



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117396473 A

(43) 申请公布日 2024. 01. 12

(21) 申请号 202280033913.6

(22) 申请日 2022.03.16

(30) 优先权数据

63/162,494 2021.03.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/020474 2022.03.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/197755 EN 2022.09.22

(71) 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 N·帕帕约安努 J·M·特拉文斯

S·J·芬克 J·M·埃拉德

A·雷

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

专利代理师 杨黎峰 刘烽

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

权利要求书5页 说明书83页

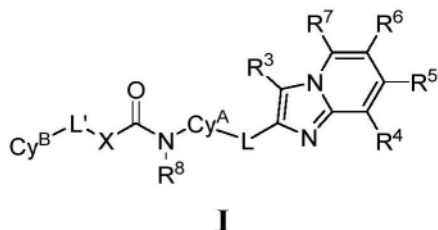
(54) 发明名称

血浆激肽释放酶的咪唑并吡啶基抑制剂

(57) 摘要

本发明提供了可用作血浆激肽释放酶的抑制剂并且对所述血浆激肽释放酶表现出理想的特性的化合物及其组合物。

1. 一种式I化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

Cy^A是亚苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代;

每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;

每个R独立地是氢或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

Cy^B选自苯基,8至10元双环芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中Cy^B被0-5个-R^B基团取代;

每个R^B独立地选自氧代基、卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基;

L是任选取代的C₁₋₃烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-NR^Z-、-S-、-SO-或-SO₂-置换;或者L是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基;

每个R^Z独立地选自氢、-(CH₂)₀₋₃OR、-(CH₂)₀₋₃C(O)OR或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

X是-O-或-NR^Y-;

R^Y是氢或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

L'是共价键或任选取代的C₁₋₃烃链,其中L'的碳可任选地与R^Y一起形成3至7元杂环;

每个R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地选自氢或-L^C-R^C,其中

每个L^C独立地选自共价键或任选取代的C₁₋₆烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;

每个R^C独立地选自卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、Cy^C或选自C₁₋₆脂族基的任选取代的基团;

每个Cy^C独立地选自3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的

杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基,桥接双环,或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基,其中Cy^C被0-4个-L^D-R^D基团取代;

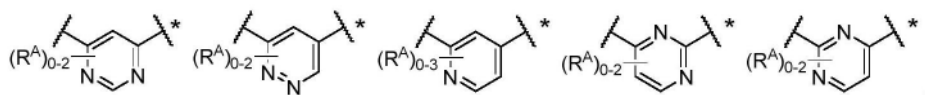
每个L^D独立地选自共价键或任选取代的C₁₋₆烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;

每个R^D独立地选自氧代基、卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;并且

R⁸选自氢、-OR或任选取代的C₁₋₆脂族基团。

2.如权利要求1所述的化合物,其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中Cy^A选自由以下组成的组:



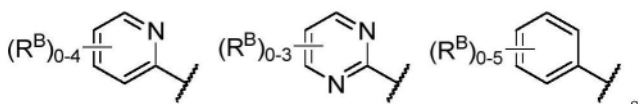
其中*代表与L的连接点。

4.如权利要求1所述的化合物,其中Cy^A是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

5.如权利要求1或4所述的化合物,其中Cy^A是三唑并吡啶二基、咪唑并吡啶二基或三唑并吡嗪二基,其中Cy^A被0-1个-R^A基团取代。

6.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

7.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的组:



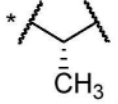
8.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个R^B独立地选自卤素、-OR或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基。

9.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C₁₋₃烃链,其中1个亚甲基单元任选地被-O-或-NR^z-置换。

10.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L是*-NHCH₂-或*-OCH₂-,其中*代表与Cy^A的连接点。

11.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中L是具有1个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。

12.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L'是任选取代的C₁₋₃烃链。

13. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中L' 是-CH(CH₃)-、-CH₂-、 其中*

代表与Cy^B的连接点。

14. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中L' 的碳可任选地与R^z一起形成3至7元杂环。

15. 如权利要求16所述的化合物,其中L' 的碳与R^y一起形成4元杂环。

16. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R³是氢。

17. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R⁴是氢。

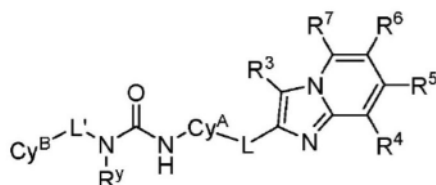
18. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R⁵是氢。

19. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R⁶选自氢或L^C-R^C,其中L^C是共价键,并且其中R^C选自卤素、-N(R)₂、-OR、Cy^C或任选取代的C₁₋₆脂族基团。

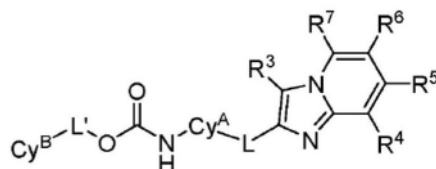
20. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^C是未取代的环丙基。

21. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中R⁷是氢。

22. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式II-a或II-b:



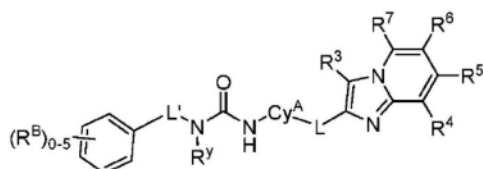
II-a



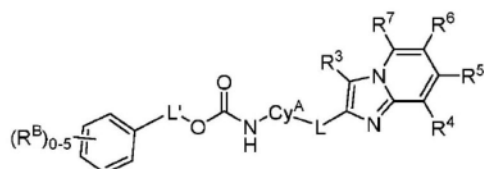
II-b

或其药学上可接受的盐。

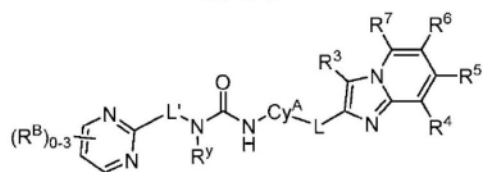
23. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式III-a-1、III-b-1、III-a-2、III-b-2、III-a-3或III-b-3:



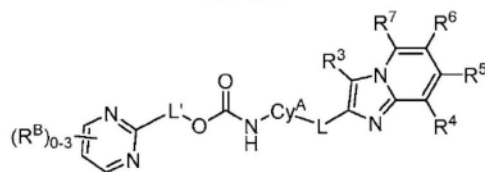
III-a-1



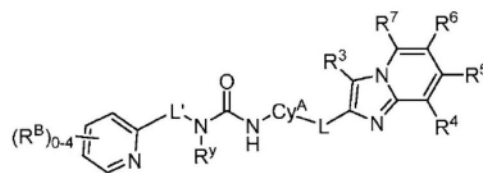
III-b-1



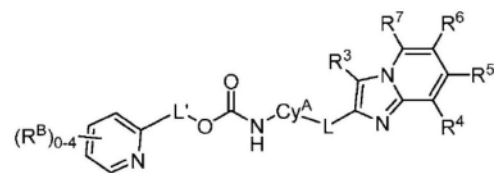
III-a-2



III-b-2



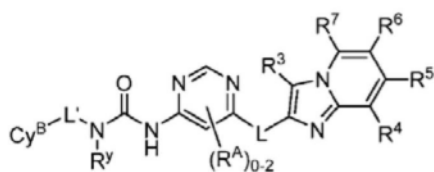
III-a-3



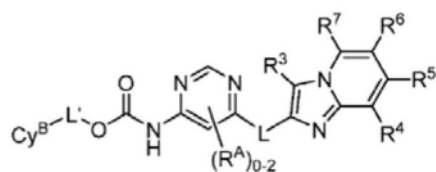
III-b-3

或其药学上可接受的盐。

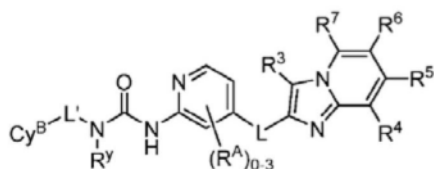
24. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式IV-a-1、IV-b-1、IV-a-2或IV-b-2:



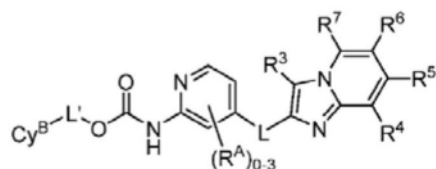
IV-a-1



IV-b-1



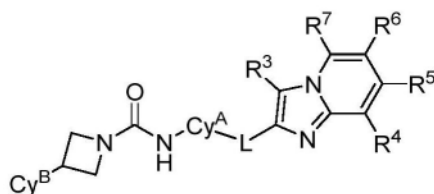
IV-a-2



IV-b-2

或其药学上可接受的盐。

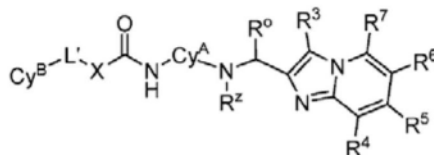
25. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式V:



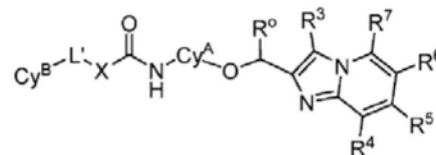
V

或其药学上可接受的盐。

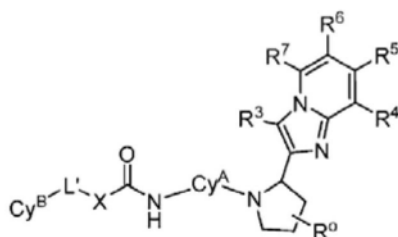
26. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式VI-a、VI-b或VI-c:



VI-a



VI-b



VI-c

或其药学上可接受的盐。

27. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自化合物I-1至I-34或其药学上可接受的盐。

28. 一种药物组合物,所述药物组合物包含前述权利要求中任一项所述的化合物。

29. 一种使用前述权利要求中任一项所述的化合物或组合物来治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述疾病或病症是遗传性血管性水肿或糖尿病性黄斑水肿。

血浆激肽释放酶的咪唑并吡啶基抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年3月17日提交的美国临时申请号63/162,494的权益,所述临时申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] I. 发明背景

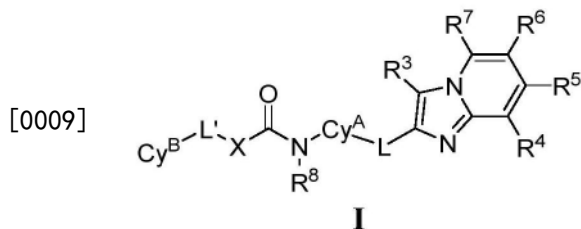
[0004] 血浆激肽释放酶(PKa)是血液中的丝氨酸蛋白酶酶原,其通过凝血因子XIIa转化为其催化活性形式,并有助于先天炎症反应和血液凝固的内在级联反应。导致此途径体内激活的机制包括与由激活的血小板释放的多磷酸盐的相互作用以及作为PKa的主要生理抑制剂的C1抑制剂(C1-INH)的缺乏。PKa介导的高分子量激肽原的切割产生强效的血管扩张剂和促炎性九肽缓激肽(BK),后者激活缓激肽2受体。随后BK被羧肽酶切割产生激活B1受体的des-Arg9-BK。B1和B2受体均由血管、神经胶质和神经元细胞类型表达,其中在神经节细胞层以及内核层和外核层中检测到最高水平的视网膜表达。B1和B2受体的激活引起血管扩张并增加血管通透性。

[0005] PKa也与许多病症相关联,所述病症诸如有遗传性血管性水肿(HAE),这是一种常染色体显性疾病,其特征是疼痛、不可预测、反复发作的炎症,影响手、脚、脸、腹部、泌尿生殖道和喉部。HAE的患病率尚不确定,但估计每50,000人中有大约1例,种族间没有已知差异。HAE由抑制血液中的PKa、缓激肽和其他丝氨酸蛋白酶的C1-INH的水平不足(I型)或功能失调(II型)引起。患有遗传性血管性水肿(HAE)的个体缺乏C1-INH,并因此产生过多的缓激肽,这继而引起疼痛、虚弱和可能致命性的肿胀发作。如果不进行治疗,则HAE可能会主要由于上气道阻塞而导致高达40%的死亡率。

[0006] II. 发明内容

[0007] 本公开至少部分地基于与血浆激肽释放酶结合并有效抑制其活性的多种化合物的开发。因此,本文提供了用于靶向血浆激肽释放酶和/或治疗血浆激肽释放酶介导的疾病和病症的化合物及其用途,新型中间体,以及用于制备本文公开的化合物的方法。本公开还延伸至包含所述化合物中任一者的药物组合物,以及本文的化合物或组合物用于治疗,特别是治疗自身免疫性疾病诸如HAE的用途。

[0008] 在一些实施方案中,本发明提供了一种式(I)化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐,其中Cy^A、Cy^B、L、L'、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁸中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。在某些实施方案中,本发明提供了如本文的类和子类中定义和描述的式(I)-式(VI-c)化合物。

[0011] 在一些实施方案中,本发明还提供了使用式(I)-式(VI-c)化合物的方法。

[0012] 有利地,本公开的化合物具有治疗活性和足够的生物利用度水平和/或足够的半

衰期以用作治疗剂。

[0013] III. 具体实施方式

[0014] A. 定义

[0015] 本发明的化合物包括上面一般描述的那些,并且通过本文公开的类、子类和种类进一步说明。如本文所用,除非另外指出,否则将适用以下定义。出于本发明的目的,根据元素周期表CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版标识化学元素。另外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和“March's Advanced Organic Chemistry”,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001中,它们的全部内容以引用的方式特此并入。

[0016] 本文所用的缩写具有它们在化学和生物学领域内的常规含义。根据化学领域中已知的化学价的标准规则构建本文中列出的化学结构和化学式。

[0017] 如本文所用,术语“脂族”或“脂族基团”意指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链(即,无支链)或支链取代或未取代的烃链,或完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的单环烃或双环烃(在本文中也称为“碳环基”、“脂环族”或“环烷基”),其具有与分子的其余部分的单个连接点。除非另外说明,否则脂族基团含有1-6个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-5个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-4个脂族碳原子。在一些实施方案中,脂族基团含有1-3个脂族碳原子,并且在其他实施方案中,脂族基团含有1-2个脂族碳原子。在一些实施方案中,“脂环族”(或“碳环基”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元但不是芳族的单环 C_3 - C_7 烃,其具有与分子的其余部分的单个连接点。合适的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合基,诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0018] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一者或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式或;杂环的可取代的氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR^+ (如在N取代的吡咯烷基中))。

[0019] 如本文所用,术语“不饱和”意指具有一个或多个不饱和单元的部分。

[0020] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即 $-(CH_2)_n-$,其中n是正整数,优选1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基置换的聚亚甲基。合适的取代基包括下文对于取代的脂族基团描述的那些。

[0021] 术语“卤素”意指F、Cl、Br或I。

[0022] 术语“芳基”是指具有总共五至10个环成员的单环和双环体系,其中该体系中的至少一个环是芳族的,并且其中该体系中的每个环含有三至七个环成员。术语“芳基”可与术语“芳基环”互换使用。在一些实施方案中,8-10元双环芳基是任选取代的萘基环。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指可带有一个或多个取代基的芳族环体系,其包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等。如本文所用也包括在术语“芳基”范围内的有其中芳族环与一个或多个非芳族环稠合的基团,诸如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基等。

[0023] 术语“杂芳基”和“杂芳-”是指具有5至10个环原子、优选5、6或9个环原子;在环阵列中共享有6、10或14个 π 电子;且除了碳原子之外还具有一至五个杂原子的基团。杂芳基包

包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、𫏓𫏐𫏑𫏒基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文所用，术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环稠合于一个或多个芳基环、脂环族环或杂环基环的基团，其中连接的基团或点在杂芳族环上（或者在二价熔合亚杂芳基环体系的情况下，至少一个连接的基团或点在杂芳族环上）。非限制性实例包括𫏓𫏐𫏑𫏒基、异𫏓𫏐𫏑𫏒基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、𫏓𫏐𫏑𫏒基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、𫏓𫏐𫏑𫏒基、𫏓𫏐𫏑𫏒基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用，这些术语中的任一者包括任选取代的环。

[0024] 如本文所用,术语“杂环基”、“杂环基团”和“杂环”可互换使用,是指稳定的5至7元单环或7至10元双环杂环部分,其是饱和或部分不饱和的,并且除了碳原子之外还具有一个或多个、优选一至四个如上文所定义的杂原子。当在上下文中用于指环原子时,术语“氮”包括取代的氮。作为实例,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N取代的吡咯烷基中)。

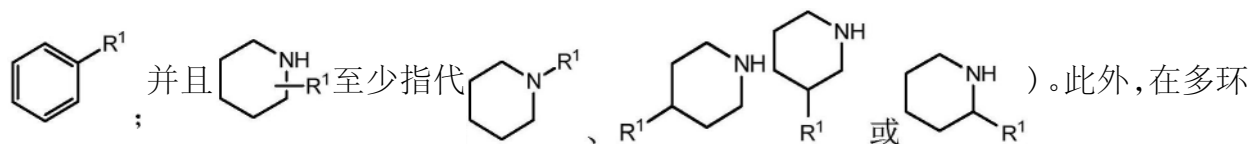
[0025] 杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,并且任何环原子均可任选被取代。此类饱和或部分不饱和的杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢硫苯基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮杂萘基、氧氮杂萘基、硫氮杂萘基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环稠合于一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环的基团,诸如二氢吲哚基、3H-吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基,其中连接的基团或点在杂环基环上。杂环基可以是单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选被取代。

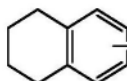
[0026] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

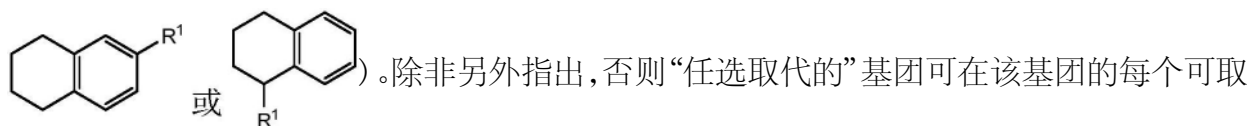
[0027] 如本文所用并且除非另外说明,否则词缀“亚”用于描述二价基团。因此,上述任何术语可以用词缀“亚”修饰以描述该部分的二价形式。例如,二价碳环为“亚碳环基”,二价芳基环为“亚芳基”,二价苯环为“亚苯基”,二价杂环为“亚杂环基”,二价杂芳基环为“亚杂芳基”,二价烷基链为“亚烷基”,二价烯基链为“亚烯基”,二价炔基链为“亚炔基”,等等。

[0028] 如本文所述,本发明的化合物在有说明时可含有“任选取代的”部分。一般来说,术语“取代的”无论前面是否有术语“任选地”均表示指定部分的一个或多个氢被合适的取代

基置换。“取代的”适用于结构中显式或隐式的一个或多个氢(例如, 至少指代



体系中,除非另外指出,否则取代基可置换任何单个环上的氢(例如,  至少指代



代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定基团的取代基取代时,取代基可在每个位置处相同或不同。本发明设想的取代基的组合优选为使得形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。如本文所用,术语“稳定”是指当经受允许化合物制备、检测及在某些实施方案中其回收、纯化和用于本文所公开的一个或多个目的的条件时基本未改变的化合物。

[0029] 在“任选取代的”基团的可取代碳原子上的合适单价取代基独立地是卤素; $-(CH_2)_{0-4}R^0$; $-(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-O(CH_2)_{0-4}R^0$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-O(CH_2)_{0-4}OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^0$; 可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; 可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; 可以被 R^0 取代的 $-CH=CHPh$; 可以被 R^0 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)C(S)NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$; $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$; $-C(S)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$; $-C(S)NR^0_2$; $-C(S)SR^0$; $-SC(S)SR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$; $-C(O)N(OR^0)R^0$; $-C(O)C(O)R^0$; $-C(O)CH_2C(O)R^0$; $-C(NOR^0)R^0$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^0$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$; $-S(O)_2NR^0_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$; $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$; $-N(R^0)S(O)_2R^0$; $-N(OR^0)R^0$; $-C(NH)NR^0_2$; $-P(O)_2R^0$; $-P(O)R^0_2$; $-OP(O)R^0_2$; $-OP(O)(OR^0)_2$; SiR^0_3 ; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$, 其中每个 R^0 可如下所定义地被取代,且独立地是氢, C_{1-6} 脂族基, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6元杂芳基环), 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环, 或尽管有上述定义,但两个独立出现的 R^0 与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下所定义被取代。

[0030] R^0 (或两个独立出现的 R^0 与它们的居间原子一起形成的环) 上的合适的单价取代基独立地是卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中每个 $R^\bullet$ 是未取代的, 或者在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自 C_{1-4} 脂族基, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。在 R^0 的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0031] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=$

NNR^*_2 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}^-$ 或 $-\text{S}(\text{R}^*_2)_{2-3}\text{S}^-$,其中每个独立出现的 R^* 选自氢,可如下所定义被取代的 C_{1-6} 脂族基,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。与“任选取代的”基团的邻位可取代碳结合的合适二价取代基包括: $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}^-$,其中每个独立出现的 R^* 选自氢,可如下所定义被取代的 C_{1-6} 脂族基,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0032] R^* 的脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未取代的,或者在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 C_{1-4} 脂族基, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0033] 在“任选取代的”基团的可取代氮上的合适取代基包括 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或

$-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$;其中每个 $\text{R}^\dagger$ 独立地是氢,可如下所定义被取代的 C_{1-6} 脂族基,未取代的 $-\text{OPh}$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或者尽管有上述定义,但两个独立出现的 $\text{R}^\dagger$ 与它们的居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0034] $\text{R}^\dagger$ 的脂族基团上的合适取代基独立地是卤素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未取代的,或者在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 C_{1-4} 脂族基, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0035] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触地使用而没有不当毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域中熟知的。例如,S.M.Berge等人在以引用的方式并入本文的J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。

[0036] 在某些实施方案中,通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。在一些实施方案中,化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,诸如在极性溶剂中的溶解度。

[0037] 除非另外说明,否则本文描绘的结构还意在包括所述结构的所有异构(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象))形式;例如每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。除非另外说明,否则本发明的化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。另外,除非另外说明,否则本文描绘的结构也意在包括仅在一种或多种同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,具有包括氢被氘或氚置换或碳被 ^{13}C 或 ^{14}C 富集的碳置换的本发明结构的化合物在本发明的范围内。这类化

合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或根据本发明的治疗剂。在一些实施方案中，本公开的化合物作为单一对映异构体或单一非对映异构体提供。单一对映异构体是指对映异构体过量为80%或更高，诸如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。单一非对映异构体过量是指过量为80%或更高，例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0038] 如本文所用，术语“氧代基”意指与碳原子双键键合从而形成羰基的氧。

[0039] 除了当用作描绘未知或混合立体化学的键时以外，符号“”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0040] 冠词“一个(种)”在本文中用于指冠词的一个或一个以上(即，至少一个)语法对象。举例来说，“元素”意指一种元素或一种以上元素。

[0041] 如本文所用的术语“给药方案”(或“治疗方案”)是通常以时间段间隔对受试者单独施用的一组单位剂量(通常一个以上)。在一些实施方案中，给定的治疗剂具有可能涉及一个或多个剂量的推荐给药方案。在一些实施方案中，给药方案包含多个剂量，其中的各剂量彼此间隔相同长度的时间段；在一些实施方案中，给药方案包含多个剂量和至少两个分隔单独剂量的不同时间段。

[0042] 如将从上下文中理解的那样，“参考”化合物是与特定目标化合物充分相似以允许进行相关比较的化合物。在一些实施方案中，关于参考化合物的信息与关于特定化合物的信息同时获得。在一些实施方案中，关于参考化合物的信息是过往的。在一些实施方案中，关于参考化合物的信息被存储在例如计算机可读介质中。在一些实施方案中，特定目标化合物与参考化合物的比较确立了特定目标化合物相对于化合物的同一性、相似性或差异性。

[0043] 如本文所用，短语“治疗剂”是指当对受试者施用时具有治疗效果和/或引起所需生物学和/或药理学效果的任何剂。

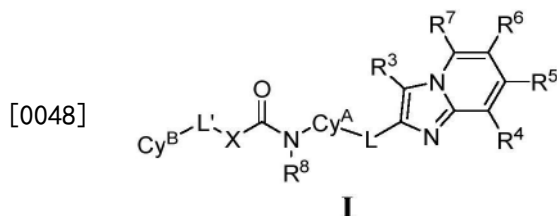
[0044] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指以适用于任何医学治疗的合理益处/风险比对被治疗的受试者赋予治疗效果的治疗剂的量。治疗效果可以是客观的(即，可通过一些测试或标志物测量)或主观的(即，受试者给出感觉到效果的指示)。特别地，“治疗有效量”是指诸如通过改善与疾病相关的症状、预防或延迟疾病的发作和/或还减轻疾病症状的严重程度或频率而有效治疗、改善或预防预期的疾病或疾患或表现出可检测的治疗或预防效果的治疗剂的量。通常按可包含多个单位剂量的给药方案施用治疗有效量。对于任何特定的治疗剂，治疗有效量(和/或有效给药方案内的适当单位剂量)可有所不同，例如取决于施用于途径、与其他药剂的组合。另外，用于任何特定受试者的具体治疗有效量(和/或单位剂量)可取决于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重程度；使用的具体治疗剂的活性；使用的具体组合物；受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；使用的具体治疗剂的施用时间、施用于途径和/或排泄或代谢速率；治疗的持续时间；以及医学领域中熟知的类似因素。

[0045] 如本文所用，术语“治疗”(treatment/treat/treating)是指任何部分或完全减轻、改善、缓解、抑制特定疾病、病症和/或疾患的一种或多种症状、特征和/或病因、延迟其发作、降低其严重程度和/或降低其发病率的物质(例如，提供的组合物)的施用。这种治疗可以是针对没有表现出相关疾病、病症和/或疾患的迹象的受试者和/或针对仅表现出疾

病、病症和/或疾患的早期迹象的受试者。或者或另外,这种治疗可以是针对表现出相关疾病、病症和/或疾患的一种或多种确定迹象的受试者。在一些实施方案中,治疗可以是针对已被诊断为患有相关疾病、病症和/或疾患的受试者。在一些实施方案中,治疗可以是针对已知具有一种或多种易感因素的受试者,所述易感因素在统计学上与发生相关疾病、病症和/或疾患的风险增加相关。

[0046] B. 化合物

[0047] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式I:



[0049] 或其药学上可接受的盐,其中

[0050] Cy^A 是亚苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-4个 $-R^A$ 基团取代;

[0051] 每个 R^A 独立地选自氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;

[0052] 每个 R 独立地是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;

[0053] Cy^B 选自苯基,8至10元双环芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基,其中 Cy^B 被0-5个 $-R^B$ 基团取代;

[0054] 每个 R^B 独立地选自氧代基、卤素、卤代烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[0055] L 是任选取代的 C_{1-3} 烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 、 $-NR^Z-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 置换;或者 L 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基(heterocyclene);

[0056] 每个 R^Z 独立地选自氢、 $-(CH_2)_{0-3}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR$ 或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;

[0057] X 是 $-O-$ 或 $-NR^Y-$;

[0058] R^Y 是氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团;

[0059] L' 是共价键或任选取代的 C_{1-3} 烃链,其中 L' 的碳可任选地与 R^Y 一起形成3至7元杂环;

[0060] 每个 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自氢或 $-L^C-R^C$,其中

[0061] 每个 L^C 独立地选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;

[0062] 每个 R^C 独立地选自卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O) $_2$ R、-C(O)N(R) $_2$ 、-NO $_2$ 、-N(R) $_2$ 、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O) $_2$ R、-N(R)S(O) $_2$ R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R) $_2$ 、-SR、-S(O)R、-S(O) $_2$ R、-S(O)N(R) $_2$ 、-S(O) $_2$ N(R) $_2$ 、Cy ^{C} 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团;

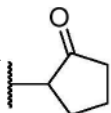
[0063] 每个Cy ^{C} 独立地选自3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基,桥接双环,或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基,其中Cy ^{C} 被0-4个 L^D -R ^{D} 基团取代;

[0064] 每个 L^D 独立地选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;

[0065] 每个R ^{D} 独立地选自氧代基、卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O) $_2$ R、-C(O)N(R) $_2$ 、-NO $_2$ 、-N(R) $_2$ 、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O) $_2$ R、-N(R)S(O) $_2$ R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R) $_2$ 、-SR、-S(O)R、-S(O) $_2$ R、-S(O)N(R) $_2$ 、-S(O) $_2$ N(R) $_2$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;并且

[0066] R ^{8} 选自氢、-OR或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。

[0067] 应当理解,“氧代基”是指碳“C=O”上的双键氧取代,其中碳原子是被氧代基取代的结构或基团的一部分。例如,当Cy ^{C} 被 L^D -R ^{D} 取代,并且其中 L^D 是共价键且R ^{D} 是氧代基时,被氧代基取代的碳原子(即,C=O中的碳)是Cy ^{C} 的一部分(例如,Cy ^{C} 的结构是在2位被 L^D -R ^{D} 取代的环戊基,其中 L^D 是共价键且R ^{D} 是对应于



的氧代基。

[0068] 在一些实施方案中,Cy ^{A} 是亚苯基,其中Cy ^{A} 被0-4个-R ^{A} 基团取代。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是亚苯基,其中Cy ^{A} 被0-2个-R ^{A} 基团取代。

[0069] 在一些实施方案中,Cy ^{A} 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基,其中Cy ^{A} 被0-4个-R ^{A} 基团取代。

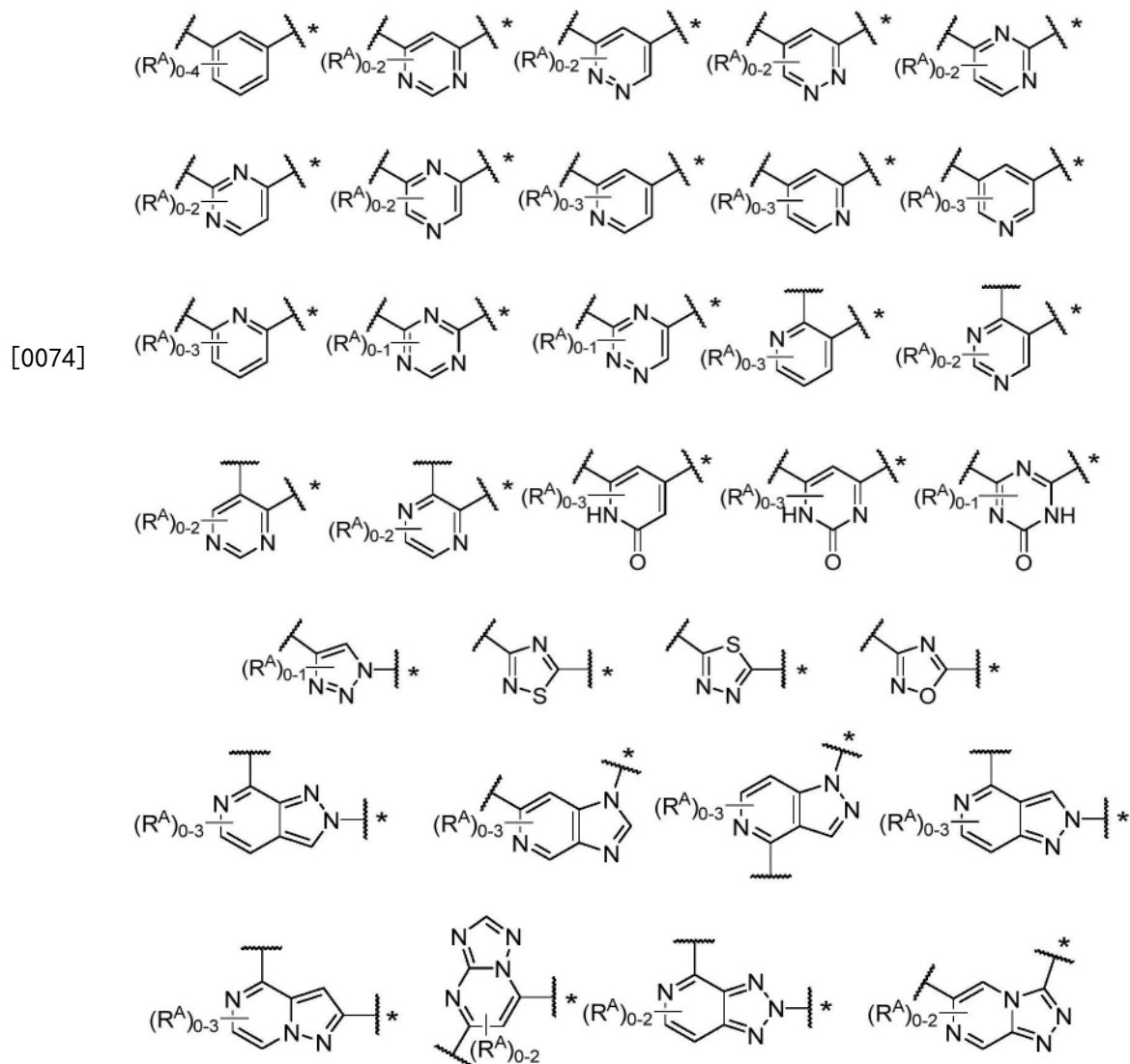
[0070] 在一些实施方案中,Cy ^{A} 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元单环亚杂芳基,其中Cy ^{A} 被0-4个-R ^{A} 基团取代。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是具有1-3个氮杂原子的6元单环亚杂芳基,其中Cy ^{A} 被0-4个R ^{A} 基团取代。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是被0-1个R ^{A} 基团取代的吡啶二基。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是被0-1个R ^{A} 基团取代的嘧啶二基。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是被0-1个R ^{A} 基团取代的哒嗪二基。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是被0-1个R ^{A} 基团取代的三嗪二基。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是未取代的吡啶二基。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是未取代的嘧啶二基。

[0071] 在一些实施方案中,Cy ^{A} 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元单环亚杂芳基,其中Cy ^{A} 被0-2个-R ^{A} 基团取代。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是未取代的噻二唑二基。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是未取代的噁二唑二基。在一些实施方案中,Cy ^{A} 是未取代的三唑二基。

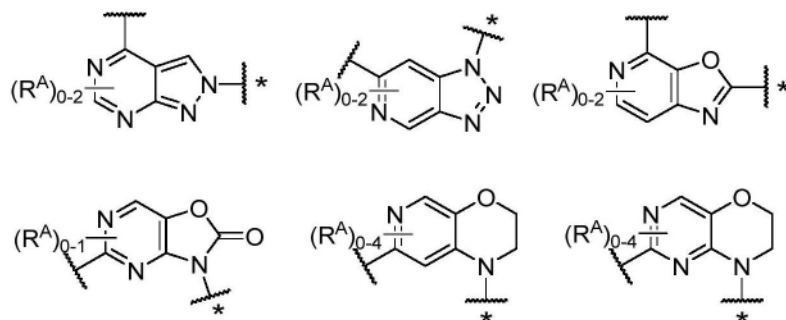
[0072] 在一些实施方案中,Cy ^{A} 是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双

环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-4个 $-R^A$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^A 是具有3-4个独立地选自氧和氮的杂原子的9元双环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-1个 $-R^A$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^A 是具有3-4个独立地选自氧和氮的杂原子的10元双环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-1个 $-R^A$ 基团取代。在一些实施方案中, Cy^A 是被0-1个 $-R^A$ 基团取代的三唑并吡啶二基。在一些实施方案中, Cy^A 是被0-1个 $-R^A$ 基团取代的咪唑并吡啶二基。在一些实施方案中, Cy^A 是被0-1个 $-R^A$ 基团取代的三唑并吡嗪二基。

[0073] 在一些实施方案中, Cy^A 选自自由以下组成的组:



[0075]



代的实施方案。例如，“在一些实施方案中， R^A 的单个实例是氧代基”包括其中 R^A 的至少一个实例是氧代基并且可包括如本文所定义的一个或多个另外的 R^A 基团的实施方案。

[0090] 在一些实施方案中， R^A 的单个实例是被卤素取代的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方案中， R^A 的单个实例是被 $-(CH_2)_{0-4}OR$ 取代的 C_{1-6} 脂族基，其中 R^O 选自氢或 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方案中， R^A 的单个实例是被 $-(CH_2)_{0-4}N(R^O)_2$ 取代的 C_{1-6} 脂族基，其中每个 R^O 独立地选自氢或 C_{1-6} 脂族基。

[0091] 在一些实施方案中， R^A 的单个实例是任选取代的3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基。在一些实施方案中， R^A 的单个实例是任选取代的环丙基。

[0092] 在一些实施方案中， R^A 的单个实例是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。在一些实施方案中， R^A 的单个实例是具有1-2个选自氧和氮的杂原子的任选取代的3至7元饱和单环杂环基。在一些实施方案中， R^A 的单个实例是任选取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中， R^A 的单个实例是任选地被卤素或 $-(CH_2)_{0-4}OR^O$ 取代的氧杂环丁烷基。在一些实施方案中， R^A 的单个实例是吡咯烷基。

[0093] 在一些实施方案中， Cy^B 选自苯基，具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基，其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。

[0094] 在一些实施方案中， Cy^B 选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基，其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。

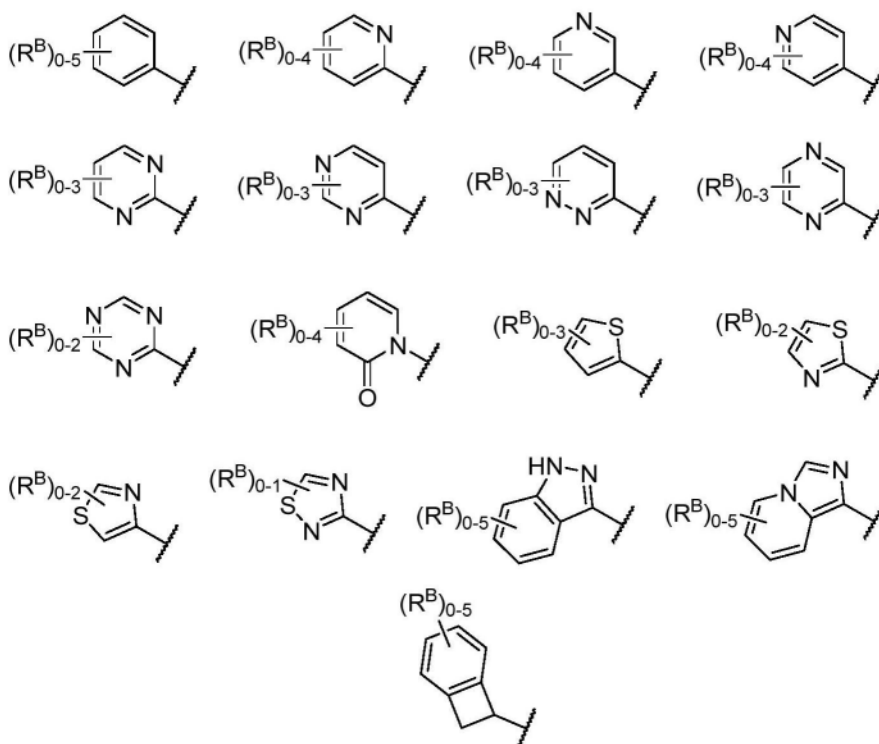
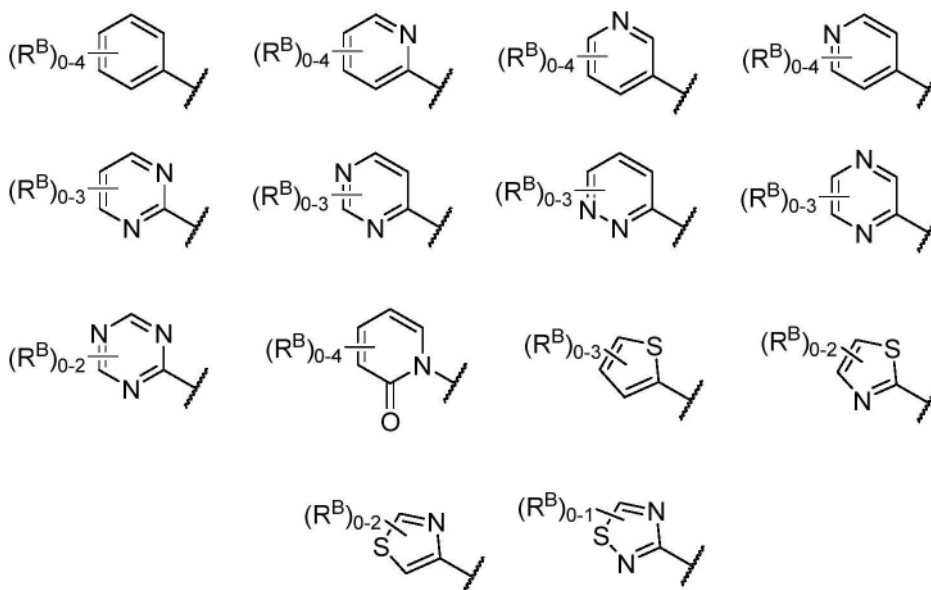
[0095] 在一些实施方案中， Cy^B 是苯基，其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中， Cy^B 是苯基，其中 Cy^B 被0-3个 $-R^B$ 基团取代。

[0096] 在一些实施方案中， Cy^B 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的6元杂芳基，其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中， Cy^B 是具有1-3个氮的6元杂芳基，其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-2个 $-R^B$ 基团取代的嘧啶基。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-2个 $-R^B$ 基团取代的吡啶基。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的吡嗪基。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的哒嗪基。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的1,3,5-三嗪基。

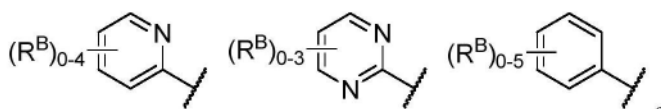
[0097] 在一些实施方案中， Cy^B 是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基，其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中， Cy^B 是具有1-2个独立地选自硫和氮的杂原子的5元杂芳基，其中 Cy^B 被0-4个 $-R^B$ 基团取代。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-2个 $-R^B$ 基团取代的噻吩基。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的噻唑基。在一些实施方案中， Cy^B 是被0-1个 $-R^B$ 基团取代的噻二唑基。

[0098] 在一些实施方案中， Cy^B 选自由以下组成的组：

[0099]

[0100] 在一些实施方案中, Cy^B 选自由以下组成的组:[0102] 在一些实施方案中, Cy^B 选自由以下组成的组:

[0103]



[0104] 在一些实施方案中, 每个 R^B 独立地选自氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-OR$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基或具有 1-4 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的 5 元杂芳基。在一些实施方案中, 每个 R^B 独立地选自卤素、 $-OR$ 或具有 1-4 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的 5 元杂芳基。

[0105] 在一些实施方案中, 任选取代的 R^B 基团上的取代基独立地选自氧代基、卤素和-

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^0$, 其中 R^0 如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0106] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是氧代基。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是卤素。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是氟。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是氯。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{N}(\text{R})_2$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{OR}$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{OMe}$ 。

[0107] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是被卤素取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0108] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$, 其中每个 R 独立地选自氢或任选地被 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^0$ 取代的 C_{1-6} 脂族基。

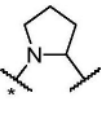
[0109] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是 $-\text{OR}$, 其中每个 R 独立地选自氢或任选地被卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^0$ 或 $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 取代的 C_{1-6} 脂族基。

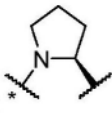
[0110] 在一些实施方案中, R^B 的单个实例是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基。在一些实施方案中, R^B 的单个实例是四唑基。

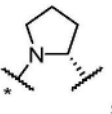
[0111] 在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_{1-3} 烃链, 其中1-3个亚甲基单元任选地被 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^Z-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 置换。在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_{1-3} 烃链, 其中1个亚甲基单元任选地被 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^Z-$ 置换。

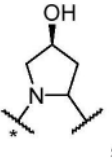
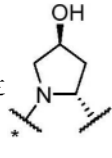
[0112] 在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_1 烃链。

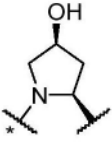
[0113] 在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_1 烃链, 其中1个亚甲基单元被具有1个氮杂原子的5元饱和或部分不饱和亚杂环基置换, 任选地被 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^0$ 取代, 其中 R^0 如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0114] 在一些实施方案中, L 是 $-\text{CH}_2-$ 。在一些实施方案中, L 是任选取代的  , 其中*

代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中, L 是任选取代的  , 其中*代表与 Cy^A 的连接

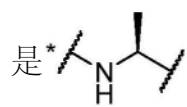
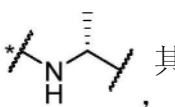
点。在一些实施方案中, L 是任选取代的  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案

中, L 是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。在一些实施方案中, L 是  , 其中*代表与

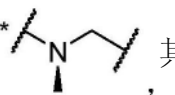
Cy^A 的连接点。在一些实施方案中, L 是  , 其中*代表与 Cy^A 的连接点。

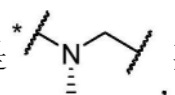
[0115] 在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_2 烃链, 其中1个亚甲基单元任选地被 $-\text{NR}^Z-$ 或 $-\text{O}-$ 置换。在一些实施方案中, L 是任选取代的 C_2 烃链, 其中连接至 Cy^A 的亚甲基单元被 $-\text{NR}^Z-$

或-0-置换。在一些实施方案中,L是任选取代的C₂烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^Z-置换。在一些实施方案中,L是任选取代的C₂烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-0-置换。在一些实施方案中,L是*-NHCH(Me)-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L

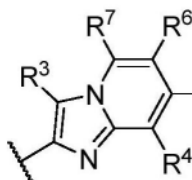
是, 其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是, 其中*代表与

Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是*-NHCH₂-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案

中,L是*-N(CH₃)CH₂-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是, 其中*

代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是, 其中*代表与Cy^A的连接点。在一些

实施方案中,L是*-OCH(Me)-,其中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L是*-OCH₂-,其

中*代表与Cy^A的连接点。在一些实施方案中,L包含Cy^A与之间的双原子间

隔基。

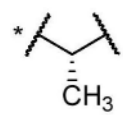
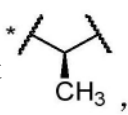
[0116] 在一些实施方案中,L是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中,L是具有1个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中,L是任选取代的吡咯烷二基。

[0117] 在一些实施方案中,L上的任选的取代基独立地选自-(CH₂)₀₋₄R⁰、-(CH₂)₀₋₄OR⁰、-(CH₂)₀₋₄OC(O)R⁰和-(CH₂)₀₋₄N(R⁰)₂,其中每个R⁰独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0118] 在一些实施方案中,X是-0-。在一些实施方案中,X是-NR^y-。

[0119] 在一些实施方案中,R^y是氢。在一些实施方案中,R^y是任选取代的C₁₋₆脂族基团。

[0120] 在一些实施方案中,L'是共价键。在一些实施方案中,L'是任选取代的C₁₋₃烃链。在一些实施方案中,L'是-CH₂-。在一些实施方案中,L'是-CH(CH₃)-。在一些实施方案中,L'是

, 其中*代表与Cy^B的连接点。在一些实施方案中,L'是, 其中*代表与Cy^B的连

接点。在一些实施方案中,L'是任选地被-(CH₂)₀₋₄R⁰或-(CH₂)₀₋₄OR⁰取代的亚甲基单元,其中R⁰独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。在一些实施方案中,R⁰是氢或C₁₋₆脂族基。

[0121] 在某些实施方案中,L'的碳可任选地与R^z一起形成3至7元杂环。在某些实施方案中,L'的碳可任选地与R^y一起形成4元杂环。

[0122] 在一些实施方案中,R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷中的每一者独立地选自氢或L^C-R^C,其中每个L^C独立地选自共价键或任选取代的C₁₋₆烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-0-或-NR-置换;并且其中每个R^C独立地选自卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-

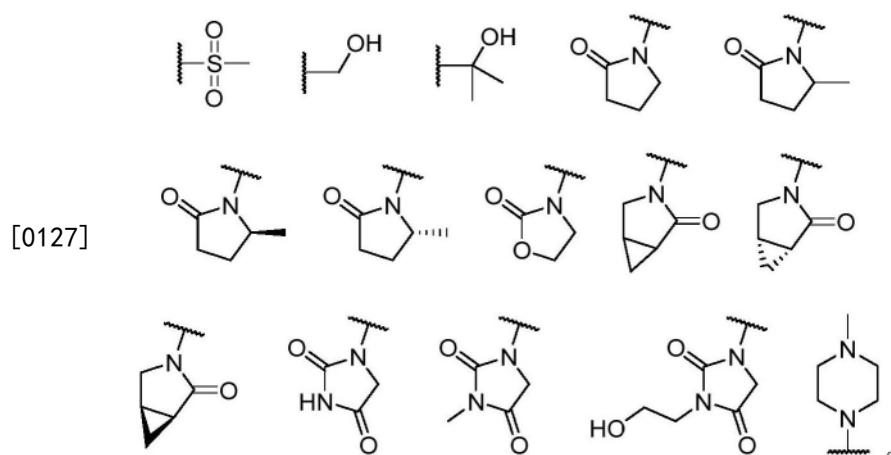
$N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^C 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

[0123] 在一些实施方案中, R^3 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且 R^C 是卤素。在一些实施方案中, R^3 是氢。

[0124] 在一些实施方案中, R^4 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 选自共价键或任选取代的 C_{1-6} 烃链,其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被 $-O-$ 或 $-NR-$ 置换;并且其中 R^C 选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^C 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。

[0125] 在一些实施方案中, R^4 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且其中 R^C 选自卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)_2R$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 Cy^C 或选自 C_{1-6} 脂族基的任选取代的基团。在一些实施方案中, R^4 是氢。

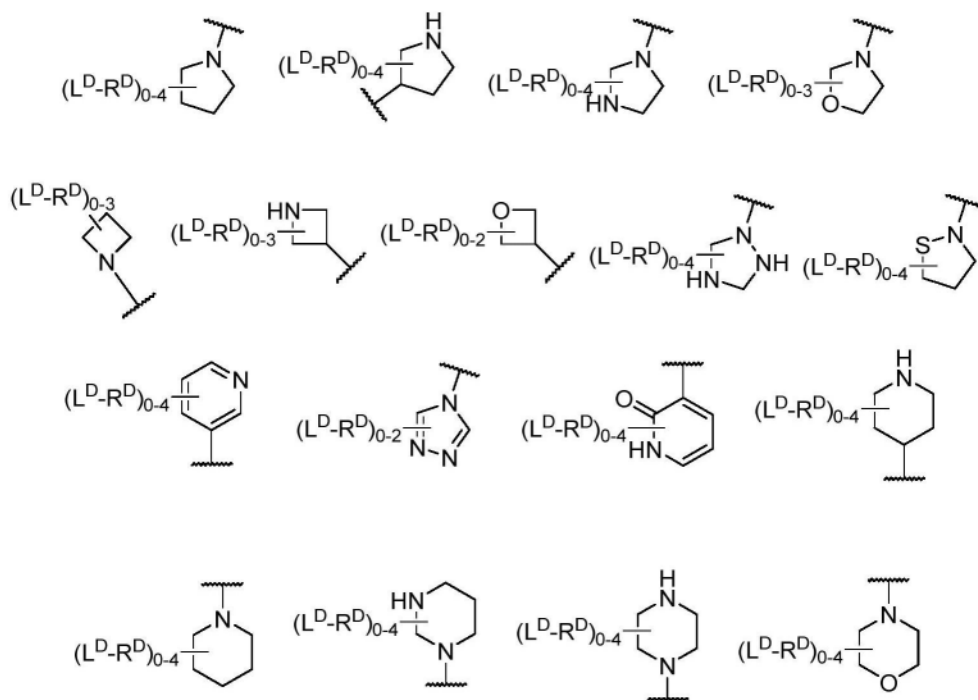
[0126] 在一些实施方案中, R^4 选自由以下组成的组:



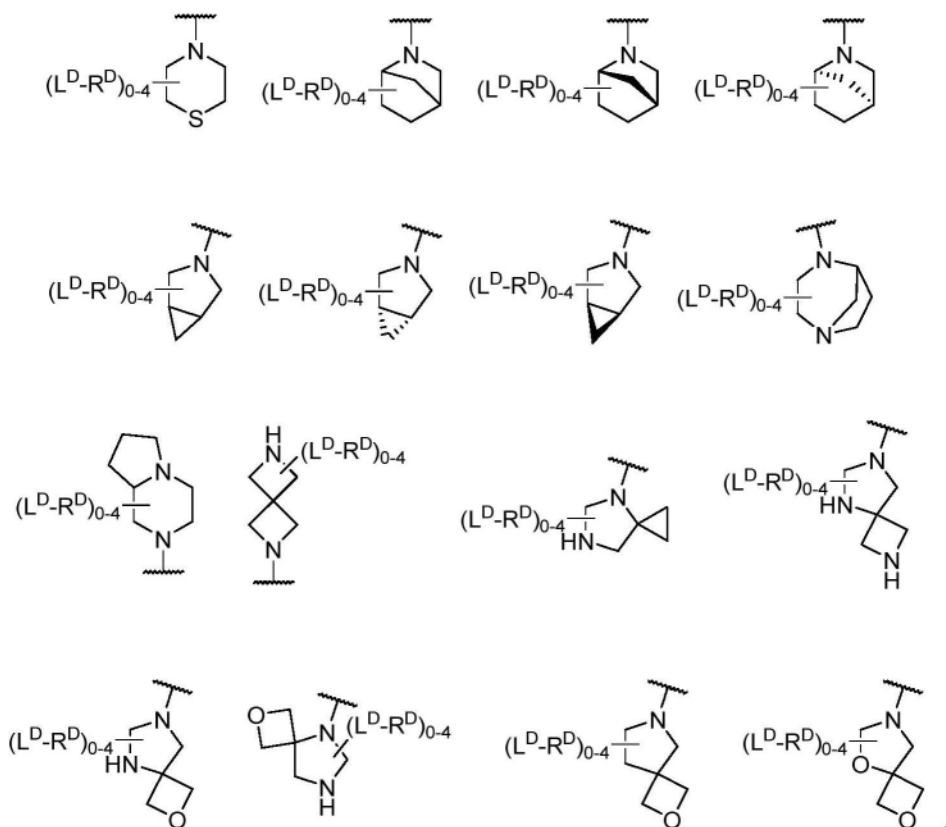
[0128] 在 R^4 的一些实施方案中, C_{1-6} 脂族基团上的任选的取代基选自 $-(CH_2)_{0-4}R^O$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^O$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^O)_2$ 和 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^O$,其中每个 R^O 独立地如上文所定义且描述于本文的类和子类中。

[0129] 在 R^4 的一些实施方案中, Cy^C 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基,具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基,具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基,桥接双环,或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基,其中 Cy^C 被0-4个 $-L^D-R^D$ 基团取代。在 R^4 的一些实施方案中, Cy^C 是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的5元饱和或部分不饱和单环杂环基。

[0130] 在 R^4 的一些实施方案中, Cy^C 选自由以下组成的组:



[0131]



[0132] 在 R^4 的一些实施方案中, R^d 选自氧代基、卤素、 $-C(O)_2R$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族基,苯基,3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基,或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基。

[0133] 在 R^4 的 R^D 基团的一些实施方案中, R^D 上的任选的取代基选自卤素、 $-(CH_2)_{0-4}R^0$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ 、 $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ 和 $-OP(O)(OR^0)_2$,其中每个 R^0 独立地如上文所

定义且描述于本文的类和子类中。

[0134] 在 R^4 的一些实施方案中, L^D 是共价键。

[0135] 在一些实施方案中, R^5 是氢。

[0136] 在一些实施方案中, R^5 是 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键并且 R^C 是 Cy^C 。在一些实施方案中, Cy^C 是环丙基。

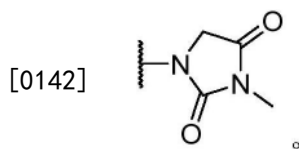
[0137] 在一些实施方案中, R^6 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键,并且其中 R^C 选自卤素、-N(R)₂、-OR、 Cy^C 或任选取代的C₁₋₆脂族基团。在一些实施方案中, R^6 是氢。

[0138] 在 R^6 的一些实施方案中, Cy^C 是被0-4个 L^D-R^D 基团取代的3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基。在 R^6 的一些实施方案中, Cy^C 是被0-4个 L^D-R^D 基团取代的环丙基。在一些实施方案中, L^D 是共价键并且 R^D 选自卤素和任选取代的C₁₋₆脂族基。在 R^6 的一些实施方案中, Cy^C 是未取代的环丙基。

[0139] 在一些实施方案中, R^7 选自氢或 L^C-R^C ,其中 L^C 是共价键,并且其中 R^C 是 Cy^C 。

[0140] 在一些实施方案中, R^7 是氢。

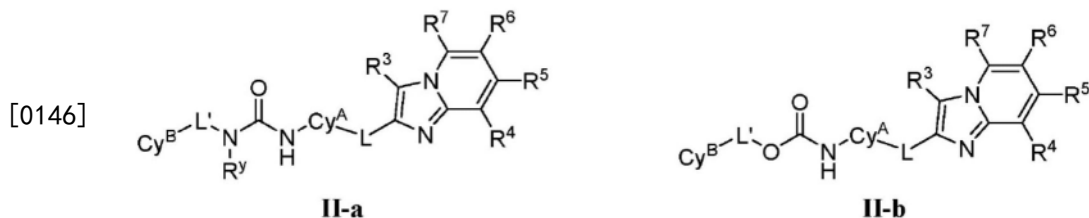
[0141] 在 R^7 的一些实施方案中, Cy^C 是:



[0143] 在一些实施方案中, R^8 是氢。

[0144] 在一些实施方案中, R^8 选自-OR或任选取代的C₁₋₆脂族基。

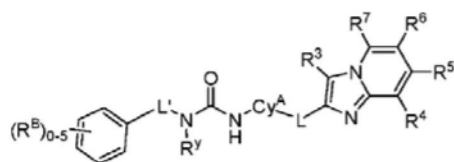
[0145] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式II-a或II-b:



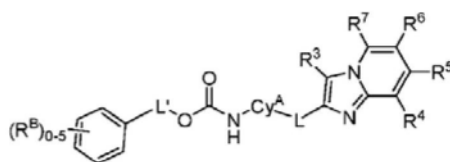
[0147] 或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 、 Cy^B 、L、L'、 R^Y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0148] 应当理解,除非由式II-a或式II-b的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 Cy^A 、 Cy^B 、L、L'、 R^Y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式II-a或式II-b化合物。

[0149] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式III-a-1、III-b-1、III-a-2、III-b-2、III-a-3或III-b-3:

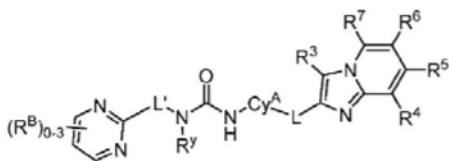


III-a-1

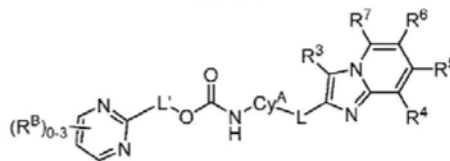


III-b-1

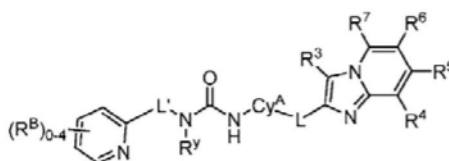
[0150]



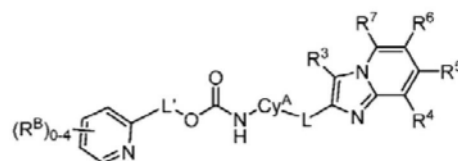
III-a-2



III-b-2



III-a-3

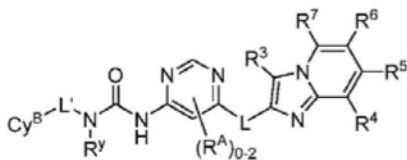


III-b-3

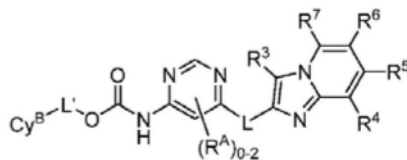
[0151] 或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 、 R^B 、 L 、 L' 、 R^y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0152] 应当理解,除非由式III-a-1、式III-b-1、式III-a-2、式III-b-2、式III-a-3或式III-b-3的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、 R^y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式III-a-1、式III-b-1、式III-a-2、式III-b-2、式III-a-3或式III-b-3化合物。

[0153] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式IV-a-1、IV-b-1、IV-a-2或IV-b-2:

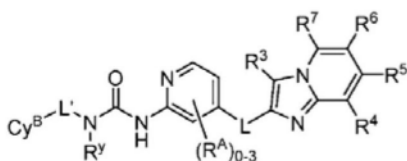


IV-a-1

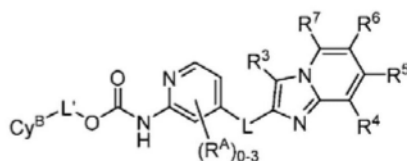


IV-b-1

[0154]



IV-a-2



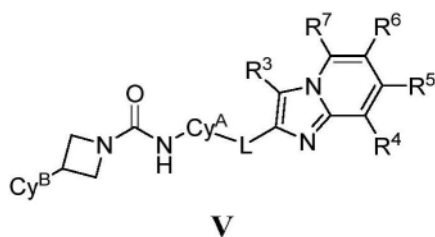
IV-b-2

[0155] 或其药学上可接受的盐,其中 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、 R^y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0156] 应当理解,除非由式IV-a-1、式IV-b-1、式IV-a-2或式IV-b-2的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 R^A 、 Cy^B 、 L 、 L' 、 R^y 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式IV-a-1、式IV-b-1、式IV-a-2或式IV-b-2化合物。

[0157] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式V:

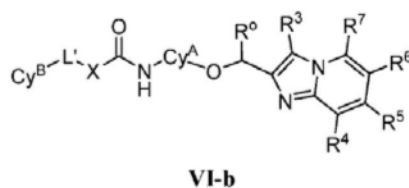
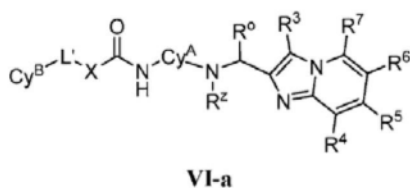
[0158]



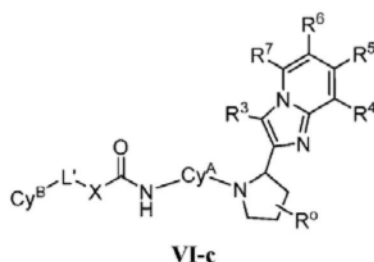
[0159] 或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0160] 应当理解,除非由式V的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 Cy^A 、 Cy^B 、 L 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式V化合物。

[0161] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式VI-a、VI-b或VI-c:



[0162]



[0163] 或其药学上可接受的盐,其中 Cy^A 、 Cy^B 、 X 、 L' 、 R^0 、 R^Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一者无论单独还是组合均定义且描述于本文的类和子类中。

[0164] 应当理解,除非由式VI-a、式VI-b或式VI-c的前述定义另外说明或禁止,否则如上文所定义且如本文的类和子类中所述的变量 Cy^A 、 Cy^B 、 X 、 L' 、 R^0 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的实施方案无论单独还是组合均适用于式VI-a、式VI-b或式VI-c化合物。

[0165] 在某些实施方案中,提供的化合物选自由以下组成的组:

[0166] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-1);

[0167] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(R)-1-(3-氯苄基)乙酯(I-2);

[0168] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(S)-1-(3-氯苄基)乙酯(I-3);

[0169] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸3-甲氧基苄酯(I-4);

[0170] 1-(3-氯苄基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲脒(I-5);

[0171] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸1-

(3-氯苯基)丙酯(I-6)；

[0172] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸1-(3-氯-2-氟苯基)乙酯(I-7)；

[0173] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-8)；

[0174] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-(3-氯苯基)-2-羟乙酯(I-9)；

[0175] 1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)-3-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)脲(I-10)；

[0176] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-11)；

[0177] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-12)；

[0178] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-13)；

[0179] (3-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-14)；

[0180] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(I-15)；

[0181] (1-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-16)；

[0182] (1-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(I-17)；

[0183] (1-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-18)；

[0184] (2-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-19)；

[0185] (1-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-20)；

[0186] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)乙酯(I-21)；

[0187] (2-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-22)；

[0188] (1-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-23)；

[0189] 1-(3-氯苄基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(I-24)；

[0190] 3-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(I-25)；

[0191] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(I-26)；

[0192] 1-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(I-27)；

[0193] (6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(I-28)；

[0194] 1-((4-氯嘧啶-2-基)甲基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(I-29)；

[0195] 1-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)脲(I-30)；

[0196] N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(I-31)；

[0197] 1-(4-氯双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(I-32)；

[0198] N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(I-33)；和

[0199] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯(I-34)；

[0200] 或其药学上可接受的盐。

[0201] 本文明确公开的化合物可作为单独的化合物要求保护,包括没有提及立体化学的情况。

[0202] C. 药物组合物

[0203] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含本公开的化合物(包括式(I)-式(VI-c)化合物)或式(I)-式(VI-c)化合物或示例性化合物与药学上可接受的赋形剂(例如,载体)的组合。

[0204] 药物组合物包括本文公开的抑制剂的光学异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐。如上文所述,包括在药物组合物中的式(I)-式(VI-c)化合物可与载体部分共价连接。或者,包括在药物组合物中的式(I)-式(VI-c)化合物不与载体部分共价连接。

[0205] 如本文所用,“药学上可接受的载体”是指药物赋形剂,例如适于肠内或肠胃外施用的药学上、生理学上可接受的有机或无机载体物质,其不与活性剂发生不利的反应。合适的药学上可接受的载体包括水、盐溶液(诸如林格氏溶液)、醇、油、明胶以及碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷。可将此类制品杀菌并在需要时与助剂混合,所述助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色物质和/或芳香物质等,这些助剂与本发明的化合物不发生有害反应。

[0206] 本发明的化合物可单独施用或可共同施用于受试者。共同施用意在包括单独或组合地(超过一种化合物)同时或顺序地施用化合物。当需要时,也可以将制品与其他活性物质组合(例如,以减少代谢降解)。

[0207] 在一些实施方案中,可以将如本文所述的测试剂掺入到药物组合物中,用于通过本领域技术人员已知和本文针对所提供的化合物描述的方法施用。

[0208] D. 制剂

[0209] 本发明的化合物可以广泛多种的口服、肠胃外和局部剂型制备和施用。因此,本发明的化合物可通过注射(例如静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)施用。在一些实施方案中,本公开的化合物口服施用。另外,本文所述的化合物可通过吸入施用,例如鼻内施用。另外,本发明的化合物可经皮施用。还设想可使用多种施用途径(例如,肌内、口服、经皮)来施用本发明的化合物。因此,本发明还提供了包含药学上可接受的载体或赋形剂和一种或多种本发明的化合物的药物组合物。

[0210] 关于由本发明的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制品包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是也可用作稀释剂、调味剂、粘结剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封物的一种或多种物质。

[0211] 在粉剂中,载体是与细碎活性组分混合的细碎固体。在片剂中,活性组分与具有必要的粘结特性的载体以合适的比例混合并压制成所需的形状和尺寸。

[0212] 散剂和片剂优选地含有5%至70%的活性化合物。合适的载体有碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制品”旨在包含活性化合物与作为提供胶囊的载体的包封材料的制剂,其中具有或没有其他载体的活性组分被载体包围,所述载体因此与其缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适用于口服施用的固体剂型。

[0213] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。接着将熔化的均匀混合物倾倒入适宜大小的模具中,使其冷却并且从而固化。

[0214] 液体形式制品包括溶液、混悬液以及乳液,例如水或水/丙二醇溶液。针对肠胃外注射,可以在水性聚乙二醇溶液中以溶液形式配制液体制品。

[0215] 当需要或期望肠胃外应用时,本发明的化合物的特别合适的混合物是可注射的无菌溶液,优选油性或水性溶液,以及混悬液、乳液或植入物,包括栓剂。特别地,用于肠胃外施用的载体包括葡萄糖的水性溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合物等。安瓿是适宜的单位剂量。本发明的化合物还可掺入脂质体中或者经由经皮泵或贴剂施用。适用于本发明的药物混合物包括例如在Pharmaceutical Sciences(第17版,Mack Pub.Co.,Easton,PA)和WO 96/05309中描述的那些,这两篇文献的教导以引用的方式特此并入。

[0216] 可通过将活性组分溶解在水中并根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备适合口服使用的水溶液。可通过将细碎的活性组分与粘性物质诸如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他熟知的悬浮剂一起分散在水中制成适合口服使用的水性混悬液。

[0217] 还包括固体形式制品,其意欲在即将使用前转化成用于口服施用的液体形式制品。这类液体形式包括溶液、混悬液和乳液。这些制品除了活性组分以外可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0218] 药物制品优选地呈单位剂型。在此种形式中,制品被再分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可为包装制品,所述包装含有离散量的制品,诸如在小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊剂和散剂。此外,单位剂型可为胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者

它可为适当数目的呈包装形式的任何这些单位剂型。

[0219] 单位剂量制品中活性组分的量可根据活性组分的具体应用和效力而变化或调节。如果需要的话,组合物还可以含有其他相容的治疗剂。

[0220] 一些化合物在水中的溶解度可能有限,因此在组合物中可能需要有表面活性剂或其他适当的共溶剂。这类共溶剂包括:聚山梨醇酯20、60和80;普朗尼克F-68、F-84和P-103;环糊精;和聚氧乙烯35蓖麻油(polyoxyl 35castor oil)。这类共溶剂通常以按重量计约0.01%与约2%之间的水平使用。

[0221] 可能期望粘度比简单水溶液的粘度更大,以降低分配制剂的可变性,减少制剂的混悬液或乳液的组分的物理分离,和/或以其他方式改善制剂。这类粘度增强(viscosity building)剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐,以及前述物质的组合。这类剂通常以按重量计约0.01%与约2%之间的水平使用。

[0222] 本发明的组合物可另外包括用以提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包括高分子量的阴离子高渗透性聚合物、凝胶多糖和精细分散的药物载体基质。美国专利第4,911,920号、第5,403,841号、第5,212,162号和第4,861,760号中更详细地讨论了这些组分。这些专利的全部内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0223] E.有效剂量

[0224] 本发明提供的药物组合物包括其中含有治疗有效量(即,可有效实现其预期目的的量)的活性成分的组合物。对于特定应用有效的实际量将尤其取决于所治疗的疾患。例如,当在治疗HAE的方法中施用,这类组合物将含有可有效实现所需结果(例如在受试者中抑制PKa和/或减少缓激肽的量)的量的活性成分。

[0225] 施用的化合物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可根据多种因素而变化,包括施用于途径;接受者的体型、年龄、性别、健康状况、体重、体重指数和饮食;所治疗的疾病(例如,对PKa抑制有反应的疾病)的症状的性质和程度;其他疾病或其他与健康相关的问题的存在;并行治疗的种类;以及任何疾病或治疗方案的并发症。其他治疗方案或药剂可与本发明的方法和化合物结合使用。

[0226] 对于任何所提供的化合物或测试剂,最初可由细胞培养测定确定治疗有效量。目标浓度将是能够降低例如采用所描述的方法测量的PKa酶活性的活性化合物的浓度。

[0227] 可由动物模型确定用于人的治疗有效量。例如,可以配制用于人的剂量以达到已发现在动物中有效的浓度。如上文所述,可通过监测PKa抑制以及向上或向下调节剂量来调节人体中的剂量。

[0228] 剂量可根据患者的需要和所使用的化合物而变化。在本发明的上下文中,对患者施用的剂量应足以随时间的推移在患者中实现有益的治疗反应。剂量的大小也将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。在一些实施方案中,本公开的化合物或包含所述化合物的药物组合物作为单位剂量提供。

[0229] 在一方面,与参考化合物相比,本文提供的化合物展示一种或多种改善的药代动力学(PK)特性(例如, C_{max} 、 t_{max} 、 C_{min} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、CL、生物利用度等)。在一些实施方案中,参考化合物是本领域已知的PKa抑制剂。在一些实施方案中,参考化合物是选自PCT公布号W0 2019/178129中公开的那些的PKa抑制剂。

[0230] F. 治疗方法

[0231] 本公开提供了用于医学即用于治疗中的化合物和包含所述化合物的药物组合物。本公开进一步提供了本文所述的任何化合物用于抑制PKa的活性的用途,这将有益于治疗PKa介导的疾病和疾患。示例性的PKa介导的病症包括水肿,其是指当小血管变得渗漏并将流体释放到附近组织中时由于炎症或损伤而引起受试者的整个身体或其一部分的肿胀。在一些实例中,水肿是HAE。在其他实例中,水肿发生在眼睛中,例如糖尿病性黄斑水肿(DME)。本公开提供了抑制PKa的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了经由使本文所述的任何化合物与样品(诸如生物样品)中的PKa分子接触来体外抑制PKa的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了经由通过合适的途径向需要治疗的受试者递送有效量的本文所述的任何化合物来体内抑制PKa的活性的方法。

[0232] 在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者(例如,诸如患有例如水肿的人患者的受试者)施用本文所述的任何化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用式(I)-式(VI-c)化合物或其药学上可接受的盐或组合物。在一些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用包含式(I)-式(VI-c)化合物或药学上可接受的盐的药物组合物。

[0233] 在某些实施方案中,要通过本文所述的任何方法治疗的受试者是患有、疑似患有或有患水肿(例如,HAE或糖尿病性黄斑水肿(DME))的风险的人患者。可通过例行的医学检查(例如,实验室测试)来鉴定患有水肿的受试者。疑似患有水肿的受试者可能会显示出该疾病/病症的一种或多种症状。有患水肿风险的受试者可以是具有与该疾病相关的一种或多种风险因素的受试者,例如对于HAE,缺乏C1-INH。

[0234] 在某些实施方案中,本文提供了减轻罹患HAE发作的人患者的HAE的一种或多种症状的方法。这种患者可通过例行的医学程序来鉴定。可经由合适的途径(例如本文所述的那些)给予人患者有效量的一种或多种所提供的化合物。本文所述的化合物可单独使用,或者可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如C1酯酶抑制剂(例如,Cinryze[®]或Berinert[®])、PKa抑制剂(例如,艾卡拉肽或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如,Firazyr[®])。

[0235] 在其他实施方案中,本文提供了降低处于静止期的人HAE患者的HAE发作的风险的方法。此种患者可基于各种因素(包括HAE发作史)来鉴定。可经由合适的途径(例如本文所述的那些)给予人患者有效量的一种或多种所述化合物。本文所述的化合物可单独使用,或者可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如C1酯酶抑制剂(例如,Cinryze[®]或Berinert[®])、PKa抑制剂(例如,艾卡拉肽或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如,Firazyr[®])。

[0236] 在一些实施方案中,本文提供了用本文所述的一种或多种化合物对有HAE发作风险的人患者进行HAE的预防性治疗。在一些实施方案中,适合HAE的预防性治疗的患者是罹患HAE的人受试者(例如,具有HAE发作史)。在一些实施方案中,适合这种预防性治疗的患者是人受试者,其中医师确定HAE发作史需要采取预防性方法(例如,人受试者在一段时间内经历超过特定平均次数的发作,包括(作为非限制性实例)每月一次、两次或更多次发作)。或者,适合预防性治疗的患者可以是没有HAE发作史但具有一种或多种HAE风险因素(例如,

家族史、C1-INH基因中的遗传缺陷等)的人受试者。这种预防性治疗可涉及作为仅有的活性剂的本文所述的化合物,或涉及另外的抗HAE剂,诸如本文所述的那些。

[0237] 在某些实施方案中,本文提供了预防或减轻受试者(例如,人患者)的眼睛中的水肿的方法。在一些实例中,人患者是患有、疑似患有或有患糖尿病性黄斑水肿(DME)风险的糖尿病患者。DME为糖尿病性视网膜病变的增殖形式,其特征在于由于黄斑内血管中的流体渗漏而导致的糖尿病中的视网膜层肿胀、新生血管化、血管渗漏和视网膜增厚。为了实施这种方法,可以将有效量的本文所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐递送到需要治疗的受试者的眼睛中。例如,可以通过眼内注射或玻璃体内注射来局部递送化合物。可以用如本文所述的化合物作为仅有的活性剂或与别的DME治疗组合来治疗受试者。DME治疗的非限制性实例包括激光光凝、类固醇、VEGF途径靶向剂(例如, Lucentis® (兰尼单抗) 或 Eylea® (阿柏西普))和/或抗PDGF剂。

[0238] 在某些实施方案中,本文公开的方法包括向受试者施用有效量的式(I)-式(VI-c)化合物或其药学上可接受的盐或组合物。在一些实施方案中,有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0239] 在某些实施方案中,所治疗的受试者是动物。所述动物可以是任一种性别的,并且可处于任何发育阶段。在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,所治疗的受试者是人。在某些实施方案中,受试者是家养动物,诸如狗、猫、母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是伴侣动物,诸如狗或猫。在某些实施方案中,受试者是家畜动物,诸如母牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是动物园动物。在另一实施方案中,受试者是研究动物,诸如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪或非人灵长类动物。在某些实施方案中,所述动物是基因工程动物。在某些实施方案中,所述动物是转基因动物。

[0240] 本文所述的某些方法可包括与本文所述的化合物组合施用一种或多种另外的药剂。所述一种或多种另外的药剂可与式(I)-式(VI-c)化合物同时施用或在与式(I)-式(VI-c)化合物不同的时间施用。例如,式(I)-式(VI-c)化合物和任何另外的药剂可以按相同的时间安排给药或不同的时间安排给药。可以在另外的药剂的所有或一些剂量之前、在另外的药剂的所有或一些剂量之后、在另外的药剂的给药时间安排之内或以其组合施用式(I)-式(VI-c)化合物的所有或一些剂量。对于不同的另外的药剂来说,式(I)-式(VI-c)化合物和另外的药剂的施用时机可以是不同的。

[0241] 在某些实施方案中,另外的药剂包括可用于治疗水肿诸如HAE或DME的剂。本文提供了这类剂的实例。

[0242] 还提供了本公开的化合物用于制造用于本文公开的疾患/疾病的药物的用途。

[0243] 在本说明书的上下文中,“包含”被解释为“包括”。包含某些特征/要素的本发明的实施方案也旨在扩展到“由相关要素/特征组成”或“大体上由相关要素/特征组成”的替代实施方案。在技术上适当的情况下,可以组合本发明的实施方案。

[0244] 诸如专利和申请的技术参考文献以引用的方式并入本文。

[0245] 本文具体且明确地叙述的任何实施方案可以单独或与一个或多个另外的实施方案组合形成免责声明的基础。

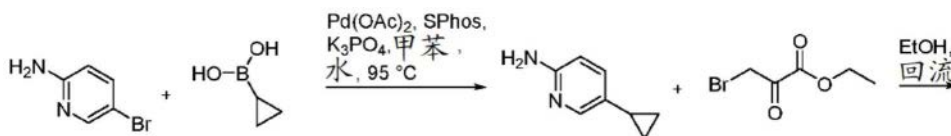
[0246] 本说明书的背景部分包含相关技术信息,并且可作为修改的依据。本文的主题标题用于将文件分成多个部分,并不旨在用于解释本文提供的公开内容的含义。

[0247] 本说明书要求2021年3月17日提交的美国临时申请第63/162,494号的优先权,所述临时申请以引用的方式并入本文。本申请可以用作对本说明书进行修正的基础,尤其是在其中公开的化学结构方面。

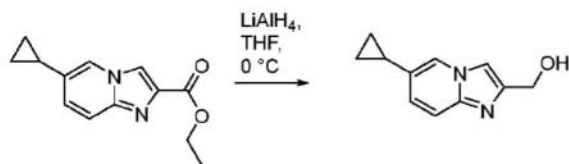
IV. 实施例

[0248] 中间体的合成

[0249] 1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-酮的合成



[0250]

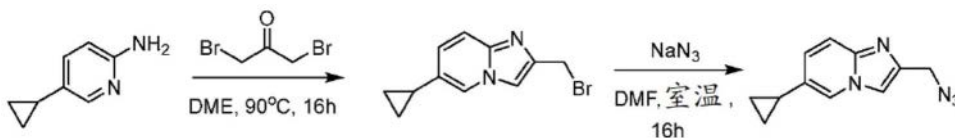


[0251] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成. 将5-溴吡啶-2-胺(10g, 58mmol)、环丙基硼酸(12g, 120mmol)、SPhos(2.4g, 5.8mmol)和 K_3PO_4 (43g, 200mmol)置于 N_2 气氛下并悬浮于甲苯(220mL)和水(22mL)中。将所得悬浮液脱气10min并添加 $Pd(OAc)_2$ (0.65g, 2.9mmol)。将反应混合物在95℃下在 N_2 气氛下搅拌16h。将混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机相用盐水(150mL)洗涤,使之通过疏水玻璃料并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以10%-95% EtOAc/己烷梯度洗脱来纯化,得到呈红色固体的标题化合物(5.3g, 68%)。ESI-MS(M+H)⁺: 135.0, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.78(d, J=2.5Hz, 1H), 7.07(dd, J=2.5, 8.6Hz, 1H), 6.39(d, J=8.4Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 1.80-1.72(m, 1H), 0.86-0.81(m, 2H), 0.56-0.52(m, 2H)。

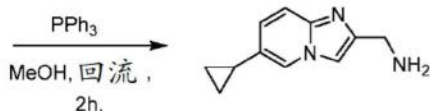
[0252] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯的合成. 将5-环丙基吡啶-2-胺(5.3g, 40mmol)和3-溴-2-氧代丙酸乙酯(5.9mL, 47mmol)在乙醇(110mL)中的溶液在回流下搅拌1小时。将混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解于DCM(100mL)中,用 Na_2CO_3 (饱和水溶液, 60mL)洗涤,使之通过疏水玻璃料并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法以20%-80% EtOAc/己烷梯度洗脱来纯化,得到呈橙色固体的标题化合物(5g, 54%)。ESI-MS(M+H)⁺: 231.2, ¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-8.09(m, 1H), 7.91-7.89(m, 1H), 7.57(d, J=9.5Hz, 1H), 6.99(dd, J=1.6, 9.5Hz, 1H), 4.45(q, J=7.1Hz, 2H), 1.94-1.86(m, 1H), 1.44(t, J=7.2Hz, 3H), 1.03-0.97(m, 2H), 0.73-0.68(m, 2H)。

[0253] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成. 在 N_2 下将 $LiAlH_4$ (1M于THF中, 42.99mmol, 42.99mL)添加到冷却至0℃的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(21.50mmol, 4.95g)在THF(25mL)中的溶液中。将混合物搅拌1小时,接着逐滴添加EtOAc(5mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,接着用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机物经 $MgSO_4$ 干燥,接着真空浓缩,得到标题化合物,其不经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.86(s, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 6.92(dd, J=1.8, 9.4Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 3.88-3.84(m, 1H), 1.87(s, 1H), 0.99-0.93(m, 2H), 0.69-0.64(m, 2H)。

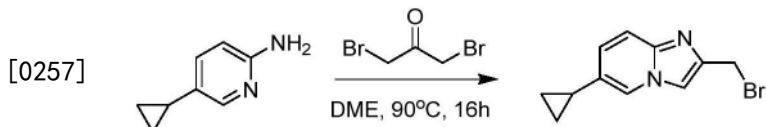
[0254] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺的合成



[0255]

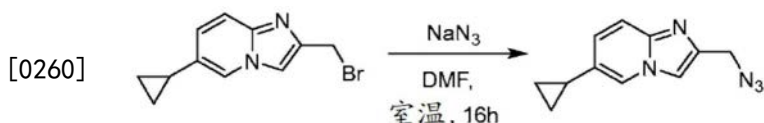


[0256] 2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



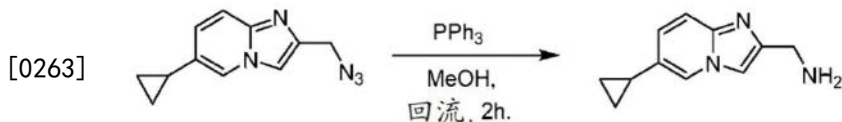
[0258] 将5-环丙基吡啶-2-胺(670mg, 5.0mmol)和1,3-二溴丙-2-酮(1.61g, 7.5mmol)在DME(20.0mL)中的混合物在N₂和90℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,用饱和NaHCO₃溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗残余物通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=50/1-30/1)纯化,得到呈黄色固体的产物2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(880mg, 70%)。ESI-MS[M+H]⁺: 252.2。

[0259] 2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



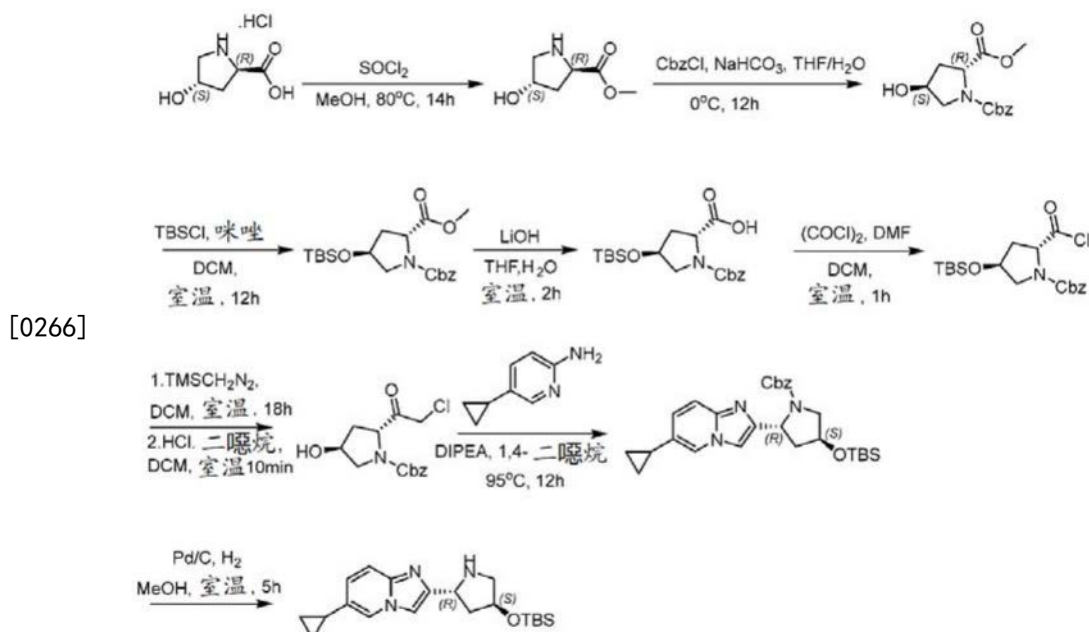
[0261] 将2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(753mg, 3mmol)和NaN₃(244mg, 3.75mmol)在DMF(10.0mL)中的混合物在N₂和室温下搅拌16h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并用盐水(3x 50mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(730mg, 粗物质),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 214.2。

[0262] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺的合成

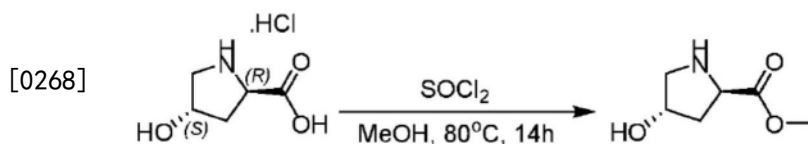


[0264] 将2-(叠氮基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(730mg, 粗物质)和PPh₃(983mg, 3.75mmol)在MeOH(25mL)中的混合物在回流下搅拌2h。将混合物真空浓缩并通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色油状物的(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(450mg, 81%, 经2步)。ESI-MS[M+H]⁺: 188.2。

[0265] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

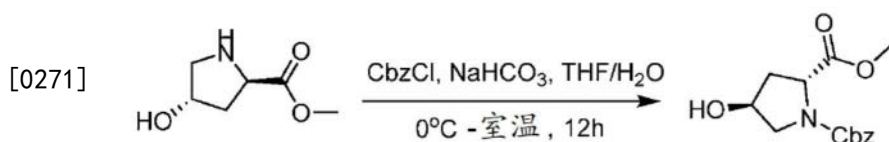


[0267] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯的合成



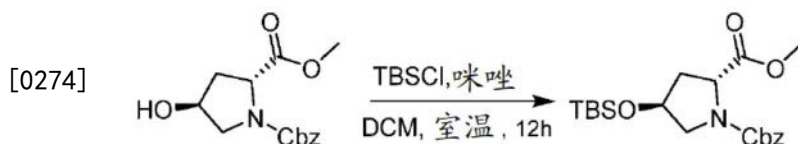
[0269] 在0℃下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸盐酸盐(5g,29.8mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中缓慢添加SOCl₂(10.6g,89.4mmol)。在80℃下搅拌12h后,将反应物真空浓缩,得到呈灰色固体的(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(4g,粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺:146.2。

[0270] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成



[0272] 在0℃下向(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯(4g,27.5mmol)在THF(80mL)中的溶液中添加饱和NaHCO₃水溶液(60mL),随后添加CbzCl(5.6g,33.1mmol)。再将反应混合物在0℃下搅拌1h,接着用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/5)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(5.8g,75%)。ESI-MS[M+H]⁺:280.1。

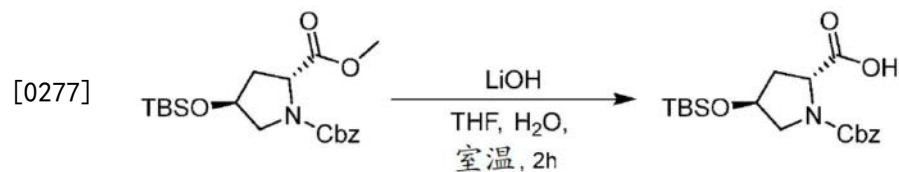
[0273] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯的合成



[0275] 将(2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(4g,14.3mmol)、TMSCl(2.3g,21.5mmol)和咪唑(1.9g,28.6mmol)在DCM(40mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将反应物用水(50mL)洗涤,接着用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄

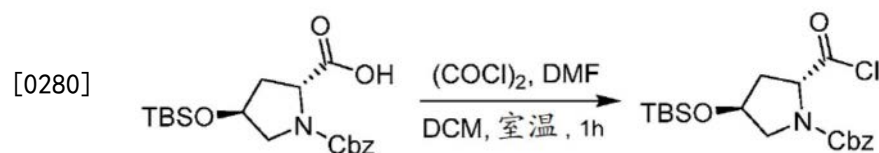
干燥,过滤并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/3)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(4g,71%)。ESI-MS[M+H]⁺:394.1。

[0276] (2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸的合成



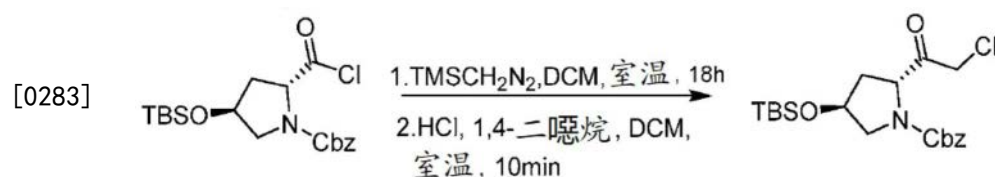
[0278] 向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-苄酯2-甲酯(4g,10.2mmol)在THF(40mL)中的溶液中添加LiOH(1.25g,30.6mmol)和水(4mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h,接着真空浓缩以去除THF。用HCl(1.0M)将所得残余物的pH调节至3-4,接着将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色油状物的粗物质(2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(3.3g,87%)。ESI-MS[M+H]⁺:394.1。

[0279] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成



[0281] 在0℃下向(2R,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(2g,来自上一步骤的粗物质)在DCM(20mL)中的溶液中添加DMF(2滴)和(COCl)₂(1.0g,7.91mmol)。在室温下搅拌1h后,将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(2.1g粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:394.1。

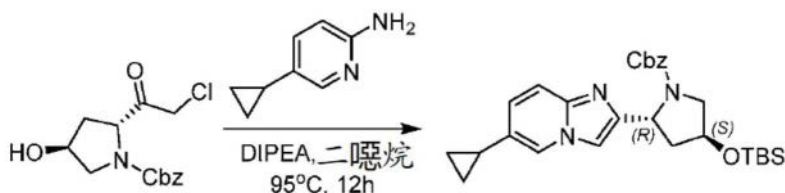
[0282] (2R,4S)-2-(2-氯乙酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成



[0284] 向(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(氯羰基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(400mg,1mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加TMSCH₂N₂(1mL,2.0M于己烷中)。在室温下搅拌12h后,将溶液真空浓缩,得到粗物质,将其再溶解于DCM(10mL)中,接着添加HCl(4.0M于1,4-二噁烷中,0.5mL)。在再于室温下搅拌10min后,将溶液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=1/5)纯化,得到呈黄色油状物的(2R,4S)-2-(2-氯乙酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯(150mg,36%)。ESI-MS[M+H]⁺:298.2。

[0285] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯的合成

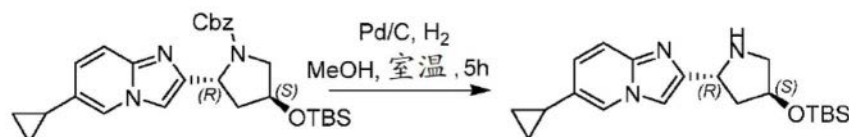
[0286]



[0287] 将(2R,4S)-2-(2-氯乙酰基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯(150mg,0.51mmol)、5-环丙基吡啶-2-胺(134mg,1.0mmol)和DIPEA(329mg,2.55mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在95°C下搅拌12h。将所得混合物真空浓缩,得到粗物质,将其用硅胶色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈黄色固体的(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(150mg,58%)。ESI-MS[M+H]⁺: 492.1。

[0288] 2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

[0289]

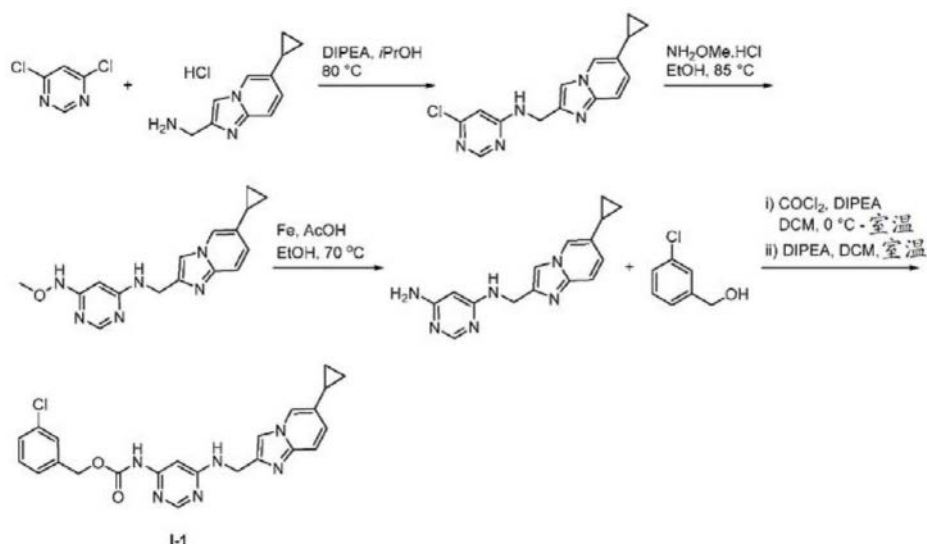


[0290] 将(2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(150mg,0.31mmol)和Pd/C(20mg)在MeOH(10mL)中的混合物在H₂气氛和室温下搅拌5h。将反应物过滤,接着用MeOH(30mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈黄色固体的2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(110mg),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]⁺:358.2。

[0291] 实施例1

[0292] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-1)的合成

[0293]



[0294] 6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成。将4,6-二氯嘧啶(302mg,2.6mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(400mg,2.1mmol)和DIPEA(0.93mL,5.3mmol)在iPrOH(20mL)中的溶液在80°C下加热2h。将反应混合

物真空浓缩,并将残余物用Et₂O研磨。将粗固体再溶解于DCM(35mL)中并用水洗涤。将合并的有机物通过疏水玻璃料,接着真空浓缩,得到呈无色油状物的标题化合物(560mg,87%)。1H NMR(400MHz,DMSO) δ8.33-8.29(m,2H),8.21-8.20(m,1H),7.68(s,1H),7.39(d,J=9.3Hz,1H),6.98(dd,J=1.5,9.3Hz,1H),6.63(s,1H),4.61(s,2H),1.95-1.88(m,1H),0.94-0.89(m,2H),0.69-0.64(m,2H)。

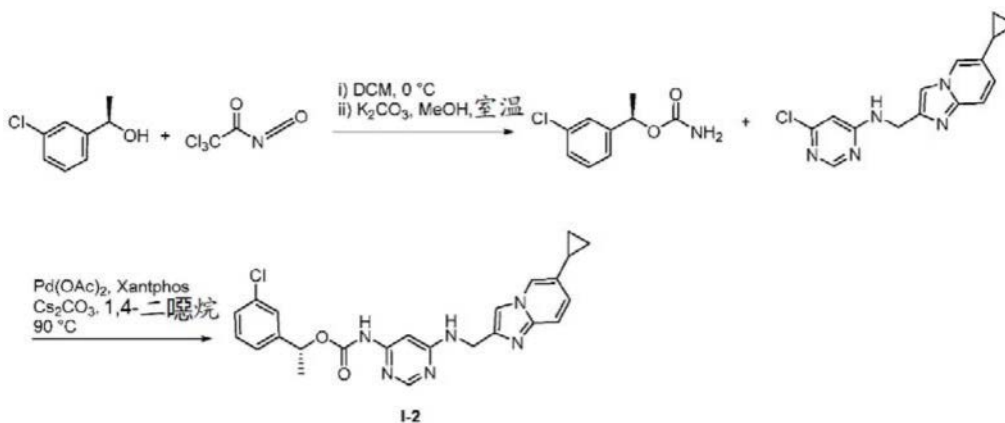
[0295] N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-(甲氧基氨基)嘧啶-4-胺的合成。将6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(1.6g,5.5mmol)和O-甲基-羟胺盐酸盐(6.9g,82mmol)在乙醇(40mL)中的溶液在85℃下加热24h。将反应混合物用NaHCO₃(饱和水溶液)稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈棕色胶状物的标题化合物(1.52g,90%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS(M+H)⁺:311,1H NMR(400MHz,DMSO) δ9.56(br s,1H),8.30(s,1H),8.00(s,1H),7.62(s,1H),7.49-7.40(m,1H),7.37(d,J=9.3Hz,1H),6.95(dd,J=1.4,9.2Hz,1H),5.84(s,1H),4.50(s,2H),3.32(s,3H),1.96-1.85(m,1H),0.95-0.85(m,2H),0.70-0.60(m,2H)。

[0296] N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺的合成。将N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-6-(甲氧基氨基)嘧啶-4-胺(1.5g,4.9mmol)和铁粉(1.4g,24mmol)在乙酸(13mL)和乙醇(80mL)中的溶液在70℃下加热2h。将反应混合物冷却并通过Celite®垫过滤,以EtOAc洗脱。将滤液浓缩并加载到SCX柱上,用MeOH/DCM(1:9)洗涤。将产物用(7N NH₃的MeOH溶液)/DCM(1:9)洗脱并真空浓缩,得到呈棕色固体的标题化合物(1.2g,84%)。ESI-MS(M+H)⁺:281。1H NMR(400MHz,DMSO) δ8.30-8.29(m,1H),7.87(s,1H),7.57(s,1H),7.36(d,J=9.3Hz,1H),6.99(t,J=5.8Hz,1H),6.95(dd,J=1.8,9.3Hz,1H),6.02(s,2H),5.41(s,1H),4.43(d,J=5.5Hz,2H),1.94-1.86(m,1H),0.93-0.87(m,2H),0.68-0.62(m,2H)。

[0297] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯的合成。在0℃下将光气(20%于甲苯中,0.42mL,0.80mmol)逐滴添加到3-氯苄醇(0.12mL,1.0mmol)和DIPEA(0.44mL,2.5mmol)在DCM(14mL)中的搅拌溶液中。将混合物在0℃下搅拌30min,接着升温至室温并搅拌1h。将所得溶液经1h添加到N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺(140mg,1.0mmol)和DIPEA(0.35mL,2.0mmol)在MeCN(5.0mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌18h,接着添加K₂CO₃(10%水溶液),并分离各相。将合并的有机物经MgSO₄干燥,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(以1%-10% MeOH/DCM梯度洗脱)随后通过制备型HPLC来纯化,得到标题化合物(1.1mg,1%)。ESI-MS(M+H)⁺:449.2,1HNMR(400MHz,DMSO) δ10.18(s,1H),8.29(s,1H),8.16(s,1H),7.82(br s,1H),7.61(s,1H),7.51(s,1H),7.43-7.33(m,4H),7.03-6.93(m,2H),5.16(s,2H),4.56(br s,2H),1.94-1.86(m,1H),0.94-0.88(m,2H),0.68-0.62(m,2H)。

[0298] 实施例2

[0299] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯(I-2)的合成

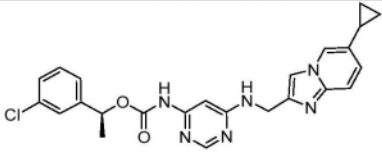
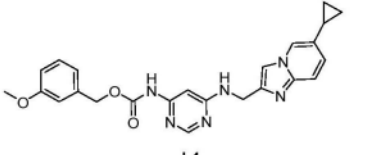


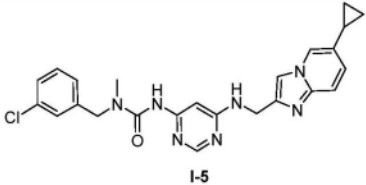
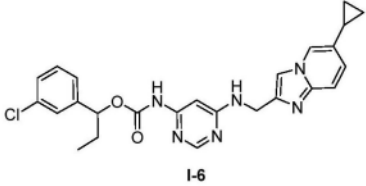
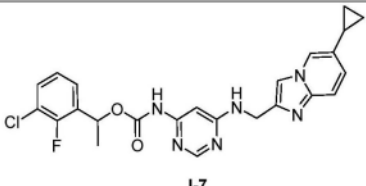
[0301] 氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯的合成.在0℃下将三氯乙酰异氰酸酯(46μL、0.38mmol)逐滴添加到(R)-1-(3-氯苯基)乙-1-醇(50mg,0.32mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中.在伴随冷却搅拌80min后,将反应混合物真空浓缩.将残余物再溶解于MeOH(3.0mL)中,并添加K₂CO₃(8.8mg,0.064mmol).将反应混合物在室温下搅拌2d,接着用DCM和水稀释.将有机层分离,经MgSO₄干燥并真空浓缩.将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-50% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到呈无色油状物的标题化合物(36mg,57%),其直接用于下一步骤中。

[0302] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯的合成.将氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯(18mg,0.090mmol)、6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(27mg,0.090mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(17mg,0.018mmol)、Xantphos(21mg,0.036mmol)和Cs₂CO₃(44mg,0.14mmol)在1,4-二噁烷(1.0mL)中的混合物用氮气脱气,接着在90℃下加热18h.在冷却至室温后,将反应混合物用10%MeOH/DCM稀释,通过Celite®垫过滤并真空浓缩.将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(4.7mg,11%).ESI-MS(M+H)⁺:463.4, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ10.12(s,1H),8.28(s,1H),8.15(s,1H),7.77(br s,1H),7.59(s,1H),7.51(s,1H),7.43-7.33(m,4H),6.98-6.92(m,2H),5.82-5.75(m,1H),4.54(s,2H),1.94-1.86(m,1H),1.50(d,J=6.6Hz,3H),0.94-0.87(m,2H),0.68-0.62(m,2H).使用与(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯类似的程序,由6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺和适当的醇偶联配偶体合成表1中的化合物。

[0303] 表1

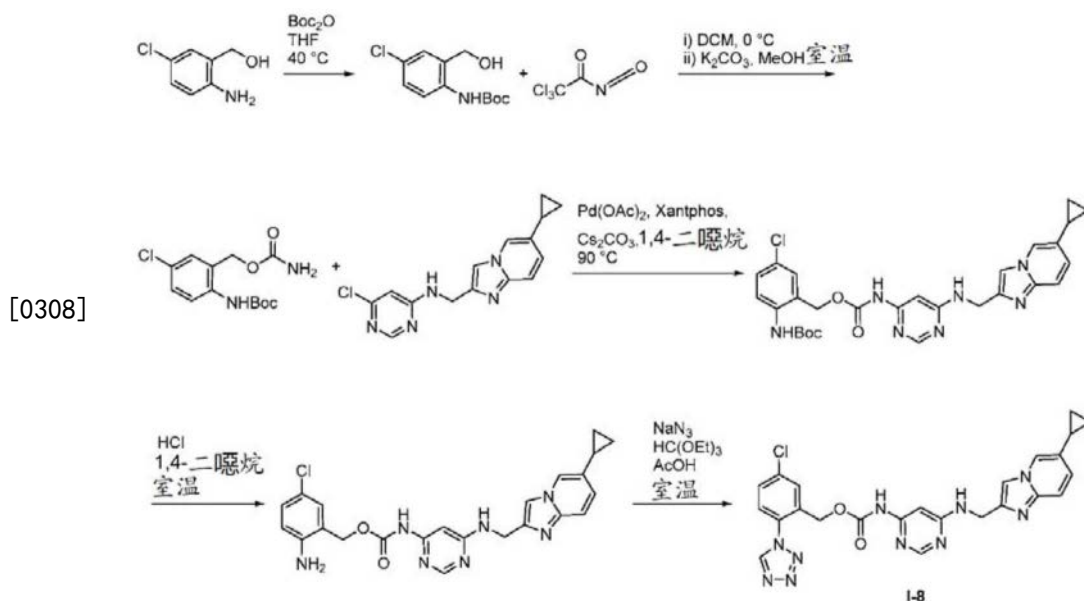
[0304]

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
3	 I-3 (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(<i>S</i>)-1-(3-氯苯基)乙酯(I-3)	(<i>S</i>)-1-(3-氯苯基)乙-1-醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 463.4, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (br. s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.84 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 2H)。
4	 I-4 (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸 3-甲氧基苄酯(I-4)	3-甲氧基苄醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 445.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.16-8.15 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.04 -6.93 (m, 4H), 6.89 (q, J=3.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。

实施例	化合物	偶联配偶体	分析数据
5	 I-5 1-(3-氯苄基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲脲(I-5)	3-氯- <i>N</i> -甲基苄基胺	ESI-MS (M+H) ⁺ : 462.3, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23- 7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (dd, J=1.8, 9.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 4H), 2.95-2.94 (m, 3H), 1.94-1.86 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H)。
6	 I-6 (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸 1-(3-氯苄基)丙酯(I-6)	1-(3-氯苄基)丙-1-醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 477, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 6.98-6.91 (m, 2H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 5H), 0.68-0.61 (m, 2H)。
7	 I-7 (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸 1-(3-氯-2-氟苄基)乙酯(I-7)	1-(3-氯-2-氟苄基)乙-1-醇	ESI-MS (M+H) ⁺ : 481.2, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.35 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 5.98 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)。

[0306] 实施例8

[0307] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(**I-8**)的合成



[0309] (4-氯-2-(羟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成. 将(2-氨基-5-氯苯基)甲醇(0.50g, 3.2mmol)添加到二碳酸二叔丁酯(0.83g, 3.8mmol)在THF(5.0mL)中的溶液中. 将反应混合物在 40°C 下搅拌2天. 真空去除溶剂, 并将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-30% EtOAc/环己烷洗脱来纯化, 得到标题化合物, 其直接用于下一步骤中. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.83(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.65(br s, 1H), 7.23(dd, $J=2.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 4.60(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.62(t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.51(s, 9H).

[0310] (2-((氨基甲酰基氧基)甲基)-4-氯苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成. 以与氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯类似的方式, 由(4-氯-2-(羟甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯和三氯乙酰异氰酸酯合成标题化合物(0.15g, 86%). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.83(s, 1H), 7.76(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.74(m, 2H), 5.09(br s, 2H), 5.02(s, 2H), 1.51(s, 9H).

[0311] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯苄酯的合成. 以与(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯类似的方式, 以(2-((氨基甲酰基氧基)甲基)-4-氯苯基)氨基甲酸叔丁酯和6-氯-N-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-基)胺为起始合成标题化合物, 接着直接用于下一步骤中(0.21g, 74%).

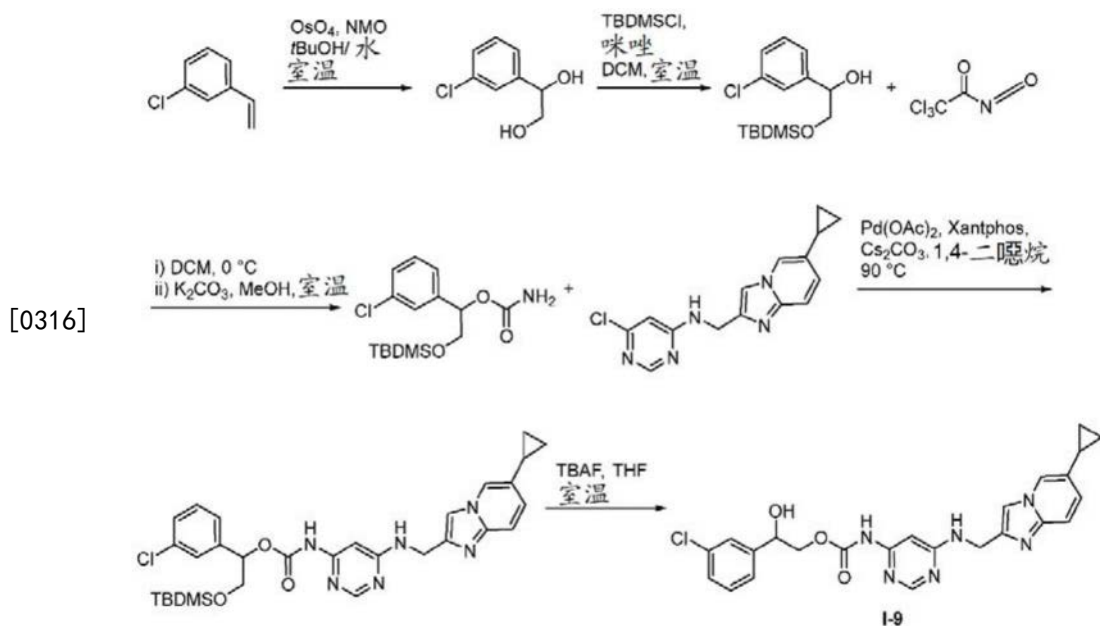
[0312] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-氨基-5-氯苄酯的合成. 将HCl(4.0M于1,4-二噁烷中, 20 μL , 0.080mmol)添加到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氯苄基-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸酯(60mg, 0.053mmol)在1,4-二噁烷(0.5mL)中的溶液中. 将混合物在室温下搅拌4h, 接着通过添加 NaHCO_3 (饱和水溶液)淬灭并用DCM萃取. 使合并的有机物通过疏水玻璃料, 接着真空浓缩, 得到标题化合物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中.

[0313] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯的合成. 将 NaN_3 (4.4mg, 0.067mmol)和原甲酸三乙酯(29 μL , 0.17mmol)添加到(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-氨基-5-氯苄酯(25mg, 0.054mmol)在乙酸(50 μL)中的溶液中. 将混合物在室温下搅拌18h. 将反应物用水稀释并用EtOAc萃取. 使合并的有机物通过疏水玻璃料并真空去除溶

剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(11mg,39%)。ESI-MS(M+H)⁺:517.3, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.22(s, 1H), 9.89(s, 1H), 8.29-8.29(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.91(d, J=1.9Hz, 1H), 7.84(br s, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.36(d, J=9.4Hz, 1H), 6.95(dd, J=1.8, 9.3Hz, 2H), 5.04(s, 2H), 4.55(s, 2H), 1.94-1.86(m, 1H), 0.93-0.87(m, 2H), 0.68-0.63(m, 2H)。

[0314] 实施例9

[0315] (6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-(3-氯苯基)-2-羟乙酯(I-9)的合成



[0317] 1-(3-氯苯基)乙烷-1,2-二醇的合成.将OsO₄(2.5%于tBuOH中,0.45mL,0.036mmol)逐滴添加到3-氯苯乙烯(1.0g,7.2mmol)和N-甲基-吗啉氧化物(1.3g,11mmol)在水(9.0mL)和tBuOH(27mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌18h。添加Na₂SO₃(1.0M水溶液,20mL),并将混合物搅拌30min,接着用DCM萃取。将合并的有机物经MgSO₄干燥并真空浓缩,得到标题化合物,其不经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38(s, 1H), 7.33-7.21(m, 3H), 4.79(dd, J=3.4, 8.0Hz, 1H), 3.76(dd, J=3.4, 11.2Hz, 1H), 3.70(t, J=4.7Hz, 1H), 3.65-3.59(m, 1H), 一个可交换质子不可见。

[0318] 2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙-1-醇的合成.将咪唑(0.54g,7.9mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(1.2g,7.9mmol)添加到1-(3-氯苯基)乙烷-1,2-二醇(1.3g,7.2mmol)在DCM(35mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌18h。将混合物过滤,接着真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-20% EtOAc/环己烷梯度洗脱来纯化,得到标题化合物(1.5g,70%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38(s, 1H), 7.31-7.20(m, 3H), 4.72(dd, J=3.5, 8.3Hz, 1H), 3.76(dd, J=3.5, 10.1Hz, 1H), 3.52(dd, J=8.5, 10.0Hz, 1H), 0.91(s, 9H), 0.06(d, J=3.3Hz, 6H), 可交换质子不可见。

[0319] 氨基甲酸2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙酯的合成.以与氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯类似的方式,以2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙-1-醇和三氯乙酰异氰酸酯为起始合成标题化合物(0.35g,61%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.34(s, 1H), 7.29-7.18(m, 3H), 5.69-5.64(m, 1H), 4.68(br s, 2H), 3.87-3.75(m,

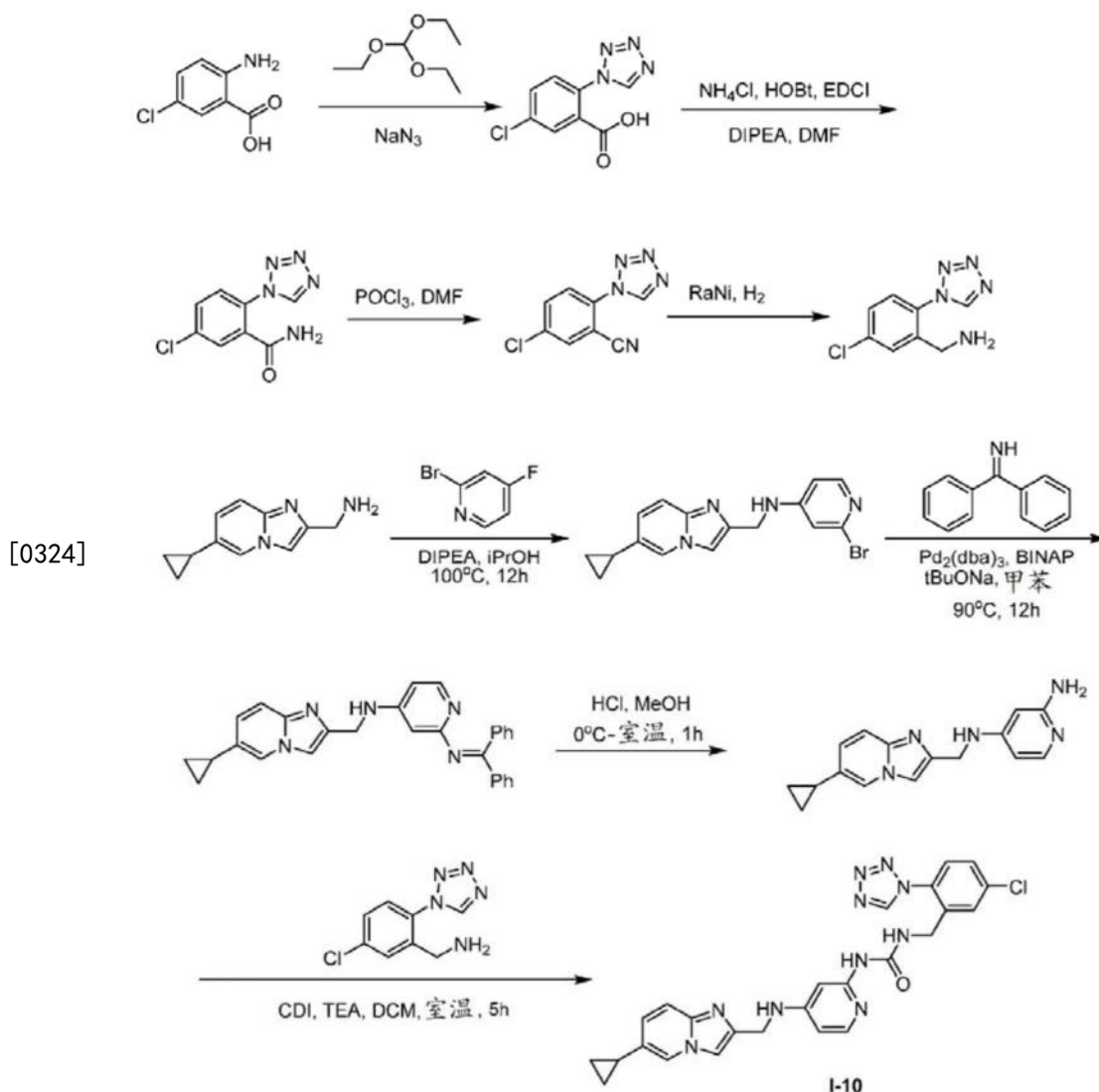
2H), 0.87-0.85 (m, 9H), 0.00 (d, J=1.9Hz, 6H)。

[0320] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙酯的合成. 以与(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(R)-1-(3-氯苯基)乙酯类似的方式, 以氨基甲酸2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙酯和6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(0.25g, 定量)为起始合成标题化合物。ESI-MS (M+H)⁺: 593.3。

[0321] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-(3-氯苯基)-2-羟乙酯的合成. 将TBAF(3.3M于THF中, 0.15mL, 0.51mmol)添加到(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(3-氯苯基)乙酯(0.20g, 0.10mmol)在THF(2.0mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌1h。添加水, 并将混合物用DCM萃取。使有机萃取物通过疏水性玻璃料并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC纯化, 得到为85:15异构体混合物的产物(3mg, 6%)。ESI-MS (M+H)⁺: 479.3, ¹H NMR(主要异构体)(400MHz, DMSO) δ9.95(s, 1H), 8.23-8.19(m, 1H), 8.08(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.41-7.38(m, 1H), 7.30-7.26(m, 4H), 6.92-6.86(m, 2H), 5.68(s, 1H), 4.77-4.73(m, 1H), 4.48(s, 2H), 4.06(d, J=5.6Hz, 2H), 1.87-1.79(m, 1H), 0.87-0.80(m, 2H), 0.61-0.57(m, 2H)。

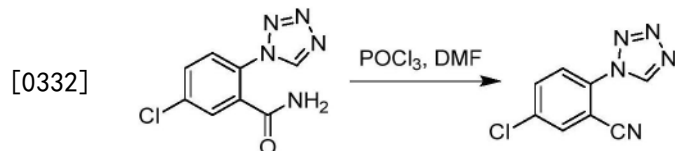
[0322] 实施例10

[0323] 1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)-3-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)脲(I-10)的合成



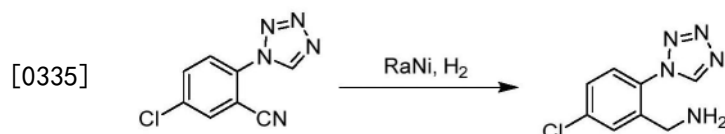
[0330] 向5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯甲酸(55mg, 0.24mmol)、NH₄Cl(26mg, 0.49mmol)、HOBt(66mg, 0.49mmol)、EDCI(94mg, 0.49mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(127mg, 0.98mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h,接着添加水(30mL)。将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取,并将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色油状物的5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺(40mg, 73%)。ESI-MS[M+H]⁺:224.0。

[0331] 5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄腈的合成



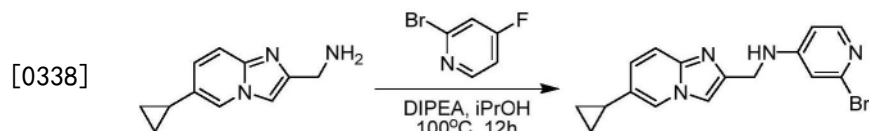
[0333] 在0℃下向5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺(40mg, 0.18mmol)在DMF(2mL)中的混合物中添加POCl₃(165mg, 1.08mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。添加水(20mL),接着将混合物用DCM(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈油状物的5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄腈(30mg, 81%)。ESI-MS[M+H]⁺:206.1。

[0334] (5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)甲胺的合成



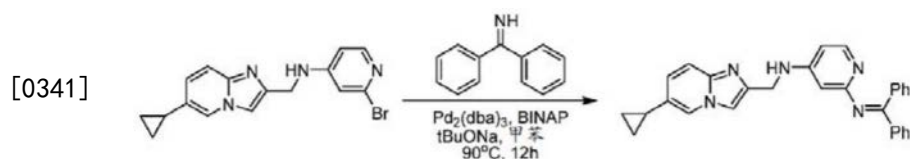
[0336] 向5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄腈(30mg, 0.15mmol)在NH₃/MeOH(2mL, 7M于MeOH中)中的混合物中添加RaNi(30mg)。将混合物在H₂和25℃下搅拌1h,随后将其过滤,并用MeOH(10mL)洗涤滤饼。将滤液真空浓缩,得到呈黄色油状物的(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)甲胺(21mg, 67%),其不经纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:210.1。

[0337] 2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺的合成



[0339] 将(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(935mg, 5mmol)、2-溴-4-氟吡啶(1.1g, 6.25mmol)和DIPEA(1.29g, 10mmol)在iPrOH(30mL)中的混合物在100℃下搅拌12h。将反应物冷却至室温,接着真空浓缩得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体的2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(1g, 58%)。ESI-MS[M+H]⁺:344.2

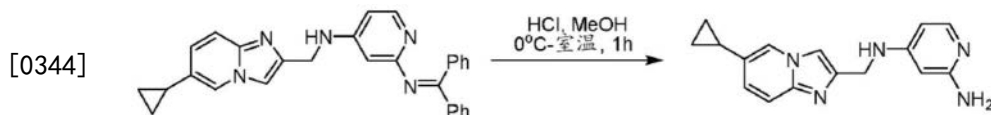
[0340] N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-4-胺的合成



[0342] 将2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(1g, 2.9mmol)、二苯基甲亚胺(1.1g, 5.8mmol)、Pd₂(dba)₃(265mg, 0.29mmol)、BINAP(360mg, 0.58mmol)和

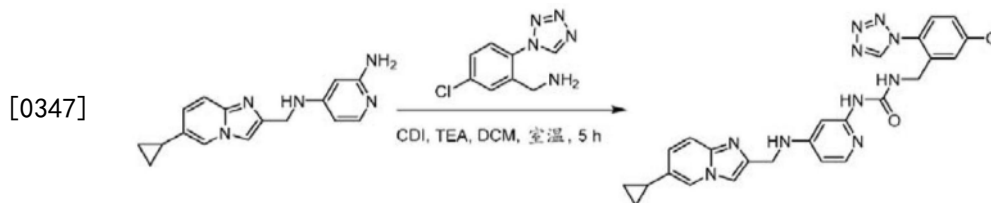
tBuONa (835mg, 8.7mmol) 在甲苯 (25mL) 中的混合物在90℃下搅拌12h。将反应物用水 (40mL) 稀释,接着用EtOAc (40mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其用硅胶柱色谱法 (洗脱液:PE/EtOAc=2/1) 纯化,得到呈黄色固体的N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-4-胺 (760mg, 59%)。ESI-MS [M+H]⁺: 444.1。

[0343] N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2,4-二胺的合成



[0345] 在0℃下向N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-((二苯基亚甲基)氨基)吡啶-4-胺 (443mg, 1mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液中添加HCl (2mL, 于MeOH中的4M溶液)。将所得反应物在室温下搅拌1h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其用NH₃ (5mL, 于MeOH中的7M溶液) 中和并真空浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法 (洗脱液:DCM/MeOH=10/1) 纯化,得到呈黄色固体的N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2,4-二胺 (260mg, 93%)。ESI-MS [M+H]⁺: 280.2。

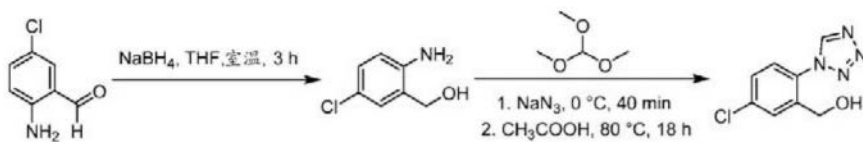
[0346] 1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)-3-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)脲的合成



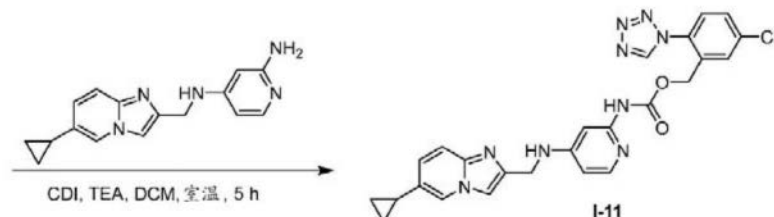
[0348] 将N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2,4-二胺 (28mg, 0.1mmol)、二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (32mg, 0.2mmol) 和三乙胺 (50mg, 0.5mmol) 在DCM (1.0mL) 中的溶液在室温下搅拌3h。接着添加(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)甲胺 (42mg, 0.2mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液。再将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC (洗脱液:DCM/MeOH=20/1) 纯化,得到呈白色固体的1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)-3-(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)脲 (10.9mg, 21%)。ESI-MS [M+H]⁺: 515.2。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.85 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 5H), 7.35 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (dd, J=9.3, 1.6Hz, 1H), 6.27-6.21 (m, 2H), 4.29-4.23 (m, 4H), 1.91-1.85 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

[0349] 实施例11

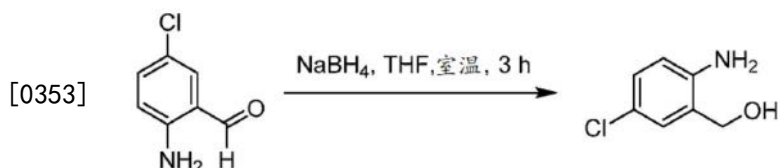
[0350] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯 (I-11) 的合成



[0351]

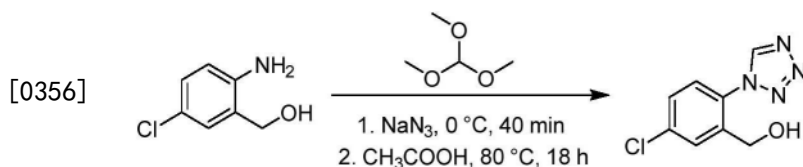


[0352] (2-氨基-5-氯苯基) 甲醇的合成



[0354] 向2-氨基-5-氯苯甲醛(0.50g, 3.2mmol)在THF(10mL)的溶液中添加 NaBH_4 (0.18g, 4.8mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用水(30mL)淬灭, 用EtOAc(30mL x 3)萃取并用盐水(40mL x 2)洗涤。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=2/1)纯化, 得到呈黄色固体的(2-氨基-5-氯苯基) 甲醇(0.40g, 80%)。ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 156.1

[0355] (5-氯-2-(1H-四唑-1-基) 苯基) 甲醇的合成



[0357] 在0°C下向(2-氨基-5-氯苯基) 甲醇(0.36g, 2.3mmol)在三甲氧基甲烷(5mL)中的溶液中添加 NaN_3 (0.37g, 5.7mmol)。将混合物在0°C下搅拌40min。接着, 添加乙酸(0.05mL), 并将混合物在80°C下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)淬灭, 用EtOAc(20mL x 3)萃取并用盐水(30mL x 2)洗涤。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=1/1)纯化, 得到呈黄色固体的(5-氯-2-(1H-四唑-1-基) 苯基) 甲醇(0.21g, 43%)。ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, 211.1

[0358] 4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 氨基) 吡啶-2-基) 氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基) 苄酯的合成

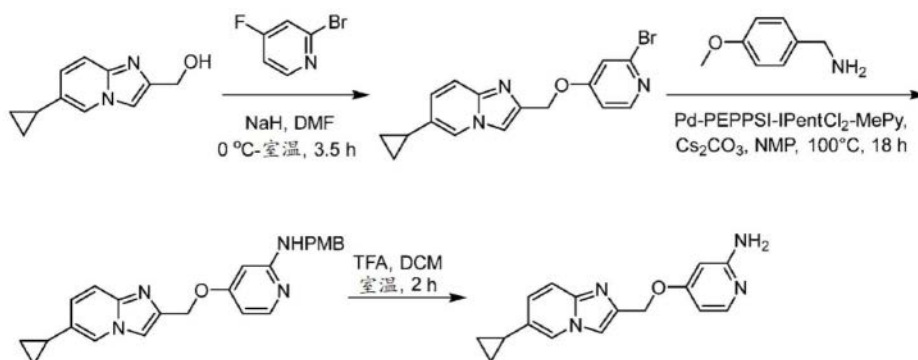


[0360] 将 N^4 -((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 吡啶-2,4-二胺(35mg, 0.13mmol)、二(1H-咪唑-1-基) 甲酮(41mg, 0.25mmol)和三乙胺(64mg, 0.63mmol)在DCM

(1.5mL) 中的溶液在室温下搅拌3h。接着添加(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)甲醇(53mg, 0.25mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液。再将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型TLC(洗脱液: DCM/MeOH=12/1)纯化, 得到呈白色固体的(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(11.9mg, 18%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 516.2, ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.94-9.80(m, 2H), 8.28(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.73-7.68(m, 3H), 7.60(s, 1H), 7.35(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.12(t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.94(dd, $J=9.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.28(dd, $J=5.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 4.32(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.91-1.85(m, 1H), 0.90-0.85(m, 2H), 0.65-0.61(m, 2H)。

[0361] 实施例12

[0362] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-12)的合成



[0364] 2-(((2-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成

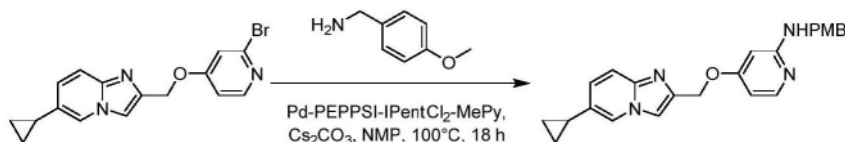


[0366] 在0℃下向(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(0.50g, 2.7mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NaH(0.32g, 60%于矿物油中, 8.0mmol), 并将混合物在0℃下搅拌0.5h。接着添加2-溴-4-氟吡啶(0.93g, 5.3mmol)在DMF(1mL)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌3h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL x 2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=50/1)纯化, 得到呈黄色油状物的2-(((2-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(0.65g, 70%)。ESI-MS: $[M+H]^+$, 344.1

[0367] 4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺

的合成

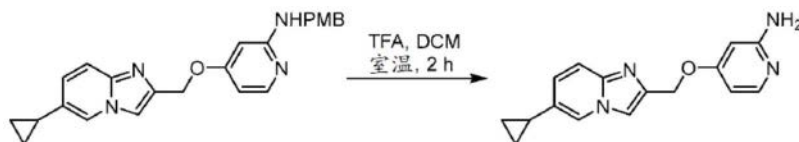
[0368]



[0369] 将2-((2-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(0.65g, 1.9mmol)、(4-甲氧基苄基)甲胺(0.78g, 5.9mmol)、Pd-PEPPSI-IPentCl₂-MePy(0.16g, 0.19mmol)和Cs₂CO₃(1.9g, 5.9mmol)在NMP(10mL)中的混合物在N₂和100℃下搅拌18h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=25/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(0.70g, 92%)。ESI-MS: [M+H]⁺, 401.2

[0370] 4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-胺的合成

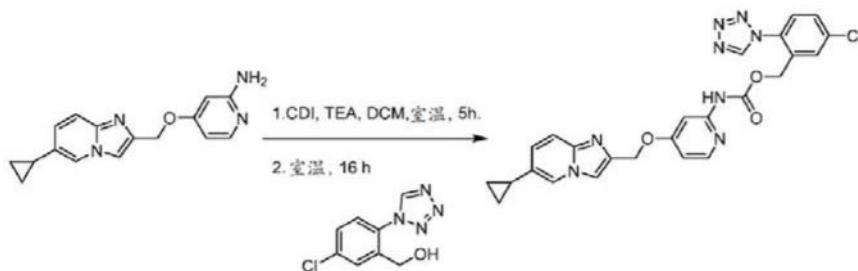
[0371]



[0372] 在0℃下向4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(0.70g, 1.8mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(10mL),并将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取并用盐水(100mL x 2)洗涤。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈棕色固体的4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-胺(0.50g, 定量)。ESI-MS: [M+H]⁺, 281.2。

[0373] (4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯的合成

[0374]

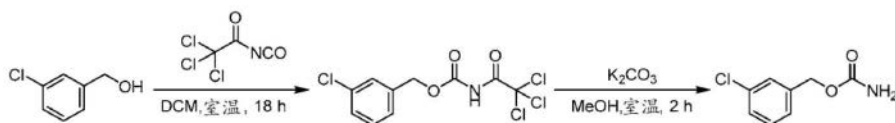


[0375] 将4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-胺(50mg, 0.18mmol)、二(1H-咪唑-1-基)甲酮(43mg, 0.27mmol)和三乙胺(54mg, 0.54mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌5h,接着添加(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)甲醇(75mg, 0.36mmol)并在室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(10mg, 11%)。ESI-MS: [M+H]⁺, 517.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.72-0.66 (m,

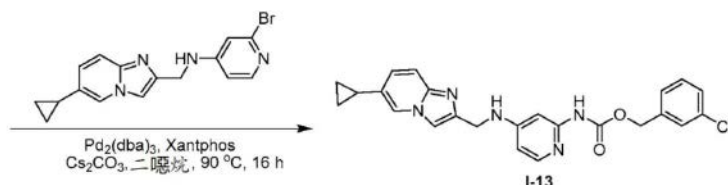
2H)。

[0376] 实施例13

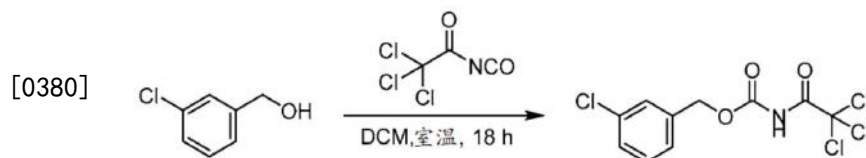
[0377] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-13)的合成



[0378]

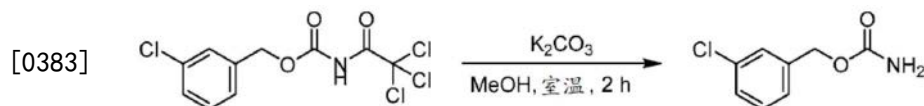


[0379] (2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酸3-氯苄酯的合成



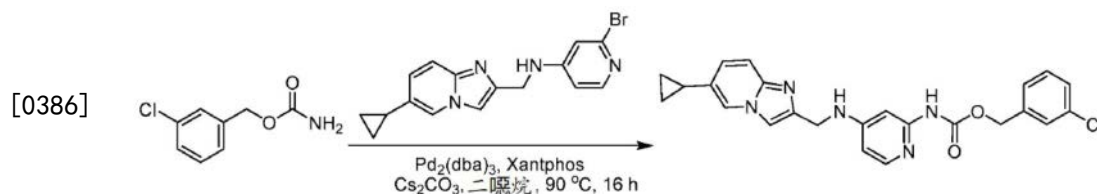
[0381] 在室温下向(3-氯苄基)甲醇(0.8g, 5.6mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加2,2,2-三氯乙酰异氰酸酯(1.27g, 6.8mmol),并将混合物在室温下搅拌18h。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈白色固体的(2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酸3-氯苄酯(1.5g,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:329.9

[0382] 氨基甲酸3-氯苄酯的合成



[0384] 将(2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酸3-氯苄酯(1.5g,粗物质)和K₂CO₃(1.9g, 13.8mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至30%)纯化,得到呈白色固体的氨基甲酸3-氯苄酯(700mg,67%,2步)。ESI-MS[M+H]⁺:186.0

[0385] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(3-氯苄基)乙酯的合成

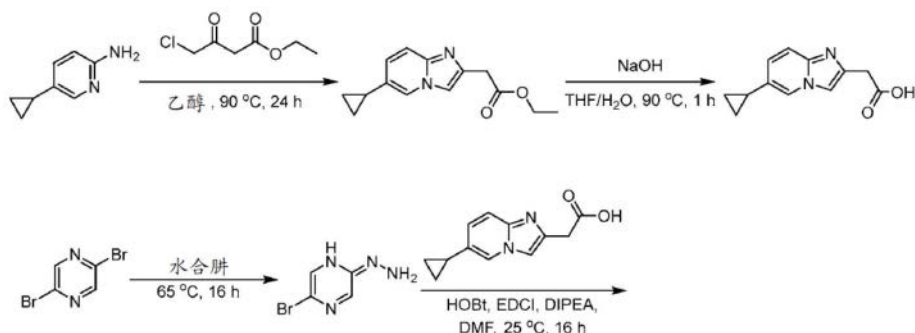


[0387] 将氨基甲酸3-氯苄酯(65mg,0.35mmol)、2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(120mg,0.35mmol)、Pd₂(dba)₃(32mg,0.035mmol)、xantphos(40mg,

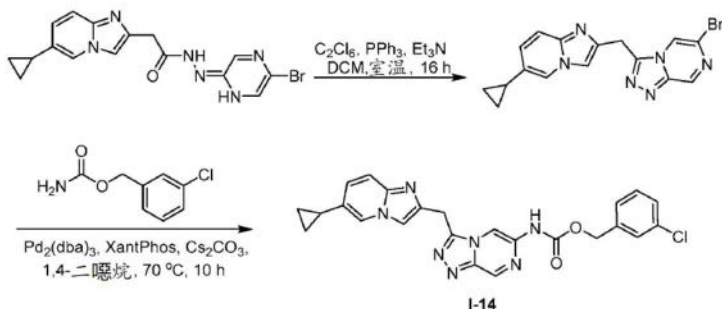
0.070mmol) 和 Cs_2CO_3 (228mg, 0.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物用 N_2 脱气并在 90°C 下搅拌 16h。将混合物通过 **Celite**[®] 过滤, 并将滤饼用 DCM/MeOH (10/1, 50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型 TLC (洗脱液: DCM/MeOH = 20/1) 纯化, 得到呈白色固体的 (4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(3-氯苄基)乙酯 (20mg, 13% 收率)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.1, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=9.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.30 (dd, $J=5.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 0.97-0.79 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H)。

[0388] 实施例14

[0389] (3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯 (I-14) 的合成

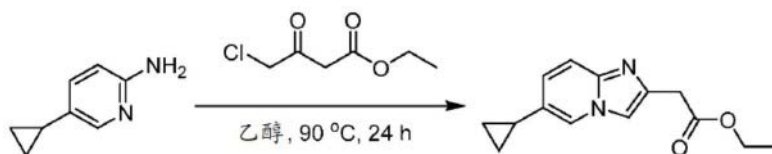


[0390]



[0391] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯的合成

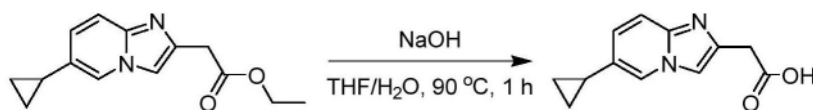
[0392]



[0393] 将 4-氯-3-氧代丁酸乙酯 (3.0g, 18mmol) 和 5-环丙基吡啶-2-胺 (2.0g, 15mmol) 在乙醇 (30mL) 中的混合物在 90°C 下搅拌 24h。接着将反应混合物真空浓缩, 并将所得残余物通过硅胶柱色谱法 (以 20% - 60% EtOAc/PE 洗脱) 纯化, 得到呈白色固体的 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯 (1.3g, 36%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 245.1

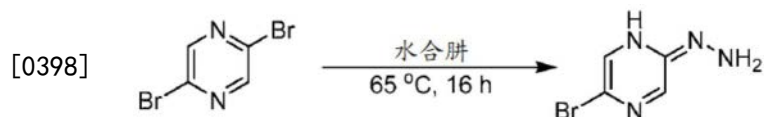
[0394] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸的合成

[0395]



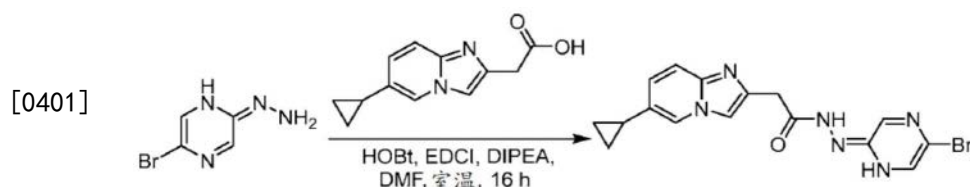
[0396] 向2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯(1.3g, 5.3mmol)在THF(15mL)和水(5mL)中的溶液中添加NaOH(0.32g, 8.0mmol)。将该混合物加热至90℃保持1h。在冷却至室温后,将所得混合物用HCl(2N于H₂O中)酸化至pH=6。通过过滤收集所得沉淀物,接着真空干燥,得到呈棕色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸(850mg, 74%)。ESI-MS[M+H]⁺: 217.1。

[0397] (E)-5-溴-2-亚肼基-1,2-二氢吡嗪的合成



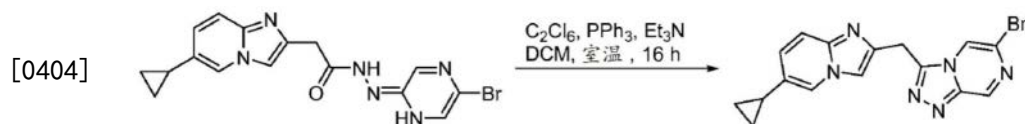
[0399] 将2,5-二溴吡嗪(1.6g, 6.7mmol)和水合肼(1.7g, 34mmol)在i-PrOH(20mL)中的混合物在65℃下搅拌16h。将反应混合物用NaHCO₃(饱和水溶液, 30mL)淬灭并用EtOAc(40mL x 5)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的(E)-5-溴-2-亚肼基-1,2-二氢吡嗪(1.1g, 粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺: 189.0。

[0400] (E)-N'-(5-溴吡嗪-2(1H)-亚基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰肼的合成



[0402] 将(E)-5-溴-2-亚肼基-1,2-二氢吡嗪(400mg, 2.1mmol)、2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸(550mg, 2.5mmol)、EDCI(1.2g, 6.4mmol)、HOBT(0.86g, 6.4mmol)和DIPEA(1.6g, 12mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水(60mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 5)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的(E)-N'-(5-溴吡嗪-2(1H)-亚基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰肼(450mg, 56%)。ESI-MS[M+H]⁺: 387.0。

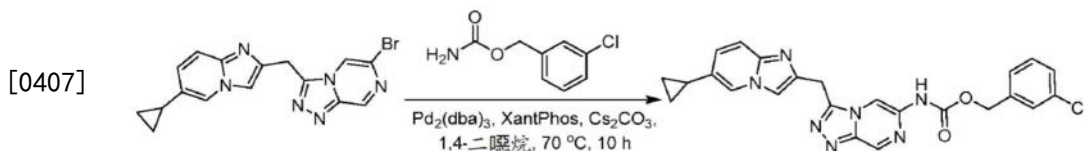
[0403] 6-溴-3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪的合成



[0405] 在室温下向(E)-N'-(5-溴吡嗪-2(1H)-亚基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰肼(290mg, 0.75mmol)、C₂Cl₆(0.71g, 3.0mmol)和PPh₃(0.79g, 3.0mmol)在DCM(20mL)中的悬浮液中添加Et₃N(0.30g, 3.0mmol),并将混合物在氮气和室温下搅拌16h。将反应混合物用DCM(50mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=0-10/1)纯化,得到呈黄色固体的6-溴-3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(190mg, 69%)。ESI-MS[M+H]⁺: 369.0。

[0406] (3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6-

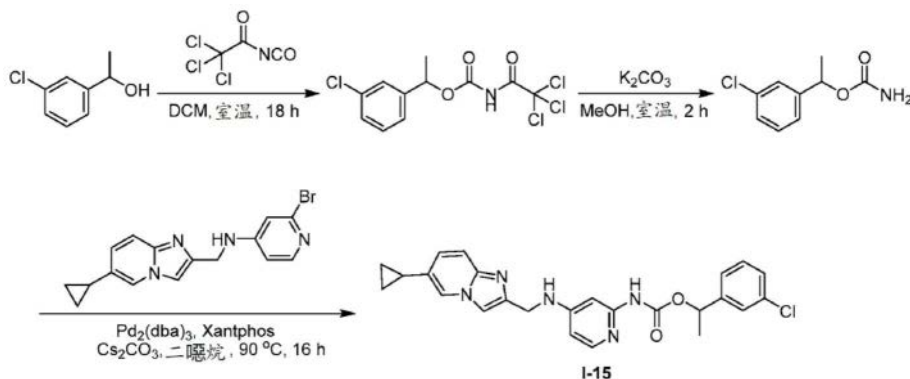
基)氨基甲酸3-氯苄酯的合成



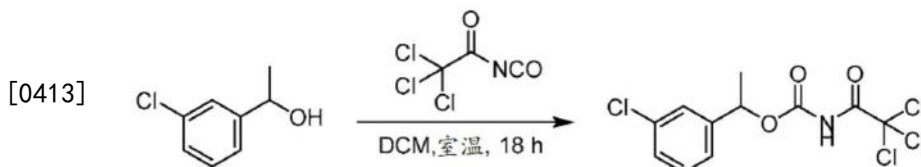
[0408] 将6-溴-3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(60mg,0.16mmol)、氨基甲酸3-氯苄酯(30mg,0.25mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15mg,0.016mmol)、Xantphos(19mg,0.033mmol)和 Cs_2CO_3 (0.16g,0.49mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的混合物在 N_2 和70℃下搅拌10h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)和制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的所需产物(2.5mg,3.3%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:474.1, ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.11 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.08 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H)。

[0409] 实施例15

[0410] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(I-15)的合成

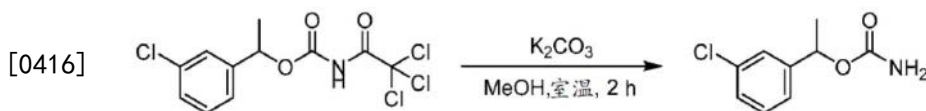


[0412] (2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯的合成



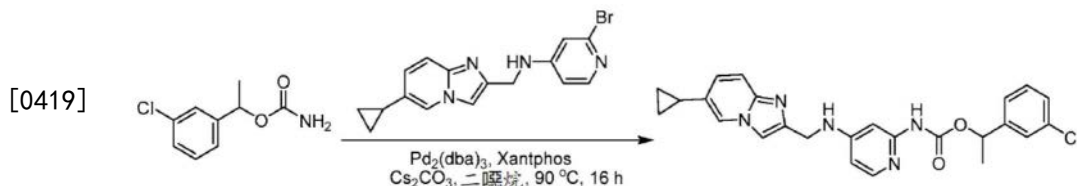
[0414] 在室温下向1-(3-氯苯基)乙-1-醇(1.0g,6.4mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加2,2,2-三氯乙酰异氰酸酯(1.37g,7.3mmol),并将混合物在室温下搅拌18h。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到呈白色固体的(2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(2g,粗物质),其直接用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:343.9。

[0415] 氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯的合成



[0417] 将(2,2,2-三氯乙酰基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(1.0g,粗物质)和 K_2CO_3 (1.2g, 8.7mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE,0至30%)纯化,得到呈白色固体的氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(500mg,78%收率)。ESI-MS[M+H]⁺:200.0

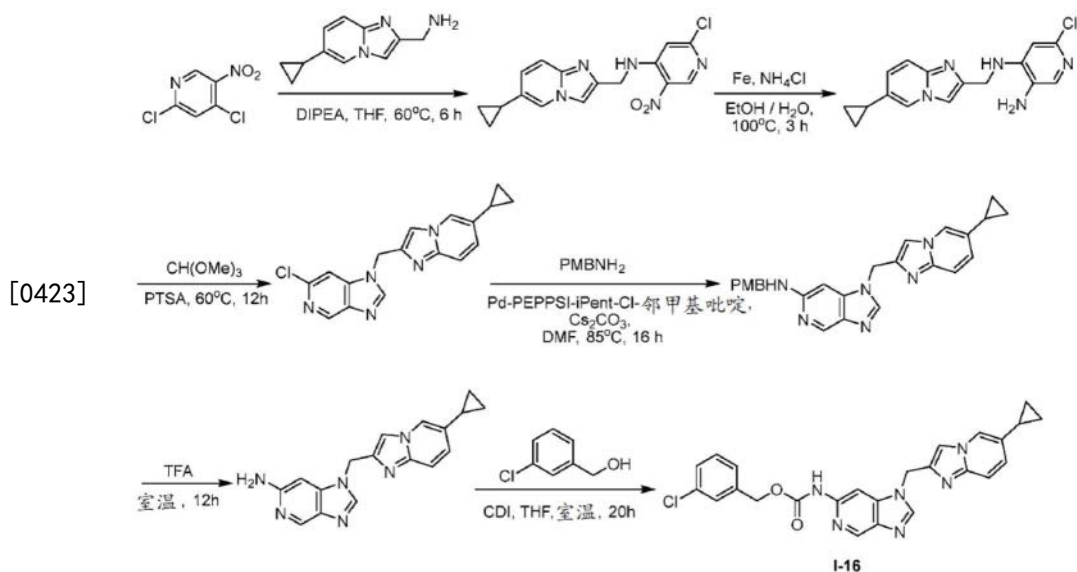
[0418] (4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯的合成



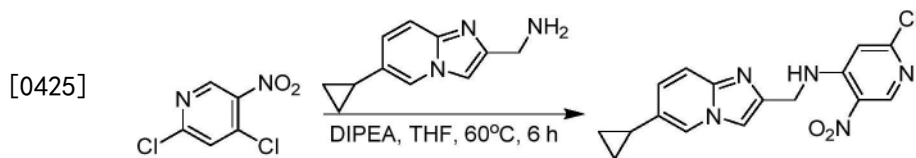
[0420] 将氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(70mg,0.35mmol)、2-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-4-胺(120mg,0.35mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (32mg,0.035mmol)、xantphos(40mg,0.070mmol)和 Cs_2CO_3 (228mg,0.70mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物用 N_2 脱气并在90°C下搅拌16h。将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=0%-5%)纯化,得到呈白色固体的(4-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(15mg,9%收率)。ESI-MS[M+H]⁺:462.2, ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.73(s,1H),8.30-8.27(m,1H),7.72(d,J=5.8Hz,1H),7.61(s,1H),7.51-7.49(m,1H),7.43-7.32(m,4H),7.10-7.03(m,2H),6.98-6.93(m,1H),6.31-6.27(m,1H),5.80-5.73(m,1H),4.33(d,J=5.8Hz,2H),1.94-1.85(m,1H),1.48(d,J=6.6Hz,3H),0.93-0.87(m,2H),0.68-0.63(m,2H)。

[0421] 实施例16

[0422] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-16)的合成

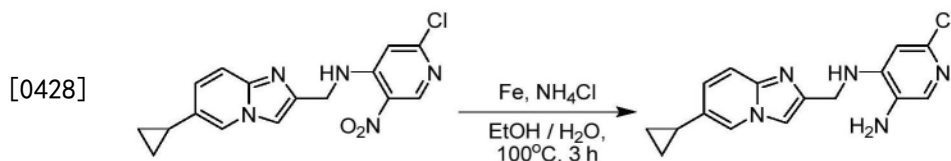


[0424] 2-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-硝基吡啶-4-胺的合成



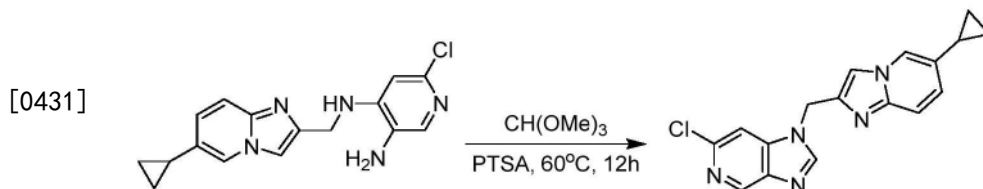
[0426] 将2,4-二氯-5-硝基吡啶(1g, 5.18mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(1.1g, 6.22mmol)和DIPEA(2g, 15.54mmol)在THF(20mL)中的混合物在60℃下搅拌6h。将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=0%-6%)纯化, 得到呈白色固体的2-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-硝基吡啶-4-胺(1.5g, 84%)。ESI-MS [M+H]⁺: 344.2。

[0427] 6-氯-N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3,4-二胺的合成



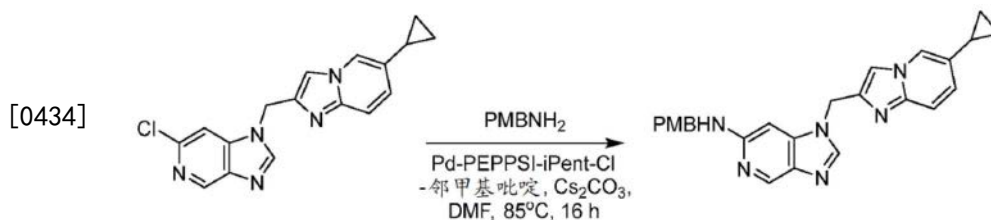
[0429] 向2-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-硝基吡啶-4-胺(1.5g, 4.37mmol)和NH₄Cl(2.3g, 43.7mmol)在EtOH/水(20mL/5mL)中的混合物中添加Fe(2.4g, 43.7mmol)。将所得反应混合物在N₂和100℃下搅拌3h。在冷却至室温后, 将混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL x 5)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=0%-5%)纯化, 得到呈黄色固体的6-氯-N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3,4-二胺(1.2g, 88%)。ESI-MS [M+H]⁺: 314.2。

[0430] 5-(2,2-二氟环丙基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺的合成



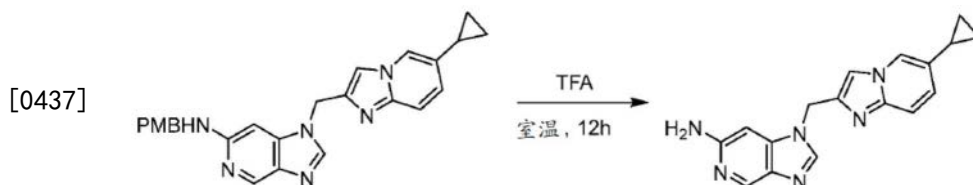
[0432] 将6-氯-N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3,4-二胺(1.2g, 3.83mmol)和PTSA(65.0mg, 0.38mmol)在三甲氧基甲烷(5mL)中的混合物在60℃下搅拌12h。添加水(50mL)并将混合物用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过柱色谱法(洗脱液: PE/EtOAc=20/1-2/1)纯化, 得到呈黄色固体的6-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(500mg, 40%)。ESI-MS [M+H]⁺: 324.2。

[0433] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺的合成



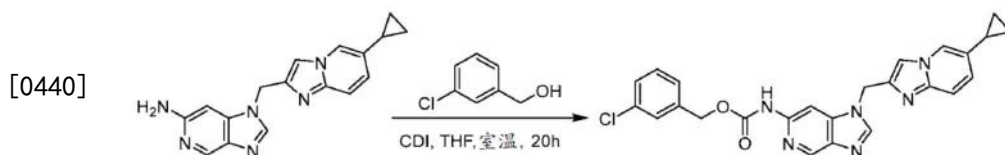
[0435] 向6-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(500mg, 1.55mmol)、PMBNH₂(318.5mg, 2.32mmol)和Cs₂CO₃(1.5g, 4.65mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加Pd-PEPPSI-iPent-Cl-邻甲基吡啶(134mg, 0.16mmol)。将反应混合物在N₂和85℃下搅拌16h。添加水(100mL)并将混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1-2/1)纯化,得到呈黄色固体的6-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(300mg, 46%)。ESI-MS[M+H]⁺:425.2。

[0436] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺的合成



[0438] 将6-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(300mg, 0.71mmol)在TFA(4mL)中的溶液在室温下搅拌12h。将混合物真空浓缩,并将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(140mg, 65%)。ESI-MS[M+H]⁺:305.2。

[0439] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯的合成



[0441] 在0℃下向CDI(29mg, 0.18mmol)在THF(3mL)中的混合物中添加1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(50mg, 0.16mmol),并将混合物在室温下搅拌2h。接着向其中添加(3-氯苄基)甲醇(28mg, 0.20mmol),并且再将混合物在室温下搅拌18h。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(MeOH/DCM, 0至5%)纯化,得到呈白色固体的(1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯(22mg, 29%)。ESI-MS[M+H]⁺:473.1, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ10.24(s, 1H), 8.64(d, J=0.9Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.97(d, J=0.9Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.43-7.35(m, 4H), 7.01-6.96(m, 1H), 5.54(s, 2H), 5.17(s, 2H), 1.96-

1.85 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H)。

[0442] 实施例17

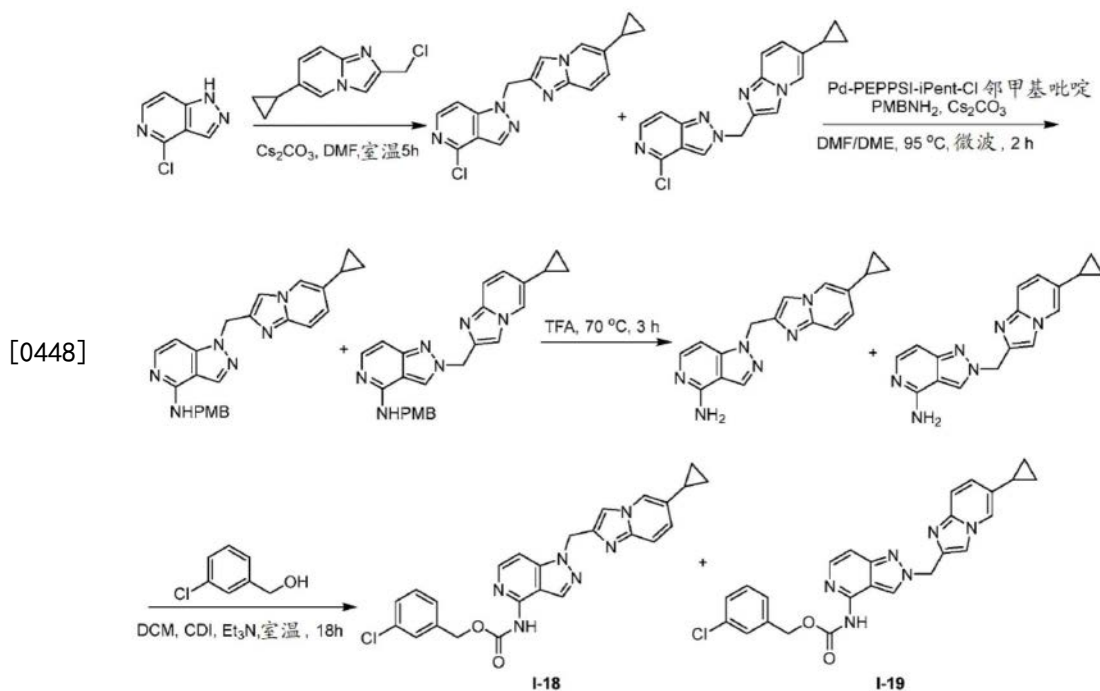
[0443] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(I-17)的合成



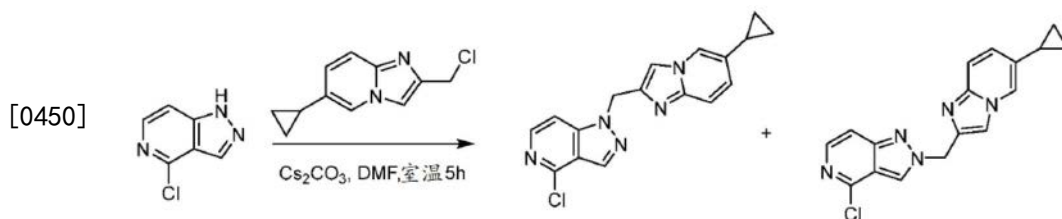
[0445] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯的合成。在0℃下向CDI (29mg, 0.18mmol) 在THF (3mL) 中的混合物中添加1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺 (50mg, 0.16mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌2h。接着添加1-(3-氯苯基)乙-1-醇 (31mg, 0.20mmol), 并且再将混合物在室温下搅拌18h。将反应物用水 (30mL) 淬灭并用EtOAc (30mL x 3) 萃取。将有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (MeOH/DCM, 0至5%) 纯化, 得到呈白色固体的(1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯 (35mg, 45%)。ESI-MS [M+H]⁺: 487.2。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 8.64 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.00-6.95 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0446] 实施例18和实施例19

[0447] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-18)和(2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-19)的合成

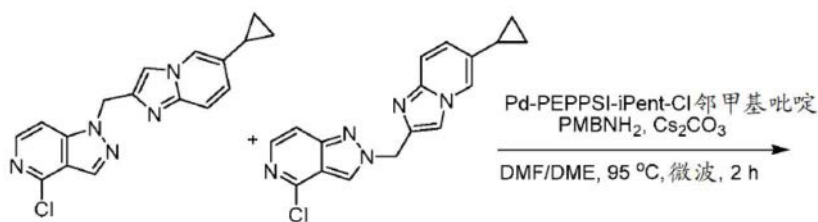


[0449] 4-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶的合成

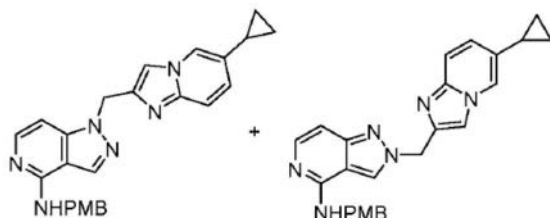


[0451] 向2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(673mg, 3.26mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(500mg, 3.26mmol)和 Cs_2CO_3 (2.13g, 6.52mmol),接着将混合物在室温下搅拌5h。添加水(100mL),并将混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=50/1)纯化,得到呈黄色固体的4-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶和4-氯-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(900mg, 85%, 混合物)。ESI-MS[M+H]⁺: 324.1。

[0452] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺的合成

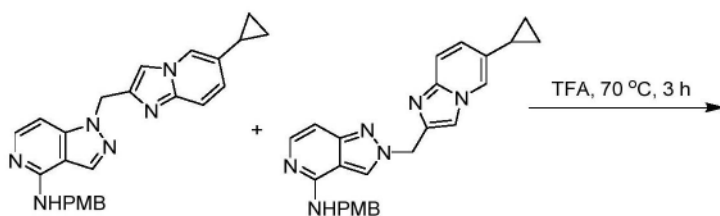


[0453]

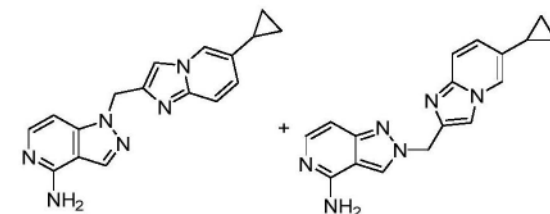


[0454] 向4-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (350mg, 1.08mmol, 混合物) 在DMF (1mL) 和DME (1.6mL) 中的溶液中添加(4-甲氧基苄基)甲胺 (222mg, 1.62mmol)、Pd-PEPPSI-iPent-Cl邻甲基吡啶 (42mg, 0.05mmol) 和Cs₂CO₃ (1.05g, 3.24mmol)。在用N₂脱气1min后,将反应物在微波反应器中于95℃下辐照2h。将混合物用水 (20mL) 淬灭并用EtOAc (20mL x 4) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法 (洗脱液:DCM:MeOH=0%-10%) 纯化,得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺和2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (300mg, 66%, 混合物)。ESI-MS[M+H]⁺:425.2。

[0455] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺的合成

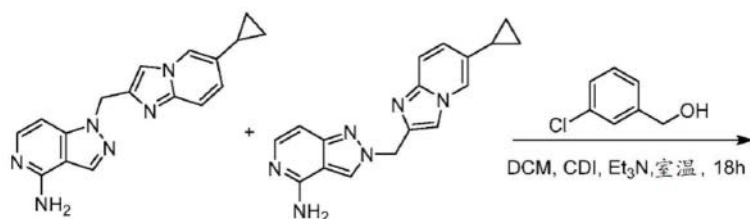


[0456]

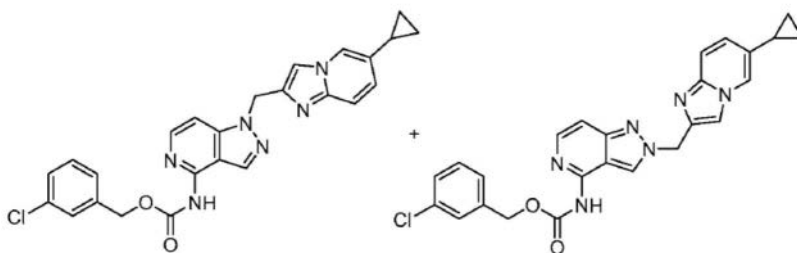


[0457] 将1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (300mg, 0.71mmol, 混合物) 在三氟乙酸 (10mL) 中的溶液在70℃下搅拌3h。将混合物用NaHCO₃ (饱和水溶液, 100mL) 淬灭并用EtOAc (30mL x 4) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺和2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (180mg, 83% 收率, 混合物), 其不经纯化即使用。ESI-MS[M+H]⁺:305.1。

[0458] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯的合成



[0459]



[0460] 在室温下向1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(180mg, 0.71mmol, 混合物)在DCM(8mL)中的混合物中添加CDI(170mg, 1.05mmol)和Et₃N(266mg, 2.63mmol), 并将混合物在室温下搅拌2h。添加(3-氯苄基)甲醇(150mg, 1.05mmol), 并将混合物在室温下搅拌16h。将反应物用水(30mL)淬灭, 接着用EtOAc(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=25:1)纯化, 得到呈白色固体的(1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(62.8mg, 19%收率)和呈白色固体的(2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯(16.7mg, 6%)。

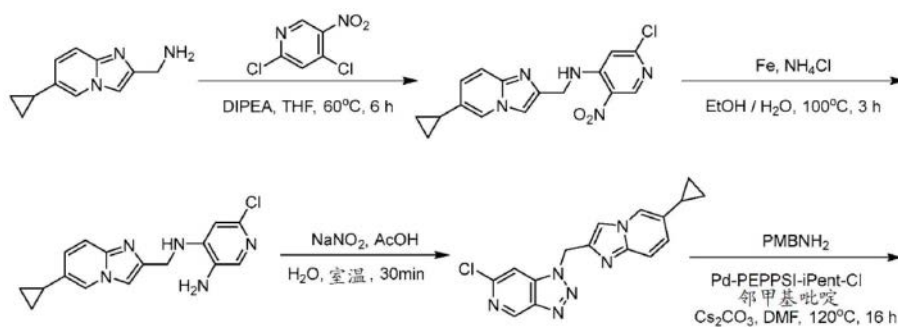
[0461] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯: ESI-MS[M+H]⁺: 473.1, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.54(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.04-7.97(m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.41-7.37(m, 3H), 7.32(d, J=9.3Hz, 1H), 6.97-6.90(m, 1H), 5.67(s, 2H), 5.20(s, 2H), 1.90-1.83(m, 1H), 0.89-0.84(m, 2H), 0.63-0.59(m, 2H)。

[0462] (2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸3-氯苄酯:

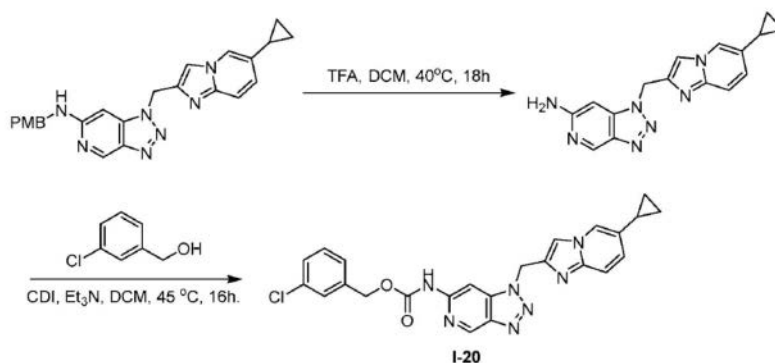
[0463] ESI-MS[M+H]⁺: 473.1, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.52(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.73-7.65(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.41-7.35(m, 4H), 7.11-7.05(m, 1H), 6.97(dd, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 5.15(s, 2H), 1.92-1.87m, 1H), 0.90-0.86(m, 2H), 0.65-0.61(m, 2H)。

[0464] 实施例20

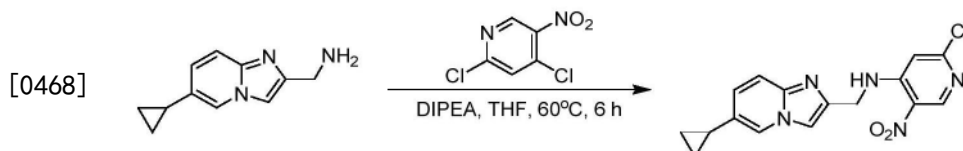
[0465] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯(I-20)的合成



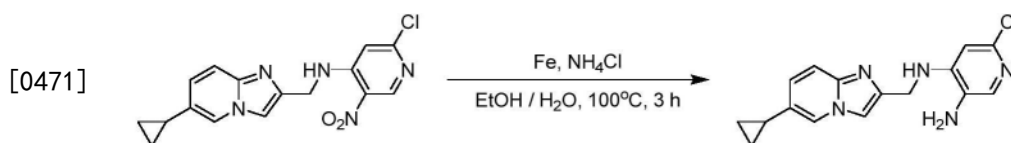
[0466]



[0467] 2-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-硝基吡啶-4-胺的合成



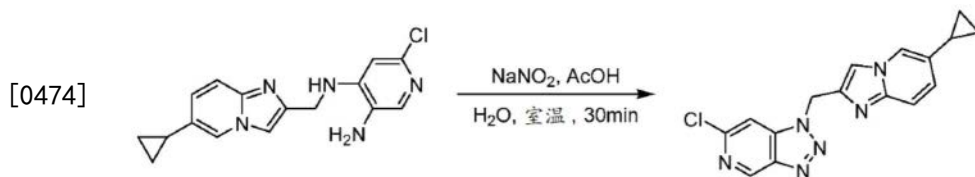
[0469] 将2,4-二氯-5-硝基吡啶(1g, 5.18mmol)、(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺(1.1g, 6.22mmol)和DIPEA(2g, 15.54mmol)在THF(20mL)中的混合物在60℃下搅拌6h。将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)淬灭并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=0%-6%)纯化, 得到呈白色固体的2-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-硝基吡啶-4-胺(1.5g, 84%)。ESI-MS[M+H]⁺: 344.2。

[0470] 6-氯-N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3,4-二胺的合成

[0472] 向2-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-硝基吡啶-4-胺(1.5g, 4.37mmol)和NH₄Cl(2.3g, 43.7mmol)在EtOH/水(20mL/5mL)中的混合物中添加Fe(2.4g, 43.7mmol)。将所得反应混合物在N₂和100℃下搅拌3h。在冷却至室温后, 将混合物用水(50mL)淬灭并用DCM(50mL x 5)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=0%-5%)纯化, 得到呈黄色固体的6-氯-N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3,4-二胺(1.2g, 88%)。ESI-MS[M+H]⁺: 314.2。

[0473] 6-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]

吡啶的合成



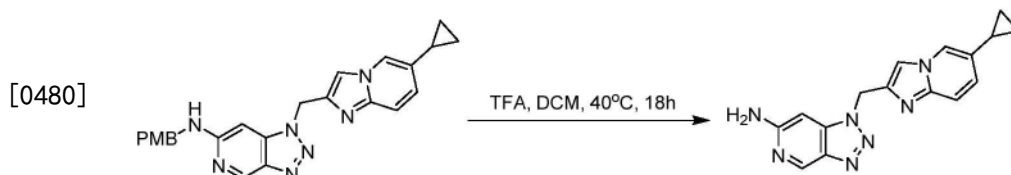
[0475] 在室温下向6-氯-N¹-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-3,4-二胺(500mg, 1.59mmol)在AcOH(15ml)中的溶液中添加NaNO₂(165mg, 2.38mmol)在H₂O(15ml)中的溶液。将所得溶液在此温度下搅拌30min,接着用乙酸乙酯(30ml x 3)萃取。将合并的有机层真空蒸发,并将残余物通过硅胶色谱法(MeOH:DCM=1:20)纯化,得到呈黄色固体的6-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(400mg, 77%)。ESI-MS[M+H]⁺:325.1。

[0476] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-胺的合成



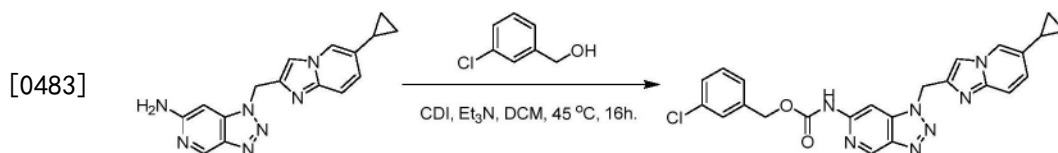
[0478] 向6-氯-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶(400mg, 1.23mmol)、PMBNH₂(342mg, 2.46mmol)和Cs₂CO₃(1.46g, 4.5mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加Pd-PEPPSI-iPent-Cl-邻甲基吡啶(100mg, 0.12mmol)。将反应混合物在N₂和85°C下搅拌16h。添加水(100mL)并将混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:PE/EtOAc=10/1-2/1)纯化,得到呈黄色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(300mg, 56%)。ESI-MS[M+H]⁺:426.2。

[0479] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-胺的合成



[0481] 将1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(300mg, 0.71mmol)在TFA(4mL)中的溶液在室温下搅拌12h。将混合物浓缩,并将残余物用NaHCO₃(饱和水溶液, 50mL)稀释并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(140mg, 65%)。ESI-MS[M+H]⁺:306.2。

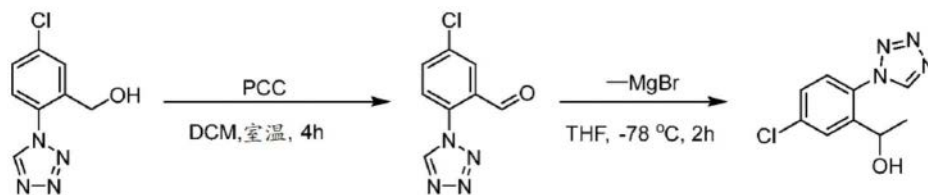
[0482] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯的合成



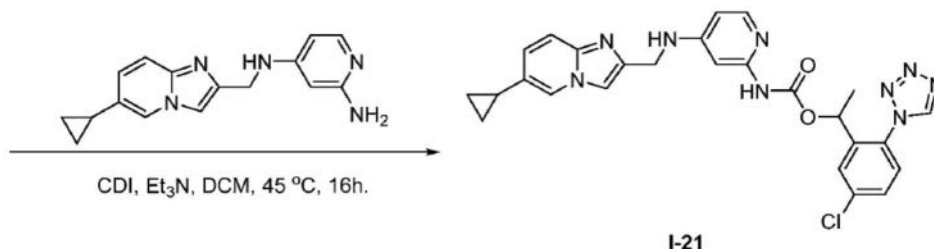
[0484] 将1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(35mg, 0.11mmol)、CDI(37mg, 0.22mmol)和Et₃N(364mg, 3.6mmol)在DCM(2mL)中的混合物在45℃下搅拌16h。添加(3-氯苯基)甲醇(196mg, 1.38mmol), 并再将混合物在45℃下搅拌2h。将反应物用水(30mL)淬灭并用DCM(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(30mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型TLC(洗脱液: DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到呈白色固体的(1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸3-氯苄酯(14.3mg, 28%)。ESI-MS [M+H]⁺: 474.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 6.95 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

[0485] 实施例21

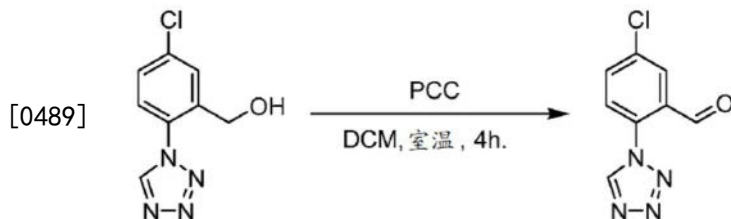
[0486] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)乙酯(I-21)的合成



[0487]

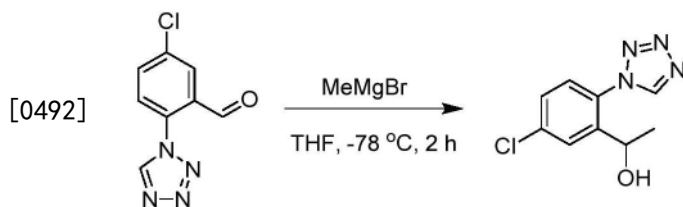


[0488] 5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯甲醛的合成



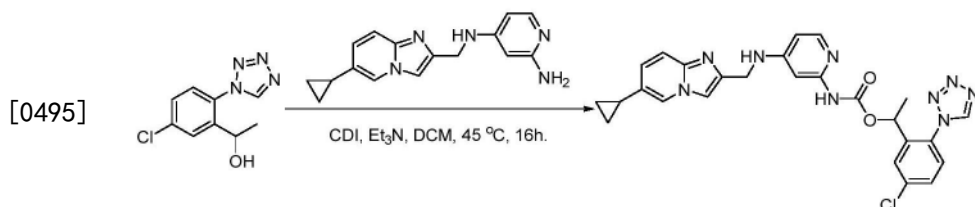
[0490] 在室温下向(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)甲醇(500mg, 2.37mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加PCC(1.023g, 4.75mmol)。将混合物在室温下搅拌4h。将反应物浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=20/1)纯化, 得到呈黄色油状物的5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯甲醛(423mg, 86%)。ESI-MS [M+H]⁺: 209.0。

[0491] 1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)乙-1-醇的合成



[0493] 在 N_2 和 -78°C 下向5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯甲醛(100mg, 0.48mmol)在THF(0.3mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(3M于THF中, 0.32mL, 0.96mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌2h。将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过制备型TLC(洗脱液: DCM/MeOH=20/1)纯化, 得到呈白色固体的1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)乙-1-醇(32mg, 30%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 225.0。

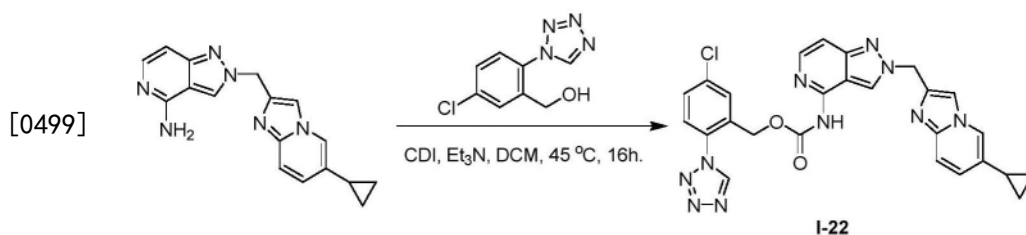
[0494] (4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)乙酯的合成



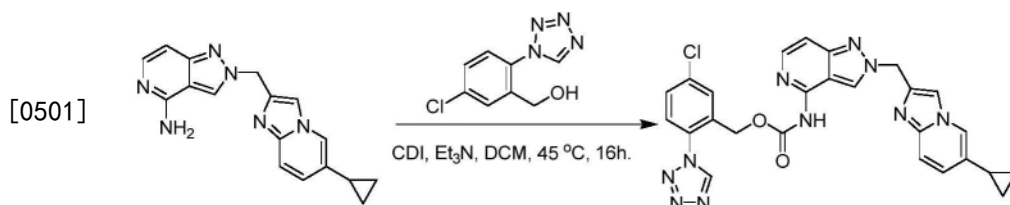
[0496] 在室温下向 N^4 -((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)吡啶-2,4-二胺(20mg, 0.071mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中添加CDI(23mg, 0.142mmol)和 Et_3N (0.05mL, 36mg, 0.355mmol)。将混合物在 45°C 下搅拌2h。接着添加1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)乙-1-醇(32mg, 0.14mmol), 并将反应混合物在 45°C 下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=20/1)纯化, 得到呈白色固体的(4-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸1-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)乙酯(5.9mg, 16%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 530.2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.91 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.10 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.27 (dd, $J=5.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.39 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.43 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92-0.88 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

[0497] 实施例22

[0498] (2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-22)的合成



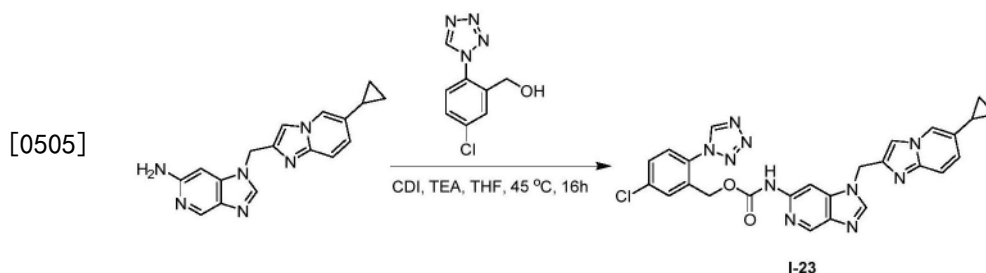
[0500] (2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯的合成



[0502] 将2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(10mg, 0.033mmol)、CDI (16mg, 0.1mmol) 和Et₃N (10mg, 0.1mmol) 在DCM(2mL) 中的混合物在45℃下搅拌16h。添加(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)甲醇(35mg, 0.17mmol)。再将混合物在45℃下搅拌2h。将反应物用水(30mL)淬灭并用DCM(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的(2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(1.6mg, 9%)。ESI-MS [M+H]⁺: 541.1。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91-7.73 (m, 5H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.30-6.99 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

[0503] 实施例23

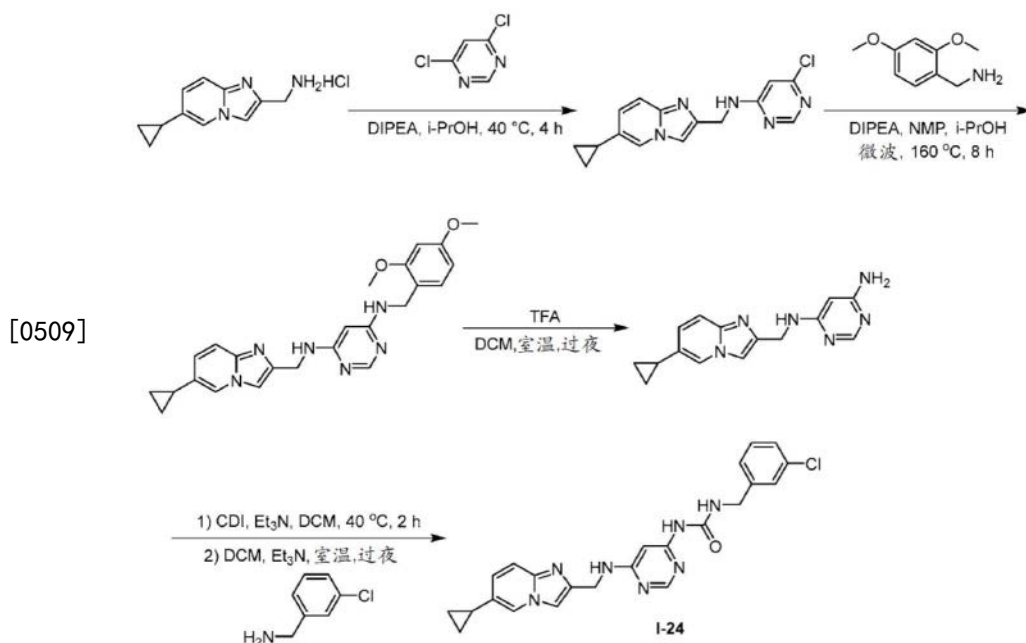
[0504] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(I-23)的合成



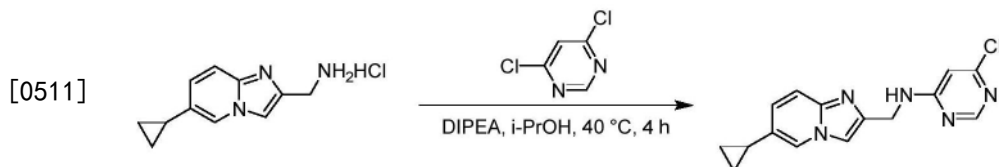
[0506] (1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯的合成。将1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(49mg, 0.16mmol)、CDI (162mg, 1mmol) 和TEA (101mg, 1mmol) 在THF(5mL) 中的混合物在45℃下搅拌16h。添加(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)甲醇(210mg, 1mmol), 并再将混合物在45℃下搅拌2h。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的(1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氨基甲酸5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄酯(10mg, 12%)。ESI-MS [M+H]⁺: 541.2。1H NMR (400MHz, DMSO) δ=10.30 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.73 (s, 3H), 7.36 (d, J=9.4, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H)。

[0507] 实施例24

[0508] 1-(3-氯苄基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(I-24)的合成

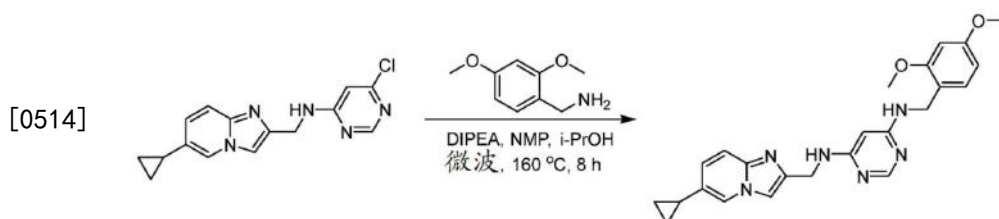


[0510] 6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成



[0512] 向(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(4.6g, 21mmol)和4,6-二氯嘧啶(4.6g, 31mmol)在iPrOH(48mL)中的溶液中添加DIPEA(8.0g, 62mmol)。将混合物在40℃下搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱(以0%-5% MeOH/DCM洗脱)纯化,得到呈淡色固体的6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(4.2g, 67%)。ESI-MS[M+H]⁺: 300.2。

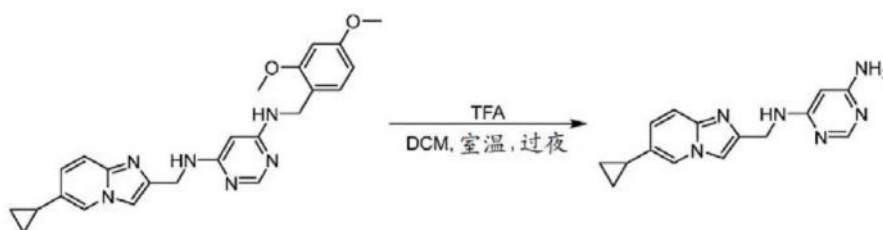
[0513] N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N6-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4,6-二胺的合成



[0515] 将6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(1.4g, 4.7mmol)、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺(1.2g, 7.2mmol)和DIPEA(1.8g, 14mmol)在i-PrOH(5.0mL)和1-甲基吡咯烷-2-酮(5.0mL)中的溶液在密封管中搅拌。在用N₂脱气1min后,将所得混合物在微波反应器中于160℃下辐照8h。接着将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈黄色固体的N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N6-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4,6-二胺(0.79g, 39%)。ESI-MS[M+H]⁺: 431.2。

[0516] N⁴-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺的合成

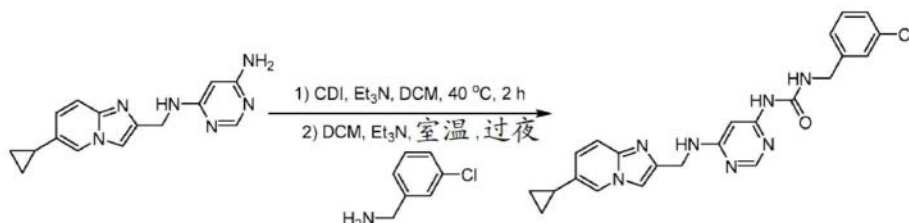
[0517]



[0518] 向 N^4 -((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N6-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4,6-二胺(0.79g, 1.8mmol)在DCM(40mL)中的混合物中添加TFA(8.2mL, 0.11mol)。在室温下搅拌过夜后,将所得混合物真空浓缩,得到粗物质。添加 NH_3 (7.0N于MeOH中)以将pH调节至12。将所得混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法以0%-10% MeOH/DCM洗脱来纯化,得到呈淡色固体的 N^4 -((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺(0.35g, 70%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 281.1。

[0519] 1-(3-氯苄基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲的合成

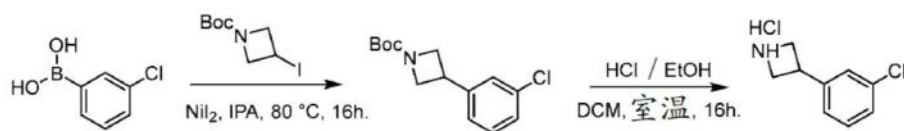
[0520]



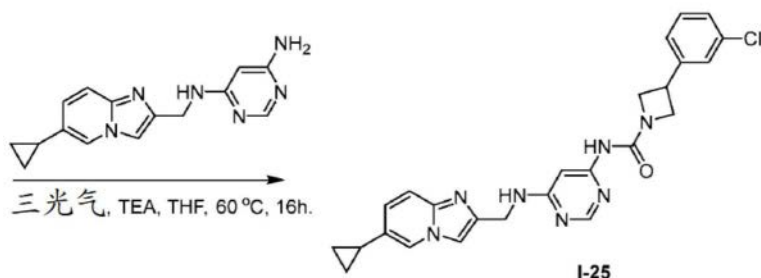
[0521] 在氮气下向 N^4 -((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺(0.10g, 0.36mmol)和CDI(0.29g, 1.8mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液中添加 Et_3N (0.36g, 3.6mmol)。在40℃下搅拌2h后,添加(3-氯苄基)甲胺(0.25g, 1.8mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈淡色固体的1-(3-氯苄基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(11mg, 6.8%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 448.1, ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.13(s, 1H), 8.28-8.21(m, 2H), 8.13(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.34-7.24(m, 5H), 6.95(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 6.57(s, 1H), 4.53(d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 4.35(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.93-1.87(m, 1H), 0.92-0.88(m, 2H), 0.67-0.63(m, 2H)。

[0522] 实施例25

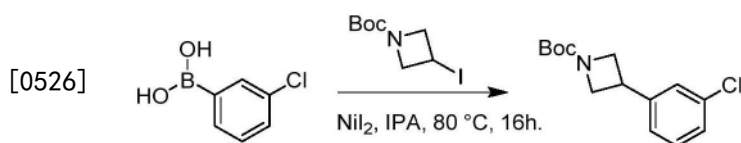
[0523] 3-(3-氯苄基)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(I-25)的合成



[0524]

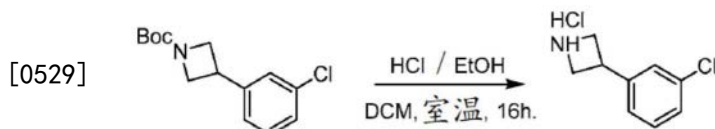


[0525] 3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成



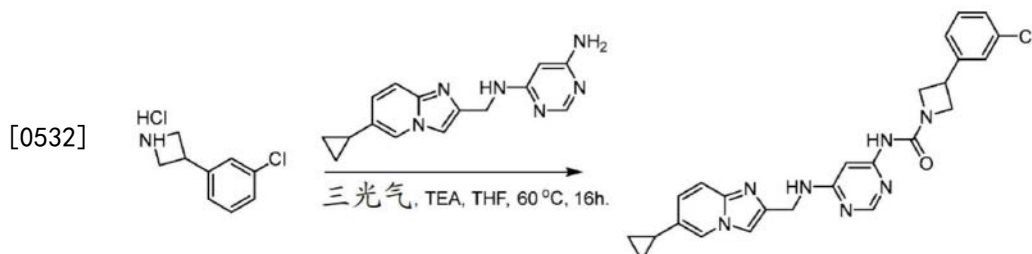
[0527] 向3-氯苯基)硼酸(936mg, 6.0mmol)和3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.7g, 6.0mmol)在IPA(20mL)中的溶液中添加 NiI_2 (373mg, 1.2mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h。将反应物用水(50mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到呈浅黄色固体的3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(360mg),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:268.1。

[0528] 3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷的合成



[0530] 向3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(360mg)在DCM(10mL)中的溶液中添加HCl(于EtOH中的2.0M溶液,2mL)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应物真空浓缩,得到呈白色固体的3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷(为盐酸盐)(250mg),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:168.2

[0531] 3-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺的合成

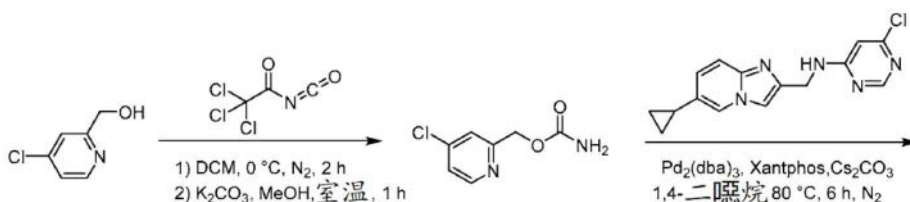


[0533] 向3-(3-氯苯基)氮杂环丁烷盐酸盐(50mg,粗物质)、 N^4 -(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺(50mg, 0.18mmol)和TEA(55mg, 0.54mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加三光气(35mg, 0.12mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16h。在冷却至25℃

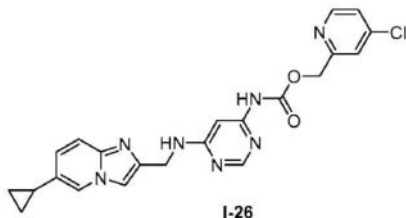
后,添加水(50mL),并将混合物用EtOAc(30mL X 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈白色固体的3-(3-氯苯基)-N-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(15mg,收率:18%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:474.2。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.42(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42-7.18(t, J=16.2Hz, 5H), 6.36(s, 1H), 4.94(s, 2H), 4.20(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.05-1.94(m, 1H), 0.99-0.93(m, 2H), 0.75-0.65(m, 2H)。

[0534] 实施例26

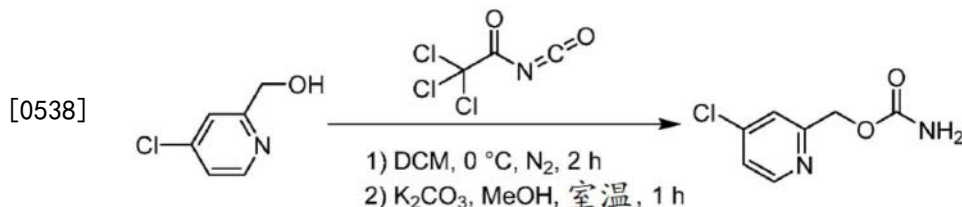
[0535] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(I-26)的合成



[0536]

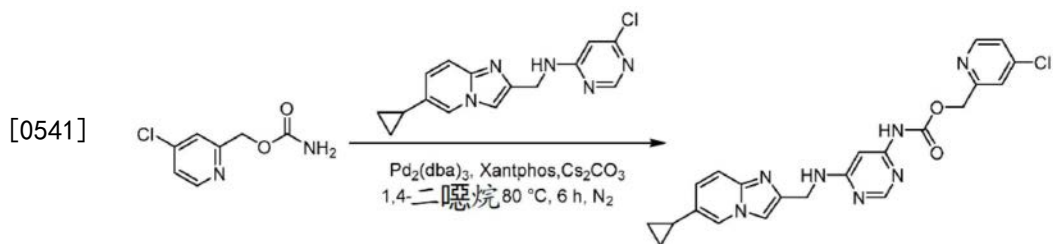


[0537] 氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯的合成



[0539] 在0℃下向(4-氯吡啶-2-基)甲醇(0.5g, 3.5mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加2,2,2-三氯乙酰异氰酸酯(0.79g, 4.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。接着将其真空浓缩,并将残余物再溶解于MeOH(10mL)中。添加 K_2CO_3 (1.4g, 10.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:EtOAc/PE=0%-50%)纯化,得到呈白色固体的氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯(0.46g,收率71%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:187.1。

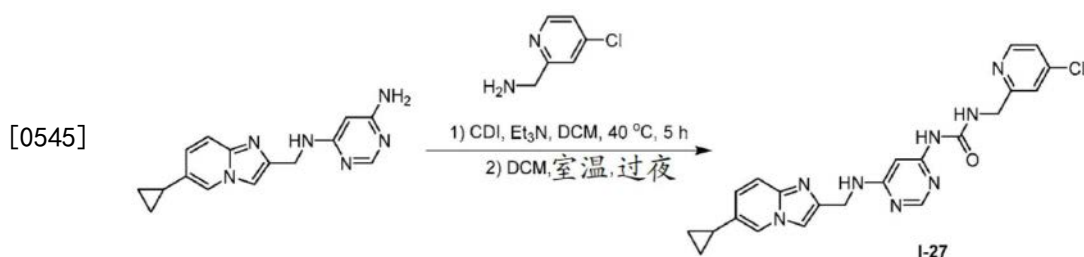
[0540] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯的合成



[0542] 将氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(75mg, 0.40mmol)、6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(0.10g, 0.33mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg, 0.050mmol)、Xantphos(29mg, 0.050mmol)和 Cs_2CO_3 (0.14g, 1.0mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在 N_2 和80℃下搅拌6h。在冷却至室温后,将混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=8/1)纯化,得到呈淡黄色固体的(6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(4.3mg, 收率2.4%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.2, ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (dd, $J=5.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (dd, $J=9.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H)。

[0543] 实施例27

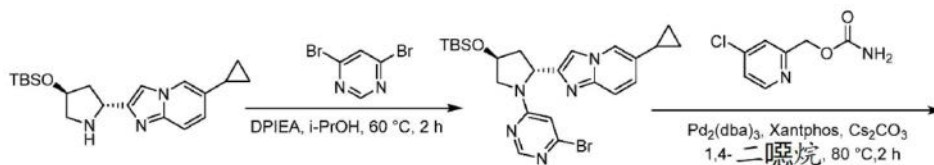
[0544] 1-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-3-(6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脒(I-27)的合成



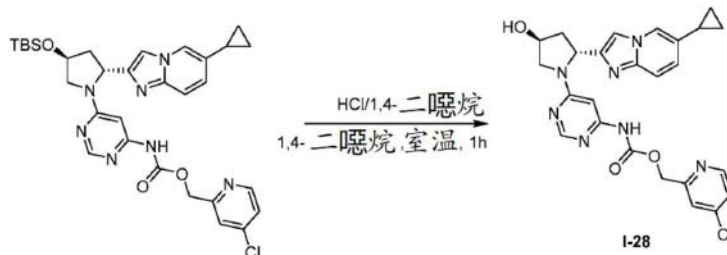
[0546] 1-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-3-(6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脒的合成. 向 N^4 -((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺(50mg, 0.18mmol)在DCM(3.0mL)中的溶液中添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(87mg, 0.54mmol)和 Et_3N (0.11g, 1.1mmol)。在40℃下搅拌5h后,添加(4-氯吡啶-2-基)甲胺(76mg, 0.53mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的1-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-3-(6-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脒(4.2mg, 5.2%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.22 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.95 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.93-0.84 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H)。

[0547] 实施例28

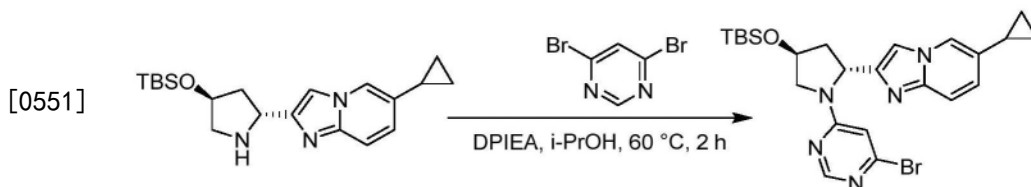
[0548] (6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(I-28)的合成



[0549]



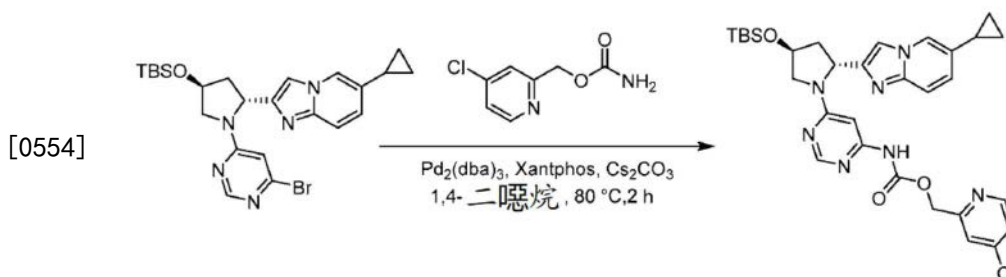
[0550] 2-((2R,4S)-1-(6-溴嘧啶-4-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



[0551]

[0552] 向2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(714mg,2mmol)和4,6-二溴嘧啶(569mg,2.4mmol)在iPrOH(10mL)中的溶液中添加DIPEA(775mg,6mmol)。将混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化法(以0%-5% MeOH/DCM洗脱)纯化,得到呈黄色固体的2-((2R,4S)-1-(6-溴嘧啶-4-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(617mg,60%)。ESI-MS[M+H]⁺:515.2。

[0553] (6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯的合成

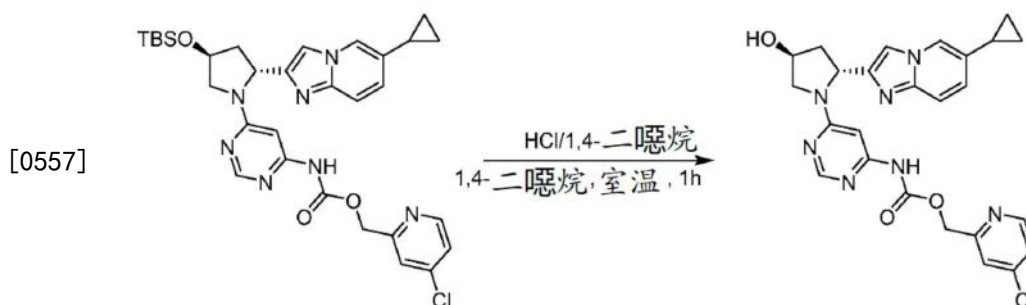


[0554]

[0555] 向2-((2R,4S)-1-(6-溴嘧啶-4-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(0.15g,0.29mmol)、氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(65mg,0.35mmol)和Cs₂CO₃(0.28g,0.86mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)中的溶液中添加Pd₂(dba)₃(26mg,0.028mmol)和Xantphos(16mg,0.028mmol)。将反应混合物在氮气和80℃下搅拌2h。将反应混合物通过Celite®过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1,20mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法以20%-100% EA/PE洗脱来纯化,得到呈黄色固体的(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-

2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(80mg, 44%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 620.2。

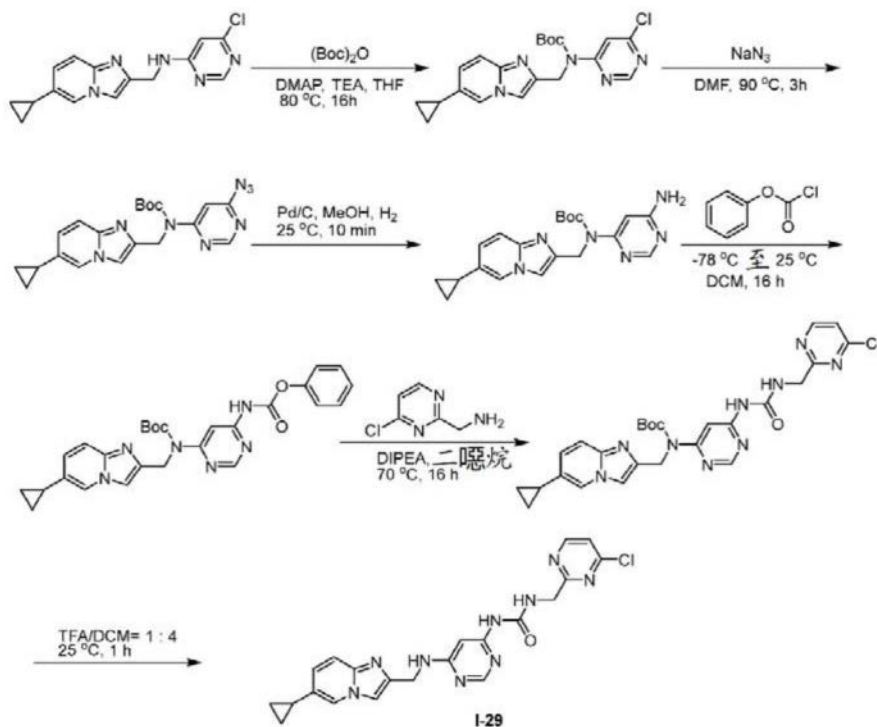
[0556] (6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯的合成



[0558] 在室温下向(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(0.25g, 0.40mmol)在1,4-二噁烷(1.0mL)中的混合物中添加HCl(1.0mL, 4N于1,4-二噁烷中)。在室温下搅拌1h后,将所得混合物真空浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到呈淡色固体的(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯(30mg, 收率:15%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 506.1, ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.45(d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.24-8.10(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.08(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 5.21(s, 3H), 4.61-4.57(m, 1H), 3.99-3.95(m, 2H), 2.46-2.36(m, 2H), 1.95-1.88(m, 1H), 0.98-0.94(m, 2H), 0.71-0.67(m, 2H)。

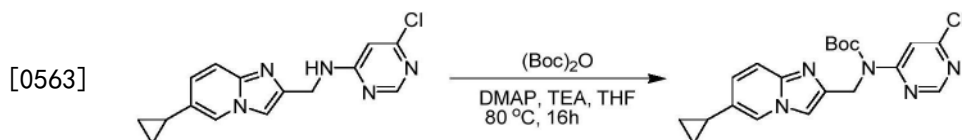
[0559] 实施例29

[0560] 1-((4-氯嘧啶-2-基)甲基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脒(I-29)的合成



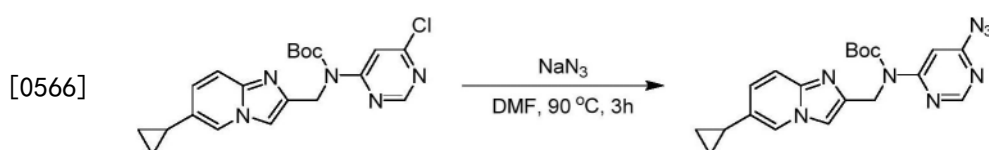
[0562] (6-氯嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的

合成



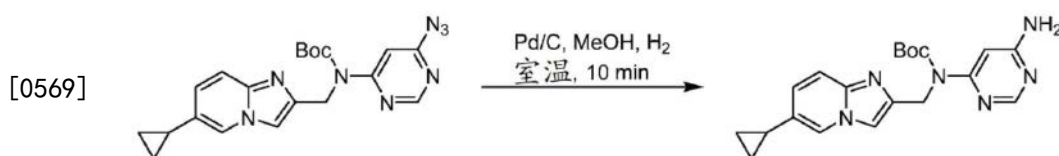
[0564] 将6-氯-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(1g, 3.36mmol)、(Boc)₂O(870mg, 4mmol)、DMAP(81mg, 0.66mmol)和TEA(1.01g, 10mmol)在THF(30mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的产物(1g, 74.4%收率)。ESI-MS[M+H]⁺: 400.3。

[0565] (6-叠氮基嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0567] 将(6-氯嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(800mg, 2.0mmol)和NaN₃(390mg, 6.0mmol)在DMF(30mL)中的混合物在90℃下搅拌3h。将混合物用H₂O(60mL)稀释,接着用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着浓缩,得到粗产物(700mg, 粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 407.2。

[0568] (6-氨基嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0570] 将(6-叠氮基嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(700mg, 粗物质)和Pd/C(100mg, 10%)在MeOH(10mL)中的混合物在H₂和室温下搅拌10min。将混合物过滤并真空浓缩,得到呈白色固体的粗产物(600mg, 粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 381.2。

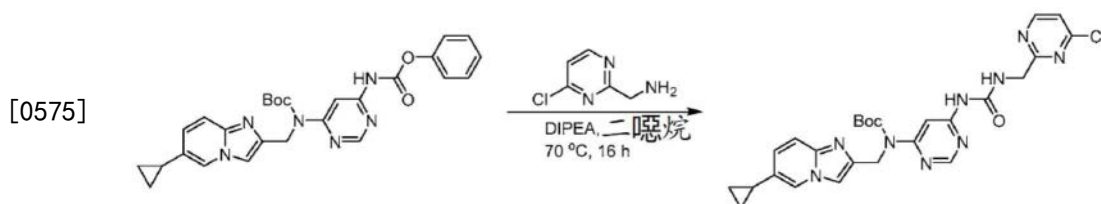
[0571] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-((苯氧基羰基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0573] 在-78℃下向(6-氨基嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 粗物质)和DIPEA(170mg, 1.31mmol)在DCM(10mL)中的混合物中添加氯甲酸苄酯(82mg, 0.525mol)。使混合物升温至室温并搅拌16h。将混合物真空浓缩,得到粗

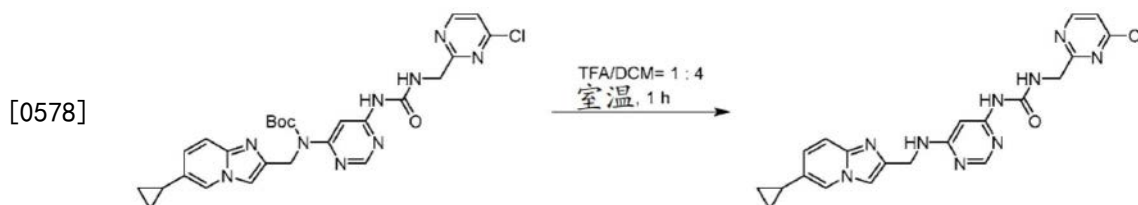
残余物,将其通过制备型TLC(PE:EtOAc=1:1)纯化,得到呈白色固体的产物(100mg,60%,3步)。

[0574] (6-(3-((4-氯嘧啶-2-基)甲基)ureido)嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0576] 向((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-((苯氧基羰基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.1mmol)和DIPEA(28.7mg,0.77mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中添加(4-氯嘧啶-2-基)甲胺(28.7mg,0.2mmol)。将混合物在70℃下搅拌16h。将混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的产物(30mg,54.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:550.2。

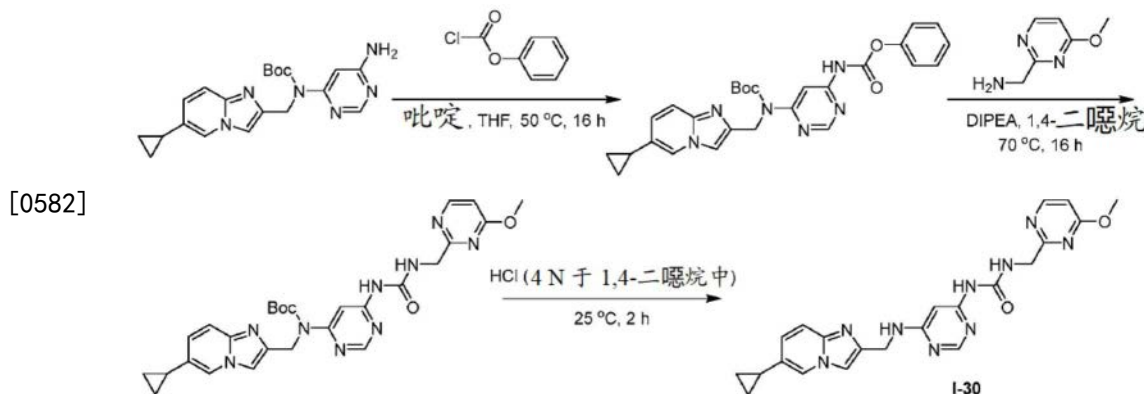
[0577] 1-((4-氯嘧啶-2-基)甲基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲的合成



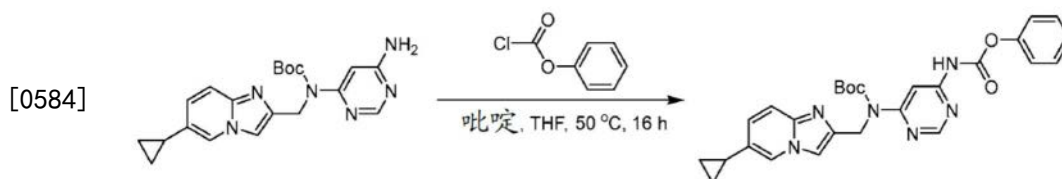
[0579] 向(6-(3-((4-氯嘧啶-2-基)甲基)脲基)嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.045mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h,接着真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的产物(12.3mg,60%收率)。ESI-MS[M+H]⁺:450.1。1H NMR(400MHz,DMSO) δ9.45-9.39(m,1H),8.77(d,J=5.4Hz,1H),8.64(s,1H),8.21(s,2H),7.99(s,2H),7.79-7.73(m,1H),7.64-7.62(m,2H),6.73(s,1H),4.71(s,2H),4.56(d,J=5.7Hz,2H),2.13-2.02(m,1H),1.09-0.97(m,2H),0.81-0.72(m,2H)。

[0580] 实施例30

[0581] 1-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)脲(I-30)的合成

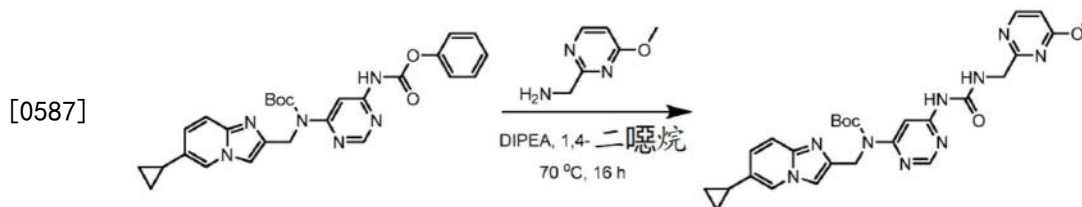


[0583] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-((苯氧基羰基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



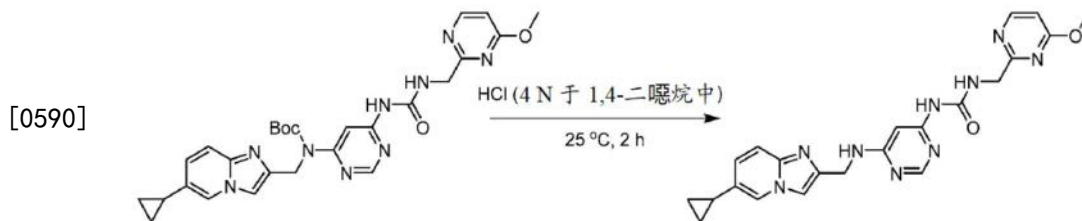
[0585] 将(6-氨基嘧啶-4-基)((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.05mmol)、氯甲酸苯酯(15mg, 0.10mmol)和吡啶(20mg, 0.25mmol)在THF(10mL)中的混合物在50℃下搅拌16h。将混合物真空浓缩,得到呈无色油状物的粗物质((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-((苯氧基羰基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 粗物质),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS[M+H]⁺:501.2

[0586] ((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-(3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)脒基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0588] 向((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-((苯氧基羰基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,来自上一步骤的粗物质)在1,4-二噁烷(4.0mL)中的溶液中添加(4-甲氧基嘧啶-2-基)甲胺(14mg, 0.10mmol)和DIPEA(0.13g, 1.0mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)中的溶液。在70℃下搅拌16小时后,将所得混合物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-(3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)脒基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 37%, 2步)。ESI-MS[M+H]⁺:546.2。

[0589] 1-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)脒的合成

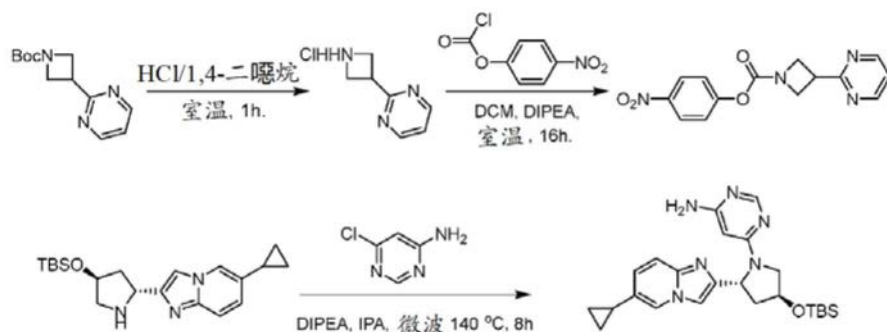


[0591] 在0℃下向((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)(6-(3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)脒基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg, 0.018mmol)在1,4-二噁烷(4.0mL)中的混合物中添加HCl(1.0mL, 4N于1,4-二噁烷中)。在25℃下搅拌2h后,将所得混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈白色固体的1-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)-3-((4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基)脒(1.3mg, 收率:16%)。ESI-MS[M+H]⁺:446.2。1H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.30(s, 1H), 8.46(d, J=5.8Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.75-7.66(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.35(d, J

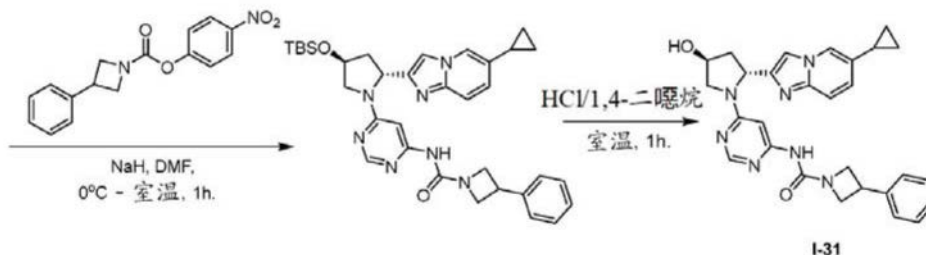
=9.3Hz, 1H), 6.94 (dd, J=9.3, 1.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 2H), 4.45 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)。

[0592] 实施例31

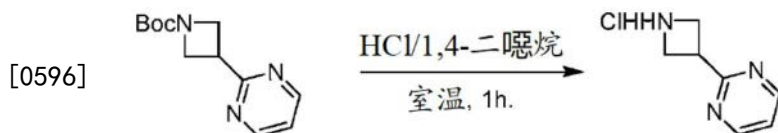
[0593] N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(I-31)的合成



[0594]

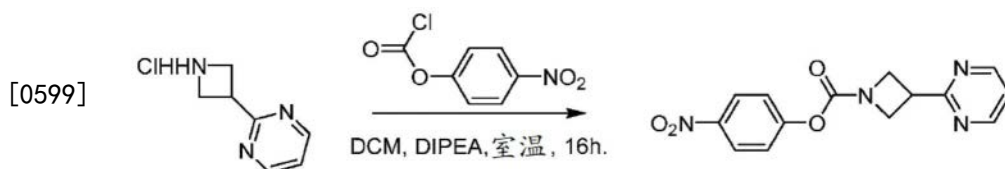


[0595] 2-(氮杂环丁烷-3-基)嘧啶盐酸盐的合成



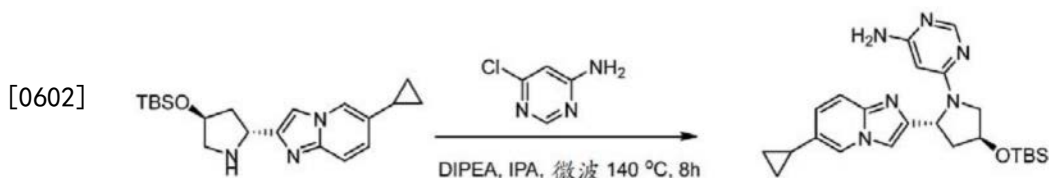
[0597] 将3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(300mg, 1.28mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液, 3mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩, 得到呈白色固体的2-(氮杂环丁烷-3-基)嘧啶盐酸盐(150mg, 粗物质)。ESI-MS[M+H]⁺: 136.2。

[0598] 3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯的合成



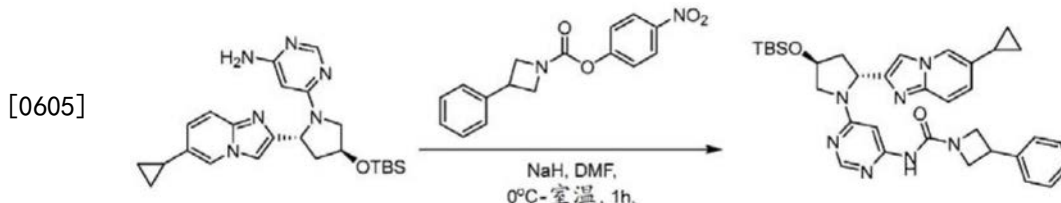
[0600] 将2-(氮杂环丁烷-3-基)嘧啶盐酸盐(150mg, 粗物质)、氯甲酸4-硝基苯酯(177mg, 0.88mmol)和DIPEA(568mg, 4.4mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将反应物真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型TLC(洗脱液: DCM/MeOH=50/1)纯化, 得到呈无色油状物的3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯(200mg, 76%)。ESI-MS[M+H]⁺: 301.2。

[0601] 6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-胺的合成



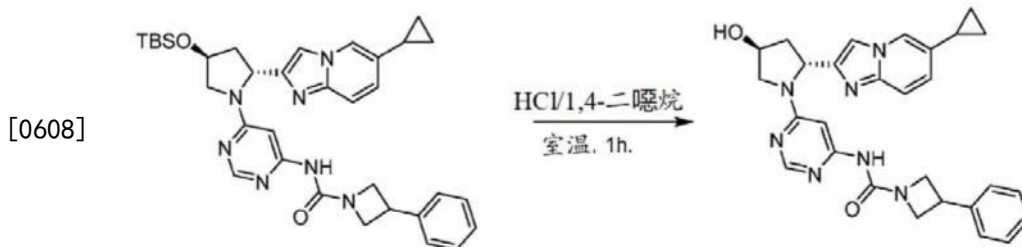
[0603] 将2-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(200mg,0.56mmol)、6-氯嘧啶-4-胺(72mg,0.56mmol)和DIPEA(361mg,2.8mmol)在*i*-PrOH(5mL)中的混合物在密封管中搅拌。在用N₂脱气1min后,将反应物在微波反应器中于140℃下辐照8h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=10/1)纯化,得到呈黄色固体的6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-胺(160mg,63%)。ESI-MS[M+H]⁺:451.2。

[0604] N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺的合成



[0606] 在0℃下向6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-胺(45mg,0.1mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中添加NaH(12mg,于矿物油中的60%分散液,0.3mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h,添加3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯(30mg,0.1mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液,并且再将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(20mg,33%)。ESI-MS[M+H]⁺:610.2。

[0607] N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺的合成

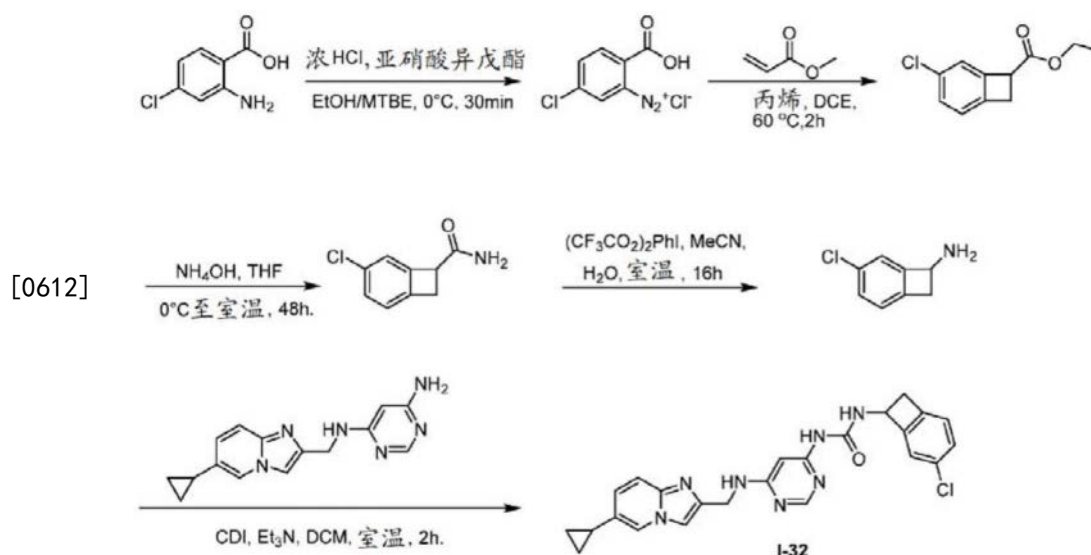


[0609] 将N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(20mg,0.033mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液,2mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪

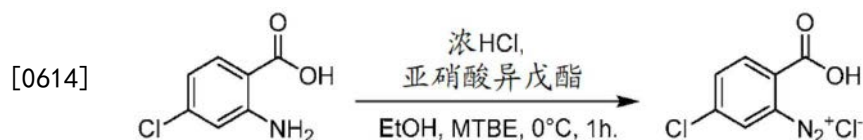
唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-苯基氮杂环丁烷-1-甲酰胺 (5mg, 31%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 496.2。1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 3H), 3.84-3.78 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 1H), 1.02-0.86 (m, 2H), 0.79-0.56 (m, 2H)。

[0610] 实施例32

[0611] 1-(4-氯双环[4.2.0]辛-1(6), 2,4-三烯-7-基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(I-32)的合成

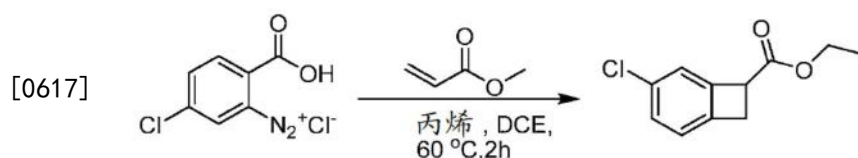


[0613] 2-羧基-5-氯苯氯化重氮的合成



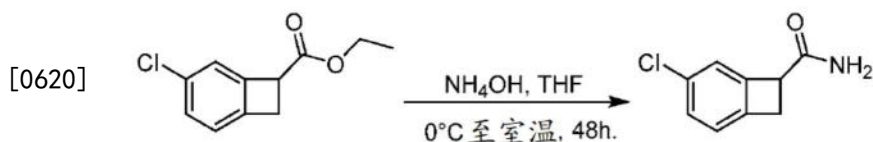
[0615] 在0℃下向2-氨基-4-氯苯甲酸(5.0g, 29.3mmol)在EtOH(50mL)和MTBE(50mL)中的混合物中添加浓HCl(20mL)。接着在0℃下添加亚硝酸异戊酯(3.4g, 29.3mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。使反应物升温至室温并过滤。将沉淀物真空干燥,得到呈白色固体的产物2-羧基-5-氯苯氯化重氮(4.0g, 63%)。

[0616] 4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲酸乙酯的合成



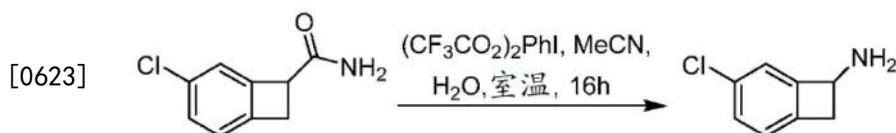
[0618] 将4-氯-2-(氯二氮烯基)苯甲酸(4.0g, 18.3mmol)、丙烯酸甲酯(7.9g, 91.5mmol)和丙烯(3.8g, 91.5mmol)在1,2-二氯乙烷(50.0mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。将反应物真空浓缩,得到粗产物,将其通过柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=15/1)纯化,得到呈无色油状物的4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲酸乙酯(1.1g, 28%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 211.2。

[0619] 4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲酰胺的合成



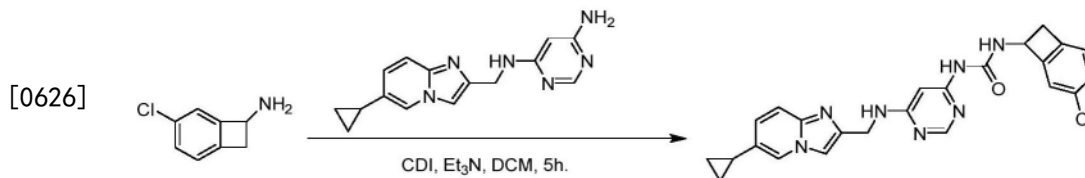
[0621] 在0℃下向4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲酸乙酯(1.0g, 4.76mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加NH₄OH(20mL)。将反应混合物在室温下搅拌48h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到呈黄色固体的4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲酰胺(700mg,粗物质),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:182.2。

[0622] 4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-胺的合成



[0624] 在0℃下向4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-甲酰胺(350mg,粗物质)在MeCN/H₂O(10mL/5mL)中的混合物中添加(CF₃CO₂)₂PhI(1.63g, 3.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色油状物的4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-胺(100mg, 27%)。ESI-MS[M+H]⁺:154.2。

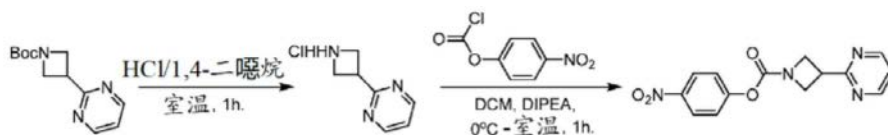
[0625] 1-(4-氯双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲的合成



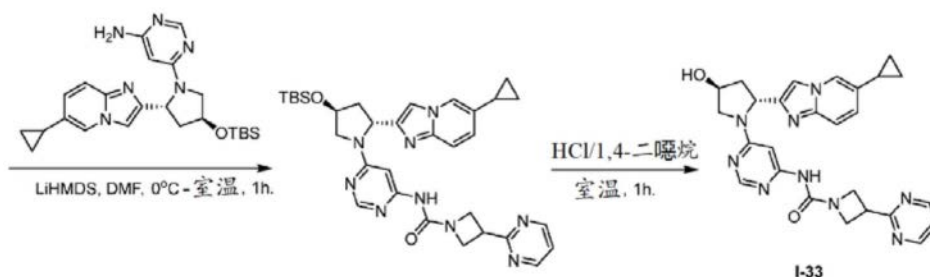
[0627] 将4-氯双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-7-胺(31mg, 0.2mmol)、N⁴-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺(56mg, 0.2mmol)和CDI(65mg, 0.4mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌5h。将反应物用水(20mL)淬灭并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的1-(4-氯双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-7-基)-3-(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)脲(5mg, 5%)。ESI-MS[M+H]⁺:460.2。1H NMR(400MHz, DMSO) δ9.01(s, 1H), 8.42-8.30(m, 2H), 8.12-8.10(m, 1H), 7.75(s, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.38-7.20(m, 3H), 6.97-6.94(m, 1H), 6.62(s, 1H), 5.25-5.20(m, 1H), 4.53(s, 2H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.02-2.95(m, 1H), 1.94-1.87(m, 1H), 0.93-0.88(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

[0628] 实施例33

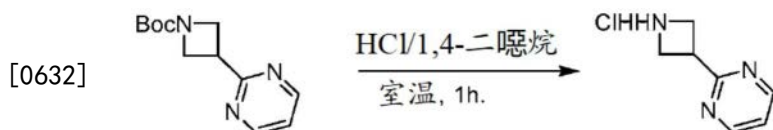
[0629] N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(I-33)的合成



[0630]



[0631] 2-(氮杂环丁烷-3-基)嘧啶盐酸盐的合成



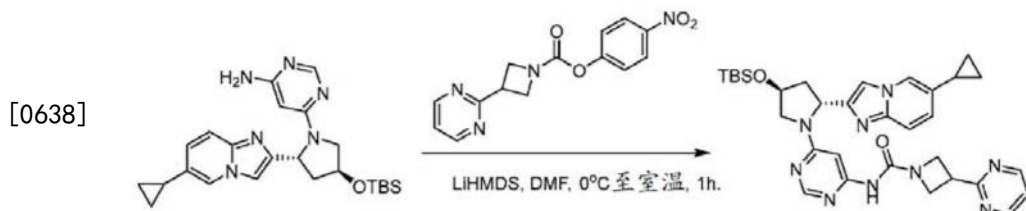
[0633] 将3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(300mg, 1.28mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液, 5mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩, 得到呈黄色固体的2-(氮杂环丁烷-3-基)嘧啶(为盐酸盐)(200mg, 粗物质)。ESI-MS $[M+H]^+$: 136.2。

[0634] 3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯的合成



[0636] 在0°C下向2-(氮杂环丁烷-3-基)嘧啶盐酸盐(200mg, 粗物质)和DIPEA(453mg, 3.51mmol)在DCM(10.0mL)中的混合物中添加氯甲酸4-硝基苯酯(353mg, 1.76mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应物用水(20mL)淬灭并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗物质, 将其通过硅胶柱色谱法(洗脱液: DCM/MeOH=50/1)纯化, 得到呈黄色固体的3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯(200mg, 52%, 2步)。ESI-MS $[M+H]^+$: 301.2。

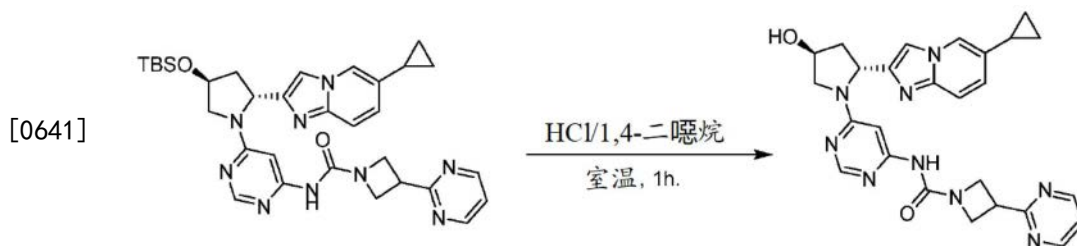
[0637] N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺的合成



[0639] 在0°C下向6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-胺(45mg, 0.1mmol)在无水DMF(2.0mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M于THF中, 0.3mL)。将所得混合物在0°C下搅拌0.5h。接着添加3-(嘧啶-2-

基)氮杂环丁烷-1-甲酸4-硝基苯酯(30mg, 0.1mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液并且再在室温下搅拌1h。将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型TLC(洗脱液:DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色固体的N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(30mg, 49%)。ESI-MS[M+H]⁺:612.2。

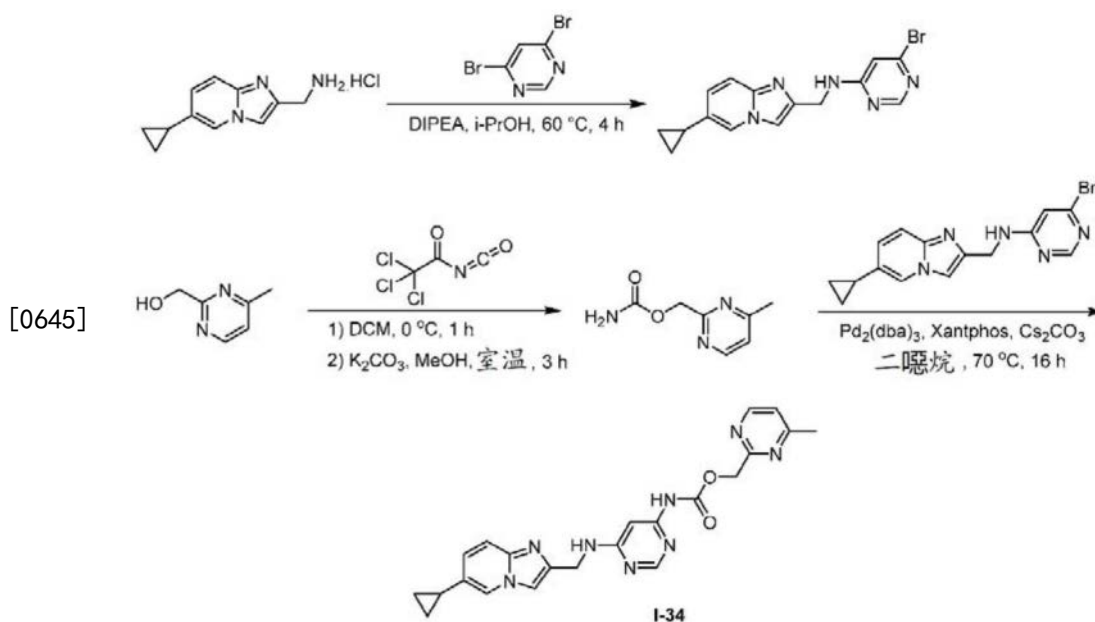
[0640] N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺的合成



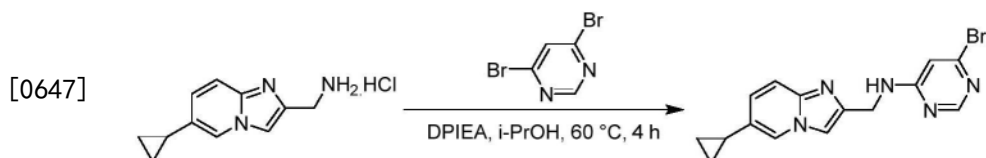
[0642] 将N-(6-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(30mg, 0.05mmol)在HCl(于1,4-二噁烷中的4M溶液, 2mL)中的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的N-(6-((2R,4S)-2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-4-羟基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)-3-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺(12mg, 48%)。ESI-MS[M+H]⁺:498.2。1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.77(d, J=4.9Hz, 2H), 8.13(s, 2H), 7.62(s, 1H), 7.37-7.33(m, 2H), 7.17-6.96(m, 2H), 5.16(s, 1H), 4.59-4.56(m, 1H), 4.54-4.21(m, 4H), 4.20-3.84(m, 3H), 2.44-2.43(m, 2H), 1.99-1.83(m, 1H), 1.05-0.83(m, 2H), 0.78-0.51(m, 2H)。

[0643] 实施例34

[0644] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯(I-34)的合成

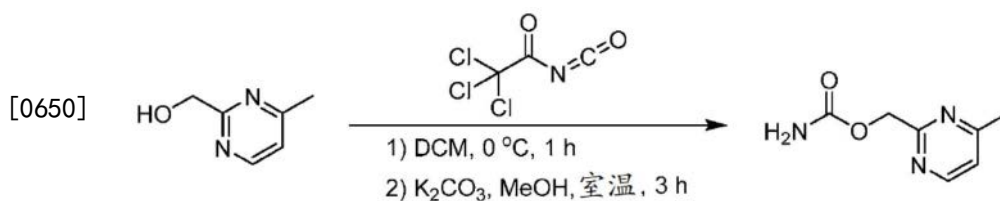


[0646] 6-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺的合成



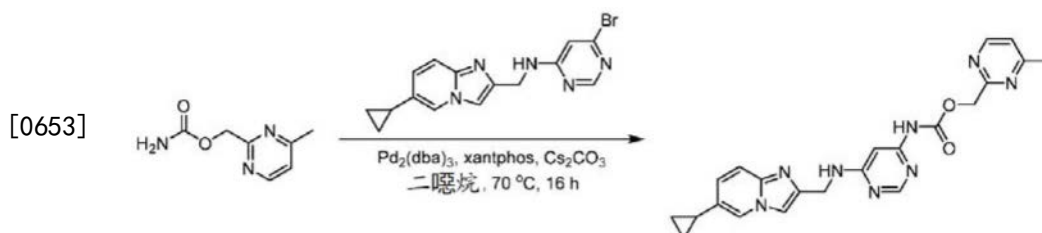
[0648] 向(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(446mg, 2mmol)和4,6-二溴嘧啶(569mg, 2.4mmol)在iPrOH(10mL)中的溶液中添加DIPEA(775mg, 6mmol)。将混合物在60℃下搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过硅胶柱(以0%-5% MeOH/DCM洗脱)纯化,得到呈黄色固体的6-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(475mg, 69%)。ESI-MS[M+H]⁺: 345.2。

[0649] 氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯的合成



[0651] 在0℃下向(4-甲基嘧啶-2-基)甲醇(500mg, 4mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加2,2,2-三氯乙酰异氰酸酯(1.5g, 8mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。接着将混合物真空浓缩,接着再溶解于MeOH(15mL)中。添加K₂CO₃(1.67g, 12mmol),并将混合物在室温下搅拌3h。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,接着真空浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,得到呈白色固体的氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯(150mg, 22.5%收率)。ESI-MS[M+H]⁺: 168.1。

[0652] (6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯的合成



[0654] 将氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯(100mg, 0.60mmol)、6-溴-N-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)嘧啶-4-胺(162mg, 0.47mmol)、Pd₂(dba)₃(110mg, 0.12mmol)、Xantphos(139mg, 0.24mmol)和Cs₂CO₃(587mg, 1.8mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物在N₂和70℃下搅拌16h。在冷却至室温后,将混合物通过Celite[®]过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(10/1, 50mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到粗物质,将其通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的(6-(((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基甲酸(4-甲基嘧啶-2-基)甲酯(29mg, 14%收率)。ESI-MS[M+H]⁺: 431.2, ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ10.27(s, 1H), 8.62(d, J=5.1Hz, 1H), 8.32-8.26(m, 1H), 8.17(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.38-7.29(m, 2H), 6.99-6.91(m, 2H), 5.23(s, 2H), 4.55(s, 2H), 2.45(s, 3H) 1.96-1.85(m,

1H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H)。

[0655] 实施例35

[0656] 示例性化合物对血浆激肽释放酶的抑制活性。

[0657] 在采用荧光肽底物的两种形式的测定中评价化合物对人激活激肽释放酶的抑制作用。在一种测定形式中,试剂的浓度如下:20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM氯化钠、0.1%PEG-400、0.1% Triton X-100、500pM激活激肽释放酶、300uM Pro-Phe-Arg-7-酰胺基-4-甲基香豆素 (PFR-AMC) 底物。在用底物引发反应之前,将酶和抑制剂在室温下预孵育30min。在用底物引发之后,将反应物在室温下孵育10min,并用微孔板读数仪测量来自380nm激发的460nm处的荧光发射。在另一种测定形式中,试剂的浓度如下:20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM氯化钠、0.1% PEG-400、0.1% Triton X-100、5pM激活激肽释放酶、300uM PFR-AMC底物。在用底物引发反应之前,将酶和抑制剂在室温下预孵育30min。在用底物引发之后,将反应物在室温下孵育18h,并用微孔板读数仪测量来自380nm激发的460nm处的荧光发射。

[0658] 表2提供了用500pM激活激肽释放酶的形式测定的结果。对于表2中列出的化合物,根据以下范围报告 EC_{50} 值: $A \leq 5.0nM$; $5.0nM < B \leq 50nM$; $50nM < C \leq 500nM$; $500nM < D \leq 9000nM$; $9000nM < E$ 。

[0659] 表2

[0660]	化合物	初级剂量反应测定: 平均 EC_{50}	化合物	初级剂量反应测定: 平均 EC_{50}
	I-1	B	I-18	E
	I-2	A	I-19	B
	I-3	D	I-20	C
	I-4	C	I-21	A
	I-5	D	I-22	A
	I-6	C	I-23	A
	I-7	B	I-24	D
	I-8	A	I-25	E
	I-9	B	I-26	A
	I-10	A	I-27	C
	I-11	A	I-28	A
	I-12	A	I-29	C
	I-13	A	I-30	D
	I-14	C	I-31	D
	I-15	A	I-32	D
	I-16	C	I-33	C
	I-17	C	I-34	B

[0661] 实施例36

[0662] 纯人和大鼠血浆测定

[0663] 为了分析离体环境中对血浆激肽释放酶的抑制作用,在接触途径激活血浆测定中测量了化合物的效力。在荧光肽底物测定中,将溶解于DMSO中的测试化合物添加到96孔微孔板中的柠檬酸钠收集的人或大鼠血浆中。或者,从口服或静脉内施用化合物的大鼠中收集柠檬酸盐血浆(citrated plasma)。将在PKa缓冲液(20mM Tris-HCl pH 7.5、150mM NaCl、1mM EDTA、0.1% PEG-8000和0.1% Triton X-100)中稀释的10nM人FXIIa (Enzyme

Research Laboratories) 添加到血浆中, 随后添加100 μ M促荧光合成血浆激肽释放酶底物 PFR-AMC (也在PKa缓冲液中稀释)。反应中的最终血浆浓度为78%。在微孔板读数仪中分别通过360nm/480nm的激发/发射波长立即在5分钟的时间内监测荧光。将由此产生的荧光发射的线性增加(反映PFR-AMC底物的PKa蛋白水解)拟合提取蛋白水解速率(随时间变化的荧光单位), 随后将该速率相对于化合物抑制剂浓度作图。将所得图拟合到标准4参数IC50/IC90方程以确定最小/最大值、IC50/90和斜率。所有实验步骤均在室温下执行。表3提供了测定的结果。

[0664] 对于表3中列出的化合物, IC₉₀值根据以下范围报告: $A \leq 2500\text{nM}$; $2500\text{nM} < B \leq 7500\text{nM}$; $7500\text{nM} < C \leq 15000\text{nM}$ 。

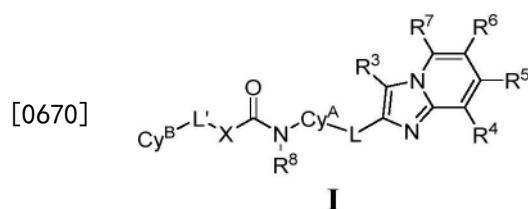
[0665] 表3

化合物	人血浆测定: IC90
I-8	A
I-10	B
I-11	B
I-12	C
I-13	C
I-15	B
I-21	B
I-26	A
I-28	A

[0667] 虽然我们已经描述了本发明的许多实施方案, 但显然可以改变我们的基本实施例以提供利用本发明的化合物和方法的其他实施方案。因此, 应当理解, 本发明的范围由所附权利要求而不是由借助于实施例表示的具体实施方案来限定。

[0668] 示例性枚举实施方案

[0669] 1. 一种式I化合物:



[0671] 或其药学上可接受的盐, 其中

[0672] Cy^A是亚苯基或具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基, 或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基, 其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代;

[0673] 每个R^A独立地选自氧代基、卤素、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族基, 苯基, 3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基, 或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基;

[0674] 每个R独立地是氢或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

[0675] Cy^B选自苯基, 8至10元双环芳基, 具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基, 或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至10元杂芳基, 其中Cy^B被0-5个-R^B基团取代;

[0676] 每个R^B独立地选自氧代基、卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族基, 具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基, 或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[0677] L是任选取代的C₁₋₃烃链, 其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-、-NR^z-、-S-、-SO-或-SO₂-置换; 或者L是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5至6元饱和或部分不饱和亚杂环基(heterocyclene);

[0678] 每个R^z独立地选自氢、-(CH₂)₀₋₃OR、-(CH₂)₀₋₃C(O)OR或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

[0679] X是-O-或-NR^y-;

[0680] R^y是氢或任选取代的C₁₋₆脂族基团;

[0681] L' 是共价键或任选取代的C₁₋₃烃链, 其中L' 的碳可任选地与R^y一起形成3至7元杂环;

[0682] 每个R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地选自氢或-L^C-R^C, 其中

[0683] 每个L^C独立地选自共价键或任选取代的C₁₋₆烃链, 其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;

[0684] 每个R^C独立地选自卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂、Cy^C或选自C₁₋₆脂族基的任选取代的基团;

[0685] 每个Cy^C独立地选自3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基, 具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基, 具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环杂芳基, 具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和稠合双环杂环基, 桥接双环, 或具有1-3个独立地选自氧、氮或硫的杂原子的6至12元饱和或部分不饱和双环螺杂环基, 其中Cy^C被0-4个-L^D-R^D基团取代;

[0686] 每个L^D独立地选自共价键或任选取代的C₁₋₆烃链, 其中1至3个亚甲基单元任选地且独立地被-O-或-NR-置换;

[0687] 每个R^D独立地选自氧代基、卤素、卤代烷基、-CN、-C(O)R、-C(O)₂R、-C(O)N(R)₂、-NO₂、-N(R)₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)₂R、-N(R)S(O)₂R、-OR、-OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)N(R)₂、-S(O)₂N(R)₂或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族基, 苯基, 3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基, 或具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和单环杂环基; 并且

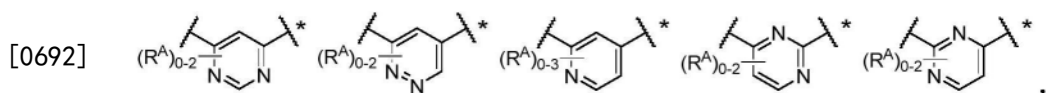
[0688] R⁸选自氢、-OR或任选取代的C₁₋₆脂族基团。

[0689] 2. 如实施方案1所述的化合物, 其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元单环亚杂芳基, 其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

[0690] 3. 如实施方案1或2所述的化合物, 其中Cy^A是具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的

杂原子的6元单环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

[0691] 4.如实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中Cy^A选自由以下组成的组:



[0693] 其中*代表与L的连接点。

[0694] 5.如实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中Cy^A是被0-1个R^A基团取代的吡啶二基。

[0695] 6.如实施方案1-3中任一项所述的化合物,其中Cy^A是被0-1个R^A基团取代的嘧啶二基。

[0696] 7.如实施方案1所述的化合物,其中Cy^A是具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的7至12元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个-R^A基团取代。

[0697] 8.如实施方案7所述的化合物,其中Cy^A是三唑并吡啶二基、咪唑并吡啶二基或三唑并吡嗪二基,其中Cy^A被0-1个-R^A基团取代。

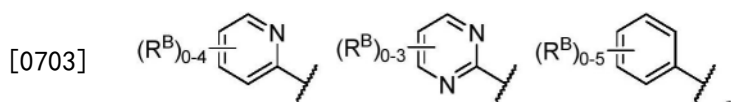
[0698] 9.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自苯基和具有1-3个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5至6元杂芳基,其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

[0699] 10.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B是苯基,其中Cy^B被0-3个-R^B基团取代。

[0700] 11.如实施方案1-9中任一项所述的化合物,其中Cy^B是具有1-3个氮的6元杂芳基,其中Cy^B被0-4个-R^B基团取代。

[0701] 12.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B是被0-2个-R^B基团取代的嘧啶基。在一些实施方案中,Cy^B是被0-2个-R^B基团取代的吡啶基。

[0702] 13.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的组:



[0704] 14.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中每个R^B独立地选自卤素、-OR或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族基或具有1-4个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳基。

[0705] 15.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C₁₋₃烃链,其中1个亚甲基单元任选地被-OR^z-或-NR^z-置换。

[0706] 16.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C₂烃链,其中1个亚甲基单元任选地被-NR^z-或-OR^z-置换。

[0707] 17.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C₂烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^z-或-OR^z-置换。

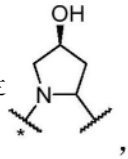
[0708] 18.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C₂烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-NR^z-置换。

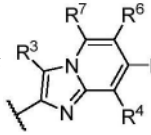
[0709] 19.如实施方案1-17中任一项所述的化合物,其中L是任选取代的C₂烃链,其中连接至Cy^A的亚甲基单元被-OR^z-置换。

[0710] 20.如实施方案18所述的化合物,其中L是*-NHCH₂-,其中*代表与Cy^A的连接点。

[0711] 21. 如实施方案19所述的化合物, 其中L是 $^{*}-OCH_2-$, 其中 * 代表与 Cy^A 的连接点。

[0712] 22. 如实施方案1-14中任一项所述的化合物, 其中L是具有1个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的任选取代的5元饱和或部分不饱和亚杂环基。在一些实施方案中, L是任选取代的吡咯烷二基。

[0713] 23. 如实施方案1-14或22中任一项所述的化合物, 其中L是 , 其中 * 代表与 Cy^A 的连接点。

[0714] 24. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L包含 Cy^A 与  之间的双原子间隔基。

[0715] 25. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中X是 $-O-$ 。

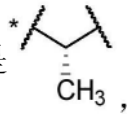
[0716] 26. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中X是 $-NR^y-$ 。

[0717] 27. 如实施方案26所述的化合物, 其中 R^y 是氢。

[0718] 28. 如实施方案26所述的化合物, 其中 R^y 是任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。

[0719] 29. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 L' 是任选取代的 C_{1-3} 烃链。

[0720] 30. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 L' 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

[0721] 31. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 L' 是 , 其中 * 代表与 Cy^B 的连接点。

[0722] 32. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 L' 是任选地被 $-(\text{CH}_2)_{0-4}R^o$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-4}OR^o$ 取代的亚甲基单元, 其中 R^o 是氢或 C_{1-6} 脂族基。

[0723] 33. 如实施方案1-28中任一项所述的化合物, 其中 L' 是 CH_2 。

[0724] 34. 如实施方案1-28中任一项所述的化合物, 其中 L' 的碳可任选地与 R^z 一起形成3至7元杂环。

[0725] 35. 如实施方案34所述的化合物, 其中 L' 的碳与 R^y 一起形成4元杂环。

[0726] 36. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是氢。

[0727] 37. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是氢。

[0728] 38. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^5 是氢。

[0729] 39. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^6 选自氢或 L^c-R^c , 其中 L^c 是共价键, 并且其中 R^c 选自卤素、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 Cy^c 或任选取代的 C_{1-6} 脂族基团。

[0730] 40. 如实施方案37所述的化合物, 其中 Cy^c 是被0-4个 L^D-R^D 基团取代的3至7元饱和或部分不饱和单环碳环基。

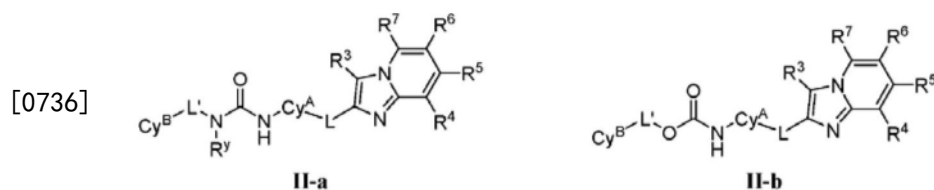
[0731] 41. 如实施方案38所述的化合物, 其中 Cy^c 是被0-4个 L^D-R^D 基团取代的环丙基。

[0732] 42. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^c 是未取代的环丙基。

[0733] 43. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^7 是氢。

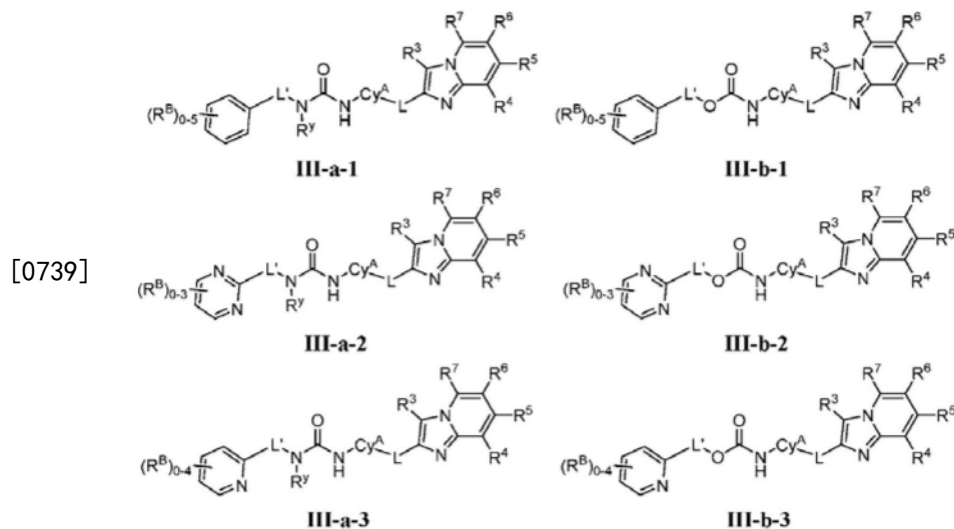
[0734] 44. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^8 是氢。

[0735] 45. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式II-a或II-b:



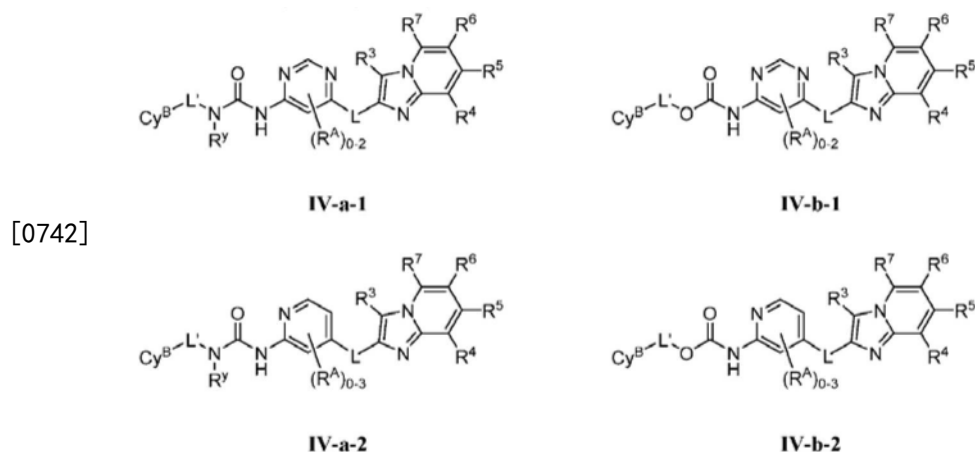
[0737] 或其药学上可接受的盐。

[0738] 46. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式III-a-1、III-b-1、III-a-2、III-b-2、III-a-3或III-b-3:



[0740] 或其药学上可接受的盐。

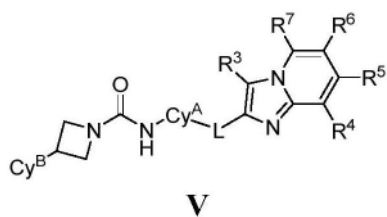
[0741] 47. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式IV-a-1、IV-b-1、IV-a-2或IV-b-2:



[0743] 或其药学上可接受的盐。

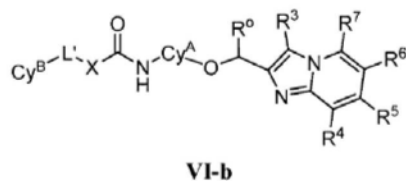
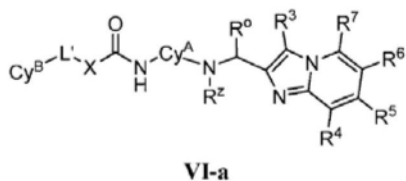
[0744] 48. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式V:

[0745]

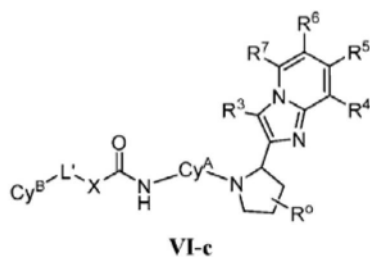


[0746] 或其药学上可接受的盐。

[0747] 49. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式VI-a、VI-b或VI-c:



[0748]



[0749] 或其药学上可接受的盐。

[0750] 50. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自化合物I-1至I-34或其药学上可接受的盐。

[0751] 51. 一种药物组合物,所述药物组合物包含前述实施方案中任一项所述的化合物。

[0752] 52. 包含前述实施方案中任一项所述的化合物的药物组合物,所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[0753] 53. 如实施方案51或52所述的组合物,其中所述组合物适于口服施用。

[0754] 54. 一种使用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物来治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法。

[0755] 55. 如实施方案54所述的方法,其中所述疾病或病症是遗传性血管性水肿。

[0756] 56. 如实施方案54所述的方法,其中所述疾病或病症是糖尿病性黄斑水肿。

[0757] 57. 一种治疗遗传性血管性水肿的方法,所述方法包括向有需要的患者施用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物。

[0758] 58. 一种治疗糖尿病性黄斑水肿的方法,所述方法包括向有需要的患者施用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物。

[0759] 59. 如实施方案55或57中任一项所述的方法,其中施用所述化合物部分或完全抑制遗传性血管性水肿的一种或多种症状、特征和/或病因,延迟其发作,降低其严重程度和/或降低其发病率。

[0760] 60. 如实施方案59所述的方法,其中口服施用所述化合物。