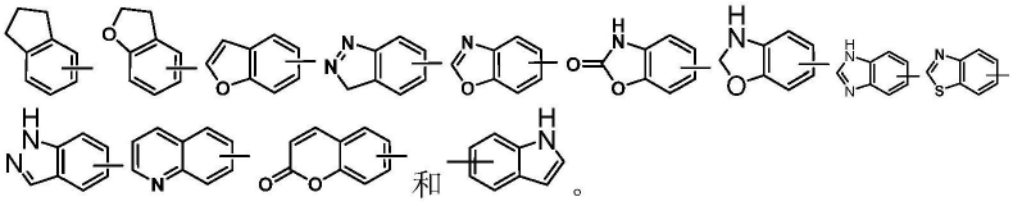
[0291] 

[0292] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：

[0293] 

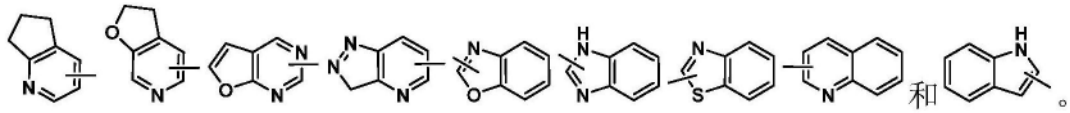
[0294] 杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0295] 术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：

[0296] 

[0297] 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0298] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元，含1至3个杂原子；更优选为5元或6元，含1至2个杂原子；优选例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，优选为咪唑基、噻唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基；更有选吡唑基或噻唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：

[0299] 

[0300] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基

或羧酸酯基。

[0301] 术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0302] 术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0303] 术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基,其中烷氧基如上所定义。

[0304] 术语“羟烷基”指被一个或多个羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0305] 术语“羟基”指-OH基团。

[0306] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0307] 术语“氨基”指-NH_2。

[0308] 术语“氰基”指-CN。

[0309] 术语“硝基”指-NO_2。

[0310] 术语“氧代基”指=O。

[0311] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0312] 术语“巯基”指-SH。

[0313] 术语“酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基),其中烷基和环烷基如上所定义。

[0314] 术语“酰基”指含有-C(O)R基团的化合物,其中R为烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基。

[0315] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0316] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0317] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

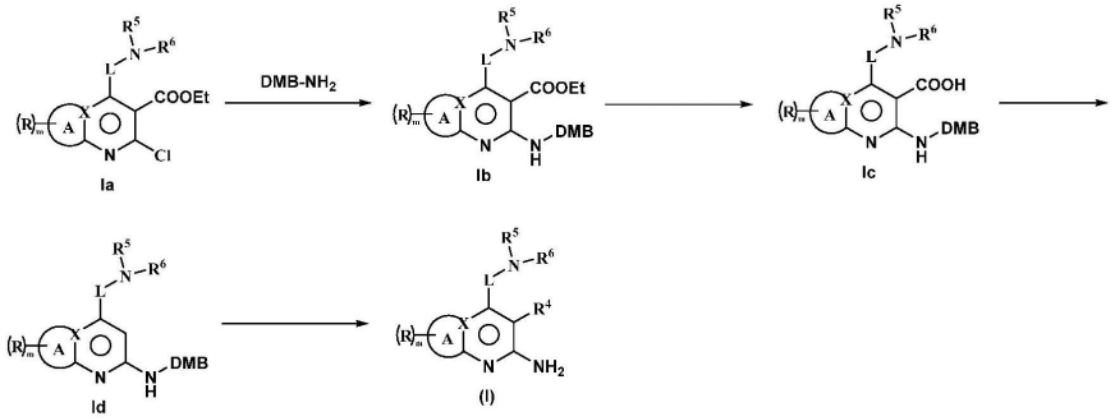
[0318] “可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

[0319] 本发明化合物的合成方法

[0320] 为了完成本发明的目的,本发明采用如下合成方案制备本发明的化合物。

[0321] 本发明提供通式(I)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

[0322] (1)当R^4为氢时,

[0323] 

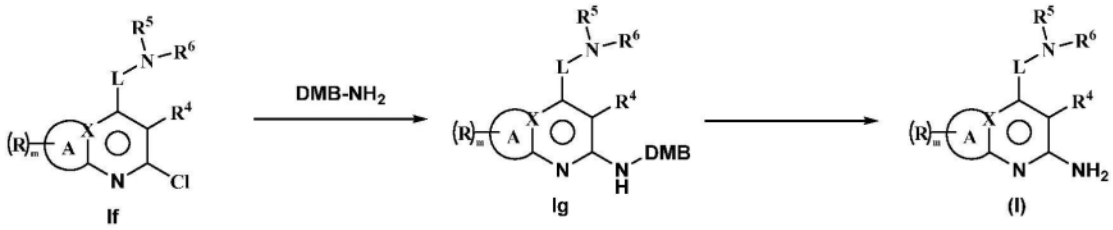
[0324] 首先,在碱性条件下,将化合物Ia与DMB-NH_2反应得到化合物Ib,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物Ib水解得到化合物Ic,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物Ic发生脱羧反应得到化合物Id,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(I)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸。

[0325] (2)当R^4为卤素时,

[0326] 

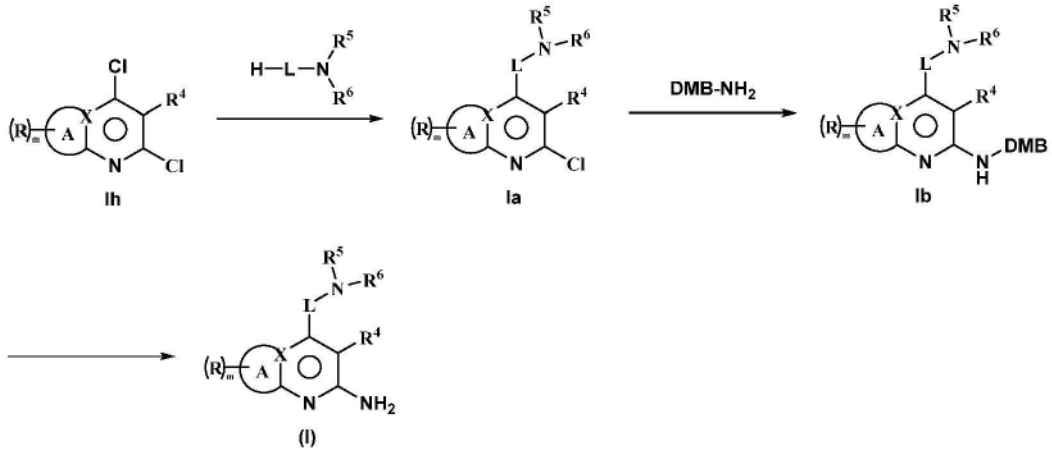
[0327] 将化合物Ie与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺得到通式(I)化合物。

[0328] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

[0329] 

[0330] 首先,在碱性条件下,将化合物If与DMB-NH_2反应得到化合物Ig,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(I)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸。

[0331] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,

[0332] 

[0333] 首先,在碱性条件下,将化合物Ih与H-L-N(R^5R^6)反应得到化合物Ia,所述碱性条件优选优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物Ia与DMB-NH_2反应得到化合物Ib,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(I)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

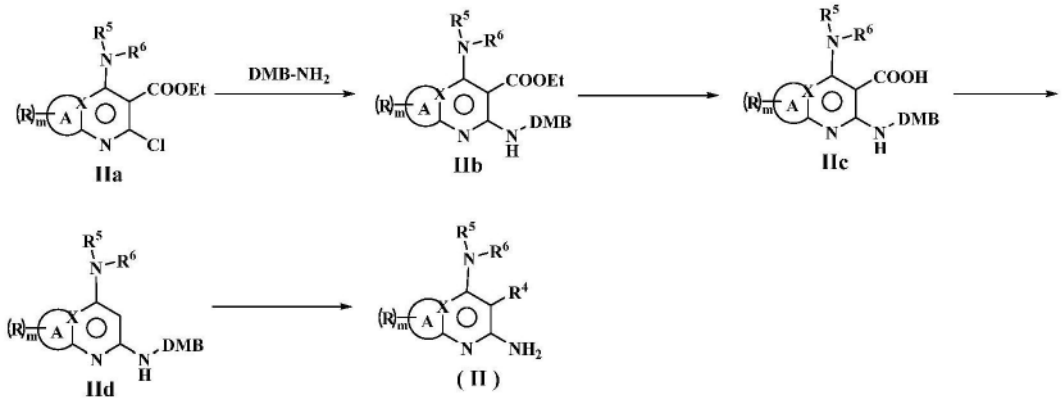
[0334] 其中,

[0335] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0336] 环A、X、L、R、R^5、R^6、m如通式(I)所定义。

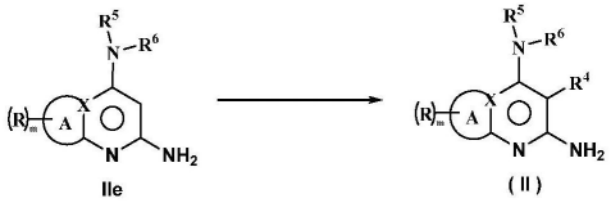
[0337] 本发明提供通式(II)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

[0338] (1)当R^4为氢时,

[0339] 

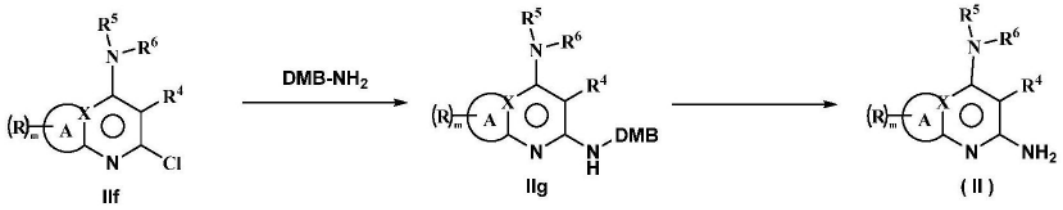
[0340] 首先,在碱性条件下,将化合物IIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIb水解得到化合物IIc,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物IIc发生脱羧反应得到化合物IId,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(II)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0341] (2)当R^4为卤素时,

[0342] 

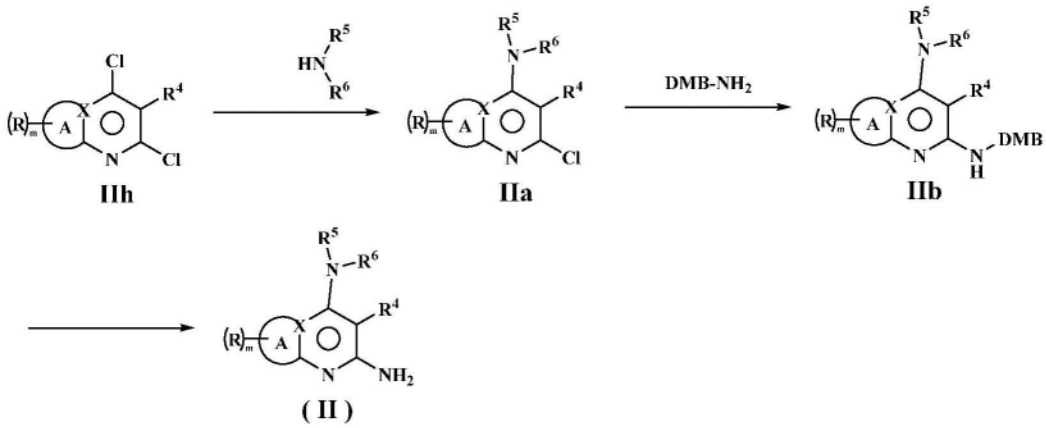
[0343] 将化合物IIe与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺反应得到通式(II)化合物;

[0344] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

[0345] 

[0346] 首先,在碱性条件下,将化合物IIf与DMB-NH_2反应得到化合物IIg,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(II)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0347] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,

[0348] 

[0349] 首先,在碱性条件下,将化合物IIh与H-L-N(R^5R^6)反应得到化合物IIa,所述碱性条件优选优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(II)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

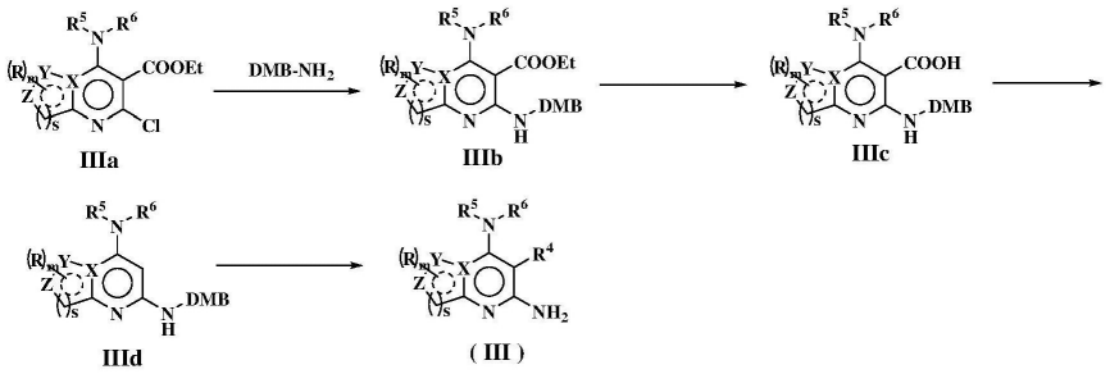
[0350] 其中,

[0351] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0352] 环A、X、R、R^5、R^6、m如通式(II)所定义。

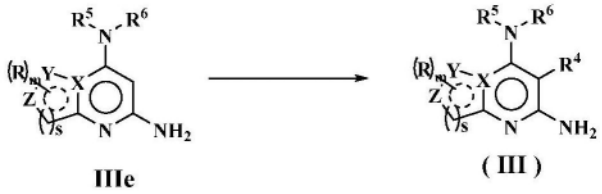
[0353] 本发明提供通式(III)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

[0354] (1)当R^4为氢时,

[0355] 

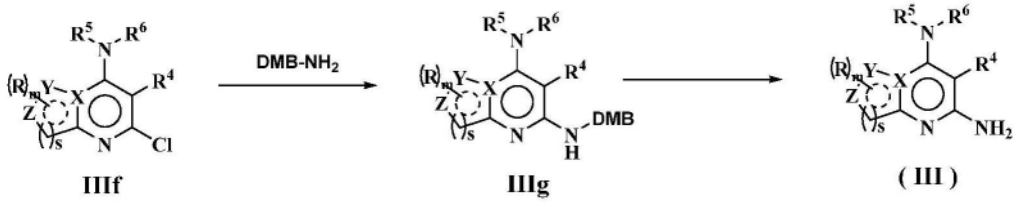
[0356] 首先,在碱性条件下,将化合物IIIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIIb水解得到化合物IIIc,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物IIIc发生脱羧反应得到化合物IIId,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(III)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0357] (2)当R^4为卤素时,

[0358] 

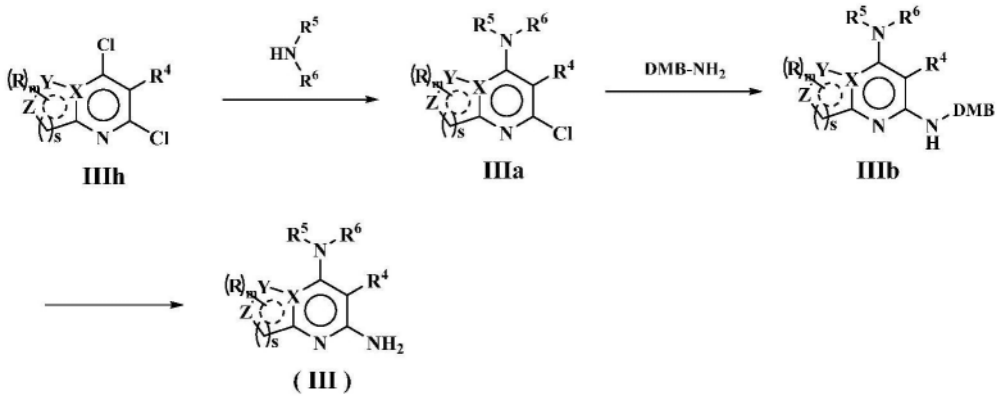
[0359] 将化合物IIIe与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺反应得到通式(III)化合物;

[0360] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

[0361] 

[0362] 首先,在碱性条件下,将化合物IIIf与DMB-NH_2反应得到化合物IIIg,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(III)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0363] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,

[0364] 

[0365] 首先,在碱性条件下,将化合物IIIh与HN(R^5R^6)反应得到化合物IIIa,所述碱性条件优选优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IIIa与DMB-NH_2反应得到化合物IIIb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(III)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0366] 其中,

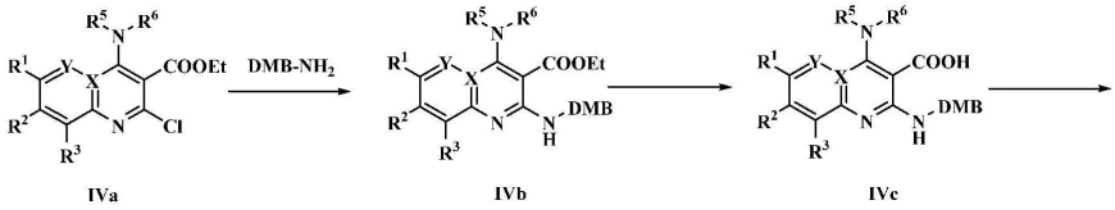
[0367] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0368] X、Y、Z、R、R^5、R^6、m、s如通式(III)所定义。

[0369] 本发明提供通式(IV)所示的化合物或其内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映

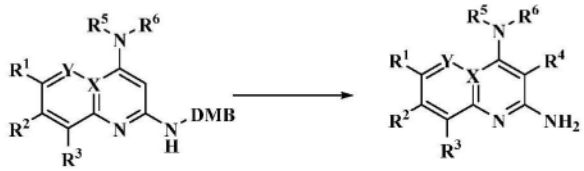
异构体或其混合物形式、或其可药用盐的方法,其包括以下步骤:

[0370] (1)当R^4为氢时,



IVa IVb IVc

[0371]

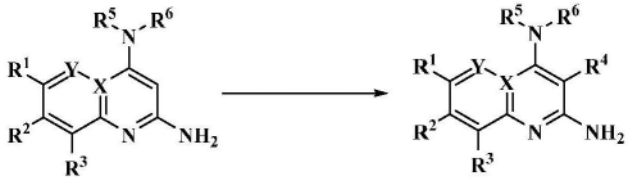


IVd (IV)

[0372] 首先,在碱性条件下,将化合物IVa与DMB-NH_2反应得到化合物IVb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IVb水解得到化合物IVc,所述碱性条件优选NaOH;然后,在高温条件下,将化合物IVc发生脱羧反应得到化合物IVd,所述高温条件优选160℃;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(IV)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0373] (2)当R^4为卤素时,

[0374]

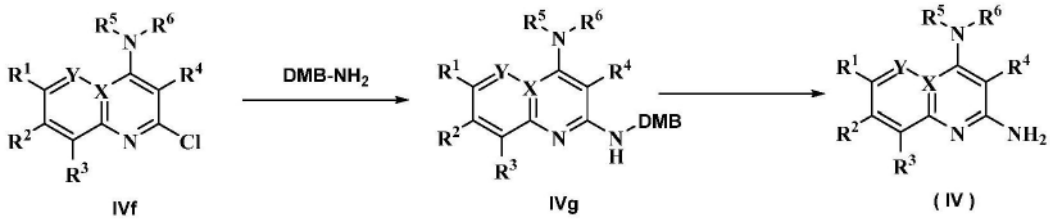


IVe (IV)

[0375] 将化合物IVe与N-氯代丁二酰亚胺或N-溴代丁二酰亚胺反应得到通式(IV)化合物;

[0376] (3)当R^4为酯基、氰基或硝基时,

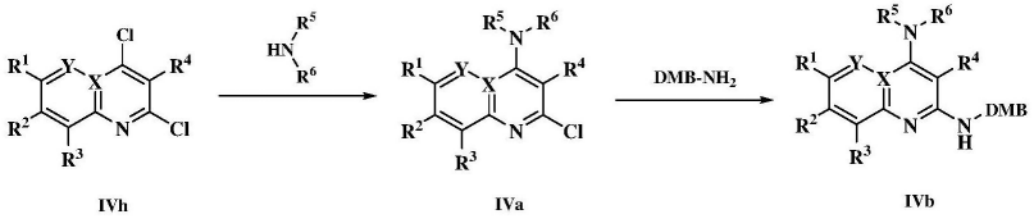
[0377]



IVf IVg (IV)

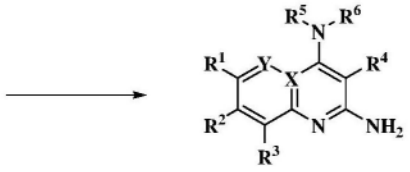
[0378] 首先,在碱性条件下,将化合物IVf与DMB-NH_2反应得到化合物IVg,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(IV)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0379] (4)当R^4与R^5形成含氮杂环时,



IVh IVa IVb

[0380]



(IV)

[0381] 首先,在碱性条件下,将化合物IVh与HN(R^5R^6)反应得到化合物IVa,所述碱性条件优选优选N,N-二异丙基乙胺;然后,在碱性条件下,将化合物IVa与DMB-NH_2反应得到化合物IVb,所述碱性条件优选N,N-二异丙基乙胺;最后,在酸性条件下发生脱保护反应得到通式(IV)化合物,所述酸性条件优选三氟乙酸;

[0382] 其中,

[0383] DMB为2,4-二甲氧基苄基,

[0384] X、Y、R^1、R^2、R^3、R^5、R^6如通式(IV)所定义。

具体实施方式

[0385] 进一步通过实施例来理解本发明的化合物及其制备,这些实施例说明了一些制备或使用所述化合物的方法。然而,要理解的是,这些实施例不限制本发明。现在已知的或进一步开发的本发明的变化被认为落入本文中描述的和要求保护的本发明范围之内。

[0386] 本发明化合物是利用便利的起始原料和通用的制备步骤来完成制备的。本发明给出了典型的或倾向性的反应条件,诸如反应温度、时间、溶剂、压力、反应物的摩尔比。但是除非特殊说明,其他反应条件也能采纳。优化条件可能随着具体的反应物或溶剂的使用而改变,但在通常情况下,反应优化步骤和条件都能得到确定。

[0387] 另外,本发明中可能用到了一些保护基团来保护某些官能团避免不必要的反应。适宜于各种官能团的保护基以及它们的保护或脱保护条件已经为本领域技术人员广泛熟知。例如T.W.Greene和G.M.Wuts的《有机制备中的保护基团》(第3版,Wiley,New York,1999和书中的引用文献)详细描述了大量的保护基团的保护或脱保护。

[0388] 化合物和中间体的分离和纯化依据具体的需求采取适当的方法和步骤,例如过滤、萃取、蒸馏、结晶、柱层析、制备薄层板色谱、制备高效液相色谱或上述方法的混合使用。其具体使用方法可参阅本发明描述的实例。当然,其他类似的分离和纯化手段也是可以采用的。可以使用常规方法(包括物理常数和波谱数据)对其进行表征。

[0389] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移以10^{-6}(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Brukerdps 300型核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6),氘代氯仿($CDCl_3$),氘代甲醇(CD_3OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0390] MS的测定用LC(Waters 2695)/MS(Quattro Premier xE)质谱仪(生产商:沃特世)(Photodiode Array Detector)。

[0391] 制备液相色谱法使用1c6000高效液相色谱仪(生产商:创新通恒)。色谱柱为Daisogel C18 10μm 100A(30mm×250mm),流动相:乙腈/水。

[0392] 薄层色谱法(TLC)使用青岛海洋化工GF254硅胶板,反应监测用薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是0.20mm～0.25mm,制备薄层色谱法使用的硅胶板采用的规格是0.5mm。

[0393] 硅胶柱层析色谱法使用青岛海洋硅胶100～200目、200～300目和300～400目硅胶为载体。

[0394] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自网化商城、北京偶合、Sigma、百灵威、易世明、上海书亚、上海伊诺凯、安耐吉化学、上海毕得等公司。

[0395] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氮气氛下进行。

[0396] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0397] 反应溶剂,有机溶剂或惰性溶剂各自表述为使用的该溶剂在所描述的反应条件下不参与反应,包括,如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶等。实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0398] 本发明中所描述的化学反应一般在常压下进行。反应温度在-78℃至200℃之间。反应时间和条件为,例如,一个大气压下,-78℃至200℃之间,大约1至24小时内完成。如果反应过夜,则反应时间一般为16小时。实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃～30℃。

[0399] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。

[0400] 缩略语

[0401] μL＝微升;

[0402] μM＝微摩尔;

[0403] NMR＝核磁共振;

[0404] Boc＝叔丁氧基羰基

[0405] br＝宽峰

[0406] d＝双峰

[0407] δ＝化学位移

[0408] ℃＝摄氏度

[0409] dd＝双双峰

[0410] DIPEA＝二异丙基乙基胺

[0411] DMB＝2,4-二甲氧基苄基

[0412] DMF＝N,N-二甲基甲酰胺

[0413] DMSO＝二甲亚砜

[0414] DCM＝二氯甲烷

[0415] EA＝乙酸乙酯

[0416] HATU＝2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸酯

[0417] HPLC＝高效液相

[0418] Hz＝赫兹

[0419] IC_{50}＝抑制50％活性的浓度

[0420] J＝偶合常数(Hz)

[0421] LC-MS＝液相色谱-质谱联用

[0422] m＝多重峰

[0423] $M+H^+$＝母体化合物质量+一质子

[0424] mg＝毫克

[0425] mL＝毫升

[0426] mmol＝毫摩尔

[0427] MS＝质谱

[0428] m/z＝质荷比

[0429] nM＝纳摩尔

[0430] PE＝石油醚

[0431] ppm＝每百万分

[0432] Pro＝保护基团

[0433] s＝单峰

[0434] t＝三重峰

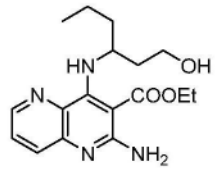
[0435] TEA＝三乙胺

[0436] TFA＝三氟乙酸

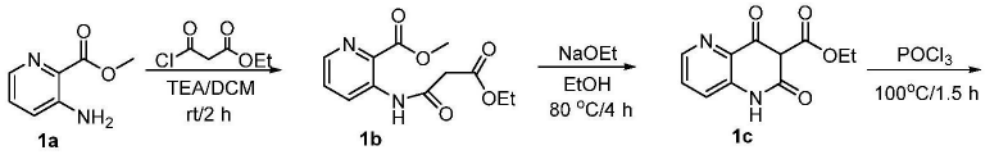
[0437] THF＝四氢呋喃

[0438] t_R＝保留时间

[0439] 实施例1:2-氨基-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(1)的制备

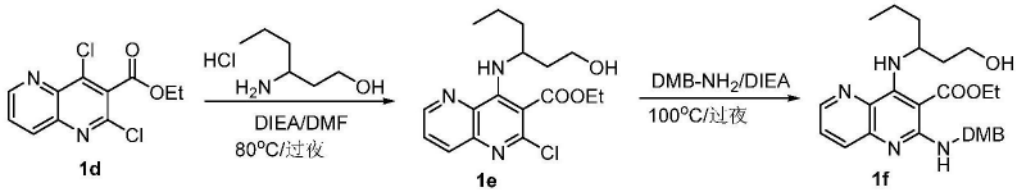


1

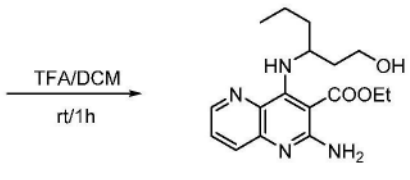


1a 1b 1c

[0440]



1d 1e 1f



1

[0441] 步骤1:3-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)吡啶甲酸甲酯(1b)的制备

[0442] 于室温,将3-氨基吡啶甲酸甲酯1a(15.6g,0.10mol)、三乙胺(31.1g,0.31mol)溶于二氯甲烷(150mL)中。于0℃缓慢滴加丙二酸单乙酯酰氯(18.5g,0.12mol),反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,加水(100mL)淬灭反应,体系中加入二氯甲烷(3×100mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-10%),得棕色固体化合物1b(15.3g,56.1%)。

[0443] LC-MS:m/z 267.1[M+H]$^+$。

[0444] 步骤2:2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(1c)的制备

[0445] 于室温,将化合物1b(15.3g,57.5mmol)、乙醇钠(7.82g,114.9mmol)溶于乙醇(150mL)中,将反应液置于80℃搅拌4小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,加水(50mL)稀释,用1mol/L稀盐酸调节反应液的pH至6。所得混合物减压浓缩得黄色固体粗品化合物1c(35.0g,粗品),其未经纯化直接用于下一步。

[0446] LC-MS:m/z 235.1[M+H]$^+$。

[0447] 步骤3:2,4-二氯-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(1d)的制备

[0448] 于0℃,将化合物1c(35.0g,粗品)与三氯氧磷(350mL)混合。反应液在100℃搅拌1.5小时。反应完毕,将反应液冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩,加冰水淬灭反应后,用饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7,向体系中加入乙酸乙酯(3×300mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(500mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得深棕色粗品化合物1d(9.9g,两步收率63.5%)。

[0449] LC-MS:m/z 271.0[M+H]$^+$。

[0450] 步骤4:2-氯-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(1e)的制备

[0451] 于室温,将化合物1d(100mg,0.37mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中。反应液中依次加入3-氨基-1-己醇盐酸盐(62.3mg,0.41mmol)和N,N-二异丙基乙胺(143.0mg,1.11mmol),于80℃反应过夜。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。得到棕色油状化合物1e(129mg,99.4%)。

[0452] LC-MS:m/z 352.1[M+H]$^+$。

[0453] 步骤5:2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(1f)的制备

[0454] 于室温,将化合物1e(129mg,0.37mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(2.5mL)中。反应液中加入N,N-二异丙基乙胺(142.2mg,1.10mmol),于100℃反应过夜。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(40mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相用饱和氯化铵(2×50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。所得粗品用制备薄层色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=1:1),得黄色油状化合物1f(100mg,56.5%)。

[0455] LC-MS:m/z 483.3[M+H]$^+$。

[0456] 步骤6:2-氨基-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(1)的制备

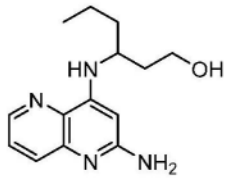
[0457] 于室温,将化合物1f(100mg,0.21mmol)溶于二氯甲烷(10.0mL)中。反应液中加入三氟乙酸(3.0mL),于室温搅拌1小时。反应完全后,反应液减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶

液(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备薄层色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=1:1),得到黄色油状化合物1(8mg,11.6%)。

[0458] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.40(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),7.67(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),7.47(dd,J=8.5,4.1Hz,1H),4.49-4.39(m,2H),3.92-3.71(m,1H),3.71-3.63(m,2H),1.99-1.87(m,1H),1.86-1.75(m,1H),1.70-1.55(m,2H),1.42(t,J=7.1Hz,3H),1.39-1.26(m,2H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。

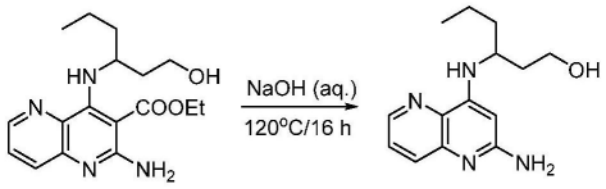
[0459] LC-MS:m/z 333.0[M+H]$^+$。

[0460] 实施例2:3-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(2)的制备



2

[0461]



1 2

[0462] 步骤1:3-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(2)的制备

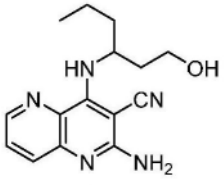
[0463] 于室温,向化合物1(85mg,0.26mmol)中加入氢氧化钠水溶液(2mL,12.5mol/L),于120℃搅拌16小时。反应完全后,反应液冷却至室温,加水(5mL),再加入乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:甲醇/二氯甲烷=0-10%),得到白色固体化合物2(22.5mg,32.6%)。

[0464] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.37(dd,J=4.3,1.4Hz,1H),7.75(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.45(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),6.03(s,1H),3.81-3.74(m,1H),3.73-3.64(m,2H),1.98-1.75(m,2H),1.73-1.55(m,2H),1.54-1.32(m,2H),1.00-0.87(m,3H).

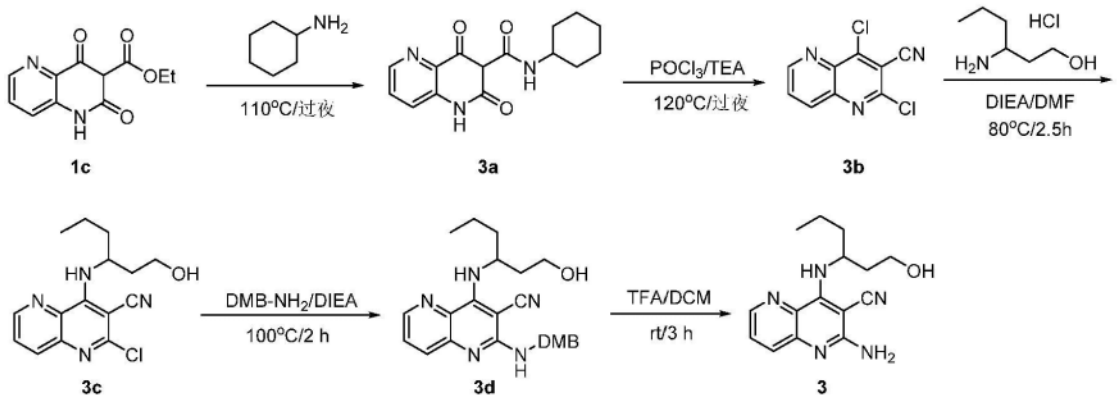
[0465] LC-MS:m/z 261.0[M+H]$^+$。

[0466] 实施例3:2-氨基-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-甲腈(3)的制备

[0467]



3

[0468] 

[0469] 步骤1:3-(环己基氨甲酰基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶(3a)的制备

[0470] 于室温,将化合物1c(300mg,1.28mmol)与环己胺(6.0mL)混合。反应液于110℃氮气氛下搅拌过夜。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后依次用饱和氯化铵溶液(30mL),饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。得到深橙色固体化合物3a(315mg,68.5%)。

[0471] LC-MS:m/z 288.1[M+H]$^+$。

[0472] 步骤2:2,4-二氯-1,5-萘啶-3-甲腈(3b)的制备

[0473] 于0℃,将化合物3a(100mg,0.35mmol)与三氯氧磷(2.0mL)混合。反应液中加入三乙胺(140.9mg,1.39mmol),在120℃氮气氛下搅拌过夜。反应完毕,将反应液冷却至室温,减压浓缩,残余物加冰水淬灭反应后,用饱和碳酸氢钠溶液调节pH=7,向体系中加入乙酸乙酯(2×30mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得棕色油状粗品化合物3b(78mg,100.0%),其未经纯化直接用于下一步。

[0474] LC-MS:m/z 224.0[M+H]$^+$。

[0475] 步骤3:2-氯-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-甲腈(3c)的制备

[0476] 于室温,将化合物3b(78mg,0.35mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中。反应液中依次加入3-氨基-1-己醇盐酸盐(53.5mg,0.35mmol)和N,N-二异丙基乙胺(180mg,1.39mmol),于80℃氮气氛下搅拌2.5小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(40mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。得到棕色油状化合物3c(106mg,99.9%),其未经纯化直接用于下一步。

[0477] LC-MS:m/z 305.1[M+H]$^+$。

[0478] 步骤4:2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-甲腈(3d)的制备

[0479] 于室温,将化合物3c(105mg,0.35mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(2.0mL)中。反应液中加入N,N-二异丙基乙胺(178mg,1.38mmol),于100℃氮气氛下搅拌2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(40mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相用饱和氯化铵(2×50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备薄层色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=2:3),得淡棕色半固体化合物3d(47mg,31.3%)。

[0480] LC-MS:m/z 436.2[M+H]$^+$。

[0481] 步骤5:2-氨基-4-((1-羟基己-3-基)氨基)-1,5-萘啶-3-甲腈(3)的制备

[0482] 于室温,将化合物3d(47mg,0.11mmol)溶于二氯甲烷(2.0mL)中。反应液中加入三氟乙酸(1.0mL),于室温搅拌3小时。反应完全后,反应液减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(40mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备薄层色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=10:1),得到淡黄色固体化合物3(15.7mg,51.0%)。

[0483] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.43(dd,J=4.2,1.5Hz,1H),7.73(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.54(dd,J=8.5,4.2Hz,1H),4.82-4.75(m,1H),3.76-3.67(m,2H),2.09-1.96(m,1H),1.95-1.83(m,1H),1.80-1.71(m,2H),1.55-1.42(m,2H),0.98(t,J=7.3Hz,3H)。

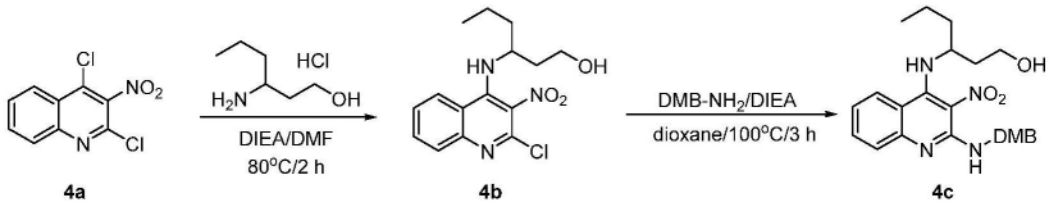
[0484] LC-MS:m/z 286.1[M+H]$^+$。

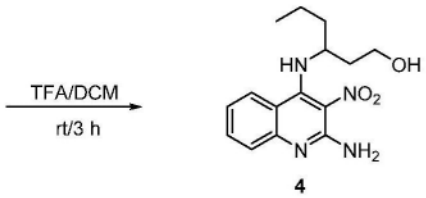
[0485] 实施例4:3-((2-氨基-3-硝基喹啉-4-基)氨基)己-1-醇(4)的制备



4

[0486]





4

[0487] 步骤1:3-((2-氯-3-硝基喹啉-4-基)氨基)己-1-醇(4b)的制备

[0488] 于室温,将2,4-二氯-3-硝基喹啉4a(50mg,0.21mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中。反应液中依次加入3-氨基-1-己醇盐酸盐(31.6mg,0.21mmol)和N,N-二异丙基乙胺(106.4mg,0.82mmol),于80℃氮气氛下搅拌2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(40mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。得到棕色油状化合物4b(66mg,99.1%),其未经纯化直接用于下一步。

[0489] LC-MS:m/z 324.1[M+H]$^+$。

[0490] 步骤2:3-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-硝基喹啉-4-基)氨基)己-1-醇(4c)的制备

[0491] 于室温,将化合物4b(66mg,0.20mmol)溶于1,4-二氧六环(2.0mL)中。反应液中依次加入2,4-二甲氧基苄胺(170.4mg,1.02mmol)、N,N-二异丙基乙胺(52.7mg,0.41mmol),于100℃氮气氛下搅拌3小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(40mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相依次用饱和氯化铵(50mL)、饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备薄层色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙

酯/石油醚＝2:3),得橙色半固体化合物4c(24mg,25.9%)。

[0492] LC-MS:m/z 455.2[M+H]$^+$。

[0493] 步骤3:3-((2-氨基-3-硝基喹啉-4-基)氨基)己-1-醇(4)的制备

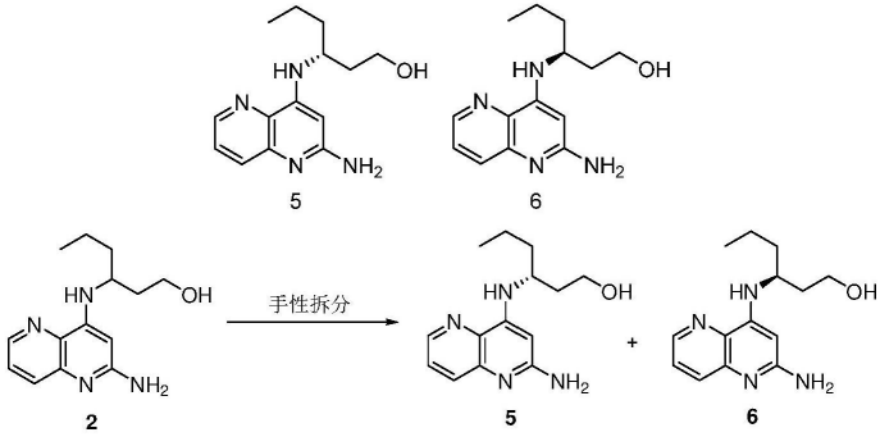
[0494] 于室温,将化合物4c(24mg,0.053mmol)溶于二氯甲烷(2.0mL)中。反应液中加入三氟乙酸(0.8mL),于室温搅拌3小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:SunFire Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.1%的甲酸),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内9%-27%乙腈;检测波长:254nm),得橙色固体化合物4(10mg,62.2%)。

[0495] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.24(d,J＝8.4Hz,1H),7.74(t,J＝7.6Hz,1H),7.52(d,J＝8.4Hz,1H),7.39(t,J＝7.8Hz,1H),4.38-4.18(m,1H),3.71(t,J＝5.9Hz,2H),2.15-1.89(m,2H),1.86-1.70(m,2H),1.45-1.30(m,2H),0.91(t,J＝7.3Hz,3H)。

[0496] LC-MS:m/z 304.9[M+H]$^+$。

[0497] 实施例5和实施例6:(R)-3-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(5)和(S)-3-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(6)的制备

[0498]



[0499] 将化合物2(20mg,0.077mmol)通过手性分离(柱型:CHIRALPAK IC柱,2*25cm,5um;流动相A:正己烷(10mmol/L氨甲醇),流动相B:乙醇;流速:20mL/min;梯度:在12.5分钟内30%-30%;检测波长:254/220nm),得到白色的固体产品化合物5(2.9mg,14.5%),t_R＝1.360min,ee值(对映体过量):100%;和白色的固体产品化合物6(3.5mg,17.5%),t_R＝2.142min,ee值(对映体过量):98.5%。

[0500] 化合物5:

[0501] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.40(dd,J＝4.3,1.5Hz,1H),7.75(dd,J＝8.4,1.5Hz,1H),7.46(dd,J＝8.4,4.3Hz,1H),6.03(s,1H),3.86-3.74(m,1H),3.74-3.64(m,2H),1.98-1.78(m,2H),1.76-1.59(m,2H),1.57-1.37(m,2H),0.97(t,J＝7.3Hz,3H)。

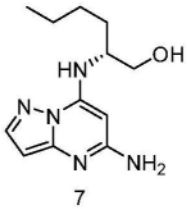
[0502] LC-MS:m/z 261.1[M+H]$^+$。

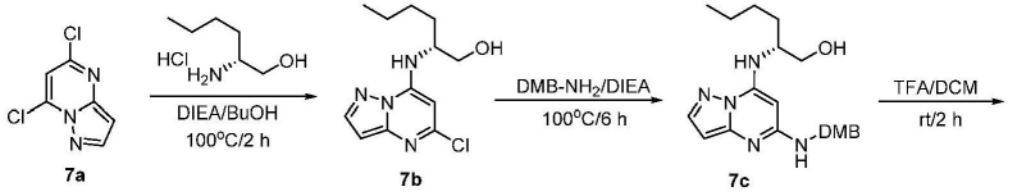
[0503] 化合物6:

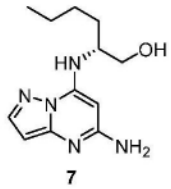
[0504] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.41(dd,J＝4.3,1.5Hz,1H),7.76(dd,J＝8.5,1.5Hz,1H),7.48(dd,J＝8.5,4.3Hz,1H),6.03(s,1H),3.86-3.75(m,1H),3.74-3.64(m,2H),1.97-1.78(m,2H),1.76-1.59(m,2H),1.56-1.37(m,2H),0.97(t,J＝7.3Hz,3H)。

[0505] LC-MS:m/z 261.0[M+H]$^+$。

[0506] 实施例7:(R)-2-((5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基)己-1-醇(7)的制备



[0507] 



[0508] 步骤1:(R)-2-((5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基)己-1-醇(7b)的制备

[0509] 于室温,将5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶7a(120mg,0.64mmol)、(R)-2-氨基-1-己醇盐酸盐(98.1mg,0.64mmol)溶于正丁醇(5mL)中,然后加入N,N-二异丙基乙胺(247mg,1.91mmol)。反应液在100℃反应2小时。反应完毕后,减压浓缩,在残余物中加入饱和氯化铵溶液(20mL),乙酸乙酯(3×15mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色粘稠液体粗品7b(150mg,87.5%)。

[0510] LC-MS:m/z 269.1[M+H]$^+$。

[0511] 步骤2:(R)-2-((5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基)己-1-醇(7c)的制备

[0512] 于室温,将化合物7b(150mg,0.56mmol)与2,4-二甲氧基苄胺(2.0mL)混合,然后加入N,N-二异丙基乙胺(216mg,1.67mmol)。反应液在100℃反应6小时。反应完毕后,冷却至室温,向反应液中加入饱和氯化铵溶液(30mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-50%),得黄色粘稠液体7c(200mg,89.7%)。

[0513] LC-MS:m/z 400.2[M+H]$^+$。

[0514] 步骤3:(R)-2-((5-氨基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)氨基)己-1-醇(7)的制备

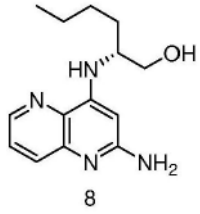
[0515] 于室温,将化合物7c(200mg,0.50mmol)溶于二氯甲烷(5.0mL),然后加入三氟乙酸(2.5mL)。反应液在室温搅拌2小时。反应完毕后,减压浓缩,向反应液中加入水(20mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内25%-45%乙腈;检测波长:254nm),得到白色固体化合物7(17.2mg,13.8%)。

[0516] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.75(d,J=2.2Hz,1H),5.89(d,J=2.2Hz,1H),5.42(s,1H),3.74-3.63(m,2H),3.63-3.55(m,1H),1.85-1.56(m,2H),1.52-1.30(m,4H),0.93(t,J

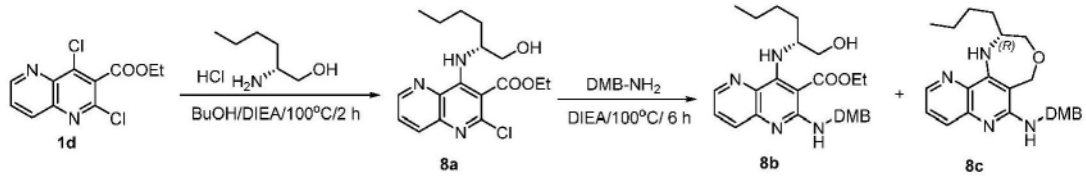
＝7.0Hz,3H).

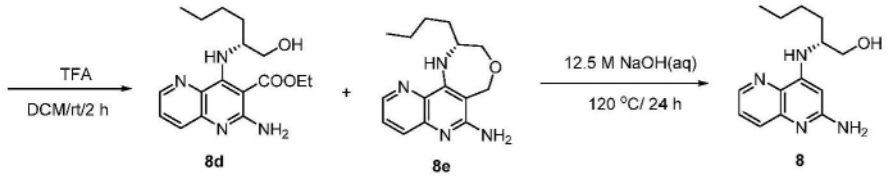
[0517] LC-MS:m/z 250.1[M+H]$^+$。

[0518] 实施例8:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(8)的制备

[0519] 

8



[0520] 

[0521] 步骤1:(R)-2-氯-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(8a)的制备

[0522] 于室温,将化合物1d(200mg,0.74mmol)、(R)-2-氨基-1-己醇盐酸盐(124mg,0.81mmol)溶于正丁醇(3mL)中,接着加入N,N-二异丙基乙胺(286mg,2.21mmol)。反应液于100℃搅拌2小时。反应完毕后,过滤,滤液减压浓缩,向反应液中加入饱和氯化铵溶液(30mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色黏稠液体粗品化合物8a(200mg,77.0%)。其未经纯化直接用于下一步。

[0523] LC-MS:m/z 352.1[M+H]$^+$。

[0524] 步骤2:(R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(8b)和(R)-2-丁基-N-(2,4-二甲氧基苄基)-1,2,3,5-四氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-6-胺(8c)的制备

[0525] 于室温,将化合物8a(200mg,0.59mmol)与2,4-二甲氧基苄胺(1.0mL)混合,接着加入N,N-二异丙基乙胺(228mg,1.77mmol)。反应液于100℃搅拌6小时。反应完毕后,冷却至室温,向反应液中加入饱和氯化铵溶液(30mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚＝0-25%),得黄色液体混合物8b和8c(239.3mg,87.2%)。

[0526] LC-MS:m/z 8b 483.3[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 8c 423.2[M+H]$^+$。

[0527] 步骤3:(R)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(8d)和(R)-2-丁基-1,2,3,5-四氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-6-胺(8e)的制备

[0528] 于室温,将混合物8b和8c(239.3mg,0.50mmol)溶于二氯甲烷(2.5mL),接着加入三氟乙酸(1.25mL)。反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,过滤,滤液减压浓缩,向反应液中

加入水(30mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得黄色黏稠液体粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:甲醇/二氯甲烷=0-10%),得黄色油状液体混合物8d和8e(118mg,71.5%)。

[0529] IC-MS:m/z 8d 333.2[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 8e 273.2[M+H]$^+$。

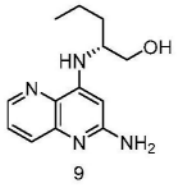
[0530] 步骤4:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(8)的制备

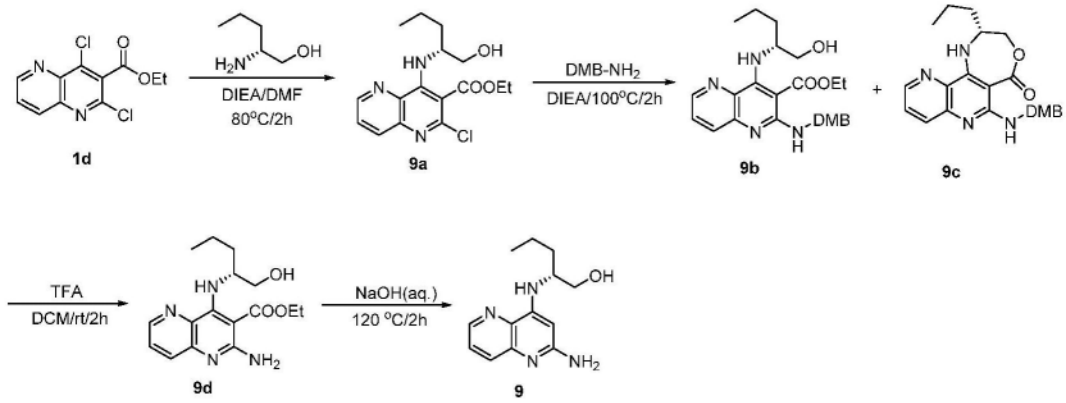
[0531] 于室温,向混合物8d和8e(118mg,0.35mmol)中加入氢氧化钠溶液(12.5M,5mL)。反应液于120℃搅拌24小时。反应完毕后,加1mol/L稀盐酸调节反应液pH至7。向反应液中加入水(30mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:YMC-Actus Triart C18 OBD柱,5um,20*250mm;流动相A:水(0.1%的甲酸),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内12%-37%乙腈;检测波长:254/220nm),得白色固体化合物8(4.6mg,5.0%)。

[0532] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.64(d,J=4.3Hz,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),7.69(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),6.03(s,1H),3.80-3.67(m,3H),1.89-1.62(m,2H),1.50-1.32(m,4H),0.93(t,J=6.8Hz,3H)。

[0533] LC-MS:m/z 261.1[M+H]$^+$。

[0534] 实施例9:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(9)的制备



[0535] 

[0536] 步骤1:(R)-2-氯-4-((1-羟基戊-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(9a)的制备

[0537] 于室温,将化合物1d(200mg,0.74mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中。反应液中依次加入D-戊胺醇(76mg,0.74mmol)和N,N-二异丙基乙胺(391μL,2.21mmol),于80℃搅拌2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=2/1),得到黄色的固体化合物9a(233mg,93.4%)。

[0538] LC-MS:m/z 338.1[M+H]$^+$。

[0539] 步骤2:(R)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基戊-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(9b)和(R)-6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-丙基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮

杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(9c)的制备

[0540] 于室温,将化合物9a(233mg,0.69mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(1.0mL)中。反应液中加入N,N-二异丙基乙胺(366μl,2.07mmol),于100℃搅拌2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=2/1),得到黄色的固体混合物9b和9c(42mg,15.0%)。

[0541] LC-MS:m/z 9b 469.2[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 9c 423.2[M+H]$^+$。

[0542] 步骤3:(R)-2-氨基-4-((1-羟基戊-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(9d)的制备

[0543] 于室温,将混合物9b和9c(42mg,0.101mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)中。反应液中加入三氟乙酸(0.5mL),于室温搅拌1小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=12/1),得到黄色的固体化合物9d(20mg,62.1%)。

[0544] LC-MS:m/z 319.2[M+H]$^+$。

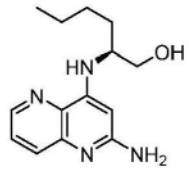
[0545] 步骤4:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(9)的制备

[0546] 于室温,向化合物9d(20mg,0.062mmol)中加入氢氧化钠水溶液(0.5mL,12.5mol/L,6.25mmol)。于120℃搅拌20小时。反应完全后,反应液冷却至室温。反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内17%-37%乙腈;检测波长:254/220nm),得到白色的固体化合物9(7.3mg,47.8%)。

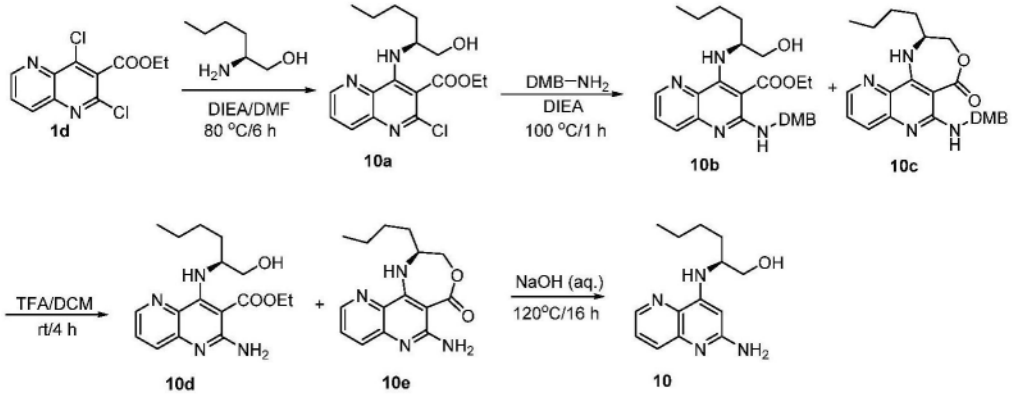
[0547] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.44(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.77(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.50(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),6.02(s,1H),3.76-3.59(m,3H),1.87-1.59(m,2H),1.58-1.38(m,2H),1.00(t,J=7.3Hz,3H)。

[0548] LC-MS:m/z 247.0[M+H]$^+$。

[0549] 实施例10:(S)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(10)的制备



10

[0550] 

[0551] 步骤1:(S)-2-氯-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(10a)的制备

[0552] 于室温,氮气氛下,将化合物1d(200mg,0.74mmol)和(S)-2-氨基-1-己醇(95mg,0.81mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,然后加入N,N-二异丙基乙胺(286mg,2.21mmol)。于80℃,在氮气氛下,将反应液搅拌6小时。冷却至室温后,加入水(50mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×50mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物10a(160mg,61.6%)。

[0553] LC-MS:m/z 352.1[M+H]$^+$。

[0554] 步骤2:(S)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(10b)和(S)-2-丁基-6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(10c)的制备

[0555] 于室温,将化合物10a(160mg,0.46mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(2.0mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(178mg,1.38mmol)。反应液在100℃搅拌1小时。反应完毕后冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液(30mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体混合物10b和10c(150mg,75.6%)。

[0556] LC-MS:m/z 10b 483.3[M+H]$^+$;LC-MS:10cm/z 437.2[M+H]$^+$。

[0557] 步骤3:(S)-2-氨基-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(10d)和(S)-6-氨基-2-丁基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(10e)的制备

[0558] 将混合物10b和10c(150mg,0.34mmol)溶于二氯甲烷(2.0mL)中,在冰浴下加入三氟乙酸(1.0mL),于室温搅拌4小时。反应完全后,反应液减压浓缩,然后加水(30mL),再加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=1/1),得黄色油状液体混合物10d和10e(65mg,66.1%)。

[0559] LC-MS:m/z 10d 333.2[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 10e 287.1[M+H]$^+$。

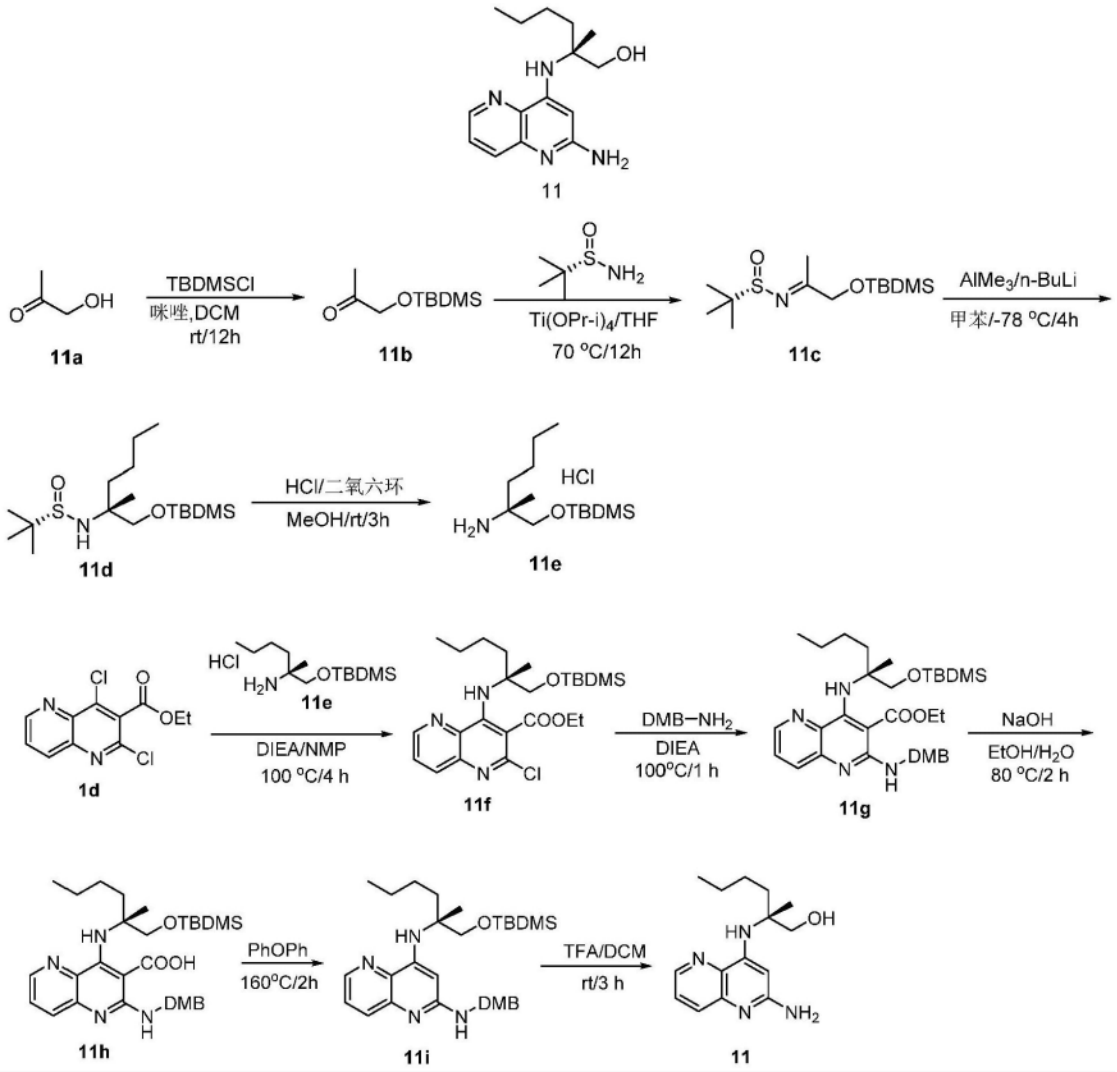
[0560] 步骤4:(S)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(10)的制备

[0561] 将混合物10d和10e(65mg,0.23mmol)加入氢氧化钠水溶液(2mL,12.5mol/L),于120℃搅拌16小时。反应完全后,反应液冷却至室温,加水(30mL),再加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Shield RP18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内25%-50%乙腈;检测波:254/220nm),得到白色的固体化合物10(11.9mg,20.1%)。

[0562] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.41(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.47(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),6.01(s,1H),3.71(d,J=4.9Hz,2H),3.67-3.57(m,1H),1.91-1.74(m,1H),1.73-1.57(m,1H),1.55-1.32(m,4H),0.93(t,J=6.9Hz,3H)。

[0563] LC-MS:m/z 261.0[M+H]$^+$。

[0564] 实施例11:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(11)的制备



[0565]

[0566] 步骤1:1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙-2-酮(11b)的制备

[0567] 于室温,将羟基丙酮11a(100g,1.35mol)溶于二氯甲烷(1L)中。将溶液降温至0℃,依次加入咪唑(175g,2.57mol)和叔丁基二甲基氯硅烷(245g,1.63mol)。反应液在0℃搅拌1小时,然后缓慢升至室温,继续搅拌12小时。反应完全后,将反应液用水洗涤(3×1L),有机相减压浓缩,得淡黄色液体化合物11b(200g,78.7%)。

[0568] ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:4.15(s,2H),2.17(s,3H),0.93(s,9H),0.09(s,6H)。

[0569] 步骤2:(S,E)-N-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙-2-亚基)-2-甲基丙-2-磺酰胺(11c)的制备

[0570] 于室温,将化合物11b(200g,1.06mol)和S-叔丁基亚磺酰胺(129g,1.06mol)溶于四氢呋喃(3.6L)中。反应液滴加入原钛酸四异丙酯(800mL,2.66mol)。反应液在70℃搅拌12小时。反应完成后,冷却至室温。将反应液减压浓缩,将所得棕色液体加入冰水(1L),过滤除去产生的固体,加入乙酸乙酯(3×500mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(500mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得棕色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=3%-20%),得棕黄色液体化合物11c(50g,16.1%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ4.23(s,2H),2.32(s,3H),1.23(s,9H),0.90(s,9H),0.07(s,6H)。LC-MS:m/z 292.2$[M+H]^+$。

[0571] 步骤3:(S)-N-((R)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-2-甲基丙-2-磺酰胺(11d)的制备

[0572] 于室温,在氮气氛下,将化合物11c(50g,0.171mol)溶于甲苯(500mL)。反应液在-78℃滴加入三甲基铝的庚烷溶液(207mL,1mol/L,0.21mol),滴加完毕后,继续搅拌0.5小时。然后在-78℃再滴加正丁基铝的正己烷溶液(102mL,2.5mol/L,0.26mol),滴加完毕后,在-78℃搅拌4小时。反应完毕后,加水(500mL)淬灭,过滤,加入乙酸乙酯(3×200mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(300mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=7%-10%),得到黄色液体化合物11d(26g,43.4%)。

[0573] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.66(s,1H),3.51(d,J=9.4Hz,1H),3.32(d,J=9.4Hz,1H),1.72-1.62(m,2H),1.35-1.24(m,4H),1.18(s,9H),1.14(s,3H),0.92-0.87(m,12H),0.05(s,3H),0.05(s,3H)。

[0574] LC-MS:m/z 350.3[M+H]$^+$。

[0575] 步骤4:(R)-1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-胺盐酸盐(11e)的制备

[0576] 于室温,将化合物11d(26g,0.074mol)溶于甲醇(260mL)中,加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液(55.5mL,4mol/L,0.222mol)。反应液在室温搅拌3小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,得到淡黄色液体化合物11e(15g,71.9%)。

[0577] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.30(q,J=9.4Hz,2H),1.54(s,2H),1.40-1.20(m,6H),0.98(s,3H),0.93-0.87(m,12H),0.04(s,6H)。

[0578] LC-MS:m/z 246.2[M+H]$^+$。

[0579] 步骤5:(R)-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-氯-1,5-萘啶-3-羧酸乙基酯(11f)的制备

[0580] 于室温,在氮气氛下,将化合物1d(120mg,0.44mmol)和化合物11e(150mg,0.53mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(5mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(172mg,1.33mmol)。于100℃,在氮气氛下,将反应液搅拌4小时。冷却至室温后,加入饱和氯化铵溶液(30mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-20%),得黄色油状液体化合物11f(80.0mg,37.6%)。

[0581] LC-MS:m/z 480.2[M+H]$^+$。

[0582] 步骤6:(R)-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(11g)的制备

[0583] 于室温,将化合物11f(80.0mg,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(64.6mg,0.50mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(2.0mL)中。反应液在100℃搅拌1小时。反应完毕后冷却至室温,加入水(30mL)稀释,乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用饱和氯化铵(2×50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-40%),得黄色油状液体化合物11g(60.0mg,58.8%)。

[0584] LC-MS:m/z 611.4[M+H]$^+$。

[0585] 步骤7:(R)-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸(11h)的制备

[0586] 于室温,将化合物11g(20mg,0.033mmol)溶于无水乙醇(2mL)中,加入氢氧化钠水溶液(12.5mol/L,2mL)。反应液在80℃搅拌2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,所得黄色粗品加水(20mL),加1mol/L稀盐酸调节pH至5。向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色固体化合物11h(18.0mg,94.7%)。

[0587] LC-MS:m/z 583.3[M+H]$^+$。

[0588] 步骤8:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(11i)的制备

[0589] 于室温,将化合物11h(18.0mg,0.03mmol)溶于二苯醚(0.5mL)中。于160℃搅拌2小时。反应完毕后,将反应液冷却至室温,所得的混合物直接用制备薄层色谱法分离纯化(展开剂:乙酸乙酯/石油醚=1:1),得到浅黄色油状液体化合物11i(9.0mg,54.2%)。

[0590] LC-MS:m/z 539.33[M+H]$^+$。

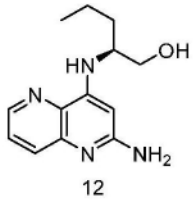
[0591] 步骤9:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(11)的制备

[0592] 将化合物11i(9.0mg,0.017mmol)溶于二氯甲烷(0.5mL)中,在冰浴下加入三氟乙酸(0.5mL),于室温搅拌3小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在9分钟内20%-48%乙腈;检测波长:254/220nm),得到类白色的固体化合物11(2.7mg,88.4%)。

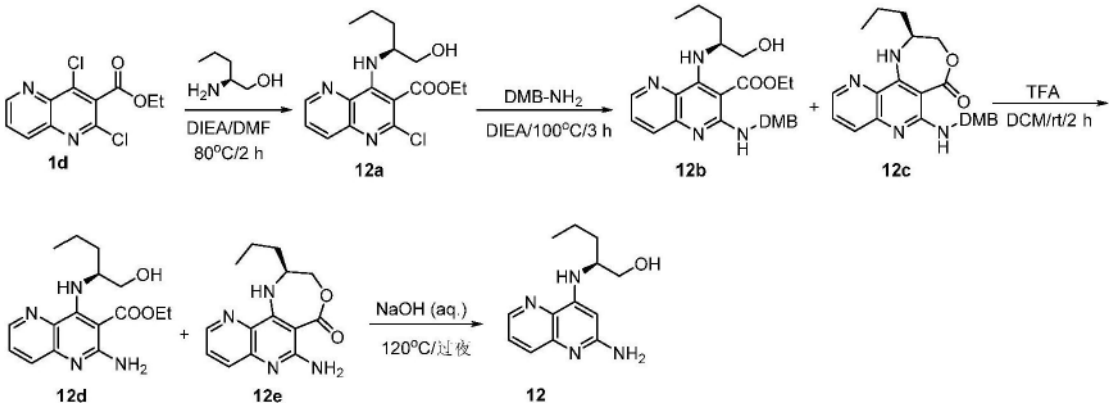
[0593] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.28(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.62(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.35(dd,J=8.4,4.3Hz,1H),6.11(s,1H),3.69(d,J=11.2Hz,1H),3.52(d,J=11.2Hz,1H),1.86-1.63(m,2H),1.33(s,3H),1.30-1.20(m,4H),0.80(t,J=6.9Hz,3H)。

[0594] LC-MS:m/z 275.1[M+H]$^+$。

[0595] 实施例12:(S)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(12)的制备



12

[0596] 

[0597] 步骤1:(S)-2-氯-4-((1-羟基戊-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(12a)的制备

[0598] 于室温,将化合物1d(289mg,1.07mmol)和(S)-2-氨基-1-戊醇(110.0mg,1.07mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,接着加入N,N-二异丙基乙胺(413.3mg,

3.20mmol)。反应液在80℃搅拌2小时。反应完毕后,向反应液中加水(30mL),用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色黏稠液体粗品化合物12a(560mg,粗品)。其未经纯化直接用于下一步。

[0599] LC-MS:m/z 338.0[M+H]$^+$。

[0600] 步骤2:(S)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基戊-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(12b)和(S)-6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-丙基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(12c)的制备

[0601] 于室温,将化合物12a(560mg,粗品)与2,4-二甲氧基苯甲胺(2mL)混合,接着加入N,N-二异丙基乙胺(644mg,4.98mmol)。反应液于100℃搅拌3小时。反应完毕后,冷却至室温,向反应液中加入饱和氯化铵溶液(50mL),乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色黏稠液体粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=10-25%),得黄色油状液体混合物12b和12c(152.4mg,19.2%)。

[0602] LC-MS:m/z 12b 469.2[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 12c 423.2[M+H]$^+$。

[0603] 步骤3:(S)-2-氨基-4-((1-羟基戊-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(12d)和(S)-2-丙基-1,2,3,5-四氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-6-胺(12e)的制备

[0604] 于室温,将混合物12b和12c(154.2mg,0.33mmol)溶于二氯甲烷(2.5mL)中,接着加入三氟乙酸(1.25mL)。反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,过滤,滤液减压浓缩。向残余物中加入水(30mL),用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色黏稠液体粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:甲醇/二氯甲烷=0-10%),得黄色油状混合物12d和12e(61.5mg,58.6%)。

[0605] LC-MS:m/z 12d 319.2[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 12e 273.1[M+H]$^+$。

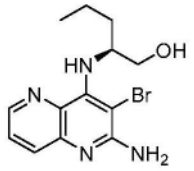
[0606] 步骤4:(S)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(12)的制备

[0607] 于室温,向混合物12d和12e(61.5mg)加入氢氧化钠溶液(12.5M,10mL)。反应液于120℃搅拌过夜。反应完毕后,加1mol/L稀盐酸调节pH至7。向反应液中加入水(20mL),用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色黏稠液体粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,20*250mm;流动相A:水(0.05%的三氟乙酸),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在2分钟内17%-40%乙腈;检测波长:254/220nm),得白色固体化合物12(15.3mg,34.0%)。

[0608] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(dd,J=4.4,1.3Hz,1H),7.88(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),7.68(dd,J=8.5,4.4Hz,1H),6.03(s,1H),3.79-3.68(m,3H),1.84-1.63(m,2H),1.56-1.37(m,2H),0.98(t,J=7.3Hz,3H)。

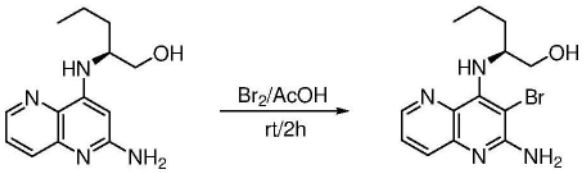
[0609] LC-MS:m/z 247.0[M+H]$^+$。

[0610] 实施例13:(S)-2-((2-氨基-3-溴-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(13)的制备



13

[0611]



12 13

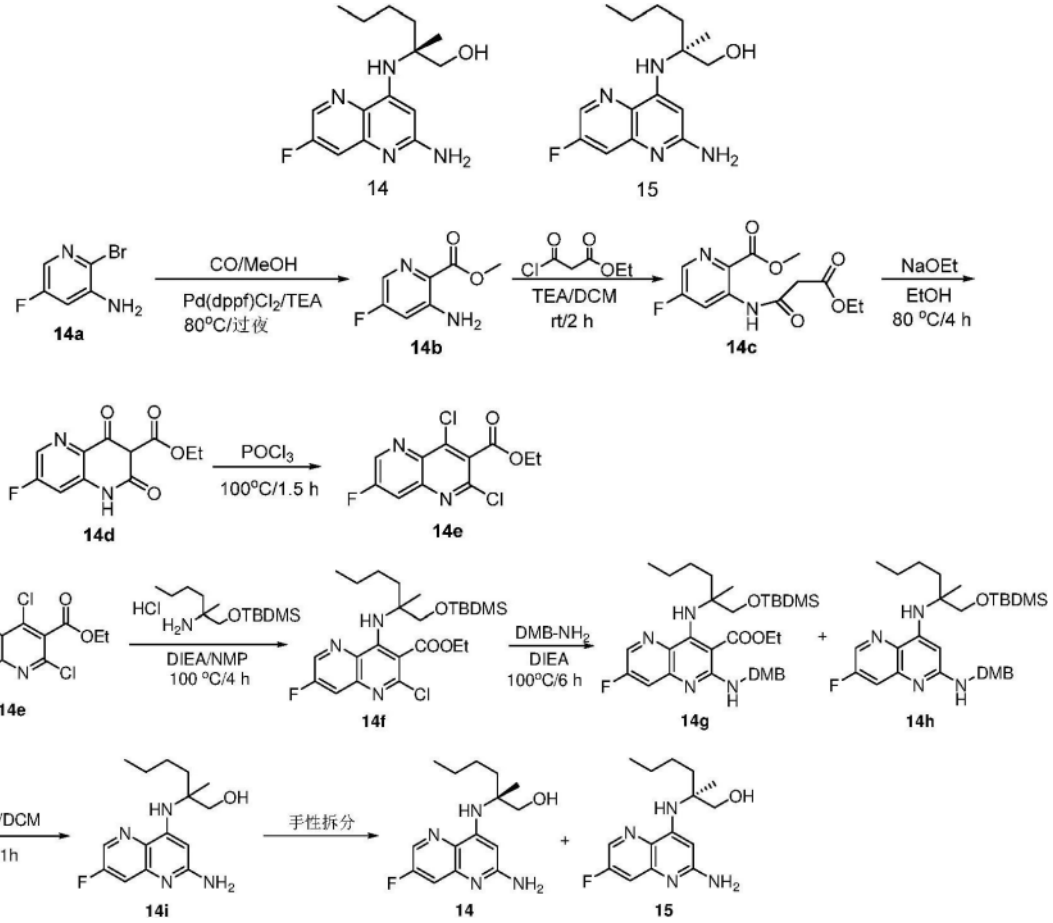
[0612] 步骤1:(S)-2-((2-氨基-3-溴-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(13)的制备

[0613] 于室温,在氮气氛下,将化合物12(5.0mg,0.020mmol)溶于冰醋酸(0.5mL)中,加入溴素(6.5mg,0.041mmol)。于室温,在氮气氛下,将反应液搅拌2小时后,加入水(20mL)稀释,并向体系中加入乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备型色谱柱纯化(制备柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25毫升/分钟;梯度:8分钟内24%-36%;检测波长:254/220nm),得白色固体化合物13(2mg,30.3%)。

[0614] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.35(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),7.68(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),7.39(dd,J=8.5,4.2Hz,1H),4.96-4.87(m,1H),3.70-3.55(m,2H),1.70-1.58(m,1H),1.57-1.46(m,1H),1.44-1.24(m,2H),0.83(t,J=7.3Hz,3H)。

[0615] LC-MS:m/z 325.0$[M+H]^+$。

[0616] 实施例14和实施例15:(R)-2-((2-氨基-7-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(14)和(S)-2-((2-氨基-7-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(15)的制备



[0617]

[0618] 步骤1:3-氨基-5-氟吡啶甲酸甲酯(14b)的制备

[0619] 于室温,将2-溴-5-氟吡啶-3-胺14a(5.0g,26.3mmol)溶于甲醇(250mL)中,加入三乙胺(5.32g,52.6mmol)和[1,1′-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(1.07g,1.3mmol)。反应液在一氧化碳(10atm),80℃条件下反应过夜。反应完毕后将反应液浓缩,加入水(200mL),用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-20%),得白色固体化合物14b(4.3g,96.2%)。

[0620] LC-MS:m/z 171.1[M+H]$^+$。

[0621] 步骤2:3-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)-5-氟吡啶甲酸甲酯(14c)的制备

[0622] 于室温,将化合物14b(1.0g,5.88mmol)和三乙胺(1.78g,17.6mmol)溶于二氯甲烷(100mL)中,于0℃缓慢滴加丙二酸单乙酯酰氯(1.06g,7.05mmol),反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,加水(100mL)淬灭反应,体系中加入乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-35%),得黄色固体化合物14c(0.45g,26.9%)。

[0623] LC-MS:m/z 285.1[M+H]$^+$。

[0624] 步骤3:7-氟-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(14d)的制备

[0625] 于室温,将化合物14c(0.45g,1.58mmol)和乙醇钠(0.21g,3.20mmol)溶于乙醇(5mL)中,将反应液置于80℃搅拌4小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,所得固体经过滤,

并用少量冷的乙醇洗涤三次,得到黄色固体粗品化合物14d(0.19g,47.6%)。其未经纯化直接用于下一步。

[0626] LC-MS:m/z 253.1[M+H]$^+$。

[0627] 步骤4:2,4-二氯-7-氟-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(14e)的制备

[0628] 于0℃,向化合物14d(0.19g,0.75mmol)中加入三氯氧磷(2.0mL)。反应液在100℃搅拌1.5小时。反应完毕后,将反应液冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩。向残余物中加入冰水,用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至7,向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-7%),得黄色固体化合物14e(0.19g,87.2%)。

[0629] LC-MS:m/z 289.0[M+H]$^+$。

[0630] 步骤5:4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-氯-7-氟-1,5-萘啶-3-羧酸乙基酯(14f)的制备

[0631] 于室温,在氮气氛下,将化合物14e(0.19g,0.66mmol)和化合物1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-胺盐酸盐(204mg,0.72mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(NMP)(2mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(254mg,1.97mmol)。于100℃,在氮气氛下,将反应液搅拌4小时。冷却至室温后,加入饱和氯化铵溶液(20mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-20%),得黄色油状液体化合物14f(88mg,26.9%)。

[0632] LC-MS:m/z 498.2[M+H]$^+$。

[0633] 步骤6:4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(14g)和N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1,5-萘啶-2,4-二胺(14h)的制备

[0634] 于室温,将化合物14f(88mg,0.18mmol)和N,N-二异丙基乙胺(68.5mg,0.53mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(2mL)中。反应液在100℃搅拌6小时。反应完毕后,冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液(20mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-40%),得黄色油状液体化合物14g(22mg,19.8%)和14h(0.033g,33.6%)。

[0635] LC-MS:m/z 14g:629.4[M+H]$^+$;14h:557.3[M+H]$^+$。

[0636] 步骤7:2-((2-氨基-7-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(14i)的制备

[0637] 于室温,将化合物14h(33mg,0.059mmol)溶于DCM(1.5mL)中,加入三氟乙酸(1.5mL),室温反应1小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内25%-45%乙腈;检测波长:254/220nm),得到淡黄色固体化合物14i(4.7mg,27.2%)。

[0638] 步骤8:(R)-2-((2-氨基-7-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(14)和(S)-2-((2-氨基-7-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(15)的制备

[0639] 化合物14i进一步进行手性拆分。柱型:CHIRAL ART Cellulose-SB,2*25cm,5um;流动相A:正己烷(10mM氨甲醇溶液),流动相B:乙醇;流速:20mL/min;梯度:在26分钟内5%乙腈恒定梯度;检测波长:262/220nm;得白色固体化合物14,t_R=17.6min,ee值(对映体过量):98.3%;和白色固体化合物15,t_R=16.5min,ee值(对映体过量):85.0%。

[0640] 化合物14

[0641] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.30(d,J=2.6Hz,1H),7.40(dd,J=10.3,2.6Hz,1H),6.19(s,1H),3.79(d,J=11.1Hz,2H),3.62(d,J=11.2Hz,1H),1.96-1.74(m,2H),1.44(s,3H),1.41-1.26(m,4H),0.92(t,J=6.8Hz,3H)。

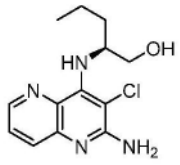
[0642] LC-MS:m/z 293.2[M+H]$^+$。

[0643] 化合物15

[0644] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.58(d,J=2.5Hz,1H),7.69(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),6.28(s,1H),3.81(d,J=11.3Hz,1H),3.62(d,J=11.3Hz,1H),1.94-1.83(m,2H),1.48(s,3H),1.42-1.31(m,4H),0.94(t,J=6.8Hz,3H)。

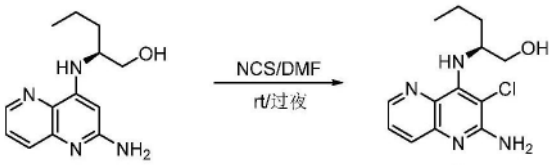
[0645] LC-MS:m/z 293.2[M+H]$^+$。

[0646] 实施例16:(S)-2-((2-氨基-3-氯-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(16)的制备



16

[0647]



12 16

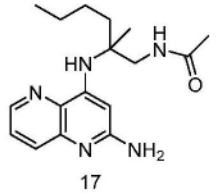
[0648] 步骤1:(S)-2-((2-氨基-3-氯-1,5-萘啶-4-基)氨基)戊-1-醇(16)的制备

[0649] 于室温,在氮气氛下,将化合物12(10.0mg,0.041mmol)溶于干燥的N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中,加入N-氯代丁二酰亚胺(10.8mg,0.081mmol)。于室温,在氮气氛下,将反应液搅拌过夜,然后加入水(20mL)淬灭。向体系中加入乙酸乙酯(2×20mL)萃取。目标产物溶于水相中,将所得水相减压浓缩。所得粗品用制备型色谱柱纯化(制备柱:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%氨水),流动相B:乙腈;流速:25毫升/分钟;梯度:8分钟内19%-35%;检测波长:254/220nm),得类白色固体化合物16(0.3mg,2.6%)。

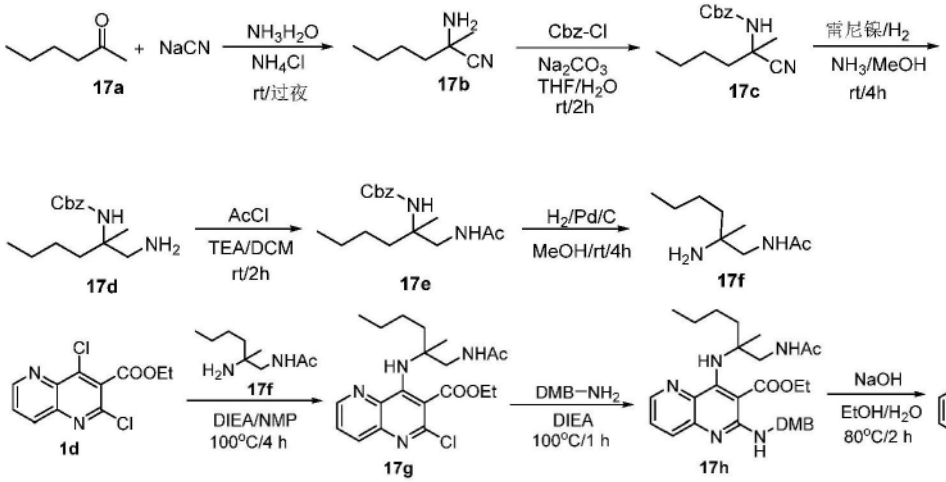
[0650] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.46(dd,J=4.2,1.5Hz,1H),7.79(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),7.50(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),3.83-3.61(m,3H),1.69-1.56(m,1H),1.55-1.40(m,1H),1.36-1.28(m,2H),0.97(t,J=7.3Hz,3H)。

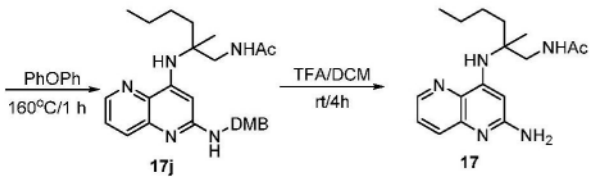
[0651] LC-MS:m/z 281.1[M+H]$^+$。

[0652] 实施例17:N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺(17)的制备



17

[0653] 

[0654] 

[0655] 步骤1:2-氨基-2-甲基己腈(17b)的制备

[0656] 于室温,将氰化钠(4.9g,0.1mol)加入到氨水(60mL)中,然后依次加入2-己酮17a(10.0g,0.1mol)和氯化铵(5.35g,0.1mol)。反应液在室温搅拌过夜,然后加入二氯甲烷(4×50mL)萃取,合并的有机相依次用饱和硫酸亚铁、水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物17b(11.28g,89.5%)。其未经纯化直接用于下一步。

[0657] 步骤2:(2-氰基己-2-基)氨基甲酸苄基酯(17c)的制备

[0658] 于室温,将化合物17b(11.0g,87.2mmol)和碳酸钠(18.65g,174mmol)溶于水(50mL)和四氢呋喃(50mL)中,于0℃缓慢滴加苄氧甲酰氯(16.36g,95.88mmol)。反应液在室温搅拌2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,残余物中加入水(100mL),再加入乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=1/1),得无色油状液体化合物17c(12.60g,55.5%)。

[0659] LC-MS:m/z 261.2$[M+H]^+$。

[0660] 步骤3:(1-氨基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸苄基酯(17d)的制备

[0661] 于室温,在氮气氛下,将化合物17c(12.60g,48.40mmol)溶于氨甲醇溶液(7mol/L,150mL)中,然后置于300mL反应釜中,加入雷尼镍(2.07g,24.20mmol)。将反应液置于氢气氛下反应4小时。反应完毕后,将反应液抽滤,滤液减压浓缩,得深蓝色油状液体化合物17d(12.50g,97.7%)。

[0662] LC-MS:m/z 265.2[M+H]$^+$。

[0663] 步骤4:(1-乙酰氨基-2-甲基己-2-基)氨基甲酸苄基酯(17e)的制备

[0664] 于室温,将化合物17d(12.0g,45.5mmol)和三乙胺(9.18g,90.9mmol)溶于二氯甲烷(150mL)中,于0℃缓慢滴加乙酰氯(3.90g,50.0mmol)。反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,加冰水(200mL)淬灭反应,体系中加入乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=1/1),得黄色固体化合物17e(8.73g,62.8%)。

[0665] LC-MS:m/z 307.2[M+H]$^+$。

[0666] 步骤5:N-(2-氨基-2-甲基己基)乙酰胺(17f)的制备

[0667] 于室温,将化合物17e(4.0g,13.1mmol)溶于甲醇(50mL)中,加入10%湿钯碳(400mg)。于室温,在氢气氛下,将反应液搅拌4小时。反应完毕后,将反应液抽滤,滤液减压浓缩,得深灰色油状液体化合物17f(1.55g,68.9%)。

[0668] LC-MS:m/z 173.2[M+H]$^+$。

[0669] 步骤6:4-((1-乙酰氨基-2-甲基己-2-基)氨基)-2-氯-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(17g)的制备

[0670] 于室温,在氮气氛下,将化合物1d(180mg,0.66mmol)和化合物17f(114mg,0.66mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(3mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(172mg,1.33mmol)。于100℃,在氮气氛下,将反应液搅拌4小时。冷却至室温后,加入水(10mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物17g(160mg,59.2%)。

[0671] LC-MS:m/z 407.2[M+H]$^+$。

[0672] 步骤7:4-((1-乙酰氨基-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(17h)的制备

[0673] 于室温,将化合物17g(160mg,0.39mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(2mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(151mg,1.17mmol)。反应液在100℃搅拌1小时。反应完毕后冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液(10mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物17h(150mg,80.0%)。

[0674] LC-MS:m/z 538.3[M+H]$^+$。

[0675] 步骤8:4-((1-乙酰氨基-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸(17i)的制备

[0676] 于室温,将化合物17h(150mg,0.28mmol)溶于无水乙醇(1mL)中,加入氢氧化钠水溶液(12.5mol/L,1mL)。反应液在80℃搅拌2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,所得黄色粗品加水(20mL),加1mol/L稀盐酸调节pH至5。向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物17i(135mg,95.0%)。

[0677] LC-MS:m/z 510.3[M+H]$^+$。

[0678] 步骤9:N-(2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己

基)乙酰胺(17i)的制备

[0679] 于室温,将化合物17i(135mg,0.27mmol)溶于二苯醚(1mL)中。于160℃搅拌1小时。反应完毕,将反应液冷却至室温,所得的粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=1/1),得到浅黄色油状液体化合物17i(80mg,64.9%)。

[0680] LC-MS:m/z 466.3[M+H]$^+$。

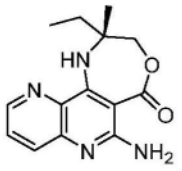
[0681] 步骤10:N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)乙酰胺(17)的制备

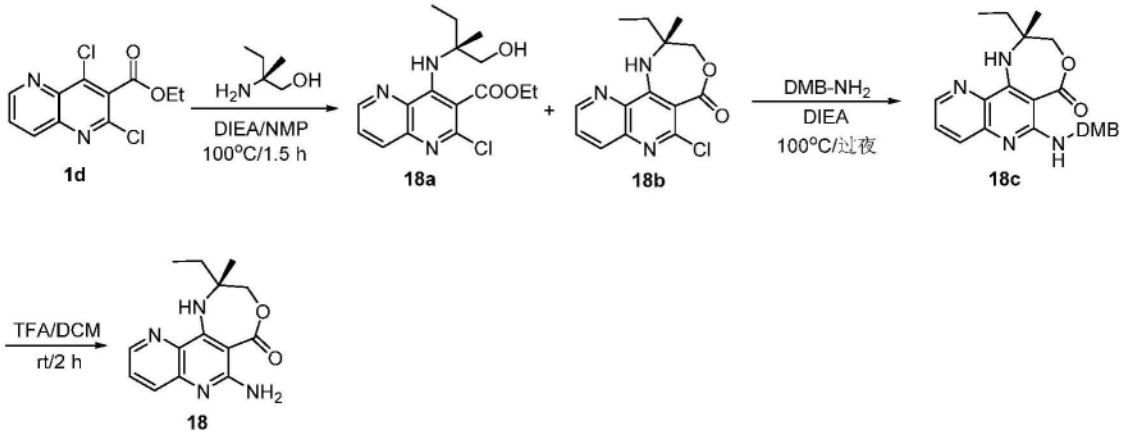
[0682] 将化合物17j(80mg,0.17mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中,在冰浴下加入三氟乙酸(1mL),于室温搅拌4小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内14%-56%乙腈;检测波长:254/220nm),得到白色的固体化合物17(10.3mg,18.9%)。

[0683] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.40(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.74(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.46(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),6.01(s,1H),3.77(d,J=13.4Hz,1H),3.50(d,J=13.4Hz,1H),2.17-1.99(m,1H),1.92(s,3H),1.66-1.50(m,1H),1.46-1.24(m,7H),0.95(t,J=6.7Hz,3H)。

[0684] LC-MS:m/z 316.1[M+H]$^+$。

[0685] 实施例18:(R)-6-氨基-2-乙基-2-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(18)的制备



[0686] 

[0687] 步骤1:(R)-2-氯-4-((1-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(18a)和(R)-6-氯-2-乙基-2-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(18b)的制备

[0688] 于室温,将化合物1d(370mg,1.37mmol)和(R)-2氨基-2-甲基-1-丁醇(169.0mg,1.64mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(2mL)中,然后加入N,N-二异丙基乙胺(531mg,4.11mmol),反应液于100℃搅拌1.5小时。反应完毕后,向反应液中加饱和氯化铵溶液(30mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压

浓缩,得黄色黏稠液体粗品混合物18a和18b(350mg,75.5%)。

[0689] LC-MS:m/z 18a 338.1[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 18b 292.1[M+H]$^+$。

[0690] 步骤2:(R)-6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-乙基-2-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(18c)的制备

[0691] 于室温,向混合物18a和18b(350mg,111mmol)中加入2,4-二甲氧基苄胺(2mL),然后加入N,N-二异丙基乙胺(430mg,3.33mmol)。反应液于100℃搅拌过夜。反应完毕后,冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液(30mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色黏稠液体粗品化合物18c(770mg,粗品)。未经纯化直接用于下一步。

[0692] LC-MS:m/z 423.2[M+H]$^+$。

[0693] 步骤3:(R)-6-氨基-2-乙基-2-甲基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(18)的制备

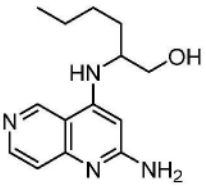
[0694] 于室温,将化合物18c粗品(50.0mg,0.12mmol)溶于二氯甲烷(2.5mL)中,然后加入三氟乙酸(1.25mL)。反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,过滤,滤液减压浓缩,向残余物中加入水(20mL),乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:甲醇/二氯甲烷=0-10%),得淡黄色固体化合物18(29.8mg,92.5%)。

[0695] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.43(dd,J=4.2,1.5Hz,1H),7.71(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.57(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),4.52-4.32(m,2H),1.95-1.77(m,2H),1.43(s,3H),1.07(t,J=7.5Hz,3H)。

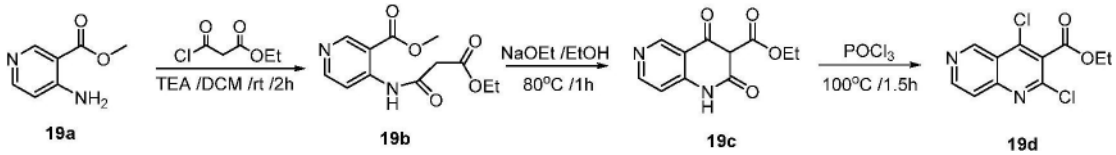
[0696] LC-MS:m/z 273.1[M+H]$^+$。

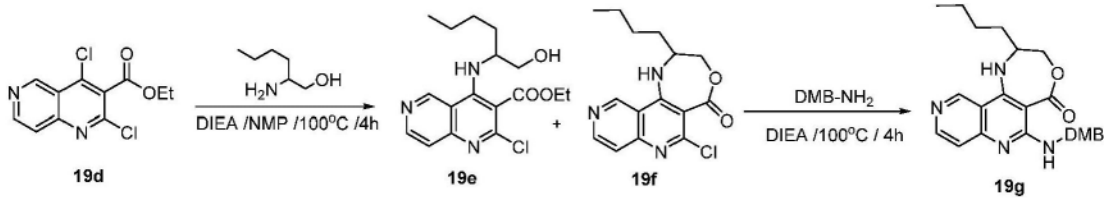
[0697] 实施例19:2-((2-氨基-1,6-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(19)的制备

[0698]

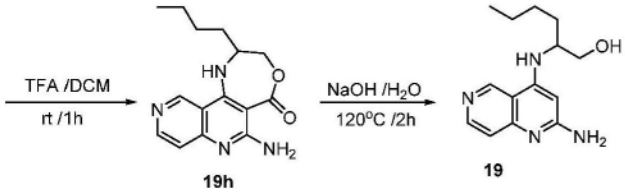


19





[0699]



[0700] 步骤1:4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)烟酸甲酯(19b)的制备

[0701] 于室温,将4-氨基烟酸甲酯19a(1.0g,6.57mmol)和三乙胺(2.0g,19.74mmol)溶于二氯甲烷(20mL)中,于0℃缓慢滴加丙二酸单乙酯酰氯(1.19g,7.89mmol),反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,加水(100mL)淬灭反应,体系中加入二氯甲烷(3×60mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(80mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-10%),得黄色固体化合物19b(350mg,20.0%)。

[0702] LC-MS:m/z 267.1[M+H]$^+$。

[0703] 步骤2:2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶-3-羧酸乙酯(19c)的制备

[0704] 于室温,将化合物19b(350mg,1.31mmol)和乙醇钠(179mg,2.63mmol)溶于乙醇(10mL)中,将反应液置于80℃反应1小时。反应完毕后,冷却至室温。反应液浓缩过滤,收集滤饼,用少量冷的乙醇洗涤固体,得到黄色的固体化合物19c(200mg,65.0%)。

[0705] LC-MS:m/z 235.1[M+H]$^+$。

[0706] 步骤3:2,4-二氯-1,6-萘啶-3-羧酸乙酯(19d)的制备

[0707] 于0℃,将化合物19c(200mg,0.85mmol)与三氯氧磷(10mL)混合,将反应液在100℃搅拌1.5小时。反应完毕后,将反应液冷却至室温,减压浓缩后,加冰水淬灭反应,向体系中加入乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得棕色油状粗品化合物19d(184mg,80.0%)。其未经纯化直接用于下一步。

[0708] LC-MS:m/z 271.0[M+H]$^+$。

[0709] 步骤4:2-氯-4-((1-羟基己-2-基)氨基)-1,6-萘啶-3-羧酸乙酯(19e)和2-丁基-6-氯-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,6]萘啶-5(1H)-酮(19f)的制备

[0710] 于室温,在氮气氛下,将化合物19d(184mg,0.68mmol)和2-氨基-1-己醇(92mg,0.79mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(6mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(267mg,2.05mmol)。于100℃,在氮气氛下,将反应液搅拌4小时。冷却至室温后,加入饱和氯化铵溶液(50mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-20%),得黄色油状混合物19e和19f(153mg,64.0%)。

[0711] LC-MS:m/z 19e 352.1[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 19f 306.1[M+H]$^+$。

[0712] 步骤5:2-丁基-6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,6]萘啶-5(1H)-酮(19g)的制备

[0713] 于室温,将混合物19e和19f(153mg,0.44mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(3mL)中,然后加入N,N-二异丙基乙胺(169mg,1.31mmol),于100℃反应4小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(50mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,有机相合并后依次用饱和氯化铵(50mL)、饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-40%),得到黄色的固体化合物19g(92mg,35.0%)。

[0714] LC-MS:m/z 437.2[M+H]$^+$。

[0715] 步骤6:6-氨基-2-丁基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,6]萘啶-5(1H)-酮(19h)的制备

[0716] 于室温,将化合物19g(92mg,0.21mmol)溶于二氯甲烷(4mL)中。反应液中加入三氟乙酸(1mL),于室温搅拌1小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:甲醇/二氯甲烷=0-6%),得到黄色的固体化合物19h(60mg,99.0%)。

[0717] LC-MS:m/z 287.1[M+H]$^+$。

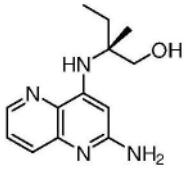
[0718] 步骤7:2-((2-氨基-1,6-萘啶-4-基)氨基)己-1-醇(19)的制备

[0719] 于室温,向化合物19h(60mg,0.21mmol)加入氢氧化钠水溶液(1.5mL,12.5mol/L,18.75mmol),于120℃搅拌20小时。反应完全后,反应液冷却至室温。反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,20*250mm;流动相A:水(0.05%三氟乙酸),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内15%-40%乙腈;检测波长:254/220nm),得到白色的固体化合物19(10.4mg,19.0%)。

[0720] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ9.56(s,1H),8.73(d,J=5.9Hz,1H),7.58(d,J=6.0Hz,1H),6.12(s,1H),3.98-3.67(m,3H),2.00-1.69(m,2H),1.62-1.44(m,4H),1.14-0.89(m,3H)。

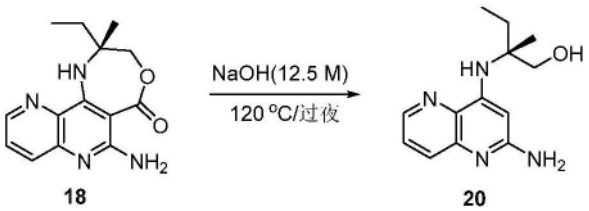
[0721] LC-MS:m/z 261.3[M+H]$^+$。

[0722] 实施例20:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基丁-1-醇(20)的制备



20

[0723]



18 20

[0724] 步骤1:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基丁-1-醇(20)的制备

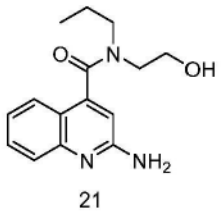
[0725] 于室温,向化合物18(200mg,0.73mmol)中加入氢氧化钠溶液(12.5M,5mL)。反应液于120℃搅拌过夜。反应完毕后,加1mol/L稀盐酸调节反应液pH至7,加入乙酸乙酯(3×15mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓

缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在2分钟内5%-5%乙腈;检测波长:254/220nm),得白色固体化合物20(51.0mg,28.2%)。

[0726] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.35(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.70(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.42(dd,J=8.4,4.3Hz,1H),6.20(s,1H),3.78(d,J=11.2Hz,1H),3.62(d,J=11.2Hz,1H),2.00-1.76(m,2H),1.42(s,3H),0.92(t,J=7.5Hz,3H)。

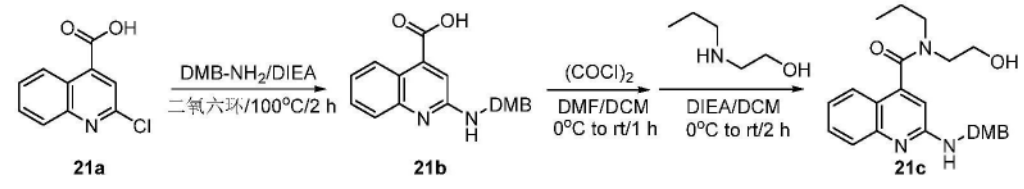
[0727] LC-MS:m/z 247.1[M+H]$^+$。

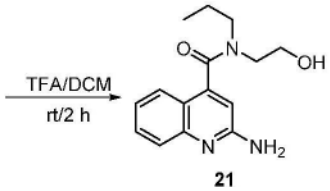
[0728] 实施例21:2-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-丙基喹啉-4-甲酰胺(21)的制备



21

[0729]





21

[0730] 步骤1:2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)喹啉-4-羧酸(21b)的制备

[0731] 于室温,将2-氯喹啉-4-羧酸21a(370mg,1.78mmol)溶于1,4-二氧六环(6.0mL)中。反应液中依次加入2,4-二甲氧基苄胺(447.0mg,2.67mmol)、N,N-二异丙基乙胺(691mg,5.35mmol),于100℃氮气氛下搅拌2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(40mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相依次用饱和氯化铵(50mL),饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:甲醇/二氯甲烷=0-8%),得黄色固体化合物21b(400mg,64.3%)。

[0732] LC-MS:m/z 339.1[M+H]$^+$。

[0733] 步骤2:2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-N-(2-羟基乙基)-N-丙基喹啉-4-甲酰胺(21c)的制备

[0734] 于室温,将化合物21b(400mg,118mmol)溶于二氯甲烷(8.0mL)中,反应液冷至0℃,缓慢滴加草酰氯(1.0mL),随后加入一滴N,N-二甲基甲酰胺。反应液升至室温,继续搅拌1小时后将反应液减压浓缩,得到粗品酰氯。

[0735] 另外,将2-(丙氨基)乙醇(366mg,3.55mmol)和N,N-二异丙基乙胺(458mg,3.55mmol)溶于二氯甲烷(6.0mL)中,反应液冷至0℃,将得到的粗品酰氯溶于二氯甲烷(3.0mL),缓慢滴加入反应液中。反应液在室温反应2小时后,加水(40mL)淬灭反应,再用二氯甲烷(3×30mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤

液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:甲醇/二氯甲烷=0-10%),得白色固体化合物21c(300mg,59.9%)。

[0736] LC-MS:m/z 424.2[M+H]$^+$。

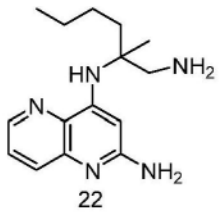
[0737] 步骤3:2-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-丙基喹啉-4-甲酰胺(21)的制备

[0738] 于室温,将化合物21c(300mg,0.71mmol)溶于二氯甲烷(4.0mL)中。反应液中加入三氟乙酸(1.0mL),于室温搅拌2小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Shield RP18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmoL/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内15%-32%乙腈;检测波长:254nm),得白色固体化合物21(103.2mg,53.2%)。

[0739] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.63-7.47(m,3H),7.30-7.20(m,1H),6.78(d,J=5.2Hz,1H),3.98-3.69(m,2H),3.65-3.45(m,2H),3.29-3.04(m,2H),1.89-1.75(m,1H),1.62-1.46(m,1H),1.10-0.61(m,3H)。

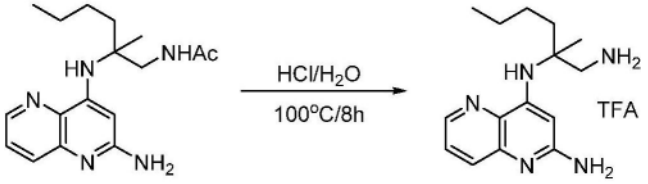
[0740] LC-MS:m/z 274.1[M+H]$^+$。

[0741] 实施例22:N^4-(1-氨基-2-甲基己-2-基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(22)的制备



22

[0742]



17 22

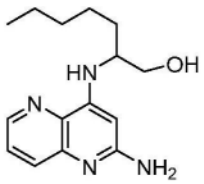
[0743] 步骤1:N^4-(1-氨基-2-甲基己-2-基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(22)的制备

[0744] 于室温,向化合物17(8mg,0.025mmol)中加入稀盐酸(2mol/L,0.5mL),反应液在100℃搅拌8小时。反应完全后,将反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:Gemini-NX C18 AXAI Packed柱,5um,21.2*150mm;流动相A:水(0.05%三氟乙酸),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内8%-25%乙腈;检测波长:254nm),得到白色的固体化合物22(4.0mg,42.6%)。

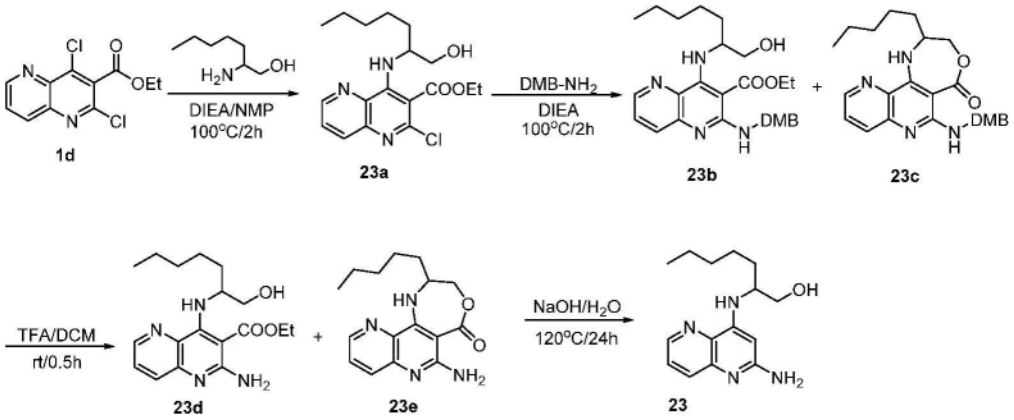
[0745] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.60(dd,J=4.4,1.4Hz,1H),7.86(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.65(dd,J=8.5,4.4Hz,1H),6.12(s,1H),3.63-3.55(m,2H),1.75-1.62(m,2H),1.42-1.25(m,7H),0.89(t,J=6.9Hz,3H)。

[0746] LC-MS:m/z 274.1[M+H]$^+$。

[0747] 实施例23:2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)庚-1-醇(23)的制备



23

[0748] 

[0749] 步骤1:2-氯-4-((1-羟基庚-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(23a)的制备

[0750] 于室温,将化合物1d(405mg,1.49mol)溶于N-甲基吡咯烷酮(5mL)中,然后加入2-氨基-1-庚醇(254.8mg,1.94mmol)和N,N-二异丙基乙胺(579.2mg,4.48mmol)。反应液于100℃搅拌2小时。反应完毕后加水(20mL)稀释,乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(60mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-27%),得黄绿色油状液体化合物23a(350mg,64.0%)。

[0751] LC-MS:m/z 366.2[M+H]$^+$。

[0752] 步骤2:2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-((1-羟基庚-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(23b)和6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-戊基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(23c)的制备

[0753] 于室温,将化合物23a(350mg,0.96mmol)和N,N-二异丙基乙胺(371mg,2.87mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(5mL)中。反应液在100℃搅拌1小时。反应完毕后冷却至室温,加入水(30mL)稀释,乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并的有机相用饱和氯化铵(2×60mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体混合物23b和23c(260mg,54.7%)。

[0754] LC-MS:m/z 23b 497.3[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 23c 451.2[M+H]$^+$。

[0755] 步骤3:2-氨基-4-((1-羟基庚-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(23d)和6-氨基-2-戊基-2,3-二氢-[1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-5(1H)-酮(23e)的制备

[0756] 于室温,将混合物23b和23c(260mg,0.52mmol)溶于二氯甲烷(2.5mL)中,然后加入三氟乙酸(2.5mL),于室温反应30分钟。反应完全后减压浓缩,残余物加水(20mL)稀释,加入2M氢氧化钠溶液调节pH至7,乙酸乙酯(3×20mL)萃取。有机相合并后用饱和食盐水(60mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到黄色固体混合物23d和23e(175mg,96.5%)。

[0757] LC-MS:m/z 23d 347.2[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 23e 301.2[M+H]$^+$。

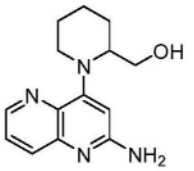
[0758] 步骤4:2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)庚-1-醇(23)的制备

[0759] 于室温,向混合物23d和23e(175mg,0.51mmol)中加入氢氧化钠水溶液(10mL,12.5mol/L,125mmol),于120℃反应24小时。反应完全后,反应液冷却至室温,加水(10mL)稀释,加入2M稀盐酸调节pH至7,乙酸乙酯(3×30mL)萃取。有机相合并后用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,19*250mm,10um;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内35%-55%乙腈;检测波长:254/220nm),得到白色的固体化合物23(25mg,18.0%)。

[0760] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.41(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.48(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),6.01(s,1H),3.71(d,J=4.9Hz,2H),3.68-3.58(m,1H),1.89-1.74(m,1H),1.75-1.58(m,1H),1.57-1.42(m,2H),1.43-1.27(m,4H),0.91(t,J=6.5Hz,3H)。

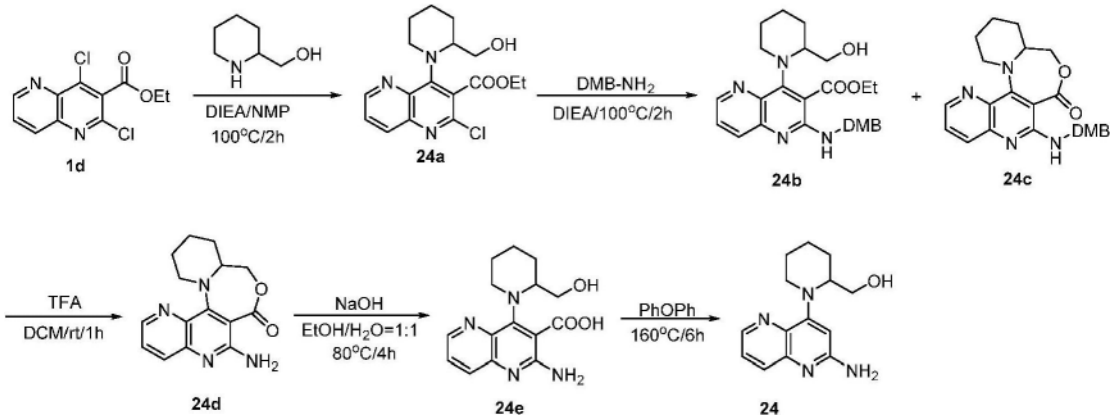
[0761] LC-MS:m/z 275.1[M+H]$^+$。

[0762] 实施例24:(1-(2-氨基-1,5-萘啶-4-基)哌啶-2-基)甲醇(24)的制备



24

[0763]



[0764] 步骤1:2-氯-4-(2-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(24a)的制备

[0765] 于室温,将化合物1d(649mg,2.39mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(8mL)中,反应液中依次加入2-哌啶甲醇(303mg,2.63mmol)和N,N-二异丙基乙胺(930mg,7.21mmol),于100℃反应2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到黄色的固体化合物24a(364mg,43.4%)。

[0766] LC-MS:m/z 350.1[M+H]$^+$。

[0767] 步骤2:2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-4-(2-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(24b)和6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-9,9a,10,11,12,13-六氢-7H-吡啶并[2′,1′:3,4][1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-7-酮(24c)的制备

[0768] 于室温,将化合物24a(364mg,1.04mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(2mL)中。反应液

中加入N,N-二异丙基乙胺(404mg,3.13mmol),于100℃反应2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和氯化铵(2×50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=1/1),得到黄色的固体混合物24b和24c(162.8mg,36.0%)。

[0769] LC-MS:m/z 24b 481.2[M+H]$^+$;LC-MS:m/z 24c 435.2[M+H]$^+$。

[0770] 步骤3:6-氨基-9,9a,10,11,12,13-六氢-7H-吡啶并[2′,1′:3,4][1,4]氧杂氮杂卓并[6,5-c][1,5]萘啶-7-酮(24d)的制备

[0771] 于室温,将混合物24b和24c(162.8mg,0.38mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中。反应液中加入三氟乙酸(1mL),于室温反应1小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得黄色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=10/1),得到黄色的固体化合物24d(66mg,61.9%)。

[0772] LC-MS:m/z 285.1[M+H]$^+$。

[0773] 步骤4:2-氨基-4-(2-(羟基甲基)哌啶-1-基)-1,5-萘啶-3-羧酸(24e)的制备

[0774] 于室温,将化合物24d(66mg,0.23mmol)加入乙醇-水溶液(1mL,1:1),再加入氢氧化钠(46.4mg,1.16mmol)。反应液在80℃反应4小时。反应完全后,反应液冷却至室温,用1M的HCl中和至中性,再减压浓缩,得到黄色粗品化合物24e(150mg,粗品)。其未经纯化直接用于下一步。

[0775] LC-MS:m/z 303.1[M+H]$^+$。

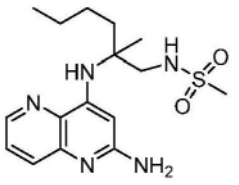
[0776] 步骤5:(1-(2-氨基-1,5-萘啶-4-基)哌啶-2-基)甲醇(24)的制备

[0777] 于室温,向化合物24e(150mg,粗品)中加入二苯醚(1mL),在160℃反应6小时。冷却后反应液直接用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=10/1),得到黄色固体粗品。再用制备型色谱柱分离纯化(柱型:Gemini-NX C18 OBD AXAI柱,5um,21.2*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内21%-33%乙腈;检测波长:254/220nm),得到白色的固体化合物24(2.9mg,6.6%)。

[0778] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.40(dd,J=4.3,1.6Hz,1H),7.82(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),7.46(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.48(s,1H),4.78-4.66(m,1H),4.09-4.00(m,1H),3.65(dd,J=10.9,5.8Hz,1H),3.63-3.56(m,1H),3.53-3.43(m,1H),1.97-1.79(m,2H),1.78-1.62(m,4H)。

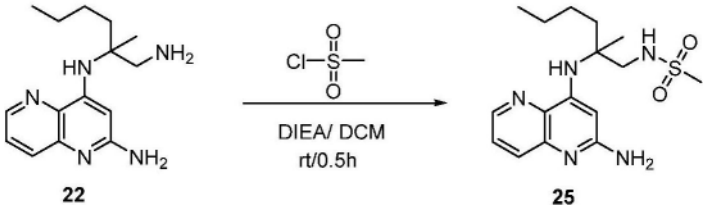
[0779] LC-MS:m/z 259.2[M+H]$^+$。

[0780] 实施例25:N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)甲磺酰胺(25)的制备



25

[0781]



22 25

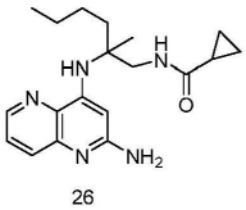
[0782] 步骤1:N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)甲磺酰胺(25)的制备

[0783] 于0℃,将化合物22(20mg,0.073mmol)和N,N-二异丙基乙胺(28.4mg,0.22mmol)溶于二氯甲烷(1mL)中。将甲磺酰氯(9.2mg,0.08mmol)溶于二氯甲烷(0.5mL)中,并缓慢滴加到反应液中,经10分钟滴加完毕。然后将反应液移至室温继续反应30分钟。反应完全后,反应液用甲醇(2mL)淬灭,减压浓缩至干。所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19×150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在10分钟内20%-36%乙腈;检测波长:254/220nm),得到白色固体化合物25(4.0mg,15.6%)。

[0784] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.42(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.75(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.47(dd,J=8.4,4.3Hz,1H),6.02(s,1H),3.54-3.43(m,2H),3.02(s,3H),1.86-1.60(m,2H),1.57-1.30(m,7H),0.94(t,J=7.1Hz,3H)。

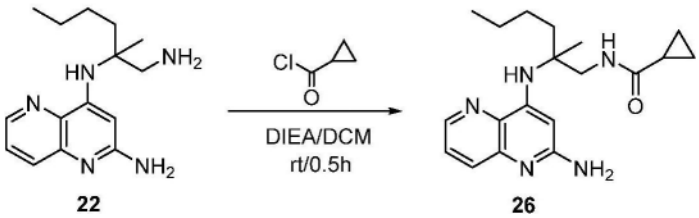
[0785] LC-MS:m/z 352.2[M+H]$^+$。

[0786] 实施例26:N-(2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己基)环丙甲酰胺(26)的制备



26

[0787]



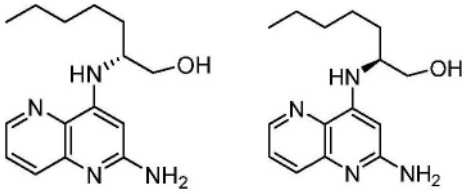
22 26

[0788] 与实施例25的制备方法相同,除了用环丙基酰氯代替甲磺酰氯,制得化合物26。

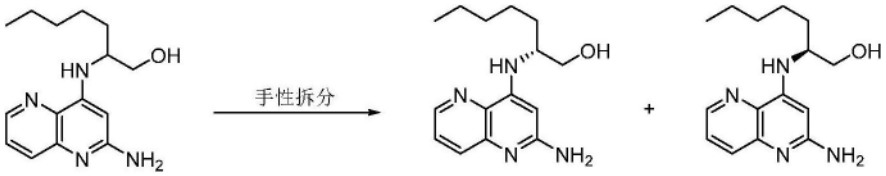
[0789] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.66(dd,J=4.5,1.4Hz,1H),7.89(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),7.71(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),6.00(s,1H),3.87(d,J=13.6Hz,1H),3.58(d,J=13.6Hz,1H),2.19-2.04(m,1H),1.68-1.47(m,2H),1.47-1.25(m,7H),1.00-0.88(m,3H),0.86-0.77(m,2H),0.73-0.65(m,2H)。

[0790] LC-MS:m/z 342.3[M+H]$^+$。

[0791] 实施例27和实施例28:(R)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)庚-1-醇(27)和(S)-2-((2-氨基-1,5-萘啶-4-基)氨基)庚-1-醇(28)的制备

[0792] 

27 28

[0793] 

23 27 28

[0794] 于室温,对化合物23(25mg,0.09mmol)进行手性拆分。柱型:CHIRAL ART Cellulose-SB,2*25cm,5um;流动相A:正己烷(10mM氨甲醇溶液),流动相B:乙醇;流速:20mL/min;梯度:在22分钟内20%乙腈恒定梯度;检测波长:263/218nm;得白色固体化合物27(7.1mg,28.4%),t_R=3.305min,ee值(对映体过量):97.5%;和白色固体化合物28(1.7mg,6.8%),t_R=4.513min,ee值(对映体过量):99.1%;。

[0795] 化合物27

[0796] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.47(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.82(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.54(dd,J=8.4,4.3Hz,1H),6.08(s,1H),3.77(d,J=4.9Hz,2H),3.74-3.62(m,1H),1.95-1.82(m,1H),1.81-1.65(m,1H),1.65-1.49(m,2H),1.49-1.35(m,4H),0.98(t,J=7.0Hz,3H)。

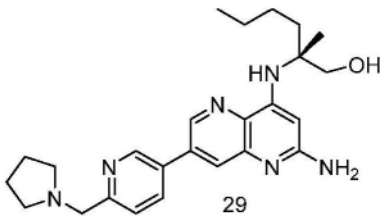
[0797] LC-MS:m/z 275.1$[M+H]^+$。

[0798] 化合物28

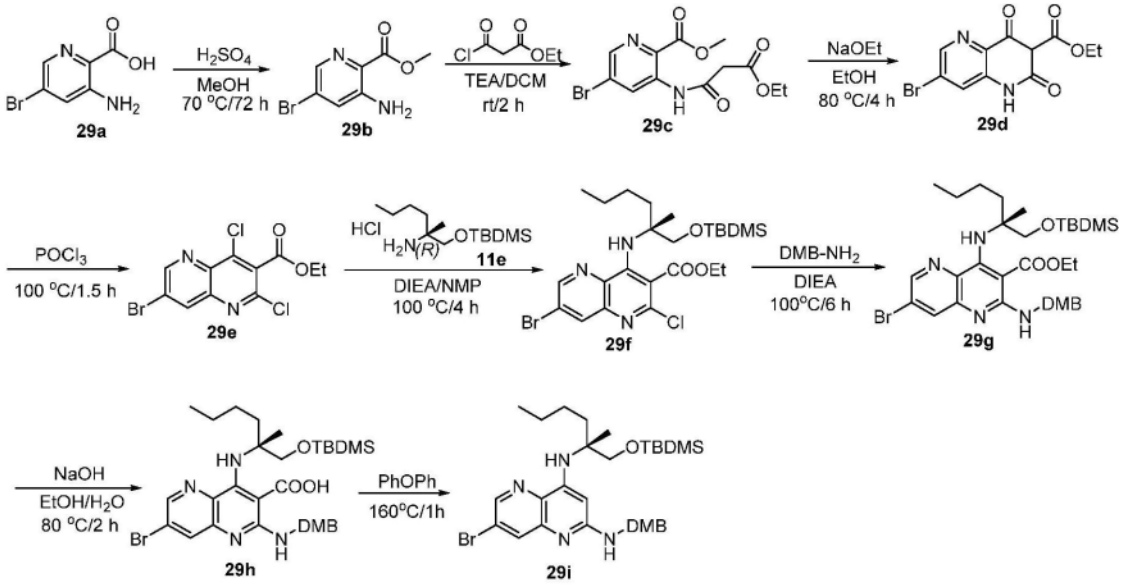
[0799] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.48(dd,J=4.3,1.5Hz,1H),7.82(dd,J=8.5,1.5Hz,1H),7.54(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),6.08(s,1H),3.77(d,J=4.9Hz,2H),3.74-3.64(m,1H),1.96-1.81(m,1H),1.81-1.66(m,1H),1.65-1.49(m,2H),1.48-1.36(m,4H),0.98(d,J=7.0Hz,3H)。

[0800] LC-MS:m/z 275.1$[M+H]^+$。

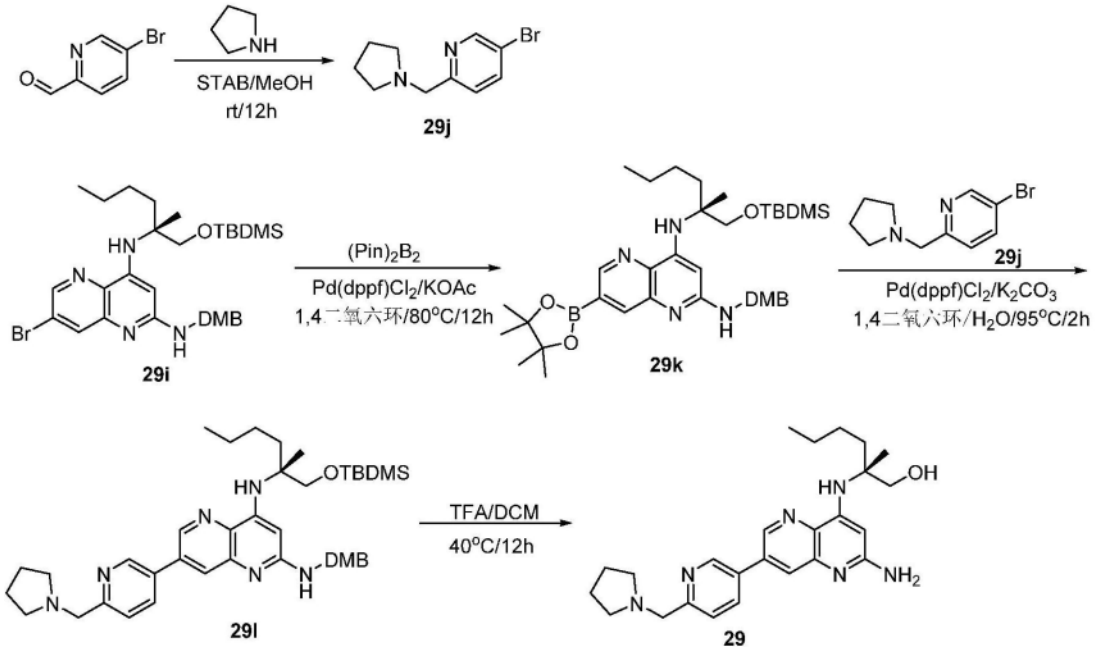
[0801] 实施例29:(R)-2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基已-1-醇(29)的制备

[0802] 

29



[0803]



[0804] 步骤1:3-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯(29b)的制备

[0805] 于室温,将3-氨基-5-溴吡啶甲酸29a(20.0g,0.09mol)溶于甲醇(200mL)中,然后加入浓硫酸(20mL)。反应液在70℃反应72小时。反应完毕后减压浓缩,残余物加入水(200mL),乙酸乙酯(3×150mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-5%),得淡黄色固体化合物29b(8.5g,39.9%)。

[0806] LC-MS:m/z 231.0$[M+H]^+$。

[0807] 步骤2:5-溴-3-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)吡啶甲酸甲酯(29c)的制备

[0808] 于室温,将化合物29b(8.5g,36.9mmol)和三乙胺(11.2g,110.6mmol)溶于二氯甲烷(100mL)中,于0℃缓慢滴加丙二酸单乙酯酰氯(6.6g,44.3mmol),反应液于室温反应2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,加水(100mL)淬灭反应,体系中加入乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓

缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-5%),得黄色固体化合物29c(6.8g,53.5%)。

[0809] LC-MS:m/z 345.0[M+H]$^+$。

[0810] 步骤3:7-溴-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(29d)的制备

[0811] 于室温,将化合物29c(6.8g,19.8mmol)和乙醇钠(3.4g,50mmol)溶于乙醇(60mL)中,将反应液置于80℃反应4小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,加水(50mL)稀释,用1mol/L稀盐酸调节反应液的pH至6。所得混合物减压浓缩得黄色固体粗品化合物29d(10.0g,粗品),其未经纯化直接用于下一步。

[0812] LC-MS:m/z 313.0[M+H]$^+$。

[0813] 步骤4:7-溴-2,4-二氯-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(29e)的制备

[0814] 于0℃,加入化合物29d(10.0g,粗品)和三氯氧磷(50mL)。反应液在100℃反应1.5小时。反应完毕,将反应液冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩,加冰水淬灭反应后,向体系中加入乙酸乙酯(3×80mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-3%),得黄色固体化合物29e(4.35g,两步收率63.0%)

[0815] LC-MS:m/z 348.9[M+H]$^+$。

[0816] 步骤5:(R)-7-溴-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-氯-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(29f)的制备

[0817] 于室温,在氮气氛下,将化合物29e(4.35g,12.4mmol)和化合物11e(3.66g,14.9mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(40mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(4.84g,37.4mmol)。于100℃,在氮气氛下,将反应液搅拌4小时。冷却至室温后,加入饱和氯化铵溶液(100mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×80mL)萃取,合并的有机相使用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-5%),得黄色油状液体化合物29f(5.1g,73.7%)。

[0818] LC-MS:m/z 558.2[M+H]$^+$。

[0819] 步骤6:(R)-7-溴-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸乙酯(29g)的制备

[0820] 于室温,将化合物29f(5.1g,9.1mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.5g,27.3mmol),溶于2,4-二甲氧基苄胺(10mL)中。反应液在100℃反应6小时。反应完毕后冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液(100mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×80mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-3%),得黄色油状液体化合物29g(5.3g,80.9%)。

[0821] LC-MS:m/z 689.3[M+H]$^+$。

[0822] 步骤7:(R)-7-溴-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-3-羧酸(29h)的制备

[0823] 于室温,将化合物29g(5.3g,7.7mmol)溶于无水乙醇(25mL)中,加入氢氧化钠水溶液(12.5mol/L,25mL)。反应液在80℃搅拌2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,所得黄色粗品加水(100mL),加1mol/L稀盐酸调节pH至6。向体系中加入乙酸乙酯(3×80mL)萃取,合

并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色固体化合物29h(6.25g,粗品)。

[0824] LC-MS:m/z 661.2[M+H]$^+$。

[0825] 步骤8:(R)-7-溴-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(29i)的制备

[0826] 于室温,将化合物29h(6.25g,粗品)溶于二苯醚(8mL)中。混合物于160℃反应1小时。反应完毕,将反应液冷却至室温,所得的粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-14%),得到黄色粘稠液体化合物29i(2.31g,两步收率48.7%)。

[0827] LC-MS:m/z 617.24[M+H]$^+$。

[0828] 步骤9:5-溴-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶(29j)的制备

[0829] 于室温,将5-溴-2-吡啶甲醛(200mg,1.07mmol)溶于甲醇(4mL)中。反应液中加入四氢吡咯(97μL,118mmol)。于室温反应0.5小时。反应液中再加入三乙酰氧基硼氢化钠(228mg,1.07mmol),于室温继续反应12小时。反应完全后。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯/三乙胺=1/1/0.01),得到黄色的固体化合物29j(130mg,50.1%)。

[0830] LC-MS:m/z 241.0[M+H]$^+$。

[0831] 步骤10:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(29k)的制备

[0832] 于室温,将化合物29i(100mg,0.16mmol)溶于1,4-二氧六环(1mL)中。反应液中依次加入联硼频那醇酯(62mg,0.24mmol)、醋酸钾(63mg,0.64mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(13mg,0.016mmol)。反应液用氮气置换三次,在80℃反应12小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状粗品化合物29k(200mg,粗品)。其未经纯化直接用于下一步。

[0833] LC-MS:m/z 665.3[M+H]$^+$。

[0834] 步骤11:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(29l)的制备

[0835] 于室温,将化合物29k(60mg,0.25mmol)溶于1,4-二氧六环(3mL)和水(0.75mL)。反应液中依次加入碳酸钾(69mg,0.50mmol)、化合物29j(200mg,粗品)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(21mg,0.025mmol)。反应液用氮气置换三次,在95℃反应2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(10mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇/三乙胺=15/1/0.01),得到黄色的固体化合物29l(62mg,两步收率54.9%)。

[0836] LC-MS:m/z 699.4[M+H]$^+$。

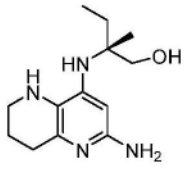
[0837] 步骤12:(R)-2-((2-氨基-7-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(29)的制备

[0838] 于室温,将化合物291(62mg,0.088mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)。反应液中加入三氟乙酸(0.5mL)。于室温反应12小时。反应液减压浓缩,所得粗品经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内25%-44%乙腈;检测波长:254nm),得到无色油状化合物29(5.9mg,15.4%)。

[0839] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.89(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.72(d,J=2.1Hz,1H),8.20(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),7.95(d,J=2.1Hz,1H),7.66(dd,J=8.1,0.8Hz,1H),6.26(s,1H),3.97(s,2H),3.82(d,J=11.2Hz,1H),3.65(d,J=11.2Hz,1H),2.87-2.67(m,4H),1.99-1.80(m,4H),1.76-1.59(m,2H),1.47(s,3H),1.41-1.33(m,4H),0.93(t,J=6.8Hz,3H)。

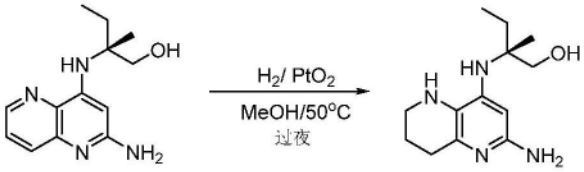
[0840] LC-MS:m/z 435.2[M+H]$^+$。

[0841] 实施例30:(R)-2-((2-氨基-5,6,7,8-四氢-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基丁-1-醇(30)的制备



30

[0842]



20 30

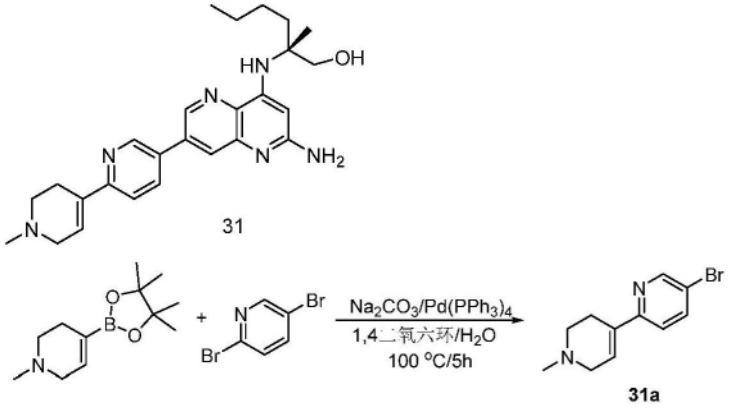
[0843] 步骤1:(R)-2-((2-氨基-5,6,7,8-四氢-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基丁-1-醇(30)的制备

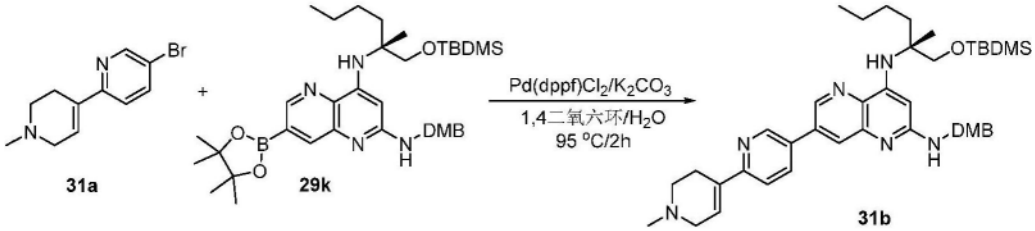
[0844] 于室温,在氮气氛下,向化合物20(25.0mg,0.101mmol)的甲醇(3mL)溶液中,加入二氧化铂(10.0mg)。反应液在氢气氛下(10atm),于50℃反应过夜。反应完毕后将反应液过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用制备型色谱柱纯化(制备柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:8分钟内5%-20%;检测波长:254nm),得类白色固体化合物30(0.6mg,1.7%)。

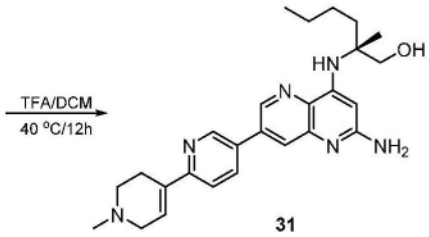
[0845] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ6.01(s,1H),3.69(d,J=11.2Hz,1H),3.51(d,J=11.2Hz,1H),3.20-3.08(m,2H),2.63(t,J=6.5Hz,2H),1.93-1.72(m,4H),1.35(s,3H),0.88(t,J=7.5Hz,3H)。

[0846] LC-MS:m/z 251.0[M+H]$^+$。

[0847] 实施例31:(R)-2-((2-氨基-7-(1′-甲基-1′,2′,3′,6′-四氢-[2,4′-联吡啶]-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(31)的制备

[0848] 

[0849] 



[0850] 步骤1:5-溴-1′-甲基-1′,2′,3′,6′-四氢-2,4′-联吡啶(31a)的制备

[0851] 于室温,将1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯(300mg,1.35mmol)溶于1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL)。反应液中依次加入碳酸钠(214mg,2.02mmol)、2,5-二溴吡啶(350mg,1.48mmol)和四(三苯基膦)钯(9mg,0.011mmol)。反应液用氮气置换三次,于100℃反应5小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(20mL)洗涤。无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=10/1),得到黄色的固体化合物31a(60mg,17.7%)。

[0852] LC-MS:m/z 253.0[M+H]$^+$。

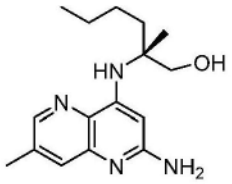
[0853] 其余步骤与实施例29的步骤10至步骤12相同,除了用化合物31a代替化合物29j,制得化合物31。

[0854] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.87(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.70(d,J=2.0Hz,1H),8.15(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.93(d,J=2.1Hz,1H),7.76-7.67(m,1H),6.76(d,J=3.6Hz,1H),6.25(s,1H),3.82(d,J=11.2Hz,1H),3.65(d,J=11.1Hz,1H),3.26(d,J=3.4Hz,2H),2.79(s,4H),2.45(s,3H),1.98-1.77(m,2H),1.47(s,3H),1.44-1.29(m,4H),0.99-0.87(m,3H)。

[0855] LC-MS:m/z 447.2[M+H]$^+$。

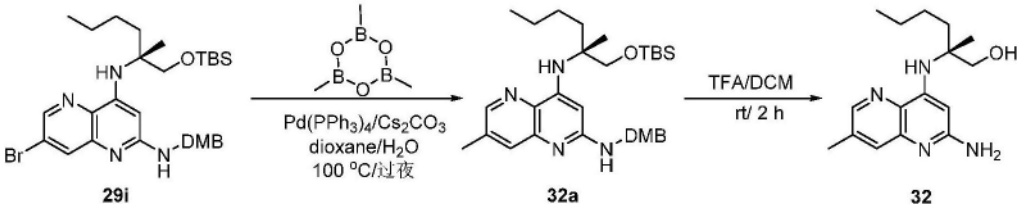
[0856] 实施例32:(R)-2-((2-氨基-7-甲基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(32)

的制备



32

[0857]



[0858] 步骤1:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲基-1,5-萘啶-2,4-二胺(32a)的制备

[0859] 于室温,将化合物29i(70mg,0.11mmol)溶于1,4-二氧六环(1.5mL)和水(0.3mL)。反应液中依次加入三甲基环三硼氧烷(17.1mg,0.14mmol)、碳酸铯(73.9mg,0.23mmol)、四(三苯基膦)钯(13.0mg,0.01mmol)。反应液用氮气置换三次,在100℃反应过夜。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到黄色油状化合物32a(50mg,47.9%)。

[0860] LC-MS:m/z 553.3$[M+H]^+$。

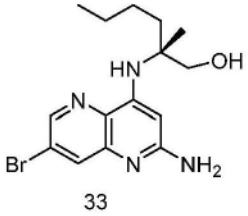
[0861] 步骤2:(R)-2-((2-氨基-7-甲基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(32)的制备

[0862] 于室温,将化合物32a(30mg,0.05mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)中。反应液中加入三氟乙酸(0.5mL),在室温反应2小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得残余物经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内20%-40%乙腈;检测波长:254nm),得到白色固体化合物32(4.4mg,28.1%)。

[0863] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.14(d,J=1.9Hz,1H),7.41(d,J=1.9Hz,1H),6.05(s,1H),3.68(d,J=11.2Hz,1H),3.51(d,J=11.2Hz,1H),2.33(s,3H),1.84-1.62(m,2H),1.32(s,3H),1.29-1.16(m,4H),0.80(t,J=6.6Hz,3H)。

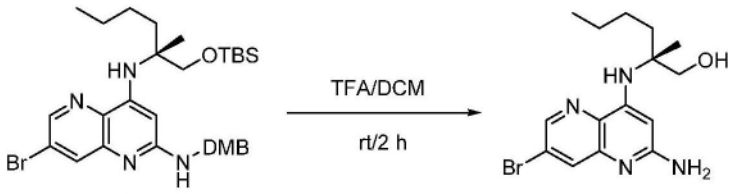
[0864] LC-MS:m/z 289.1$[M+H]^+$。

[0865] 实施例33:(R)-2-((2-氨基-7-溴-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(33)的制备



33

[0866]



29i 33

[0867] 步骤1:(R)-2-((2-氨基-7-溴-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(33)的制备

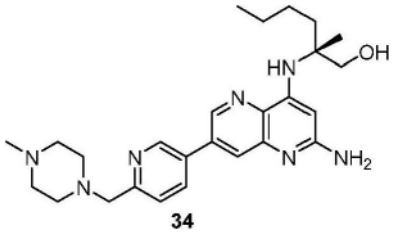
[0868] 于室温,将化合物29i(30mg,0.05mmol)溶于二氯甲烷(3.0mL)中。反应液中加入三氟乙酸(1.5mL),在室温反应2小时。反应完全后,反应液减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内35%-55%乙腈;检测波长:254nm),得到白色固体化合物29(7.2mg,54.0%)。

[0869] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.37(d,J=2.1Hz,1H),7.84(d,J=2.1Hz,1H),6.20(s,1H),3.77(d,J=11.1Hz,1H),3.60(d,J=11.1Hz,1H),1.95-1.70(m,2H),1.41(s,3H),1.39-1.27(m,4H),0.90(t,J=6.7Hz,3H)。

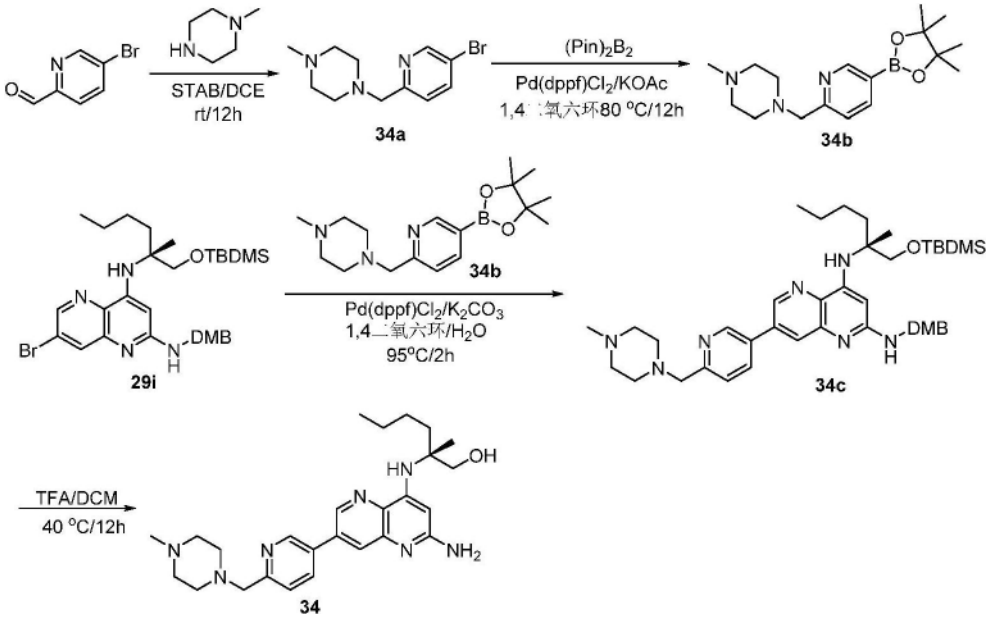
[0870] LC-MS:m/z 354.1$[M+H]^+$。

[0871] 实施例34:(R)-2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(34)的制备

[0872]



34

[0873] 

[0874] 步骤1:1-((5-溴吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪(34a)的制备

[0875] 于室温,将5-溴-2-吡啶甲醛(200mg,1.07mmol)溶于1,2-二氯乙烷(2mL)中。反应液中加入N-甲基哌嗪(179μL,1.61mmol)。于室温反应0.5小时。反应液中再加入三乙酰氧基硼氢化钠(342mg,1.61mmol),于室温继续反应12小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得黄色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇/三乙胺=10/1/0.01),得到黄色的固体化合物34a(240mg,82.6%)。

[0876] LC-MS:m/z 270.1[M+H]$^+$。

[0877] 步骤2:1-甲基-4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)哌嗪(34b)的制备

[0878] 于室温,将化合物34a(240mg,0.89mmol)溶于1,4-二氧六环(4mL)中。反应液中依次加入联硼频那醇酯(338mg,0.24mmol)、醋酸钾(348mg,0.64mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(73mg,0.089mmol)。反应液用氮气置换三次,在80℃反应12小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状粗品化合物34b(400mg,粗品)。其未经纯化直接用于下一步。

[0879] LC-MS:m/z 318.4[M+H]$^+$。

[0880] 步骤3:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基已-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(34c)的制备

[0881] 于室温,将化合物29i(70mg,0.11mmol)溶于1,4-二氧六环(2mL)和水(0.5mL)。反应液中依次加入碳酸钾(31mg,0.23mmol)、化合物34b(200mg,粗品)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(9mg,0.011mmol)。反应液用氮气置换三次,在95℃反应2小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得黄色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇/三乙胺=10/1/0.01),得到黄色的固体化合物34c(60mg,72.8%)。

[0882] LC-MS:m/z 728.4[M+H]$^+$。

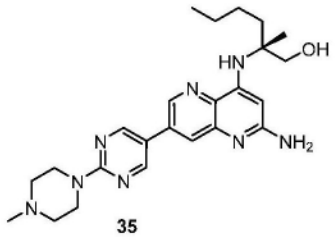
[0883] 步骤4:(R)-2-((2-氨基-7-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(34)的制备

[0884] 于室温,将化合物34c(60mg,0.082mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)中。反应液中加入三氟乙酸(0.5mL),在40℃反应12小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%氨水),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内25%-48%乙腈;检测波长:254/220nm),得到类白色半固半油状化合物34(6.1mg,16.0%)。

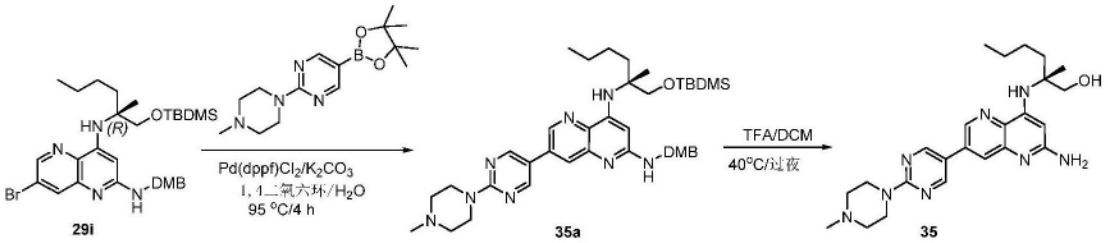
[0885] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.84(d,J=2.3Hz,1H),8.66(d,J=2.1Hz,1H),8.16(dd,J=8.1,2.4Hz,1H),7.90(d,J=2.1Hz,1H),7.66(d,J=8.1Hz,1H),6.23(s,1H),3.80(d,J=11.1Hz,1H),3.74(s,2H),3.63(d,J=11.2Hz,1H),2.83-2.36(m,8H),2.29(s,3H),1.96-1.74(m,2H),1.44(s,3H),1.41-1.29(m,4H),0.96-0.85(m,3H)。

[0886] LC-MS:m/z 464.2[M+H]$^+$。

[0887] 实施例35:(R)-2-((2-氨基-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(35)的制备

[0888] 

35

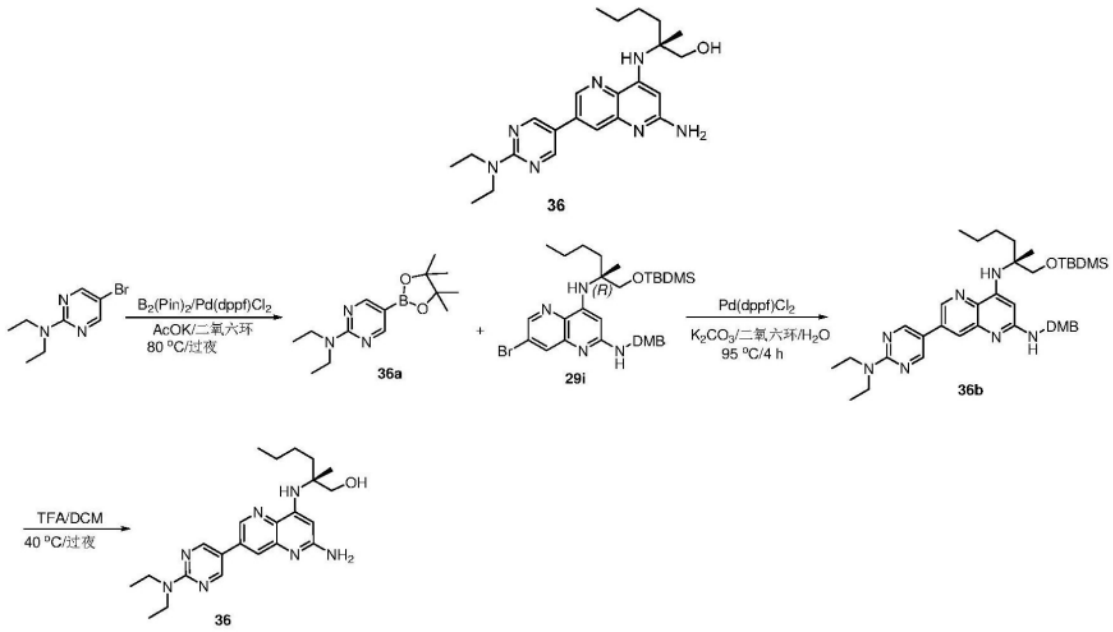


[0889] 与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频那醇酯,制得化合物35。

[0890] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.78-8.65(m,2H),8.65-8.55(m,1H),7.92-7.80(m,1H),6.28-6.14(m,1H),4.00-3.86(m,4H),3.81(d,J=11.1Hz,1H),3.64(d,J=11.2Hz,1H),2.61-2.46(m,4H),2.37(s,3H),2.00-1.72(m,2H),1.45(s,3H),1.42-1.28(m,4H),1.03-0.83(m,3H)。

[0891] LC-MS:m/z 451.3[M+H]$^+$。

[0892] 实施例36:(R)-2-((2-氨基-7-(2-(二乙基氨基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(36)的制备

[0893] 

[0894] 步骤1:N,N-二乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)嘧啶-2-胺(36a)的制备

[0895] 于室温,将5-溴-2-(二乙基氨基)嘧啶(50mg,0.22mmol)、联硼酸频那醇酯(83mg,0.33mmol)和醋酸钾(64mg,0.65mmol)溶于1,4-二氧六环(2mL)中,然后加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(33mg,0.04mmol),反应液用氮气置换三次,在80℃反应过夜。反应完毕后,加水(30mL)淬灭反应,体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=12/1),得到黄色的固体化合物36a(70mg,116.3%)。

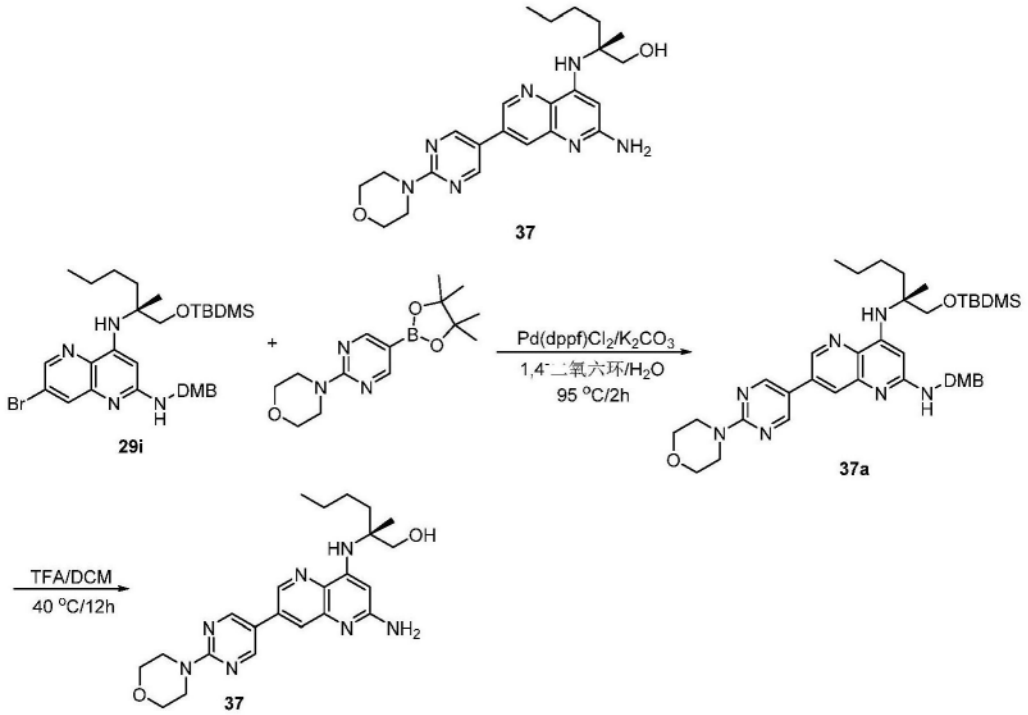
[0896] LC-MS:m/z 278.2$[M+H]^+$。

[0897] 其余步骤与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为化合物36a,制得化合物36。

[0898] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.67(s,2H),8.63-8.56(m,1H),7.80(s,1H),6.20(s,1H),3.79(d,J=11.1Hz,1H),3.70(q,J=7.0Hz,4H),3.63(d,J=11.2Hz,1H),1.96-1.73(m,2H),1.44(s,3H),1.40-1.29(m,4H),1.22(t,J=7.0Hz,6H),0.96-0.86(m,3H)。

[0899] LC-MS:m/z 424.2$[M+H]^+$。

[0900] 实施例37:(R)-2-((2-氨基-7-(2-吗啉嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(37)的制备

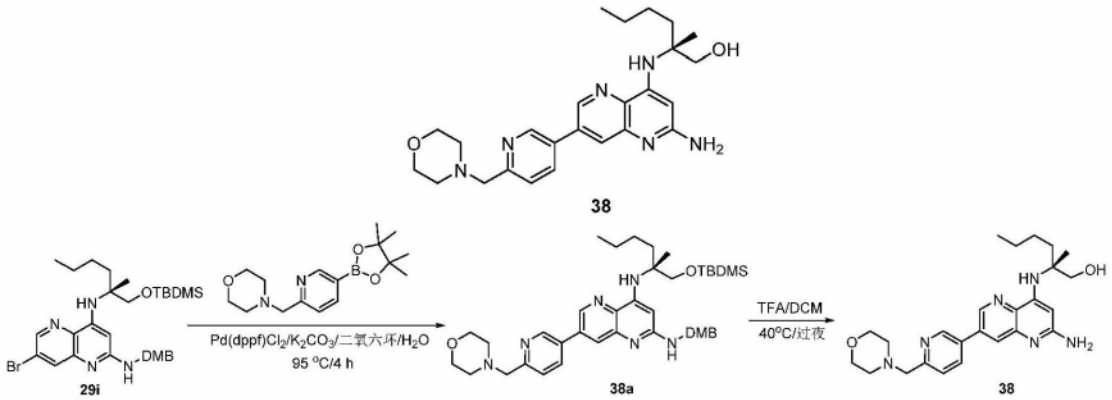
[0901] 

[0902] 与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为2-(4-吗啡啉基)嘧啶-5-硼酸频那醇酯,制得化合物37。

[0903] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.84(d,J=1.3Hz,1H),8.78(s,2H),7.97(s,1H),6.25(s,1H),3.92-3.85(m,4H),3.84-3.73(m,5H),3.62(d,J=11.2Hz,1H),1.93-1.81(m,2H),1.47(s,3H),1.44-1.29(m,4H),0.97-0.88(m,3H)。

[0904] LC-MS:m/z 438.1[M+H]$^+$。

[0905] 实施例38:(R)-2-((2-氨基-7-(6-(吗啉甲基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(38)的制备

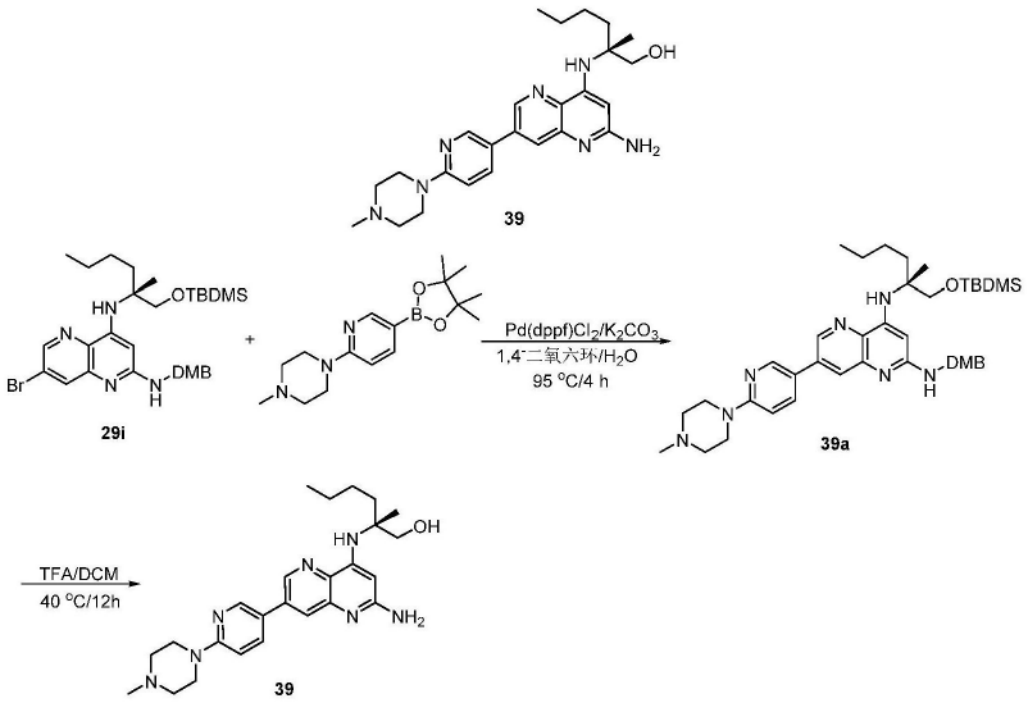
[0906] 

[0907] 与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为6-[(4-吗啉基)甲基]吡啶-3-硼酸频那醇酯,制得化合物38。

[0908] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.83(d,J=2.3Hz,1H),8.68(d,J=2.0Hz,1H),8.15(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),7.93(d,J=2.1Hz,1H),7.66(d,J=8.1Hz,1H),6.24(s,1H),3.82(d,J=11.2Hz,1H),3.77-3.69(m,6H),3.65(d,J=11.2Hz,1H),2.62-2.48(m,4H),1.97-1.74(m,2H),1.46(s,3H),1.42-1.30(m,4H),0.92(t,J=6.8Hz,3H)。

[0909] LC-MS:m/z 451.1[M+H]$^+$。

[0910] 实施例39:(R)-2-((2-氨基-7-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(39)的制备

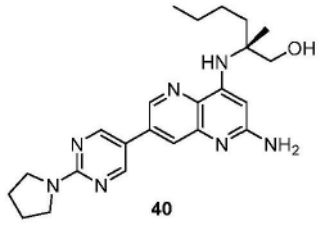
[0911] 

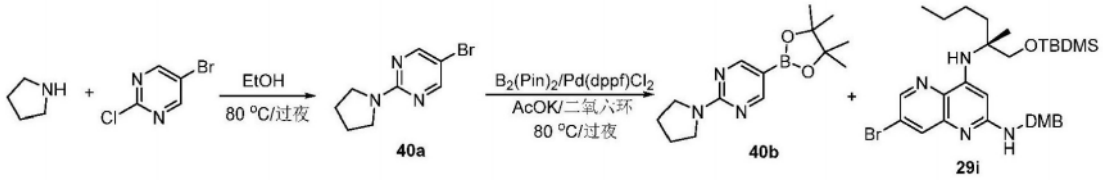
[0912] 与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-5-硼酸频那醇酯,制得化合物39。

[0913] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.63(t,J=2.0Hz,1H),8.49(d,J=2.6Hz,1H),7.99-7.89(m,1H),7.84-7.78(m,1H),6.97(d,J=9.0Hz,1H),6.20(s,1H),3.79(d,J=11.2Hz,1H),3.70-3.56(m,5H),2.58(t,J=5.1Hz,4H),2.36(s,3H),1.97-1.73(m,2H),1.44(s,3H),1.40-1.30(m,4H),0.99-0.84(m,3H)。

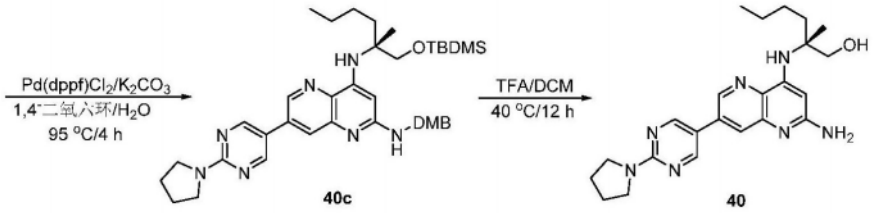
[0914] LC-MS:m/z 450.2[M+H]$^+$。

[0915] 实施例40:(R)-2-((2-氨基-7-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(40)的制备

[0916] 



[0917]



[0918] 步骤1:5-溴-2-(吡咯烷-1-基)嘧啶(40a)的制备

[0919] 于室温,将5-溴-2-氯嘧啶(1.0g,5.17mmol)和四氢吡咯(0.74g,10.34mmol)溶于无水乙醇(10mL)中。反应液于80℃搅拌过夜后,减压浓缩,残余物加水(50mL)稀释,再加入乙酸乙酯(3×50mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得白色固体化合物40a(1.09g,92.4%)。

[0920] LC-MS:m/z 228.0[M+H]$^+$。

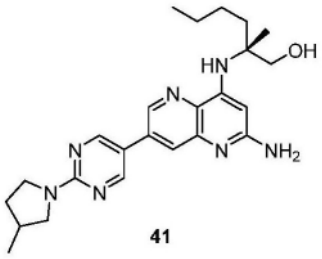
[0921] 其余步骤与实施例34的步骤2、步骤3和步骤4相同,除了将化合物34a替换为40a,制得化合物40。

[0922] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.71(s,2H),8.62(d,J=2.0Hz,1H),7.83(d,J=2.1Hz,1H),6.23(s,1H),3.82(d,J=11.0Hz,1H),3.70-3.60(m,5H),2.11-2.03(m,4H),1.96-1.78(m,2H),1.46(s,3H),1.43-1.33(m,4H),0.99-0.89(m,3H)。

[0923] LC-MS:m/z 422.1[M+H]$^+$。

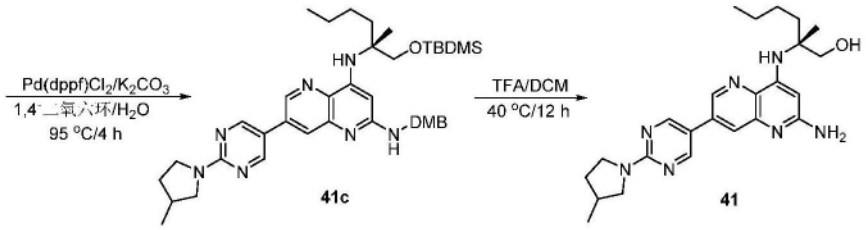
[0924] 实施例41:(2R)-2-((2-氨基-7-(2-(3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(41)的制备

[0925]





[0926]



[0927] 步骤1:5-溴-2-(3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶(41a)的制备

[0928] 于室温,将5-溴-2-氯嘧啶(477mg,2.47mmol)和3-甲基吡咯烷盐酸盐(300mg,2.47mmol)溶于无水乙醇(8mL)中。反应液中加入N,N-二异丙基乙胺(637mg,4.93mmol),于80℃搅拌过夜后,减压浓缩,残余物加水(30mL)稀释,再加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色固体化合物41a(507mg,84.9%)。

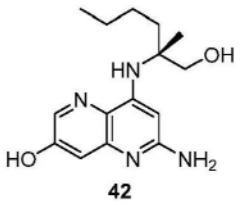
[0929] LC-MS:m/z 242.0[M+H]$^+$。

[0930] 其余步骤与实施例34的步骤2、步骤3和步骤4相同,除了将化合物34a替换为41a,制得化合物41。

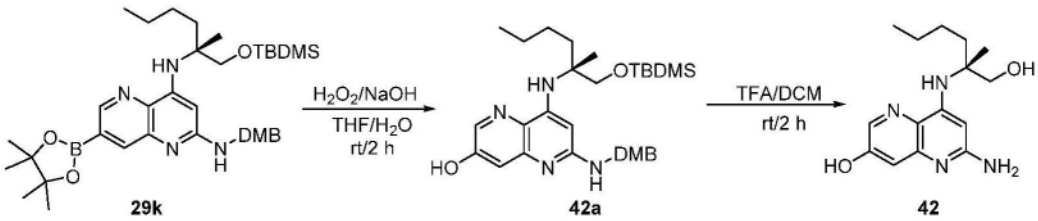
[0931] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.68(s,2H),8.59(d,J=2.0Hz,1H),7.80(d,J=2.1Hz,1H),6.22(s,1H),3.91-3.71(m,3H),3.69-3.48(m,2H),3.12(dd,J=11.0,8.0Hz,1H),2.53-2.33(m,1H),2.28-2.10(m,1H),2.01-1.76(m,2H),1.75-1.59(m,1H),1.46(s,3H),1.43-1.31(m,4H),1.17(d,J=6.7Hz,3H),1.02-0.82(m,3H)。

[0932] LC-MS:m/z 436.1[M+H]$^+$。

[0933] 实施例42:(R)-6-氨基-8-((1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-醇(42)的制备



[0934]



[0935] 步骤1:(R)-8-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-6-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,5-萘啶-3-醇(42a)的制备

[0936] 于室温,将化合物29k(65mg,0.098mmol)溶于四氢呋喃(0.5mL)和水(0.10mL)中。

反应液中加入氢氧化钠(3.1mg,0.078mmol)和30%双氧水(22.2mg,0.196mmol),于室温搅拌2小时后,加水(20mL)稀释,再加入乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得粗品用制备薄层色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=12:1),得到棕色油状化合物42a(20mg,36.9%)。

[0937] LC-MS:m/z 555.2[M+H]$^+$。

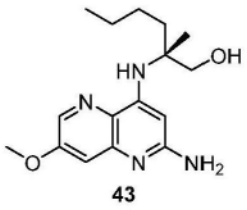
[0938] 步骤2:(R)-6-氨基-8-((1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-醇(42)的制备

[0939] 于室温,将化合物42a(30mg,0.054mmol)溶于二氯甲烷(1.5mL)中。反应液中加入三氟乙酸(0.5mL),在室温反应2小时。反应完全后,反应液减压浓缩,残余物经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内6%-32%乙腈;检测波长:254nm),得到淡黄色固体化合物42(5mg,30.0%)。

[0940] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(d,J=2.2Hz,1H),7.14(s,1H),6.10(s,1H),3.78(d,J=11.2Hz,1H),3.60(d,J=11.2Hz,1H),1.94-1.76(m,2H),1.45(s,3H),1.41-1.24(m,4H),0.92(t,J=6.8Hz,3H)。

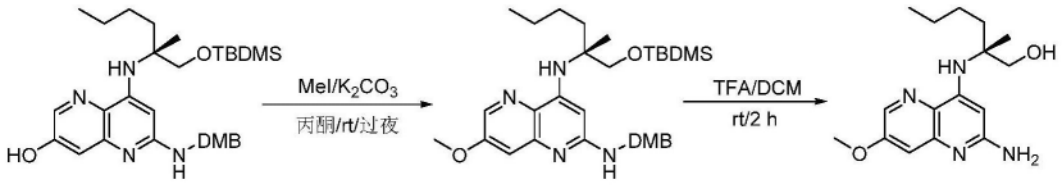
[0941] LC-MS:m/z 291.1[M+H]$^+$。

[0942] 实施例43:(R)-2-((2-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(43)的制备



43

[0943]



42a 43a 43

[0944] 步骤1:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-甲氧基-1,5-萘啶-2,4-二胺(43a)的制备

[0945] 于室温,将化合物42a(55mg,0.099mmol)溶于丙酮(2.0mL)中。反应液中依次加入碳酸钾(17.1mg,0.14mmol)、碘甲烷(73.9mg,0.23mmol),在室温搅拌过夜。反应完全后,反应液用水(20mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇/三乙胺=15/1/0.01),得棕色油状化合物43a(35mg,62.1%)。

[0946] LC-MS:m/z 569.3[M+H]$^+$。

[0947] 步骤2:(R)-2-((2-氨基-7-甲氧基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(43)的制备

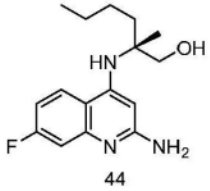
[0948] 于室温,将化合物43a(35mg,0.06mmol)溶于二氯甲烷(2.0mL)中。反应液中加入三氟乙酸(1.0mL),在室温反应2小时。反应完全后,反应液减压浓缩,残余物经制备型色谱柱

分离纯化(柱型:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%氨水),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内30%-48%乙腈;检测波长:254nm),得到白色固体化合物43(5.8mg,30.2%)。

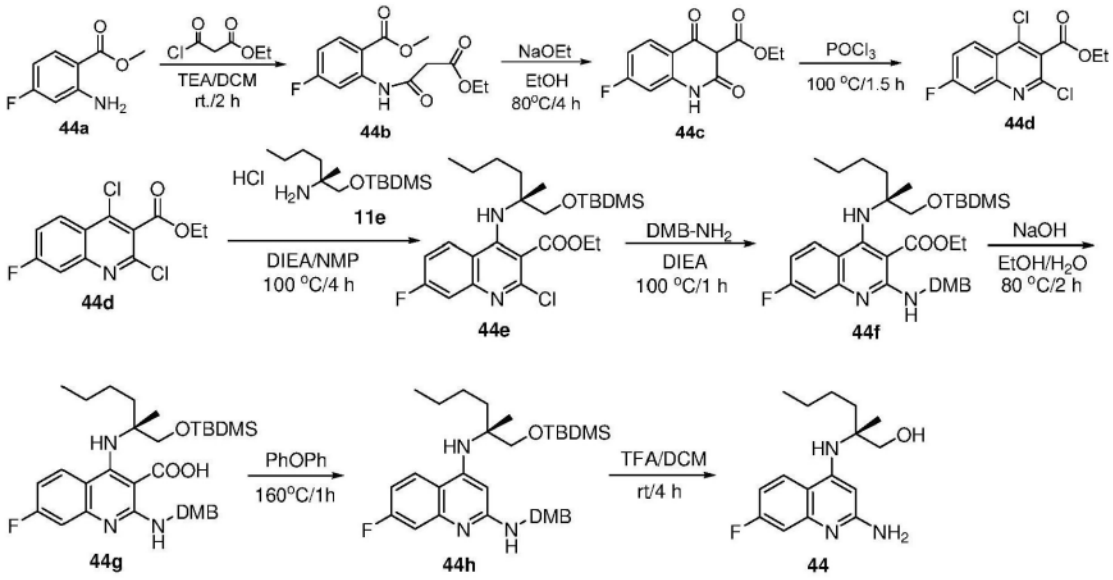
[0949] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.09(d,J=2.3Hz,1H),7.11(d,J=2.6Hz,1H),6.08(s,1H),3.90(s,3H),3.77(d,J=11.1Hz,1H),3.60(d,J=11.1Hz,1H),1.94-1.69(m,2H),1.41(s,3H),1.38-1.25(m,4H),0.94-0.85(m,3H)。

[0950] LC-MS:m/z 305.2[M+H]$^+$。

[0951] 实施例44:(R)-2-((2-氨基-7-氟喹啉-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(44)的制备



44

[0952] 

[0953] 步骤1:2-(3-乙氧基-3-氧代丙酰胺基)-4-氟苯甲酸甲酯(44b)的制备

[0954] 于室温,将2-氨基-4-氟苯甲酸甲酯44a(1.00g,5.91mmol)和三乙胺(1.79g,17.74mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,于0℃缓慢滴加丙二酸单乙酯酰氯(0.98g,6.50mmol),反应液于室温搅拌2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩后加水(50mL),再加入乙酸乙酯(3×50mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物44b(1.5g,89.6%)。

[0955] LC-MS:m/z 284.1[M+H]$^+$。

[0956] 步骤2:7-氟-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-3-羧酸乙酯(44c)的制备

[0957] 于室温,将化合物44b(1.5g,5.30mmol)和乙醇钠(0.72g,10.59mmol)溶于乙醇(20mL)中,将反应液置于80℃搅拌4小时。反应完毕后,将反应液浓缩至出现大量固体,减压抽滤,滤饼用冷的乙醇(2×10mL)淋洗。所得滤饼真空干燥后得橘黄色固体化合物44c(1.2g,90.2%)。

[0958] LC-MS:m/z 252.1[M+H]$^+$。

[0959] 步骤3:2,4-二氯-7-氟喹啉-3-羧酸乙酯(44d)的制备

[0960] 于0℃,加入化合物44c(1.2g,4.78mol)中加入三氯氧磷(8mL)。反应液在100℃反应1.5小时。反应完毕后,将反应液冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩,残余物加冰水淬灭,向体系中加入乙酸乙酯(3×50mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄绿色固体化合物44d(1.0g,72.7%)。

[0961] LC-MS:m/z 288.0[M+H]$^+$。

[0962] 步骤4:(R)-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-氯-7-氟喹啉-3-羧酸乙酯(44e)的制备

[0963] 于室温,在氮气氛下,将化合物44d(320mg,1.11mmol)和化合物11e(327mg,1.33mmol)溶于N-甲基吡咯烷酮(5mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(431mg,3.34mmol)。于100℃,在氮气氛下,将反应液搅拌4小时。冷却至室温后,加入水(50mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物44e(300mg,54.3%)。

[0964] LC-MS:m/z 497.2[M+H]$^+$。

[0965] 步骤5:(R)-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟喹啉-3-羧酸乙酯(44f)的制备

[0966] 于室温,将化合物44e(300mg,0.6mmol)溶于2,4-二甲氧基苄胺(3.0mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(232mg,1.8mmol)。反应液在100℃搅拌1小时。反应完毕后冷却至室温,加入饱和氯化铵溶液(30mL),并向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色油状液体化合物44f(300mg,79.2%)。

[0967] LC-MS:m/z 628.4[M+H]$^+$。

[0968] 步骤6:(R)-4-((1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)氨基)-2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-氟喹啉-3-羧酸(44g)的制备

[0969] 于室温,将化合物44f(300mg,0.48mmol)溶于无水乙醇(3mL)中,加入氢氧化钠水溶液(12.5mol/L,3mL)。反应液在80℃搅拌2小时。反应完毕后,将反应液减压浓缩,所得黄色粗品加水(20mL),加1mol/L稀盐酸调节pH至5。向体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得黄色固体化合物44g(260mg,90.7%)。

[0970] LC-MS:m/z 600.32[M+H]$^+$。

[0971] 步骤7:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-氟喹啉-2,4-二胺(44h)的制备

[0972] 于室温,将化合物44g(260mg,0.43mmol)溶于二苯醚(2mL)中。于160℃反应1小时。反应完毕,将反应液冷却至室温,所得的灰色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:乙酸乙酯/石油醚=0-35%),得到浅黄色油状液体化合物44h(180mg,94.1%)。

[0973] LC-MS:m/z 556.3[M+H]$^+$。

[0974] 步骤8:(R)-2-((2-氨基-7-氟喹啉-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(44)的制备

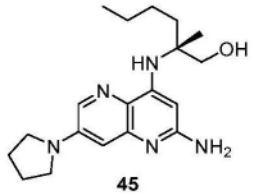
[0975] 将化合物44h(180mg,0.41mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中,在冰浴下加入三氟乙酸(1.0mL),于室温反应4小时。反应完全后,反应液减压浓缩,所得粗品用制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(0.05%氨水),流动相B:

乙腈;流速:25mL/min;梯度:在12分钟内25%-44%乙腈;检测波长:254/220nm),得到白色的固体产品化合物44(3.9mg,3.3%)。

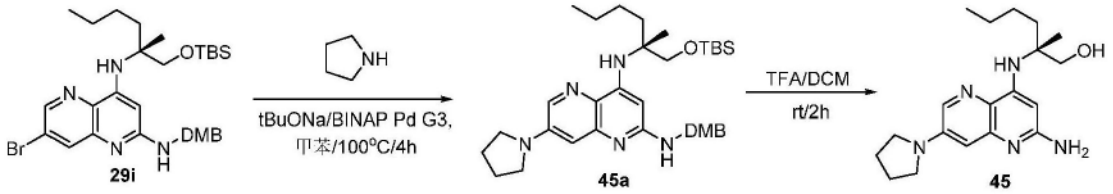
[0976] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.89(dd,J=9.1,6.0Hz,1H),7.12(dd,J=10.9,2.6Hz,1H),7.01(ddd,J=9.1,8.2,2.7Hz,1H),6.18(s,1H),3.88(d,J=11.1Hz,1H),3.66(d,J=11.1Hz,1H),2.01-1.86(m,2H),1.52(s,3H),1.48-1.36(m,4H),0.98(t,J=6.8Hz,3H)。

[0977] LC-MS:m/z 292.2[M+H]$^+$。

[0978] 实施例45:(R)-2-((2-氨基-7-(吡咯烷-1-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(45)的制备

[0979] 

45

[0980] 

[0981] 步骤1:(R)-N^4-(1-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-2-甲基己-2-基)-N^2-(2,4-二甲氧基苄基)-7-(吡咯烷-1-基)-1,5-萘啶-2,4-二胺(45a)的制备

[0982] 于室温,将化合物29i(40mg,0.07mmol)溶于甲苯(1.5mL)中。反应液中依次加入四氢吡咯(5mg,0.08mmol)、叔丁醇钠(18mg,0.19mmol)和甲磺酸[2,2′-双(二苯基膦)-1,1′-联萘](2′-氨基-1,1′-联苯-2-基)钯(II)(17mg,0.01mmol)。反应液用氮气置换三次,在100℃反应4小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(10mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(10mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得棕色油状粗品用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇=12/1),得到棕色的固体化合物45a(50mg,127.0%)。

[0983] LC-MS:m/z 608.2[M+H]$^+$。

[0984] 步骤2:(R)-2-((2-氨基-7-(吡咯烷-1-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(45)的制备

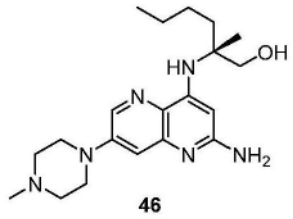
[0985] 于室温,将化合物45a(50mg,0.08mmol)溶于二氯甲烷(2.0mL)。反应液中加入三氟乙酸(1.0mL),于室温反应2小时。反应液减压浓缩,所得粗品经制备型色谱柱分离纯化(柱型:Kinetex EVO Prep C18 OBD柱,5um,21.2*150mm;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内20%-40%乙腈;检测波长:254nm),得到淡黄色固体化合物45(4.8mg,16.9%)。

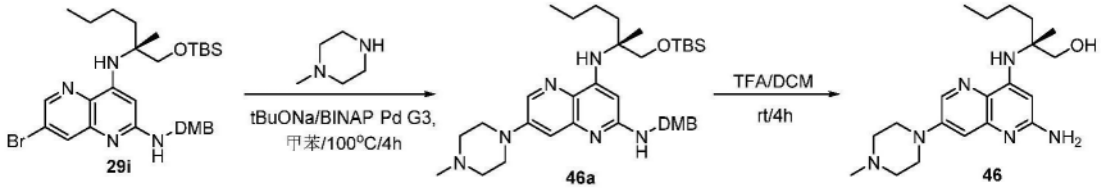
[0986] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.15(d,J=2.5Hz,1H),6.65(d,J=2.5Hz,1H),6.02(s,1H),3.79(d,J=11.2Hz,1H),3.61(d,J=11.2Hz,1H),3.51-3.42(m,4H),2.18-2.07(m,4H),1.92-1.81(m,2H),1.46(s,3H),1.42-1.33(m,4H),0.94(t,J=6.7Hz,3H)。

[0987] LC-MS:m/z 344.2[M+H]$^+$。

[0988] 实施例46:(R)-2-((2-氨基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲

基己-1-醇(46)的制备

[0989] 

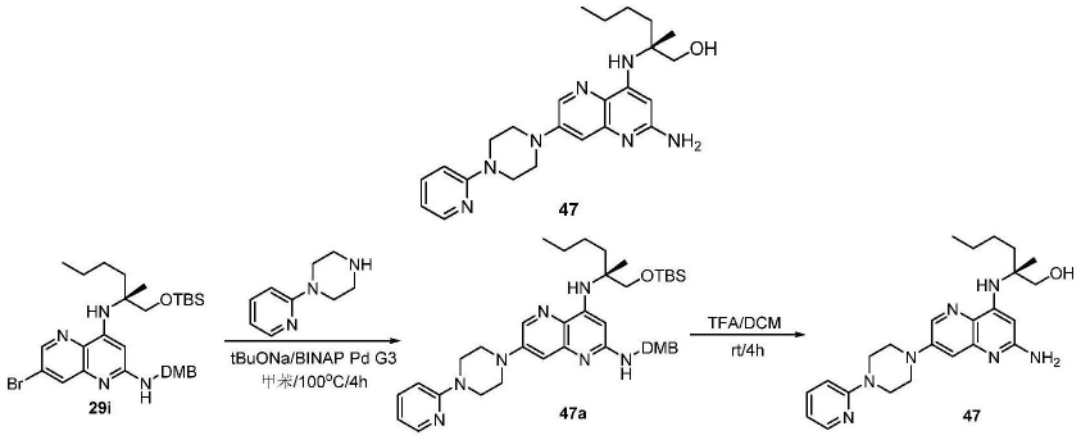
[0990] 

[0991] 与实施例45的步骤1和步骤2相同,除了将化合物四氢吡咯替换为N-甲基哌嗪,制得化合物46。

[0992] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.48(s,1H),8.25(s,br,1H,HCOOH),7.22-7.12(m,1H),6.09(s,1H),3.77(d,J=11.2Hz,1H),3.69-3.53(m,5H),3.19-3.05(m,4H),2.80-2.66(m,3H),1.92-1.77(m,2H),1.44(s,3H),1.41-1.22(m,4H),0.92(t,J=6.8Hz,3H)。

[0993] LC-MS:m/z 373.25[M+H]$^+$。

[0994] 实施例47:(R)-2-((2-氨基-7-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(47)的制备

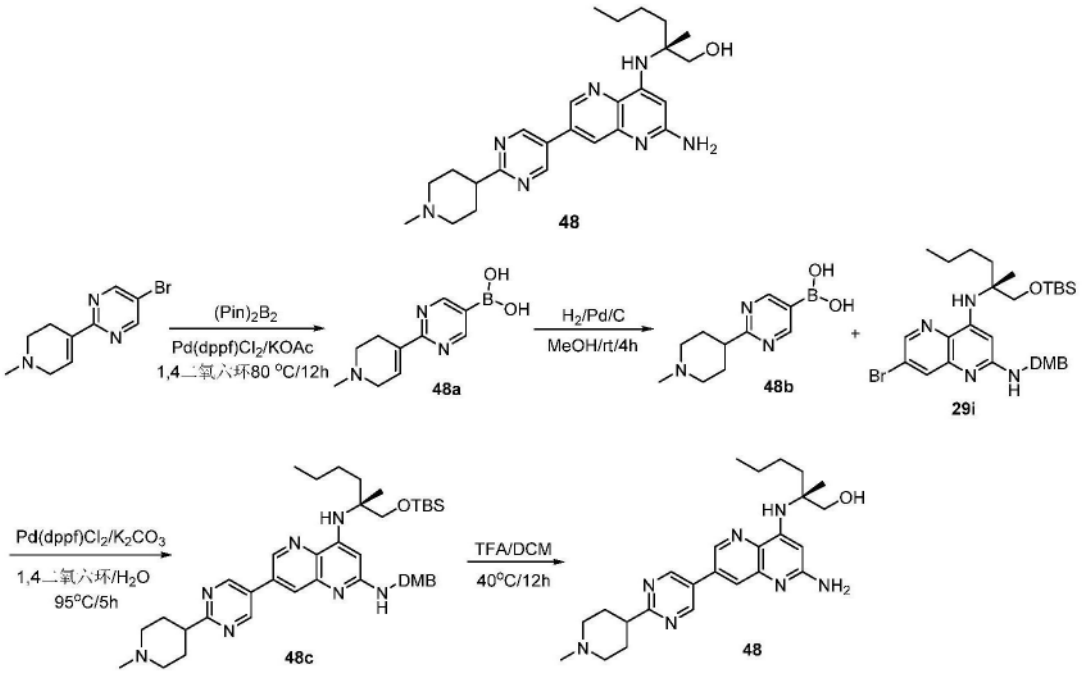
[0995] 

[0996] 与实施例45的步骤1和步骤2相同,除了将化合物四氢吡咯替换为1-(吡啶-2-基)哌嗪,制得化合物47。

[0997] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.39-8.34(m,1H),8.14(dd,J=5.1,1.9Hz,1H),7.65-7.58(m,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),6.91(d,J=8.5Hz,1H),6.73(dd,J=7.1,5.0Hz,1H),6.07(s,1H),3.79(d,J=11.2Hz,1H),3.76-3.69(m,4H),3.63(d,J=11.2Hz,1H),3.51-3.43(m,4H),1.91-1.75(m,2H),1.44(s,3H),1.40-1.33(m,4H),0.97-0.89(m,3H)。

[0998] LC-MS:m/z 436.2[M+H]$^+$。

[0999] 实施例48:(R)-2-((2-氨基-7-(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(48)的制备



[1000]

[1001] 步骤1:(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-5-基)硼酸(48a)的制备

[1002] 于室温,将化合物5-溴-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶(450mg,1.77mmol)溶于1,4-二氧六环(4.5mL)中。反应液中依次加入联硼频那醇酯(674mg,2.66mmol)、醋酸钾(348mg,3.54mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(144mg,0.17mmol)。反应液用氮气置换三次,在80℃反应12小时。反应完全后,冷却至室温。反应液用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得到黑色固体粗品化合物48a(400mg,粗品)。其未经纯化直接用于下一步。

[1003] LC-MS:m/z 220.0[M+H]$^+$。

[1004] 步骤2:(2-(1-甲基哌啶-4-基)嘧啶-5-基)硼酸(48b)的制备

[1005] 于室温,在氮气氛下,向化合物48a(400mg,1.83mmol)的甲醇(20mL)溶液中,加入10%钯/碳(100mg)。反应液在氢气氛下(2atm),于室温反应4小时。反应完毕后将反应液过滤,滤液减压浓缩,得到黄色固体粗品化合物48b(430mg,粗品)。其未经纯化直接用于下一步。

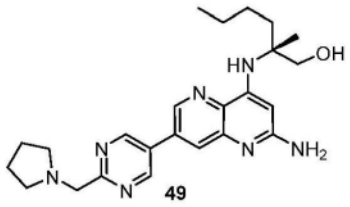
[1006] LC-MS:m/z 222.1[M+H]$^+$。

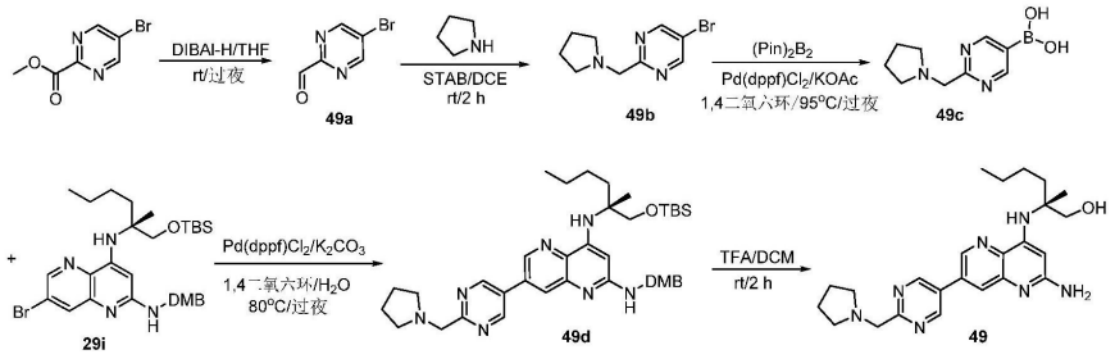
[1007] 其余步骤与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为化合物48b,制得化合物48。

[1008] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ9.09(s,2H),8.67(d,J=2.1Hz,1H),7.94(d,J=2.1Hz,1H),6.26(s,1H),3.82(d,J=11.1Hz,1H),3.65(d,J=11.1Hz,1H),3.12-2.89(m,3H),2.36(s,3H),2.32-2.18(m,2H),2.17-1.99(m,4H),1.97-1.73(m,2H),1.46(s,3H),1.43-1.30(m,4H),0.99-0.86(m,3H)。

[1009] LC-MS:m/z 450.25[M+H]$^+$。

[1010] 实施例49:(R)-2-((2-氨基-7-(2-(吡咯烷-1-基甲基)嘧啶-5-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(49)的制备



[1011] 

[1012] 步骤1:5-溴嘧啶-2-甲醛(49a)的制备

[1013] 于室温,将5-溴-2嘧啶甲酸甲酯(700mg,3.225mmol)溶于四氢呋喃(8.0mL)中。于0℃缓慢滴加二异丁基氢化铝(4.8mL,1M四氢呋喃溶液),反应液缓慢升至室温,并于室温搅拌过夜。反应完毕后,加水(20mL)淬灭反应,体系中加入乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并的有机相用水(20mL)和饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得黄色液体化合物49a(70mg,11.6%)。

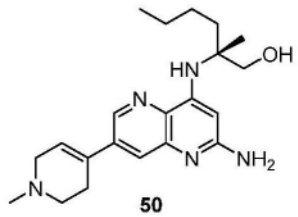
[1014] LC-MS:m/z 187.1[M+H]$^+$。

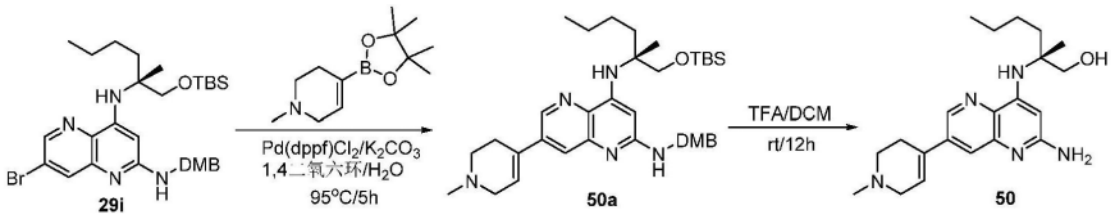
[1015] 其余步骤与实施例34的步骤1到步骤4相同,除了将化合物5-溴-2-吡啶甲醛替换为49a,制得化合物49。

[1016] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ9.18(s,2H),8.73(d,J=2.1Hz,1H),8.00(d,J=2.1Hz,1H),6.28(s,1H),4.07(s,2H),3.82(d,J=10.9Hz,1H),3.65(d,J=10.6Hz,1H),2.88-2.72(m,4H),1.95-1.83(m,6H),1.47(s,3H),1.42-1.36(m,4H),0.99-0.84(m,3H)。

[1017] LC-MS:m/z 436.2[M+H]$^+$。

[1018] 实施例50:(R)-2-((2-氨基-7-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(50)的制备

[1019] 

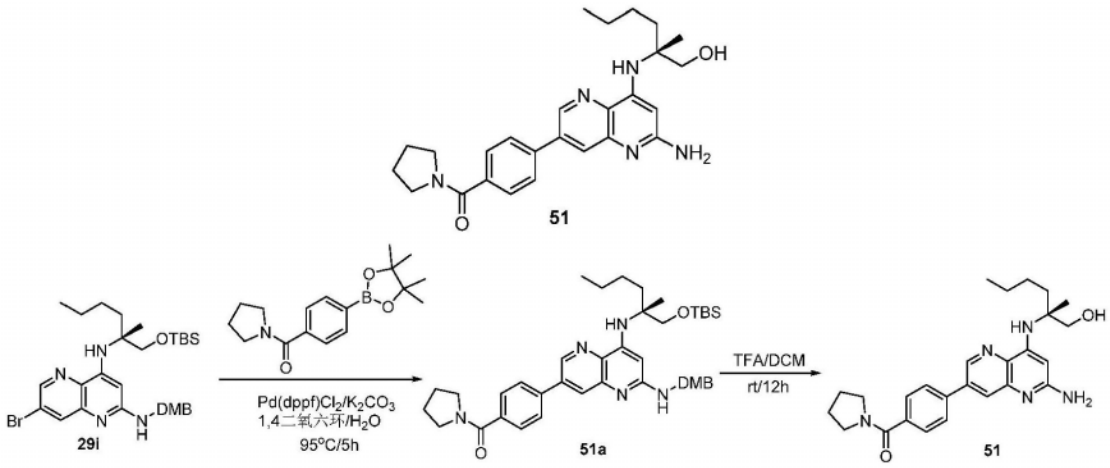
[1020] 

[1021] 与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频那醇酯,制得化合物50。

[1022] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.66(d,J=1.8Hz,1H),7.74(d,J=2.1Hz,1H),6.47-6.40(m,1H),6.21(s,1H),3.79(d,J=11.2Hz,1H),3.62(d,J=11.2Hz,1H),3.29-3.23(m,2H),2.83(t,J=5.7Hz,2H),2.74-2.66(m,2H),2.46(s,3H),1.91-1.77(m,2H),1.45(s,3H),1.41-1.28(m,4H),0.97-0.85(m,3H)。

[1023] LC-MS:m/z 370.1[M+H]$^+$。

[1024] 实施例51:(R)-(4-(6-氨基-8-((1-羟基-2-甲基己-2-基)氨基)-1,5-萘啶-3-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(51)的制备

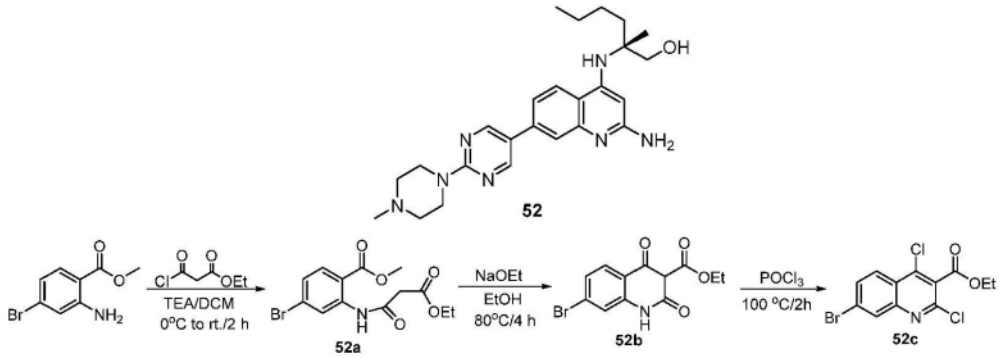
[1025] 

[1026] 与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为4-(吡咯烷-1-羰基)苯硼酸频那醇酯,制得化合物51。

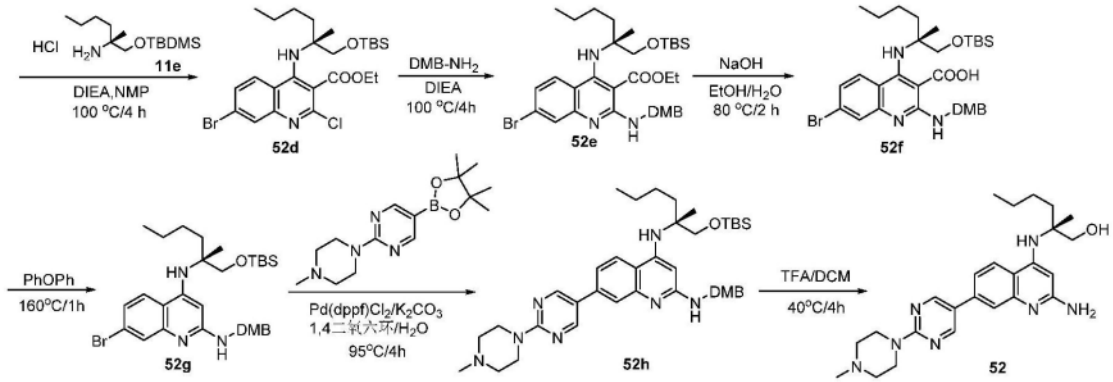
[1027] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.71(d,J=1.9Hz,1H),7.94(d,J=2.0Hz,1H),7.85(d,J=8.2Hz,2H),7.70(d,J=8.1Hz,2H),6.25(s,1H),3.82(d,J=11.1Hz,1H),3.71-3.61(m,3H),3.55(t,J=6.5Hz,2H),2.12-1.75(m,6H),1.47(s,3H),1.43-1.32(m,4H),1.00-0.86(m,3H)。

[1028] LC-MS:m/z 448.2[M+H]$^+$。

[1029] 实施例52:(R)-2-((2-氨基-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)喹啉-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(52)的制备



[1030]



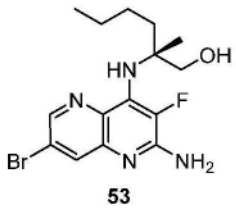
[1031] 化合物52g的制备与实施例44制备化合物44h的步骤1到步骤7相同,除了将化合物2-氨基-4-氟苯甲酸酯44a替换为2-氨基-4-溴苯甲酸酯,制得化合物52g。

[1032] 化合物52的制备与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频那醇酯,制得化合物52。

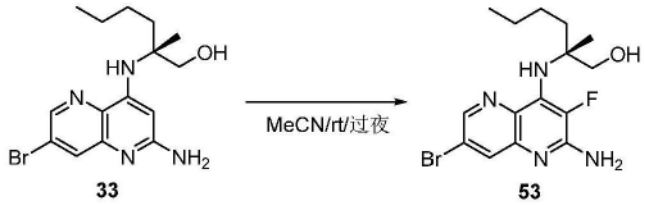
[1033] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.79(s,2H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),7.76-7.60(m,2H),6.20(s,1H),4.15-3.98(m,4H),3.87(d,J=11.3Hz,1H),3.64(d,J=11.3Hz,1H),3.00-2.81(m,4H),2.62(s,3H),2.00-1.82(m,2H),1.51(s,3H),1.47-1.23(m,4H),1.05-0.83(m,3H)。

[1034] LC-MS:m/z 450.25[M+H]$^+$。

[1035] 实施例53:(R)-2-((2-氨基-7-溴-3-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(53)的制备



[1036]



[1037] 步骤1:(R)-2-((2-氨基-7-溴-3-氟-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(53)的制备

[1038] 于室温,将化合物33(80mg,0.226mmol)溶于乙腈(5.0mL)中。于室温下分批加选择性氟试剂(80.23mg,0.226mmol),反应液于室温搅拌过夜。反应完毕后,减压浓缩,所得残余物经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XBridge Shield RP18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水0.05%氨水),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在8分钟内41%-58%乙腈;检测波长:254nm),得到淡黄色固体化合物53(13.8mg,16.4%)。

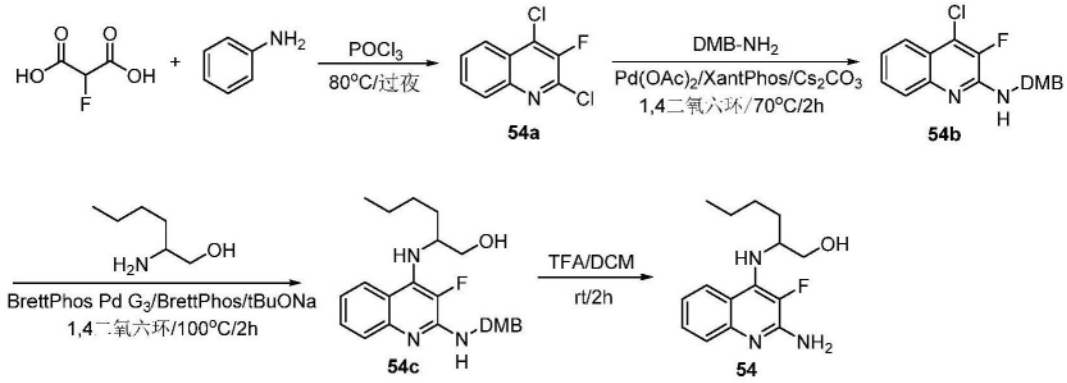
[1039] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.97(d,J=2.1Hz,1H),3.73(d,J=11.2Hz,1H),3.65-3.60(m,1H),1.84-1.74(m,2H),1.40(d,J=1.8Hz,3H),1.37-1.30(m,4H),0.94-0.86(m,3H)。

[1040] LC-MS:m/z 370.95[M+H]$^+$。

[1041] 实施例54:2-((2-氨基-3-氟喹啉-4-基)氨基)己-1-醇(54)的制备



54

[1042] 

[1043] 步骤1:2,4-二氯-3-氟喹啉(54a)的制备

[1044] 于室温,将化合物2-氟丙二酸(4.72g,38.7mmol)溶于三氯氧磷(80.0mL)中。升温至80℃反应30分钟后,加入苯胺(3.00g,32.2mmol)并于80℃反应过夜。反应完全后,反应液减压浓缩,残留物用冰水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(200mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=10/1),得黄色固体54a(1.60g,23.0%)。

[1045] LC-MS:m/z 216.2[M+H]$^+$。

[1046] 步骤2:4-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-3-氟喹啉-2-胺(54b)的制备

[1047] 于室温,将化合物54a(1.20g,5.55mmol)溶于干燥的1,4-二氧六环(20.0mL)中。依次加入2,4-二甲氧基苄胺(1.39g,8.31mmol)、醋酸钯(0.12g,0.534mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.32g,0.553mmol)、碳酸铯(4.52g,13.9mmol)。氮气置换三次后于70℃反应2小时。反应完全后,反应液用水(100mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×60mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=3/1),得淡黄色固体54b(800mg,41.5%)。

[1048] LC-MS:m/z 347.1[M+H]$^+$。

[1049] 步骤3:2-((2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-氟喹啉-4-基)氨基)己-1-醇(54c)的制备

[1050] 于室温,将化合物54b(400mg,1.27mmol)溶于干燥的1,4-二氧六环(10.0mL)中。依次加入2-氨基-1己醇(223mg,1.91mmol)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2′-4′-6′-三-I-丙基-11′-联苯(68.2mg,0.127mmol)、甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)(2′-氨基-1,1′-联苯-2-基)钯(II)(115mg,0.127mmol)、叔丁醇钠(366mg,3.81mmol)。氮气置换三次后于100℃反应2小时。反应完全后,反应液用水(25mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,有机相合并后用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析色谱法分离纯化(流动相:石油醚/乙酸乙酯=1/1),得浅棕色油状物54c(80mg,15.9%)。

[1051] LC-MS:m/z 428.0$[M+H]^+$

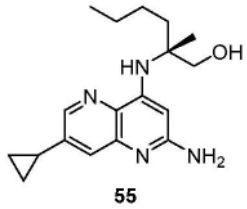
[1052] 步骤4:2-((2-氨基-3-氟喹啉-4-基)氨基)己-1-醇(54)的制备

[1053] 于室温,将化合物54c(80mg,0.187mmol)溶于二氯甲烷(1.0mL)中。反应液中加入三氟乙酸(1.0mL),在室温反应2小时。反应完全后,反应液减压浓缩,残余物经制备型色谱柱分离纯化(柱型:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,5um,19*150mm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在10分钟内15%-50%乙腈;检测波长:254nm),得到白色固体化合物54(31.3mg,60.3%)。

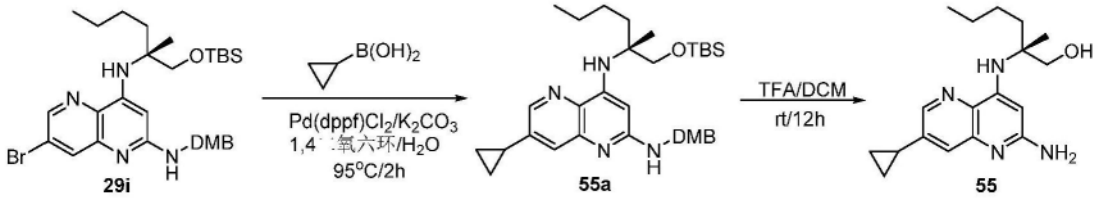
[1054] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.34(d,J=3.6Hz,2H),7.13-7.08(m,1H),3.98-3.93(m,1H),3.65-3.53(m,2H),1.66-1.53(m,2H),1.38-1.34(m,4H),0.82(t,J=7.2Hz,3H)。

[1055] LC-MS:m/z 278.2$[M+H]^+$。

[1056] 实施例55:(R)-2-((2-氨基-7-环丙基-1,5-萘啶-4-基)氨基)-2-甲基己-1-醇(55)的制备

[1057] 

55

[1058] 

[1059] 与实施例34的步骤3和步骤4相同,除了将化合物34b替换为环丙基硼酸,制得化合物55。

[1060] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.36(d,J=1.9Hz,1H),7.34(d,J=2.0Hz,1H),6.11(s,1H),3.69(d,J=11.3Hz,1H),3.51(d,J=11.2Hz,1H),2.12-1.99(m,1H),1.83-1.68(m,2H),1.36(s,3H),1.33-1.16(m,4H),1.16-1.07(m,2H),0.89-0.74(m,5H)。

[1061] LC-MS:m/z 315.0$[M+H]^+$。

[1062] 生物学试验

[1063] 试验例1:本发明化合物对hTLR8和hTLR7的激动活性

[1064] 本发明化合物对hTLR8和hTLR7的受体结合活性的体外分析使用从Invivogen公司购买的HEK-Bluen hTLR8和HEK-Bluen hTLR7细胞株。该细胞是在HEK293细胞中共转染hTLR8或者hTLR7基因和一个分泌型的碱性磷酸酶(SEAP)的报告基因。其中SEAP的基因是放在IFN-β最小启动子下游,IFN-β最小启动子是由5个NF-动子和AP-1结合位点组成。用hTLR8或者hTLR7的刺激剂会激活NF-剂会和AP-1启动子而产生SEAP,通过检测SEAP水平来评价化合物的作用,该检测方法为一步检测法,使用方便,常应用于高通量筛选。

[1065] 试验试剂:

[1066] HEK-Blue hTLR8细胞和HEK-Blue hTLR7细胞(来源于Invivogen公司)

[1067] DMEM培养基(来源于Gibco公司)

[1068] 胎牛血清(来源于Gibco公司)

[1069] HEK-Blue™ Detection,Normocino、Zeocin和杀稻瘟菌素(Blasticidine)(来源于Invivogen公司)

[1070] 试验过程:

[1071] 1)收取细胞培养瓶中的细胞,调整细胞密度为2.2×10^5个/mL,用HEK-Blue™ Detection检测试剂重悬细胞,向384孔板中接种45μL细胞悬液,每孔10000个细胞,

[1072] 2)化合物板准备:待测化合物从2mM(或者18mM)起用DMSO稀释3倍,稀释10个梯度。取2μL稀释好的化合物加入38μL HEK-Blue™ Detection检测试剂进行20倍中间稀释。细胞加0.5%DMSO孔,作为低读值的阴性对照孔。细胞加1μM GS-9688(参考WO2016141092A1合成路线),作为高读值的阳性对照孔。

[1073] 3)取5μL中间稀释好的化合物加入到已接种45L细胞的384孔板中,对药物进行10倍稀释,DMSO的终浓度为0.5%。

[1074] 4)将含有细胞和化合物的384孔板放入37℃、5%CO_2的培养箱培养16小时。

[1075] 5)16小时后,取出培养板,使用仪器VICTORNivo检测SEAP在620nm的光吸收。

[1076] 6)利用GraphPad Prism 8软件分析数据,得到各化合物的EC_{50}。

[1077] 求取各浓度以及阳性和阴性对照的数据的平均值。由下式计算活性百分比:

[1078] 活性%=(化合物读值-阴性孔读值)/(阳性孔读值-阴性孔读值)性孔读值。

[1079] 通过使数据与非线性回归方程式拟合来计算各化合物的IC_{50}:

[1080] Y=最低值+(最高值-最低值)/(1+10^((LogEC_{50}-X)*希尔斜率));

[1081] 其中,X为化合物浓度的对数,Y为活性百分比。

[1082] 本发明化合物对TLR8/TLR7的激动活性见下表1。

[1083] 表1本发明化合物对TLR8/TLR7的激动EC_{50}值

[1084]

实施例	hTLR8 EC_{50} (μM)	hTLR7 EC_{50} (μM)
1	>10	>10
2	2.765	>10
3	>10	>10
4	>10	>10
5	1.453	>10
6	1.168	1.210
7	>10	>10
8	0.444	>30
9	3.955	>30
10	0.342	>30
11	0.010	2.088
12	0.836	>90
13	>10	>90
14	0.016	4.387
15	0.061	0.770
16	>10	>90
17	>10	>90
18	>10	>90
19	>10	>90

[1085]

20	1.988	>90
21	>10	>10
22	>10	>90
23	0.785	>90
24	>10	>90
25	>10	>90
26	>10	>90
27	0.607	>90
28	1.071	>90
29	0.133	>10
30	>10	>90
31	0.136	>10
32	0.023	>10
33	0.034	>10
34	0.175	>10
35	0.044	>10
36	>10	>90
37	0.196	>10
38	0.218	>90
39	0.102	>10
40	0.177	>10
41	0.332	>10
42	5.878	>90
43	0.064	3.949
44	0.007	1.059
45	0.455	>10
46	1.019	>90
47	0.395	>10
48	0.208	>10
49	2.854	>90
50	1.181	>90
51	0.535	>10
52	0.137	>10
53	>10	>90

[1086]

54	5.017	2.432
55	0.525	>90

[1087] 结论:本发明化合物能够选择性地激活TLR8。

[1088] 试验例2:大鼠药物代谢动力学研究

[1089] 本实验旨在评价实施例14化合物在大鼠体内静脉滴注或灌胃给药后的药代动力学行为。静脉滴注给药:受试化合物配制成0.5毫克/毫升的澄清溶液,溶媒为2%乙醇/40%聚乙二醇300/58%0.01摩尔的盐酸,给药后在0.25h、0.5h、0.583h、0.75h、1h、2h、4h、6h、8h和24h采集血浆;灌胃给药:受试化合物配制成0.5毫克/毫升的澄清溶液,溶媒为2%乙醇/40%聚乙二醇300/58%0.01摩尔的盐酸,给药后在0.25h、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h和24h采集血浆。

[1090] 受试化合物在血浆中的浓度由高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行测定。化合物和内标的保留时间、色谱采集和色谱的积分采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理,数据的统计采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理。

[1091] 采用WinNonlinTM Version 8.3(Pharsight,Mountain View,CA)药动学软件的非房室模型处理血浆浓度,使用线性对数梯形法计算药动学参数。

[1092] 化合物实施例14静脉滴注0.5小时给药1mg/kg和灌胃口服5mg/kg剂量下的大鼠药代动力学相关参数如下表2所示。

[1093] 表2实施例14化合物大鼠静脉滴注和灌胃药代动力学相关参数

[1094]

给药方式	参数	
静脉滴注 (1 mg/kg，30 min)	CL（mL/min/kg）	97.0
	Vdss (L/kg)	6.05
	$t_{1/2}$(h)	1.04
	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	169
灌胃口服 （5 mg/kg）	T_{max}（h）	0.5
	C_{max}（ng/mL）	12.6
	$AUC_{0\text{-last}}$ (h*ng/mL)	48.6
	F(%)	5.75

[1095] 结论:本发明化合物具有较低的全身性口服生物利用度。

[1096] 本实验旨在评价实施例14化合物在大鼠体内灌胃给药后的组织分布行为。灌胃给药:受试化合物配制成0.5毫克/毫升的澄清溶液,溶媒为2%乙醇/40%聚乙二醇300/58%0.01摩尔的盐酸。给药后在0.25h、0.5h、1h、2h、4h和8h采集血浆、脑和肝脏。受试化合物在血浆和组织中的浓度由高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行测定。化合物和内标的保留时间、色谱采集和色谱的积分采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理,数据的统计采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理。采用WinNonlinTM Version 8.3(Pharsight,Mountain View,CA)药动学软件的非房室模型处理血浆和组织浓度,使用线性对数梯形法计算药动学参数。

[1097] 实施例14化合物在灌胃给药5mg/kg剂量下的大鼠组织分布研究相关参数如下表3

所示。

[1098] 表3实施例14化合物大鼠灌胃组织分布研究相关参数

[1099]

给药方式	参数	血浆	肝脏	脑
灌胃口服（5 mg/kg）	$t_{1/2}$ (h)	2.17	2.5	1.78
	T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5
	C_{max} (ng/mL)	31.4	1796	33.9
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h*ng/mL)	51.7	2451	45.4
	C_{max}（tissue/plasma）	-	57.2	1.08
	$AUC_{0\text{-}last}$（tissue/plasma）	-	47.4	0.879

[1100] 结论:本发明化合物可以特异性的富集于肝脏组织。

[1101] 本实验旨在评价实施例14化合物在大鼠体内灌胃给药后的肠生物利用度和肝脏首过行为。灌胃给药:受试化合物配制成0.5毫克/毫升的澄清溶液,溶媒为2%乙醇/40%聚乙二醇300/58%0.01摩尔的盐酸。给药后在0.25h、0.5h、1h、2h、4h和8h采集肝门静脉和系统血浆。受试化合物在血浆中的浓度由高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行测定。化合物和内标的保留时间、色谱采集和色谱的积分采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理,数据的统计采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理。采用WinNonlinTM Version 8.3(Pharsight,Mountain View,CA)药动学软件的非房室模型处理血浆浓度,使用线性对数梯形法计算药动学参数。

[1102] 实施例14化合物在灌胃给药5mg/kg剂量下的大鼠肠生物利用度和肝脏首过研究相关参数如下表4所示。

[1103] 表4实施例14化合物大鼠灌胃肠生物利用度和肝脏首过研究相关参数

[1104]

给药方式	参数	全身	门静脉
灌胃口服（5 mg/kg）	$t_{1/2}$ (h)	3.83	6.88
	T_{max} (h)	0.417	0.917
	C_{max} (ng/mL)	17.8	318
	AUC_{inf} (h*ng/mL)	66.1	1174
	肝脏提取率 EH	0.928	
	肝脏清除率 CLH (mL/min/kg)	64.9	
	肝脏生物利用度 FH (%)	7.23	
	肠生物利用度 Fabs (%)	59.8	

[1105] 结论:本发明化合物具有较高的肠生物利用度。

[1106] 本实验旨在评价实施例14化合物在胆管插管大鼠体内静脉滴注给药后的排泄行为。静脉滴注给药:受试化合物配制成0.5毫克/毫升的澄清溶液,溶媒为2%乙醇/40%聚乙二醇300/58%0.01摩尔的盐酸。给药后在0.25h、0.5h、0.583h、0.75h、1h、2h、4h、6h、8h和24h采集血浆,在0-4h、4-8h和8-24h采集胆汁、尿液和粪便。受试化合物在血浆、胆汁、尿液和粪便中的浓度由高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行测定。化合物和内标的保留时间、色谱采集和色谱的积分采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理,数据的统计

采用软件Analyst(Applied Biosystems)进行处理。采用WinNonlinTM Version 8.3(Pharsight,Mountain View,CA)药动学软件的非房室模型处理血浆浓度,使用线性对数梯形法计算药动学参数。

[1107] 化合物实施例14静脉滴注0.5小时给药1mg/kg剂量下的大鼠排泄研究的相关参数如下表4所示。

[1108] 表5实施例14大鼠静脉滴注排泄研究相关参数

[1109]

给药方式	参数	
静脉滴注 (1 mg/kg, 30 min)	胆汁（%）	0.279
	尿液（%）	0.289
	粪便（%）	1.51
	总代谢（%）	2.08
	CL (mL/min/kg)	96.7
	CL_{renal} (mL/min/kg)	0.285

[1110] 结论:本发明化合物主要通过肠道进行排泄。