



(10) 授权公告号 CN 113574055 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 23

(21) 申请号 202080009213.4

(22) 申请日 2020.01.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113574055 A

(43) 申请公布日 2021.10.29

(30) 优先权数据
62/794234 2019.01.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.07.14

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/013881 2020.01.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/150473 EN 2020.07.23

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 M·H·塞拉诺-吴 M·钱伯斯
E·哥德史密斯 J·蒂尔尼
K·詹杜 D·克拉克
P·欣奇利夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 张宇腾 李唐

(51) Int.Cl.
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件
EP 2578574 A1, 2013.04.10
WO 2005123686 A1, 2005.12.29

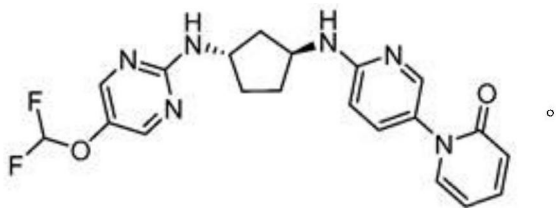
审查员 许洋洋

权利要求书1页 说明书209页
序列表3页

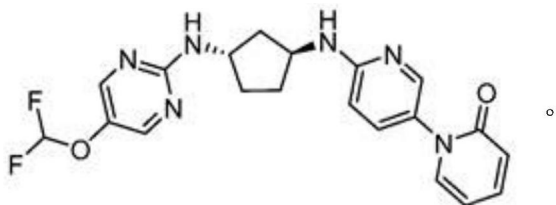
(54) 发明名称
PCSK9抑制剂及其使用方法

(57) 摘要
本发明涉及新颖的杂芳基化合物及其药物制剂。本发明进一步涉及使用本文披露的新颖的杂环化合物治疗或预防心血管疾病的方法,以及治疗脓毒症或脓毒性休克的方法。

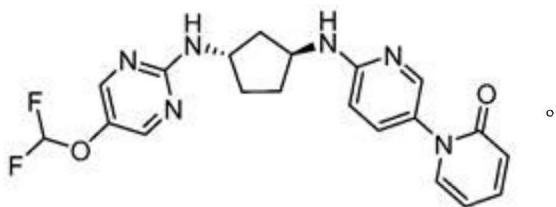
1. 化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为:



2. 权利要求1所述的化合物,其为:



3. 权利要求1所述的化合物,其为以下化合物的药学上可接受的盐:



4. 一种药物组合物,该药物组合物包含根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

PCSK9抑制剂及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2019年1月18日提交的美国申请号62/794,234的优先权权益,将其通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] PCSK9,也称为“蛋白原转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9”,是分泌蛋白原转化酶家族的成员,在胆固醇代谢中起重要作用。PCSK9通过增强LDL受体的降解而不依赖于其催化活性而增加循环LDL胆固醇的水平。分泌的PCSK9与细胞表面的LDL受体(LDLR)的表皮生长因子结构域A(EGFA)结合,并且PCSK9/LDL受体复合物内化成内体/溶酶体隔室。在晚期内体/溶酶体的酸性pH下PCSK9与LDL受体的结合亲和力的增强降低了LDL受体再循环,而针对溶酶体降解靶向LDL受体。遗传联系研究证明,PCSK9中的功能丧失突变与低血浆LDL-C水平和心血管不良事件发生率的降低相关。

[0004] 涉及PCSK9对LDL受体作用的另一种生物途径是脓毒性休克的发作。脓毒性休克是严重的微生物感染(脓毒症)的通常致命的并发症,触发了不受控制的全身炎症反应和随后的器官衰竭。脓毒症起源于含有致病性脂质部分如脂多糖(LPS;革兰氏阴性细菌)的微生物细胞壁。LPS是哺乳动物先天免疫受体[Toll样受体(TLR)]的有效配体,因此在脓毒症炎症反应(脓毒性休克或脓毒症)中表现突出。

[0005] PCSK9通过肝脏的LDL受体降低LPS吸收,使得游离LPS过度刺激身体对导致脓毒症的病原体的免疫应答。因此,抑制PCSK9有益于保持肝脏LDL受体,以实现响应于脓毒症的全身病原体清除和解毒。然而,除了抗生素疗法之外,目前没有有效的脓毒症或脓毒症休克治疗。

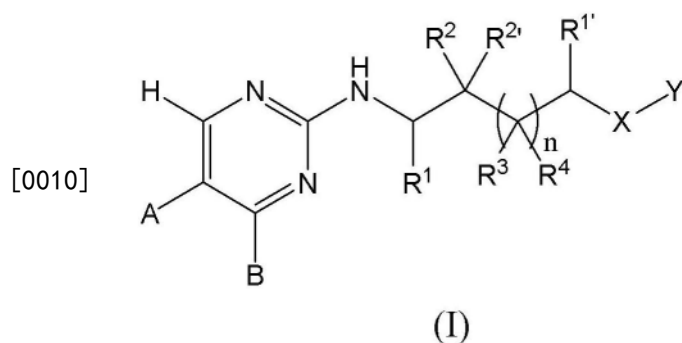
[0006] 对于心血管疾病,几乎不存在抑制PCSK9的选项。他汀类实际上通过增加SREBP-2表达上调了HepG2细胞和人原发性肝细胞中的PCSK9,该SREBP-2是上调LDLR和PCSK9基因的转录因子。由于PCSK9的水平升高减少了细胞表面上的LDL受体的丰度,因此增加的他汀类剂量未能达到成比例的LDL-胆固醇降低效果。

[0007] 选择性地与细胞外PCSK9结合并防止其与LDL受体阿利珠单抗和依伏库单抗相互作用的两种单克隆抗体(mAb)最近获得了FDA认证,可用于降低LDL-C水平。在临床试验中,与安慰剂相比,阿利珠单抗显示LDL水平降低约50%。Elbitar等人,Expert Opin Therapeutic Patents[治疗专利专家评论]201626:1377-1392。服用依伏库单抗的患者显示LDL水平降低约60%-75%。这些药物的效力证明了PCSK9抑制剂作为对患有高胆固醇血症和其他心血管疾病的患者的有效治疗的潜力。然而,两种抗体药物都需要静脉内施用,并且会导致体内过敏反应或其他有害免疫应答。

[0008] 与可能偶然发生的感染不同,心血管疾病往往需要在人的一生中进行管理。因此,易于给药和施用成为患者依从维持药物治疗的关键因素。需要具有可以通过小分子PCSK9抑制剂实现的增加的疗效和更容易施用的PCSK9抑制剂。

发明内容

[0009] 本文披露了具有式 (I) 的化合物



[0011] 其中：

[0012] A选自H、卤基、羟基、烷基、硫代烷基、烯基、烷氧基、酰氧基、氰基、环烷基、-C(O)OR⁶、和-C(O)NR⁶R⁷；

[0013] B选自H、烷基和卤基，或

[0014] A和B与它们所附接的碳原子一起形成5元或6元杂芳基；

[0015] X是NR⁵或O；

[0016] R¹和R^{1'}各自独立地选自H和烷基；或

[0017] 如果n是0，R¹和R^{1'}与它们所附接的原子一起形成4-8元环烷基或环烯基环；

[0018] R²选自H、卤基、烷基、烷氧基、酰胺烷基、氨基烷基、羟烷基、烷基氨基、氰基、和羟基；或

[0019] R¹和R²与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环；或

[0020] R^{1'}和R²与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环；

[0021] R^{2'}选自H、卤基、烷基、烷氧基、酰胺烷基、氨基烷基、和氰基，或

[0022] R²和R^{2'}与它们所附接的碳原子一起形成3元至8元环烷基或杂环基环；

[0023] 每个R³和R⁴独立地是H或烷基；或

[0024] R²和R³与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环；并且

[0025] R⁵是H或烷基；或

[0026] R¹和R⁵与它们所附接的原子一起形成6-8元环烷基或杂环基环；或

[0027] R²和R⁵与它们所附接的原子一起形成5-8元环烷基或杂环基环；

[0028] 每个R⁶和R⁷独立地是H或烷基；

[0029] Y选自芳基、杂芳基和杂环基；

[0030] 并且

[0031] n是0或1。

[0032] 在某些实施例中，本发明提供了适合用于治疗或预防受试者的心血管疾病的药物组合物，其包含有效量的本文所述的任何化合物（例如，本发明的化合物，如具有式 (I) 的化合物）和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施例中，药物制剂可以用于治疗或预防本文所述的病症或疾病。

[0033] 本文披露了治疗受益于PCSK9抑制的疾病和病症的方法。这些疾病包括但不限于心血管血症，如高胆固醇血症、高血脂症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、异常血脂症、异

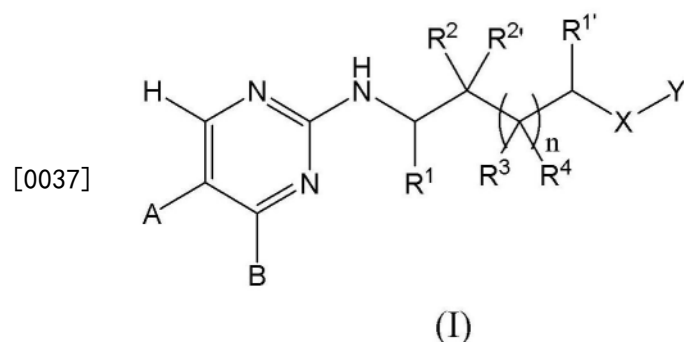
常脂蛋白血症、动脉粥样硬化、肝脂肪变性、代谢综合征和冠状动脉疾病。

[0034] 可以使用本文所述方法治疗的其他疾病和病症包括但不限于脓毒症和脓毒性休克。

[0035] 本文提供了具有式 (I) 的化合物与单克隆抗体、他汀类和其他心血管剂的组合法,其可以超出单独的佐剂疗法的能力增强心血管治疗益处。本文还提供了具有式 (I) 的化合物与抗生素剂的组合法,其可以超出单独的佐剂疗法的能力降低脓毒症和脓毒症休克的发生率和严重程度。

具体实施方式

[0036] 本文披露了具有式 (I) 的化合物



[0038] 其中:

[0039] A选自H、卤基、羟基、烷基、硫代烷基、烯基、烷氧基、酰氧基、氰基、环烷基、-C(O)OR⁶、和-C(O)NR⁶R⁷;

[0040] B选自H、烷基和卤基,或

[0041] A和B与它们所附接的碳原子一起形成5元或6元杂芳基;

[0042] X是NR⁵或O;

[0043] R¹和R^{1'}各自独立地选自H和烷基;或

[0044] 如果n是0,R¹和R^{1'}与它们所附接的原子一起形成4-8元环烷基或环烯基环;

[0045] R²选自H、卤基、烷基、烷氧基、酰胺烷基、氨基烷基、羟烷基、烷基氨基、氰基、和羟基;或

[0046] R¹和R²与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环;或

[0047] R^{1'}和R²与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环;

[0048] R^{2'}选自H、卤基、烷基、烷氧基、酰胺烷基、氨基烷基、和氰基,或

[0049] R²和R^{2'}与它们所附接的碳原子一起形成3元至8元环烷基或杂环基环;

[0050] 每个R³和R⁴独立地是H或烷基;或

[0051] R²和R³与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环;并且

[0052] R⁵是H或烷基;或

[0053] R¹和R⁵与它们所附接的原子一起形成6-8元环烷基或杂环基环;或

[0054] R²和R⁵与它们所附接的原子一起形成5-8元环烷基或杂环基环;

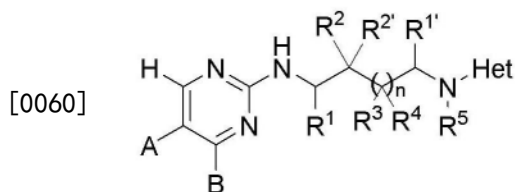
[0055] 每个R⁶和R⁷独立地是H或烷基;

[0056] Y选自芳基、杂芳基和杂环基;

[0057] 并且

[0058] n是0或1。

[0059] 本文披露了具有式(I')的化合物



[0061] (I')

[0062] 其中：

[0063] A选自H、卤基、烷基、硫代烷基、烯基、烷氧基、酰氧基、氰基、环烷基、-C(O)OR⁶、和-C(O)NR⁶R⁷；

[0064] B选自H、烷基和卤基；

[0065] R¹和R^{1'}各自独立地选自H和烷基；或

[0066] 如果n是0, R¹和R^{1'}与它们所附接的原子一起形成4-8元环烷基环；

[0067] R²选自H、卤基、烷基、烷氧基、酰胺烷基、氨基烷基、羟烷基、烷基氨基、氰基、和羟基；或

[0068] R¹和R²与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环；或

[0069] R^{1'}和R²与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环；

[0070] R^{2'}选自H、卤基、烷基、烷氧基、酰胺烷基、氨基烷基、和氰基；或

[0071] R²和R^{2'}与它们所附接的碳原子一起形成3元至8元环烷基或杂环基环；

[0072] 每个R³和R⁴独立地是H或烷基；或

[0073] R²和R³与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环；并且

[0074] R⁵是H或烷基；或

[0075] R¹和R⁵与它们所附接的原子一起形成6-8元环烷基或杂环基环；或

[0076] R²和R⁵与它们所附接的原子一起形成5-8元环烷基或杂环基环；

[0077] 每个R⁶和R⁷独立地是H或烷基；

[0078] Het是杂芳基或杂环基；并且

[0079] n是0或1。

[0080] 下文和此处的所有实施例应理解为是具有式(I)和式(I')两者的实施例。

[0081] 在某些实施例中,如权利要求1所述的化合物,其中A选自H、羟基、硫代烷基、烷基、烷氧基、酰氧基、氰基、环烷基、-C(O)OR⁶、和-C(O)NR⁶R⁷。在某些实施例中,A是H,而在其他实施例中,A是烷基,如硫代烷基。在某些实施例中,A选自-SCH₃、-SCHF₂、和-OCHF₂。在一些实施例中,A是烷氧基。在其他实施例中,A是环烷基。在某些实施例中,B是H。

[0082] 在某些实施例中,A和B与它们所附接的碳原子一起形成吡咯基或噻吩基环,其未被取代或被一个或多个烷基取代。

[0083] 在某些实施例中,X优选是NR⁵。在其他实施例中,Y优选是杂芳基或杂环基。

[0084] 在某些实施例中,R¹和R^{1'}各自是H。然而,当n是0时,R¹和R^{1'}与它们所附接的原子一起可形成4元至8元环烷基环。在一些实施例中,该环烷基是单环或双环的。在其他实施例

中, R^1 和 $R^{1'}$ 与它们所附接的原子一起可形成4元至8元环烷基环。在一些实施例中,该环烷基环是环戊基环,如S,S-环戊基。在一些实施例中,该环烷基环被羟基或羟烷基取代。

[0085] 在某些实施例中, R^2 选自H、卤基、烷基、烷氧基、酰胺烷基、氨基烷基、烷基氨基、氰基、和羟基。在某些实施例中, R^2 是 C_{1-3} 烷基。 R^2 可以被一个或多个选自以下的取代基取代:氨基、酰胺基、氰基、羟基、和杂环基。在一些实施例中, $R^{2'}$ 是 C_{1-3} 烷基,而在其他实施例中, $R^{2'}$ 是H。

[0086] 在某些实施例中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环。在其他实施例中, $R^{1'}$ 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环。在某些实施例中, R^2 和 $R^{2'}$ 与它们所附接的碳原子一起形成3元至8元环烷基或杂环基环。

[0087] 在某些实施例中, R^3 是 C_{1-3} 烷基,而在其他实施例中, R^3 是H。在某些实施例中, R^4 是H。

[0088] 在某些实施例中, R^2 和 R^3 与它们所附接的原子一起形成3-8元环烷基或杂环基环。在其他实施例中, R^1 和 R^5 与它们所附接的原子一起形成6-8元环烷基或杂环基环。在其他实施例中, R^2 和 R^5 与它们所附接的原子一起形成5-8元环烷基或杂环基环。

[0089] 在某些实施例中,Y是单环杂芳基,诸如但不限于吡啶基(pyridinyl)、吡嗪基、嘧啶基、和噻唑基。在其他实施例中,Y是单环杂芳基,诸如但不限于吡啶基、吡嗪基、和嘧啶基。在一些实施例中,Y选自三氮烯基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基和三唑基。该单环杂芳基可以是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:烷基、硫代烷基、烷氧基、烷氧基羰基、酰胺基、羧基、氰基、卤基、杂芳基、硝基、磺酰胺基、和硫代烷基。在另一个实施例中,Y是单环杂芳基,可以是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:烷基、硫代烷基、烷氧基、烷氧基羰基、酰胺基、羧基、氰基、卤基、芳基、杂芳基、杂环基、硝基、磺酰胺基、和硫代烷基。

[0090] 在某些实施例中,该单环杂芳基被选自以下的芳基、杂芳基或杂环基取代:苯基、吡啶基、2-羟基吡啶基、哌啶酮基、2-羟基-1-甲基吡啶基、三唑基、咪唑烷酮基、嘧啶酮基、2-羟基异喹啉基、3-羟基吡嗪基、吡咯烷酮基、吡唑基、和吗啉基。在某些优选的实施例中,Y是6元单环杂芳基。在一些实施例中,该单环杂芳基被杂芳基或杂环基取代,该杂芳基或杂环基被选自以下的一个或多个取代基取代:卤基、CN、烷基、烷氧基、羟基、羧基、 $-CO_2$ 烷基、和四唑基。在某些优选的实施例中,该单环杂芳基布置在A的相对于X的对位位置上。

[0091] 在其他实施例中,Y是双环杂芳基,诸如但不限于苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、三唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、喹啉基、和喹喔啉基。该双环杂芳基可以是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:烷基、卤烷基、羟烷基、硫代烷基、烷氧基、烷氧基羰基、酰胺基、羧基、氰基、卤基、杂芳基、硝基、和磺酰胺基。在某些实施例中,该双环杂芳基是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:硫代烷基、烷氧基羰基、酰胺基、羧基、卤基、和杂芳基。

[0092] 在某些实施例中,Y被具有式 $-C(O)NR^8R^9$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的酰胺基取代基取代,其中

[0093] R^8 和 R^9 各自独立地选自H、烷基、杂环基和杂芳基;或

[0094] R^8 和 R^9 连同它们所附接的氮原子一起形成

[0095] 4元、5元、6元或7元杂环或杂芳基环;并且

[0096] R^{10} 是烷基。

[0097] 在某些实施例中,Y被具有式-S(O)₂NR⁸R⁹或-NR⁹S(O)₂R¹⁰的磺酰胺基取代基取代;其中

[0098] R⁸和R⁹各自独立地选自H、烷基、和杂芳基;或

[0099] R⁸和R⁹连同它们所附接的氮原子一起形成

[0100] 4元、5元、6元或7元杂环环;并且

[0101] R¹⁰是烷基。

[0102] 式(I)中变量Y的所有前述实施例应理解为也是式(I')中变量 Het的实施例。

[0103] 在某些实施例中,R⁸和R⁹各自独立地选自H、甲基、乙基、三唑基、和吡唑基。在R⁸和R⁹中的一个或两个都是烷基的实施例中,每个烷基独立地是未取代的或被一个或多个选自以下的取代基取代:甲基、甲氧基、羧基、氰基、羟基、二甲基氨基、乙氧基羰基、苯基、甲氧基苯基、噁二唑基、四唑基、2-甲基-四唑基、三唑基、1-甲基三唑基、4-甲基三唑基、和2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮基。在某些实施例中,R⁸和R⁹与它们所附接的氮原子一起形成选自以下的杂环环:氮杂环丙烷、异噻唑烷-1,1-二氧化物、氮杂环丁烷、噻唑-4(5Hn)-酮、吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、硫代吗啉-1,1-二氧化物、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷。在一些实施例中,R⁸和R⁹与它们所附接的氮原子一起形成选自以下的杂环环:2,8-二氮杂螺[5.5]十一碳烯、四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪、八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪、四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、四氢吡咯并[3,4-c]吡唑、硫代吗啉、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮、四氢-1,7-萘啶、1-氧杂-4,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮、四氢吡咯并[3,4-d]咪唑、嘧啶、8-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸烷、六氢-3H-噁唑并[3,4-a]吡嗪-3-酮、1-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷、八氢环戊[c]吡咯、四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、1-氧杂-8λ²-氮杂螺[4.5]癸烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、四氢呋喃、噁二唑、三唑、吡啶酮、四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3(2H)-酮、哌啶酮、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷、5-氧杂-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷、吡唑、和哒嗪-3(2H)-酮。

[0104] 在一些实施例中,该杂环环是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:烷基、烷氧基羰基、卤基、羟基、氰基、羧基、和杂环基。在某些实施例中,该杂环环是未取代的或被选自以下的一个或多个取代基取代:甲基、乙氧基羰基、卤基、羟基、氰基、羧基、和氧杂环丁烷。

[0105] 在某些实施例中,本发明提供了适合用于人类患者的药物制剂,该药物制剂包含以上所示的任何化合物(例如,本发明的化合物,诸如具有式(I)的化合物)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施例中,药物制剂可以用于治疗或预防本文所述的病症或疾病。

[0106] 所披露的任何化合物均可用于制备用于治疗本文披露的任何疾病或病症的药剂。

[0107] 定义

[0108] 除非另外说明,本文使用的所有技术和科学术语具有本披露所属领域的技术人员通常理解的含义。以下的参考文献为技术人员提供了本披露所用的多个术语的通用定义: Singleton等人,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology[微生物学和分子生物学词典](第2版1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology[剑桥科技词典](Walker编著,1988);The Glossary of Genetics[遗传学词汇],第5版,

R.Rieger等人(编辑),Springer Verlag[斯普林格出版社](1991);以及Hale和Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology[哈珀科林斯生物学词典](1991)。除非另外指明,否则如本文所用的以下术语具有以下赋予它们的含义。

[0109] 在本披露中,“包含(comprises、comprising)”、“含有(containing)”和“具有(having)”等可以具有美国专利法赋予它们的含义并且可以意指“包括(includes、including)”等;“基本上由.....组成(consisting essentially of或consists essentially)”同样具有美国专利法赋予的含义并且该术语是开放性的,允许超出所叙述的存在,只要所叙述的基本或新颖特征不被超过叙述的存在改变,但是排除现有技术实施例。

[0110] 除非明确声明或从上下文显而易见,如本文所用的,术语“或”被理解为包括在内。除非明确声明或从上下文显而易见,如本文所使用的,术语“一种(a)”、“一个(an)”和“该(the)”被理解为单数的或复数的。

[0111] 术语“酰基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(O)-表示的基团,优选烷基C(O)-表示的基团。

[0112] 术语“酰氨基”是本领域公认的,并且是指被酰基取代的氨基,并且可以例如用式烃基C(O)NH-表示。

[0113] 术语“酰氧基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(O)O-表示的基团,优选烷基C(O)O-表示的基团。

[0114] 术语“烷氧基”是指其上附接有氧的烷基,优选低级烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0115] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基,并且可以用通式烷基-O-烷基表示。

[0116] 如本文所用,术语“烯基”是指含有至少一个双键的脂族基团,并且旨在包括“未取代的烯基”和“经取代的烯基”,后者是指具有置换烯基的一个或多个碳上的氢的取代基的烯基部分。此类取代基可以出现在包含或不包含在一个或多个双键中的一个或多个碳上。而且,如以下所讨论的,除非在稳定性不允许的情况下,否则此类取代基包括针对烷基所考虑到的所有取代基。例如,考虑用一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代烯基。

[0117] “烷基”或“烷烃”是完全饱和的直链或支链非芳族烃。通常,除非另有定义,否则直链或支链烷基具有1至约20个碳原子,优选1至约10个碳原子。直链和支链烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基和辛基。 C_1 - C_6 直链或支链烷基也称为“低级烷基”。

[0118] 而且,如整个说明书、实例和权利要求书中使用的术语“烷基”(或“低级烷基”)旨在包括“未取代的烷基”和“经取代的烷基”,后者是指具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分。如果没有另外指定,则此类取代基可包括例如卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫酯、硫代乙酸根或硫代甲酸根)、烷氧基、磷酸基、磷酸根、膦酸根、亚膦酸根、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或芳族或杂芳族部分。本领域的技术人员将理解,如果适当,则烃链上取代的部分本身可以被取代。例如,经取代的烷基的取代基可包括氨基、叠氮基、亚氨基、酰胺基、磷酸基(包括膦酸根和亚膦酸根)、

磺酰基(包括硫酸根、磺酰胺基、氨磺酰基和磺酸根)和甲硅烷基,以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯和酯)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等的经取代和未取代形式。下面描述了示例性的经取代的烷基。环烷基可以进一步被烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等取代。

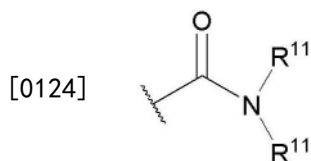
[0119] 术语“ C_{x-y} ”当与化学部分诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基结合使用时,意在包括在链中含 x 至 y 个碳的基团。例如,术语“ C_{x-y} 烷基”是指经取代的或未取代的饱和烃基,包括在链中含 x 至 y 个碳的直链烷基和支链烷基,包括卤烷基,诸如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。 C_0 烷基在该基团位于末端位置的情况下表示氢,如果在内部则表示键。术语“ C_{2-y} 烯基”和“ C_{2-y} 炔基”是指在长度和可能的取代方面与上述烷基相似,但是分别含有至少一个双键或三键的经取代或未取代的不饱和脂族基团。

[0120] 如本文所用,术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

[0121] 如本文所用,术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基团,并且可以用通式烷基S-表示。

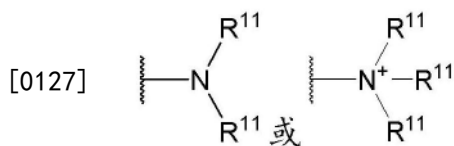
[0122] 如本文所用,术语“炔基”是指含有至少一个三键的脂族基团,并且旨在包括“未取代的炔基”和“经取代的炔基”,后者是指具有置换炔基的一个或多个碳上的氢的取代基的炔基部分。此类取代基可以出现在包含或不包含在一个或多个三键中的一个或多个碳上。而且,如以上所讨论的,除非在稳定性不允许的情况下,否则此类取代基包括针对烷基所考虑到的所有取代基。例如,考虑用一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代炔基。

[0123] 如本文所用,术语“酰胺”是指以下基团:



[0125] 其中每个 R^{11} 独立地表示氢或烃基,或两个 R^{11} 与它们所附接的N原子一起完善在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0126] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的,并且是指未取代和经取代的胺及其盐,例如,可以用下式表示的部分

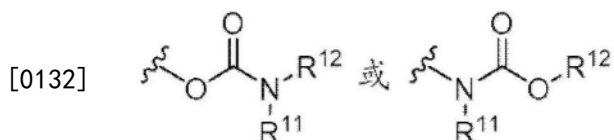


[0128] 其中每个 R^{11} 独立地表示氢或烃基,或两个 R^{11} 与它们所附接的N原子一起完善在环结构中具有4至8个原子的杂环。如本文所用,术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0129] 如本文所用,术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0130] 如本文所用,术语“芳基”包括经取代或未取代的单环芳族基团,其中环的每个原子均为碳。优选地,该环是5至7元环,更优选是6元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环环系,其中两个或更多个碳原子是两个相邻环共有的,其中至少一个环为芳族,例如,其他环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0131] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公认的,并且是指以下基团:



[0133] 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地表示氢或烃基,诸如烷基,或 R^{11} 和 R^{12} 与一个或多个中间原子一起完善在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0134] 如本文所用,术语“碳环”和“碳环状”是指饱和或不饱和的环,其中该环的每个原子均为碳。术语碳环包括芳族碳环和非芳族碳环。非芳族碳环包括其中所有碳原子均饱和的环烷烃环,以及含有至少一个双键的环烯烃环。

[0135] 术语“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每个环可选自饱和环、不饱和环和芳族环。碳环包括其中两个环之间共用一个、两个或三个或更多个原子的双环分子。术语“稠合碳环”是指双环碳环,其中每个环与另一个环共用两个相邻原子。稠合碳环的每个环可选自饱和环、不饱和环和芳族环。在一个示例性的实施例中,芳族环例如苯基可以稠合至饱和或不饱和环,例如环己烷、环戊烷或环己烯。在化合价容许时,饱和双环、不饱和双环和芳族双环的任何组合均包括在碳环的定义中。示例性的“碳环”包括环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合碳环包括萘烷、萘、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够带有氢原子的任何一个或多个位置上被取代。

[0136] “环烷基”基团是完全饱和的环状烃。“环烷基”包括单环和双环。除非另有定义,否则通常单环环烷基具有3至约10个碳原子,更通常具有3至8个碳原子。双环环烷基的第二个环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。环烷基包括其中两个环之间共用一个、两个或三个或更多个原子的双环分子。术语“稠合环烷基”是指双环环烷基,其中每个环与另一个环共用两个相邻原子。稠合双环环烷基的第二个环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。“环烯基”基团是含有一个或多个双键的环烃。

[0137] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0138] 术语“碳酸酯”是本领域公认的,并且是指基团 $-OCO_2-R^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0139] 如本文所用,术语“羧基”是指用式 $-CO_2H$ 表示的基团。

[0140] 如本文所用,术语“酯”是指基团 $-C(O)OR^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0141] 如本文所用,术语“醚”是指通过氧与另一个烃基连接的烃基。因此,烃基的醚取代基可以是烃基-0-。醚可以是对称的或不对称的。醚的实例包括但不限于杂环-0-杂环和芳基-0-杂环。醚包括“烷氧基烷基”,其可以用通式烷基-0-烷基表示。

[0142] 如本文所用的术语“卤基”和“卤素”意指卤素,并且包括氯、氟、溴和碘。

[0143] 如本文所用,术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”是指被杂芳基取代的烷基。

[0144] 如本文所用,术语“杂烷基”是指碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和链,其中没有两个杂原子相邻。

[0145] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括经取代或未取代的芳族单环结构,优选5至7元环,更优选5至6元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”还包括

具有两个或更多个环的多环环系,其中两个或更多个碳原子是两个相邻环共有的,其中至少一个环为杂芳族,例如,其他环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0146] 如本文所用,术语“杂原子”意指除碳或氢以外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0147] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环状”是指经取代或未取代的非芳族环结构,优选3至10元环,更优选3至7元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂环基”和“杂环状”还包括具有两个或更多个环的多环环系,其中两个或更多个碳原子是两个相邻环共有的,其中至少一个环是杂环状的,例如,其他环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0148] 如本文所用,术语“杂环基烷基”是指被杂环基团取代的烷基。

[0149] 如本文所用,术语“烃基”是指通过不具有=O或=S取代基的碳原子键合,并且通常具有至少一个碳-氢键和主要的碳主链,但是可以任选地包括杂原子的基团。因此,出于本申请的目的,如甲基、乙氧基乙基、2-氮苯基(pyridyl)和三氟甲基等基团被认为是烃基,但是诸如乙酰基(其在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(其通过氧而不是碳连接)的取代基不是烃基。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基及其组合。

[0150] 如本文所用,术语“羟烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0151] 术语“低级”与化学部分(诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)结合使用时,意在包括其中取代基中有十个或更少的非氢原子,优选有六个或更少的非氢原子的基团。例如,“低级烷基”是指含有十个或更少的碳原子,优选六个或更少的碳原子的烷基。在某些实施例中,本文所定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别为低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们是单独出现还是与其他取代基组合出现,诸如在叙述羟烷基和芳烷基中一样(在这种情况下,例如,当对烷基取代基中的碳原子计数时,不计算芳基内的原子)。

[0152] 术语“多环基”、“多环”和“多环状”是指两个或更多个环(例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子是两个相邻环共有的,例如这些环是“稠合环”。多环的每个环可以是经取代的或未取代的。在某些实施例中,多环的每个环在环中含有3至10个原子,优选5至7个原子。

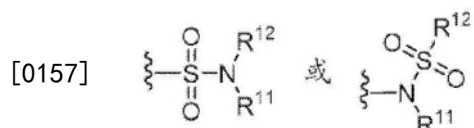
[0153] 术语“甲硅烷基”是指具有三个烃基部分附接至其上的硅部分。

[0154] 术语“经取代的”是指具有置换主链的一个或多个碳原子上的氢的取代基的部分。将理解的是,“取代”或“被……取代的”包括隐含条件,即此类取代是符合被取代的原子和取代基的容许化合价的,并且取代产生稳定的化合物,例如不会诸如通过重排、环化、消除等自发地进行转化的化合物。如本文所用,术语“经取代的”预期包括有机化合物的所有容许的取代基。在广义上,容许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于适当的有机化合物,容许的取代基可以是一个或多个并且相同或不同。为了本发明的目的,杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或本文所述有机化合物的满足杂原子化合价的任何容许的取代基。取代基可以包括本文所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(诸如硫酯、硫

代乙酸根或硫代甲酸根)、烷氧基、磷酰基、磷酸根、膦酸根、亚膦酸根、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸根、磺酸根、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域的技术人员将理解,如果适当,则取代基本身可以被取代。除非明确表述为“未取代的”,否则本文中提及化学部分应理解为包括经取代的变体。例如,提及“芳基”基团或部分隐含包括经取代和未取代的变体两者。

[0155] 术语“硫酸根”是本领域公认的,并且是指基团 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 或其药学上可接受的盐。

[0156] 术语“磺酰胺”是本领域公认的,并且是指由以下通式表示的基团:



[0158] 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地表示氢或烃基,诸如烷基,或 R^{11} 和 R^{12} 与中间原子一起完善在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0159] 术语“亚砷”是本领域公认的,并且是指基团 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0160] 术语“磺酸根”是本领域公认的,并且是指基团 SO_3H 或其药学上可接受的盐。

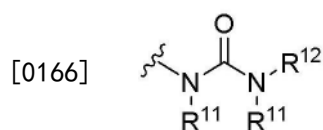
[0161] 术语“砷”是本领域公认的,并且是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0162] 如本文所用,术语“硫代烷基”是指被硫醇基团取代的烷基。

[0163] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ 或 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$,其中 R^{10} 表示烃基。

[0164] 如本文所用,术语“硫醚”等同于醚,其中氧被硫置换。

[0165] 术语“脲”是本领域公认的,并且可以用以下通式表示:



[0167] 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地表示氢或烃基,诸如烷基,或任一个出现的 R^{11} 与 R^{12} 和一个或多个中间原子一起完善在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0168] 术语“保护基”是指当附接至分子中的反应性官能团时掩蔽、降低或阻止该官能团的反应性的原子基团。通常,可以在合成过程中根据需求选择性地去除保护基。保护基的实例可以在Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry* [有机化学中的保护基], 第3版, 1999, 纽约约翰·威利父子公司 (John Wiley & Sons, NY) 和Harrison 等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods* [合成有机方法纲要], 第1-8卷, 1971-1996, 纽约约翰·威利父子公司 (John Wiley & Sons, NY) 中找到。代表性的氮保护基包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧羰基 (“CBZ”)、叔丁氧羰基 (“Boc”)、三甲基甲硅烷基 (“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基 (“TES”)、三苯甲基和经取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基 (“FMOC”)、硝基-苄基氧基羰基 (“NVOC”) 等。代表性的羟基保护基包括但不限于羟基被酰化 (酯化) 或烷基化的那些, 诸如苄基和三苯甲基醚, 以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚 (例如, TMS或TIPS基团)、二醇醚, 诸如乙二醇和丙二醇衍生物和烯丙基醚。

[0169] 本发明包括如本文所述的所有药学上可接受的同位素标记的化合物, 其中一个或多个原子被具有相同原子数但原子质量或质量数不同于自然界通常发现的原子质量或质量数的原子代替。在某些实施例中, 本发明的化合物富含此类同位素标记的物质 (例如, 其

中在组合物中化合物的同位素分布不同于同位素的天然或典型分布的化合物)。

[0170] 适合于包含在本发明化合物中的同位素的实例包括氢的同位素,如²H和³H;碳,如¹¹C、¹³C和¹⁴C;氯,如³⁶Cl;氟,如¹⁸F;碘,如¹²³I和¹²⁵I;氮,如¹³N和¹⁵N;氧,如¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O;磷,如³²P;以及硫,如³⁵S。

[0171] 本文披露的某些同位素标记的化合物,例如那些掺入放射性同位素的化合物,可用于药物和/或底物组织分布研究中。放射性同位素氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C),由于它们易于掺入和现成的检测手段,对于该目的有用。

[0172] 用较重的同位素如氘(即²H)取代可以提供由更大的代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求,并且因此可以在一些情况下优选。

[0173] 用正电子发射同位素(诸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中,以检查底物受体的占用率。

[0174] 在某些实施例中,本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施例中,本发明的化合物可以富含一种对映异构体。例如,本发明的化合物可具有大于约30% ee、约40% ee、约50% ee、约60% ee、约70% ee、约80% ee、约90% ee、或甚至约95%或更高的ee。在某些实施例中,本发明的化合物可具有一个以上的立构中心。在某些此类实施例中,本发明的化合物可以富含一种或多种非对映异构体。例如,本发明的化合物可具有大于约30% de、约40% de、约50% de、约60% de、约70% de、约80% de、约90% de、或甚至约95%或更高的de。

[0175] 在某些实施例中,治疗制剂可以富集以主要提供化合物(例如,具有式(I)的化合物)的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可包含例如至少约60摩尔%的一种对映异构体,或更优选至少约75 摩尔%、约90摩尔%、约95摩尔%或甚至约99摩尔%。在某些实施例中,富含一种对映异构体的化合物基本上不含另一种对映异构体,其中基本上不含意指所讨论的物质与例如组合物或化合物混合物中另一种对映异构体的量相比占小于约10%,或小于约5%,或小于约4%,或小于约3%,或小于约2%,或小于约1%。例如,如果组合物或化合物混合物含有约98克的第一对映异构体和约2克的第二对映异构体,则可以称其含有约98摩尔%的第一对映异构体和仅约2%的第二对映异构体。

[0176] 在某些实施例中,治疗制剂可以富集以主要提供化合物(例如,具有式(I)的化合物)的一种非对映异构体。非对映异构体富集的混合物可包含例如至少约60摩尔%的一种非对映异构体,或更优选至少约75摩尔%、约90摩尔%、约95摩尔%或甚至约99摩尔%。

[0177] 术语“受试者”(预期要施用的)包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻人、中年人或老年人))和/或其他灵长类动物(例如,食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗;和/或鸟,包括商业相关的鸟,如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡。优选的受试者是人。

[0178] 如本文所用,“预防”障碍或病症的治疗剂是指如下化合物,其在统计样品中,相对于未治疗的对照样品减少了治疗的样品中障碍或病症的发生,或相对于未治疗的对照样品延迟了障碍或病症的一种或多种症状的发作,或降低了其严重性。

[0179] 术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的,并且包括向受试者施用一种或多种所披露的组合物。如果在临床表现出不期望的病症(例如,受试者的疾病或其他不期望的状态)之前施用,则治疗是预防性的(即,它保护

受试者免于发展不期望的病症),而如果在表现出不期望的病症之后施用,则治疗是治疗性的(即,它旨在缩短、改善或稳定存在的该不期望的病症或其副作用)。

[0180] 术语“前药”旨在涵盖在生理条件下转化为本发明的治疗活性剂的化合物(例如,具有式(I)的化合物)。制备前药的常用方法是包括一个或多个选定部分,该一个或多个选定部分在生理条件下水解以呈现所需分子。在其他实施例中,前药通过受试者的酶促活性转化。例如,酯或碳酸酯(例如醇的酯或碳酸酯或羧酸)是本发明的优选前药。在某些实施例中,上述配制剂中的一些或全部具有式(I)的化合物可以用相应的合适的前药代替,例如,其中母体化合物中的羟基呈现为酯或碳酸酯或羧酸。

[0181] 如本文所用,“有效量”是指足以实现所需生物效应的量。如本文所用,“治疗有效量”是指足以实现所需治疗效果的量。例如,治疗有效量可以指足以改善癌症的至少一个体征或症状的量。

[0182] 对治疗方法的“反应”可包括阴性症状的减少或改善、疾病或其症状的进展降低、有益症状或临床结果的增加、副作用的减少、疾病的稳定化、疾病的部分或完全补救措施等。

[0183] 使用方法

[0184] 使用来自患有常染色体显性高胆固醇血症的受试者的DNA的遗传映射技术鉴定PCSK9基因(Abifadel等人Nat. Genet. [自然遗传学]200334:154-6)。编码的蛋白质是丝氨酸蛋白酶,其主要在肝脏、肠、肾和神经系统中表达。虽然不希望受任何特定理论的约束,但对基因中的突变的研究指示其推定的作用是减少细胞表面的LDL受体而不依赖于其催化活性。(Abifadel等人Expert Opin. Ther. Pat. [治疗专利专家评论]201020:1547-71)。PCSK9与受体的结合导致它们的溶酶体降解。这种增强的降解导致循环低密度脂蛋白LDL (LDL-c)的量增加。PCSK9被他汀类、SREBP-1a和SREBP-2、LXR激动剂和胰岛素上调,但是被膳食胆固醇、胰高血糖素、炔雌醇、鹅去氧胆酸和胆汁酸活化法尼酯X受体(FXR)下调(Maxwell等人J. Lipid Res. [脂质研究杂志]2003 44:2109-19;Persson等人Endocrinology [内分泌学]2009 150:1140-6;Langhi等人FEBS Lett. [欧洲生化学会联合会快报]2008 582:949-55)。由于PCSK9的水平升高减少了细胞表面上的LDL受体的丰度,因此增加的他汀类剂量未能达到成比例的LDL-胆固醇降低结果。因此,本文披露了用于治疗宽范围的受益于抑制PCSK9从而降低LDL-c的心血管疾病和病症的方法。

[0185] 在某些实施例中,在有需要的受试者中进行抑制PCSK9的方法,从而治疗PCSK9介导的疾病或障碍。

[0186] 此外,本文披露了治疗或预防PCSK9介导的疾病或障碍的方法,其包括施用具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中,本文披露了治疗PCSK9介导的疾病或障碍的方法,其包括施用具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中,本文披露了预防PCSK9介导的疾病或障碍的方法,其包括施用具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。通过抑制PCSK9而预防心血管事件已经在例如Robinson等人,Artherosclerosis [动脉硬化]2015 243:593-597中描述。

[0187] 示例性心血管疾病和病症包括但不限于异常血脂症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高脂血症、低甲型脂蛋白血症、代谢综合征、糖尿病并发症、动脉粥样硬化、中风、血管性痴呆、慢性肾病、冠心病、冠状动脉疾病、视网膜病、炎症、血栓形成、外周血管病或充血性

心力衰竭。

[0188] 在某些实施例中,示例性心血管疾病和病症包括但不限于高胆固醇血症、高脂血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、异常血脂症、异常脂蛋白血症、动脉粥样硬化、肝脂肪变性、代谢综合征和冠状动脉疾病。在某些实施例中,该疾病是高胆固醇血症,如家族性高胆固醇血症或常染色体显性高胆固醇血症。在某些实施例中,该疾病是高脂血症。在某些实施例中,该疾病是冠状动脉疾病。

[0189] 在某些实施例中,所披露的治疗方法可以降低循环血清胆固醇如LDL-胆固醇和VLDL-胆固醇的高水平。此外,所披露的方法可用于降低循环血清甘油三酯、循环血清脂蛋白A、循环血清LDL和致动脉硬化脂蛋白。在某些实施例中,用所披露的化合物和组合物治疗的疾病或病症包括动脉粥样硬化和动脉粥样硬化斑块形成。在PCSK9基因中具有功能获得性突变的受试者也受益于用所披露的化合物和组合物进行的通过抑制PCSK9而抵消该突变的治疗。

[0190] PCSK9抑制还显示在治疗受试者中的脓毒症上有治疗益处。脓毒性休克是严重的微生物感染(脓毒症)的通常致命的并发症,触发了不受控制的全身炎症反应和随后的器官衰竭。脓毒症起源于含有致病性脂质部分如脂多糖(LPS;革兰氏阴性细菌)的微生物细胞壁。LPS是哺乳动物先天免疫受体[Toll样受体(TLR)]的有效配体,因此在脓毒症炎症反应(脓毒性休克或脓毒症)中表现突出。PCSK9通过肝脏的LDL受体降低LPS吸收,使得游离LPS过度刺激身体对导致脓毒症的病原体的免疫应答。抑制PCSK9有益于保持肝脏LDL受体,以实现响应于脓毒症的全身病原体清除和解毒(参见例如Walley等人Sci.Translat.Med.[科学转化医学]20146:1-10)。

[0191] 本文披露了治疗脓毒症或脓毒性休克的方法,其包括施用具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施例中,所披露的治疗方法可用于增加LPS吸收。某些实施例提供了降低脓毒症或脓毒症休克诱导的炎症反应的方法。

[0192] 组合治疗

[0193] 所披露的化合物和组合物可以与其他治疗剂联合使用,如适合于治疗高水平LDL和甘油三酯的其他药剂。在某些实施例中,与本发明化合物联合施用一种或多种另外的治疗剂提供协同作用。在某些实施例中,联合施用一种或多种另外的治疗剂提供加和效应。

[0194] 在一些实施例中,治疗由PCSK9介导的疾病或障碍的方法包括与一种或多种其他治疗剂联合施用PCSK9抑制剂。在一些实施例中,该PCSK9抑制剂为具有式(I)的化合物。其他治疗剂可包括单克隆抗体,如阿利珠单抗、依伏库单抗、博克昔单抗、RG7652、LY3015014、和mAb316P。另外的示例性抗体包括WO/2015/140079、WO/2015/142668、WO/2015/123423、WO/2015/073494、WO/2015/054619、WO/2014/197752、WO/2014/194111、WO/2014/194168、WO/2014/028354、WO/2013/039969、WO/2013/016648、WO/2012/101251、WO/2012/101253、WO/2012/101252、WO/2014/209384、WO/2014/150983、WO/2014/144080、WO/2013/166448、WO/2012/154999、WO/2013/008185、WO/2015/200438、WO/2014/107739、WO/2013/188855、WO/2013/169886、WO/2013/148284、WO/2013/091103、WO/2013/039958、WO/2012/177741、WO/2012/168491、WO/2012/170607、WO/2012/109530、WO/2012/088313、WO/2012/054438、WO/2011/072263、WO/2011/053759、WO/2011/053783、和WO/2011/037791中描述的那些。可以与所披露的化合物和组合物组合使用的其他治疗剂包括已知有降低胆固醇的活性的植

物生物碱和类黄酮,如小檗碱和槲皮素。在一些实施例中,降低胆固醇的小分子,如依泽替米贝和普利醇,可以作为另外的治疗剂施用。在某些实施例中,多肽如BMS-962476和基于纤连蛋白的支架结构域蛋白可以与所披露的化合物和组合物组合施用。其他示例性化合物包括以下中描述的那些:WO/2014/150326、WO/2014/150395、WO/2014/139008、WO/2014/140210、WO/2014/127316、WO/2014/005224、WO/2013/177536、WO/2011/152508、WO/2011/130354、WO/2011/006000、和 WO/2015/077154。

[0195] 在某些实施例中,另外的治疗剂可以是他汀类,如阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、和辛伐他汀。在其他实施例中,所披露的化合物可以与 HMG-CoA还原酶联合施用。

[0196] 任何HMG-CoA还原酶抑制剂都可用于本发明的组合方面。将3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶A (HMG-CoA) 转化为甲醇是胆固醇生物合成途径的早期和速率限制步骤。该步骤由酶HMG-CoA还原酶催化。他汀类抑制HMG-CoA还原酶催化该转化。

[0197] 术语HMG-CoA还原酶抑制剂是指如下的化合物,其抑制羟甲基戊二酰基-辅酶A通过HMG-CoA还原酶催化而生物转化为甲羟戊酸。本领域技术人员根据标准测定(例如, Meth.Enzymol.[酶学方法]1981; 71:455-509及其中引用的参考文献)容易确定这种抑制。下文描述和提及了多种这些化合物,然而本领域技术人员将已知其他HMG-CoA 还原酶抑制剂。美国专利号4,231,938(其披露内容特此通过引用并入)披露了在培养属于曲霉属的微生物之后分离的某些化合物,如洛伐他汀。此外,美国专利号4,444,784(其披露内容特此通过引用并入)披露了上述化合物的合成衍生物,如辛伐他汀。此外,美国专利号 4,739,073(其披露内容通过引用并入本文)披露了某些取代的吡咯,如氟伐他汀。此外,美国专利号4,346,227(其披露内容通过引用并入本文)披露了ML-236B衍生物,如普伐他汀。此外,EP-491226A(其披露内容通过引用并入)披露了某些氮苯基二羟基庚烯酸,如西立伐他汀。另外,美国专利号5,273,995(其披露内容通过引用并入)披露了某些6-[2-(取代的吡咯-1-基)烷基]吡喃-2-酮,如阿托伐他汀及其任何药学上可接受的形式(即LIPITOR®)。另外的HMG-CoA还原酶抑制剂包括罗苏伐他汀和匹伐他汀。

[0198] 通过引用并入本文的美国专利号5,273,995中披露的阿托伐他汀钙(即阿托伐他汀半钙)目前作为Lipitor®出售。

[0199] 他汀类还包括化合物如U.S.RE37,314 E中披露的罗苏伐他汀; EP 304063 BI和US 5,011,930中披露的匹伐他汀;通过引用并入本文的U.S.4,444,784中披露的辛伐他汀;通过引用并入本文的U.S. 4,346,227中披露的普伐他汀;通过引用并入本文的U.S.5,502,199中披露的西立伐他汀;通过引用并入本文的U.S.3,983,140中披露的美伐他汀;在都通过引用并入本文的U.S.4,448,784和U.S.4,450,171中披露的韦洛他汀;通过引用并入本文的U.S.4,739,073中披露的氟伐他汀;通过引用并入本文的U.S.4,804,770中披露的康帕丁;通过引用并入本文的U.S.4,231,938中披露的洛伐他汀;欧洲专利申请公开号738510 A2中披露的达伐他汀;欧洲专利申请公开号363934 A1中披露的氟哌他汀(fluindostatin);和通过引用并入本文的U.S.4,450,171 中披露的二氢康帕丁。

[0200] 任何HMG-CoA合酶抑制剂都可用于本发明的组合方面。术语 HMG-CoA合酶抑制剂是指如下的化合物,其抑制从乙酰基-辅酶A和乙酰乙酰基-辅酶A通过酶HMG-CoA合酶催化而生物合成羟甲基戊二酰基-辅酶A。本领域技术人员根据标准测定(Meth Enzymol.[酶学

方法]1975;35:155-160;Meth.Enzymol.[酶学方法]1985;110:19-26及其中引用的参考文献)容易确定这种抑制。下文描述和提及了多种这些化合物,然而本领域技术人员将已知其他HMG-CoA合酶抑制剂。美国专利号5,120,729(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些 β -内酰胺衍生物。美国专利号5,064,856(其披露内容特此通过引用并入)披露了通过培养微生物(MF5253)制备的某些螺-内酯衍生物。美国专利号4,847,271(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些氧杂环丁烷化合物,如11-(3-羟甲基-4-氧代-2-氧杂环丁烷基)-3,5,7-三甲基-2,4-十一烷-二烯酸衍生物。

[0201] 降低HMG-CoA还原酶基因表达的任何化合物都可用于本发明的组合方面。这些药剂可以是阻断DNA转录的HMG-CoA还原酶转录抑制剂或者防止或减少编码HMG-CoA还原酶的mRNA翻译为蛋白质的翻译抑制剂。此类化合物可以直接影响转录或翻译,或者可以通过在胆固醇生物合成级联中的一种或多种酶生物转化为具有上述活性的化合物,或者可能导致具有上述活性的异戊二烯代谢物的积累。这些化合物可通过抑制位点-1蛋白酶(SI P)的活性或者激动氧甾醇受体或拮抗SCAP,通过降低SREBP(甾醇调控元件结合蛋白)的水平来引起这种效果。本领域技术人员根据标准测定(Meth.Enzymol.[酶学方法]1985;110:9-19)容易确定这种调控。下文描述和提及了几种化合物,然而本领域技术人员将已知其他HMG-CoA还原酶基因表达抑制剂。美国专利号5,041,432(其披露内容通过引用并入)披露了某些15-取代的羊毛甾醇衍生物。

[0202] E.l.Mercer(Prog.Lip.Res.[脂质研究进展]1993;32:357-416)讨论了抑制HMG-CoA还原酶合成的其他氧化甾醇。

[0203] 具有作为CETP抑制剂的活性的任何化合物可以用作本发明组合治疗方面的第二化合物。术语CETP抑制剂是指抑制各种胆固醇酯和甘油三酯从HDL到LDL和VLDL的胆固醇酯转移蛋白(CETP)介导的转运的化合物。本领域技术人员根据标准测定(例如,美国专利号6,140,343)容易确定这种CETP抑制活性。本领域技术人员将已知多种CETP抑制剂,例如,在共同转让的美国专利号6,140,343和共同转让的美国专利号6,197,786中披露的那些。美国专利号6,723,752中也描述了CETP抑制剂,其包括多种CETP抑制剂,包括(2R)-3-{[3-(4-氯-3-乙基-苯氧基)-苯基]-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲基}-氨基}-1,1,1-三氟-2-丙醇。此外,2004年3月23日提交的美国专利申请号10/807838中也描述了本文包括的CETP抑制剂。美国专利号5,512,548披露了某些具有作为CETP抑制剂的活性的多肽衍生物,而某些CETP抑制性玫瑰酮内酯衍生物和含磷酸酯的胆甾醇基酯类似物分别在以下中披露:J.Antibiot[抗生素杂志],49(8)815-816(1996)和Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机化学与医药化学快报];6:1951-1954(1996)。

[0204] 任何PPAR调节剂都可用于本发明的组合方面。术语PPAR调节剂是指调节哺乳动物,特别是人的过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR)活性的化合物。本领域技术人员根据文献中已知的标准测定容易确定这种调节。据信,通过调节PPAR受体,此类化合物调节脂质和葡萄糖代谢涉及的关键基因的转录,如脂肪酸氧化涉及的关键基因以及高密度脂蛋白(HDL)组装涉及的关键基因的转录(例如,载脂蛋白A1基因转录),因此减少全身脂肪和增加HDL胆固醇。通过其活性,这些化合物还降低哺乳动物,特别是人的甘油三酯、VLDL胆固醇、LDL胆固醇及其相关成分如载脂蛋白B的血浆水平,以及增加HDL胆固醇和载脂蛋白A1。因此,这些化合物可用于治疗和校正观察到与动脉粥样硬化和心血管疾病的发展和发生相关

的各种异常血脂症,包括低甲型脂蛋白血症和高甘油三酯血症。下文描述和提及了多种这些化合物,然而本领域技术人员将已知其他的。国际公开号 W0 02/064549和02/064130和2004年11月24日提交的美国专利申请10/720942、2004年3月10日提交的美国专利申请60/552114(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些作为PPAR α 活化剂的化合物。

[0205] 任何其他PPAR调节剂都可用于本发明的组合方面。特别地,PPAR ρ 和/或PPAR γ 的调节剂可以与本发明的化合物组合使用。US2003/0225158中描述了示例PPAR抑制剂,{5-甲氧基-2-甲基-4-[4-(4-三氟甲基-苄基氧基)-苄基硫烷基]-苯氧基}-乙酸。

[0206] 任何MTP/Apo B(微粒体甘油三酯转移蛋白和或载脂蛋白B)分泌抑制剂可用于本发明的组合方面。术语MTP/Apo B分泌抑制剂是指抑制甘油三酯、胆固醇酯和磷脂分泌的化合物。本领域技术人员根据标准测定(例如,Wetterau,J.R.1992;Science[科学]258:999)容易确定这种抑制。本领域技术人员将已知多种MTP/Apo B分泌抑制剂,包括英普他派(implitapide)(拜耳公司(Bayer))和其他化合物,如W0 96/40640和W0 98/23593(两种示例性出版物)中披露的那些。

[0207] 任何角鲨烯合成酶抑制剂都可用于本发明的组合方面。术语角鲨烯合成酶抑制剂是指抑制法尼焦磷酸酯2分子通过酶角鲨烯合成酶催化而缩合形成角鲨烯的化合物。本领域技术人员根据标准测定(Meth Enzymol.[酶学方法]1969;15:393-454;和Meth.Enzymol.[酶学方法]1985;110:359-373及其中含有的参考文献)容易确定这种抑制。下文描述和提及了多种这些化合物,然而本领域技术人员将已知其他角鲨烯合成酶抑制剂。美国专利号5,026,554(其披露内容通过引用并入)披露了微生物MF5465(ATCC 74011)的发酵产物,包括萨拉哥酸。已经编译了其他专利角鲨烯合成酶抑制剂的概述(Curr.Op.Then Patents (1993)861-4)。

[0208] 任何角鲨烯环氧酶抑制剂都可用于本发明的组合方面。术语角鲨烯环氧酶抑制剂是指抑制角鲨烯和分子氧通过酶角鲨烯环氧酶催化而生物转化为角鲨烯-2,3-环氧化物的化合物。本领域技术人员根据标准测定(Biochim.Biophys.Acta[生物化学和生物物理学学报]1984;794:466-471)容易确定这种抑制。下文描述和提及了多种这些化合物,然而本领域技术人员将已知其他角鲨烯环氧酶抑制剂。美国专利号5,011,859和5,064,864(其披露内容通过引用并入)披露了角鲨烯的某些氟类似物。EP公开395,768A(其披露内容通过引用并入)披露了某些取代的烯丙胺衍生物。PCT公开W0 9312069 A(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些氨基醇衍生物。美国专利号5,051,534(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些环丙基氧基-角鲨烯衍生物。

[0209] 任何角鲨烯环化酶抑制剂都可用作本发明的组合方面的第二组分。术语角鲨烯环化酶抑制剂是指抑制角鲨烯-2,3-环氧化物通过角鲨烯环化酶催化而生物转化为羊毛甾醇的化合物。本领域技术人员根据标准测定(FEBS Lett.[欧洲生化学会联合会快报]1989;244:347-350)容易确定这种抑制。此外,下文描述和提及的化合物是角鲨烯环化酶抑制剂,但是本领域技术人员也将已知其他角鲨烯环菌抑制剂。Pd公开W09410150(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢-5,5,8(β)-三甲基-6-异喹啉胺衍生物,如N-三氟乙酰基-1,2,3,5,6,7,8,8a-八氢-2-烯丙基-5,5,8(β)-三甲基-6(β)-异喹啉胺。法国专利公开2697250(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些 β,β -二甲基-4-哌啶乙醇衍生物,如1-(1,5,9-三甲基癸基)- β,β -二甲基-4-哌啶甲醇

[0210] 任何组合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂都可用作本发明的组合方面的第二组分。术语组合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂是指抑制角鲨烯通过角鲨烯-2,3-环氧化物中间体生物转化为羊毛甾醇的化合物。在一些测定中,不可能区分角鲨烯环氧酶抑制剂和角鲨烯环化酶抑制剂;然而,本领域技术人员是认可这些测定的。因此,本领域技术人员根据上述针对角鲨烯环化酶或角鲨烯环氧酶抑制剂的标准测定容易确定组合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂的抑制。下文描述和提及了多种这些化合物,然而本领域技术人员将已知其他角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶抑制剂。美国专利号5,084,461和 5,278,171(其披露内容通过引用并入)披露了某些氮杂萘烷衍生物。EP公开468,434(其披露内容通过引用并入)披露了某些哌啶醚和硫醚衍生物,如2-(1-哌啶基)戊基异戊基亚砷和2-(1-哌啶基)乙基乙硫醚。PCT公开W0 9401404(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些酰基-哌啶,如1-(1-氧代戊基-5-苯硫基)-4-(2-羟基-1-甲基)-乙基)哌啶。美国专利号5,102,915(其披露内容特此通过引用并入)披露了某些环丙基氧基-角鲨烯衍生物。

[0211] 本发明的化合物也可以与天然存在的用于降低血浆胆固醇水平的化合物组合施用。这些天然存在的化合物通常称为营养保健品,包括例如大蒜提取物和烟酸。可获得缓慢释放的烟酸形式,称为缓释烟酸(Niaspan)。烟酸也可以与其他治疗剂(如洛伐他汀)或另一种 HMG-CoA还原酶抑制剂组合。这种与洛伐他汀的组合疗法被称为 ADVICOR™(科斯医药公司(Kos Pharmaceuticals Inc.))。

[0212] 任何胆固醇吸收抑制剂都可以用作本发明的组合方面的另外的化合物。术语胆固醇吸收抑制是指化合物防止肠腔内含有的胆固醇进入肠细胞和/或通过肠细胞内进入淋巴系统和/或进入血流的能力。本领域技术人员根据标准测定(例如,J.Lipid Res.[脂质研究杂志](1993) 34:377-395)容易确定这种胆固醇吸收抑制活性。胆固醇吸收抑制剂是本领域技术人员已知的,并且例如在PCT W0 94/00480中描述。胆固醇吸收抑制剂的实例是ZETIA™(依泽替米贝)(先灵葆雅(Schering-Plough)/默克(Merck))。

[0213] 任何ACAT抑制剂都可用于本发明的组合疗法方面。术语ACAT 抑制剂是指抑制膳食胆固醇通过酶酰基CoA:胆固醇酰基转移酶而细胞内酯化的化合物。本领域技术人员根据标准测定,如Heider等人 Journal of Lipid Research.[脂质研究杂志],24:1127(1983)中描述的方法,可容易确定这种抑制。例如,本领域技术人员已知多种这些化合物,例如,美国专利号5,510,379披露了某些羧基磺酸酯,而W0 96/26948和W0 96/10559两者都披露了具有ACAT抑制活性的脲衍生物。ACAT抑制剂的实例包括诸如阿伐麦布(辉瑞(Pfizer))、CS-505(三共(Sankyo))和依鲁麦布(礼来(Eli Lilly)和皮埃尔·法布尔(Pierre Fabre))等化合物。

[0214] 脂肪酶抑制剂可用于本发明的组合疗法方面。脂肪酶抑制剂是抑制膳食甘油三酯或血浆磷脂代谢裂解为游离脂肪酸和相应的甘油酯(例如EL、HL等)的化合物。在正常的生理条件下,通过两步过程发生脂解,涉及脂肪酶的活化丝氨酸部分的酰化。这导致产生脂肪酸-脂肪酶半缩醛中间体,然后将其裂解以释放甘油二酯。在进一步脱乙酰化之后,脂肪酶-脂肪酸中间体裂解,得到游离脂肪酶、甘油酯和脂肪酸。在肠中,将得到的游离脂肪酸和单甘油酯掺入胆汁酸-磷脂胶束中,随后在小肠的刷状缘的水平下吸收。胶束最终进入乳糜微粒的外周循环。本领域技术人员根据标准测定(例如,Methods Enzymol.[酶学方法]286:190-231)容易确定这种脂肪酶抑制活性。

[0215] 胰脂肪酶介导脂肪酸自1-和3-碳位置处的甘油三酯起的代谢裂解。通过胰脂肪酶的摄入脂肪代谢的原始部位是十二指肠和近端空肠,该胰脂肪酶的分泌量通常远远超过小肠上段中脂肪分解所需的量。由于胰脂肪酶是吸收膳食甘油三酯所需的初级酶,抑制剂在治疗肥胖症和其他相关病症上具有效用。本领域技术人员根据标准测定(例如,Methods Enzymol.[酶学方法]286:190-231)容易确定这种胰脂肪酶抑制活性。

[0216] 胃脂肪酶是免疫学上不同的脂肪酶,其负责膳食脂肪消化的约10%至40%。胃脂肪酶响应于机械刺激、摄入食物、脂肪餐的存在或交感神经刺激因子而分泌。摄入脂肪的胃脂解在提供引发肠中的胰脂肪酶活性所需的脂肪酸上具有生理重要性,并且对于与胰腺功能不全相关的多种生理和病理条件下的脂肪吸收也是重要的。例如,参见C.K.Abrams等人,Gastroenterology[胃肠病学],92,125(1987)。本领域技术人员根据标准测定(例如,Methods Enzymol.[酶学方法]286:190-231)容易确定这种胃脂肪酶抑制活性。

[0217] 有许多胃和/或胰脂肪酶抑制剂为本领域的普通技术人员所已知。优选的脂肪酶抑制剂选自利普司他汀、四氢利普司他汀(奥利司他)、缬氨内酯、抑酯酶素、厄比内酯A和厄比内酯B。尤其优选化合物四氢脱落素。美国专利号4,405,644中披露了脂肪酶抑制剂,N-3-三氟甲基苯基-N'-3-氯-4'-三氟甲基苯基脲和与其有关的各种脲衍生物。美国专利号4,189,438和4,242,453中披露了脂肪酶抑制剂艾斯瑞辛(esteracin)。可以如Petersen等人,Liebig's Annalen,562,205-229(1949)所述的制备脂肪酶抑制剂环-0,0'-[(1,6-己二基1)-双-(亚氨基羰基)]二脲以及与其有关的各种(亚氨基羰基)二脲。

[0218] 下文描述了多种胰脂肪酶抑制剂。美国专利号4,598,089中披露了胰脂肪酶抑制剂利普司他汀,即(2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-甲酰胺基-4-甲基-戊酰氧基]-2-己基-3-羟基-7,10-十六烷酸内酯,和四氢利普司他汀(奥利司他),即(2S,3S,5S)-5-[(S)-2-甲酰胺基-4-甲基-戊酰氧基]-2-己基-3-羟基-十六烷1,3酸内酯,以及各种取代的N-甲酰基亮氨酸衍生物及其立体异构体。例如,如例如美国专利号5,274,143;5,420,305;5,540,917;和5,643,874中所述的制备四氢利普司他汀。美国专利号4,452,813中披露了胰脂肪酶抑制剂FL-386,1-[4-(2-甲基丙基)环己基]-2-[(苯基磺酰基)氧基]-乙酮和与其有关的各种取代的磺化衍生物。美国专利号5,512,565;5,391,571和5,602,151中披露了胰脂肪酶抑制剂WAY-121898,4-苯氧基苯基-4-甲基哌啶-1-基-甲酸酯和各种氨基甲酸酯及与其有关的药学上可接受的盐。Kitahara等人,J. Antibiotics[抗生素杂志],40(11),1647-1650(1987)中披露了胰岛素抑制剂缬氨内酯和用于通过对放线菌菌株MG147-CF2进行微生物培养制备它的方法。Umezawa等人,J. Antibiotics[抗生素杂志],33,1594-1596(1980)中披露了胰岛素抑制剂厄比内酯A和厄比内酯B以及用于通过对放线菌菌株MG7-G1进行微生物培养制备它的方法。1996年6月4日公布的日本公开08-143457中披露了厄比内酯A和B在抑制单甘油酯形成中的用途。

[0219] 针对包括高胆固醇血症的高血脂症销售和旨在帮助预防或治疗动脉粥样硬化的其他化合物包括胆汁酸螯合剂,如Welchol®、Colestid®、LoCholest®和Questran®;和纤维酸衍生物,如Atromid®、Lopid®和Tricor®。

[0220] 鉴于糖尿病和动脉粥样硬化(例如,代谢综合征)之间的关联,具有式I的化合物可以与抗糖尿病化合物一起施用。可以通过向患有糖尿病(尤其II型)的患者、胰岛素抵抗、糖耐量受损、代谢综合征等或任何糖尿病并发症如神经病、肾病、视网膜病或白内障的患者施

用治疗有效量的本发明化合物与可用于治疗糖尿病的其他药剂(例如,胰岛素)的组合来治疗糖尿病。这包括本文所述的抗糖尿病剂(和特定药剂)的类别。

[0221] 任何糖原磷酸化酶抑制剂都可以与本发明化合物组合用作第二药剂。术语糖原磷酸化酶抑制剂是指抑制糖原通过酶糖原磷酸化酶催化而生物转化为葡萄糖-1-磷酸酯的化合物。本领域技术人员根据标准测定(例如,J. Med. Chem. [药物化学杂志] 41 (1998) 2934-2938) 容易确定这种糖原磷酸化酶抑制活性。本领域技术人员已知多种糖原磷酸化酶抑制剂,包括在W0 96/39384和W0 96/39385中描述的那些。

[0222] 任何醛糖还原酶抑制剂都可以与本发明的化合物组合使用。术语醛糖还原酶抑制剂是指抑制葡萄糖通过酶醛糖还原酶催化而生物转化为山梨糖醇的化合物。本领域技术人员根据标准测定(例如,J. Malone, Diabetes [糖尿病], 29:861-864 (1980). “Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control [红细胞山梨糖醇, 糖尿病控制指示剂]”) 容易确定这种醛糖还原酶抑制。本领域技术人员已知多种醛糖还原酶抑制剂,如美国专利号6,579,879中描述的那些,包括6-(5-氯-3-甲基-苯并呋喃-2-磺酰基)-2H-吡嗪-3-酮。

[0223] 任何山梨糖醇脱氢酶抑制剂都可以与本发明的化合物组合使用。术语山梨糖醇脱氢酶抑制剂是指抑制山梨糖醇通过酶山梨糖醇脱氢酶催化而生物转化为果糖的化合物。本领域技术人员根据标准测定(例如, Analyt. Biochem [分析生物化学] (2000) 280:329-331) 容易确定这种山梨糖醇脱氢酶抑制活性。多种山梨糖醇脱氢酶抑制剂是已知的,例如美国专利号5,728,704和5,866,578披露了通过抑制酶山梨糖醇脱氢酶来治疗或预防糖尿病并发病的化合物和方法。

[0224] 任何葡萄糖苷酶抑制剂都可以与本发明的化合物组合使用。葡萄糖苷酶抑制剂抑制复合碳水化合物通过糖苷水解酶(例如淀粉酶或麦芽糖酶)酶水解为可生物利用的单糖,例如葡萄糖。葡萄糖苷酶的快速代谢作用,特别是在高水平的碳水化合物摄入后,导致营养性高血糖的状态,其在肥胖或糖尿病受试者中导致胰岛素的分泌增强、脂肪合成增加和脂肪降解减少。在这种高血糖症之后,由于存在的胰岛素的水平增加,低血糖经常发生。此外,胃中残留的食糜促进胃液的产生,其引发或促进胃炎或十二指肠溃疡的发展。因此,已知葡萄糖苷酶抑制剂在加速碳水化合物通过胃并抑制肠道葡萄糖吸收上具有效用。此外,相应地减少或延迟将碳水化合物转化为脂肪组织的脂质和随后将食物脂肪掺入脂肪组织沉积中,同时还有减少或预防由此导致的有害异常的益处。本领域技术人员根据标准测定(例如, Biochemistry [生物化学] (1969) 8:4214) 容易确定这种葡萄糖苷酶抑制活性。

[0225] 通常优选的葡萄糖苷酶抑制剂包括淀粉酶抑制剂。淀粉酶抑制剂是抑制淀粉或糖原酶促降解为麦芽糖的葡萄糖苷酶抑制剂。本领域技术人员根据标准测定(例如, Methods Enzymol. [酶学方法] (1955) 1:149) 容易确定这种淀粉酶抑制活性。抑制这种酶促降解在减少生物可利用的糖(包括葡萄糖和麦芽糖)的量以及由此导致的伴随有害条件上是有益的。

[0226] 多种葡萄糖苷酶抑制剂是本领域普通技术人员已知的,并且下文提供了实例。优选的葡萄糖苷酶抑制剂选自阿卡波糖、脂解素、伏格列波糖、米格列醇、乙格列酯、卡格列波糖、淀粉酶抑肽(tendamistate)、萃他汀(trestatin)、普那米星-Q和萨尔博他汀。美国专利号4,062,950 和4,174,439中分别披露了葡萄糖酶抑制剂阿卡波糖和与其有关的各种氨基糖衍生物。美国专利号4,254,256中披露了葡萄糖苷酶抑制剂脂解素。美国专利号4,701,559中

披露了葡萄糖苷酶抑制剂伏格列波糖, 3,4-二脱氧-4-[[2-羟基-1-(羟甲基)乙基]氨基]-2-C-(羟甲基)-D-表肌醇和与其有关的各种N-取代的假氨基糖。美国专利号4,639,436中披露了葡萄糖苷酶抑制剂米格列醇, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-羟乙基)-2-(羟甲基)-3,4,5-哌啶三醇和与其有关的各种3,4,5-三羟基哌啶。美国专利号 5,192,772中披露了葡萄糖苷酶抑制剂乙格列酯,乙基 p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-2-(羟甲基)哌啶并]乙氧基]-苯甲酸酯,与其有关的各种衍生物及其药学上可接受的酸添加盐。美国专利号4,634,765中披露了葡萄糖苷酶抑制剂MDL-25637,2,6-二脱氧 -7-0-[3-D-吡喃葡萄糖-syl-2,6-亚氨基-D-甘油基-L-葡萄糖-糖庚醇,与其有关的各种同二糖及其药学上可接受的酸加成盐。美国专利号 5,157,116和5,504,078中披露了葡萄糖苷酶抑制剂卡格列波糖,甲基6-脱氧-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-2-(羟甲基)哌啶并]-a-D-吡喃葡萄糖苷倍半水合物,与其有关的脱氧野尻霉素衍生物及其各种药学上可接受的盐和制备它们的合成方法。美国专利号5,091,524中披露了糖苷酶抑制剂萨尔博他汀和与其有关的各种假糖。

[0227] 多种淀粉酶抑制剂是本领域的普通技术人员已知的。美国专利号 4,451,455中披露了淀粉酶抑制剂淀粉酶抑肽(tendamistat)和与其有关的各种环肽。美国专利号4,623,714中披露了淀粉酶抑制剂AI-3688 和与其有关的各种环多肽。美国专利号4,273,765中披露了淀粉酶抑制剂萃他汀(由萃他汀A、萃他汀B和萃他汀C的混合物组成)和与其有关的各种含有海藻糖的氨基糖。

[0228] 可以与本发明化合物组合用作第二药剂的另外的抗糖尿病化合物包括例如以下:双胍(例如,二甲双胍)、胰岛素促分泌素(例如,磺酰脲和格列奈(glinide))、格列酮、非格列酮PPAR γ 激动剂、PPAR α 激动剂、DPP-IV的抑制剂、PDE5的抑制剂、GSK-3的抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、f-1,6-BP酶的抑制剂(美达贝斯(Metabasis)/三共(Sankyo))、GLP-1/类似物(AC 2993,也称为毒晰外泌肽-4)、胰岛素和胰岛素模拟物(默克(Merck)天然产品)。其他实例将包括PKC-P抑制剂和AGE分解剂。

[0229] 本发明的化合物也可以与心血管剂如抗高血压剂组合使用。任何抗高血压剂都可用作这种组合中的第二药剂,并且本文提供了实例。本领域技术人员根据标准测定(例如,血压测量)容易确定这种抗高血压活性。

[0230] 通过引用并入本文的美国专利号4,572,909中披露了氨氯地平有关的二氢吡啶化合物,作为有效的抗缺血剂和抗高血压剂。通过引用并入本文的美国专利号4,879,303披露了氨氯化平苯磺酸盐(amLodipine benzenesulfonate salt,也称为amLodipine besylate)。氨氯地平 and 氨氯地平苯磺酸酯是有效的、持久的钙通道阻滞剂。因此,氨氯地平、氨氯地平苯磺酸酯、氨氯地平马来酸酯和其他药学上可接受的氨氯地平酸加成盐作为抗高血压剂和作为抗缺血剂具有效用。氨氯地平苯磺酸酯目前作为 **Norvasc®** 销售。

[0231] 在本发明的范围内的钙通道阻滞剂包括但不限于:可以如美国专利号3,962,238或美国专利号30,577中披露的那样制备的苜蓿地尔;可以如美国专利号4,567,175中披露的那样制备的克仑硫卓;可以如美国专利号3,562中披露的那样制备的地尔硫卓;可以如美国专利号 3,262,977中披露的那样制备的芬地林;可以如美国专利号3,261,859 中披露的那样制备的戈洛帕米;可以如美国专利号4,808,605中披露的那样制备的咪拉地尔;可以如美国专利号3,152,173中披露的那样制备的普尼拉明;可以如美国专利号4,786,635中披露的那样制备的司莫地尔;可以如美国专利号3,371,014中披露的那样制备的特罗地林;

[0232] 可以如美国专利号3,261,859中披露的那样制备的维拉帕米;可以如美国专利号4,572,909中披露的那样制备的阿雷平(aranipine);

[0233] 可以如美国专利号4,220,649中披露的那样制备的巴尼地平;可以如欧洲专利申请公开号106,275中披露的那样制备的贝尼地平;可以如美国专利号4,672,068中披露的那样制备的西尼地平;可以如美国专利号4,885,284中披露的那样制备的依福地平;可以如美国专利号4,952,592中披露的那样制备的依高地平;可以如美国专利号4,264,611中披露的那样制备的非洛地平;可以如美国专利号4,466,972中披露的那样制备的依拉地平;可以如美国专利号4,801,599中披露的那样制备的拉西地平;

[0234] 可以如美国专利号4,705,797中披露的那样制备的乐卡地平;可以如美国专利号4,892,875中披露的那样制备的马尼地平;可以如美国专利号3,985,758中披露的那样制备的尼卡地平;可以如美国专利号3,485,847中披露的那样制备的硝苯地平;可以如美国专利号4,338,322中披露的那样制备的尼伐地平;可以如美国专利号3,799,934中披露的那样制备的尼莫地平;可以如美国专利号4,154,839中披露的那样制备的尼索地平;可以如美国专利号3,799,934中披露的那样制备的尼群地平;可以如美国专利号2,882,271中披露的那样制备的桂利嗪;可以如美国专利号3,773,939中披露的那样制备的氟桂利嗪;可以如美国专利号3,267,104中披露的那样制备的利多氟嗪;可以如美国专利号4,663,325中披露的那样制备的洛美利嗪;可以如匈牙利专利号151,865中披露的那样制备的苺环烷;可以如德国专利号1,265,758中披露的那样制备的依他苯酮;和可以如英国专利号1,025,578中披露的那样制备的哌克昔林。

[0235] 所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。含有抗高血压剂的目前销售产品的实例包括钙通道阻滞剂,如Cardizem®、Adalat®、

Calan®、Cardene®、Covera®、Dilacor®、DynaCirc®、Procardia XL®、Sular®、Tiazac®、Vascor®、Verelan®、Isoptin®、Nimotop®、Norvasc®、和Plendil®;血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂,如Accupril®、Altace®、Captopril®、Lotensin®、Mavik®、Monopril®、Prinivil®、Univasc®、Vasotec®和Zestril®。

[0236] 在本发明的范围内的血管紧张素转换酶抑制剂(ACE抑制剂)包括但不限于:可以如美国专利号4,248,883中披露的那样制备的阿拉普利;可以如美国专利号4,410,520中披露的那样制备的苯那普利;可以如美国专利号4,046,889和4,105,776中披露的那样制备的卡托普利;可以如美国专利号4,452,790中披露的那样制备的西罗普利;可以如美国专利号4,385,051中披露的那样制备的地拉普利;可以如美国专利号4,374,829中披露的那样制备的依那普利;可以如美国专利号4,337,201中披露的那样制备的福辛普利;可以如美国专利号4,508,727中披露的那样制备的依马达普利;可以如美国专利号4,555,502中披露的那样制备的赖诺普利;可以如比利时专利号893,553中披露的那样制备的莫托普利(moveltopril);可以如美国专利号4,508,729中披露的那样制备的哌林多普利;可以如美国专利号4,344,949中披露的那样制备的喹那普利;可以如美国专利号4,587,258中披露的那样制备的雷米普利;可以如美国专利号4,470,972中披露的那样制备的spirapril;可以如美国专利号4,699,905中披露的那样制备的替莫普利;和可以如美国专利号4,933,361

中披露的那样制备的群多普利。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0237] 在本发明的范围内的血管紧张素-IL受体拮抗剂(A-11拮抗剂)包括但不限于:可以如美国专利号5,196,444中披露的那样制备的坎地沙坦;可以如美国专利号5,185,351中披露的那样制备的依普沙坦;可以如美国专利号5,270,317中披露的那样制备的厄贝沙坦;可以如美国专利号5,138,069中披露的那样制备的洛沙坦;和可以如美国专利号5,399,578中披露的那样制备的缬沙坦。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0238] 在本发明的范围内的 β -肾上腺素能受体阻滞剂(β -或3-阻滞剂)包括但不限于:可以如美国专利号3,857,952中披露的那样制备的醋丁洛尔;可以如荷兰专利申请号6,605,692中披露的那样制备的阿普洛尔;可以如美国专利号4,217,305中披露的那样制备的氨磺洛尔;可以如美国专利号3,932,400中披露的那样制备的阿罗洛尔;可以如美国专利号3,663,607或3,836,671中披露的那样制备的阿替洛尔;可以如美国专利号3,853,923中披露的那样制备的苯呋洛尔;可以如美国专利号4,252,984中披露的那样制备的倍他洛尔;可以如美国专利号3,857,981中披露的那样制备的贝凡洛尔;可以如美国专利号4,171,370中披露的那样制备的比索洛尔;可以如美国专利号4,340,541中披露的那样制备的波吡洛尔;可以如美国专利号3,663,570中披露的那样制备的布库洛尔;可以如美国专利号3,723,476中披露的那样制备的布非洛尔;可以如美国专利号3,929,836中披露的那样制备的丁呋洛尔;可以如美国专利号3,940,489和3,961,071中披露的那样制备的布尼洛尔;可以如美国专利号3,309,406中披露的那样制备的布普洛尔(buprandolol);可以如法国专利号1,390,056中披露的那样制备的布替瑞丁盐酸盐(butiridine hydrochloride);可以如美国专利号4,252,825中披露的那样制备的丁非洛尔;可以如德国专利号2,240,599中披露的那样制备的卡拉洛尔;可以如美国专利号3,910,924中披露的那样制备的卡替洛尔;可以如美国专利号4,503,067中披露的那样制备的卡维地洛;可以如美国专利号4,034,009中披露的那样制备的塞利洛尔;可以如美国专利号4,059,622中披露的那样制备的塞他洛尔;可以如德国专利号2,213,044中披露的那样制备的氯拉洛尔;可以如Clifton等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志],1982,25,670中披露的那样制备的地来洛尔;可以如欧洲专利公开申请号41,491中披露的那样制备的依泮洛尔;可以如美国专利号4,045,482中披露的那样制备的茚诺洛尔;可以如美国专利号4,012,444中披露的那样制备的拉贝洛尔;可以如美国专利号4,463,176中披露的那样制备的左布诺洛尔;可以如Seeman等人,Helv.Chim.Acta[瑞士化学学报],1971,54,241中披露的那样制备的甲吡洛尔;

[0239] 可以如捷克斯洛伐克专利申请号128,471中披露的那样制备的美替洛尔;可以如美国专利号3,873,600中披露的那样制备的美托洛尔;可以如美国专利号3,501,7691中披露的那样制备的莫普洛尔;可以如美国专利号3,935,267中披露的那样制备的纳多洛尔;可以如美国专利号3,819,702中披露的那样制备的萘呋洛尔;可以如美国专利号4,654,362中披露的那样制备的奈比洛尔;可以如美国专利号4,394,382中披露的那样制备的尼普洛尔;可以如英国专利号1,077,603中披露的那样制备的氧烯洛尔;可以如美国专利号3,551,493中披露的那样制备的丁苯洛尔(perbutolol);可以如瑞士专利号469,002和472,404中披露的那样制备的吲哚洛尔(pindolol);可以如美国专利号3,408,387中披露的那样制备的普拉洛尔;可以如英国专利号909,357中披露的那样制备的丙萘洛尔;可以如美国专利号3,337,628和3,520,919中披露的那样制备的普萘洛尔;可以如Uloth等人,Journal of

Medicinal Chemistry[药物化学杂志],1966,9,88中披露的那样制备的索他洛尔;可以如德国专利号2,728,641中披露的那样制备的苏菲洛尔(sufinalol);可以如美国专利号3,935,259和4,038,313中披露的那样制备的泰林多尔(talindol);可以如美国专利号3,960,891中披露的那样制备的特他洛尔;可以如美国专利号4,129,565中披露的那样制备的替索洛尔;可以如美国专利号3,655,663中披露的那样制备的噻吗洛尔;可以如美国专利号3,432,545中披露的那样制备的托利洛尔;和可以如美国专利号4,018,824中披露的那样制备的希苯洛尔。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0240] 在本发明的范围内的 α -肾上腺素能受体阻滞剂(α -或 α -阻滞剂)包括但不限于:可以如美国专利号4,217,307中披露的那样制备的氨磺洛尔;可以如美国专利号3,932,400中披露的那样制备的阿罗洛尔;可以如美国专利号4,252,721中披露的那样制备的达哌唑;可以如美国专利号4,188,390中披露的那样制备的多沙唑啉;可以如美国专利号3,399,192中披露的那样制备的芬司匹利;可以如美国专利号3,527,761中披露的那样制备的吲哚拉明;可以如上文所披露的那样制备的拉贝洛尔;可以如美国专利号3,997,666中披露的那样制备的萘哌地尔;可以如美国专利号3,228,943中披露的那样制备的尼麦角林;可以如美国专利号3,511,836中披露的那样制备的哌唑啉;可以如美国专利号4,703,063中披露的那样制备的坦索罗辛;可以如美国专利号2,161,938中披露的那样制备的妥拉唑林;可以如美国专利号3,669,968中披露的那样制备的曲马唑啉;和可以根据本领域技术人员熟知的方法从天然来源中分离的育亨宾。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0241] 本文使用的术语“血管扩张剂”意在包括脑血管扩张剂、冠状动脉血管扩张剂和外周血管扩张剂。在本发明的范围内的脑血管扩张剂包括但不限于:可以如上文所披露的那样制备的苺环烷;可以如上文所披露的那样制备的桂利嗪;可以如Kennedy等人,Journal of the American Chemical Society[美国化学学会杂志],1955,77,250中披露的那样从自然来源分离的或如Kennedy,Journal of Biological Chemistry[生物化学杂志],1956,222,185中披露的那样合成的胞磷胆碱;可以如美国专利号3,663,597中披露的那样制备的环扁桃酯;可以如德国专利号1,910,481中披露的那样制备的环烟酯;可以如英国专利号862,248中披露的那样制备的二异丙胺二氯乙酯;可以如Hermann等人,Journal of the American Chemical Society[美国化学学会杂志],1979,101,1540中披露的那样制备的埃那矛宁;可以如美国专利号4,678,783中披露的那样制备的法舒地尔;可以如美国专利号3,818,021中披露的那样制备的非诺地尔;可以如美国专利号3,773,939中披露的那样制备的氟桂利嗪;可以如美国专利号3,850,941中披露的那样制备的异丁司特;可以如美国专利号3,509,164中披露的那样制备的艾芬地尔;可以如美国专利号4,663,325中披露的那样制备的洛美利嗪;可以如美国专利号3,334,096中披露的那样制备的萘呋胺(naffonyl);可以如Blicke等人,Journal of the American Chemical Society[美国化学学会杂志],1942,64,1722中披露的那样制备的烟胺乙酯;可以如上文所披露的那样制备的尼麦角林;可以如美国专利号3,799,934中披露的那样制备的尼莫地平;可以如Goldberg,Chem.Prod.Chem.News[化学品化学新闻],1954,17,371中综述的制备的罂粟碱;可以如德国专利号860,217中披露的那样制备的喷替茶碱;可以如美国专利号3,563,997中披露的那样制备的替诺非君;可以如美国专利号3,770,724中披露的那样制备的长春蔓胺;可以如美国专利号4,035,750中披露的那样制备的长春西汀;和可以如美国专利号2,500,444中披

露的那样制备的维喹地尔。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0242] 在本发明的范围内的冠状动脉血管扩张剂包括但不限于：可以如美国专利号3,010,965中披露的那样制备的胺氧三苯；可以如J.Chem. Soc[化学会志].1958,2426中披露的那样制备的地巴唑(bendazol)；可以如美国专利号3,355,463中披露的那样制备的苯呋地尔半琥珀酸酯；可以如美国专利号3,012,042中披露的那样制备的苯碘达隆；可以如英国专利号740,932中披露的那样制备的氯嗪(chloracizine)；可以如美国专利号3,282,938中披露的那样制备的卡波罗孟；可以如英国专利号1,160,925中披露的那样制备的氯苯呋尔(clobenfural)；可以根据本领域技术人员熟知的方法由丙二醇制备的硝酸氯醇酯，例如，参见Annalen,1870,155,165；可以如美国专利号4,452,811中披露的那样制备的氯克罗孟(cloricromen)；可以如美国专利号3,532,685 中披露的那样制备的地拉卓；可以如英国专利号807,826中披露的那样制备的双噻达莫；可以如德国专利号2,521,113中披露的那样制备的氢普拉明；可以如英国专利号803,372和824,547中披露的那样制备的乙氧黄酮(efloxate)；可以根据本领域技术人员熟知的方法通过硝化赤藓糖醇制备的赤藓糖醇四硝酸酯；可以如德国专利号1,265,758 中披露的那样制备的依他苯酮；可以如美国专利号3,262,977中披露的那样制备的芬地林；可以如德国专利号2,020,464中披露的那样制备的夫洛地尔；可以如U.S.S.R.专利号115,905中披露的那样制备的更利芬；可以如美国专利号2,357,985中披露的那样制备的己烷雌酚；可以如美国专利号3,267,103中披露的那样制备的海索苯定；可以如瑞典专利号168,308中披露的那样制备的甲苯磺酸硝乙胺酯；可以如Baxter等人,Journal of the Chemical Society[化学会志],1949,S 30中披露的那样制备的呋喃并色酮(khellin)；可以如美国专利号3,267,104 中披露的那样制备的利多氟嗪；可以根据本领域技术人员熟知的方法通过硝化甘露糖醇制备的甘露糖醇六硝酸酯；可以如美国专利号 3,119,826中披露的那样制备的美地巴嗪；硝酸甘油；可以根据本领域技术人员熟知的方法通过硝化季戊四醇制备的季戊四醇四硝酸酯；可以如德国专利号638,422-3中披露的那样制备的戊硝醇；可以如上文所披露的那样制备的哌克西林(perhexilline)；可以如美国专利号 3,350,400中披露的那样制备的匹美茶碱；可以如美国专利号3,152,173 中披露的那样制备的普尼拉明；可以如法国专利号1,103,113中披露的那样制备的丙帕硝酯(propatyl nitrate)；可以如德国专利号55,956 中披露的那样制备的曲匹地尔；可以如美国专利号2,769,015中披露的那样制备的甲色酮(tricromyl)；可以如美国专利号3,262,852中披露的那样制备的曲美他嗪；可以通过硝化三乙醇胺，随后根据本领域技术人员熟知的方法用磷酸沉淀而制备的磷酸三乙胺；可以如美国专利号2,816,118和2,980,699中披露的那样制备的维司那定。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0243] 在本发明的范围内的外周血管扩张剂包括但不限于：可以如美国专利号2,970,082中披露的那样制备的烟酸铝；可以如Corrigan等人, Journal of the American Chemical Society[美国化学学会杂志],1945,67, 1894中披露的那样制备的巴美生；可以如上文所披露的那样制备的苺环烷；可以如Walter等人;Journal of the American Chemical Society[美国化学学会杂志],1941,63,2771中披露的那样制备的倍他司汀；可以如Hamburg等人,Arch.Biochem.Biophys.[生物化学与生物物理学集刊],1958,76,252中披露的那样制备的缓激肽；可以如美国专利号 4,146,643中披露的那样制备的溴长春胺；可以如美国专利号3,542,870 中披露的那样制备的丁苯碘胺；可以如美国专利号3,895,

030中披露的那样制备的丁咯地尔;可以如美国专利号3,338,899中披露的那样制备的布他拉胺;可以如法国专利号1,460,571中披露的那样制备的西替地尔;可以如德国专利号1,910,481中披露的那样制备的环烟酯;可以如比利时专利号730,345中披露的那样制备的桂哌齐特;可以如上文所披露的那样制备的桂利嗪;可以如上文所披露的那样制备的环扁桃酯;可以如上文所披露的那样制备的二氯醋酸二异丙胺;可以如英国专利号984,810中披露的那样制备的依来多辛;可以如上文所披露的那样制备的非诺地尔;可以如上文所披露的那样制备的氟桂利嗪;可以如美国专利号3,384,642中披露的那样制备的癸烟酯;可以如上文所披露的那样制备的艾芬地尔;可以如美国专利号4,692,464 中披露的那样制备的伊洛前列素(iloprost);可以如Badgett等人, Journal of the American Chemical Society [美国化学学会杂志], 1947, 69, 2907中披露的那样制备的肌醇烟酸酯;可以如美国专利号3,056,836 中披露的那样制备的异克舒令;可以如Biochem.Biophys.Res. Commun. [生物化学和生物物理学研究通讯], 1961, 6, 210中披露的那样制备的胰激肽(kallidin);可以如德国专利号1,102,973中披露的那样制备的激肽释放酶;可以如德国专利号905,738中披露的那样制备的莫西赛利;可以如上文所披露的那样制备的萘呋胺;可以如上文所披露的那样制备的烟胺乙酯;可以如上文所披露的那样制备的尼麦角林;可以如瑞士专利号366,523中披露的那样制备的尼可呋糖;可以如美国专利号2,661,372和2,661,373中披露的那样制备的布酚宁(nylidrin);可以如上文所披露的那样制备的喷替茶碱;可以如美国专利号3,422,107中披露的那样制备的己酮可可碱(pentoxifylline);可以如美国专利号3,299,067中披露的那样制备的吡贝地尔;

[0244] 可以通过Merck Index [默克索引], 第十二版, Budaveri编, 新泽西州, 1996, 第1353页中引用的任何方法制备的前列腺素E-i;可以如德国专利号2,334,404中披露的那样制备的舒洛地;可以如美国专利号2,161,938中披露的那样制备的妥拉唑林;和可以如德国专利号1,102,750或Korbits等人, Acta.Pharm.Hung., 1968, 38, 98中披露的那样制备的占替诺烟酸酯。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0245] 在本发明的范围内, 术语“利尿剂”是指利尿剂苯并噻嗪衍生物、利尿剂有机汞制剂、利尿剂嘌呤、利尿剂类固醇、利尿剂磺酰胺衍生物、利尿剂尿嘧啶和其他利尿剂, 诸如可以如奥地利专利号 168,063中披露的那样制备的阿马诺嗪;可以如比利时专利号639,386中披露的那样制备的阿米洛利;可以如Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303中披露的那样制备的熊果苷;可以如奥地利专利号168,063 中披露的那样制备的氯拉扎尼;可以如美国专利号3,255,241中披露的那样制备的依他尼酸;可以如美国专利号3,072,653中披露的那样制备的依托唑啉;可以如英国专利号856,409中披露的那样制备的胍卡巴嗪;可以如美国专利号3,160,641中披露的那样制备的异山梨醇;甘露糖醇;可以如Freudenberg等人, Ber., 1957, 90, 957中披露的那样制备的美托查酮;可以如美国专利号4,018,890中披露的那样制备的莫唑胺;可以如上文所披露的那样制备的哌克昔林;可以如美国专利号3,758,506中披露的那样制备的替尼酸;可以如美国专利号3,081,230 中披露的那样制备的三氢蝶呤;和脲。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0246] 在本发明的范围内的利尿剂苯并噻二嗪衍生物包括但不限于: 可以如英国专利号902,658中披露的那样制备的阿尔噻嗪;可以如美国专利号3,265,573中披露的那样制备的苄氟噻嗪;苄噻嗪, McManus 等人, 136th Am.Soc.Meeting [第136届美国学会会议] (大西洋

城, 1959年9月), 论文摘要, 第13-0页; 可以如美国专利号3,108,097中披露的那样制备的苄氢氯噻嗪; 可以如英国专利号861,367和885,078 中披露的那样制备的布噻嗪; 可以如美国专利号2,809,194和2,937,169 中披露的那样制备的氯噻嗪; 可以如美国专利号3,055,904中披露的那样制备的氯噻酮; 可以如比利时专利号587,225中披露的那样制备的环戊噻嗪; 可以如Whitehead等人, *Journal of Organic Chemistry* [有机化学杂志], 1961, 26, 2814中披露的那样制备的环噻嗪;

[0247] 可以如美国专利号3,009,911中披露的那样制备的依匹噻嗪; 可以如英国专利号861,367中披露的那样制备的乙噻嗪; 可以如美国专利号3,870,720中披露的那样制备的芬喹唑; 可以如美国专利号 3,565,911中披露的那样制备的吡达帕胺; 可以如美国专利号3,164,588 中披露的那样制备的氢氯噻嗪; 可以如美国专利号3,254,076中披露的那样制备的氢氟噻嗪; 可以如Close等人, *Journal of the American Chemical Society* [美国化学学会杂志], 1960, 82, 1132中披露的那样制备的甲氯噻嗪; 可以如法国专利号M2790和1,365,504中披露的那样制备的美替克仑; 可以如美国专利号3,360,518中披露的那样制备的美托拉宗; 可以如比利时专利号620,829中披露的那样制备的对氟噻嗪; 可以如美国专利号3,009,911中披露的那样制备的泊利噻嗪; 可以如美国专利号2,976,289中披露的那样制备的喹乙唑酮; 可以如 Close等人, *Journal of the American Chemical Society* [美国化学学会杂志], 1960, 82, 1132中披露的那样制备的四氯噻嗪; 和可以如deStevens 等人, *Experientia*, 1960, 16, 113中披露的制备的三氯甲噻嗪。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。

[0248] 在本发明的范围内的利尿剂磺酰胺衍生物包括但不限于: 可以如美国专利号2,980,679中披露的那样制备的乙酰唑胺; 可以如美国专利号3,188,329中披露的那样制备的安布赛特; 可以如美国专利号3,665,002中披露的那样制备的阿佐塞米; 可以如美国专利号3,634,583 中披露的那样制备的布美他尼; 可以如英国专利号769,757中披露的那样制备的布他唑胺; 可以如美国专利号2,809,194、2,965,655和 2,965,656中披露的那样制备的氯米非那胺; 可以如Olivier, *Rec.Trav.Chim.*, 1918, 37, 307中披露的那样制备的氯非那胺; 可以如美国专利号3,459,756中披露的那样制备的氯帕胺; 可以如美国专利号3,183,243 中披露的那样制备的氯索隆; 可以如英国专利号851,287中披露的那样制备的二磺法胺; 可以如英国专利号795,174中披露的那样制备的乙氧胺(ethoxolamide); 可以如美国专利号3,058,882中披露的那样制备的呋塞米; 可以如美国专利号3,356,692中披露的那样制备的美夫西特; 可以如美国专利号2,783,241中披露的那样制备的醋甲唑胺; 可以如美国专利号4,010,273中披露的那样制备的吡咯他尼; 可以如美国专利号4,018,929中披露的那样制备的托拉塞米; 可以如日本专利号73 05,585中披露的那样制备的曲帕胺; 和可以如美国专利号 3,567,777中披露的那样制备的西帕胺(xipamide)。所有这些美国专利的披露内容通过引用并入本文。与本文披露的化合物组合的其他另外的药剂包括如通过引用并入本文的WO 2016/055901中所述的 PCSK9翻译抑制剂。

[0249] 在一些实施例中, 另外的治疗剂包括HMG-CoA还原酶抑制剂、HMG-CoA合酶抑制剂、HMG-CoA还原酶基因表达抑制剂、HMG-CoA 合酶基因表达抑制剂、MTP/Apo B分泌抑制剂、CETP抑制剂、胆汁酸吸收抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇合成抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、角鲨烯环化酶抑制剂、组合的角鲨烯环氧酶/角鲨烯环化酶

抑制剂、贝特类、烟酸、烟酸和洛伐他汀的组合、离子交换树脂、抗氧化剂、ACAT抑制剂、胆汁酸螯合剂、和PCSK9 翻译抑制剂。

[0250] 为了治疗脓毒症或脓毒性休克,所披露的方法可包括另外的治疗剂,如抗生素。在某些实施例中,该抗生素是氨基糖苷,诸如但不限于卡那霉素、阿米卡星、妥布霉素、地贝卡星、庆大霉素、西索米星、奈替米星、链霉素、以及新霉素B、新霉素C、和新霉素E。其他抗生素包括碳青霉烯,诸如但不限于亚胺培南、美罗培南、厄他培南、多利培南、帕尼培南、比阿培南、罗祖培南、特比培南、勒拿培南、托莫培南、和西恩培南。

[0251] 另外的抗生素包括喹诺酮,诸如但不限于环丙沙星、加雷沙星、加替沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、西诺沙星、萘啶酸、莫西沙星、噁喹酸、吡罗米酸、吡哌酸、罗索沙星、依诺沙星、氟罗沙星、洛美沙星、纳地沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、培氟沙星、鲁氟沙星、巴洛沙星、格雷沙星、左氧氟沙星、帕珠沙星、司帕沙星、替马沙星、妥舒沙星、克林沙星、西他沙星、曲伐沙星、普卢利沙星、德拉沙星、JNJ-Q2、尼莫沙星、和扎博沙星。

[0252] 另外的抗生素包括四环素,诸如但不限于多西环素、四环素、氯四环素、氧四环素、地美环素、赖甲环素、甲氯环素、美他环素、米诺环素、罗利环素、和替加环素。

[0253] 可用于本文所披露的方法的另外的抗生素包括但不限于氨苄西林、阿莫西林、安美汀、哌拉西林、他唑巴坦、氯霉素、和替卡西林。

[0254] 药物组合物

[0255] 本发明的组合物和方法可以用于治疗有需要的受试者。在某些实施例中,该受试者是哺乳动物,诸如人或非人哺乳动物。当施用于受试者诸如人时,组合物或化合物优选作为药物组合物施用,该药物组合物包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体是本领域熟知的,并且包括例如水溶液,诸如水或生理缓冲盐水或其他溶剂或媒介物,诸如乙二醇、甘油、油(诸如橄榄油)或可注射的有机酯。在一个优选的实施例中,当此类药物组合物用于人类施用时,特别是用于侵入性施用途径(即,规避通过上皮屏障进行运输或扩散的途径,诸如注射或植入)时,水溶液是无热原的,或基本上无热原的。可以选择赋形剂,例如以实现药剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以是剂量单位形式,诸如片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、颗粒剂、用于重构的亲液物、粉剂、溶液、糖浆剂、栓剂、注射剂等。该组合物也可以存在于透皮递送系统,例如皮肤贴剂中。该组合物也可以存在于适合局部施用的溶液,例如滴眼剂中。

[0256] 药学上可接受的载体可以含有生理上可接受的药剂,所述生理上可接受的药剂例如起稳定化合物(诸如本发明化合物)、增加其溶解度或增加其吸收的作用。此类生理上可接受的药剂包括例如碳水化合物,诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或谷胱甘肽;螯合剂;低分子量蛋白质或其他稳定剂或赋形剂。包括生理上可接受的药剂在内的药学上可接受的载体的选择取决于例如组合物的施用途径。该制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)也可以是脂质体或其他聚合物基质,其中可以掺入例如本发明的化合物。例如,包含磷脂或其他脂质的脂质体是无毒的、生理上可接受的且可代谢的载体,其相对容易制备和施用。

[0257] 本文采用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围,适合用于与受试者的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症,同时具有相称的合理受益/风险比的那些化合物、材料、组合物、和/或剂型。

[0258] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。各载体必须在与配制剂的其他成分相容并且对受试者无害的意义上是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉状西黄着胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可油和栓剂蜡类;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;(12)酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)药物配制剂中使用的其他无毒相容物质。

[0259] 药物组合物(制剂)可以通过多种施用途径中的任何一种施用于受试者,包括例如口服(例如,如以水溶液或非水溶液或悬浮液形式的灌服剂、片剂、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于向舌头施加的糊剂);通过口腔粘膜吸收(例如,经舌下);经肛门、直肠或阴道(例如,以阴道栓、乳膏或泡沫的形式);肠胃外(包括肌肉内、静脉内、皮下或鞘内,例如作为无菌溶液或悬浮液);经鼻;腹膜内;皮下;透皮(例如作为施加到皮肤的贴片);以及局部施用(例如作为施加于皮肤的乳膏、软膏或喷雾剂或作为滴眼剂)。该化合物也可以配制成用于吸入。在某些实施例中,化合物可以简单地溶解或悬浮在无菌水中。适当的施用途径和适于其的组合物的详情可以在例如美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及其中引用的专利中找到。

[0260] 配制剂可以方便地以单位剂型存在并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的受试者、特定的施用方式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常为产生疗效的化合物的量。通常,该量的范围(以百分率计)将是活性成分的约1%至约99%,优选地为约5%至约70%,最优选地为约10%至约30%。

[0261] 制备这些配制剂或组合物的方法包括使活性化合物(诸如本发明的化合物)与载体和任选一种或多种辅助成分结合的步骤。一般而言,通过使本发明的化合物与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后,如果需要,使产品成型来制备配制剂。

[0262] 适于口服施用的本发明的配制剂形式可以呈胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)、亲液物、粉剂、颗粒剂的形式,或作为在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或作为水包油或油包水液体乳剂,或作为酏剂或糖浆,或作为软锭剂(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶),和/或作为漱口水等等,每种形式含有预定量的本发明的化合物作为活性成分。组合物或化合物也可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂的形式施用。

[0263] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣丸、粉剂、颗粒剂等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下任何一种:(1)填料或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/

或阿拉伯胶；(3) 保湿剂，如甘油；(4) 崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液迟延剂，如石蜡；(6) 吸收加速剂，如季铵化合物；(7) 润湿剂，诸如像十六烷醇和甘油单硬脂酸酯；(8) 吸收剂，如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物；(10) 络合剂，如改性和未改性的环糊精；和(11) 着色剂。在胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下，药物组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可用作软填充和硬填充的明胶胶囊中的填充剂，其使用诸如乳糖(lactose或milk sugar)的赋形剂以及高分子量聚乙二醇等。

[0264] 片剂可以通过压制或模制，任选地用一种或多种辅助成分制成。可以使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如淀粉羟乙酸钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压制片剂。可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。

[0265] 片剂和药物组合物的其他固体剂型，诸如糖衣丸、胶囊(包括分散型胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒剂，可以任选地有刻痕或制备成具有包衣和壳，诸如肠溶衣和药物配制领域中熟知的其他包衣。也可以使用例如，提供所需释放特性的不同比例的羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、脂质体和/或微球体将它们配制成提供其中活性成分的缓释或控释。它们可以通过例如以下方式灭菌：通过细菌截留过滤器(bacterial-retaining filter)过滤，或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂，这些灭菌剂可在使用前立即溶解在无菌水或一些其他无菌可注射介质中。这些组合物也可以任选地含有遮光剂并且可以是这样的组合物，以便它们仅仅或者优先在胃肠道的某一部分任选地以一种延迟方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。活性成分还可以是微囊化形式，如果适当的话，可包含一种或多种上述赋形剂。

[0266] 用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、用于重构的亲液物、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分之外，液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂(诸如水或其他溶剂)、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。

[0267] 除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可包括佐剂，诸如润湿剂、乳化和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂以及防腐剂。

[0268] 除了含有活性化合物外，悬浮液还可以含有悬浮剂如，例如乙氧化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和山梨聚糖酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土(bentonite)、琼脂和黄芪胶及其混合物。

[0269] 用于直肠、阴道或尿道施用的药物组合物的配制剂可以作为栓剂形式存在，栓剂可以通过将一种或多种活性化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体混合而制备，这些赋形剂或载体包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐，并且栓剂在室温下为固体，但在体温下为液体，因此将在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

[0270] 用于向口腔施用的药物组合物的配制剂可以作为漱口水或口服喷雾或口服软膏的形式存在。

[0271] 可替代地或另外,可以将组合物配制成经由导管、支架、金属丝或其他腔内装置递送。经由此类装置进行递送对于递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠道可能特别有用。

[0272] 适于阴道施用的配制剂还包括含有本领域已知适当的此类载体的阴道栓、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾配制剂。

[0273] 用于局部或透皮施用的剂型包括粉剂、喷雾、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂以及吸入剂。将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0274] 除活性化合物之外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶可以含有赋形剂,诸如动植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄着胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0275] 除了活性化合物之外,粉剂和喷雾剂可以含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂另外还可以含有常规推进剂诸如氯氟烃和挥发性的未取代的烃诸如丁烷和丙烷。

[0276] 透皮贴剂具有向身体提供本发明的化合物的受控递送的附加优点。此类剂型可以通过将活性化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。此通量的速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0277] 眼科配制剂、眼药膏、粉剂、溶液等也被认为在本发明的范围内。示例性的眼科配制剂在美国公开号2005/0080056、2005/0059744、2005/0031697和2005/004074以及美国专利号6,583,124中有描述,其内容通过引用并入本文。如果需要,液体眼科配制剂具有与泪液、房水或玻璃体液相似的性质,或与此类液体相容。优选的施用途径是局限性施用(例如,局部施用,诸如滴眼剂,或经由植入物施用)。

[0278] 如本文所用的短语“肠胃外施用(parenteral administration和 administered parenterally)”意指除了肠道和局部施用以外的施用模式,通常通过注射施用,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内以及胸骨内注射和输注。适合肠胃外施用的药物组合物包含与以下一种或多种药学上可接受的试剂组合的一种或多种活性化合物:无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液、或者可以就在使用之前重构成无菌注射溶液或分散液的无菌粉末,这些可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使配制剂与预期受者的血液等渗的溶质、或悬浮剂或增稠剂。

[0279] 可以用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等),及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)以及可注射有机酯,诸如油酸乙酯。可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣材料、在分散液的情况下通过维持所要求的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0280] 这些组合物还可以含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂(例如,对羟苯甲酸酯、三氯叔丁醇、山梨酸苯酚等)确保防止微生物的作用。还可能希望的是在组合物中包含等渗剂,诸如糖、氯化钠等。另外,可以通过包含延迟吸收的药剂(诸如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射药物形式的吸收延长。

[0281] 在某些情况下,为了延长药物的作用,希望的是减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。

这可通过用水溶性低的晶体或非晶体物质的液体悬浮液实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率进而可取决于晶体大小以及晶形。可替代地,通过将药物溶解或悬浮于油性媒介物中可以延迟肠胃外施用的药物形式的吸收。

[0282] 通过在生物可降解的聚合物(诸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成主题化合物的微胶囊基质来制得可注射的贮库形式。根据药物与聚合物的比率、以及所采用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物包埋在与人体组织相容的脂质体或微乳液中来制备贮库型可注射配制剂。

[0283] 为了用于本发明的方法中,可以给予活性化合物本身或作为含有例如0.1%至99.5%(更优选0.5%至90%)的活性成分与药学上可接受的载体组合的药物组合物的形式来给予活性化合物。

[0284] 引入方法也可以通过可充电或可生物降解的装置提供。近年来,已经开发了各种缓释聚合物装置并在体内进行了测试,以控制药物(包括蛋白质生技药品)的递送。包括可生物降解和不可降解的聚合物在内的多种生物相容性聚合物(包括水凝胶)可用于形成植入物,以在特定靶部位持续释放化合物。

[0285] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化以便于获得有效实现对于特定的患者、组合物、以及施用模式而言所需的治疗应答而对患者无毒的量的活性成分。

[0286] 选择的剂量水平将取决于各种因素,包括所采用的特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径、施用时间、所采用的一种或多种特定化合物的排泄率、治疗持续时间,与所采用的一种或多种特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,所治疗的受试者的年龄、性别、体重、状况、总体健康和先前病史,以及在医学领域中熟知的类似因素。

[0287] 具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定并开出所需的药物组合物的治疗有效量。例如,医师或兽医可以以低于获得所需治疗效果所需水平的剂量开始药物组合物或化合物的剂量,并逐渐增加剂量直至实现所需效果。“治疗有效量”意指足以引起所需治疗效果的化合物的浓度。通常应理解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其他因素可以包括但不限于受试者病症的严重程度、所治疗的障碍、化合物的稳定性,以及(如果需要)与本发明的化合物一起施用的另一类型的治疗剂。通过多次施用药剂可以递送更大的总剂量。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等人(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine[哈里逊内科学]第13版,1814-1882,通过引用并入本文)。

[0288] 一般而言,用于本发明的组合物和方法中的活性化合物的合适日剂量将是有效产生疗效的最低剂量的化合物的量。此类有效剂量通常将取决于上述因素。

[0289] 如果需要,活性化合物的有效日剂量可以在全天以适当的间隔,作为单独施用的1、2、3、4、5、6个或更多个亚剂量施用,任选地以单位剂型施用。在本发明的某些实施例中,活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选的实施例中,活性化合物将每天施用一次。

[0290] 在某些实施例中,本发明的化合物可以单独使用或与另一类型的治疗剂联合施用。如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同治疗化合物的任何形式的施用,使得在先前施用的治疗化合物在体内仍然有效的同时施用第二化合物(例如,两种化合物在

受试者体内同时有效,这可以包括两种化合物的协同作用)。例如,不同的治疗化合物可以以相同配制剂或单独的配制剂形式,同时或依次施用。在某些实施例中,不同的治疗化合物可以在彼此相差一小时、12h、24h、36h、48h、72h或一周内施用。因此,接受此类治疗的受试者可以受益于不同治疗化合物的组合作用。

[0291] 在某些实施例中,相对于每次单独施用本发明的化合物(例如,具有式I或Ia的化合物)或一种或多种附加治疗剂,本发明的化合物与一种或多种附加治疗剂的联合施用提供了改善的功效。在某些此类实施例中,联合施用提供加和效应,其中加和效应是指单独施用本发明的化合物和一种或多种附加治疗剂的每种效应的总和。

[0292] 本发明包括本发明的化合物的药学上可接受的盐在本发明的组合物和方法中的用途。在某些实施例中,考虑到的本发明的盐包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施例中,考虑到的本发明的盐包括但不限于,L-精氨酸、苄乙苄胺(benenthamine)、苄星(benzathine)、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、地阿诺(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇和锌盐。在某些实施例中,考虑到的本发明的盐包括但不限于 Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金属盐。

[0293] 药学上可接受的酸加成盐也可以作为各种溶剂化物存在,如水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等。也可以制备此类溶剂化物的混合物。此类溶剂化物的来源可以来自结晶溶剂,是制备或结晶溶剂中固有的或是此类溶剂外来的。

[0294] 在组合物中还可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂,诸如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0295] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;和(3)金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0296] 实例

[0297] 具有有用的生物学活性的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的实例列于表1-10中。¹H NMR光谱在于400MHz(质子频率)下操作的Varian MR-400质谱仪上进行,其装备有:自屏蔽z梯度线圈5mm 1H/nX反向检测宽带探头、氦数字锁通道单元、具有发射机偏移频移的正交数字检测单元。化学位移报告为相对于作为内标的三甲基硅烷(TMS)的以ppm计的 δ 值。耦合常数(J值)以赫兹(Hz)给出,并且使用以下缩写报告了多样性(s=单峰,d=二重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,br=宽峰,nd=未确定)。

[0298] A. 分析方法

[0299] 方法1(酸FA)

[0300] UPLC设置

[0301] 溶剂:-A水(通过PureLab Option单元得到高纯度),含0.1%甲酸

[0302] B含0.1%(v/v)甲酸的乙腈(远紫外级)

[0303] 柱:-Acquity UPLC HSS C18 1.8 μ m 100x2.1mm。(加保护柱)

[0304] 流速:-0.5mL/min

[0305] 梯度:

[0306]	时间 (min)	%A	%B
	0.00	95	5
	1.2	95	5
	3.5	0	100
	4.9	0	100
	5	95	5
	6	95	5

[0307] 注射0.5-2uL

[0308] 通过Waters DAD进行UV检测

[0309] 开始范围 (nm) 210 结束范围 (nm) 400 分辨率 (nm) 1.2

[0310] MS检测: Waters SQD2, 单四极杆UPLC-MS

[0311] MS数据的扫描范围 (m/z)

[0312] 开始 (m/z) 100

[0313] 结束 (m/z) 700或1500, 需要时

[0314] 进行+ve/-ve切换

[0315] 电离是ESI。

[0316] ESI电压和温度是:

[0317] 源150C 3.5KV毛细管25V锥

[0318] 方法2 (碱性FA)

[0319] UPLC设置

[0320] 溶剂:-乙腈 (远紫外级)

[0321] 水 (通过PureLab Option单元得到高纯度), 含10mM碳酸氢铵 (ammonium bicarbonate/ammonium hydrogen carbonate)

[0322] 柱:-Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7um 100x2.1mm。 (加保护柱)

[0323] 流速:-0.5mL/min

[0324] 梯度:-A: 水/碱性 B: MeCN/碱性

[0325]	时间	A%	B%
	0.00	95	5
	1.20	95	5
	3.5	0	100
	4.90	0	100

[0326]	5.00	95	5
	6.00	95	5

[0327] 典型注射0.5-2uL (浓度约0.2-1mg/mL)。

[0328] 通过Waters DAD进行UV检测

[0329] 开始范围 (nm) 210 结束范围 (nm) 400 分辨率 (nm) 1.2 从DAD数据中提取其他波长迹线。

[0330] MS检测: Waters SQD2, 单四极杆UPLC-MS

- [0331] 分流器向质谱仪给出约300ul/min
 [0332] MS数据的扫描范围(m/z)
 [0333] 开始(m/z) 100
 [0334] 结束(m/z) 700或1500,需要时
 [0335] 进行+ve/-ve切换
 [0336] 制备型反相HPLC条件
 [0337] 制备型HPLC
 [0338] Waters Micromass ZQ/样品管理器2767
 [0339] 光电二极管阵列检测器2996;
 [0340] 柱:XTerra Prep MS C18柱(5 μ m,19x150mm,Waters)
 [0341] 流速:MS检测20mL/min
 [0342] UV波长:254nm。
 [0343] 流动相:溶剂A(水:MeCN:HC02H 95:5:0.05);溶剂B(水: MeCN:HC02H 5:95:0.05)
 [0344] 梯度:

[0345]

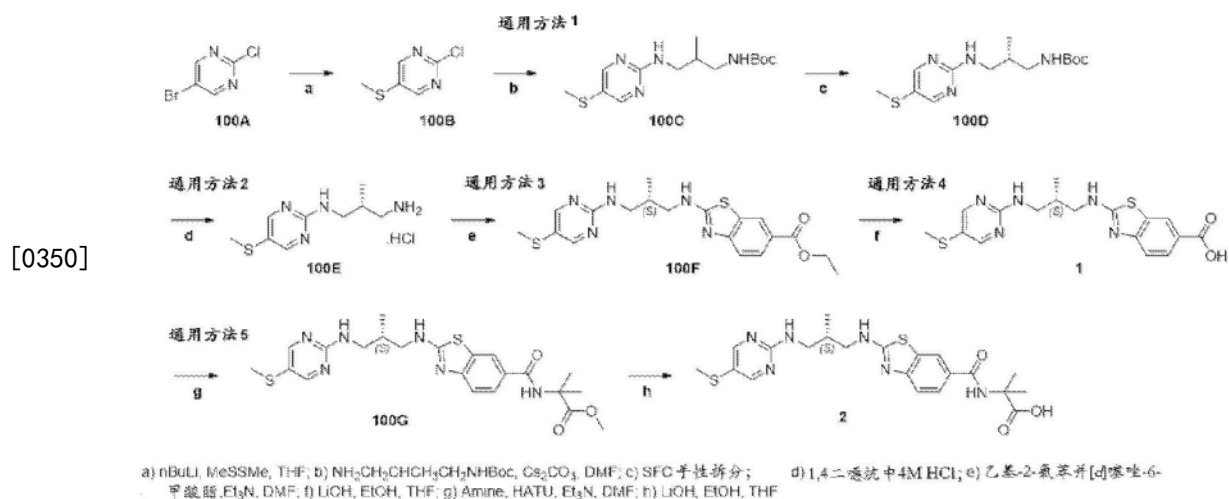
时间(min)	%A	%B
0.00	100.0	0.00
1.00	100	0.00
10.00	0.00	100.0
11.00	0.00	100.0
12.00	100.0	0.00

[0346] 快速色谱法使用Isolera MPLC系统(由拜泰齐(Biotage)制造),使用预包装硅胶或反相盒(由拜泰齐或Interchim供应)进行。

[0347] B. 化学合成

[0348] 用以制备本发明化合物的方法中使用的通用程序如下所述:

[0349] 方案1



[0351] 2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B)

[0352] 在氮气下将二甲基二硫化物(13.96mL, 155.4mmol, 1.0当量)添加至5-溴-2-氯嘧啶(100A)(30g, 155.4mmol, 1.0当量)在无水四氢呋喃(700mL)中的-75℃冷却的溶液中。经

1.5h向此混合物逐滴添加正丁基锂(2.5M,68.4mL,170.9mmol,1.0当量)的溶液,在整个添加过程中内部温度维持在-70℃至-75℃。在添加完成之后,将混合物在-75℃下搅拌4.5h,并且然后通过缓慢添加氯化铵的饱和溶液(100mL)淬灭。除去冷却浴,将反应在氮气下经18h温热至室温。将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释,用水(50mL)洗涤,然后用饱和盐水(50mL)洗涤。将有机相经无水硫酸镁干燥,过滤,并且然后在减压下浓缩。将获得的粗淡黄色油通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-50%洗脱),以给出所需的呈蜡状淡黄色固体的产物2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B)。

[0353] 产率:7.39g(29%)。¹H NMR(CDCl₃) δ8.48(2H,s),2.54(3H,s); MS(ESI+)m/z 161(M+H)⁺。

[0354] 通用方法1

[0355] 叔丁基(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(100C)

[0356] 将叔丁基(3-氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(4.79g,25.52mmol,1.05当量)添加至2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B)(3.89g,24.31mmol,1.0当量)和碳酸铯(11.85g,36.46mmol,1.4当量)在无水二甲基甲酰胺(50mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物在室温下搅拌18h,并且然后在减压下浓缩至约20mL。将液体用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(75mL)和盐水(50mL)洗涤,并且然后经硫酸镁干燥。将溶剂在真空下去除,以提供粗残余物,将其通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-50%洗脱),以给出所需的呈淡黄色油的产物叔丁基(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(100C)。

[0357] 产率:6.59g(86%)。MS(ESI+)m/z 313(M+H)⁺。

[0358] 叔丁基(S)-(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(100D)

[0359] 通过手性SFC纯化外消旋叔丁基(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(100C)(5g),使用以下条件:YMC淀粉糖-C 30/70MeOH/CO₂,100mL/min,120巴,40℃,GLS 40psi,系统3900psi,下降140巴,Stacker,DAD 245nm。

[0360] 第一洗脱异构体,1.3分钟。叔丁基(R)-(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯

[0361] 产率:2.05g。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.34(s,2H),5.79(dd,J=6.7,6.7Hz,1H),5.18(dd,J=5.8,5.8Hz,1H),3.50-3.39(m,1H),3.33-3.14(m,2H),3.04-2.94(m,1H),2.36(s,3H),1.94-1.85(m,1H),1.45(s,9H),0.95(d,J=6.9Hz,3H)。MS(ESI+)m/z 313(M+H)⁺。

[0362] 第二洗脱异构体,1.7分钟。叔丁基(S)-(2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(100D)

[0363] 产率:2.48g。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.34(s,2H),5.77-5.69(m,1H),5.15(dd,J=6.5,6.5Hz,1H),3.50-3.40(m,1H),3.33-3.16(m,2H),3.03-2.94(m,1H),2.36(s,3H),1.95-1.85(m,1H),1.47(s,9H),0.95(d,J=6.9Hz,3H);MS(ESI+)m/z 313(M+H)⁺。

[0364] 通用方法2

[0365] (R)-2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(100E)

[0366] 将氯化氢的溶液(15mL,1,4-二噁烷中4M)添加至叔丁基(S)-(2-乙基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(100D)(600mg,2.48mmol)中,并将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空下去除,以提供所需的呈淡黄色半固体的产物(R)-2-甲基-N¹-

(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(100E)。

[0367] 产率:548mg (100%) HCl盐。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 8.00-7.96 (m, 3H), 7.72-7.72 (m, 1H), 3.32-3.18 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 213 (M+H)⁺。

[0368] 通用方法3

[0369] 乙基(S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸酯(100F)

[0370] 在氮气下,将乙基-2-氯苯并噻唑-6-甲酸酯(600mg, 2.48mmol, 1.0当量)添加至(R)-2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(100E) (548mg, 2.48mmol, 1.0当量)和三乙胺(1.73mL, 12.44mmol, 5.0当量)在无水二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌48h,并且然后在真空下浓缩至约5mL。添加水(25mL),并将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相用水(20mL)和盐水(25mL)洗涤,然后经硫酸镁干燥。将溶剂在真空下去除,以给出粗黄色油,将其通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出所需的呈灰白色固体的乙基(S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸酯(100F)。

[0371] 产率:647mg (62%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.27 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=1.8, 8.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.83 (dd, J=6.7, 6.7Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.67-3.47 (m, 2H), 3.42-3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.40 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 3H), 1.07 (d, J=7.0Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 418 (M+H)⁺。

[0372] 通用方法4

[0373] (S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(实例1)

[0374] 将氢氧化锂一水合物(318mg, 7.75mmol, 5.0当量)添加至乙基(S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸酯(100F) (647mg, 1.55mmol, 1.0当量)在乙醇(7mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中。将混合物在环境温度下搅拌18h,并且然后在减压下浓缩。将水(5mL)添加至残余物中,并用盐酸水溶液(2M)酸化此混合物至pH约3。将形成的沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并且然后在高真空下干燥,以给出所需的呈淡黄色固体的产物(S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(实例1)。

[0375] 通用方法5

[0376] 甲基(S)-2-甲基-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺基)丙酸酯(100G)

[0377] 将1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(HATU, 146mg, 0.385mmol, 1.5当量)添加至(S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(1) (100mg, 0.257mmol, 1.0当量)、三乙胺(0.36mL, 2.57mmol, 10.0当量)和甲基-2-氨基-2-甲基丙酸酯盐酸盐(196mg, 1.28mmol, 4.9当量)在二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌18h。将溶剂在减压下去除,并将获得的粗残余物通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-75%洗脱),以

给出所需的呈灰白色固体的甲基(S)-2-甲基-2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺基)丙酸酯(G)。

[0378] 产率:120mg (95%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.34 (s, 2H), 8.10 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.9, 8.5Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (dd, *J*=6.3, 22.4Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.08 (d, *J*=6.9Hz, 3H) 未观察到NH可交换质子; MS (ESI+) *m/z* 489 (M+H)⁺。

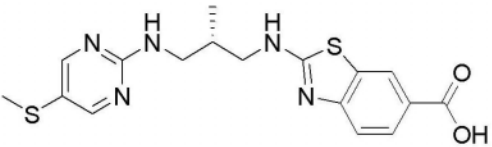
[0379] (S)-2-甲基-2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺基)丙酸(实例2)

[0380] 方法类似于通用方法4

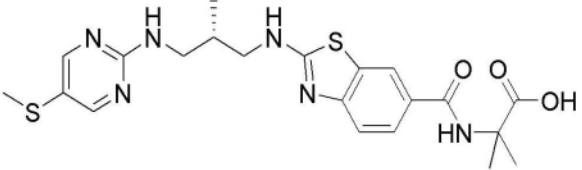
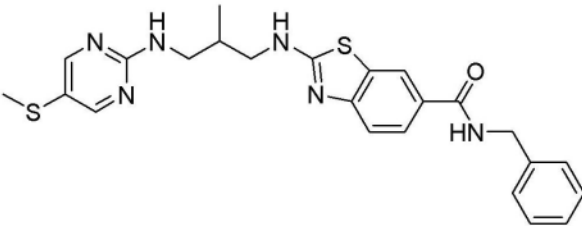
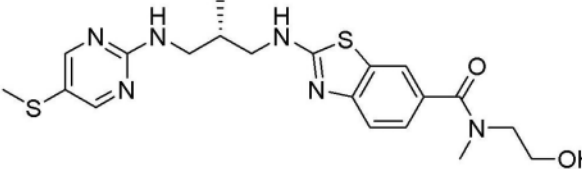
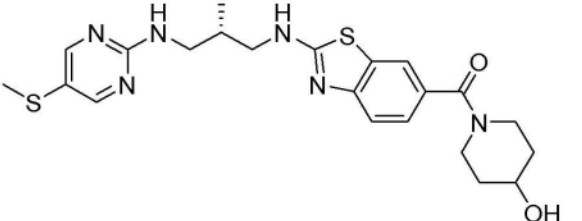
[0381] 将氢氧化锂一水合物(50mg, 1.22mmol, 5.0当量)添加至甲基(S)-2-甲基-2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺基)丙酸酯(100G)(120mg, 0.245mmol, 1.0当量)在乙醇(5mL)和水(5mL)中的搅拌溶液中,并将混合物在室温下搅拌1小时。在真空下除去溶剂,将残余物用水(3mL)稀释,并用盐酸水溶液(2M)酸化至pH约3。将形成的沉淀物通过过滤收集,用水洗涤,并且然后在高真空下干燥,以给出呈灰白色固体的标题化合物。

[0382] 使用上述程序,合成以下实例:

[0383] 表1

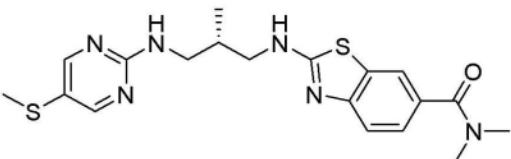
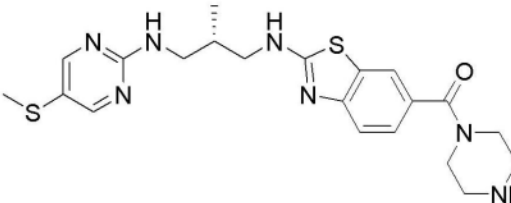
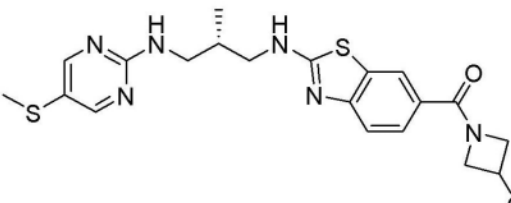
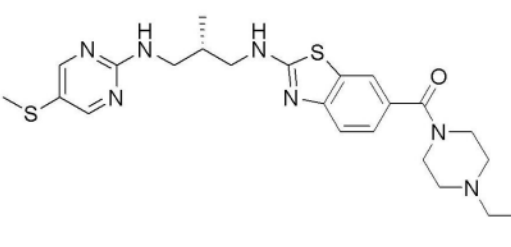
	结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[0384]		1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (dd, <i>J</i> =4.8, 4.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> =5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H)。	390

[0385]

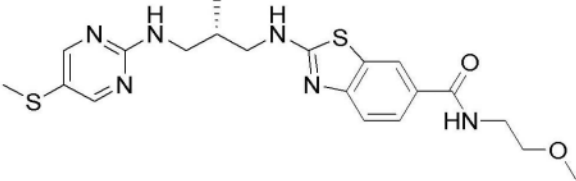
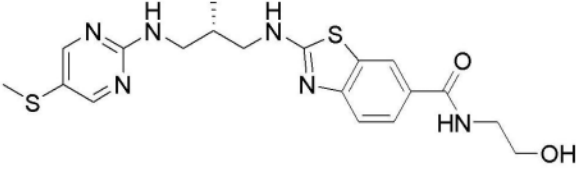
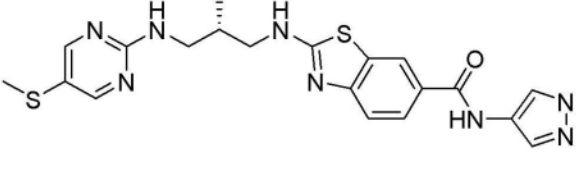
	2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.34 (s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.20 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.74 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) 未观察到NH质子。	475
	3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.30 (dd, <i>J</i> = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	479
	4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.77 - 5.74 (m, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) 未观察到NH质子。	447
	5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 4H), 2.37 (s,	473

		3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.06 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 未观察到NH质子。	
	6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 2H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.18 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=6.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 3H), 2.83 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	403
	7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.26 (dd, $J=5.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=5.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	507
	8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	447
	9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=1.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.20 - 6.18 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 3H), 3.49 (dd, $J=4.2, 13.8$ Hz, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.36 (s,	460

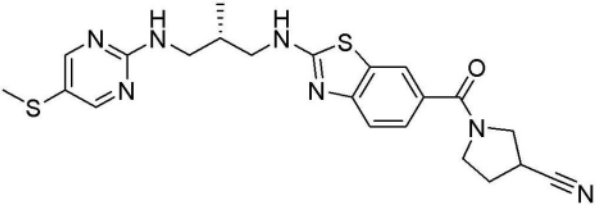
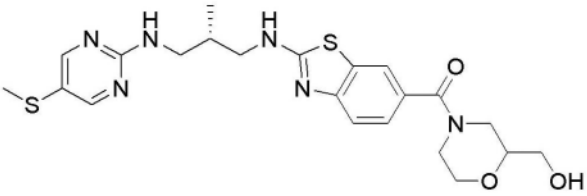
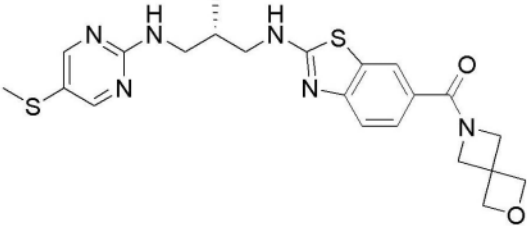
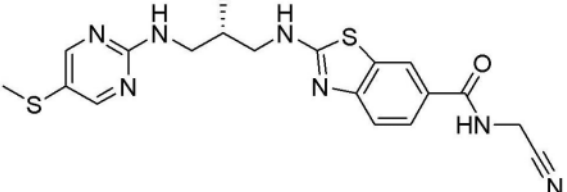
[0387]

		4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	
	10	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=1.8, 8.3$ Hz, 1H), 6.75 - 6.74 (m, 1H), 5.70 (dd, $J=6.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。	417
	11	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 5.90 (dd, $J=5.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, $J=4.8, 13.8$ Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.29 (dd, $J=7.5, 13.7$ Hz, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。	458
	12	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.51 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 2H), 4.15 - 4.15 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。	455
	13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.22 (dd, $J=5.4, 5.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=5.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=1.8, 8.3$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.52	502

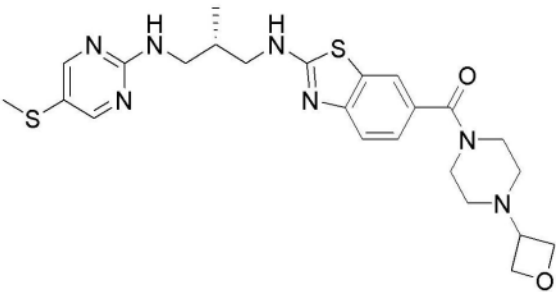
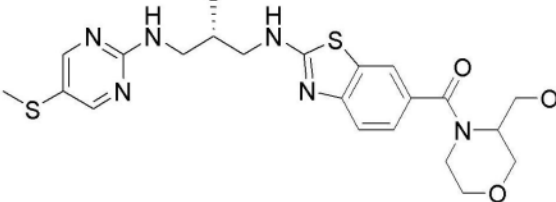
[0388]

		(dd, $J=6.0, 6.0$ Hz, 5H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 4H), 2.48 (d, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	
	14	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 8.09 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.50 (dd, $J=5.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J=6.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 5H), 3.40 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	447
	15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (dd, $J=5.4, 5.4$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=1.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J=5.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	433
	16	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 - 7.90 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=1.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (ddd, $J=4.4, 6.9, 14.3$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。	469

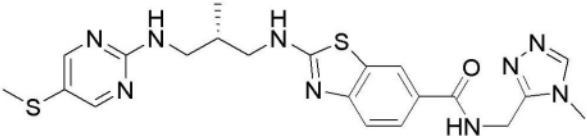
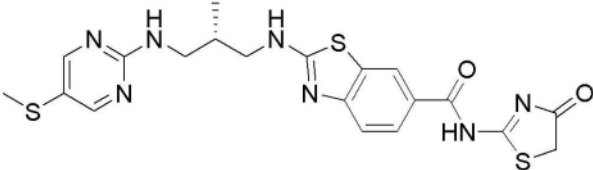
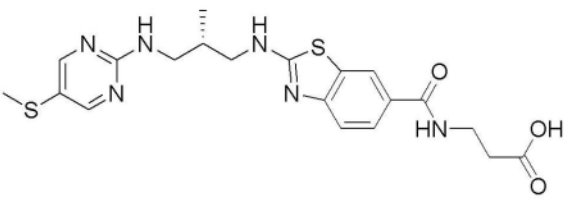
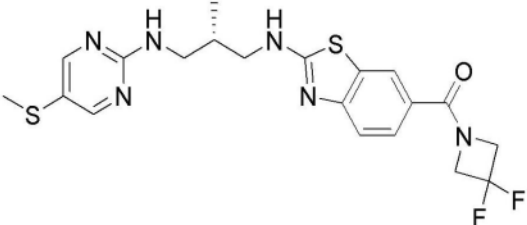
[0389]

	17	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	468
	18	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 5H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 4.5, 13.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 7.5, 14.2 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	489
	19	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 6.87 - 6.87 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 4H), 4.43 - 4.43 (m, 4H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	471
	20	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.53 - 6.53 (m, 1H), 6.01 - 5.99 (m, 1H), 4.41 (d, <i>J</i>	428

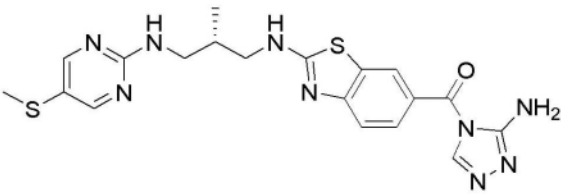
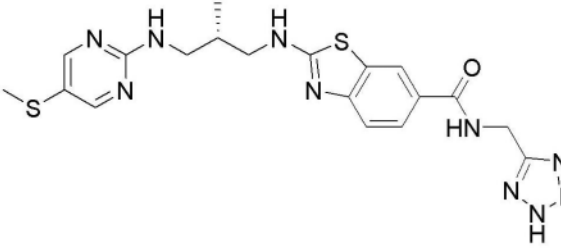
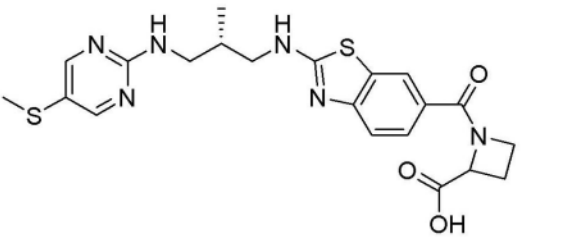
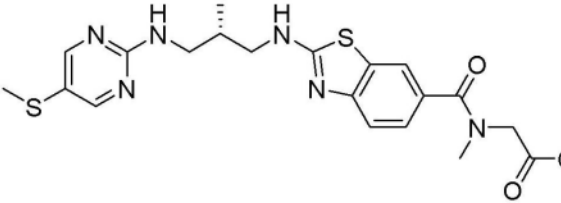
[0390]

		=5.8 Hz, 2H), 3.62 (ddd, $J=4.3, 6.7, 14.3$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=4.3, 13.8$ Hz, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) 未观察到NH质子。	
	21	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.68 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=1.6, 8.3$ Hz, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=6.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 3H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.06 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) 未观察到NH质子。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.23 (dd, $J=5.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.45 (dd, $J=5.7, 5.7$ Hz, 2H), 3.53 - 3.53 (m, 4H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 4H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。未观察到NH质子	514
	22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 2H), 8.22 (dd, $J=5.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=1.6, 8.3$ Hz, 1H), 4.90 - 4.90 (m, 1H), 3.79 - 3.79 (m, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)	489

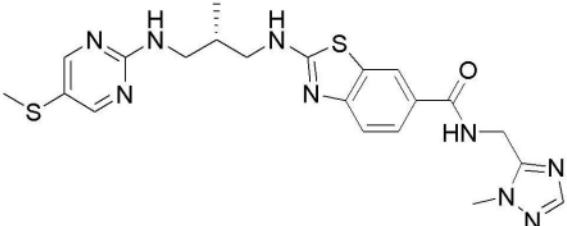
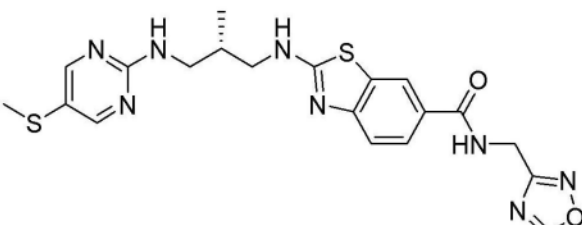
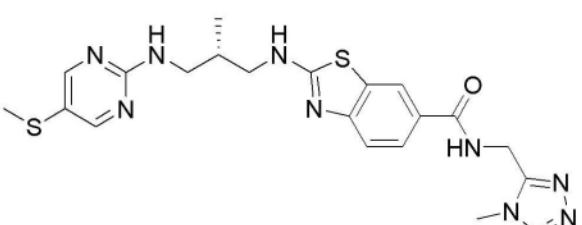
[0391]

		未观察到NH质子。	
	23	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.18 - 7.17 (m, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	484
	24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 - 12.42 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	488
	25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 5.5, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 3H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 3.33 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	461
	26	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.93 - 6.93 (m, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 12.0, 12.0 Hz, 4H), 3.60 (ddd, <i>J</i> = 4.5, 7.2, 14.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	465

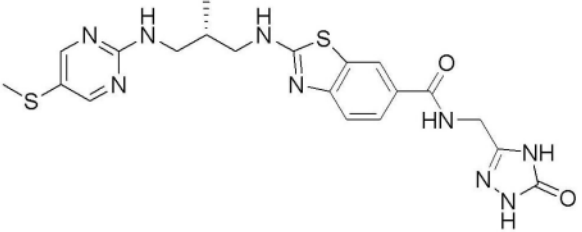
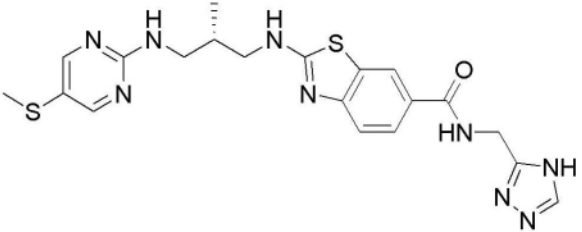
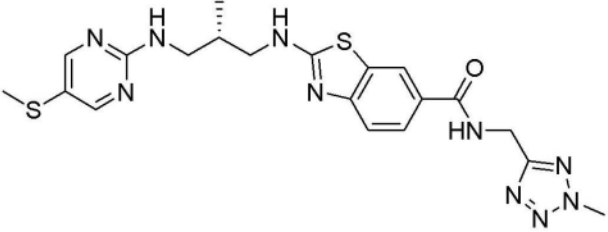
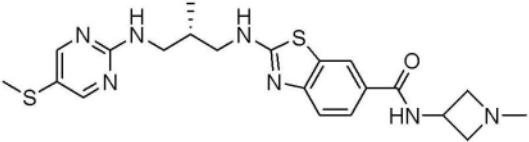
[0392]

	27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 - 8.52 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 3H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	456
	28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (dd, <i>J</i> = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.57 - 8.57 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) 未观察到NH质子。	471
	29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, <i>J</i> = 5.3, 9.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.47 - 3.23 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) 未观察到NH质子, VT @ 85°C。	473
	30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) 未观	461

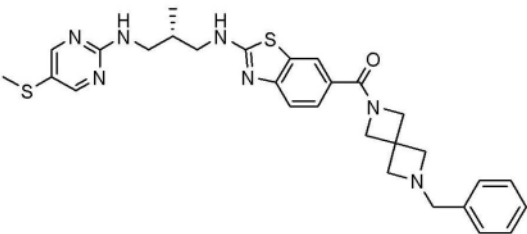
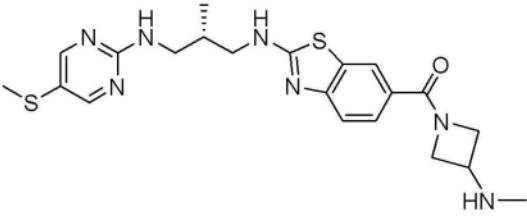
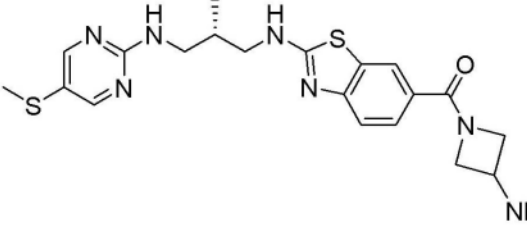
[0393]

		察到NH质子, VT @ 125°C。	
	31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, <i>J</i> = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	484
	32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.09 (1H, dd, <i>J</i> = 5.7, 5.7 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 7.81 (1H, dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz), 7.58 (1H, dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz), 7.43 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 4.67 (2H, d, <i>J</i> = 5.8 Hz), 3.54 - 3.45 (2H, m), 3.36 - 3.27 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.10 (1H, m), 1.01 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz)。	471
	33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, <i>J</i> = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)。	485

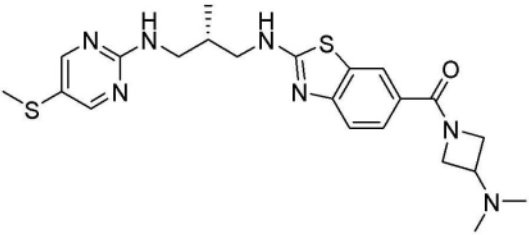
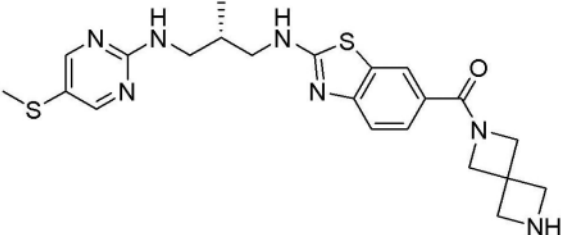
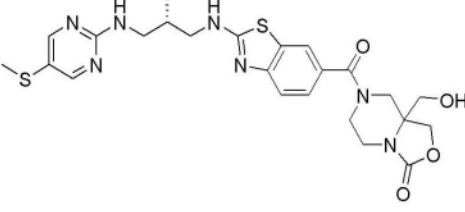
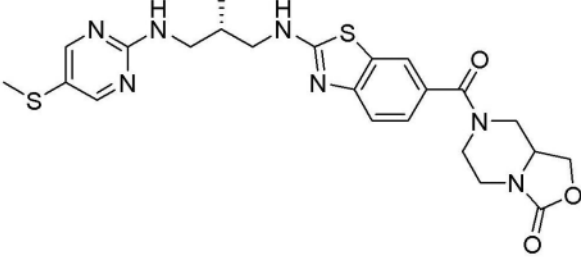
[0394]

	34	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (2H, s), 8.80 (1H, dd, <i>J</i> = 5.3, 5.3 Hz), 8.38 (3H, s), 8.24 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.81 (1H, dd, <i>J</i> = 1.6, 8.5 Hz), 7.58 (1H, dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz), 7.42 (1H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 4.30 (2H, d, <i>J</i> = 5.3 Hz), 3.53 - 3.45 (1H, m), 3.35 - 3.27 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.21 - 2.11 (1H, m), 1.00 (3H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz)。
	35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) 未观察到NH质子。
	36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.09 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 8.23 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。
	37	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.82 - 5.81 (m, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 2H), 3.61 (ddd, <i>J</i> = 4.5, 7.0,

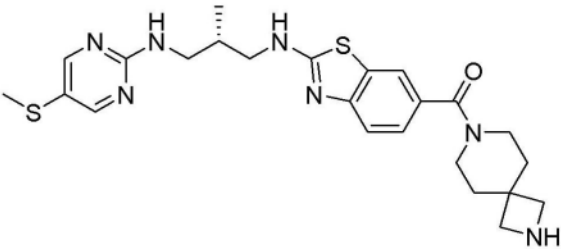
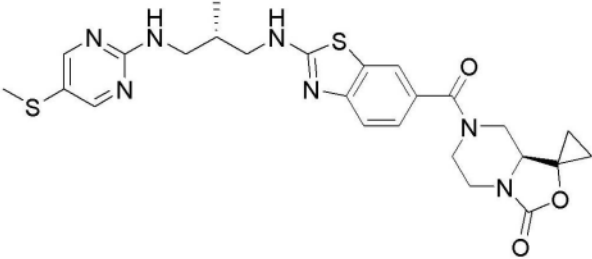
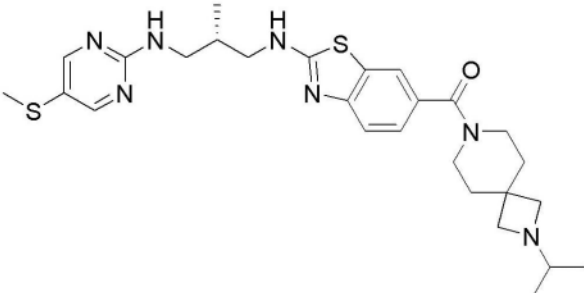
[0395]

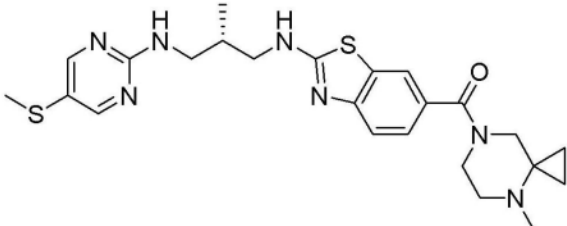
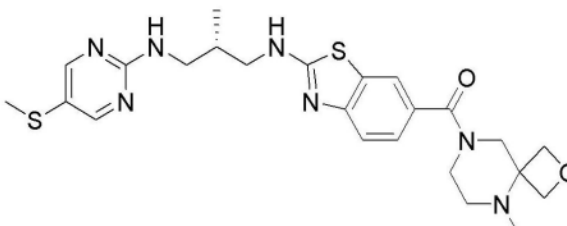
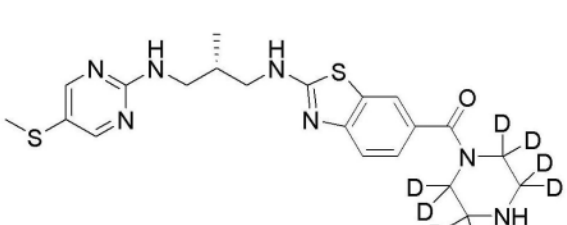
		14.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.50 (m, 1H), 3.41 - 3.24 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。	
	38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 2H), 8.38 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 8.04 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (d, $J=6.9$ Hz, 5H), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.57 - 4.57 (m, 2H), 4.26 - 4.25 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.33 (dd, $J=6.8$, 13.3 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。	560
	39	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (2H, s), 7.94 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.56 - 7.53 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.76 (1H, s), 5.68 (1H, dd, $J=6.6$, 6.6 Hz), 4.42 (2H, s), 4.04 - 3.92 (2H, m), 3.68 - 3.49 (3H, m), 3.42 - 3.26 (2H, m), 2.40 (6H, d, $J=18.1$ Hz), 2.25 - 2.11 (1H, m), 1.06 (3H, d, $J=6.9$ Hz); 未观察到一个NH质子	458
	40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (2H, s), 8.30 (1H, dd, $J=5.6$, 5.6 Hz), 7.96 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.54 - 7.47 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 4.45 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.92 (1H, s), 3.76 - 3.69 (2H, m), 3.47 - 3.40 (2H, m), 3.29 - 3.23 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.17 - 2.06 (1H, m), 0.96 (3H, d, $J=6.8$ Hz); 未观察到一个NH质子	444

[0396]

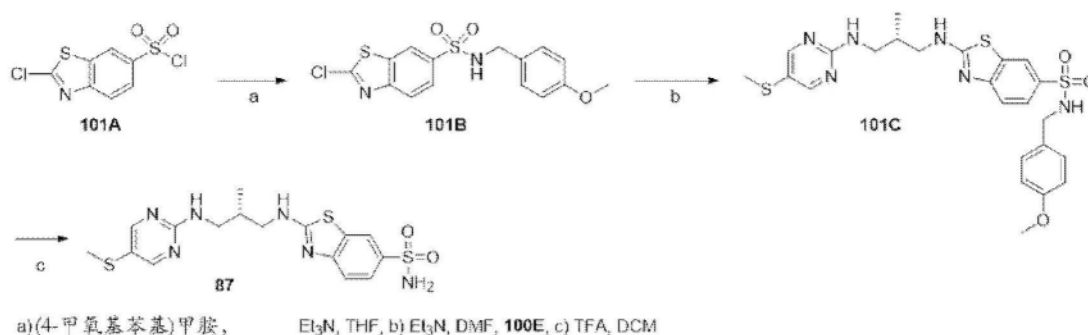
	41	¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (2H, s), 7.97 (1H, d, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.60 (1H, dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.59 - 4.10 (4H, m), 3.52 - 3.40 (6H, m), 2.45 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.24 - 2.16 (1H, m), 1.08 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz); 未观察到一个NH质子
	42	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.49 - 8.47 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 3.33 - 3.26 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。甲酸盐。未观察到一个NH。
	43	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.89 (m, 1H), 5.69 - 5.66 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.80 - 3.49 (m, 6H), 3.43 - 3.25 (m, 3H), 2.95 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。
	44	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.85 - 6.85 (m, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.72 - 4.12 (m, 3H), 3.98 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m,

[0397]

		1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
	45	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 - 8.54 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.86 - 6.86 (m, 1H), 5.80 (dd, $J = 6.5$, 6.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.63 - 3.46 (m, 6H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.83 - 1.86 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), NH质子未观察到。	498
	46	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 1.7$, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.71 (dd, $J = 6.6$, 6.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.18 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.26 - 1.12 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.78 - 0.75 (m, 2H)。	540
	47	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 1.8$, 8.3 Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 6.7$, 6.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 9H), 3.43 - 3.25 (m, 3H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 4H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	540

		48	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.92 - 2.91 (m, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.70 (s, 4H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.69 (s, 2H)。
[0398]		49	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 5.86 (dd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.70 - 3.26 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.51 (dd, <i>J</i> = 4.7, 4.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), NH质子未观察到。
		50	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.69 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), NH未观察到。

[0399] 方案2



[0401] 通用方法6

[0402] 2-氯-N-(4-甲氧基苄基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(101B)。

[0403] 将(4-甲氧基苄基)甲胺(134mg, 0.97mmol, 1.05当量)逐滴添加至2-氯苯并噻唑-

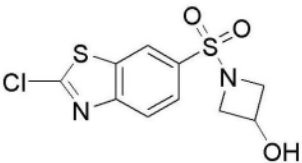
6-磺酰基氯化物(101A) (250mg, 0.932mmol, 1.0当量)、三乙胺(0.39mL, 2.79mmol, 3.0当量)在四氢呋喃(10 mL)中的冰冷溶液中,并将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以给出固体,将其用冰冷的水(10mL)、冰冷的四氢呋喃(10mL)洗涤,并且然后在真空下干燥,以给出所需的呈白色固体状的2-氯-N-(4-甲氧基苄基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(101B)。

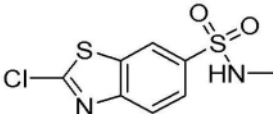
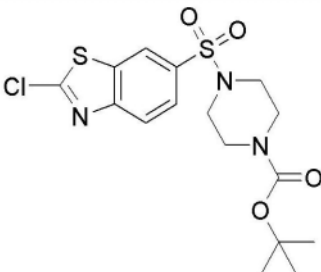
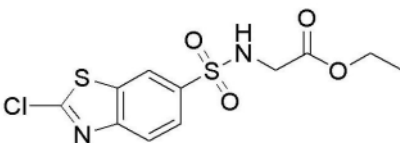
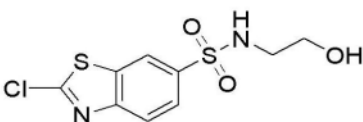
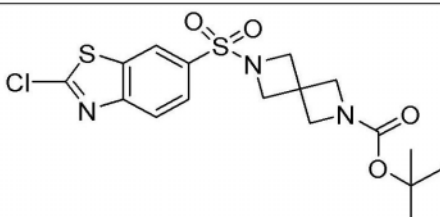
[0404] 产率:295mg (85%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.90 (dd, J=1.9, 8.7Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 369 (M+H)⁺。

[0405] 表2中的中间体使用类似于中间体101B所描述的条件合成:

[0406] 表2

[0407]

结构	化合物编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	中间体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.33 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 8.6 Hz), 4.55 (1H, d, J=3.9 Hz), 4.08 (2H, dd, J=6.5, 9.3 Hz), 3.64 (2H,	305

			dd, $J=5.3, 9.2$ Hz), 2.13 - 2.13 (1H, m)。	
		中间体	未获得	263
		中间体	未获得	418
[0408]		中间体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=5.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 1.17 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 3H)。	335
		中间体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.73 (dd, $J=4.3, 4.3$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J=5.8, 10.4$ Hz, 2H), 2.01 - 2.01 (m, 1H)。	293
[0409]		中间体	未获得	430

[0410] (S) -N-(4-甲氧基苄基)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基

基) 苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(101C)

[0411] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0412] 产率:298mg (69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.56 (1H, d, J=1.6Hz), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, dd, J=1.9, 8.7Hz), 7.10 (2H, d, J=8.8Hz), 6.76 (2H, d, J=8.8Hz), 3.98 (2H, s), 3.67 (3H, s); MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺。

[0413] (S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(实例87)

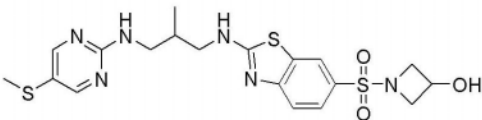
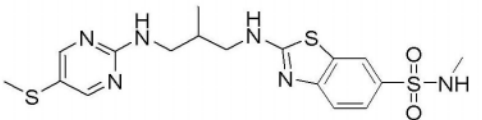
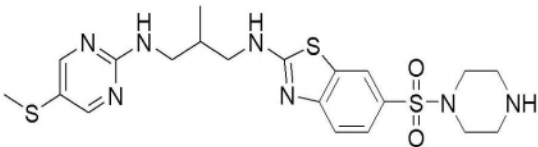
[0414] 将三氟乙酸(5mL)逐滴添加至N-(4-甲氧基苄基)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(101C)(250mg, 0.459mmol, 1.0当量)在无水二氯甲烷(5mL)中的冰冷溶液中。将混合物在冰上搅拌30分钟,然后经18h温热至环境温度。将反应混合物用二氯甲烷(15mL)稀释,缓慢添加饱和碳酸氢钠(15mL)。分离有机相,用盐水(5mL)洗涤,经硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩至干燥。将获得的粗残余物通过快速色谱法纯化(DCM/甲醇0-10%洗脱),给出所需的呈白色固体的(S)-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(实例87)。

[0415] 产率:190mg (97%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.40 (dd, J=5.5, 5.5Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.12 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.51 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 425 (M+H)⁺。

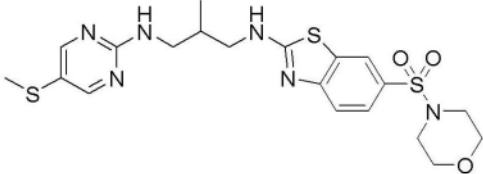
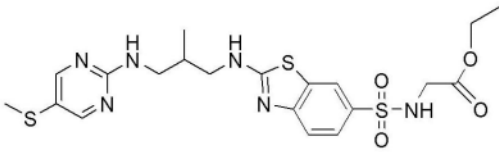
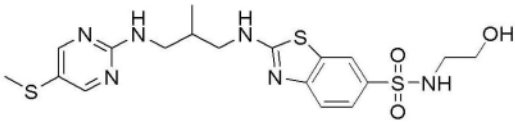
[0416] 使用方案2中描述的程序,遵循通用方法3,制备以下实例:

[0417] 表3

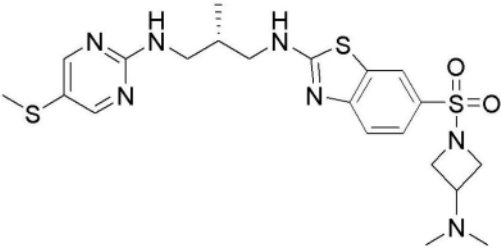
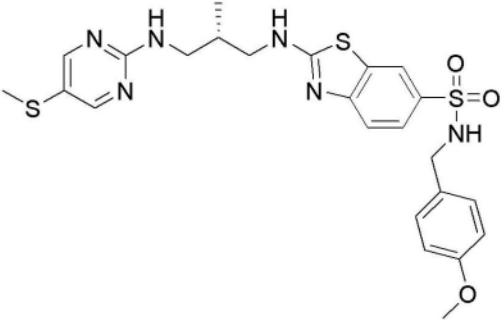
[0418]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	88	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 3H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 4.1, 13.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	481
	89	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, <i>J</i> = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (q, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 6H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	439
	90	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.86 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.26 (m, 6H), 3.08	494

[0419]

		- 2.95 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
	91	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (2H, s), 7.97 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 1.8, 8.5$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (1H, s), 5.63 (1H, t, $J = 10.5$ Hz), 3.77 - 3.73 (4H, m), 3.65 - 3.52 (2H, m), 3.43 - 3.26 (2H, m), 3.04 - 2.95 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.10 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J = 6.9$ Hz);	495
	92	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.33 (2H, s), 8.11 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.00 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.77 (2H, s), 3.49 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.42 - 3.40 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.25 - 2.16 (1H, m), 1.15 - 1.06 (6H, m); N-CH ₃ 被 MeOH峰遮蔽	511
	93	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 1.9, 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.80 (dd, $J = 6.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H),	469

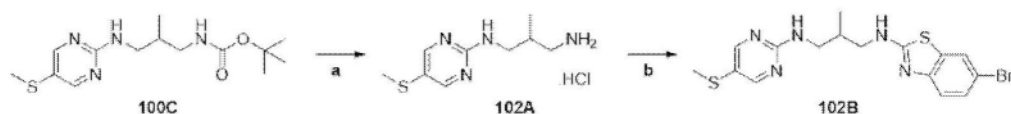
[0420]

		3.13 (dd, $J=5.9$, 10.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。	
	94	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (2H, s), 8.05 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=1.9$, 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J=6.7$, 6.7 Hz), 3.81 (2H, dd, $J=7.6$, 7.6 Hz), 3.64 - 3.53 (4H, m), 3.43 - 3.26 (2H, m), 3.06 - 2.98 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.21 - 2.11 (1H, m), 2.02 (6H, s), 1.33 - 1.24 (1H, m), 1.08 (3H, d, $J=6.9$ Hz)。	508
	95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (dd, $J=5.5$, 5.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.07 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=6.0$, 6.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=2.0$, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=6.0$, 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 0.97 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。	545

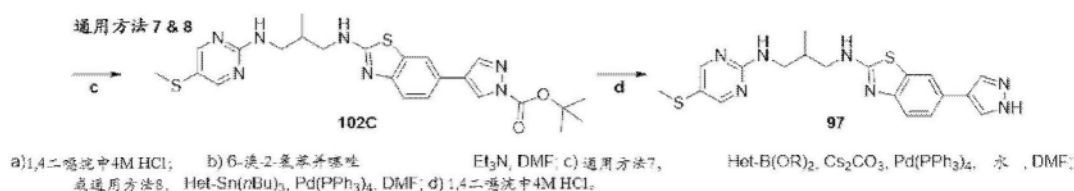
[0421]

	96	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 9H), 3.38 - 3.21 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	505
--	----	--	-----

[0422] 方案3



[0423]

[0424] 2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (102A)

[0425] 应用的方法类似于通用方法2。

[0426] 将氯化氢的溶液 (54mL, 1,4-二噁烷中4M) 添加至叔丁基 (2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯 (100C) (4.25g, 13.60mmol) 中, 并将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空下去除, 以提供所需的呈淡黄色半固体的产物2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (102A)。将半粗样品不经进一步纯化即用于下一反应。

[0427] N¹-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (102B)

[0428] 应用的方法类似于通用方法3。

[0429] 在氮气下, 将6-溴-2-氯苯并噻唑 (828mg, 3.33mmol, 0.95当量) 添加至2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (102A) (1.00g, 3.51mmol, 1.0当量) 和碳酸铯 (3.43g, 10.52mmol, 3.0当量) 在无水二甲基甲酰胺 (25mL) 中的搅拌悬浮液中。将混合物在室温下搅拌72h, 并且然后在真空下浓缩至约3mL。添加水 (25 mL), 并将混合物用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将合并的有机相用水 (20mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 然后经硫酸镁干燥。将溶剂在真空下去除, 以给出粗黄色油, 将其通过快速色谱法纯化 (异己烷/ 乙酸乙酯0-100% 洗脱), 以给出所需的呈粘性黄色固体的N¹-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (102B)。

[0430] 产率: 266mg (18%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 0.6Hz, 1H),

7.37 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.69 (dd, $J=6.3, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.67-3.23 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0431] 通用方法7

[0432] 叔丁基4-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸酯(102C)

[0433] 在氮气下,将 N^1 -(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基- N^3 -(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(102B)的溶液(50mg, 0.12mmol, 1.0当量)添加至(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基)硼酸(27.8mg, 0.13mmol, 1.0当量)、碳酸铯(58mg, 0.18mmol, 1.5当量)和四(三苯基磷)钼(0)(7mg, 0.01mmol, 0.05当量)在水(0.20mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.80mL)中的溶液中。将反应混合物加热至90℃持续16 h。将另外的等分试样的(1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基)硼酸(27.8 mg, 0.13mmol, 1.0当量)和四(三苯基磷)钼(0)(7mg, 0.01mmol, 0.05当量)添加至反应中,并在氮气下将混合物加热至90℃再持续 16h。将溶剂在减压下去除;添加水(2mL),并将混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机相用水(2mL)和盐水(2mL)洗涤,通过相分离器干燥,然后在真空下浓缩。将获得的粗残余物通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-75%洗脱),以给出所需的呈灰白色固体的叔丁基4-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸酯(102C)。将半粗产物不经进一步纯化即用于下一反应。

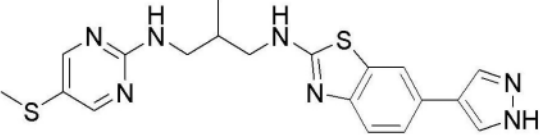
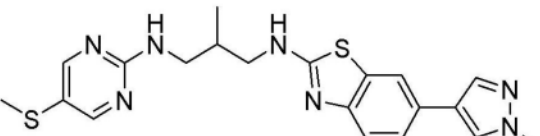
[0434] N^1 -(6-(1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基- N^3 -(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(实例97)

[0435] 将氯化氢的溶液(2mL, 1,4-二噁烷中4M)添加至叔丁基 4-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)-1H-吡唑-1-甲酸酯(102C)(100mg, 0.12mmol)中,并将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空下去除,以提供所需的呈灰白色固体的 N^1 -(6-(1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基- N^3 -(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(实例97)。

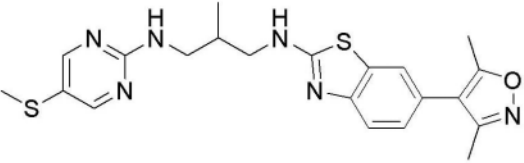
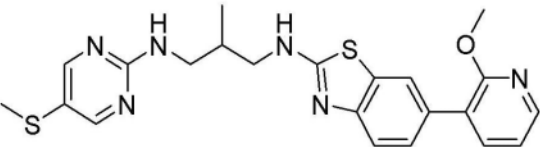
[0436] 使用方案3中描述的程序,根据通用方法7,制备以下实例:

[0437] 表4

[0438]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	97	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 1H), 3.63 - 3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) NH可交换质子未观察到。	412
	98	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz,	426

[0439]

		1H), 7.39 (dd, J =1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.61 (m, 1H), 5.76 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H)。	
	99	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 7.59 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J =1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.64 (m, 1H), 5.74 (dd, J =6.2, 6.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.08 (d, J =6.8 Hz, 3H)。	441
	100	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 8.14 (dd, J =1.8, 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.47 (dd, J =1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J =5.0, 7.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.61 (m, 1H), 5.74 (dd, J =6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.07 (d, J =6.9 Hz, 3H)。	453

[0440] 通用方法8

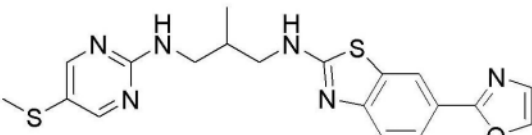
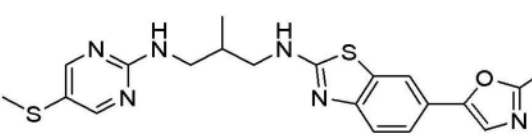
[0441] 2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-N³-(6-(噁唑-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)丙烷-1,3-二胺(实例101)

[0442] 在氮气下,将N¹-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(102B)(90mg,0.21mmol,1.0当量)添加至2-(三-正丁基甲锡烷基)噁唑(0.044mL,0.21mmol,1.0当量)和四(三苯基膦)钯(0)(23mg,0.02mmol,0.1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(0.80mL)中的溶液中。将反应混合物加热至90℃持续16h。将另一等分试样的2-(三-正丁基甲锡烷基)噁唑(0.044mL,0.21mmol,1.0当量)和四(三苯基膦)钯(0)(23mg,

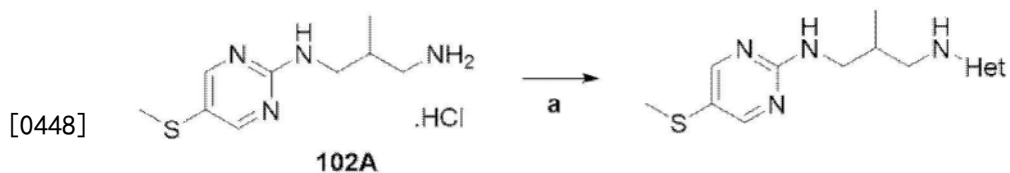
0.02mmol, 0.1当量)添加至反应混合物中,加热至110℃持续18h。将反应冷却至室温,用水(2mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机相用水(2mL)和盐水(2mL)洗涤,通过硅藻土垫过滤,并通过相分离器干燥,之后在真空下浓缩至干燥。将获得的粗残余物通过快速色谱法纯化两次(第一次异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱,然后乙酸乙酯/ 甲醇0-10%),以给出半粗残余物,将其进一步通过反相制备型HPLC 纯化,以给出所需的呈灰白色固体的2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-N³-(6-(噁唑-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)丙烷-1,3-二胺(101)。

[0443] 使用方案3中描述的程序,根据通用方法8,制备以下实例:

[0444] 表5

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[0445] 	101	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 (s, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.75 - 6.75 (m, 1H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	413
[0446] 	102	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.84 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	427

[0447] 方案4

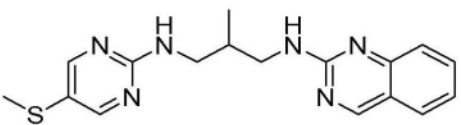
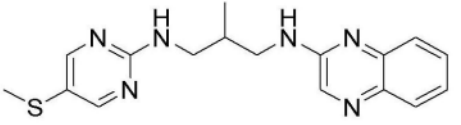


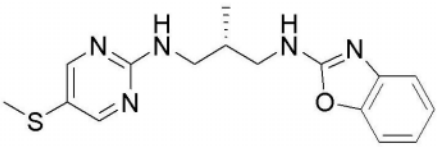
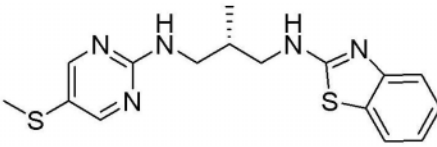
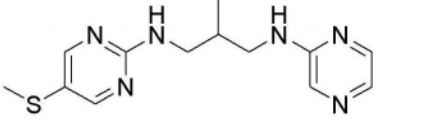
a) Het-Cl, 或 Het Br; Et₃N, DMF; RT 至 80°C

[0449] 使用方案4中描述的程序,根据通用方法3,制备以下实例:

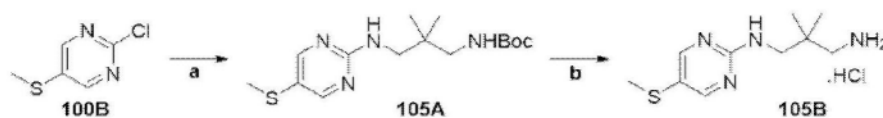
[0450] 表6

[0451]

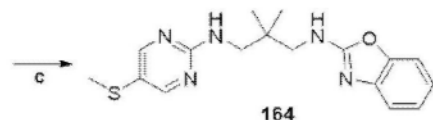
结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	103	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	341
	104	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H),	341

			2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 0.98 (d, J =6.8 Hz, 3H)。	
		105	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H), 7.92 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J =5.7, 5.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J =7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J =7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 3.30 - 3.16 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 0.94 (d, J =6.7 Hz, 3H)。	330
[0452]		106	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.96 (dd, J =5.6, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J =7.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J =5.9, 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J =7.3 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 0.87 (d, J =6.8 Hz, 3H)。	346
		107	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J =5.8, 5.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J =5.7, 5.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.92 (d, J =6.8 Hz, 3H)。	291

[0453] 方案7



[0454]

a) $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NHBoc}$, Cs_2CO_3 , DMF; b) 1,4-二噁烷中4M HCl; c) 2-氯-5-(甲硫基)嘧啶, Cs_2CO_3 , DMF

[0455] 叔丁基(2,2-二甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯 (105A)

[0456] 应用的方法类似于通用方法1中描述的方法,除了需要额外加热。

[0457] 将叔丁基(3-氨基-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸酯(0.13g, 0.65 mmol, 1.05当量)添加至2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B) (0.10g, 0.62 mmol, 1.0当量)和碳酸铯(0.24g,

0.75mmol, 1.2当量) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中的搅拌悬浮液中, 并将混合物在 80℃ 下搅拌 4h。将反应混合物在真空下浓缩, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 用水 (7.5mL) 和盐水 (5.0mL) 洗涤, 然后通过相分离器干燥。将溶剂在真空下去除, 以给出所需的呈淡黄色油的叔丁基 (2,2-二甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯 (105A)。

[0458] 产率: 0.163g (81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 2H), 7.24 (dd, J=6.6, 6.6Hz, 1H), 6.93 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 3.20 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.85 (d, J=8.7Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.43 (d, J=3.3Hz, 9H), 0.83 (s, 6H)。

[0459] 2,2-二甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (105B)

[0460] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0461] 将氯化氢的溶液 (5mL, 1,4-二噁烷中 4M) 添加至叔丁基 (2,2-二甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯 (105A) (0.16 g, 0.50mmol) 中, 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。将溶剂在真空下去除, 以提供所需的呈淡黄色半固体的产物 2,2-二甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (105B)。

[0462] 产率: 0.13g (100%) HCl 盐。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 2H), 7.95 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 3.25 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.96 (s, 6H)。

[0463] N¹-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,2-二甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (实例164)

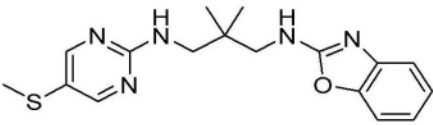
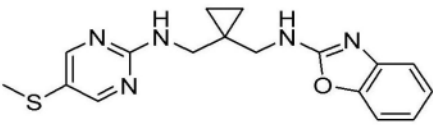
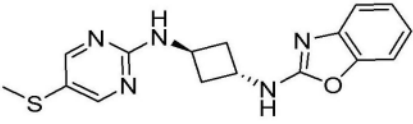
[0464] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法, 除了将碳酸铯用作广义碱。

[0465] 在氮气下, 将 2-氯苯并噁唑 (0.06mL, 0.54mmol, 0.1当量) 添加至 2,2-二甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐 (105B) (0.13g, 0.49mmol, 1.0当量) 和碳酸铯 (0.48g, 1.48mmol, 3.0 当量) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在 80℃ 或室温下搅拌 16h, 并且然后在真空下浓缩。添加水 (2.5 mL), 并将混合物用乙酸乙酯 (3x5mL) 萃取。将合并的有机相用水 (2mL) 和盐水 (2mL) 洗涤, 然后通过相分离器干燥。将溶剂在真空下去除, 以给出粗黄色油, 将其通过制备型 HPLC 纯化, 以给出所需的呈灰白色固体的 N¹-(苯并[d]噁唑-2-基)-2,2-二甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (实例164)。

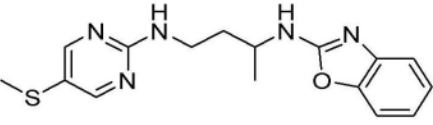
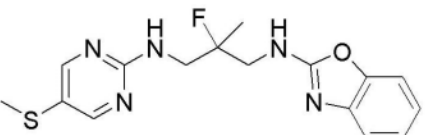
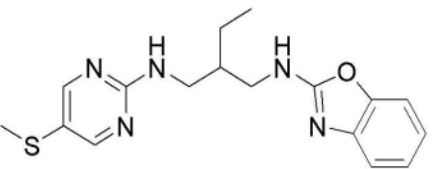
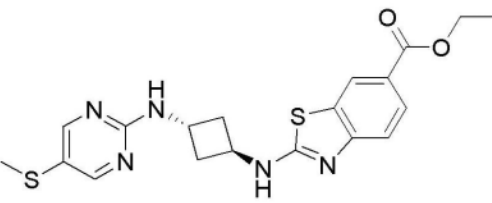
[0466] 使用方案7中描述的程序, 根据通用方法3, 制备以下实例:

[0467] 表9

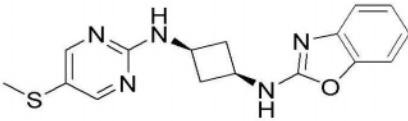
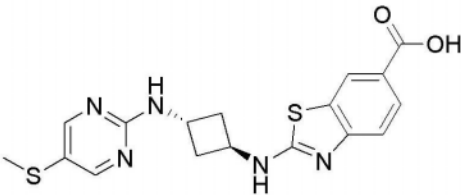
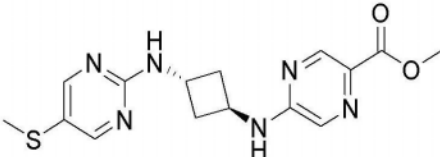
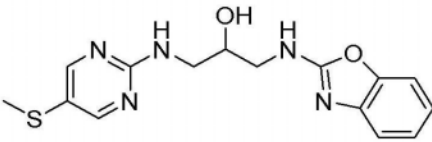
[0468]

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	164	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。	344
	165	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 6.28 - 6.27 (m, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 0.69 - 0.65 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H)。	342
	166	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 6.99 (dd,	328

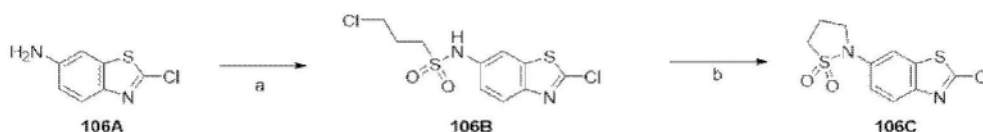
[0469]

		$J=7.3, 7.3 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4.47 - 4.40 \text{ (m, } 1\text{H}), 4.29 \text{ (dd, } J=6.5, 12.9 \text{ Hz, } 1\text{H}), 2.38 \text{ (d, } J=14.1 \text{ Hz, } 6\text{H})$ NH质子未观察到。	
	167	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO)} \delta 8.30 \text{ (s, } 2\text{H}), 7.84 \text{ (d, } J=8.2 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.41 \text{ (dd, } J=5.4, 5.4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.31 \text{ (d, } J=7.7 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.21 \text{ (d, } J=7.4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.10 \text{ (dd, } J=7.4, 7.4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 6.96 \text{ (dd, } J=7.2, 7.2 \text{ Hz, } 1\text{H}), 3.91 - 3.83 \text{ (m, } 1\text{H}), 3.38 - 3.34 \text{ (m, } 2\text{H}), 2.32 \text{ (s, } 3\text{H}), 1.85 - 1.77 \text{ (m, } 2\text{H}), 1.24 \text{ (d, } J=6.5 \text{ Hz, } 3\text{H})$ 。	330
	168	$^1\text{H NMR (400 MHz, CDCl}_3) \delta 8.38 \text{ (2H, s)}, 7.37 \text{ (1H, d, } J=7.8 \text{ Hz)}, 7.24 \text{ (1H, s)}, 7.17 \text{ (1H, dd, } J=7.6, 7.6 \text{ Hz)}, 7.04 \text{ (1H, dd, } J=7.7, 7.7 \text{ Hz)}, 6.23 - 6.23 \text{ (1H, m)}, 5.95 \text{ (1H, dd, } J=6.5, 6.5 \text{ Hz)}, 3.96 - 3.74 \text{ (2H, m)}, 3.69 - 3.58 \text{ (2H, m)}, 2.37 \text{ (3H, s)}, 1.47 \text{ (3H, d, } J=21.8 \text{ Hz)}$;	348
	169	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO)} \delta 8.32 \text{ (s, } 2\text{H}), 7.86 \text{ (dd, } J=5.3, 5.3 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.44 \text{ (dd, } J=6.0, 6.0 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.32 \text{ (d, } J=7.5 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.22 \text{ (d, } J=7.3 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.10 \text{ (dd, } J=7.3, 7.3 \text{ Hz, } 1\text{H}), 6.99 - 6.94 \text{ (m, } 1\text{H}), 2.34 \text{ (s, } 3\text{H}), 1.94 - 1.84 \text{ (m, } 1\text{H}), 1.42 - 1.23 \text{ (m, } 3\text{H}), 0.93 \text{ (dd, } J=7.5, 7.5 \text{ Hz, } 4\text{H})$ 。未观察到2H, 在水峰下。	344
	170	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO)} \delta 8.86 \text{ (d, } J=6.4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 8.36 \text{ (s, } 2\text{H}), 8.32 \text{ (d, } J=1.8 \text{ Hz, } 1\text{H}), 7.88 - 7.82 \text{ (m, } 2\text{H}), 7.44 \text{ (d, } J=8.4 \text{ Hz, } 1\text{H}), 4.49 - 4.40 \text{ (m, } 2\text{H}), 4.30 \text{ (q, } J=7.1 \text{ Hz, } 2\text{H}), 2.44 - 2.32 \text{ (m, } 7\text{H}), 1.33 \text{ (dd, } J=7.1, 7.1 \text{ Hz, } 3\text{H})$ 。	416

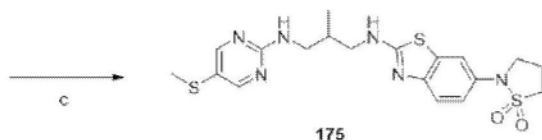
[0470]

	171	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06 - 1.98 (m, 2H)。	328
	172	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 6H)。	388
	173	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (1H, s), 8.36 (2H, s), 7.89 (1H, s), 5.46 (1H, d, <i>J</i> = 5.9 Hz), 5.38 (1H, d, <i>J</i> = 4.9 Hz), 4.61 - 4.48 (2H, m), 3.96 (3H, s), 2.49 (3H, dd, <i>J</i> = 6.6, 6.6 Hz), 2.37 (3H, s)。	347
	174	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 5.7, 5.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.82 - 4.81 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.74 - 3.49 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)。	332

[0471] 方案8



[0472]

a) ClS(O₂)CH₂CH₂CH₂Cl, NaH, DMF b) NaH, DMF c) 102A, Et₃N, Cs₂CO₃

[0473] 3-氯-N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)丙烷-1-磺酰胺(106B)

[0474] 将氢化钠(在矿物油中的60%分散体)(326mg, 8.15mmol, 3.0当量)逐份添加至2-氯苯并噻唑-6-胺(500mg, 2.71mmol, 1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的冰冷溶液中,并将混合物在冰冷却下搅拌1小时。逐滴添加3-氯丙烷-1-磺酰氯(673mg, 3.80 mmol,

1.4当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液,并且然后将反应混合物经3h温热至环境温度。将反应混合物用盐水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取。将合并的有机级分合并,并在减压下浓缩,以给出淡黄色油的,将其通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出所需的呈灰白色胶的产物3-氯-N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)丙烷-1-磺酰胺106B。

[0475] 产率:427mg (48%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.87-7.84 (m, 2H), 7.38 (dd, J=2.3, 8.8Hz, 1H), 3.67 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 2H), 2.27-2.19 (m, 2H)。注意CH₂质子被MeOD遮蔽。

[0476] 2-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)异噻唑烷1,1-二氧化物(106C)

[0477] 将氢化钠(在矿物油中的60%分散体)(98mg, 2.46mmol, 2.0当量)添加至3-氯-N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)丙烷-1-磺酰胺(106B)(400mg, 1.23mmol, 1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的冰冷溶液中。将反应混合物在冰冷下搅拌1小时,然后通过小心添加饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20 mL)萃取,并将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,然后在真空下浓缩,以给出胶。将粗产物通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出所需的呈灰白色胶的产物(106C)。

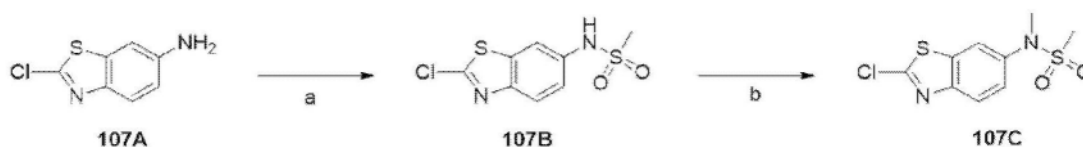
[0478] 产率:220mg (62%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.92 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.38 (dd, J=2.4, 8.9Hz, 1H), 3.84 (dd, J=6.5, 6.5Hz, 2H), 3.43 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H)。

[0479] 2-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)噻啉-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)异噻唑烷1,1-二氧化物(实例175)

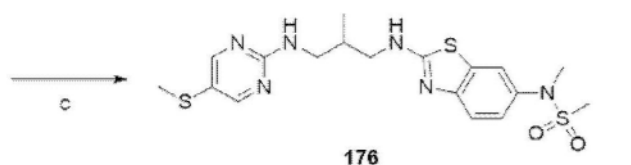
[0480] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0481] 产率:25mg (15%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.34 (s, 2H), 8.03 (dd, J=5.6, 5.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.9, 5.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 3.72 (dd, J=6.5, 6.5Hz, 2H), 3.47 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 3H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 465 (M+H)⁺。

[0482] 方案9



[0483]



a) MeSO₂Cl, 吡啶, DCM b) NaH, MeI, THF c) 102A, Et₃N, DMF

[0484] N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)甲磺酰胺(107B)

[0485] 将甲磺酰氯(0.055mL, 0.706mmol, 1.3当量)逐滴添加至2-氯苯并噻唑-6-胺(100mg, 0.54mmol, 1.0当量)和吡啶(0.066mL, 0.815mmol, 1.5当量)在无水二氯甲烷(5mL)中的冰冷溶液中。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后经1小时温热至环境温度。将反应混合

物用水 (1mL) 淬灭。将有机相是去除并在减压下浓缩,以给出淡黄色油的,将其通过快速色谱法纯化 (异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出所需的呈淡黄色胶的N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)甲磺酰胺 (107B)。

[0486] 产率:135mg (94.8%) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.00 (s, 3H)。芳族H质子被 CDCl_3 遮蔽,NH可交换质子未观察到。

[0487] N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基甲磺酰胺 (107C)

[0488] 将氢化钠 (在矿物油中的60%分散体) (31mg, 0.772mmol, 1.5当量) 逐份添加至N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)甲磺酰胺 (107B) (135 mg, 0.515mmol, 1.0当量) 在无水四氢呋喃 (2mL) 中的冰冷溶液中。将混合物在室温下搅拌2h。添加碘甲烷 (0.048mL, 0.772mmol, 1.5当量), 并且将混合物在室温下再搅拌2h。添加水 (1mL), 并然后将溶剂在高真空下去除,以给出淡黄色胶,将其通过快速色谱法纯化 (异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出所需的呈淡黄色胶的 N-(2-氯苯并[d]噻唑-6-基)-N-甲基甲磺酰胺 (107C)。

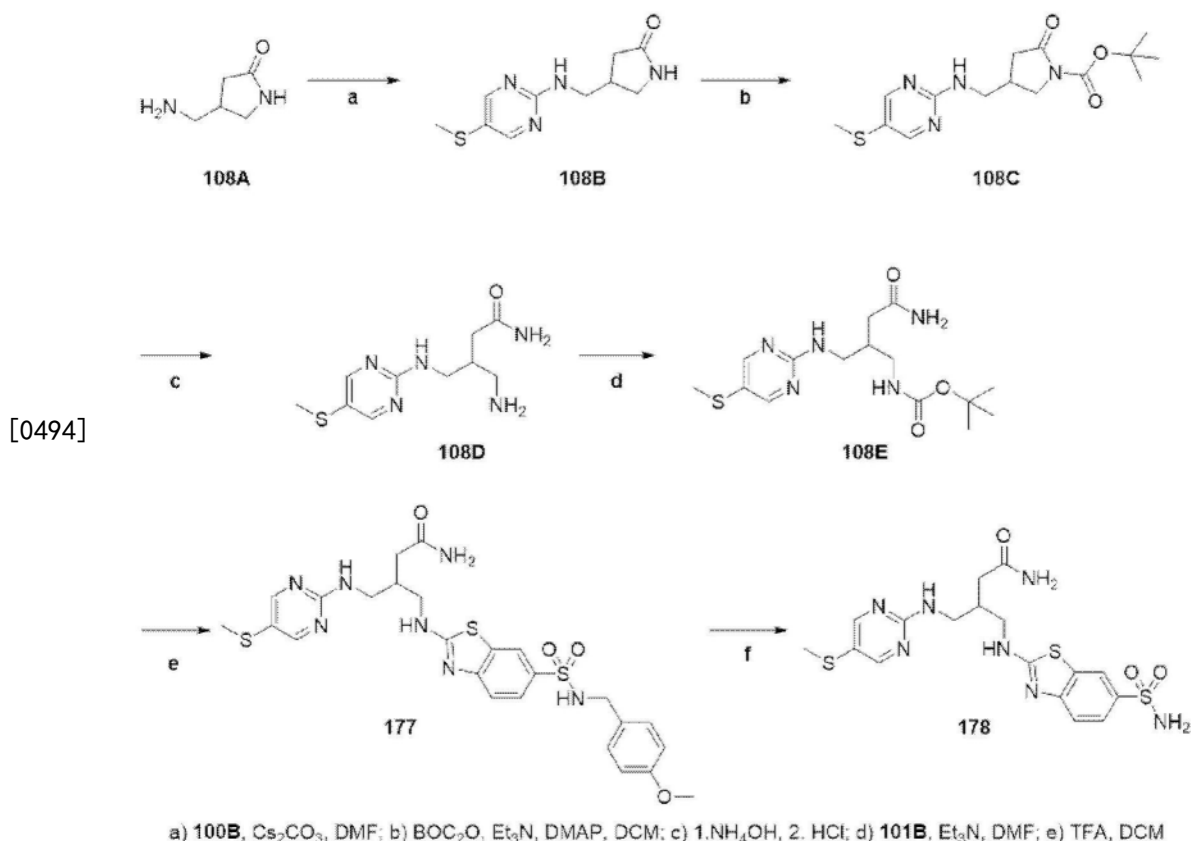
[0489] 产率:100mg (70%) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.3, 8.8\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)。

[0490] N-甲基-N-(2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)甲磺酰胺 (实例176)

[0491] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0492] 产率:89mg (60%) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 5.74 (dd, $J = 6.5, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.34-3.33 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。并未观察到所有NH可交换质子;MS (ESI+) m/z 453 (M+H) $^+$ 。

[0493] 方案10



[0495] 4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮(108B)

[0496] 应用的方法类似于通用方法1中描述的方法。

[0497] 将5-氨基甲基-吡咯烷-2-酮(108A)(1.0g, 8.76mmol, 1.0当量)添加至2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(100B)(1.4g, 8.76mmol, 1.0当量)和碳酸铯(8.56g, 26.28mmol, 3.0当量)在无水二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物加热至50℃持续18h并且然后在减压下浓缩。将获得的液体用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,并且然后通过相分离器干燥。将溶剂在减压下去除,以提供粗残余物,将其通过在甲醇中研磨而纯化,以给出所需的呈黄色固体的产物4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮(108B)。将水相在减压下浓缩,与滤液合并,并通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇0-10%洗脱),以给出所需的呈黄色固体的产物4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮(108B)。将两批合并,并用于下一步骤中。

[0498] 产率:0.74g (36%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.35(s, 2H), 5.79-5.76(m, 1H), 5.48(dd, $J=5.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.50(m, 3H), 3.20(dd, $J=5.3, 9.5\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.84(m, 1H), 2.53-2.46(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.16(dd, $J=6.4, 17.1\text{Hz}$, 1H)。

[0499] 叔丁基4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸酯(108C)

[0500] 将4-二甲基氨基吡啶(5mg, 0.04mmol, 0.1当量)添加至4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮(108B)(100mg, 0.4mmol, 1.0当量)、二碳酸二叔丁酯(229mg, 1.0mmol, 2.5当量)和三乙胺(0.146mL, 1.00mmol, 2.5当量)在二氯甲烷(4.2mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物在室温下搅拌72h,然后添加水(3.0mL)。将混合物用乙酸乙酯(3x5.0mL)萃取,并且用盐水(2.5mL)洗涤合并的有机相,然后通过相分离器干燥。将溶剂在减压下去

除,以提供粗残余物,将其通过反相色谱法纯化(0.1%甲酸溶液/乙腈5%-100%洗脱),以给出所需的产物叔丁基4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸酯(108C)。

[0501] 产率:72mg (53%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.35 (s, 2H), 7.62 (t, J=6.1Hz, 1H), 3.73 (dd, J=7.8, 10.4Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.29 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (dd, J=9.6, 20.9Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0502] 叔丁基(4-氨基-2-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)-4-氧代丁基)氨基甲酸酯(108D)

[0503] 将氢氧化铵的溶液(2.2mL)添加至叔丁基4-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸酯(108C) (72mg, 0.21mmol) 中,并将混合物在80℃下加热1.5h。将混合物冷却至室温,然后用二氯甲烷(3x5mL)萃取。将有机溶剂通过相分离器干燥,然后在减压下去除,以提供所需的产物叔丁基(4-氨基-2-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)-4-氧代丁基)氨基甲酸酯(108D)。

[0504] 产率:61mg (86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.33 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.24 (dd, J=6.2, 6.2Hz, 2H), 2.97 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.04 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[0505] 4-氨基-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)丁酰胺二盐酸盐(108E)

[0506] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0507] 将氯化氢的溶液(0.7mL, 1,4-二噁烷中4M)添加至叔丁基(4-氨基-2-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)-4-氧代丁基)氨基甲酸酯(108D) (61mg, 0.17mmol) 中,并将混合物在室温下搅拌2h。将溶剂在减压下去除,以提供所需的呈淡黄色固体的产物4-氨基-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)丁酰胺二盐酸盐(108E)。

[0508] 产率:56mg (100%) HCl盐。

[0509] 4-((6-(N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基)-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)丁酰胺(177)

[0510] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0511] 在氮气下,将2-氯-N-(4-甲氧基苄基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(101B) (70mg, 0.19mmol, 1.10当量)添加至4-氨基-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)丁酰胺二盐酸盐(108E) (56mg, 0.17mmol, 1.0当量) 和三乙胺(0.072mL, 0.51mmol, 3.0当量)在无水二甲基甲酰胺(2.0 mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌72h,并且然后在减压下浓缩。添加水(2.5mL)并通过过滤收集所得沉淀物,然后用甲醇洗涤。将有机滤液在减压下浓缩,以给出粗残余物,将其通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇0-25%洗脱),以给出所需的呈灰白色固体的产物4-((6-(N-(4-甲氧基苄基)氨磺酰基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基)-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)丁酰胺(实例177)。

[0512] 产率:25mg (25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.45 (dd, J=5.6, 5.6Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.88 (dd, J=6.1, 6.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=1.9, 8.5Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.87-6.87 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.89 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (d, J=1.1Hz, 2H), 3.37 (dd, J=6.1, 6.1Hz, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H)。

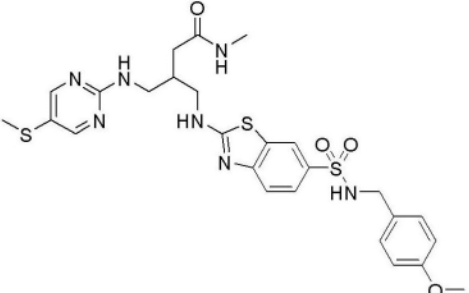
[0513] 4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(((6-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-2-基)氨基)甲基)丁酰胺(178)

[0514] 将三氟乙酸(0.3mL)逐滴添加至4-((6-(N-(4-甲氧基苄基)氨基磺酰基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基)-3-(((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)甲基)丁酰胺(177)(20mg, 0.03mmol, 1.0当量)在无水二氯甲烷(0.3mL)中的0℃冷却溶液中。将混合物搅拌30分钟,然后经8h温热至室温。添加另一个等分试样的三氟乙酸(1mL),并且将混合物搅拌16h。将反应混合物在压力下浓缩,通过添加饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)而小心地碱化。将混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并且然后在减压下浓缩。将获得的粗残余物通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇0-20%洗脱),以给出所需的呈白色固体的产物4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(((6-氨基磺酰基苯并[d]噻唑-2-基)氨基)甲基)丁酰胺(实例178)。

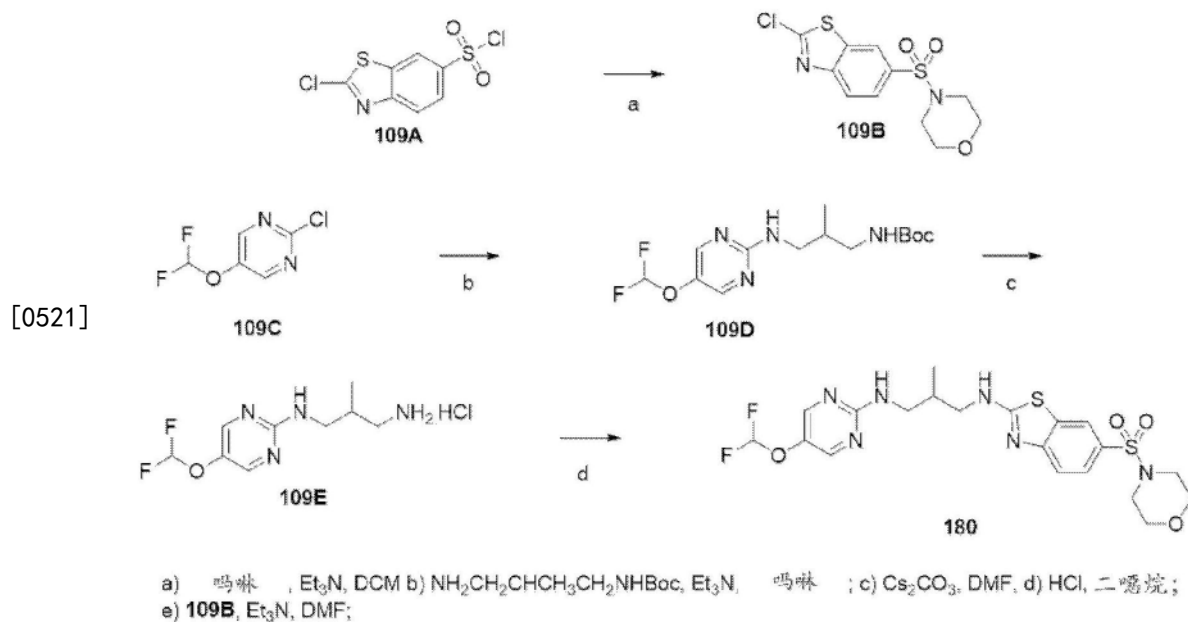
[0515] 产率:12mg (75%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.41 (dd, *J*=5.5, 5.5Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.46-3.46 (m, 2H), 3.36 (dd, *J*=6.2, 6.2Hz, 2H), 2.39-2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 2H)。

[0516] 使用方案10中描述的程序,合成以下实例:

[0517] 表10

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) +
[0518] 	179	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (dd, <i>J</i> = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 7.81 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz,	602
		2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 - 2.17 (m, 2H)。	
[0519]			

[0520] 方案11



[0522] 4-((2-氯苯并[d]噻唑-6-基)磺酰基)吗啉(109B)

[0523] 应用的方法类似于通用方法6中描述的方法,使用二氯甲烷作为溶剂而不是四氢呋喃。

[0524] 产率:686mg。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=1.3, 8.6\text{Hz}$, 1H), 3.75 (dd, $J=4.7, 4.7\text{Hz}$, 4H), 3.04 (dd, $J=4.7, 4.7\text{Hz}$, 4H); MS (ESI+) m/z 319 (M+H)⁺。

[0525] 叔丁基(3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(109D)

[0526] 应用的方法类似于通用方法1中描述的方法。

[0527] 产率:433mg。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.15 (m, 2H), 5.05-5.05 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 333 (M+H)⁺。

[0528] N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(109E)

[0529] 将氯化氢的溶液(2.7mL, 1,4-二噁烷中4M)添加至叔丁基(3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(109D) (300mg, 0.903mmol)中,并在室温下搅拌15分钟。将溶剂在真空下去除,以给出粗标题化合物N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(109E),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0530] 产率:225mg(定量)。MS (ESI+) m/z 233 (M+H)⁺。

[0531] N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-2-甲基-N3-(6-(吗啉并磺酰基)苯并[d]噻唑-2-基)丙烷-1,3-二胺(180)

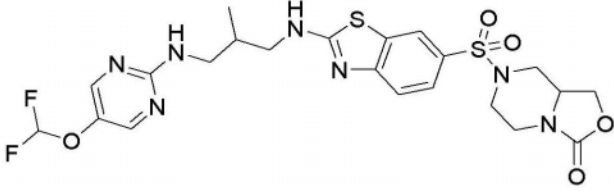
[0532] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0533] 产率:225mg。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 2H), 7.97 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=1.8, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.43 (t, $J=71.6\text{Hz}$, 1H), 5.72 (dd, $J=6.6, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.01 (dd, $J=4.6, 4.6\text{Hz}$, 4H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.08 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺。

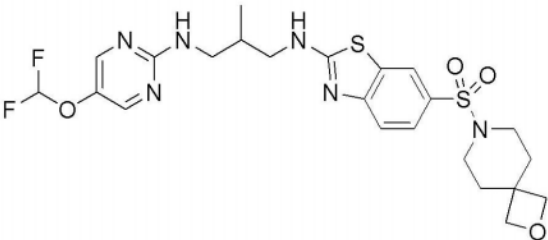
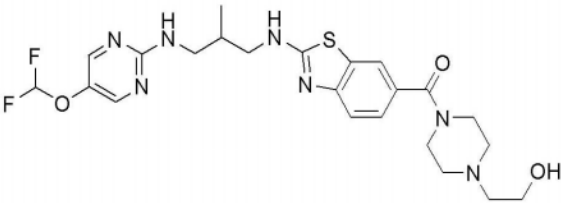
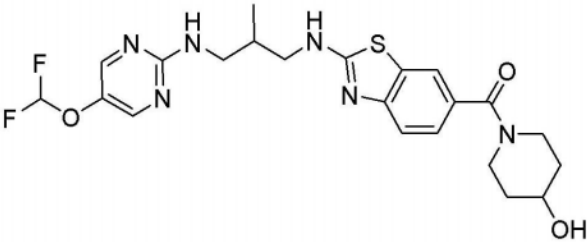
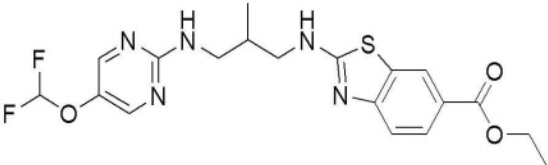
[0534] 遵循方案11中描述的程序,合成以下实例:

[0535] 表11

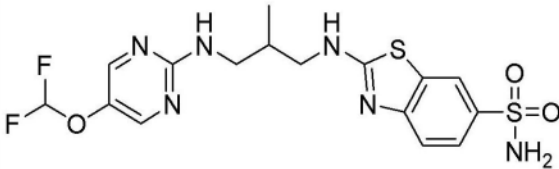
[0536]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	181	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.44 (t, <i>J</i> = 72.8 Hz, 1H), 5.66 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 3.88 (tt, <i>J</i> = 7.5, 7.8 Hz, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.42 - 3.17 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 3H)	570

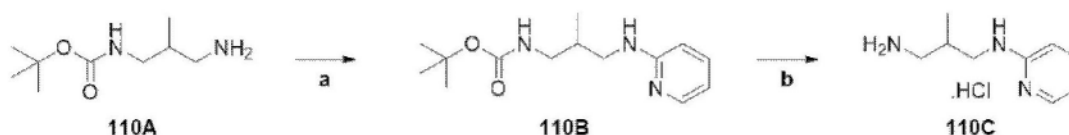
[0537]

		(m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	
	182	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 - 7.95 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.68 - 5.62 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 4H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 4H), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。	555
	183	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 - 8.20 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.54 - 7.51 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz), 6.42 - 6.42 (1H, m), 5.69 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.69 - 3.48 (6H, m), 3.42 - 3.28 (2H, m), 2.63 - 2.56 (6H, m), 2.18 - 2.09 (1H, m), 1.08 - 1.05 (3H, m);	522
	184	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 - 8.15 (m, 3H), 7.65 - 7.64 (m, 1H), 7.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 2.45 - 2.42 (m, 12H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.67 - 1.25 (m, 4H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。	493
	185	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 3H), 7.82 (dd, $J = 1.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.38	438

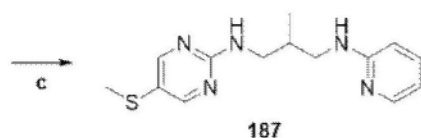
[0538]

		(m, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 3H), 0.98 - 0.95 (m, 3H)。	
	186	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 - 8.39 (m, 1H), 8.25 - 8.24 (m, 2H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 0.98 - 0.95 (m, 3H)。	445

[0539] 方案12



[0540]

a) 2-溴吡啶, NaOtBu , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos, 1,4-二噁烷; b) 1,4-二噁烷中4M HCl; c) 100B, Cs_2CO_3 , DMF

[0541] 叔丁基(2-甲基-3-(吡啶-2-基氨基)丙基)氨基甲酸酯(110B)

[0542] 在氮气下,将叔丁基3-氨基-2-甲基丙基氨基甲酸酯(110A)(150 mg, 0.80mmol, 1.0当量)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液添加至2-溴吡啶(0.076mL, 0.80mmol, 1.0当量)、叔丁醇钠(383mg, 3.98 mmol, 5.0当量)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基(38mg, 0.08mmol, 0.1当量)和三(二苄叉丙酮)二钯(0)(73mg, 0.08mmol, 0.1当量)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中。将反应混合物加热至 70℃持续72h。将溶剂在减压下去除,并且使获得的残余物在水(2 mL)与乙酸乙酯(5mL)之间分配。将混合物通过硅藻土过滤,然后除去水相并用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机相用水(2 mL)和盐水(2mL)洗涤,然后通过相分离器干燥,之后在真空下浓缩至干燥。将获得的粗残余物通过反相色谱法纯化(10mM碳酸氢铵水性溶液/乙腈5%-95%洗脱),以给出半纯的所需的呈灰白色固体的叔丁基(2-甲基-3-(吡啶-2-基氨基)丙基)氨基甲酸酯(110B),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0543] 产率:27mg(12%)。MS(ESI+) m/z 266(M+H)⁺。[0544] 2-甲基-N¹-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(110C)

[0545] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0546] 将氯化氢的溶液(0.4mL, 1,4-二噁烷中4M)添加至叔丁基(2-甲基-3-(吡啶-2-基氨基)丙基)氨基甲酸酯(108B)(27mg, 0.10mmol)中,并将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空下去除,以提供所需的呈淡黄色半固体的产物2-甲基-N¹-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(110C)。将半粗样品不经进一步纯化即用于下一反应。

[0547] 产率:25mg(假设定量%)。

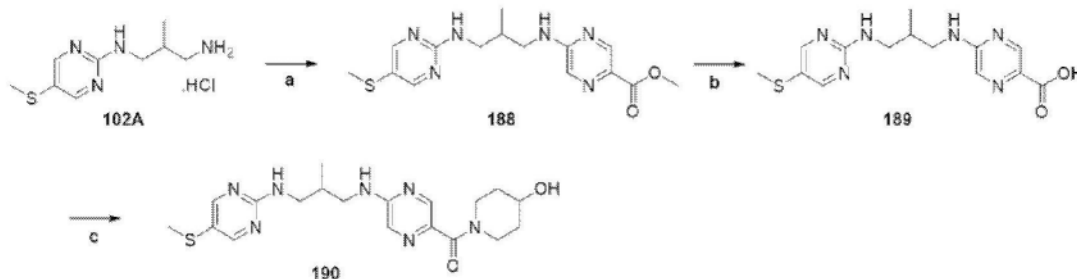
[0548] 2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-N³-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(实例 187)

[0549] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0550] 在氮气下,将2-氯-5-甲基硫烷基-嘧啶(100B)(17mg,0.11mmol,1.05当量)添加至2-甲基-N¹-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(110C)(24mg,0.10mmol,1.0当量)和碳酸铯(99mg,0.30mmol,3.0当量)在无水N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的搅拌溶液中。将混合物加热至50℃持续16h并且然后在真空下浓缩。添加水(2mL),并将混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机相用水(2mL)和盐水(2mL)洗涤,然后通过相分离器干燥。将溶剂在真空下去除,以给出粗黄色油,将其通过反相色谱法纯化(10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈5-95%洗脱),以给出所需的呈粘性黄色固体的2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-N³-(吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(实例187)。

[0551] 产率:1.5mg(5%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.35(s,2H),8.10(dd,J=0.6,3.6Hz,1H),7.41-7.35(m,1H),6.54(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.38(d,J=8.4Hz,1H),5.93-5.93(m,1H),4.96-4.96(m,1H),3.53-3.21(m,4H),2.35(s,3H),2.10-2.01(m,1H),1.03(d,J=6.9Hz,3H);MS(ESI+)m/z 290(M+H)⁺。

[0552] 方案13



a) 甲基 5-溴吡啶-2-甲酸酯, Cs₂CO₃, DMF; c) LiOH, EtOH, THF; d) 哌啶-4-醇, HATU, Et₃N, DMF.

[0554] 甲基5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-2-甲酸酯(188)

[0555] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0556] 在氮气下,将甲基5-溴吡啶-2-甲酸酯(114mg,0.53mmol,1.0当量)添加至2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(102A)(150mg,0.53mmol,1.0当量)和碳酸铯(514mg,1.58mmol,3.0当量)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌16h,并且然后在真空下浓缩。添加水(2.5mL),并将混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机相用水(2mL)和盐水(2.5mL)洗涤,然后通过相分离器干燥。将溶剂在真空下去除,以给出棕色油,将其通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱)。将获得的半粗产物进一步通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇0-10%洗脱),以给出所需的呈白色固体的甲基5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-2-甲酸酯(实例188)。

[0557] 产率:60mg(32%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.76(s,1H),8.37(s,2H),7.91(d,J=1.4Hz,1H),6.36-6.36(m,1H),5.56(dd,J=6.0,6.0Hz,1H),3.95(s,3H),3.60-3.51(m,2H),3.40-3.26(m,2H),2.38(s,3H),2.10-2.03(m,1H),1.04(d,J=6.9Hz,3H)。MS(ESI+)

m/z 349 (M+H)⁺。

[0558] 5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡嗪-2-甲酸 (189)

[0559] 应用的方法类似于通用方法4中描述的方法。

[0560] 将氢氧化锂一水合物(23mg, 55mmol, 5.0当量)添加至甲基 5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡嗪-2-甲酸酯 (188) (38mg, 0.11mmol, 1.0当量) 在乙醇(0.4mL)和水(0.4mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在环境温度下搅拌72h, 并且然后在减压下浓缩。将水(0.5mL)添加至残余物中, 并用盐酸水溶液(2M) 酸化此混合物至pH约3。在过滤时收集粘性沉淀物, 然后用乙酸乙酯(3x3mL) 萃取, 用水(1mL) 洗涤, 然后通过相分离器干燥。将溶剂在真空下去除, 以给出所需的呈淡黄色固体的5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡嗪-2-甲酸(实例189)。

[0561] 产率: 34mg (94%) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.52 (s, 1H) , 8.36 (s, 2H) , 7.99 (s, 2H) , 7.65-7.64 (m, 1H) , 3.39-3.20 (m, 4H) , 2.36 (s, 3H) , 2.12-2.03 (m, 1H) , 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H) , One NH质子未观察到; MS (ESI+) m/z 335 (M+H)⁺。

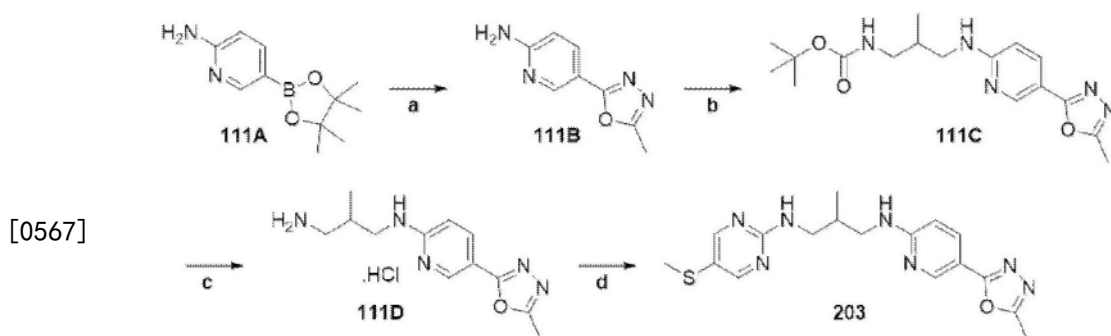
[0562] (4-羟基哌啶-1-基)(5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡嗪-2-基)甲酮(实例190)

[0563] 应用的方法类似于通用方法5中描述的方法。

[0564] 将1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(HATU, 58mg, 0.15mmol, 1.5当量)添加至5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡嗪-2-甲酸(189) (34 mg, 0.10mmol, 1.0当量) 和4-羟基哌啶(103mg, 1.02mmol, 10 当量) 在N,N-二甲基甲酰胺(1mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌18h。将溶剂在减压下去除, 并将获得的粗残余物通过反相制备型HPLC纯化, 以给出所需的呈灰白色固体的(4-羟基哌啶-1-基)(5-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡嗪-2-基)甲酮(实例190)。

[0565] 产率: 22mg (53%) 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H) , 8.37 (s, 2H) , 7.79 (s, 1H) , 5.97-5.97 (m, 1H) , 5.71-5.71 (m, 1H) , 4.15-4.15 (m, 2H) , 4.01-3.94 (m, 1H) , 3.58-3.47 (m, 2H) , 3.42-3.25 (m, 4H) , 2.37 (s, 3H) , 2.08 (ddd, J=11.5, 11.5, 5.1Hz, 1H) , 2.00-1.94 (m, 2H) , 1.62-1.60 (m, 3H) , 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H) ; MS (ESI+) m/z 418 (M+H)⁺。

[0566] 方案16



a) Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑, 水, 1,4-二噁烷; b) 叔丁基 N-(2-甲基-3-氧代丙基)氨基甲酸酯, 乙酸, 分子筛, Na(CH₃COO)₃BH₄, DCM; c) 1,4-二噁烷中4M HCl; d) 100B, Cs₂CO₃, DMF.

[0568] 5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(111B)

[0569] 应用的方法类似于通用方法7中描述的方法。

[0570] 在氮气下,将2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(0.58g,3.58mmol,1.05 当量)添加至5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-胺(111A)(0.75g,3.41mmol,1.0当量)、碳酸铯(3.33g,10.22mmol, 3.0当量)和四(三苯基膦)钯(0)(0.39g,0.34mmol,0.10当量)在水(5.5mL)和1,4-二噁烷(22.5mL)中的溶液中。将反应混合物加热至100℃持续16h。在真空中去除溶剂,添加水(20mL)并将混合物用乙酸乙酯(6x50mL)萃取。将合并的有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,通过相分离器干燥,然后在真空下浓缩。将获得的粗残余物通过反相色谱法纯化(10mM碳酸氢铵溶液/乙腈 5%-30%洗脱),以给出所需的呈灰白色固体的5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(111B)。

[0571] 产率:153mg(25%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.49(d,J=2.0 Hz,1H),7.87(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.75(s,2H),6.57(d,J=8.8Hz, 1H),2.53(s,3H)。

[0572] 叔丁基(2-甲基-3-((5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(111C)

[0573] 将叔丁基N-(2-甲基-3-氧代丙基)氨基甲酸酯(111B)(225mg, 1.21mmol,1.2当量)添加至5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺(114B)(153mg,1.00mmol,1.0当量)、乙酸(0.230mL,4.02mmol, 4.0当量)和分子筛(4Å型,250mg)在无水二氯甲烷(20mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后按一份添加三乙酰氧基硼氢化钠(532mg,2.51mmol,2.5当量)。将混合物在室温下搅拌40h。添加叔丁基N-(2-甲基-3-氧代丙基)氨基甲酸酯(225mg, 1.21mmol,1.2当量),并将反应混合物在室温下再搅拌72h。通过小心添加饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭反应。将混合物剧烈搅拌30分钟,然后将二氯甲烷层分离并在减压下浓缩,以给出胶。将粗产物通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出所需的呈灰白色胶的叔丁基(2-甲基-3-((5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(111C)。将粗样品不经进一步纯化即用于下一反应。

[0574] 产率:101mg(29%)。

[0575] 2-甲基-N¹-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(111D)

[0576] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0577] 将氯化氢的溶液(1.2mL,1,4-二噁烷中4M)添加至叔丁基(2-甲基-3-((5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(110C)(101mg,0.29mmol)中,并将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空下去除,以提供所需的呈灰白色固体的2-甲基-N¹-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(111D)。将粗样品不经进一步纯化即用于下一反应。

[0578] 产率:93mg(假设定量%)。

[0579] 2-甲基-N¹-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(实例203)

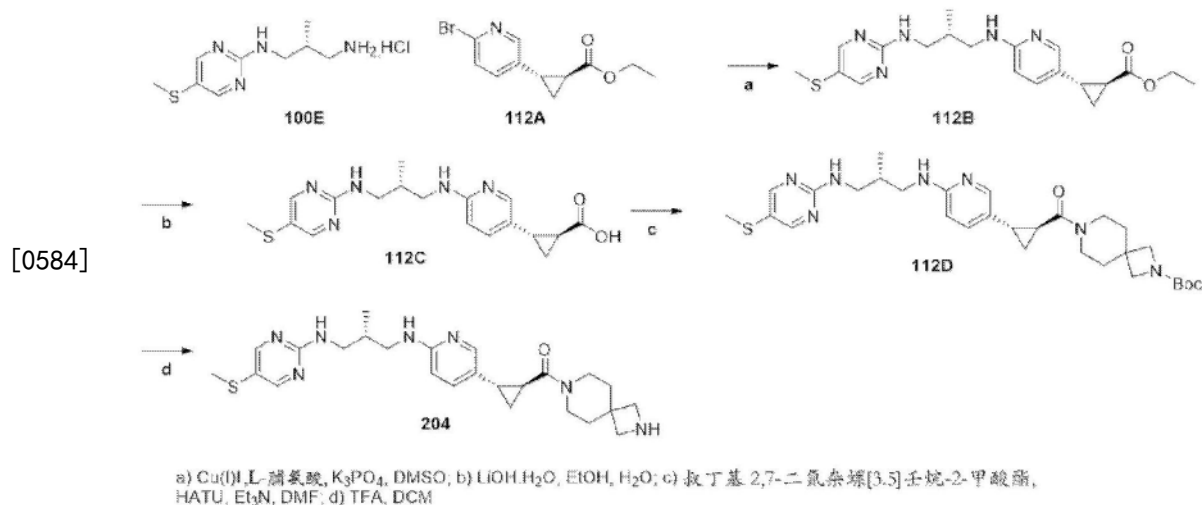
[0580] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0581] 在氮气下,将2-氯-5-甲基硫烷基-嘧啶(100B,51mg,0.32mmol, 1.1当量)添加至2-甲基-N¹-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(111D)

(93mg, 0.29mmol, 1.0当量)和碳酸铯(283mg, 0.87mmol, 3.0当量)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2.9mL)中的搅拌悬浮液中。将混合物在室温下搅拌16h,加热至40℃再持续16h,然后在真空下浓缩。添加水(10mL),并将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后通过相分离器干燥。将溶剂在真空下去除,以给出黄色油,将其通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出粗残余物,将其进一步通过反相制备型HPLC纯化,以给出所需的呈黄色固体的2-甲基-N¹-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(实例203)。

[0582] 产率:3.5mg (3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.00 (dd, J=2.3, 8.8Hz, 1H), 6.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.79-5.69 (m, 2H), 3.55-3.25 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 372 (M+H)⁺。

[0583] 方案17



[0585] 乙基2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸酯(112B)

[0586] 向反应管中添加(R)-2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(100E)(544mg, 2.19mmol)、乙基2-(6-溴吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸酯(650mg, 2.41mmol)、L-脯氨酸(101mg, 0.875mmol)、磷酸钾(928mg, 4.37mmol)和二甲亚砜(5mL),并将混合物用氮气喷射2分钟,之后添加碘化铜(I)(83mg, 0.437mmol)。将试管在氮气下密封,并在90℃下加热过夜。将反应冷却,用乙酸乙酯(20 mL)稀释,通过硅藻土垫并且将滤液在真空下浓缩。将所得残余物用乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)稀释,分离水相并用乙酸乙酯(2x 30mL)萃取。将合并的有机物用水(2x40mL)洗涤,并且然后用盐水(2x50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,并且然后在真空下浓缩,以给出粗标题化合物,呈淡棕色油的乙基2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸酯(112B)。

[0587] (注意:通过正相色谱法纯化不能分离几种紧随的杂质)。

[0588] 产率:284mg。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.21 (dd, J=2.1, 6.2Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.49 (ddd, J=11.8, 11.8, 11.8Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H),

1.32-1.24(m, 3H), 1.24-1.17(m, 1H), 1.02(d, J=6.8Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 402 (M+H)⁺。

[0589] 2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸(112C)

[0590] 向乙基2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸酯(112B, 274mg, 0.682mmol)在乙醇(6mL)和水(4mL)中的溶液添加氢氧化锂一水合物(143mg, 3.41 mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩, 并且将获得的残余物用水(8mL)稀释。用2M盐酸水溶液将溶液调整至pH约2, 然后用二氯甲烷/甲醇(二氯甲烷中的20%甲醇, 2 x 10mL)萃取。将合并的有机层通过相分离器柱, 并且然后在真空下浓缩, 以给出呈棕色油的粗标题化合物2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸(112C), 将其不经进一步纯化即直接使用。

[0591] 产率: 280mg。MS (ESI+) m/z 374 (M+H)⁺。

[0592] 叔丁基7-(2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-羰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(112D)

[0593] 将叔丁基2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(65mg, 0.281mmol)添加至2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲酸(112C, 70mg, 0.187mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(HATU, 86mg, 0.225mmol)和三乙胺(0.26mL, 1.87mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中, 并将所得混合物在室温下搅拌18 h。一旦完成, 将反应混合物在真空下浓缩, 并且将获得的残余物用乙酸乙酯(5mL)和水(3mL)稀释。将水相分离并用乙酸乙酯(2x 5mL)萃取。将合并的有机物用水(5mL)、盐水(2x 10mL)洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后在真空下浓缩。将获得的粗残余物使用柱色谱法纯化(二氯甲烷中0-10%甲醇洗脱), 以给出标题化合物, 呈灰白色固体的叔丁基7-(2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-羰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(112D)。

[0594] 产率: 69mg。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35(s, 2H), 7.92(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.15(dd, J = 2.1, 8.5Hz, 1H), 6.34(d, J = 8.6Hz, 1H), 5.96(dd, J = 6.2, 6.2Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 3.73-3.63(m, 5H), 3.49(s, 4H), 3.38-3.29(m, 2H), 3.26-3.18(m, 2H), 2.37-2.30(m, 4H), 2.10-1.98(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.61-1.53(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.29-1.23(m, 2H), 1.21-1.14(m, 1H), 1.02(d, J = 6.8Hz, 3H); MS (ESI+) m/z (M+H)⁺。

[0595] (2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲酮(实例204)

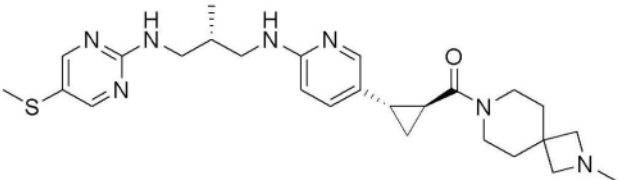
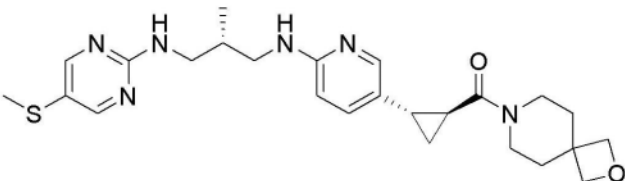
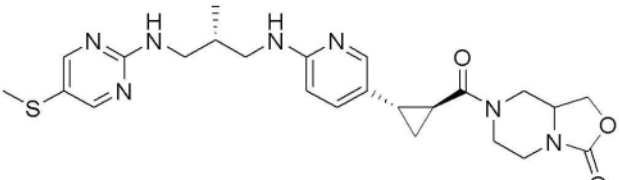
[0596] 将三氟乙酸(0.2mL)添加至叔丁基7-(2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙烷-1-羰基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(112D, 69mg, 0.119mmol)在二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液中, 并将混合物在室温下搅拌30分钟。将溶剂在真空下去除, 然后与二氯甲烷(3x 5mL)共沸。将获得的粗残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中并且通过制备型HPLC纯化。将获得的液体在真空下干燥, 然后由乙腈/水混合物冷冻干燥, 以提供呈松散白色固体的标题化合物(2-(6-(((R)-2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡啶-3-基)环丙基)(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)甲酮(204)。

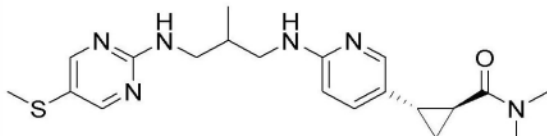
[0597] 产率:15mg。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.54(s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.89-7.86(m, 1H), 7.16(dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.36(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.98(dd, $J=6.9, 6.9\text{Hz}$, 1H), 5.49-5.49(m, 1H), 3.76(s, 4H), 3.51-3.43(m, 2H), 3.39-3.30(m, 3H), 3.22(dd, $J=6.6, 13.4\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.31(m, 4H), 2.11-2.01(m, 1H), 1.89-1.79(m, 5H), 1.59-1.52(m, 1H), 1.27-1.14(m, 1H), 1.03(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); MS (ESI+) m/z 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0598] 遵循方案17中描述的程序,合成以下实例:

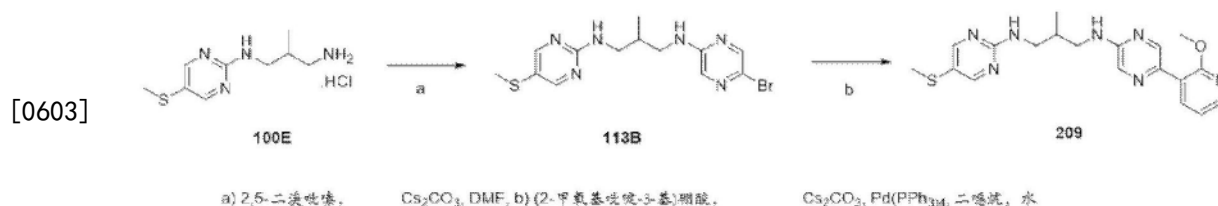
[0599] 表14

[0600]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	205	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> =2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 5.97 - 5.90 (m, 1H), 4.90 (dd, <i>J</i> =6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.11 (m, 10H), 3.06 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.36 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 7H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 3H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H)。	496
	206	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> =2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 5.94 - 5.91 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 4H), 3.53 - 3.44 (m, 6H), 3.39 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 5H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H)。	483
	207	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 5.91 - 5.91 (m, 1H), 5.44 - 5.18 (m, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> =20.0, 62.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 4.13 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.87 -	498

		3.87 (m, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 3.22 (dd, $J=6.4, 6.4$ Hz, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.64 (tt, $J=22.1, 20.6$ Hz, 2H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。		
[0601]		208	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=2.4, 8.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.95 - 5.92 (m, 1H), 4.88 (dd, $J=6.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.52 - 3.17 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.36 (s, 4H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 1.17 (ddd, $J=4.5, 6.2, 8.3$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。	401

[0602] 方案18



[0604] N¹-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (113B)

[0605] 将粗2-甲基-N-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺盐酸盐(100E) (340mg, 1.60mmol, 1.0当量)在二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液添加至2,5-二溴吡嗪(457mg, 1.92mmol, 1.2当量)和碳酸铯(1.56 g, 4.80mmol, 3.0当量)在二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液中。将反应混合物加热至90℃持续18h。将溶剂在减压下去除,并且使获得的残余物在水(20mL)与二氯甲烷(50mL)之间分配。分离各层,并且将水相用二氯甲烷(3x25mL)萃取。将合并的有机相用盐水(25mL)洗涤,通过相分离器干燥,然后在真空下浓缩至干燥。将粗残余物通过快速色谱法纯化(用异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出标题化合物,呈淡黄色胶的N¹-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(113B)。

[0606] 产率:230mg (38%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.36 (s, 2H), 8.06 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.67-5.51 (m, 2H), 3.55-3.31 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.03 (d, J=6.9Hz, 3H)。

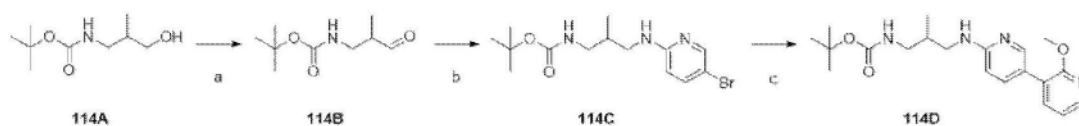
[0607] N¹-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2-甲基-N3-(5-(甲硫基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (209)

[0608] 应用的方法类似于通用方法7中描述的方法(注意:使用1,4-二噁烷代替二甲基甲酰胺)。

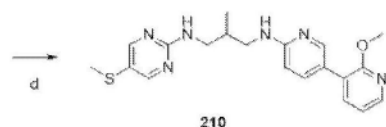
[0609] 在氮气气氛下,将N¹-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基-N3-(5-(甲硫基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (113B) (50mg, 0.135mmol, 1.0当量)的溶液添加至2-甲氧基-3-苯基硼酸 (23mg, 0.149mmol, 1.1当量)、碳酸铯 (132mg, 0.406mmol, 3当量)和四(三苯基膦)钯 (0) (15.6mg, 0.0135mmol, 0.1当量)在水 (1mL)和1,4-二噁烷 (2mL)中的溶液中。将反应混合物加热至80℃持续1小时。在减压下去除溶剂,添加水 (2mL)并将混合物用乙酸乙酯 (3x15mL)萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL)洗涤并在真空下浓缩。将获得的粗残余物通过制备型 HPLC纯化,以给出所需的呈灰白色固体的N¹-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)吡嗪-2-基)-2-甲基-N3-(5-(甲硫基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (154)。

[0610] 产率:24mg (44%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.77 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.99 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.01 (dd, J=4.9, 7.4Hz, 1H), 5.69 (dd, J=6.5, 6.5Hz, 1H), 5.55 (dd, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.42-3.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI⁺) m/z 398 (M+H)⁺。

[0611] 方案19



[0612]



a) 戴斯-马丁过碘烷, DCM; b) Na(AcO)₂BH₄, AcOH, 分子筛, 5-溴吡啶-2-胺, 二氧杂吡啶-2-基)吡啶, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 二噁烷, 水; c) 2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂吡啶-2-基)吡啶, Cs₂CO₃, Et₃N, DMF; d) 二噁烷中4M HCl, 2-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)氨基)丙烷。

[0613] 叔丁基(2-甲基-3-氧代丙基)氨基甲酸酯 (114B)

[0614] 警告-放热反应;经20分钟将戴斯-马丁过碘烷 (2.94g, 6.94 mmol, 1.3当量)逐份添加至叔丁基(3-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酸酯 (1.0g, 5.34mmol, 1.0当量)在二氯甲烷 (50mL)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用二氯甲烷 (25mL)稀释,并用1M亚硫酸氢钠水溶液 (2x10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液 (2x 10mL)洗涤。将有机相通过相分离器干燥,并且然后在真空下浓缩,以给出粗叔丁基(2-甲基-3-氧代丙基)氨基甲酸酯 (114B),将其不经进一步纯化即立即用于下一步骤。

[0615] 叔丁基(3-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯 (114C)

[0616] 应用的方法类似于方案13中描述的方法(针对产生109D)。

[0617] 将粗产物通过快速色谱法纯化(异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出875mg (47%)的所需的呈淡黄色胶的叔丁基(3-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯

酯 (114C)

[0618] 产率: (MS (ESI+) m/z 345 (M+H)⁺。

[0619] 叔丁基 (3-((2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)氨基)-2-甲基丙基) 氨基甲酸酯 (114D)

[0620] 应用的方法类似于通用方法7中描述的方法。

[0621] 将粗叔丁基 (3-((2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)氨基)-2-甲基丙基) 氨基甲酸酯 (114D) 不经进一步纯化即立即用于下一步骤。

[0622] 产率: 110mg, MS (ESI+) m/z 373 (M+H)⁺。

[0623] N¹-(2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺 (114E)

[0624] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0625] 将粗N¹-(2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺 (114E) 不经进一步纯化即立即用于下一步骤。

[0626] 粗产率: 75mg MS (ESI+) m/z 273 (M+H)⁺。

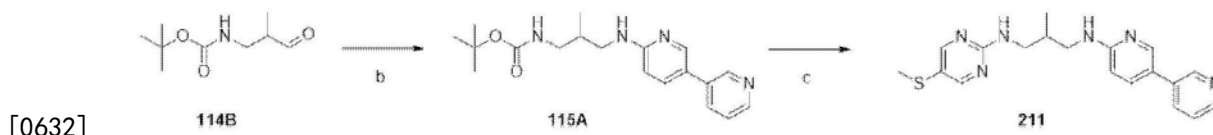
[0627] N¹-(2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (210)

[0628] 应用的方法类似于通用方法1中描述的方法。

[0629] 将获得的粗残余物通过制备型HPLC纯化,以给出所需的呈灰白色固体的产物N¹-(2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (155)

[0630] 产率: 8mg (7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 2H), 8.30 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.11 (dd, J=1.9, 5.0Hz, 1H), 7.67 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 7.57 (dd, J=1.9, 7.3Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.0, 7.3Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.90 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.11 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.56-3.23 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 397 (M+H)⁺。

[0631] 方案20



a) 羧酸-与丁过碘酸, DCM, b) Na(OAc)₃BH₄, AcOH, 分子筛, [3,3'-联吡啶]-6-胺, c) 4M HCl 二噁烷, 2- 氧 -5-(甲硫基)嘧啶, Cs₂CO₃, Et₃N, DMF

[0633] 叔丁基 (3-([3,3'-联吡啶]-6-基氨基)-2-甲基丙基) 氨基甲酸酯 (115A)

[0634] 应用的方法类似于方案19 (实例115B), 以产生醛 (114B), 然后使用类似于通用方法7的方法。

[0635] 将粗N¹-([3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基丙烷-1,3-二胺 (115A) 立即用于下一步骤。

[0636] 产率: 253mg (63%) ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.82 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.00- 7.96 (m, 1H), 7.76 (dd, J=2.6, 8.7Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 6.90- 6.76 (m, 2H), 6.62-6.59 (m, 1H), 4.10 (q, J=5.3Hz, 1H), 3.19-

3.18(m, 4H), 3.03-2.94(m, 1H), 2.88-2.80(m, 1H), 1.93-1.82(m, 1H), 1.40-1.38(m, 9H)。

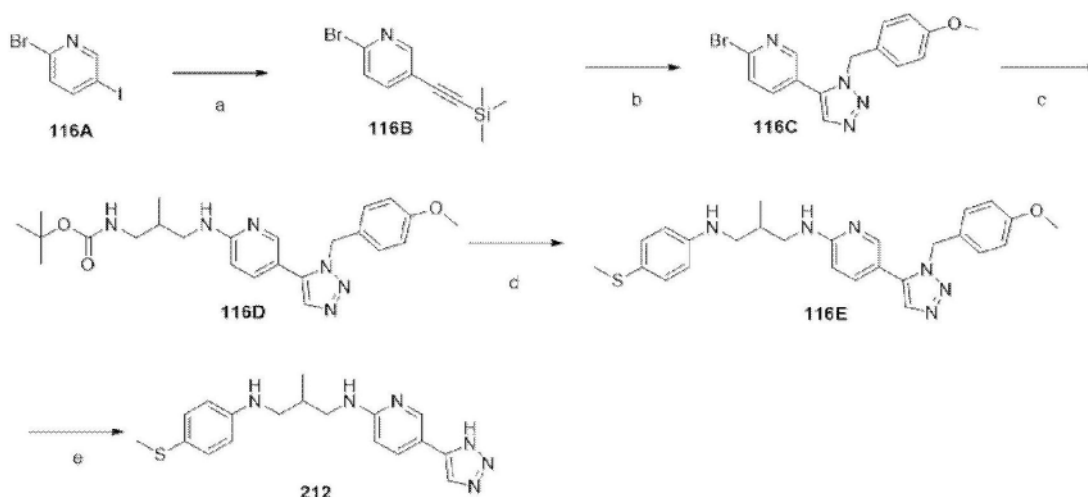
[0637] N^1 -([3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基- N^3 -(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺 (211)

[0638] 应用的方法类似于方案13中描述的方法(针对产生109D)。

[0639] 将获得的粗残余物通过反相色谱法纯化(10mM碳酸氢铵水溶液/乙腈5%-95%洗脱),以给出所需的呈灰白色固体的产物 N^1 -([3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基- N^3 -(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(211)。

[0640] 产率:32mg(14%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.77(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.53(1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{Hz}$), 8.37-8.35(3H, m), 7.81-7.77(1H, m), 7.63(1H, dd, $J=2.5, 8.7\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=4.6, 7.8\text{Hz}$), 6.50(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 5.93(1H, dd, $J=6.1, 6.1\text{Hz}$), 5.25(1H, dd, $J=6.1, 6.1\text{Hz}$), 3.56-3.25(4H, m), 2.36(3H, s), 2.18-2.00(1H, m), 1.06(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$); MS (ESI+) m/z 367 ($M+H$) $^+$ 。

[0641] 方案21



a) 三甲基甲硅烷基乙炔, TEA, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$, CuI, b) 1-(叠氮基甲基)-4-甲氧基苯, EtOH, TBAF
c) 叔丁基(3-氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸酯, K_3PO_4 , L-脯氨酸, CuI, DMSO
d) 二噁烷中4M HCl, 2-巯基-5-(甲硫基)嘧啶, Cs_2CO_3 , DMF e) TFA, DCM

[0643] 2-溴-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶(116B)

[0644] 将三乙胺(49mL, 352.25mmol, 25当量)添加至2-溴-5-碘吡啶(4.0g, 14.09mmol, 1.0当量)中,随后添加乙炔基三甲基硅烷(2.9 mL, 21.13mmol, 1.5当量)、碘化铜(I)(270mg, 1.41mmol, 0.1当量)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(99mg, 0.14mmol, 0.01当量),并将混合物在室温下搅拌17h。将混合物在真空下浓缩,以给出粗胶,将其通过快速色谱法纯化(用异己烷/乙酸乙酯0-40%洗脱),以给出中间体,呈白色固体的2-溴-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶(116B)。

[0645] 产率:2.5g(69%)。MS (ESI+) m/z 254/256 ($M+H$) $^+$ 。

[0646] 2-溴-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116C)

[0647] 向2-溴-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶(116B)(250mg, 0.983 mmol, 1.0当量)在乙醇(20mL)中的溶液添加1-(叠氮基甲基)-4-甲氧基苯(177mg, 1.08mmol, 1.1当量),并将混合物在室温下搅拌1小时。添加1M四丁基氟化铵在四氢呋喃中的溶液(0.54mL, 1.08mmol, 1.1当量),并将混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物在真空下浓缩,并且然后

通过快速色谱法纯化(用异己烷/乙酸乙酯 0-100%洗脱),以给出呈灰白色固体的2-溴-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116C)。

[0648] 产率:0.21g (61%)。MS (ESI+) m/z 347 (M+H)⁺。

[0649] 叔丁基(3-((5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(116D)

[0650] 向2-溴-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116C) (135mg, 0.391, 1.0当量)在二甲亚砜(5mL)中的脱气溶液添加叔丁基(3-氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(96mg, 0.508mmol, 1.3当量)、L-脯氨酸(18mg, 0.156mmol, 0.4当量)、磷酸钾(1.6.5mg, 0.078 mmol, 0.2当量)和碘化铜(I) (15mg, 0.782mmol, 0.2当量)。将混合物在90℃下搅拌28h,用水(20mL)稀释,并用二氯甲烷(3x 20mL)萃取。将有机相合并,并在真空下浓缩,并将粗残余物是通过快速色谱法纯化(用异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出呈淡棕色固体的2-溴-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶(116D)。

[0651] 产率:0.080g (45%)。MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺。

[0652] 叔丁基(3-((5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(116E)

[0653] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

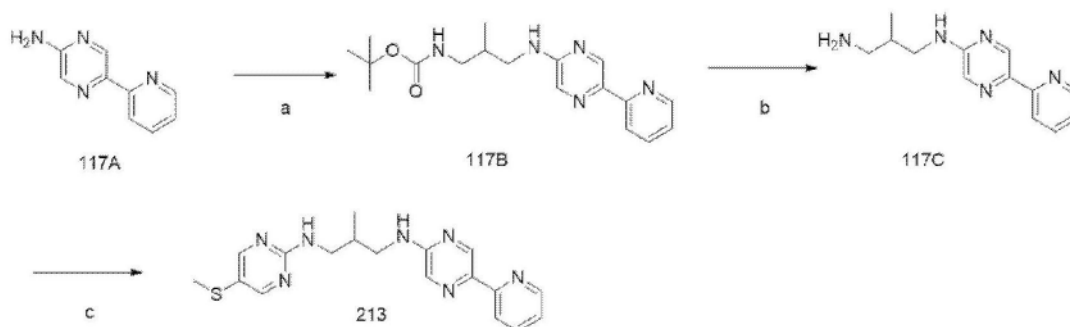
[0654] 产率:25mg (29%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.90 (dd, J=2.4, 8.7Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.44 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.94 (dd, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.09 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.53-3.22 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9Hz, 3H), (NH not observed)。

[0655] N¹-(5-(1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶-2-基)-2-甲基-N3-(4-(甲硫基)苯基)丙烷-1,3-二胺(212)

[0656] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0657] 产率:18mg (96%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (dd, J=2.3, 8.7Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.17 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.31 (dd, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 3.57-3.26 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H), (NH not observed); MS (ESI+) m/z 457 (M+H)⁺。

[0658] 方案22



a) 102b, 乙酸, 分子筛, Na(CH₃COO)₃BH, DCM; b) 1,4-二噁烷中4M HCl; c) 100B, Cs₂CO₃, DMF.

[0660] 叔丁基(2-甲基-3-((5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(117B)

[0661] 向5-(吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(200mg, 1.16mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的

溶液添加叔丁基 (2-甲基-3-氧代丙基) 氨基甲酸酯 (117B) (221mg, 1.17mmol, 1.0当量)、3Å 分子筛 (750mg)、乙酸 (0.266mL, 4.65mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (616mg, 2.9 mmol), 并将混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物用二氯甲烷 (25 mL) 稀释并过滤。将有机相用水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 然后通过相分离器柱。将溶剂在真空下去除, 以提供粗叔丁基 (2-甲基-3-((5-(吡啶-2-基) 吡嗪-2-基) 氨基) 丙基) 氨基甲酸酯 (117B), 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0662] 产率: 310mg (78%)。

[0663] 2-甲基-N¹-(5-(吡啶-2-基) 吡嗪-2-基) 丙烷-1,3-二胺 (117C)

[0664] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0665] 产率: 200mg (100%)。

[0666] 2-甲基-N¹-(5-(甲硫基) 嘧啶-2-基)-N3-(5-(吡啶-2-基) 吡嗪-2-基) 丙烷 -1,3-二胺 (213)

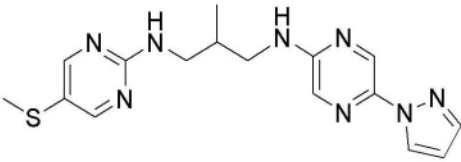
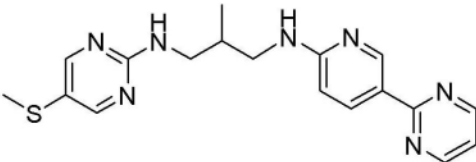
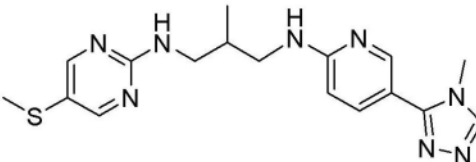
[0667] 应用的方法类似于通用方法1中描述的方法。

[0668] 产率: 20mg (10%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.20 (dd, J=4.8, 6.5Hz, 1H), 5.75-5.63 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 368 (M+H)⁺。

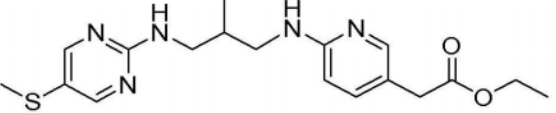
[0669] 遵循方案22中描述的程序, 合成以下实例:

[0670] 表15

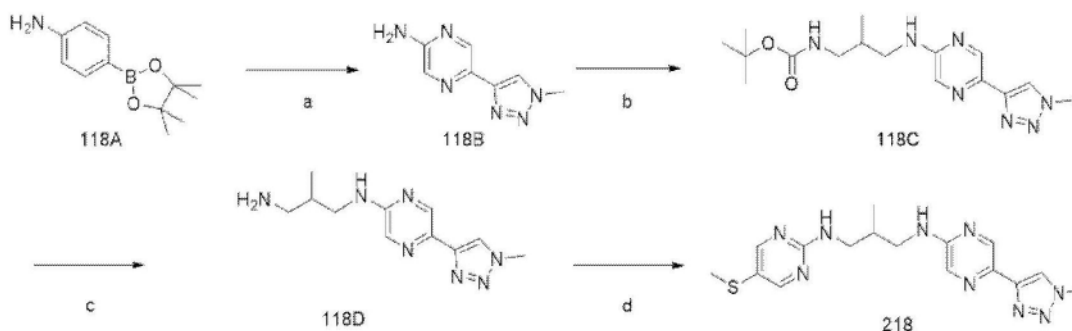
[0671]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	214	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 1.4, 7.0 Hz, 2H), 6.45 - 6.43 (m, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 6.3, 6.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	357
	215	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 4.8, 4.8 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.88 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	368
	216	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 - 8.36 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 5.57 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz,	371

[0672]

		1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 - 3.24 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 1H)。	
	217	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.96 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 4.14 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	376

[0673] 方案23



[0674]

a) 4-溴-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 二噁烷/水; b) 乙酸, 分子筛, Na(CH₃COO)₃BH, DCM;
c) 二噁烷中4M HCl; d) 100B, Cs₂CO₃, DMF

[0675] 5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-胺(118B)

[0676] 应用的方法类似于通用方法7中描述的方法(注意:使用1,4-二噁烷/水作为溶剂代替二甲基甲酰胺)

[0677] 产率:158mg(73%) *m/z* 176(M+H)⁺。[0678] 叔丁基(2-甲基-3-((5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(118C)

[0679] 应用的方法类似于方案13中描述的方法(针对产生109D)。

[0680] 将粗叔丁基(2-甲基-3-((5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(118C)立即用于下一步骤。[0681] 产率:101mg(34%) MS (ESI+) *m/z* 347(M+H)⁺。[0682] 2-甲基-N1-(5-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺(118D)

[0683] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0684] 将粗2-甲基-N¹-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺(106D)立即用于下一步骤。

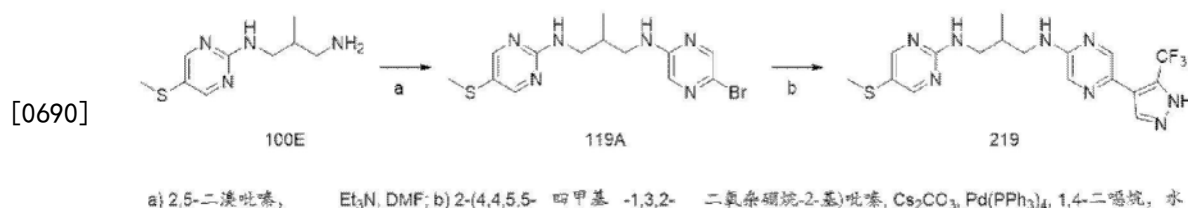
[0685] 产率:71mg(假设)MS(ESI⁺)m/z 367(M+H)⁺。

[0686] 2-甲基-N¹-(5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡嗪-2-基)-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(218)

[0687] 应用的方法类似于通用方法1中描述的方法。

[0688] 产率:25mg(23%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.35(s,3H),8.30(s,1H),8.05(dd,J=2.3,8.9Hz,1H),7.67(s,1H),6.56(d,J=9.2Hz,1H),6.11-6.06(m,1H),4.14(s,3H),2.63(s,4H),2.35(s,3H),2.19-2.10(m,1H),1.07(d,J=6.8Hz,3H);MS(ESI⁺)m/z 371(M+H)⁺。

[0689] 方案24



[0691] N¹-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(119a)

[0692] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

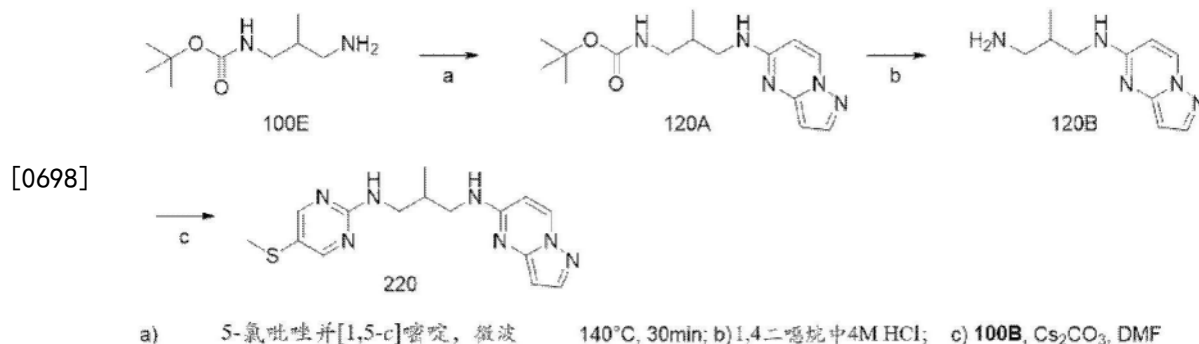
[0693] 产率:230mg(38%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(s,2H),8.06(d,J=1.3Hz,1H),7.67(d,J=1.4Hz,1H),5.67-5.51(m,2H),5.30(s,2H),3.55-3.31(m,3H),3.25-3.12(m,1H),2.37(s,3H),2.04(s,1H),1.03(d,J=6.9Hz,3H)。

[0694] 2-甲基-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-N³-(5-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-基)丙烷-1,3-二胺(219)

[0695] 应用的方法类似于通用方法7中描述的方法(注意:使用1,4-二噁烷/水且不添加另外的等分试样的试剂)

[0696] 产率:18mg(31%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ13.70(s,1H),8.35-8.34(m,2H),8.26(d,J=1.0Hz,1H),8.13-8.12(m,1H),8.00(d,J=1.5Hz,1H),7.55-7.44(m,1H),7.23-7.18(m,1H),3.35-3.18(m,4H),2.35(s,3H),2.11-2.02(m,1H),0.95(d,J=6.8Hz,3H);MS(ESI⁺)m/z 426(M+H)⁺。

[0697] 方案25



[0699] 叔丁基(2-甲基-3-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)丙基)氨基甲酸酯(120A)。

[0700] 在微波辐射下,将含有5-氯吡唑并[1,5-c]嘧啶(500mg,3.26 mmol,1当量)和叔丁基(3-氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(100E)(6.13 g,32.56mmol,10当量)的微波小瓶加热至140℃持续30分钟。将粗反应混合物通过快速色谱法纯化(用异己烷/乙酸乙酯0-100%洗脱),以给出叔丁基(2-甲基-3-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)丙基)氨基甲酸酯(120A)

[0701] 产率:700mg(70%)。MS(ESI+)m/z 306(M+H)⁺。

[0702] 2-甲基-N¹-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)丙烷-1,3-二胺(120B)

[0703] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

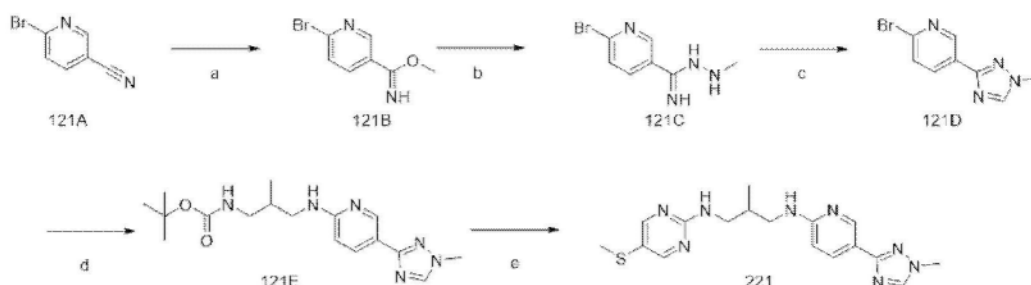
[0704] MS(ESI+)m/z 229(M+H)⁺。

[0705] 叔丁基(2-甲基-3-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氨基)丙基)氨基甲酸酯(220)

[0706] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0707] 产率:20mg(14%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.34(s,2H), 7.27(d,J=7.6Hz,1H), 6.79(d,J=1.8Hz,1H), 5.29(d,J=7.6Hz,1H), 5.08(d,J=1.5Hz,1H), 2.44-2.37(m,4H), 1.36(s,3H), 1.20-1.11(m, 1H), (2x NH not observed);MS(ESI+)m/z330(M+H)⁺。

[0708] 方案26



a) 甲醇钠, MeOH, 二噁烷, RT; b) 甲基胍, 吡啶, RT; c) 甲酸, 回流; d) 叔丁基(3-氨基-2,2-甲基丙基)氨基甲酸酯, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 二噁烷, 水, 80°C 过夜; e) i) 二噁烷中4MHCl, ii) Cs₂CO₃, TEA, DMF, 50°C

[0710] 甲基6-溴烟酰亚胺酸酯(121B)

[0711] 将甲醇钠(0.71g,13.22mmol,1.1当量)添加至6-溴烟腈(121A)(2.2g,12.02mmol,1.0当量)在二噁烷/水(20mL/20mL)中的冰冷溶液中。将混合物在冰冷下搅拌30分钟,然后温热至室温。在1小时后,将混合物用乙酸乙酯(200mL)和水(200mL)稀释。将有机相分离并将水相进一步用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机物合并,并将溶剂在真空下去除,以提供粗甲基6-溴烟酰亚胺酸酯(121B),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0712] 产率:2.5g(96%)。

[0713] 6-溴-N'-甲基烟酰亚胺酰肼(121C)

[0714] 将甲基胍(0.73mL,13.96mmol,1.2当量)添加至6-溴烟酰亚胺酸酯(121B)(2.5g,11.63mmol,1.0当量)的溶液中,并将混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂在真空下去除,以提供粗6-溴-N'-甲基烟酰亚胺酰肼(121C),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0715] 产率:2g(75%)。

[0716] 2-溴-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(121D)

[0717] 将甲酸(10mL,265mmol,30.4当量)添加至6-溴-N'-甲基烟酰亚胺酰肼(121C)(2.0g,8.73mmol,1.0当量)中,并将混合物加热至回流持续1小时。将反应混合物用水(100mL)稀释并然后用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(50

mL) 洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将溶剂在真空下去除,以提供粗棕色残余物,将其通过快速色谱法纯化(用二氯甲烷中0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱),以给出呈灰白色固体的2-溴-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(121D)。

[0718] 产率:500mg (23%)。MS (ESI+) m/z 240 (M+H)⁺。

[0719] 叔丁基(2-甲基-3-((5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(121E)

[0720] 应用的方法类似于通用方法7中描述的方法(注意:使用1,4-二噁烷/水且不添加另外的等分试样的试剂)

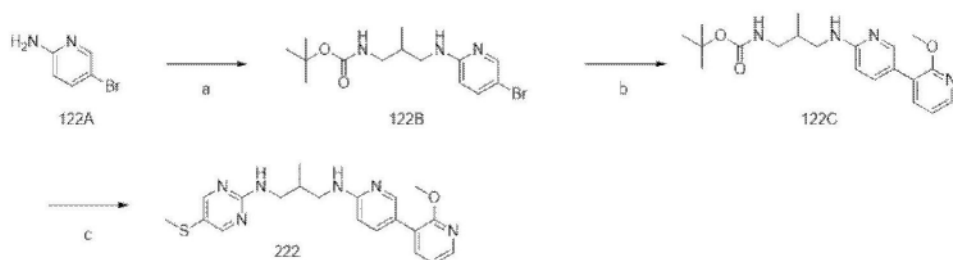
[0721] 产率:125mg

[0722] 2-甲基-N¹-(5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(221)

[0723] 应用的方法类似于通用方法2中针对脱保护描述的方法,然后是通用方法1。

[0724] 产率:25mg (18%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.42 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=6.0, 6.0$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=5.8, 5.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.32-3.17 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 371 (M+H)⁺。

[0725] 方案27



a) 叔丁基 N-(2-甲基-3-氧代丙基)氨基甲酸酯, 乙酸, 分子筛, $\text{Na}(\text{CH}_3\text{COO})_3\text{BH}$, DCM; b) [2-甲基-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)丙基]胺, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 二噁烷, 水, 80°C 过夜; c) i) 二噁烷中 4M HCl, ii) Cs_2CO_3 , TEA, DMF 50°C 过夜。

[0727] 叔丁基(3-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(122B)

[0728] 将叔丁基 N-(2-甲基-3-氧代丙基)氨基甲酸酯(100E) (1.0g, 5.34 mmol, 1.0当量)添加至5-溴吡啶-2-胺(122A) (920mg, 5.34mmol, 1.0当量)、乙酸(1.2mL, 21.36mmol, 4.0当量)和分子筛(4Å型, 1.0g)在无水二氯甲烷(50mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后按一份添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.83g, 13.35 mmol, 2.5当量)。将混合物在室温下搅拌5h。通过小心添加饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭反应。将混合物剧烈搅拌30分钟,然后分离二氯甲烷层并用硫代硫酸钠水溶液(1M, 15mL)洗涤。将有机相分离并在减压下浓缩,以给出呈淡棕色胶的半粗叔丁基(3-((5-溴吡啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(122B),将其不经进一步纯化即立即用于下一反应。

[0729] 产率:875mg (47%)。

[0730] 叔丁基(3-((2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯(122C)

[0731] 应用的方法类似于通用方法7中描述的方法。

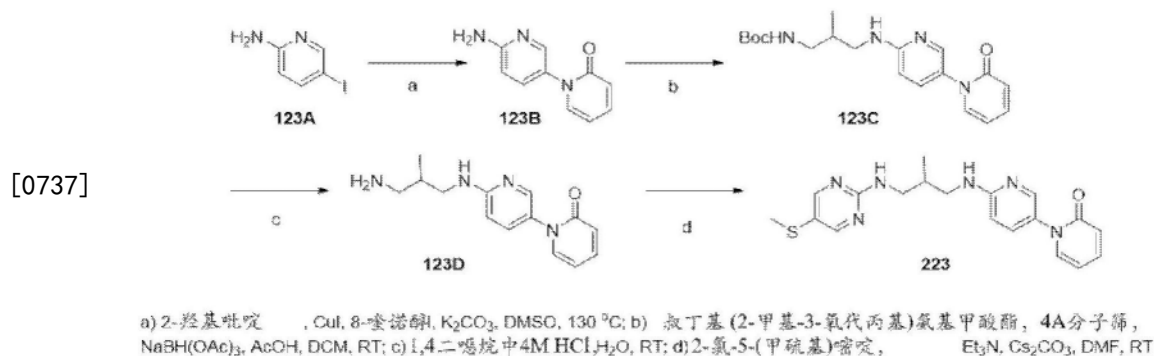
[0732] 产率:138mg。

[0733] N^1 -(2'-甲氧基-[3,3'-联吡啶]-6-基)-2-甲基- N^3 -(5-(甲硫基)吡啶-2-基)丙烷-1,3-二胺(222)

[0734] 应用的方法类似于通用方法2中针对脱保护描述的方法,然后是通用方法1。

[0735] 产率:57mg。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 2H), 8.23 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J = 2.3, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 5.94-5.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.28 (dd, $J = 6.6, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H); MS (ESI+) m/z 396 ($M+H$) $^+$ 。

[0736] 方案28



[0738] 6'-氯-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(123B)

[0739] 将2-氨基-5-碘吡啶(123A) (1.12g, 5.00mmol, 1.0当量)与2-羟基吡啶(582mg, 6.00mmol, 1.2当量)、碳酸钾(760mg, 5.50mmol, 1.1当量)、碘化铜(I) (143mg, 0.75mmol, 0.15当量)和8-羟基喹啉(110mg, 0.75mmol, 0.15当量)在无水二甲基磺酰胺(5mL)中合并。将混合物在氮气流下脱气,然后在130℃下加热21h。将反应混合物冷却至室温,然后倒入10%氢氧化铵水溶液(100mL)和乙酸乙酯(50mL)的混合物中。添加活性炭(1g)并将混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(2x50mL)洗涤。将各层分离并且将水相用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机物用饱和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且然后在减压下浓缩。将粗淡黄色固体通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇0-10%洗脱),以给出所需的呈灰白色固体的产物6'-氯-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(123B)。

[0740] 产率:245mg (26%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.88 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.60 (1H, ddd, $J = 0.7, 2.1, 6.8\text{Hz}$), 7.49 (1H, ddd, $J = 2.2, 6.7, 9.1\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 0.4, 8.8\text{Hz}$), 6.45 (1H, ddd, $J = 0.7, 1.3, 9.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, ddd, $J = 6.7, 6.7, 1.3\text{Hz}$), 6.23 (2H, s); MS (ESI+) m/z 188 ($M+H$) $^+$ 。

[0741] 叔丁基(2-甲基-3-((2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(123C)

[0742] 应用的方法类似于方案19中描述的方法。

[0743] 过量(245mg, 1.31mmol, 1.1当量)使用6'-氯-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(123B)。在反应中使用4Å分子筛。将粗产物通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇0-7%洗脱),以给出所需的呈淡棕色固体的产物叔丁基(2-甲基-3-((2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯(123C)。

[0744] 产率:249mg (58%)。MS (ESI+) m/z 359 ($M+H$) $^+$ 。

[0745] 6'-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(223)

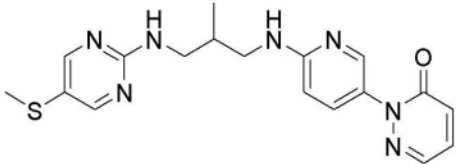
[0746] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法,使用(4:1)比率的1,4-二噁烷中4M HCl-水,随后是通用方法3,使用碳酸铯(3.0当量)与三乙胺(2.0当量)的组合。

[0747] 产率:152mg(经2个步骤57%)。

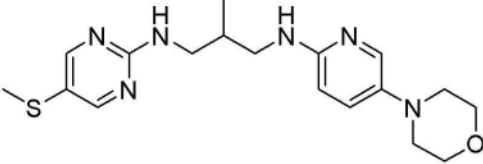
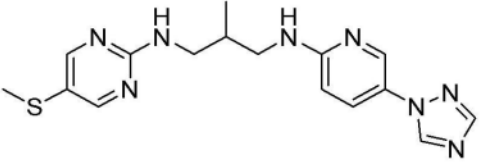
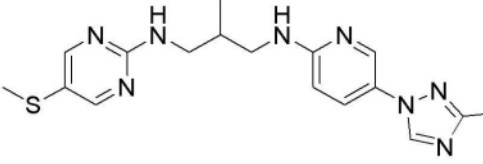
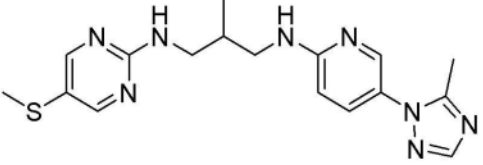
[0748] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.35 (2H, s), 7.91 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, ddd, $J=0.6, 2.1, 6.8\text{Hz}$), 7.52-7.45 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=2.7, 8.9\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=5.8, 5.8\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=0.5, 8.9\text{Hz}$), 6.45 (1H, ddd, $J=0.7, 1.2, 9.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, ddd, $J=6.7, 6.7, 1.4\text{Hz}$), 3.33-3.14 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10-2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$); MS (ESI+) m/z 383 (M+H) $^+$ 。

[0749] 使用方案28中描述的程序,合成以下实例:

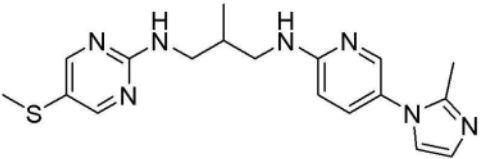
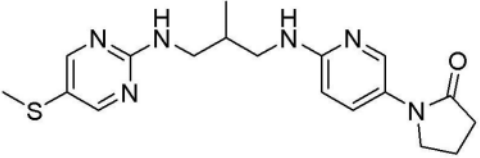
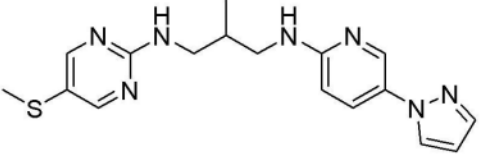
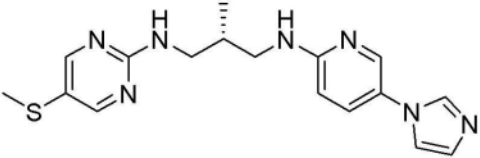
[0750] 表16

结构	实例 编号	^1H NMR	LC-MS (M+H) $^+$
[0751] 	224	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.18 (0.5H, s), 8.10 (1H, dd, $J=0.4, 2.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J=1.6, 3.9\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$), 7.50 - 7.45 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J=1.6, 9.4\text{Hz}$), 6.91 (1H,	384

[0752]

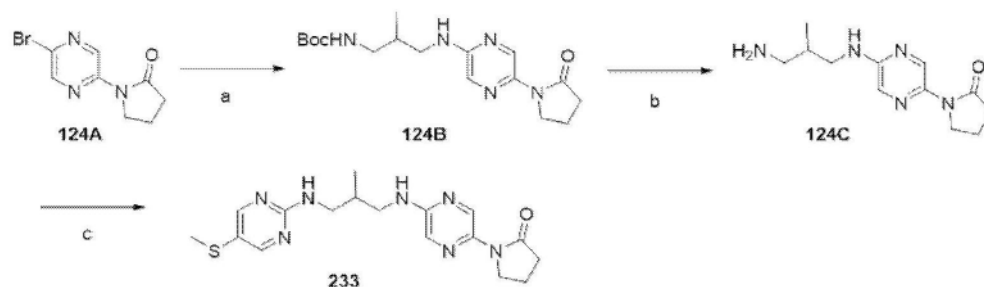
		dd, $J=5.8, 5.8$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=0.5, 9.0$ Hz), 3.35 - 3.15 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, $J=6.8$ Hz)。部分甲酸盐。	
	225	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=6.0, 6.0$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=2.9, 9.0$ Hz), 6.46 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 6.11 (1H, dd, $J=5.1, 5.1$ Hz), 3.75 - 3.68 (4H, m), 3.30 - 3.05 (4H, m), 2.94 - 2.87 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.05 - 1.92 (1H, m), 0.91 (3H, d, $J=6.8$ Hz)。甲酸盐。	375
	226	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 - 8.31 (4H, m), 8.09 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J=2.5, 8.8$ Hz), 6.49 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 5.77 (1H, dd, $J=6.2, 6.2$ Hz), 5.44 (1H, dd, $J=5.7, 5.7$ Hz), 3.57 - 3.23 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.13 - 2.02 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J=6.8$ Hz)。	357
	227	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (1H, s), 8.41 - 8.33 (3H, m), 8.10 (1H, dd, $J=2.0, 9.3$ Hz), 7.59 (4H, br s), 7.03 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 3.44 - 3.23 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.20 - 2.09 (1H, m), 1.01 (3H, d, $J=6.6$ Hz)。双(三氟乙酸)盐。	371
	228	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (2H, s), 8.23 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.10 (1H, s), 7.78 (1H, dd, $J=2.0, 9.1$ Hz), 7.57 (1H, br s), 6.91 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 5.11 (3H, br s), 3.43 - 3.24 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.19 - 2.09 (1H, m), 1.01 (3H, d, $J=6.8$ Hz)。双(三氟乙酸)盐。	371

[0753]

	229	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (2H, s), 8.16 (1H, s), 7.98 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, <i>J</i> = 6.0, 6.0 Hz), 7.43 (1H, dd, <i>J</i> = 2.7, 8.9 Hz), 7.16 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz), 6.92 (1H, dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz), 6.87 (1H, d, <i>J</i> = 1.1 Hz), 6.60 (1H, dd, <i>J</i> = 0.6, 8.9 Hz), 3.35 - 3.26 (3H, m), 3.26 - 3.14 (2H, m), 2.35 (2H, s), 2.21 (3H, s), 2.10 - 2.00 (1H, m), 0.94 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz)。甲酸盐。	370
	230	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (2H, s), 8.05 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.92 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8, 9.0 Hz), 6.43 (1H, dd, <i>J</i> = 0.5, 9.1 Hz), 5.96 (1H, dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz), 3.80 (2H, ddt, <i>J</i> = 3.5, 3.5, 3.5 Hz), 3.53 - 3.44 (1H, m), 3.39 - 3.30 (2H, m), 3.22 (1H, dd, <i>J</i> = 6.8, 13.6 Hz), 2.63 - 2.53 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.22 - 2.01 (3H, m), 1.03 (3H, d, <i>J</i> = 6.9 Hz)。	373
	231	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 - 8.34 (3H, m), 7.77 - 7.74 (1H, m), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 6.47 (1H, dd, <i>J</i> = 0.5, 9.0 Hz), 6.44 (1H, dd, <i>J</i> = 2.1, 2.1 Hz), 5.84 (1H, dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz), 5.19 (1H, dd, <i>J</i> = 6.1, 6.1 Hz), 3.56 - 3.33 (3H, m), 3.31 - 3.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.05 (3H, d, <i>J</i> = 6.9 Hz)。	356
	232	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (2H, s), 8.16 (1H, d, <i>J</i> = 2.5 Hz), 7.87 - 7.76 (1H, m), 7.41 (1H, dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz), 7.22 - 7.11 (1H, m), 6.48 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 5.81 (1H, br s), 5.52 (1H, br s), 3.57 - 3.48 (1H, m), 3.47 - 3.34 (2H,	356
		m), 3.27 (1H, dd, <i>J</i> = 7.2, 13.7 Hz), 2.36 (3H, s), 2.15 - 2.04 (2H, m), 1.06 (3H, d, <i>J</i> = 6.9 Hz)。	

[0754]

[0755] 方案29



a) 叔丁基 *N*-(3-氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸酯, CuI-L-脯氨酸, K_3PO_4 , DMSO, 90 °C; b) 1,4-二噁烷中4M HCl, H_2O , RT;
c) 2-氨基-5-(甲基硫基)嘧啶, Et_3N , Cs_2CO_3 , DMF, RT

[0757] 叔丁基 (2-甲基-3-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯 (124B)

[0758] 将叔丁基 *N*-(3-氨基-2-甲基丙基)氨基甲酸酯 (100E) (436mg, 2.20mmol, 1.1当量) 在无水二甲基磺酰胺 (10mL) 中的溶液添加至2-溴-5-(吡咯烷并n-1-基)吡嗪 (124A) (510mg, 2.00mmol, 1.0当量)、磷酸三钾 (866mg, 4.00mmol, 2当量)、L-脯氨酸 (94mg, 0.80mmol, 0.4当量) 和碘化铜 (I) (76mg, 0.40mmol, 0.2当量)。将混合物脱气并保持在氮气流下, 然后伴随搅拌在90 °C下加热20h。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 的混合物中。将各层分离并且将水相用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。将合并的有机物用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并且然后在减压下浓缩。将粗产物通过快速色谱法纯化 (二氯甲烷 / 甲醇0-6%洗脱), 以给出所需的呈黄色固体的产物叔丁基 (2-甲基-3-((5-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸酯 (124B)。

[0759] 产率: 375mg (54%)。MS (ESI+) m/z 350 (M+H)⁺。

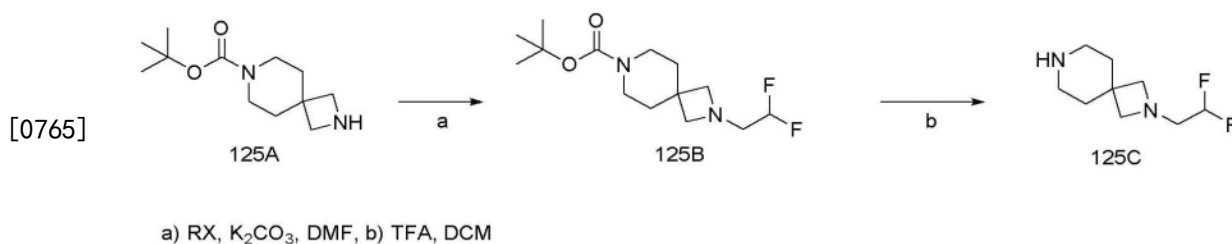
[0760] 1-(5-((2-甲基-3-((5-(甲基硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮 (233)

[0761] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法, 使用[4:1]比率的 1,4-二噁烷中4M HCl-水, 随后是通用方法3。

[0762] 产率: 71mg (经2个步骤18%)。

[0763] ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.35 (2H, s), 7.64 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 5.63 (1H, dd, $J=6.2, 6.2$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J=5.7, 5.7$ Hz), 3.97 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 3.55-3.46 (1H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 3.28-3.19 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.20-2.02 (3H, m), 1.03 (3H, d, $J=6.8$ Hz); MS (ESI+) m/z 374 (M+H)⁺。

[0764] 方案30



[0766] 叔丁基2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯 (125B)。

[0767] 将1,1-二氟-2-碘-乙烷 (128mg, 0.67mmol, 1.2当量) 添加至叔丁基2,7-二氮杂螺

[3.5]壬烷-7-甲酸酯(125A)(126mg, 0.56mmol, 1.0当量)、碳酸钾(231mg, 1.67mmol, 3.0当量)在二甲基甲酰胺(1.0mL)中的悬浮液中,并将混合物在60℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,通过相分离器干燥,并且然后在减压下浓缩,以提供所需的呈淡黄色油的叔丁基2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯(125B)。

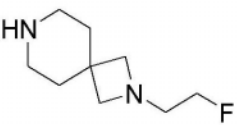
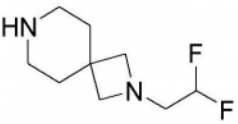
[0768] 产率:73mg (45%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.57(m, 1H), 3.41-3.30(m, 4H), 3.14(s, 4H), 2.89-2.77(m, 2H), 1.76-1.67(m, 4H), 1.46(s, 9H)。

[0769] 2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(125C)

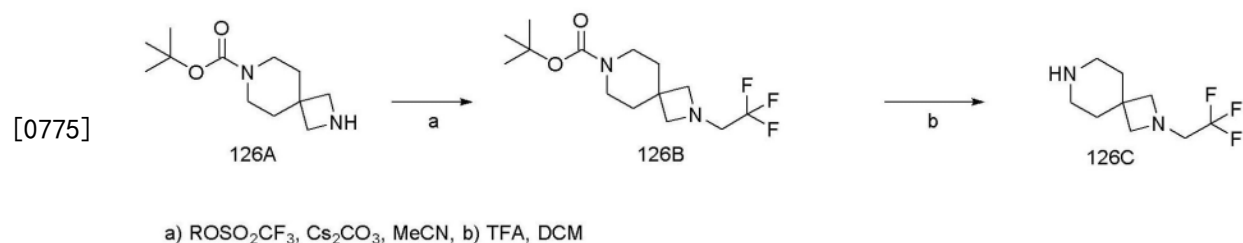
[0770] 将三氟乙酸(1.3mL)逐滴添加至叔丁基2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯(125B)(73mg, 0.25mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(1.3mL)中的溶液中。将混合物搅拌30分钟,并且然后在减压下浓缩至干燥,以提供所需的呈淡黄色油的产物2-(2,2-二氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(125C),将其不经进一步纯化立即用于下一反应。

[0771] 表17中的中间体使用类似于中间体125C所描述的条件合成:

[0772] 表17

结构	化合物编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	中间体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.67 - 4.24 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.35 - 3.08 (m, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 4H)。未观察到NH。	N/A
	中间体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.87 - 5.57 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。	N/A

[0774] 方案31



[0776] 叔丁基2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯(126B)。

[0777] 将2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯(153mL, 1.06mmol, 1.2当量)添加至叔丁基2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯(126A)(200mg, 0.88mmol, 1.0当量)、碳酸铯(862mg,

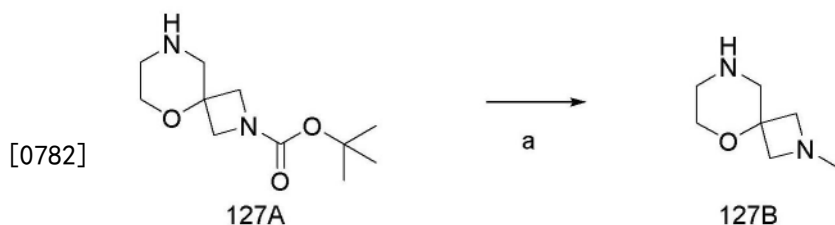
2.65mmol, 3.0当量) 在乙腈 (2.0mL) 中的悬浮液中, 并将混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相是用盐水洗涤, 通过相分离器干燥, 并且然后在减压下浓缩, 以提供呈粘性白色固体的叔丁基2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯(126B)。将样品不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0778] 产率: 341mg (定量)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.38-3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 3.01 (q, J=9.4Hz, 2H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

[0779] 2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(126C)

[0780] 将三氟乙酸 (1.3mL) 逐滴添加至叔丁基2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸酯(126B) (110mg, 0.357mmol, 1.0当量) 在二氯甲烷 (1.0mL) 中的溶液中。将混合物搅拌30分钟, 并且然后在减压下浓缩至干燥, 以提供呈淡棕色油的2-(2,2,2-三氟乙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(126C), 将其不经进一步纯化即直接用于下一步骤, 假设100%产率。

[0781] 方案32



a) LiAlH₄, THF

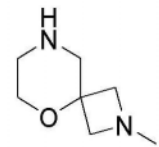
[0783] 2-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷(127B)

[0784] 在氮气下, 将氢化铝锂 (四氢呋喃中1M溶液, 1.97mL, 1.97 mmol, 3.0当量) 逐滴添加至叔丁基5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸酯(127A) (150mg, 0.657mmol, 1.0当量) 在四氢呋喃 (4.0mL) 中的0℃冷却溶液中。将反应在0℃下搅拌5分钟, 除去冷却浴, 然后将反应加热至70℃持续16h (在0℃和35℃下观察到泡腾)。将反应混合物冷却至0℃并且通过缓慢添加水 (0.075mL)、氢氧化钠水溶液 (15%, 0.075mL)、然后水 (0.22mL) 来淬灭。除去冷却浴, 将反应混合物搅拌15分钟, 添加硫酸镁并再搅拌40分钟。将混合物通过相分离器干燥, 用四氢呋喃和二乙醚洗涤, 并且然后在减压下浓缩至干燥, 以提供呈淡棕色油的2-甲基-5-氧杂-2,8-二氮杂螺[3.5]壬烷 (127B)。将样品不经进一步纯化即用于下一反应。

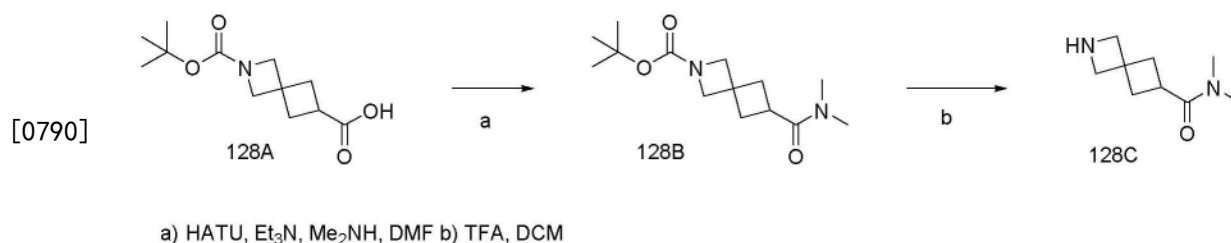
[0785] 产率: 假设100%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.63-3.56 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH未观察到。

[0786] 表18中的中间体使用类似于中间体127B所描述的条件合成:

[0787] 表18

结构	化合物编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[0788] 	中间体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.79 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), NH未观察到。	-

[0789] 方案33



[0791] 叔丁基6-(二甲基氨基甲酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(128B)

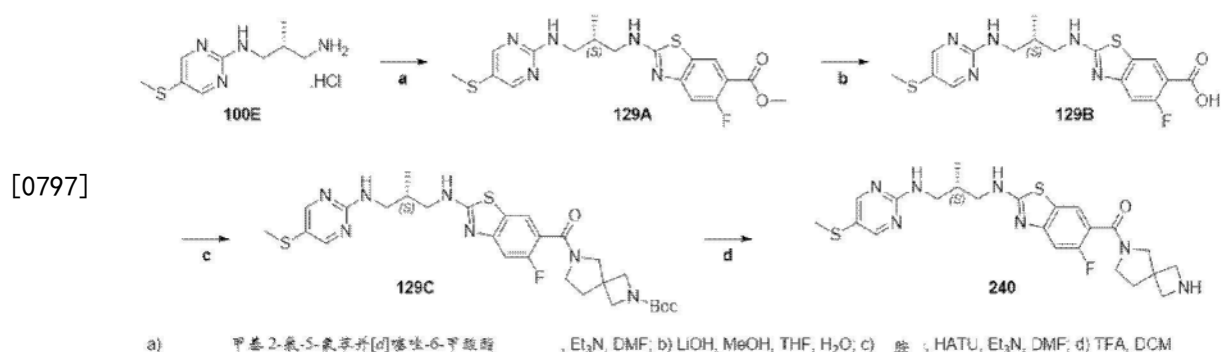
[0792] 使用的方法类似于通用方法5中描述的方法,使用2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酸,以提供所需的产物叔丁基6-(二甲基氨基甲酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(128B)。

[0793] 产率:111mg(定量)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ3.87(s,2H), 3.70(s,2H), 3.23-3.14(m,1H), 2.86(s,3H), 2.79(s,3H), 2.32-2.24(m, 4H), 1.37-1.36(m,9H)。

[0794] N,N-二甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺(128C)

[0795] 将三氟乙酸(2.1mL)逐滴添加至叔丁基6-(二甲基氨基甲酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯(128B)(110mg,0.357mmol,1.0当量)在二氯甲烷(2.1mL)中的溶液中。将混合物搅拌30分钟,并且然后在减压下浓缩至干燥,以提供所需的呈淡棕色油的产物N,N-二甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-甲酰胺(128C)。将样品不经进一步纯化即用于下一反应,假设100%产率。

[0796] 方案34



[0798] 甲基(S)-5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸酯(129A)

[0799] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

[0800] 产率:134mg (20%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.38 (s, 2H), 8.13 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=12.2Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.62 (t, J=6.7Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.38-2.38 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 422 (M+H)⁺。

[0801] (S)-5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酸(129B)

[0802] 应用的方法类似于通用方法4中描述的方法。

[0803] 产率:98mg (quant.)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ12.82 (s, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.33-8.32 (m, 2H), 8.18 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.16 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 3H)。未观察到NH可交换质子; MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺。

[0804] 叔丁基(S)-6-(5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯(129C)

[0805] 应用的方法类似于通用方法5中描述的方法。

[0806] 产率:20mg (54%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.27 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, J=1.7, 8.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.47 (dd, J=6.7, 6.7Hz, 1H), 4.37 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.40 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺。

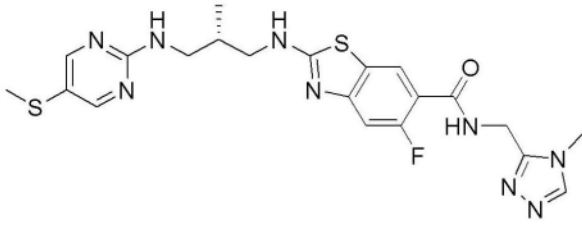
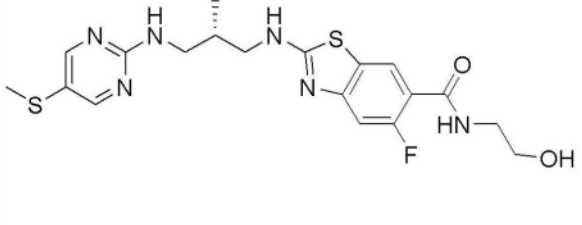
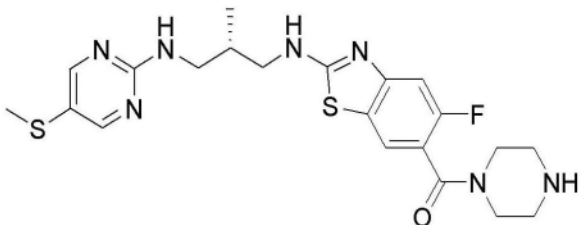
[0807] (S)-5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)甲酮甲酸盐(实例240)

[0808] 将三氟乙酸(1mL)逐滴添加至叔丁基(S)-6-(5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯(149) (17mg, 0.0166mmol, 1.0当量) 在无水二氯甲烷(1mL)中的0℃冷却溶液中。将混合物搅拌30分钟并且然后在减压下浓缩。将获得的粗残余物制备型HPLC纯化(甲酸添加剂), 以给出所需的呈灰白色固体的产物(S)-5-氟-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)(2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)甲酮甲酸盐(实例189)。

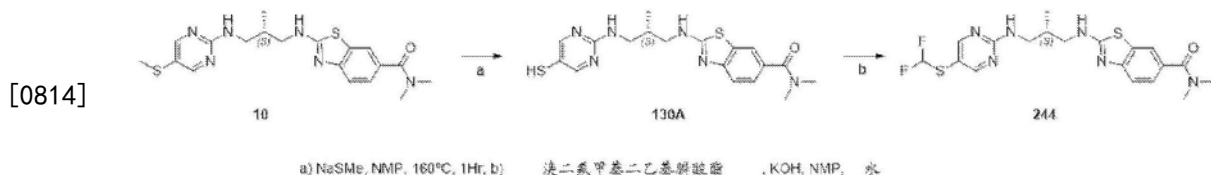
[0809] 产率:9mg (100%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.38-8.36 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 1H), 5.84-5.72 (m, 1H), 3.98 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.84-3.57 (m, 6H), 3.50-3.24 (m, 4H), 2.86 (s, 12H), 2.38-2.37 (m, 3H), 2.29-2.13 (m, 3H), 1.09-1.04 (m, 3H)。未观察到NH可交换质子; MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺。

[0810] 使用方案34中描述的程序, 制备以下实例:

[0811] 表19

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	241	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 - 8.37 (m, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 5.72 - 5.69 (m, 1H), 4.91 - 4.87 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 3H)。	502
	242	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 2H), 8.28 - 8.26 (m, 1H), 5.71 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.41 - 3.22 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.08 - 1.06 (m, 3H)。	451
	243	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.63 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 3.42 - 3.22 (m, 4H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	478

[0813] 方案35



[0815] 2-((3-((5-巯基嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基)-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺 (130A)

[0816] 在氮气下,将N,N-二甲基-2-((2-甲基-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基)苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(化合物10,75mg,0.18mmol)、甲硫醇钠(126mg,1.80mmol,10.0当量)和N-甲基吡咯烷(1.5mL)添加至微波容器中,密封,并且然后加热至160°C持续1小

时。LCMS 分析指示完全转化为所需的硫醇2-((3-((5-((二氟甲基)硫代)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基)-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(130A),将其不经纯化即直接用于下一步骤。

[0817] 2-((3-((5-((二氟甲基)硫代)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基)-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(244)

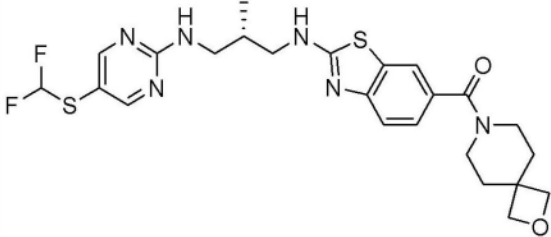
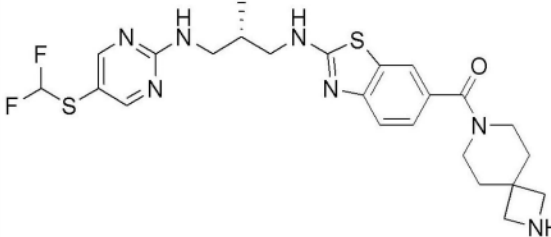
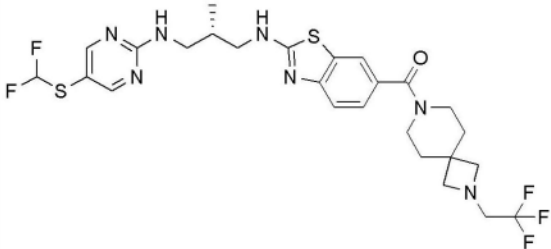
[0818] 将氢氧化钾(201mg,3.58mmol,20.0当量)和水(0.5mL)添加至2-((3-((5-((二氟甲基)硫代)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基)-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺在N-甲基吡咯烷(1.5mL)中的粗硫醇溶液中,并将混合物冷却至-70℃,冷冻干燥为固体。按一份添加溴二氟甲基二乙基膦酸酯(40uL,0.215mmol,1.2当量),并将反应经1小时温热至环境温度,然后重冷却至-70℃。添加另一等分试样的溴二氟甲基二乙基膦酸酯(40uL,0.215mmol,1.2当量),并将混合物经1小时温热至环境温度。添加水(10mL),并将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机相用水(20mL)和盐水(25mL)洗涤,然后经硫酸镁干燥。将溶剂在真空下去除,以给出粗棕色油,将其通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇0-10%洗脱),并且然后通过制备型HPLC纯化,以给出所需的呈灰白色固体的2-((3-((5-((二氟甲基)硫代)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基丙基)氨基)-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-甲酰胺(244)。

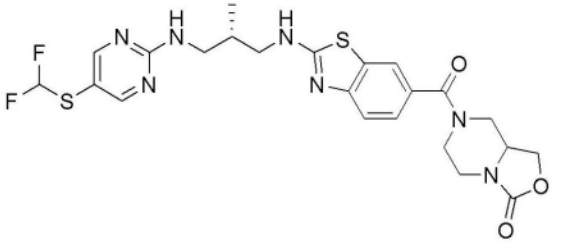
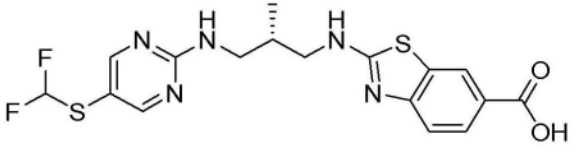
[0819] 产率:15mg(19%)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.42-8.39(m, 2H),7.69(d,J=1.4Hz,1H),7.55-7.52(m,1H),7.36(dd,J=1.8,8.3Hz,1H),6.33(s,1H),6.15(t,J=6.7Hz,1H),3.65-3.51(m,2H),3.43-3.29(m,2H),3.08(s,6H),2.20-2.10(m,1H),1.09-1.06(m,3H); MS(ESI+) m/z 453(M+H)⁺。

[0820] 遵循方案35中描述的方法,制备以下实例:

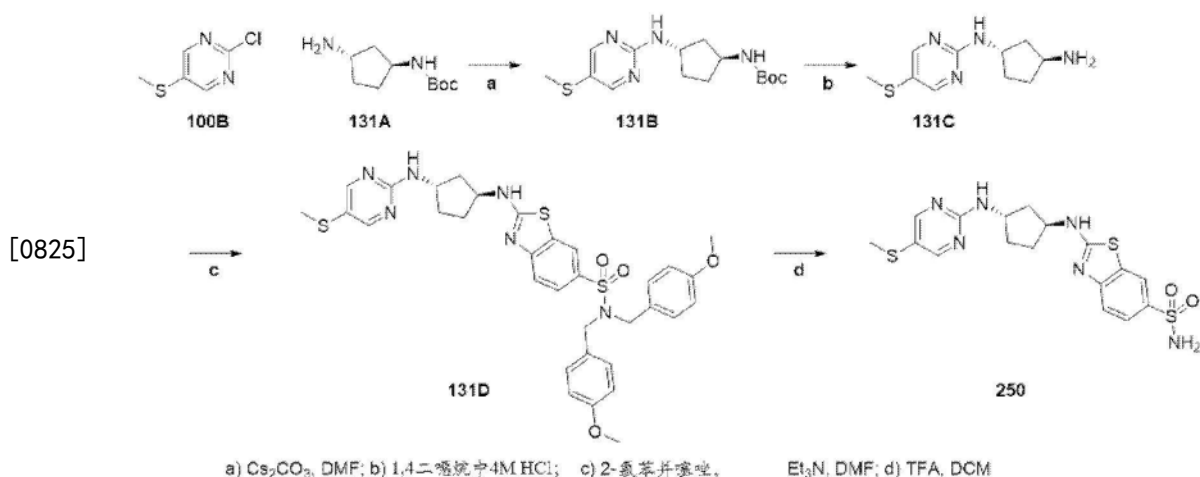
[0821] 表20

[0822]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	245	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 6.68 (t, <i>J</i> = 56.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (dd, <i>J</i> = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 4H), 3.64 - 3.53 (m, 6H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	535
	246	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 - 8.38 (m, 2H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.14 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 6H), 3.46 - 3.32 (m, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.83 - 1.82 (m, 4H), 1.09 - 1.06 (m, 3H)。	534
	247	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 - 8.39 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 6.12 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 6H), 3.44 - 3.30 (m, 3H), 3.25 - 3.23 (m, 4H), 3.02 (q, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 4H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)。	616

[0823]		248	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.44 - 8.38 (m, 4H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.09 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.45 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 4.00 - 3.82 (m, 6H), 3.65 - 3.52 (m, 4H), 3.45 - 3.30 (m, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.89 - 2.83 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)。
		249	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 - 8.35 (m, 3H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 0.99 - 0.96 (m, 3H)。

[0824] 方案36



[0826] 外消旋-叔丁基((1R,3R)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸酯(131B)

[0827] 应用的方法类似于通用方法1中描述的方法。

[0828] 产率:220mg (44%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35-8.34 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.36 (dd, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.46-1.43 (m, 24H)。; MS (ESI+) *m/z* 325 (M+H)⁺。

[0829] 外消旋-(1R,3R)-N¹-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(131C)

[0830] 应用的方法类似于通用方法2中描述的方法。

[0831] 产率:250mg (定量%)。MS (ESI+) *m/z* 225 (M+H)⁺。

[0832] 不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0833] 外消旋-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(((反式)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(131D)

[0834] 应用的方法类似于通用方法3中描述的方法。

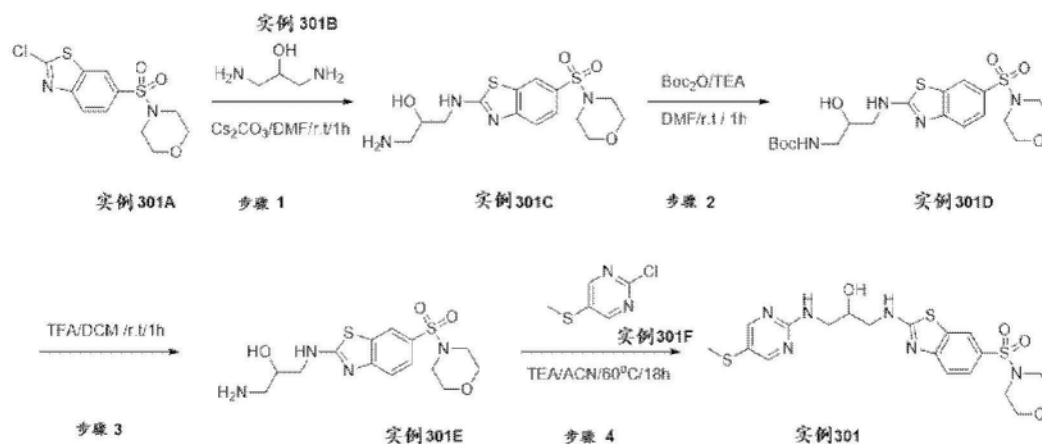
[0835] 产率:52mg (23%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 2H), 8.00 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=1.9, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 4H), 6.76-6.73 (m, 4H), 5.59-5.54 (m, 1H), 5.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.77-3.76 (m, 6H), 2.37-2.37 (m, 6H), 2.23-2.07 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 677 (M+H) $^+$ 。

[0836] 外消旋-2-(((反式)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(250)

[0837] 将三氟乙酸(1mL)逐滴添加至外消旋-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(((反式)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(131D) (45mg, 66.48mmol, 1.0当量)在无水二氯甲烷(1mL)中的冰冷溶液中。将混合物经18h温热至环境温度,并且然后在减压下浓缩至干燥。将获得的粗残余物通过制备型HPLC纯化,并将获得的透明级分冷冻干燥,以给出所需的呈白色粉末的2-(((反式)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(实例250)。

[0838] 产率:23mg (79%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.36 (s, 2H), 8.17 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 5.34 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 2.37-2.37 (m, 6H), 2.22-2.07 (m, 2H)。; MS (ESI+) m/z 437 (M+H) $^+$ 。

[0839] 方案41



[0841] 步骤1:实例301C

[0842] 向实例301A(1g, 3.14mmol)在DMF(30mL)中的溶液添加 Cs_2CO_3 (2.05g, 6.28mmol)和实例301B(5.6g, 62.8mmol)。将混合物加热至25°C持续1h。TLC检测到起始材料被消耗。过滤反应,并将滤液(实例301C粗品)不经任何纯化即用于下一步骤。

[0843] 步骤2:实例301D

[0844] 用 Boc_2O (1.03g, 4.72mmol)处理实例301C的溶液并在室温下搅拌2h。添加水(100mL),然后用EA(50mL x 2)萃取,用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩滤液,然后通过硅胶色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=1/5至1/1洗脱),以给出所需的呈黄色固体的产物(实例301D, 1.2g, 产率81%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=573$

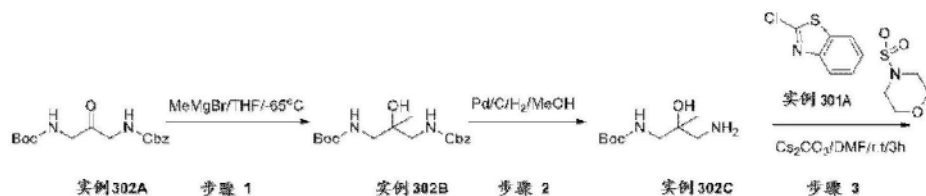
[0845] 步骤3:实例301E

[0846] 在室温下向实例301D(1.2g, 2.54mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。在添加后,将反应混合物在室温下搅拌 1h。TLC检测到起始材料被消耗,将混合物浓缩,以给出所需的呈黄色油的产物实例301E(945mg,产率:100%),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

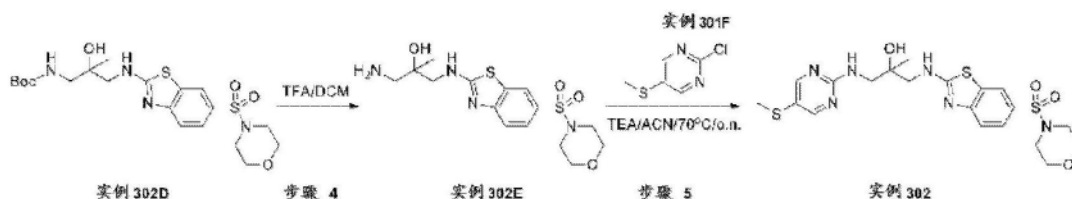
[0847] 步骤4:实例301

[0848] 在室温下向实例301E(945mg, 2.54mmol)在ACN(10mL)中的溶液添加TEA(514mg, 5.08mmol)和实例301F(408mg, 2.54 mmol),然后到70℃持续18h。TLC检测到起始材料被消耗。浓缩反应并通过硅胶色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=3/1至5/3洗脱),以给出所需的呈白色固体的产物实例301(780mg,产率:61%)。LCMS $[M+H]^+ = 497$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.78(s, 1H), 8.34(s, 2H), 8.12(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.54(dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.48(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.59(dd, $J=16.6, 11.9$ Hz, 6H), 3.39(dd, $J=19.4, 5.9$ Hz, 4H), 2.85-2.81(m, 4H), 2.33(s, 3H)。

[0849] 方案42



[0850]



[0851] 步骤1:实例302B

[0852] 将实例302A(6.77g, 21mmol)在THF(200mL)中的溶液在 N_2 气氛下冷却至-65℃。逐滴添加MeMgBr(21mL, 63.1mmol, THF 中3M),然后在-65℃下搅拌0.5h。将反应温热至室温持续2h,通过添加水(200mL)淬灭。在用EtOAc(200mL x 2)萃取后,将合并的有机层经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=3/1洗脱),以给出所需的呈黄色油的产物实例302B(4g,产率56%)。LCMS $[M+H]^+ = 339$

[0853] 步骤2:实例302C

[0854] 向反应器中,向实例302B(4g, 0.012mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中引入Pd/C(400mg)催化剂的悬浮液。将容器用氮气吹扫,然后用氢气吹扫,并将反应混合物在室温下搅拌18h。TLC和LCMS 检测到起始材料被消耗。通过过滤获得实例302C(4g,产率:100%)并浓缩,并不经任何纯化即用于下一步骤。LCMS $[M+H]^+ = 205$

[0855] 步骤3:实例302D

[0856] 向实例301A(154mg, 0.48mmol)在DMF(30mL)中的溶液添加 CS_2CO_3 (313mg, 0.96mmol)和实例302C(982mg, 4.8mmol),将混合物加热至25℃持续2h。TLC检测到起始材料被消耗。过滤反应,在减压下浓缩滤液,并通过硅胶色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=1/1 至

1/4洗脱),以给出所需的呈白色固体的产物实例302D(500mg,产率:100%)。LCMS $[M+H]^+ = 487$

[0857] 步骤4:实例302E

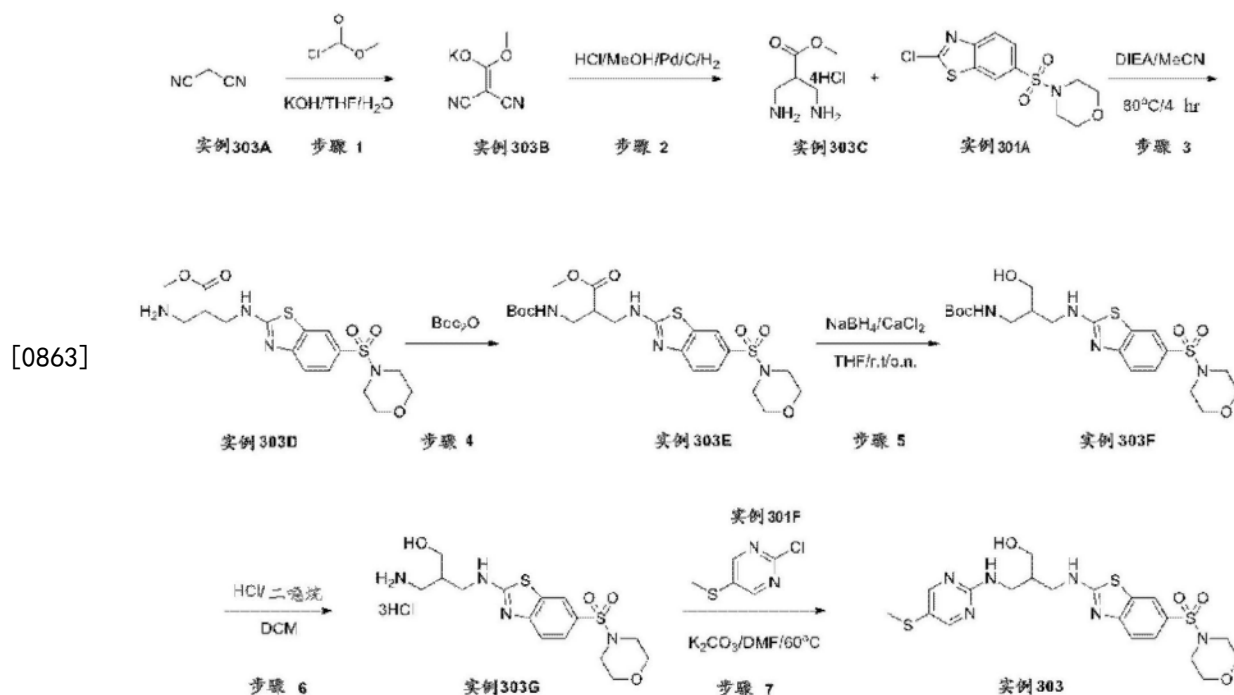
[0858] 在室温下向实例302D(486mg,2mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。在添加后,将反应混合物在室温下搅拌1 h。TLC检测到起始材料被消耗,将混合物浓缩,以给出所需的呈黄色油的产物实例302E(532mg,产率:100%),将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0859] 步骤5:实例302

[0860] 将实例302E(193mg,0.5mmol)、TEA(101mg,1mmol)和实例301F(81mg,0.5mmol)溶解于ACN(5mL)中,将混合物加热至60℃持续18h。LCMS检测到TM形成。通过制备型HPLC纯化,以给出所需的呈白色固体的产物实例302(15mg,产率:6%)。LCMS $[M+H]^+ = 511$

[0861] ^1H NMR(400MHz,CDC13) δ 8.41(s,2H),7.98(s,1H),7.65(s,2H),6.10(s,1H),3.77-3.72(m,4H),3.67-3.52(m,4H),3.04-2.98(m,4H),2.38(s,3H),1.33(s,3H)。

[0862] 方案43



[0864] 步骤1:实例303B

[0865] 经30min的时间段添加实例303A(33g,500mmol)和氯甲酸甲酯(49.5g,520mmol)在THF(75mL)中的溶液添加在H₂O(50 mL)中的KOH(56.1g,1000mmol)(维持内部温度低于40℃)。在添加后,将悬浮液在室温下搅拌16h。过滤悬浮液,用EtOH(50mL x 3)洗涤滤饼,在真空下干燥,以提供所需的呈白色固体的产物实例 303B(67g,产率82.7%)。LCMS $[M+H]^+ = 163$

[0866] 步骤2:实例303C

[0867] 在室温下向实例303B(4g,24.52mmol)在MeOH(300mL)和HCl(5mL,MeOH中4.0M)中的溶液添加Pd/C(8g)。将悬浮液在15psi的H₂下在室温下搅拌44h。LCMS显示出原材料完全消耗并检测所需的产物。过滤混合物,并将滤饼用MeOH(30mL x 3)洗涤。在减压下浓缩滤

液,以提供呈黄色固体的产物实例303C(3.7g,产率:54.4%)。LCMS[M+H]⁺=133.2

[0868] 步骤3:实例303D

[0869] 将实例303C(2.18g,7.84mmol)、实例301A(0.5g,1.57mmol)和DIEA(13.35g,103.5mmol)在MeCN(100mL)中的溶液加热至80℃并搅拌4h。LCMS显示出原材料完全消耗并检测所需的产物。将反应混合物实例303D不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS[M+H]⁺=415.5

[0870] 步骤4:实例303E

[0871] 在室温下将Boc₂O(5g,22.9mmol)添加至实例303D的溶液中并搅拌1h。LCMS显示起始材料被消耗。将反应用DCM(200mL)稀释,用水(150mL x 2)、盐水(200mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,将其通过硅胶色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=2/1至1/9洗脱),以提供呈白色固体的产物实例303E(680mg,产率:经两个步骤76.7%)。LCMS[M+H]⁺=515.5

[0872] 步骤5:实例303F

[0873] 在室温下向实例303E(840mg,1.63mmol)在THF(20mL)中的溶液添加CaCl₂(363mg,3.27mmol)和NaBH₄(124mg,3.27 mmol),并将反应搅拌16h。将反应倒入饱和水性NH₄Cl(100mL)中并用EtOAc(30mL)稀释并分离。用EtOAc(30mL x 2)萃取水层,并将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=3/1至1/9洗脱),以提供呈白色固体的产物实例303F(383mg,产率:48.3%)。LCMS[M+H]⁺=487.6

[0874] 步骤6:实例303G

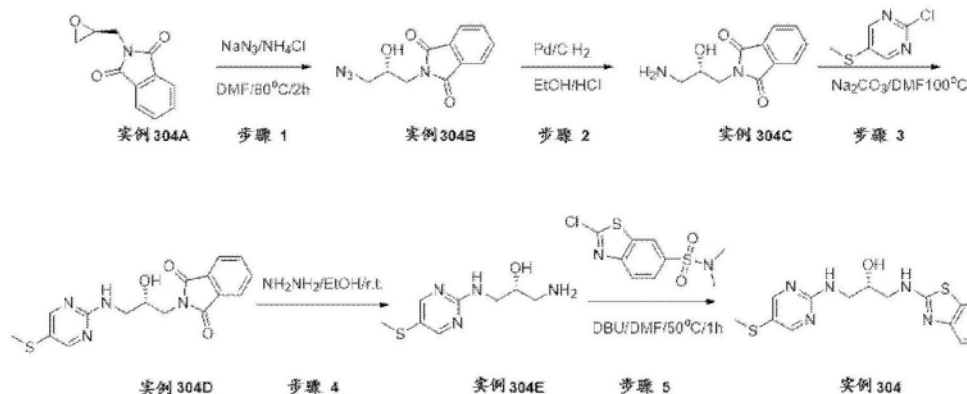
[0875] 在室温下向溶解在DCM(10mL)中的实例303F(553mg,1.14 mmol)的溶液添加HCl/二噁烷(4.0M,10mL),并将反应搅拌0.5 h。TLC示出起始材料被消耗。在减压下浓缩反应混合物,以提供呈白色固体的产物实例303G(563mg,产率:100%)。LCMS[M+H]⁺=387.5

[0876] 步骤7:实例303

[0877] 在室温下向实例303G(563mg,1.14mmol)和K₂CO₃(940mg,6.82mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加实例301A(183mg,1.14 mmol)。然后将反应加热至60℃并搅拌16h。TLC示出起始材料被消耗。将反应混合物冷却至室温并用EtOAc(30mL)稀释并用水(20 mL)洗涤。将水层用EtOAc(20mL x 4)萃取,并且将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(用石油醚/EtOAc=3/1至1/9洗脱),以提供粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以提供呈浅黄色固体的产物实例303(75.2mg,产率:12.93%)。LCMS[M+H]⁺=511

[0878] ¹H NMR(400MHz,CDC13) δ8.37(s,2H),7.96(s,1H),7.66-7.58(m,2H),6.82(s,1H),5.87(s,1H),3.83-3.73(m,5H),3.59-3.44(m,5H),3.01(s,4H),2.38(s,3H),2.14-2.08(m,1H)。

[0879] 方案44



[0880]

[0881] 步骤1:实例304B

[0882] 将实例304A (23.6g, 0.12mol)、NaN₃ (15.1g, 0.23mol) 和 NH₄Cl (7.5g, 0.14mol) 悬浮于DMF (250mL) 中, 并将所得混合物加热至80℃持续1h。在TLC检测到反应完成后, 添加EtOAc (1 L), 用水 (200mL x 5) 洗涤有机萃取物, 经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (用石油醚/EtOAc = 5/1洗脱), 以给出所需的呈白色固体的产物实例304B (29g, 产率100%)。

[0883] LCMS [M+H]⁺ = 247

[0884] 步骤2:实例304C

[0885] 向实例304B (29g, 0.12mol) 在EtOH (400mL) 中的溶液添加HCl (22mL) 和Pd/C (1g), 并将非均相混合物在H₂下在室温下搅拌18h。TLC检测到起始材料大部分被消耗。过滤混合物, 浓缩滤液, 以给出所需的呈白色固体的产物实例304C (21g, 产率: 100%)。LCMS [M+H]⁺ = 221

[0886] 步骤3:实例304D

[0887] 向实例304C (6.6g, 3mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液添加2-氯-5-(甲硫基) 嘧啶 (2.4g, 15mmol) 和TEA (7.6g, 75mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌1h。TLC检测到起始材料被消耗。浓缩反应混合物并通过硅胶色谱法纯化 (用石油醚/EtOAc = 1/1至1/4洗脱), 以给出所需的呈白色固体的产物实例304D (450mg, 产率: 8%)。LCMS [M+H]⁺ = 345

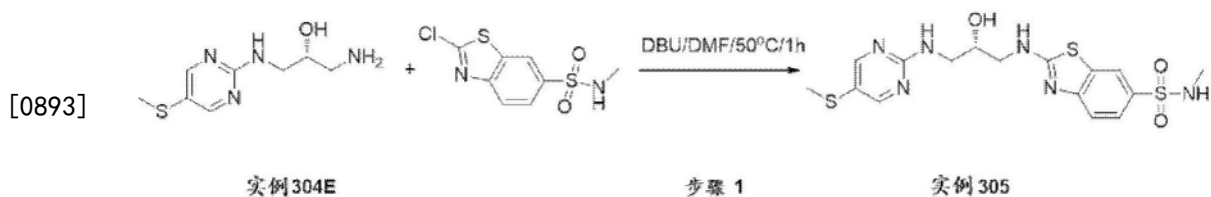
[0888] 步骤4:实例304E

[0889] 在室温下向实例304D (450mg, 1.3mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液中添加水合肼 (131mg, 2.6mmol)。在3h后TLC检测到起始材料消耗, 在此时浓缩反应并通过硅胶色谱法纯化 (用DCM/MeOH = 10/1洗脱), 以给出所需的呈白色固体的产物实例304E (120mg, 产率: 43%)。

[0890] 步骤5:实例304

[0891] 向实例304E (43mg, 0.20mmol) 和2-氯-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-磺酰胺 (37mg, 0.13mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液添加DBU (40mg, 0.26mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌1h。TLC检测到起始材料消耗, 并将反应混合物浓缩并通过制备型TLC纯化, 以给出所需的呈白色固体的产物实例304 (30mg, 产率: 51%)。LCMS [M+H]⁺ = 454.9。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.99 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.7Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.11 (dd, J = 9.3, 4.8Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 13.7, 4.3Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 13.6, 6.3Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)。

[0892] 方案45

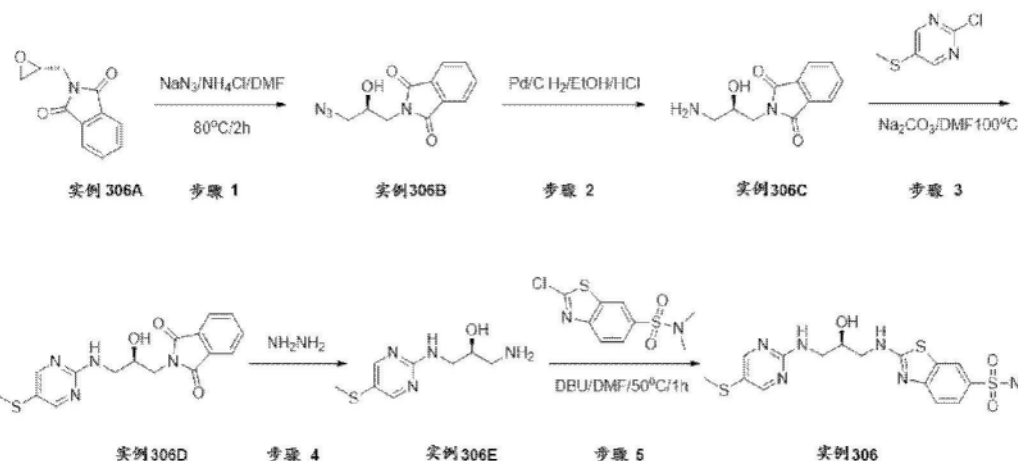


[0894] 步骤1:实例305

[0895] 向实例304E (30mg, 0.14mmol) 和2-氯-N-甲基苯并[d]噻唑-6-磺酰胺 (24.5mg, 0.09mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液添加DBU (47mg, 0.18mmol)。在添加后,将混合物在50℃下搅拌1h。LCMS 确定起始材料被消耗。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc (5mL) 稀释并用盐水 (5mL) 洗涤。将有机层浓缩并通过制备型TLC纯化,以给出所需的呈白色固体的产物实例305 (23.8mg, 产率:60%)。LCMS $[M+H]^+ = 440.9$

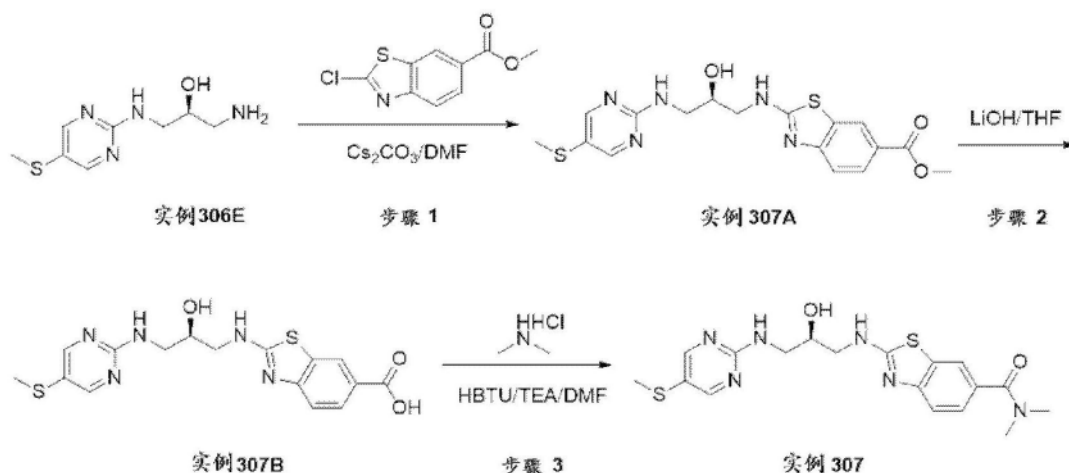
[0896] ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.35 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=8.0$, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.06 (m, 0.46H), 3.57 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

[0897] 方案46



[0899] 以类似的方式,由实例306A起始,制备呈白色固体的实例306 (30mg, 产率:50%) : LCMS $[M+H]^+ = 454.9$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.5$, 1.7Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.04 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=9.3$, 5.1Hz, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)。

[0900] 方案47



[0902] 步骤1:实例307A

[0903] 向实例306E (100mg, 0.47mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液添加DBU (89mg, 0.58mmol) 和甲基2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸酯 (89 mg, 0.39mmol)。将混合物加热至50℃持续1h。在TLC确定起始材料消耗后, 浓缩反应混合物并通过硅胶色谱法纯化 (用石油醚 /EtOAc=1/1至1/4洗脱), 以给出所需的呈白色固体的产物实例307A (50mg, 产率: 26%)。LCMS $[M+H]^+ = 406$

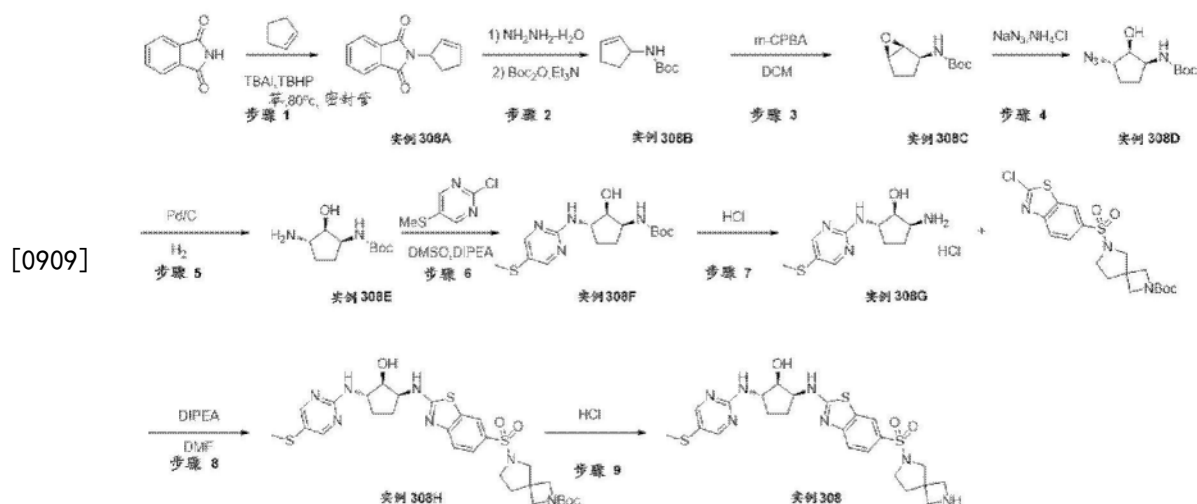
[0904] 步骤2:实例307B

[0905] 向实例307A (50mg, 0.12mmol) 在THF (1mL) 中的溶液添加LiOH (0.4mL, 水中1M), 并将所得混合物在室温下搅拌18h。在TLC确定起始材料消耗后, 浓缩反应混合物并通过硅胶色谱法纯化 (用DCM/MeOH=10/1洗脱), 以给出所需的呈白色固体的产物实例307B (5mg, 产率: 11%)。LCMS $[M+H]^+ = 392$

[0906] 步骤3:实例307

[0907] 将实例307B (10mg, 0.025mmol) 的溶液填充二甲胺盐酸盐 (2.5 mg, 0.031mmol)、TEA (8mg, 0.075mmol) 和HBTU (14mg, 0.038 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。在TLC检测到起始材料消耗后, 将混合物浓缩并通过制备型TLC纯化 (用EtOAc洗脱), 以给出所需的呈白色固体的产物实例307 (2mg, 产率: 19%)。LCMS $[M+H]^+ = 419$ 。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.53 (dd, $J=13.8, 6.3$ Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)。

[0908] 方案48



[0910] 步骤2:实例308A

[0911] 将配备有磁性搅拌棒的Schlenk管填充250mL苯中的TBAI (5g, 13.6mmol)、环戊烯 (9.25g, 136mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (10g, 68mmol)。在密封小瓶之前添加65% TBHP (18.8g, 136mmol) 的溶液, 并将反应混合物在80℃下搅拌12h。在冷却至室温后, 将反应混合物在乙酸乙酯中稀释并用盐水洗涤。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (用 PE/乙酸乙酯=5/1洗脱), 以提供所需的呈白色固体的化合物实例 308A (6.5g)。LCMS $[M+H]^+ = 214$ 。

[0912] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.08-2.17 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 5.33-5.46 (m, 1H), 5.61-5.70 (m, 1H), 6.07-6.16 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H)。

[0913] 步骤2:实例308B

[0914] 向实例308A (5g, 23.5mmol) 在THF (25mL) 中的溶液中添加 H_2O 中的50%水合肼 (3.52g, 35.2mmol)。将混合物在70℃下搅拌2h。然后过滤混合物并在减压下浓缩。添加二碳酸二叔丁酯 (10.2 g, 47mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (用PE/乙酸乙酯=5/1洗脱), 以提供所需的呈白色固体的化合物实例308B (550mg)。LCMS $[M+H]^+ = 184$ 。

[0915] 步骤3:实例308C

[0916] 在0℃下向实例308B (700mg, 3.825mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液逐份添加m-CPBA (790mg, 4.59mmol)。在添加后, 将混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物冷却至0℃, 并将间氯苯甲酸滤出并用另外的冷DCM洗涤。将合并的滤液和洗涤物用20% NaHSO_3 搅拌30min。分离DCM层并用3N NaOH (3x30mL)、饱和 NaCl (30mL) 萃取, 然后经 Na_2SO_4 干燥。蒸发留下白色固体, 将其通过硅胶柱色谱法纯化 (用PE/乙酸乙酯=5/1洗脱), 以提供所需的呈白色固体的化合物实例308C (455mg)。LCMS $[M+H]^+ = 144$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.07-1.17 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 4.07-4.26 (m, 1H), 4.63-4.77 (m, 1H)。

[0917] 步骤4:实例308D

[0918] 将实例308C (445mg, 2.28mmol)、 NaN_3 (297mg, 4.57mmol)、 NH_4Cl (61mg, 1.14mmol)、2-甲氧基乙醇 (5mL) 和 H_2O (1mL) 的混合物在浴中搅拌, 维持在80℃下16hr。将所得溶液蒸

发至干燥并且将残余物溶解于H₂O (5mL) 中。将该溶液用NaCl饱和,然后用DCM (4x5mL) 萃取。将DCM溶液蒸发,将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(用MeOH/DCM=3%-5%洗脱),以提供所需的呈无色油的化合物实例308D (420mg)。LCMS [M+H]⁺=188。

[0919] 步骤5:实例308E

[0920] 在H₂气氛下,将实例308D (420mg, 1.74mmol)、Pd/C (催化剂) 在EtOH (5mL) 中的悬浮液在室温下搅拌16h。将混合物过滤并且在真空下浓缩。将残余物干燥并未经进一步纯化在下一步骤中直接使用实例308E (320mg)。LCMS [M+H]⁺=217。

[0921] 步骤6:实例308F

[0922] 将实例308E (150mg, 0.694mmol)、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶 (111 mg, 0.694mmol)、DIPEA (180mg, 1.4mmol) 在DMSO (5mL) 中的混合物在130℃下搅拌3hr。将所得溶液冷却至室温,倒入水中,并且用EtOAc (3x10mL) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(用PE/EA=2/1洗脱),以提供所需的呈无色油的化合物实例308F (100mg)。LCMS [M+H]⁺=341。

[0923] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ1.45 (s, 9H), 1.75-1.85 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.83-4.05 (m, 3H), 5.33 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 8.35 (s, 2H)。

[0924] 步骤7:实例308G

[0925] 向实例308F (100mg, 0.294mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加二噁烷中4M HCl (3mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩,干燥并未经进一步纯化在下一步骤中直接使用实例308G (70.6mg)。LCMS [M+H]⁺=241。

[0926] 步骤8:实例308H

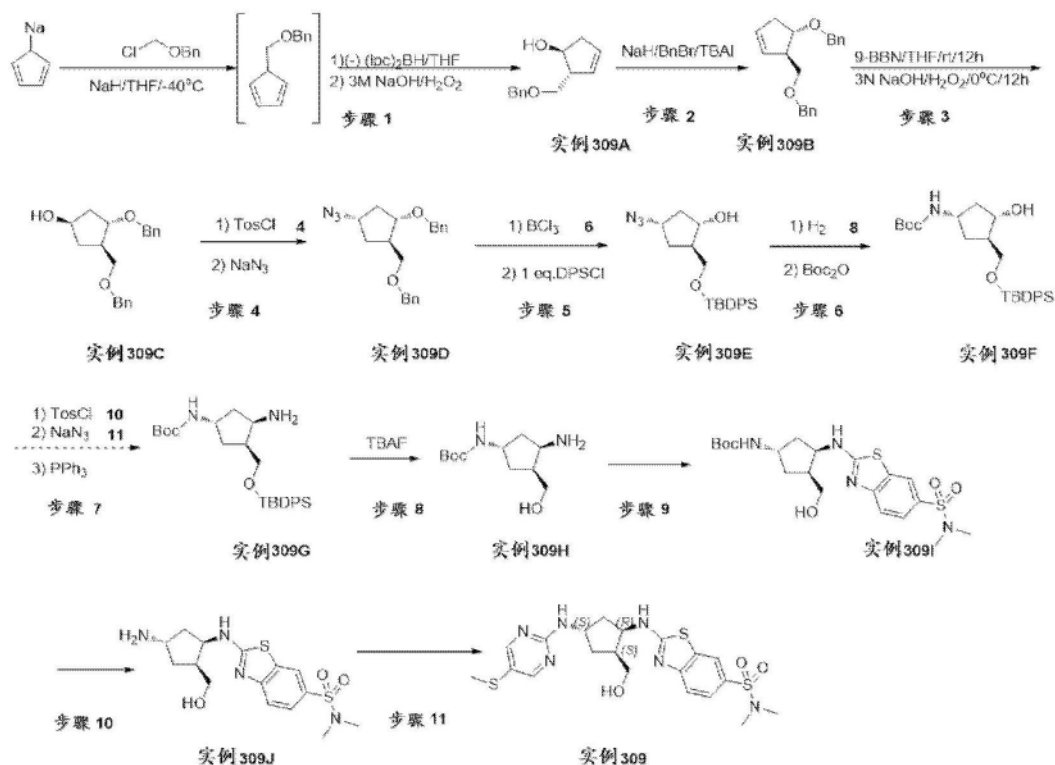
[0927] 将实例308G (70.6mg, 0.256mmol)、叔丁基6-((2-氯苯并[d] 噻唑-6-基)磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸酯 (130mg, 0.294 mmol)、DIPEA (99mg, 0.768mmol) 在DMF (4mL) 中的混合物在40℃下搅拌2天。将所得溶液冷却至室温,倒入水中,并且用EtOAc (3x10mL) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(用MeOH/DCM=5%洗脱),以提供所需的呈白色固体的化合物实例308H (70mg)。LCMS [M+H]⁺=648。

[0928] 步骤9:实例308

[0929] 向实例308H (70mg, 0.108mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加二噁烷中4M HCl (3mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以提供呈白色固体的标题化合物实例308 (20mg)。LCMS [M+H]⁺=548。

[0930] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ1.47-1.56 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.97 (t, J=6.98Hz, 2H), 2.06-2.23 (m, 2H), 2.31-2.41 (m, 3 H), 3.19 (t, J=6.98Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.68 (t, J=6.04Hz, 4H), 3.95-4.02 (m, 1H), 4.15 (br. s., 1H), 4.38 (br. s., 1H), 7.48 (d, J=8.33Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.33, 1.88Hz, 2H), 8.16 (d, J=1.88Hz, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.49 (d, J=7.79Hz, 2H), 8.66 (br. s., 1H)。

[0931] 方案49



[0933] 步骤1:实例309A

[0934] 在-40℃下将环戊二烯基钠(THF中2M溶液,50mL,100mmol,1当量)逐滴添加至苄基氯甲基醚(90%,23g,130mmol,1.3当量)在DMF(200mL)中的溶液中。在-40℃下剧烈搅拌20min之后,将反应混合物倒入戊烷/冰冷的水的2:1混合物(900mL)中。在摇动并分离相后,用150mL冷水洗涤有机层两次,并伴随搅拌经 Na_2SO_4 干燥,维持温度低于0℃以避免双键的异构化。在通过过滤去除干燥剂之后,在真空下在0℃下去除戊烷,以提供呈淡橙色油的(苄基氧基甲基)环戊-2,4-烯1。在氩气下,将所得粗材料保持在0℃下,并用THF(160mL)稀释,冷却至-78℃,并在-78℃下经由套管逐滴添加至(-)-Ipc2BH(THF中1M溶液,100mL,100mmol,1当量)在THF(400mL)中的悬浮液中。将混合物缓慢温热至-10℃并在此温度下搅拌3天。然后通过添加MeOH(40mL),随后添加3M NaOH水溶液(40mL)和30% H_2O_2 (40mL)来淬灭反应。在室温下剧烈搅拌24h后,在减压下去除THF,将剩余的水性悬浮液在EtOAc(400mL)与盐水(200mL)之间分配。在萃取后,将有机层经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩。将粗橙色油通过柱色谱法纯化(洗脱液:9:1至8:2庚烷:EtOAc),以给出呈淡黄色油的实例309A(4.8g,23.53mmol,23%)。Rf=0.29(洗脱液:7:3庚烷:EtOAc); ^1H NMR(400 MHz,CDC13) δ 2.23-2.32(m,1H),2.35(s,1H),2.63-2.73(m,1H),2.81-2.88(m,1H),3.28(t,J=8.9Hz,1H),3.53(dd,J=5.4,9.1Hz,1H),4.29(td,J=4.1,7.0Hz,1H),4.52(s,2H),5.53-5.58(m,1H),5.70-5.74(m,1H),7.24-7.37(m,5H)。

[0935] 步骤2:实例309B

[0936] 在0℃下向实例309A(4.8g,23.53mmol,1当量)在无水THF(100mL)中的溶液添加NaH(矿物油中50%,1.13g,28.2mmol,1.2当量),并将混合物在温度下搅拌20min。然后在0℃下添加苄基溴(BnBr,3.6mL,30.5mmol,1.3当量)和四丁基碘化铵(TBAI,100mg,0.3mmol,0.01当量),并将反应混合物在室温下搅拌。在15h后,小心添加碎冰并且将混合

物搅拌30min。在用EtOAc (150mL) 萃取后,用H₂O (150mL)、盐水 (150mL) 洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。通过柱色谱法纯化(洗脱液:98:2至95:5庚烷:EtOAc)给出呈无色浆体的实例309B (6.3g, 21.4mmol, 80%)。Rf=0.41 (洗脱液:9:1庚烷:EtOAc)。LCMS [M+H]⁺=295.1H NMR (500 MHz, CDC13) δ 2.42 (d, J=17.4Hz, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.07 (brs, 1H), 3.33 and 3.44 (ABX, JAB=9.2Hz, JAX=5.7Hz, JBX=7.3Hz, 2H), 4.08 (ddd, J=3.0, 3.3, 7.0Hz, 1H), 4.51 (d, J=3.4Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.64-5.66 (m, 1H), 5.74-5.75 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H)。

[0937] 步骤3:实例309C

[0938] 在氮气下,在0℃下将9-BBN在THF中的0.5M溶液 (88mL, 44mmol) 逐滴添加至实例309B (6.50g, 22.0mmol) 在无水THF (10 mL) 中的溶液中。将反应缓慢温热至室温过夜。将反应冷却至0℃并依次用EtOH (7mL)、3N NaOH溶液 (20mL) 和H₂O₂ (33%, 20mL) 处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得残余物过滤并用EtOAc (200mL) 洗涤。向该悬浮液中添加水 (150mL) 并在分离相后,将水层用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 并且浓缩至干燥。将粗产物在硅胶上纯化(洗脱液:1:1 庚烷:EtOAc), 给出呈黄色油的实例309C (6.0g, 19.3mmol, 87%)。LCMS [M+H]⁺=313.1H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.35-7.25 (m, 10H, CH-arom.), 4.52 (s, 2H, CH₂-benzyl), 4.49 (d, 1H, J=11.8Hz, CHH-benzyl), 4.44 (d, 1H, J=11.8Hz, CHH-benzyl), 4.33-4.28 (m, 1H, H-1), 4.07 (ddd, 1H, J=6.6Hz, 6.6Hz, 4.1Hz, H-3), 3.53 (dd, 1H, J=9.0Hz, 4.2Hz, OCHH), 3.49 (d, 1H, J=9.0Hz, 4.3Hz, OCHH), 2.35-2.25 (m, 2H, H-4, H-5a), 2.05 (dddd, 1H, J=13.5Hz, 6.7Hz, 3.5 Hz, 1.7Hz, H-2a), 1.89-1.82 (m, 1H, H-2b), 1.52-1.46 (m, 1H, H-5b)。

[0939] 步骤4:实例309D

[0940] 将化合物实例309C (6.0g, 19.3mmol) 溶解于无水吡啶 (30mL) 中并冷却至0℃。经30min的时间段,按份添加TosCl (5.5g, 28.9 mmol)。在添加后,将反应在室温下搅拌18h。将悬浮液用乙酸乙酯 (300mL) 和H₂O (200mL) 稀释。将有机相分离,用饱和NH₄Cl 溶液 (3×200mL)、盐水 (100mL) 洗涤,并经MgSO₄干燥。蒸发溶剂,并将残余物通过快速硅胶色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯5:1),以给出呈无色油的(1R,3S,4R)-3-(苄基氧基)-4-((苄基氧基)甲基)环戊基4-甲基苯磺酸酯 (1.4g, 3.0mmol, 15%)。Rf=0.26 (己烷中20%乙酸乙酯)。LCMS [M+H]⁺=467.1H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.79 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 12H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.48-3.40 (td, 2H, J=6.3Hz), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H)。

[0941] 将化合物(1R,3S,4R)-3-(苄基氧基)-4-((苄基氧基)甲基)环戊基4-甲基苯磺酸酯 (1.4g, 3.0mmol) 溶解于无水DMF (20mL) 中,并添加NaN₃ (2.1g, 15.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌14h。在添加乙酸乙酯 (300mL) 后,用饱和NaHCO₃溶液 (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层,并经MgSO₄干燥。将溶剂在减压下去除。将残余物通过快速硅胶色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯10:1),以给出呈无色油的实例309D (1.0g, 2.95mmol, 95%)。Rf=0.54 (己烷中20%乙酸乙酯)。LCMS [M+H]⁺=338.1H NMR (400MHz, CDC13) δ 7.39-7.25 (m, 10H), 4.52 (dd, J=26.0, 18.6Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86 (td, J=7.0, 5.1Hz, 1H), 3.44 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.24 (td, J=13.8, 6.8Hz, 1H), 1.99 (dddd, J=13.4, 8.7, 4.7, 1.3Hz, 1H), 1.84 (dddd, J=28.2, 20.8, 9.5, 4.2Hz, 2H)。

[0942] 步骤5:实例309E

[0943] 将化合物实例309D (1.0g, 2.95mmol) 溶解于无水CH₂Cl₂ (20 mL) 中并冷却至-78℃。经45min的时间段,通过滴液漏斗添加1M BCl₃ (40mL) 在CH₂Cl₂中的溶液,并将混合物在-78℃下搅拌3h,然后温热至室温。将反应在-78℃下用无水MeOH (20mL) 淬灭,并温热至室温过夜。蒸发溶剂,并将残余物在硅胶上纯化(己烷/乙酸乙酯1:1),以给出获得的呈黄色油的(1S,2R,4S)-4-叠氮基-2-(羟甲基)环戊醇(420mg, 2.67mmol, 90%)。LCMS[M+H]⁺=158。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ4.07 (dd, J=13.3, 6.0Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.79 (ddd, J=10.4, 5.2, 3.0Hz, 1H), 3.56 (dd, J=10.4, 8.0Hz, 1H), 2.36-2.20 (m, 4H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.77 (dddd, J=14.0, 6.0, 4.5, 1.6Hz, 1H), 1.58 (ddd, J=13.9, 9.8, 6.8Hz, 1H)。

[0944] 将化合物(1S,2R,4S)-4-叠氮基-2-(羟甲基)环戊醇(0.42g, 2.67 mmol)溶解于无水DMF (10mL) 中,并在室温下添加咪唑(198mg, 2.94mmol)。在0℃下逐份添加TBDPSCl (808mg, 2.94mmol) 之后,将混合物在室温下搅拌16h。将反应用CH₂Cl₂ (200mL) 稀释,用饱和NH₄Cl (70mL) 和盐水(50mL) 洗涤一次,并用MgSO₄干燥。在真空下除去溶剂,并将粗产物通过硅胶纯化(己烷/乙酸乙酯 10:1),以给出获得的呈黄色油的实例309E (630mg, 1.6mmol, 60%)。LCMS[M+H]⁺=360。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.69-7.66 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 4.15 (dd, J=7.0, 7.0Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.81 (dd, J=4.8, 4.8Hz, 1H), 3.59 (dd, J=7.2, 7.2Hz, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)。

[0945] 步骤6:实例309F

[0946] 将10%Pd/C (63mg) 添加至化合物实例309E (630g, 1.6mmol) 在无水EtOH (100mL) 中的悬浮液中。将反应抽真空两次以交换惰性气体气氛,然后连接到两个填充H₂的球囊。将悬浮液在室温下剧烈搅拌15h。通过使用PTFE-过滤器(Whatman Puradisc) 去除钯催化剂,并将溶剂在减压下去除。获得呈无色液体的胺(588g, 100%) 并且不经进一步纯化即使用。LCMS[M+H]⁺=370。

[0947] 在0℃下向胺(588mg, 1.6mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液添加在DCM (10mL) 中的Boc₂O (700mg, 3.2mmol) 并在0℃下搅拌,然后在室温下搅拌2h。浓缩反应混合物,并将粗产物通过硅胶纯化(己烷/乙酸乙酯5:1),以给出获得的呈无色油的实例309F (650 mg, 1.38mmol, 87%)。LCMS[M+H]⁺=470。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.68-7.65 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 4.97 (br s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.74 (dd, J=4.2, 4.2Hz, 1H), 3.51 (dd, J=8.4, 8.4Hz, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (s, 9H)。

[0948] 步骤7:实例309G

[0949] 在0℃下将DCM (50mL) 中的化合物实例309F (630mg, 1.34 mmol)、DIEA (300mg, 2.28mmol) 和DMAP (278mg, 2.28mmol) 添加TosCl (384mg, 2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌14h,然后浓缩至干燥。将粗产物通过硅胶纯化(己烷/乙酸乙酯10:1),以给出获得的呈无色油的(1S,2R,4S)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环戊基4-甲基苯磺酸酯(590mg, 0.94 mmol, 70%)。LCMS[M+H]⁺=625。

[0950] 将(1S,2R,4S)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环戊基4-甲基苯磺酸酯(590g, 0.94mmol) 溶解于无水DMF (10mL) 中,并添加NaN₃ (92mg, 1.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌14h。在添加乙酸乙酯(100mL) 后,用饱和NaHCO₃溶

液 (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层, 并经MgSO₄干燥。将溶剂在减压下去除。将残余物通过快速硅胶色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯5:1), 以给出呈无色油的叔丁基((1S,3R,4S)-3-叠氮基-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环戊基)氨基甲酸酯(460mg, 0.93 mmol, 99%)。R_f=0.54(己烷中20%乙酸乙酯)。LCMS[M+H]⁺=496。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.72-7.67(m, 4H), 7.46-7.40(m, 6H), 4.45(br s, 1H), 4.20(m, 1H), 4.08(br s, 1H), 3.79-3.72(m, 1H), 3.68-3.62(m, 1H), 2.41-2.35(m, 2H), 1.80-1.47(m, 5H), 1.46(s, 9H), 1.08(s, 9H)。

[0951] 将10%Pd/C(46mg)添加至叔丁基((1S,3R,4S)-3-叠氮基-4-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环戊基)氨基甲酸酯(460g, 0.93 mmol)在无水EtOH(50mL)中的悬浮液中。将反应抽真空两次以交换惰性气体气氛, 然后连接到两个填充H₂的球囊。将悬浮液在室温下剧烈搅拌15h。通过使用PTFE-过滤器(Whatman Puradisc)去除钯催化剂, 并将溶剂在减压下去除。获得呈无色液体的胺实例309G(460mg, 0.93mmol, 定量)并且不经进一步纯化即使用。LCMS[M+H]⁺=470

[0952] 步骤8: 实例309H

[0953] 在N₂下, 在0℃下向化合物实例309G(70mg, 0.17mmol)在THF(5mL)中的溶液添加1M TBAF(1.7mL, 0.17mmol), 然后在室温下搅拌2h。浓缩反应混合物, 以给出粗产物13, 将粗产物用于下一步骤。LCMS[M+H]⁺=231。

[0954] 步骤9: 实例309I

[0955] 将化合物实例309H(粗品, 0.17mmol)、2-氯-N,N-二甲基苯并[d]噻唑-6-磺酰胺(46mg, 0.17mmol)和DIEA(65mg, 0.51mmol)在DMSO中的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物通过制备型HPLC纯化, 以给出呈白色固体的化合物实例309I(38mg, 47%)。LCMS[M+H]⁺=472。

[0956] 步骤10: 实例309J

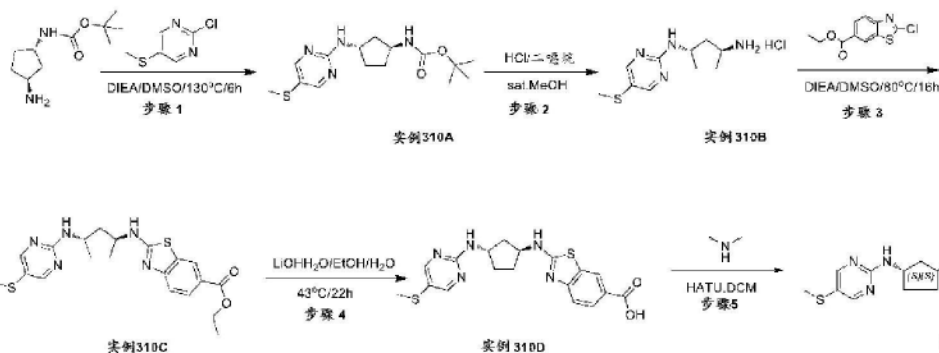
[0957] 将4M HCl/二噁烷溶液(5L)添加至DCM(1mL)中的化合物实例309I(38mg, 0.08mmol)中, 并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩, 以给出呈白色固体的化合物实例309J(30mg, 100%)。LCMS[M+H]⁺=372。

[0958] 步骤16: 实例309

[0959] 将化合物实例309J(30mg, 0.08mmol)、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(15mg, 0.09mmol)和DIEA(34mg, 0.25mmol)在DMSO(2.5mL)中的混合物在120℃下搅拌4h。将混合物通过制备型HPLC纯化, 以给出呈白色固体的化合物实例309(5mg, 12%)。LCMS[M+H]⁺=496。

[0960] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.36(s, 2H), 8.09(d, J=1.6Hz, 1H), 7.68(dd, J=2.0, 1.6Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 4.62(br s, 5H), 4.54(br m, 1H), 3.63-3.58(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.69-2.65(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.36-2.28(m, 1H), 2.16-2.10(m, 1H), 2.05-1.99(m, 1H), 1.86-1.82(m, 1H)。

[0961] 方案50



[0962]

[0963] 步骤1:实例310A

[0964] 在室温下向叔丁基((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸酯(1.5g, 7.5mmol)、2-氯-5-(甲硫基)嘧啶(1.3g, 8.3mmol)在二甲亚砜(28 mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙基胺(3.7mL, 22.5mmol)。在N₂气氛下,将所得混合物在130℃下搅拌6.5h。然后向混合物添加水(90mL)和乙酸乙酯(160mL)。将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA=20:1至PE:EA=6:1),以给出呈黄色油的实例 310A(1.8g,产率76%)。LCMS[M+H]⁺=325。

[0965] 步骤2:实例310B

[0966] 在室温下向实例310A(1.8g, 5.7mmol)在甲醇(2mL)中的混合物添加HCl/二噁烷(8.0mL, 4mol/L)。在N₂气氛下,将所得混合物在室温下搅拌2.5h。然后将混合物蒸发,以给出呈棕色固体的实例310B(1.5g,产率100%)。LCMS[M+H]⁺=225。

[0967] 步骤3:实例310C

[0968] 在室温下向实例310B(1.5g, 5.7mmol)、乙基2-氯苯并[d]噻唑-6-甲酸酯(1.4g, 5.7mmol)在DMSO(28mL)中的混合物添加 DIEA(2.9mL, 17.3mmol)。在N₂气氛下,将所得混合物在80℃下搅拌18h。然后向混合物添加水(80mL)和乙酸乙酯(150mL)。将合并的有机层用盐水(90mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA=30:1至5:1),以给出呈黄色固体的实例310C(1.9g,产率77%)。LCMS[M+H]⁺=430。

[0969] 步骤4:实例310D

[0970] 在室温下向实例310C(1.9g, 4.4mmol)在乙醇(20mL)和水(10mL)中的混合物添加氢氧化锂一水合物(372mg, 8.9mmol)。在氮气气氛下,将所得混合物在室温下搅拌18h。然后浓缩混合物。向残余物添加水(60mL)和HCl(3mol/L)直至pH=5。过滤沉淀物,将滤饼干燥,以给出呈棕色固体的实例310D(1.5g,产率84%)。LCMS[M+H]⁺=402。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.49-8.47(d, J= 6.8Hz, 1H), 8.34(s, 2H), 8.26-8.25(d, J=1.6Hz, 1H), 7.81-7.79(m, 1H), 7.55-7.53(d, J=7.2Hz, 1H), 7.40-7.38(d, J=8.4Hz, 1H), 4.39-4.33(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.21-2.19(m, 2H), 2.12-2.10(m, 2H), 1.98-1.94(t, J=13.6Hz, 1H)。

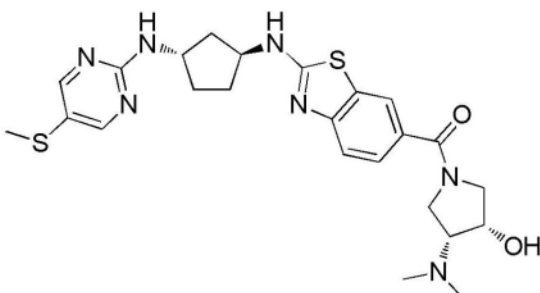
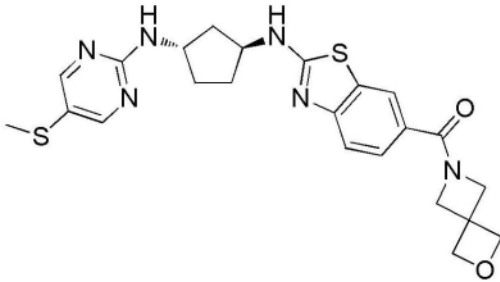
[0971] 步骤E:实例310

[0972] 将实例310D(30mg, 0.075mmol)、二甲胺(6.75mg, 0.15mmol)、HATU(28.5mg, 0.075mmol)在DCM中的混合物在室温下搅拌2h。将所得溶液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以提供呈黄色固体的标题化合物实例310(20mg)。LCMS[M+H]⁺=429。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ1.54-1.64(m, 2H), 1.98(t, J=6.75Hz, 2H), 2.09-2.16(m, 1H), 2.18-2.27(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.97(s, 6H), 4.35(br s, 2H), 7.30(dd, J=8.35, 1.49Hz, 1H),

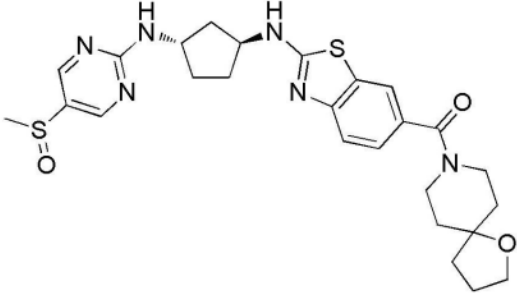
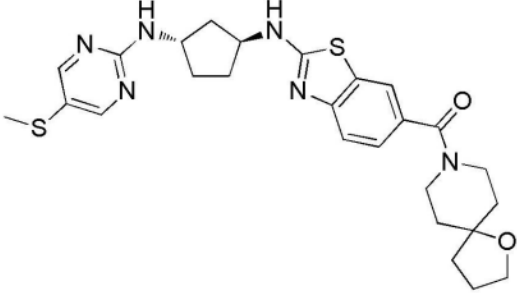
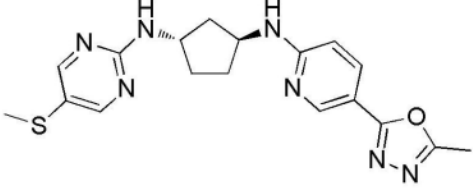
[0974] 表31

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[0975]	311	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.96-4.79 (m,	485

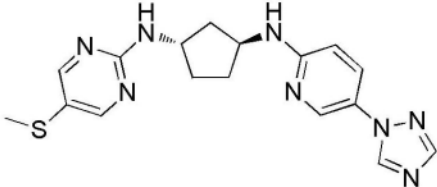
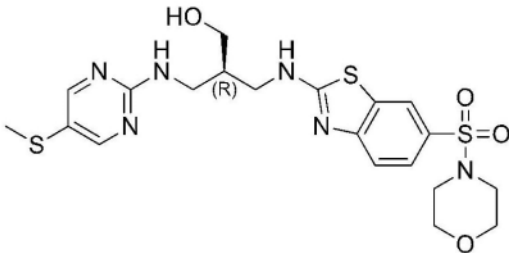
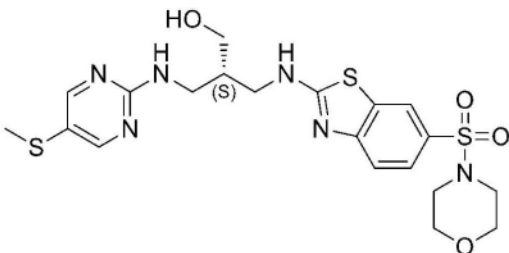
[0976]

		1H), 4.34 (td, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H)。	
	312	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.35 (td, $J = 6.5, 13.5$ Hz, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.79-3.34 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.17 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 4H), 1.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H)。	514
	313	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.68 (s, 4H), 4.51 (br s, 2H), 4.34 (td, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 2H), 4.19 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H)。	483

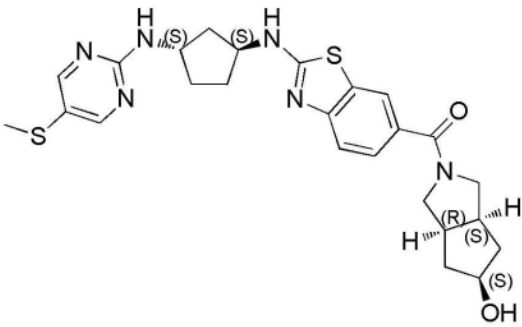
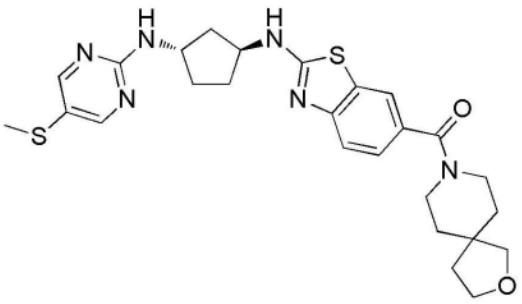
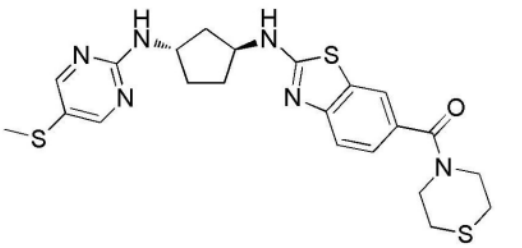
[0977]

	314	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.49-4.30 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.40-3.29 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.87 (quin, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 6H)。	541
	315	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 3.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.40-3.26 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.87 (quin, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.62-1.47 (m, 6H)。	525
	316	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz,	384

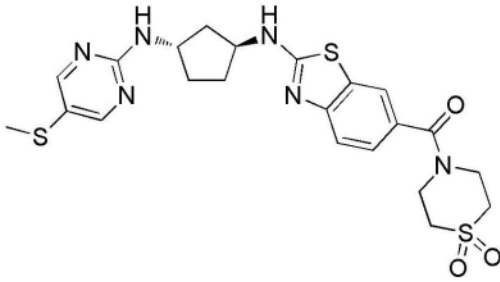
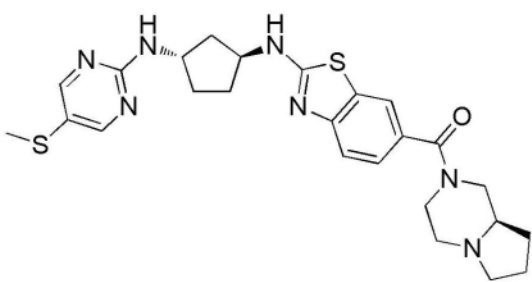
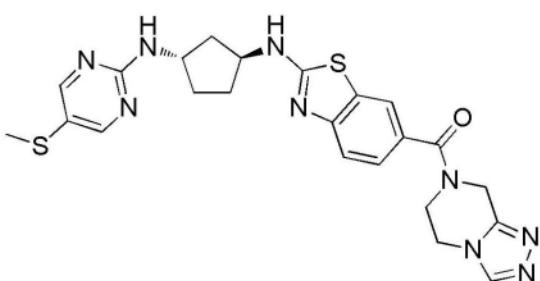
[0978]

		1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H)。	
	317	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 1.7, 5.5 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H)。	369
	318	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H)。	511
	319	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 5H), 3.07-2.95 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H)。	511

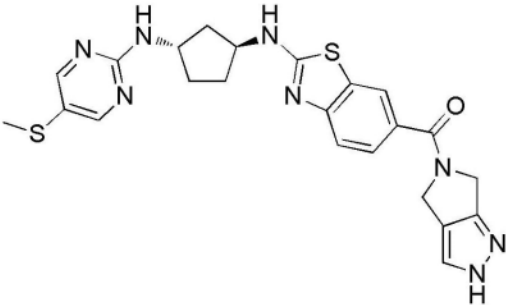
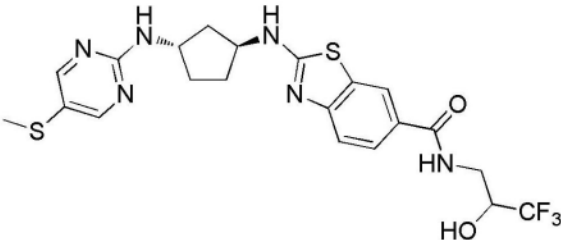
[0979]

	320	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 4.35 (td, <i>J</i> = 6.8, 13.7 Hz, 2H), 4.06 (quin, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 2H)。	525
	321	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.29 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.63-3.37 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.74 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 6H)。	487
	322	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.34 (td, <i>J</i> = 6.9, 13.7 Hz, 2H), 3.72 (br. s., 4H),	519

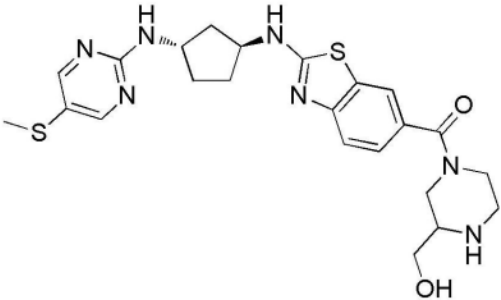
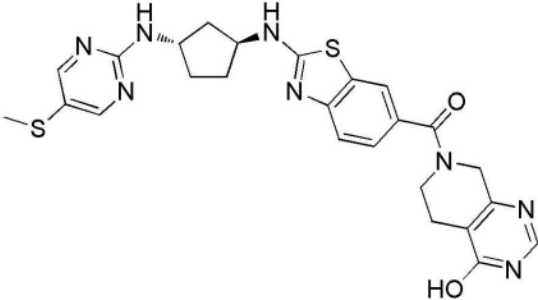
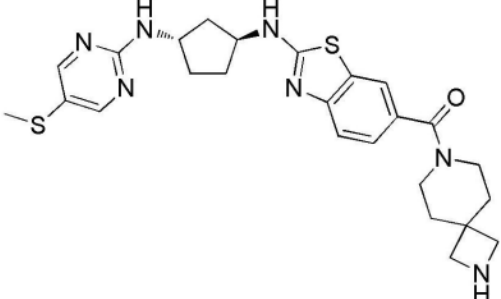
[0980]

		2.63 (br. s., 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H)。	
	323	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.24 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H)。	511
	324	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 1H), 4.59-4.18 (m, 2H), 4.34 (td, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 2H), 3.92-3.48 (m, 2H), 3.11-2.86 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.50 (m, 4H)。	510
	325	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J =$	508

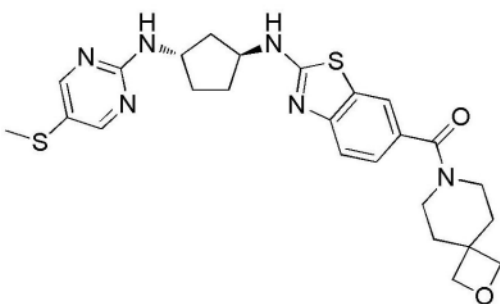
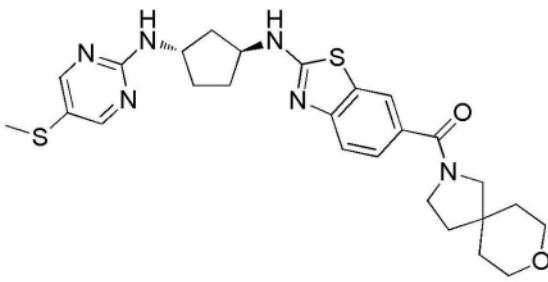
[0981]

		1.7, 8.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.89 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H)。	
	326	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (br s, 1H), 8.38-8.30 (m, 3H), 7.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.57 (brs, 2H), 4.40-4.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H)。	493
	327	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.61 (td, $J = 5.0, 13.3$ Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H)。	513

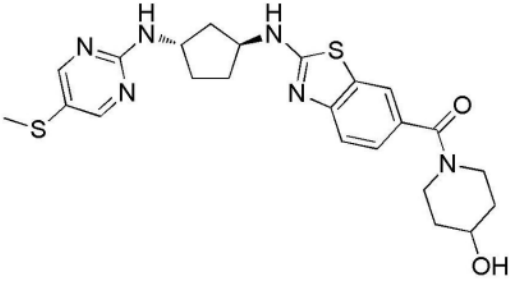
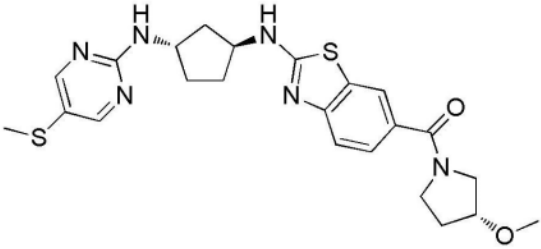
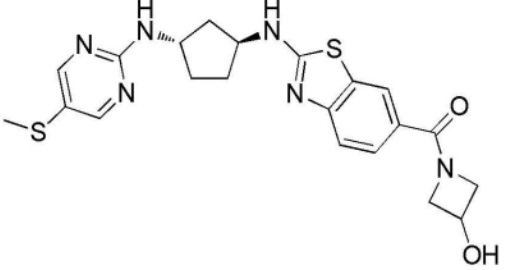
[0982]

	328	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 3.82-3.56 (m, 1H), 3.41-3.12 (m, 4H), 2.86 (br s, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H)。	500
	329	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.45 (br s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 4.43 (br s, 2H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H)。	535
	330	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 1.7, 8.2	510

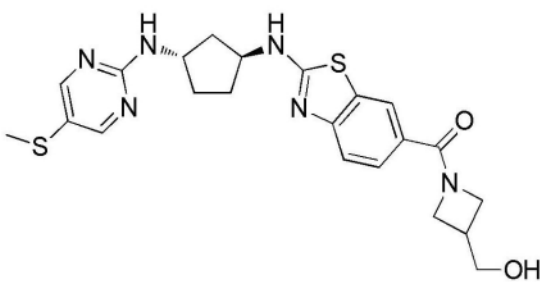
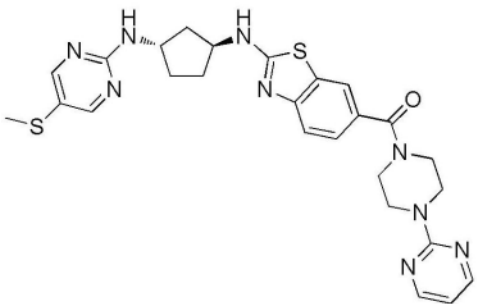
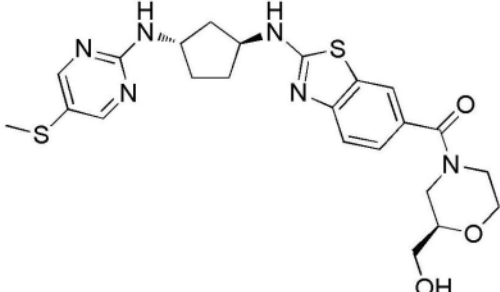
[0983]

		Hz, 1H), 4.34 (td, J = 6.8, 13.8 Hz, 2H), 3.37 (br s, 4H), 3.23 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.68 (br s, 4H), 1.60-1.50 (m, 2H)。	
	331	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 6H), 3.40 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (br s, 4H), 1.60-1.54 (m, 2H)。	511
	332	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.41-4.32 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 5H), 3.48-3.35 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 25.2 Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.43 (br s, 2H)。	525

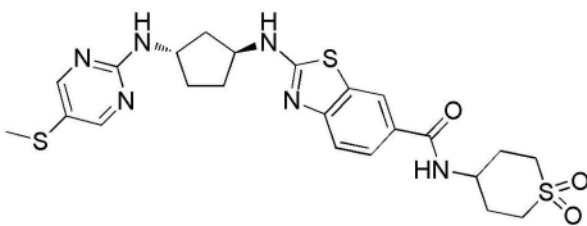
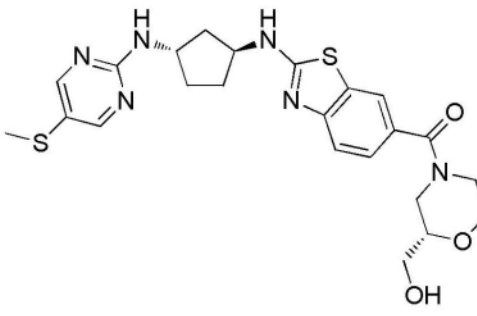
[0984]

	333	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.73 (br s, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H)。	485
	334	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.68-3.42 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H)。	485
	335	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = .6 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.84-3.74	457

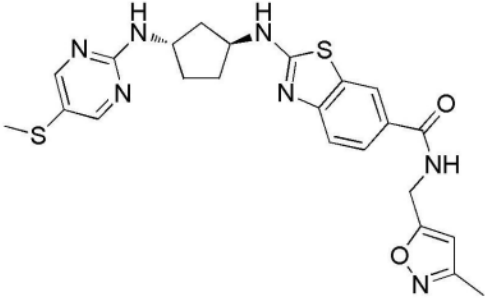
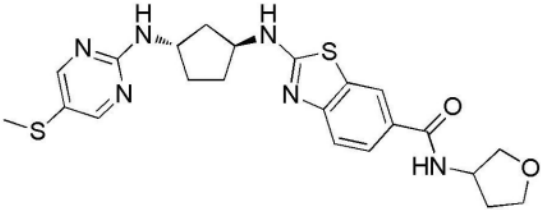
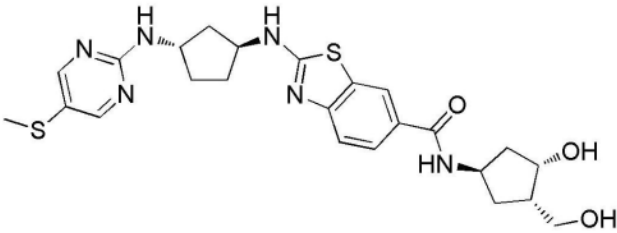
[0985]

		(m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H)。	
	336	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 3H), 4.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 2H)。	471
	337	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 13.2$, 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.58 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H)。	548
	338	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.76 (br s,	501

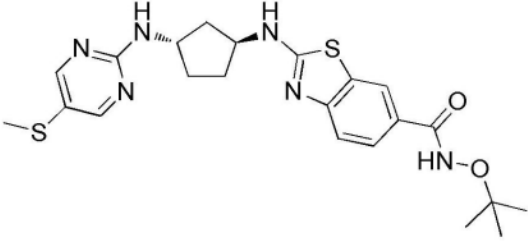
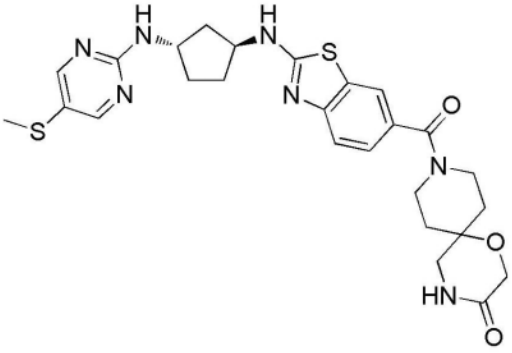
[0986]

		1H), 4.35 (q, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 2H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.49-3.33 (m, 4H), 3.29-2.58 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H)。	
	339	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 6H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H)。	533
	340	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.55-3.37 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 4H)。	501

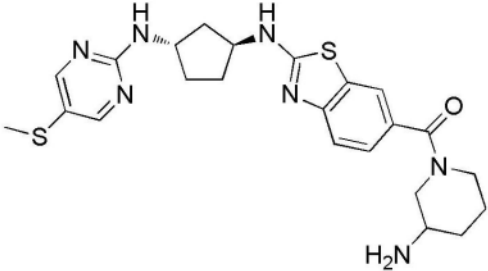
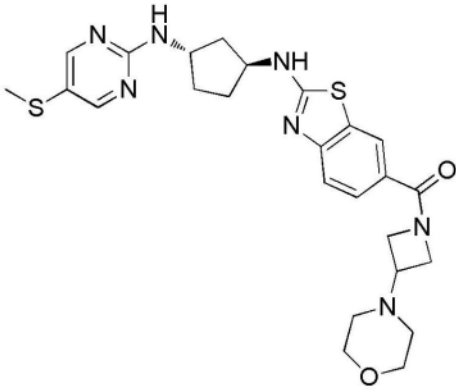
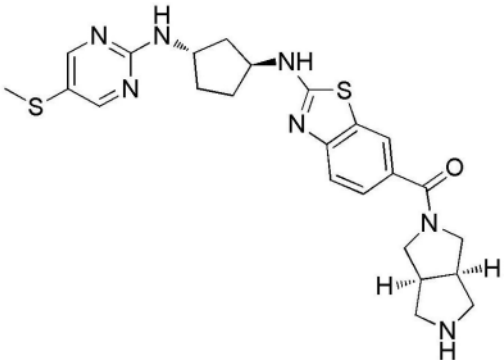
[0987]

	341	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.36 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H)。	496
	342	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39-8.71 (m, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.71 (q, <i>J</i> = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 3.57 (q, <i>J</i> = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H)。	471
	343	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 3H), 4.25 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m,	515

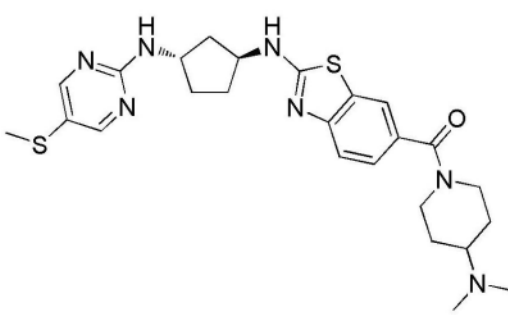
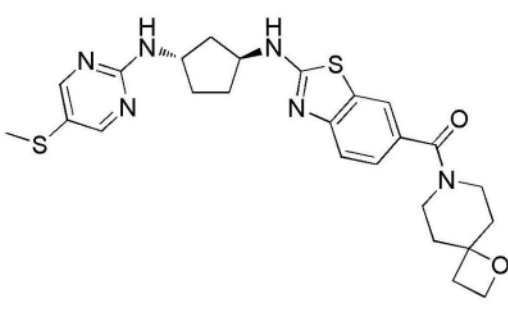
[0988]

		1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 3H)。	
	344	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.81 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.24 (s, 9H)。	473
	345	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 4H)。	554

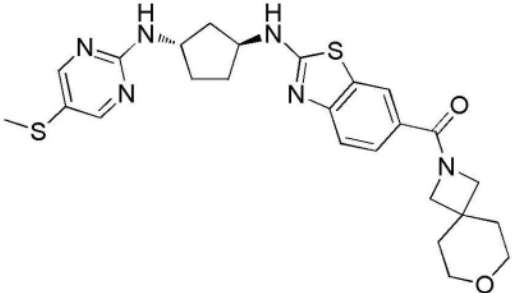
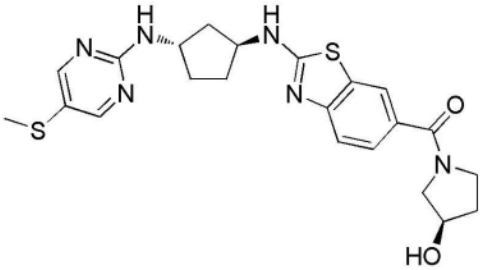
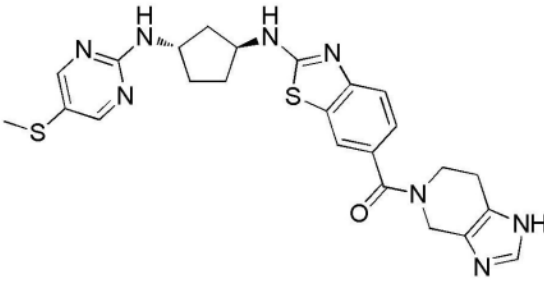
[0989]

	346	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H).	484
	347	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 4H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 2H).	526
	348	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.64 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (m, 1H),	496

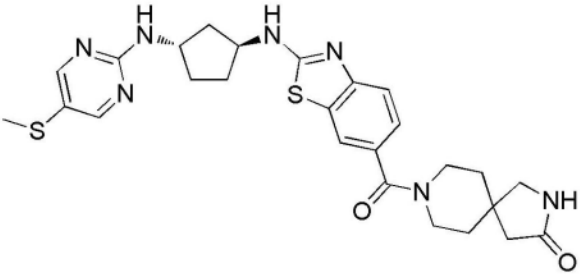
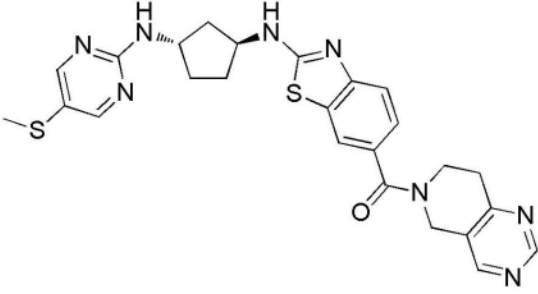
[0990]

		2.35-2.27 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.87-1.73 (m, 2H)。	
	349	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.25 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.48 Hz, 1H), 4.35 (dt, <i>J</i> = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.62 - 1.40 (m, 4H)。	512
	350	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45-8.18 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 1.61 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.19, 1.75 Hz, 1H), 4.48-4.30 (m, 4H), 4.35 (dt, <i>J</i> = 13.57, 6.65 Hz, 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 15.58 Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.42-2.29 (m, 5H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.80 (br s, 4H), 1.61 - 1.40 (m, 2H)。	511

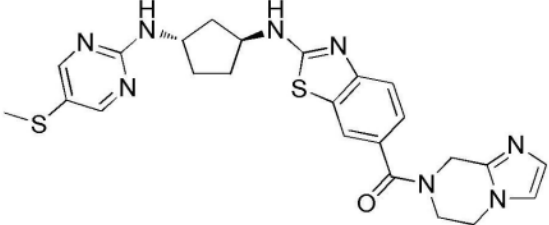
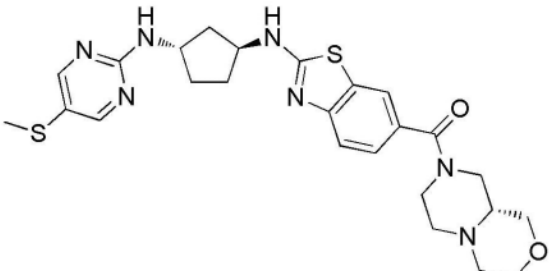
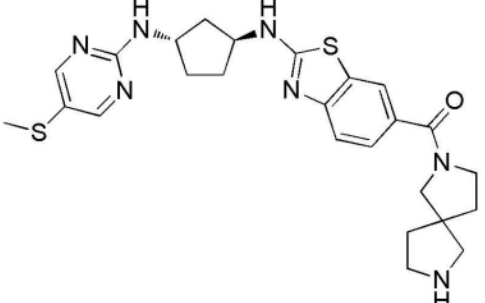
[0991]

	351	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45-8.26 (m, 3H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.61 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.52 (d, <i>J</i> = 16.39 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (d, <i>J</i> = 5.10 Hz, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 6.98 Hz, 1H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.71 (t, <i>J</i> = 5.10 Hz, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H)。	511
	352	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45-8.22 (m, 3 H), 7.87 (br s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.68-3.14 (m, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.05-2.24 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.62-1.47 (m, 2H)。	471
	353	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.91 (br s, 1H), 8.41-8.26 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.25 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 40 Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.62 (br s, 2H)。	507

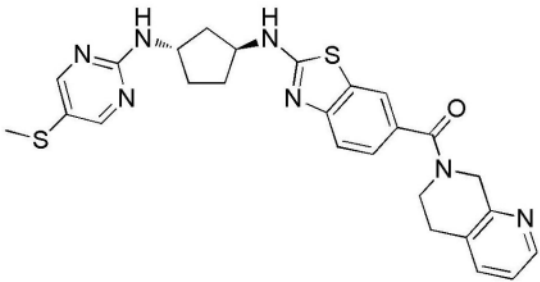
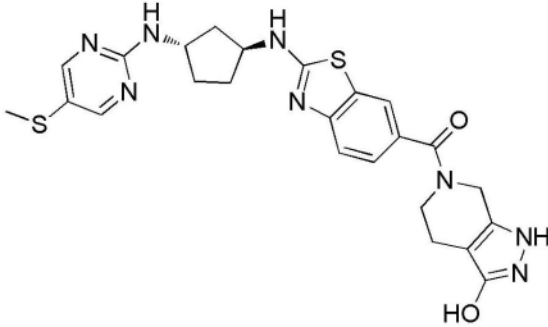
[0992]

		1H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.97 (t, $J = 6.72$ Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H)。	
	354	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38-8.25 (m, 3H), 7.75(d, $J = 1.34$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.19$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.19, 1.48$ Hz, 1H), 4.35 (dt, $J = 13.57, 6.65$ Hz, 2H), 2.92 (d, $J = 15.58$ Hz, 3H), 2.43 (br s, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.96 (t, $J = 6.72$ Hz, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.40-1.62 (m, 4H)。	538
	355	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.47-8.47 (m, 3H), 7.86 (d, $J = 1.34$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (t, $J = 6.72$ Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H)。	519

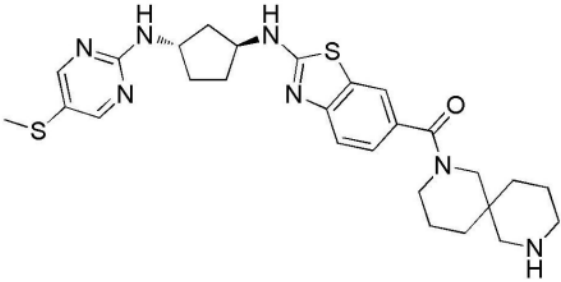
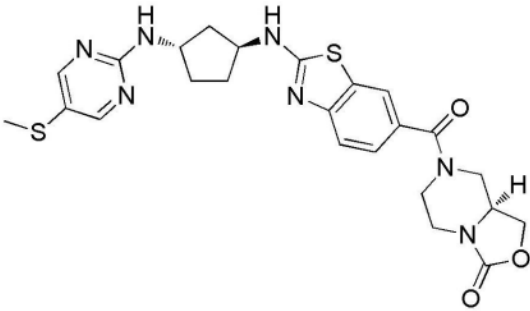
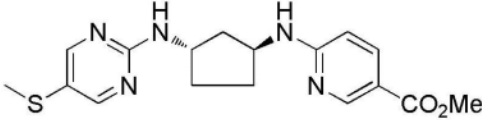
[0993]

	356	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42-8.31 (m, 3H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.34 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.52 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.33, 1.88 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.73 (s, 2 H), 4.43-4.29 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.92 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H)°	507
	357	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.38 (s, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 1.61, 8.33 Hz, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.28 Hz, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 10.61 Hz, 2H), 3.28 (br s., 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 11.55 Hz, 3H), 2.32-2.49 (m, 8H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H)°	526
	358	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 16.39 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 6.18 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 6.45 Hz, 2H), 3.38-3.55	510

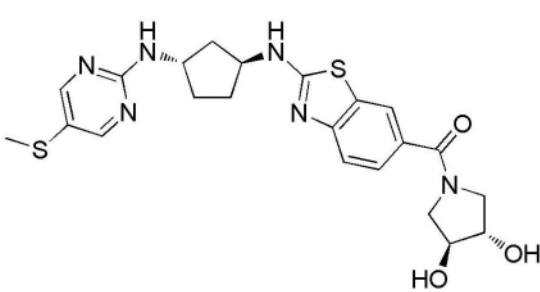
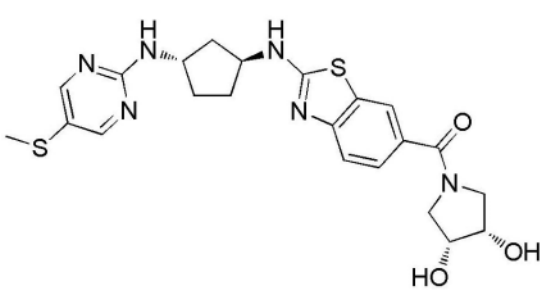
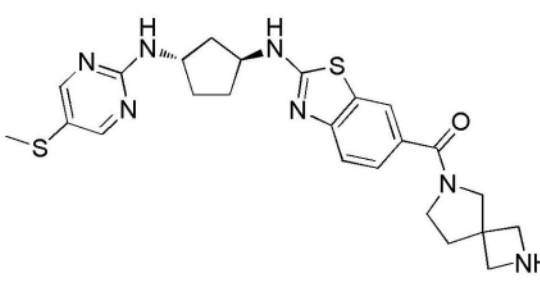
[0994]

		(m, 4H), 3.31 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.45$ Hz, 5H), 1.86 (br s, 1H), 1.50 - 1.63 (m, 2H)。	
	359	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.49 (d, $J = 4.03$ Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 1.61$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 5.35 (d, $J = 6.72$ Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.49 (d, $J = 6.98$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.94 (br s, 2H), 3.17 (t, $J = 5.78$ Hz, 2H), 2.37-2.47 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 2H), 1.67 (s, 1H)。	518
	360	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.31-8.38 (m, 3H), 7.80 (d, $J = 1.53$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.24$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.53, 8.24$ Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 5.49$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 7.02$ Hz, 1H), 1.96 (t, $J = 6.71$ Hz, 2H), 1.57 (dd, $J = 3.97, 7.02$ Hz, 2H)。	523

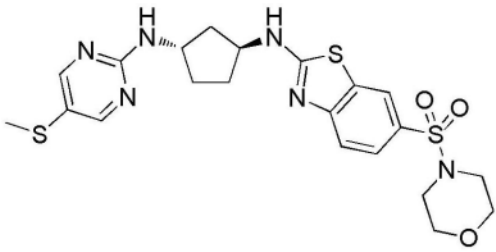
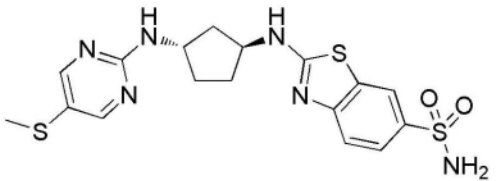
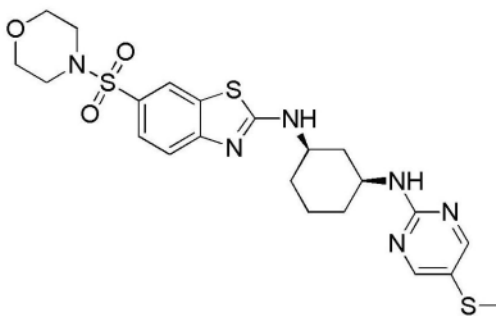
[0995]

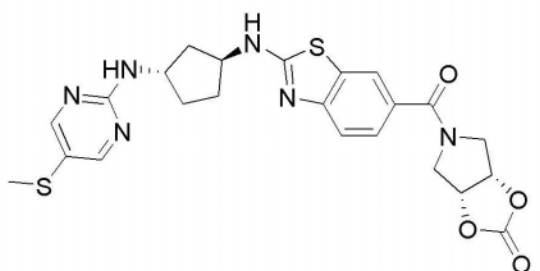
	361	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.66 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 6.72 Hz, 2H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 4.84, 13.03 Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.92 (br s, 4H), 2.31-2.40 (m, 3H), 2.08-2.28 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 8H)	510
	362	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.36 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.33 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.19 Hz, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 6.85 Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 9.67 Hz, 2H), 2.99-3.15 (m, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.26-2.51 (m, 5H), 2.04-2.21 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H)。 	526
	363	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 1.88 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.22 (br s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.06 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.13 Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.02-1.86 (m, 2H)。 	360

[0996]

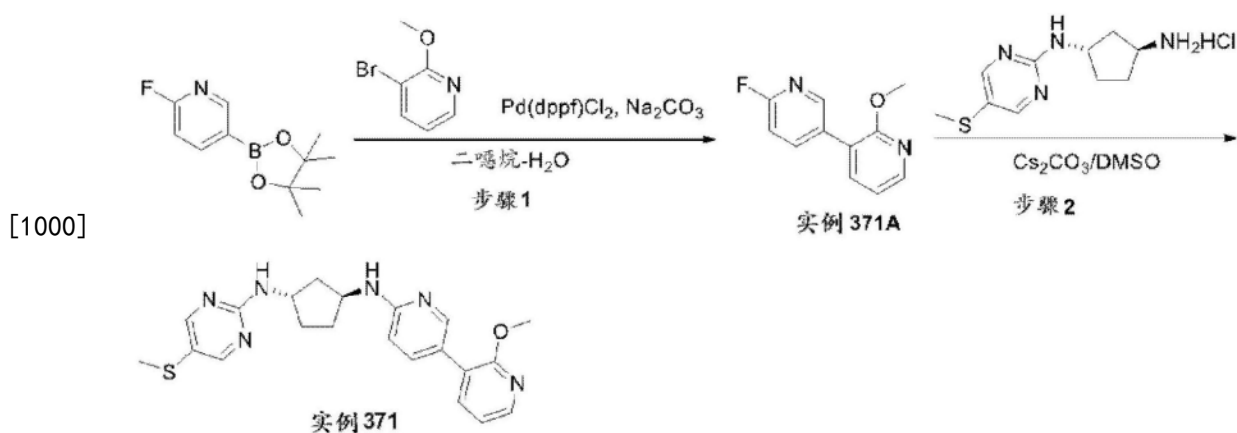
		2H), 1.66-1.45 (m, 2H)。	
	364	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 5.19 (br m, 1H), 5.08 (br m, 1H), 4.39-4.33 (m, 2H), 3.97 (br m, 1H), 3.90 (br m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.70-3.65 (br m, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H)。	487
	365	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 2H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 4.94 (br m, 2H), 4.39-4.33 (m, 2H), 4.09 (br m, 1H), 3.99 (br m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H)。	487
	366	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 8.35 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.5-4.02 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 3H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H),	496

[0997]

		2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H)。	
	367	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.756-7.53 (m, 3H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.84 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H)。	507
	368	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 2H), 4.40-4.33 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H)。	437
	369	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 4H), 2.83 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90 (br s, 1H), 1.81 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 1.67 (br s,	521

[0998]		370	4H), 1.36 (br s, 1H), 1.23 (s, 1H)。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 5H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 4H)。	513
--------	---	-----	--	-----

[0999] 方案51



[1001] 步骤1:实例371A

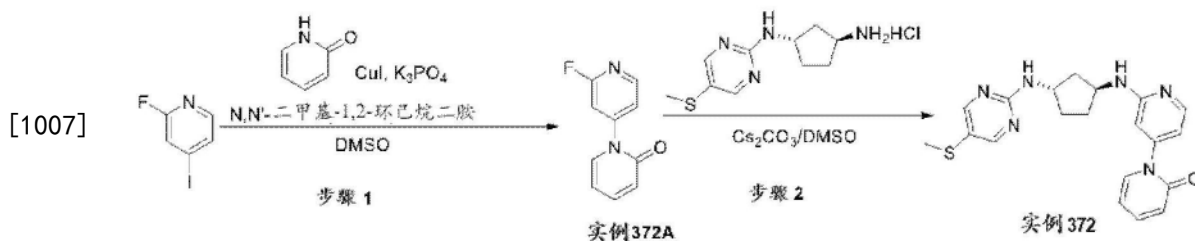
[1002] 在N₂气氛下,将2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(1.0g, 4.5mmol)、3-溴-2-甲氧基吡啶(930mg, 4.9mmol)、Pd(dppf)Cl₂(320mg, 0.45mmol)和Na₂CO₃(950mg, 9.0mmol)在二噁烷:H₂O=4:1(50mL)中的混合物在110℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并添加水(50mL)。将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩;将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚:EtOAc=5:1洗脱,以提供呈白色固体的实例371A(660mg, 72%)。

[1003] 步骤2:实例371

[1004] 将(1S,3S)-N1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(100 mg, 0.38mmol)、实例371A(86mg, 0.42mmol)和Cs₂CO₃(376mg, 1.15mmol)在DMSO(5mL)中的混合物在130℃下搅拌2天。将混合物冷却至室温并添加水(10mL)。将混合物用EtOAc(10mL x 5)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以提供实例371(10mg, 6.4%)。LCMS[M+H]⁺=409。

[1005] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 2H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H)。

[1006] 方案52



[1008] 步骤1:实例372A

[1009] 在 N_2 气氛下,将2-氟-4-碘吡啶(200mg,0.9mmol)、吡啶-2(1H)-酮(102mg,1.1mmol)、CuI(17mg,0.09mmol)、N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(19mg,0.17mmol)和 K_3PO_4 (381mg,1.8mmol)在DMSO(5mL)中的混合物在100℃下搅拌3h。将混合物冷却,并添加水(20mL)。将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取,并将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,给出粗产物,将其通过硅胶色谱法纯化,用石油醚:EtOAc=5:1-1:1洗脱,以提供呈灰白色固体的实例372A(97mg,57%)。

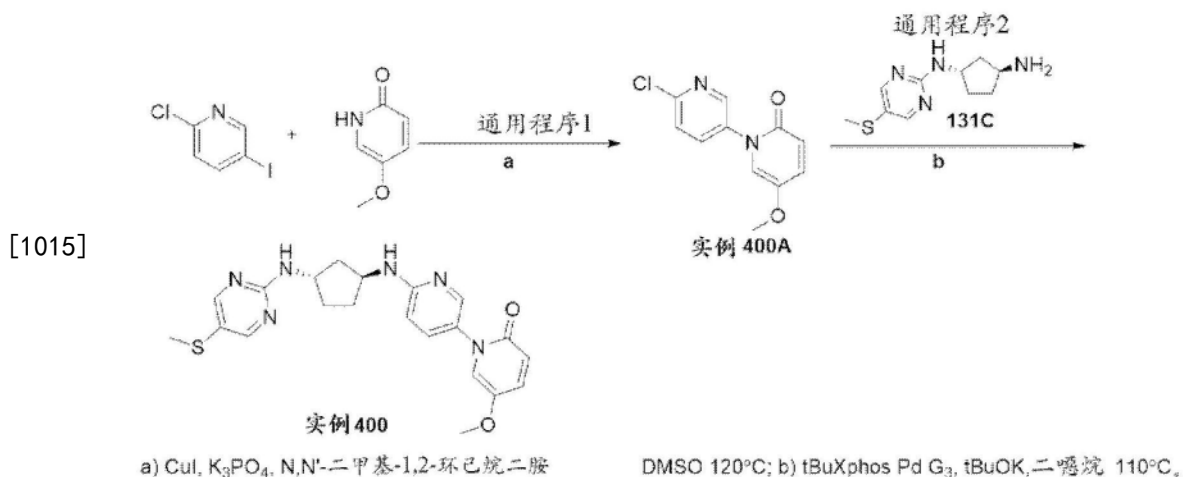
[1010] 步骤2:实例372

[1011] 将实例372A(50mg,0.19mmol)、(1S,3S)-N1-(5-(甲硫基)吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(40mg,0.21mmol)和 Cs_2CO_3 (185 mg,0.57mmol)在DMSO(3mL)中的混合物在130℃下搅拌2天。将混合物冷却,并添加水(10mL)。将混合物用EtOAc(10mL x 5)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以提供实例372(10mg,13%)。LCMS $[M+H]^+=395$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.39(s,2H),7.99(d, $J=7.2$ Hz,1H),7.70-7.64(m,2H),7.20(s,1H),7.05-7.03(m,1H),7.67(d, $J=9.2$ Hz,1H),6.58-6.54(m,1H),4.51-4.47(m,1H),4.29-4.27(m,1H),2.42-2.33(m,2H),2.38(s,3H),2.20-2.14(m,2H),1.78-1.74(m,1H)。

[1012] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[1013]			
	373	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.42 (s, 2H), 8.11-8.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.99-7.96 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz 1H), 7.97-7.96 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.16-7.13 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.68-6.66 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 4.52-4.49 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H)。	395
[1014]			
	375	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.49 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.46 - 2.25 (m, 5H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H)。	409

[1014] 方案54



[1016] 通用方法1

[1017] 6'-氯-5-甲氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(实例400A)

[1018] 在N₂气氛下,将化合物2-氯-5-碘吡啶(191mg,0.8mmol,1.0 当量)、5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮(100mg,0.8mmol,1.0当量)、CuI (15mg,0.08mmol,0.1当量)、N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(23mg,0.16mmol,0.2当量)和K₃PO₄(339mg,1.6mmol,0.2当量)在DMSO(5mL)中的混合物在120℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并添加水(20mL)。将混合物用EtOAc

(20mL x 2) 萃取,将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,用PE:EA=1:1洗脱,以提供呈灰白色固体的400A (60mg,0.23mmol,32%)。

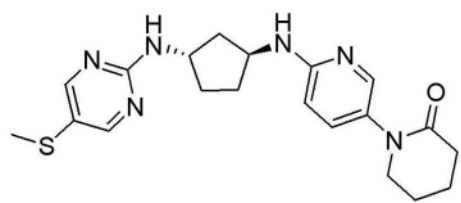
[1019] 通用程序2

[1020] 5-甲氧基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(实例400)

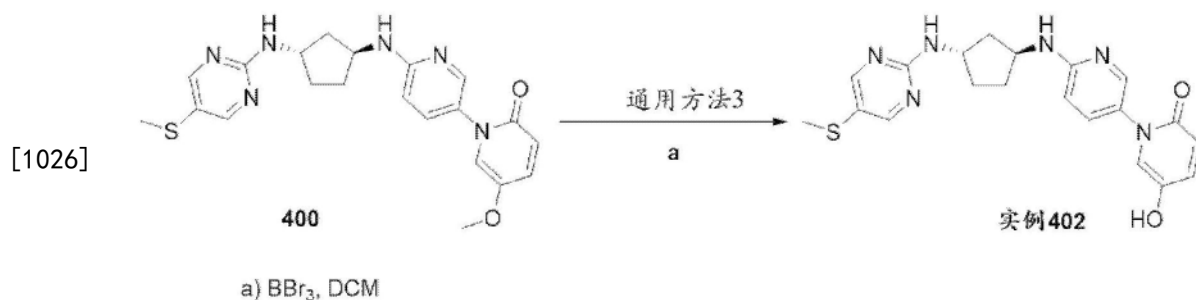
[1021] 在N₂气氛下,将400A (53mg,0.22mmol,1.0当量)、131C (50mg,0.22mmol,1.0当量)、tBuXphos Pd G3(18mg,0.022mmol,0.1当量)和tBuOK(49mg,0.44mmol,0.2当量)在二噁烷(5mL)中的混合物在110℃下搅拌过夜。将该混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液并通过制备型TLC纯化,并且然后通过制备型HPLC纯化,以提供呈灰白色固体的化合物400 (50mg,53%,TFA盐)。LCMS [M+H]⁺=425。

[1022] ¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.36 (s,2H),8.09 (s,1H),7.95 (d,J=9.6Hz,1H),7.50 (d,J=9.6Hz,1H),7.23 (s,1H),7.10 (d,J=9.6Hz,1H),6.61 (d,J=9.6Hz,1H),4.48-4.46 (m,1H),4.25-4.23 (m,1H),3.73 (s,3H),2.40-2.35 (m,5H),2.16-2.13 (m,2H),1.76-1.74 (m,2H)。

[1023] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[1024] 	401	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.35 (s, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.47-4.43 (t, J = 14 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.67-3.64 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.53-2.50 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 5H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 2H)。	399.4

[1025] 方案55

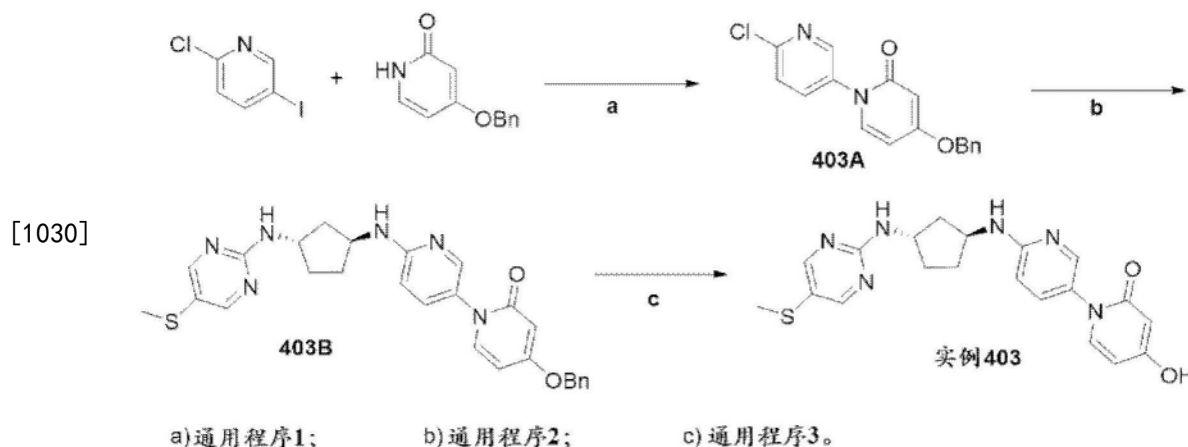


[1027] 5-羟基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(实例402)

[1028] 在0℃下向400 (50mg,0.12mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液添加BBr₃(1mL)。将混合物在室温下搅拌过夜,用MeOH淬灭,并且然后浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,并且然后通过制备型HPLC纯化,以提供呈灰白色固体的化合物实例402 (50mg,53%,TFA

盐): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.58 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 5H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H)。[M+H] $^+$ =411。

[1029] 方案56



[1031] 4-羟基-5'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,2'-联吡啶]-2-酮(实例403)

[1032] 类似于通用方法1、通用方法2和通用方法3中描述的方法,由起始材料4-(苄基氧基)吡啶-2(1H)-酮提供标题化合物: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.89 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.39 (dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J=7.5, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.88 (d, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.25 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H)。[M+H] $^+$ =411.49。

[1033] 方案57



[1035] 通用程序4

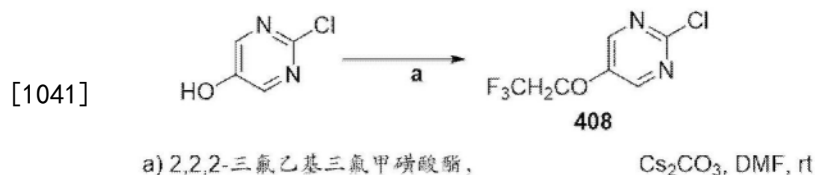
[1036] 6'-氯-4-甲氧基-3,3'-联吡啶(404)

[1037] 在 N_2 气氛下,将(6-氯吡啶-3-基)硼酸(1.0g, 6.4mmol, 1当量)、3-溴-4-甲氧基吡啶(1.2g, 6.4mmol, 1当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (468mg, 0.64mmol, 0.1当量)和 Na_2CO_3 (1.3g, 12.8mmol, 2当量)在二噁烷(8mL)和水(2mL)中的混合物在 105°C 下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并用水(10mL)淬灭。将混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚:EtOAc=5:1洗脱,以提供呈棕色固体的化合物404(200mg, 14%)。

[1038] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号
	405
	406
	407

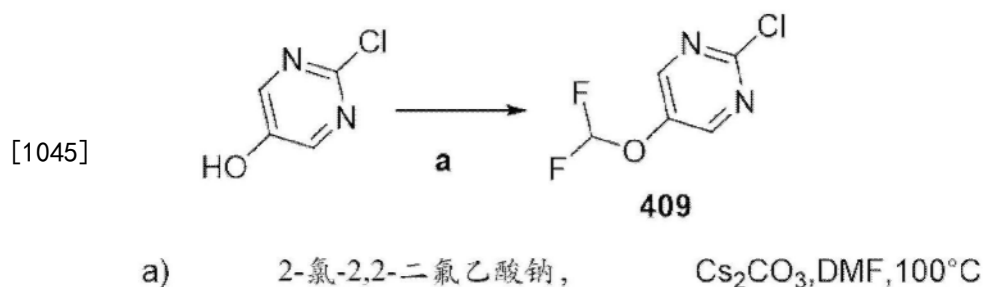
[1040] 方案58



[1042] 2-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶 (408)

[1043] 向2-氯吡啶-5-醇 (0.5g, 3.8mmol, 1.0当量) 和 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6mmol, 1.2当量) 在DMF (20mL) 中的溶液添加2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (0.97g, 4.2mmol, 1.1当量)。将所得悬浮液在室温下搅拌16h, 然后在EtOAc (30mL) 与水 (80mL) 之间分配。用EtOAc (20mL x 3) 萃取分离的水层。将合并的有机层用盐水 (20 mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以提供408 (0.74g), 将其直接用于下一步骤。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213$ 。

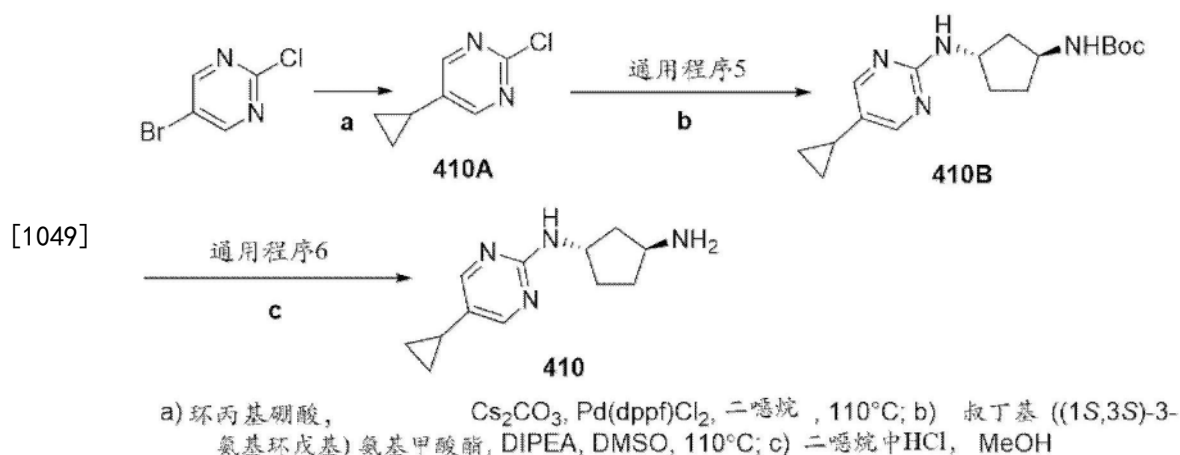
[1044] 方案59



[1046] 2-氯-5-(二氟甲氧基)吡啶 (409)

[1047] 将2-氯吡啶-5-醇 (101.6g, 0.76mol, 1.0当量) 在DMF (2000mL) 中的溶液填充 Cs_2CO_3 (300g, 0.92mol, 1.2当量), 并且然后在室温下搅拌1.5h。添加2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (340g, 2.3mol, 3.0当量), 并将反应混合物在100°C下搅拌3.5h。将反应混合物倒入水 (5L) 中, 并用EA (3x1L) 萃取。将合并的有机相经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE:EA=10:1), 以提供 409 (70g)。

[1048] 方案60



[1050] 2-氯-5-环丙基嘧啶 (410A)

[1051] 向5-溴-2-氯嘧啶 (100g, 518mmol, 1.0当量)、环丙基硼酸 (53 g, 616mmol, 1.2当量) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10g, 13.7mmol, 0.03当量) 在二噁烷 (1.5L) 中的溶液添加 Cs_2CO_3 (250g, 769mmol, 1.5当量), 并在 N_2 下在 110°C 下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并过滤。在减压下浓缩滤液, 将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (用己烷: 乙酸乙酯 = 15:1 洗脱), 以提供呈黄色固体的410A (55g)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 155$ 。

[1052] 通用程序5

[1053] 叔丁基 ((1S,3S)-3-((5-环丙基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸酯 (410B)

[1054] 在 N_2 下, 将410A (40g, 260mmol, 1当量)、叔丁基 ((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸酯 (55g, 275mmol, 1.05当量) 和 DIPEA (105 g, 814mmol, 3.13当量) 在 DMSO (400mL) 中的混合物在 110°C 下搅拌12h。然后将混合物冷却至室温并用水 (1000mL) 稀释。将所得混合物用 EtOAc (100mL x 3) 萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (用己烷: 乙酸乙酯 = 5:1 至 4:1 洗脱), 以提供呈淡色固体的化合物 410B (55g)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319$ 。

[1055] 通用程序6

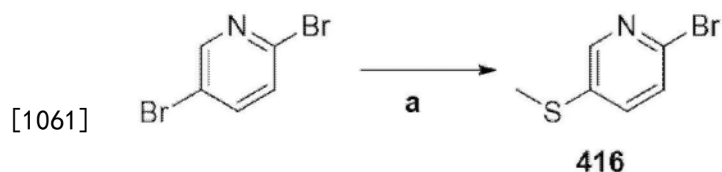
[1056] (1S,3S)-N¹-(5-环丙基嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺 (410C)

[1057] 向410B (44g, 13.8mmol, 1.0当量) 在 MeOH (250mL) 中的溶液逐滴添加 HCl (二噁烷中 4M, 250mL), 并将所得溶液在室温下搅拌2.5h。在反应完成后, 将混合物在真空下浓缩至干燥。将残余物重溶解于 MeOH (500mL) 中并添加离子交换树脂 (Ambersep® 900 OH⁻形式) 以将 pH 调整至约8。滤出混合物, 浓缩滤液, 以提供呈黄色油的410C (44.5)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219$ 。

[1058] 使用上述程序, 合成以下实例:

结构	实例编号
	411
	412
	413
	414
	415
	415A

[1059] 方案61

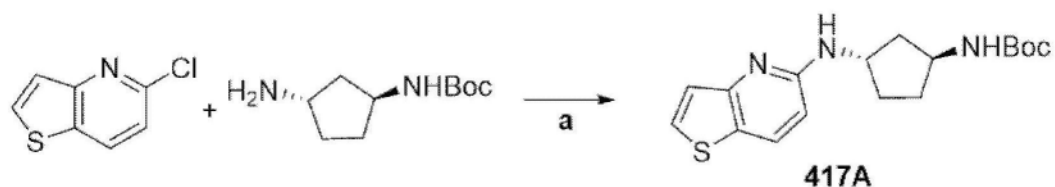


a) 1,2-二甲基二硫烷, n-BuLi, THF, -78°

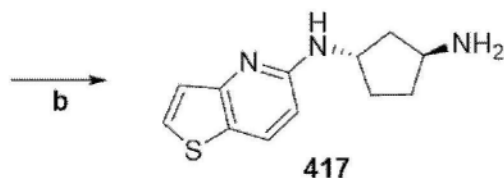
[1062] 2-溴-5-(甲硫基)吡啶 (416)

[1063] 在N₂下,将2,5-二溴吡啶(1g,4.22mmol,1当量)在THF(20 mL)中的溶液冷却至-78℃。然后在-78℃下逐滴添加n-BuLi(2.5M, 1.77mL,4.43mmol,1.05当量)。将反应混合物搅拌20分钟,随后缓慢添加1,2-二甲基二硫烷(0.411mL,4.64mmol,1.1当量)。将反应混合物再搅拌1小时,之后通过饱和NH₄Cl淬灭。将反应混合物用EA(100mL)和水(100mL)萃取,然后用盐水洗涤。将有机相经无水Na₂SO₄干燥。过滤混合物并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1),以给出416(86.8mg):ESI[M+H]⁺=204.1¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.25(t, J=6.2Hz, 1H), 7.41(ddd, J=8.9, 8.3, 1.6Hz, 2H), 2.58-2.40(m, 3H)。

[1064] 方案62



[1065]



a) 通用程序2;

b) 通用程序6

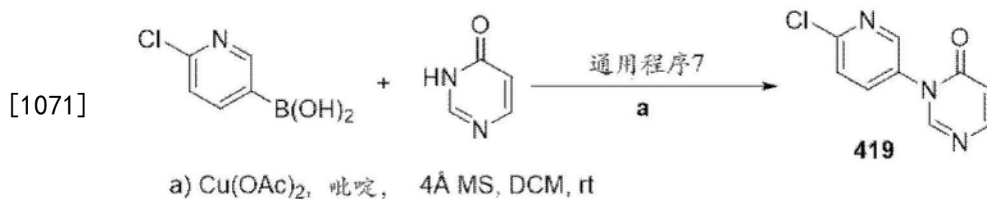
[1066] (1S,3S)-N1-(噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)环戊烷-1,3-二胺(417)

[1067] 类似于通用方法2和通用方法6中描述的方法,由起始材料5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶合成标题化合物。

[1068] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	$^1\text{H NMR}$	LC-MS (M+H) $^+$
[1069]	418		224.3

[1070] 方案63



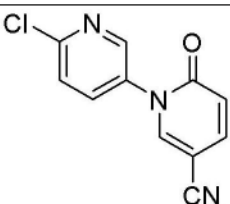
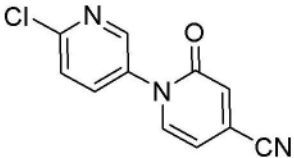
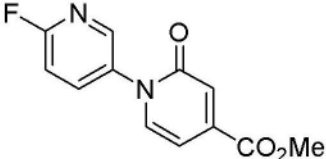
[1072] 通用程序7

[1073] 3-(6-氯吡啶-3-基)嘧啶-4(3H)-酮(419)

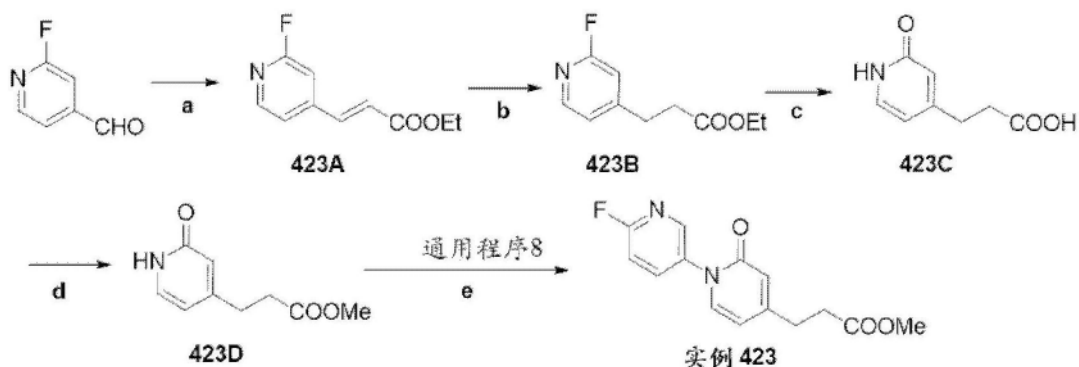
[1074] 将嘧啶-4(3H)-酮(1.5g, 15.61mmol, 1.0当量)、(6-氯吡啶-3-基)硼酸(2.9g, 18.73mmol, 1.2当量)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (7.9g, 43.71mmol, 2.8当量)、吡啶(2.5mL, 31.22mmol, 2.0当量)和4Å分子筛(8g)在DCM(60mL)中的溶液在室温下搅拌48h。将混合物通过硅藻土过滤,浓缩滤液并通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:1:1),以获得呈黄色固体的实例419(170mg, 5.3%产率)。

[1075] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.43(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.15(s, 1H), 7.97(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.80(dd, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.59(dd, $J=6.8, 0.8\text{Hz}$, 1H); MS (ESI+) m/z 208.0 (M+H) $^+$

[1076] 使用方案63中描述的程序,制备以下实例:

结构	实例编号
	420
	421
	422

[1078] 方案64



a) 乙基 2-(乙氧基(丙氧基)磷酰基) 乙酸酯 NaH, THF, 0°C-rt; b) H₂, 10% Pd/C, EtOH; c) HCl, 100°C;
d) MeOH, H₂SO₄, 回流;
e) 2-氟-5-碘吡啶, Cul, N,N'-二甲基-1,2-环己二胺, K₂CO₃, 二噁烷, 110°C

[1080] 乙基 (E)-3-(2-氟吡啶-4-基) 丙烯酸酯 (423A)

[1081] 在N₂气氛下,在0°C下向60%NaH (1.54g, 38.4mmol, 1.2当量) 在THF (15mL) 中的悬浮液逐滴添加乙基2-(乙氧基(丙氧基)磷酰基) 乙酸酯 (8.6g, 38.4mmol, 1.2当量) 在THF中的溶液。将混合物在0°C下搅拌25min,随后添加2-氟异烟醛 (4.0g, 32.0mmol, 1.0当量) 在DMF (15mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌 16h,然后在0°C下通过饱和水性NH₄Cl淬灭。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化 (PE至PE:EA=1:15),以给出呈白色固体的423A (3.0g, 50%产率)。LCMS:m/z 196[M+H]⁺,rt 2.890min。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.00 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.60 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[1082] 乙基3-(2-氟吡啶-4-基) 丙酸酯 (423B)

[1083] 向423A (3.0g, 20.5mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液添加10% Pd/C (400mg)。将反应体系用H₂吹扫,将混合物在H₂气氛下搅拌过夜。滤出Pd/C并在真空下浓缩滤液,以给出423B (2.3g, 产率 76.7%),将其直接使用:LCMS:m/z 198.1[M+H]⁺,rt 2.801min。¹H-NMR

(400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.13 (p, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.66 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.24 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1084] 3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸 (423C)

[1085] 向含423B (1.53g, 7.77mmol) 的100mL烧瓶添加浓HCl (5mL)。将混合物加热至100℃持续16h。然后将混合物冷却至室温,并且添加2mL水。逐份添加固体 NaHCO_3 以调整pH至6。将混合物用 CHCl_3 中的30% i-PrOH萃取,将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(MeOH/DCM),以给出423C (1.6g, 产率 91%),将其直接用于下一步骤。LCMS: m/z 167.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dt, $J=5.3$, 1.7Hz, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 3.01 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.73 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)。

[1086] 甲基3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸酯 (423D)

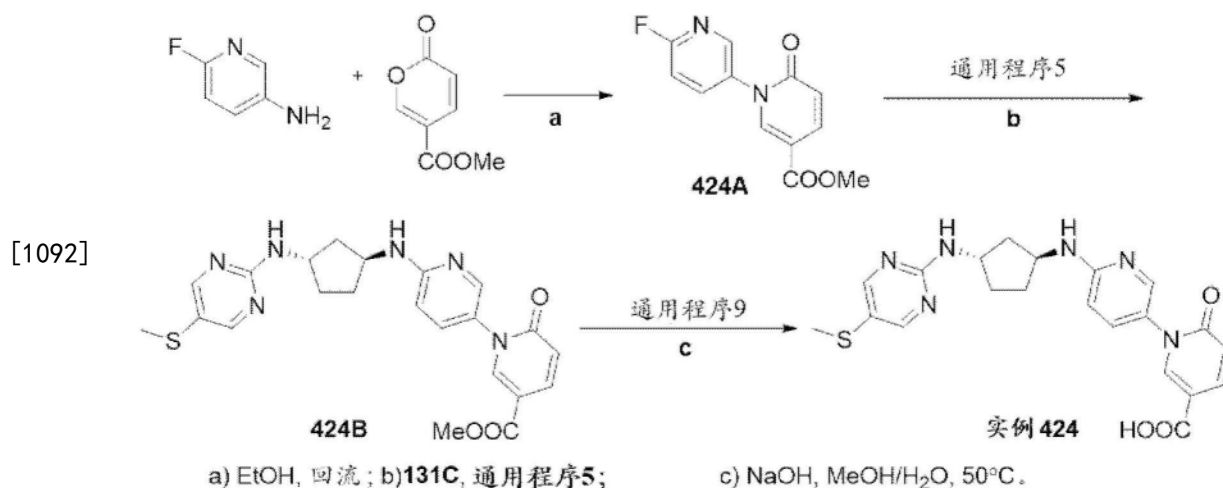
[1087] 向含粗423C (1.6g) 在MeOH (28mL) 中的溶液的100mL烧瓶中添加98% H_2SO_4 (0.15mL)。将反应加热至90℃持续16h,并且然后冷却至室温。将饱和水性NaCl添加至以上混合物中,将其用 CHCl_3 中的30% i-PrOH萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(MeOH:DCM=1:15),以给出产物423D (702mg, 产率55%)。LCMS: m/z 182.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1088] 通用程序8

[1089] 甲基3-(6'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-基)丙酸酯 (423)

[1090] 向密封管中添加423D (100.0mg, 0.55mmol, 1.0当量)、2-氟-5-碘吡啶 (147mg, 0.66mmol, 1.2当量)、CuI (21.0mg, 0.10mmol, 0.2当量)、N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺 (15.5mg, 0.10mmol, 0.2当量) 和 K_2CO_3 (151.0mg, 1.10mmol, 2.0当量)。添加二噁烷 (3 mL), 将所得混合物用 N_2 吹扫,并在110℃下搅拌16h。然后将混合物用二氯甲烷稀释并且过滤。将滤液用水洗涤并分离。将水相用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以给出423 (42mg, 产率27.6%)。LCMS: m/z 278.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1091] 方案65



[1093] 甲基6'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-5-甲酸酯 (424A)

[1094] 将6-氟吡啶-3-胺 (1.1g, 10mmol, 1.0当量) 和甲基2-氧代-2H-吡喃-5-甲酸酯 (1.5g, 10mmol, 1.0当量) 在EtOH (10mL) 中的混合物在回流下搅拌过夜,并且然后冷却至室温。通过过滤收集所得沉淀物并通过硅胶色谱法纯化,用石油醚:EtOAc=2:1洗脱,以提供

呈灰白色固体的化合物424A(440mg,18%)。

[1095] 甲基6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-5-甲酸酯(424B)

[1096] 类似于上文中描述的方法,由起始材料131C和424A提供424B。

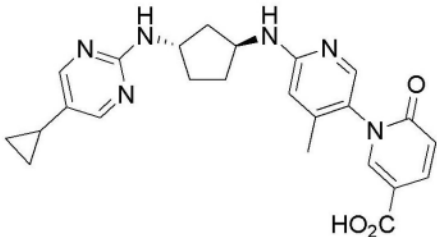
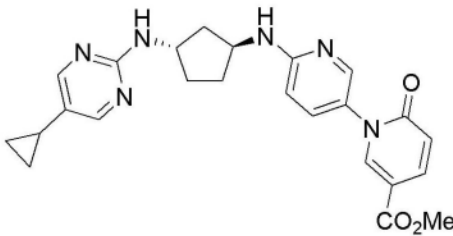
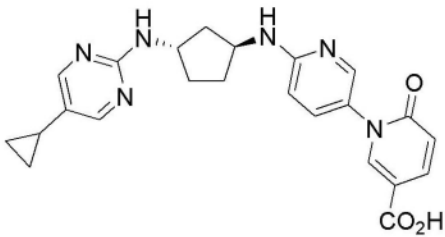
[1097] 通用程序9

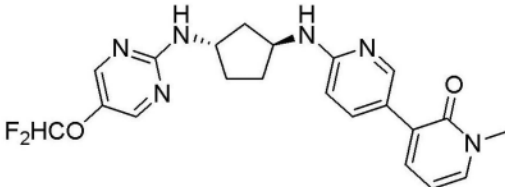
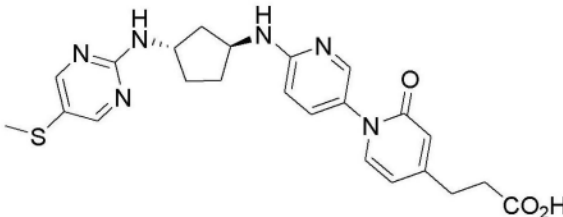
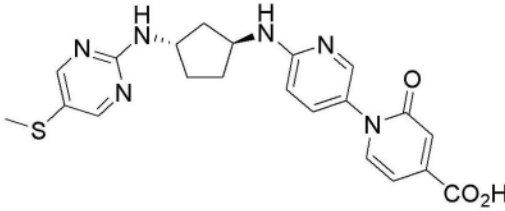
[1098] 6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-5-甲酸(实例424)

[1099] 向化合物424B(100mg,0.22mmol,1.0当量)在MeOH:H₂O= 5:1(10mL)中的溶液添加NaOH(35mg,0.88mmol,4.0当量)。将混合物在50℃下搅拌3h,并且然后在冷却至室温之后酸化至pH= 5-6。将所得混合物浓缩并重溶解于THF(50mL)中。滤出固体,并且将滤液浓缩并用EA:MeOH=5:1研磨,以提供呈浅黄色固体的实例 424(90mg,93%):¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ:8.35(s,2H),8.25s,1H),8.101H),7.87(d,J=9.2Hz,1H),7.56(s,1H),6.87(s,1H),6.51(d,J=9.2Hz,1H),4.36-4.33(m,2H),2.35(s,3H),2.22-2.10(m,2H),2.01-1.93(m,2H),1.57-1.55(m,2H)。

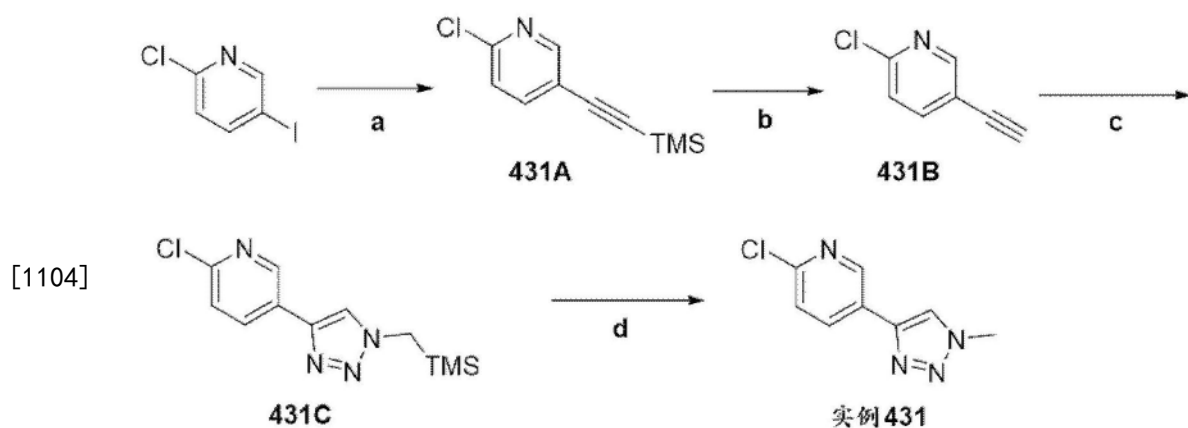
[1100] 使用上述程序,合成以下实例:

[1101]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	425	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 2.50 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 5H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.78 - 0.65 (m, 2H)。	447.5
	426	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.87 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 0.99-0.97 (m, 2H), 0.69 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H)。	
	427	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37-8.36 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.10-8.06 (m, 2H), 8.04-8.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.46-4.42 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H),	433.4

		2.39-2.31 (m, 2H), 2.15-2.11 (t, $J = 16.4$ Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 3H), 0.98-0.94 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。	
	428	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 8.49-8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24-8.19 (m, 3H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.09-7.07 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.88-6.47 (m, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.66-3.64 (d, $J = 9.6$ Hz 3H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 2H)。	429
[1102] 	429	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J =$ 7.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.87 (q, J $= 7.1$ Hz, 3H), 2.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 3H), 2.08 (dt, $J = 14.2,$ 7.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.71 (m, 2H)。	467
	430	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 8.378 (s, 2H), 8.12(s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.72 (d, J $= 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10-7.08 (d, $J =$ 9.6 Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.38-2.33 (m, 5H), 2.16-2.14 (d, J $= 7.2$ Hz, 2H), 1.76-1.75 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H)。	439

[1103] 方案66



[1105] 2-氯-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶 (431A)

[1106] 向2-氯-5-碘吡啶 (5g, 20.88mmol, 1.0当量) 在三乙胺 (35mL) 中的脱气溶液添加乙炔基三甲基硅烷 (3.2mL, 22.97mmol, 1.1当量)、 CuI (397.7mg, 2.09mmol, 0.1当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1.5g, 2.09mmol, 0.1当量)。在氮气下, 将反应混合物在室温下搅拌16h。添加水 (150 mL), 并将体系用 Et_2O (100mLx2) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且然后在减压下浓缩。将所得粗品431A (6.2g, 黑色固体) 不经进一步纯化即用于下一步骤。MS (ESI+) m/z 209.9 (M+H)⁺

[1107] 2-氯-5-乙炔基吡啶 (431B)

[1108] 将431A (粗品, 20.88mmol, 1.0当量) 和 K_2CO_3 (2.9g, 20.88 mmol, 1.0当量) 在甲醇 (50mL) 中的溶液在室温下搅拌2h。在减压下除去溶剂后, 添加DCM (150mL), 过滤混合物。浓缩滤液并通过快速柱纯化 (石油醚: EtOAc = 10:1), 以提供呈黄色固体的化合物432B (1.0g, 在两个步骤中34.8%产率)。MS (ESI+) m/z 138.1 (M+H)⁺; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.55 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.56 (s, 1H)。

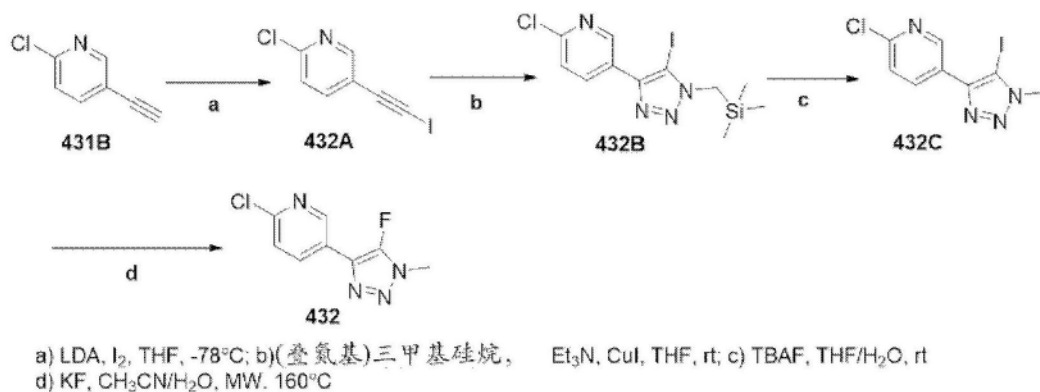
[1109] 2-氯-5-(1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (431C)

[1110] 将431B (345mg, 2.54mmol, 1.0当量)、(叠氮基甲基)三甲基硅烷 (327mg, 2.54mmol, 1.0当量)、 CuI (48mg, 0.25mmol, 0.1当量)、 NEt_3 (513mg, 5.08mmol, 2.0当量) 在THF (10mL) 中的溶液在室温下搅拌16h。然后将反应混合物浓缩, 以提供431C (673 mg), 将其不经进一步纯化即使用。

[1111] 2-氯-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (431)

[1112] 向431C在THF (10mL) 中的溶液添加TBAF (0.80g, 3.0mmol, 1.2当量), 并将所得溶液在室温下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物, 将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化 ($\text{PE}:\text{EA}$ = 1:1), 以提供431 (150 mg)。

[1113] 方案67



[1115] 2-氯-5-(碘乙炔基)吡啶 (432A)

[1116] 在氮气下,在-78°C下将LDA(4.4mL,8.73mmol,1.2当量)逐滴添加至431B(1.0g,7.27mmol,1.0当量)在THF(15mL)中的溶液中。将混合物在-78°C下搅拌0.5小时,然后逐滴添加碘(2.0g,8.00mmol,1.1当量)在THF(10mL)中的溶液。将所得溶液缓慢温热至室温并再搅拌5h,然后通过添加饱和氯化铵溶液(25mL)淬灭。将有机层分离并将水层用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层用Na₂S₂O₃(25mLx2)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:20:1),以提供呈黄色固体的432A(1.56g,82.1%产率)。MS(ESI+)m/z 263.9 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:8.51(d,J=2.0Hz,1H),7.94(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),7.55(d,J=8.3Hz,1H)。

[1117] 2-氯-5-(5-碘-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (432B)

[1118] 在氮气下,将CuI(108.4mg,5.69mmol,1.0当量)和Et₃N(1.6 mL,11.39mmol,2.0当量)在THF(60mL)中在室温下搅拌1小时。向上述催化剂溶液按单份添加432A(1.5g,5.69mmol,1.0当量)和(叠氮基)三甲基硅烷(735.8mg,5.69mmol,1.0当量)在THF(20 mL)中的溶液。然后将混合物在室温下搅拌16h。通过添加10%氯化铵溶液(15mL)淬灭反应并浓缩。将残余物用水(30mL)和EtOAc(8mL)洗涤,以提供呈黄色固体的432B(1.6g,72.7%产率),将其直接用于下一步骤。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:8.74(d,J=2.3 Hz,1H),8.14(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),3.80(s,2H),0.00(s,9H)。MS(ESI+)m/z 393.0 (M+H)⁺

[1119] 2-氯-5-(5-碘-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (432C)

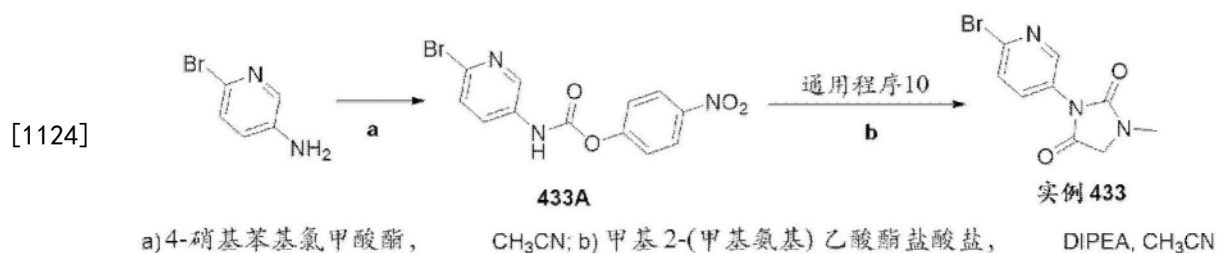
[1120] 在0°C下向432B(1.6g,4.07mmol,1.0当量)在THF(70mL)中的溶液添加水(0.15mL,8.15mmol,2.0当量),随后逐滴添加 TBAF(4.9mL,4.89mmol,1.2当量)。将所得反应混合物在0°C下搅拌15min并倒入水(100mL)中,用DCM(300mL)萃取。将分离的有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:DCM:2:1:1),以获得呈黄色固体的432B(810mg,62.3%产率)。MS(ESI+)m/z 320.9 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:8.91(d,J=2.1Hz,1H),8.32(dd,J=8.4,2.5Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),4.13(s,3H)。

[1121] 2-氯-5-(5-氟-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶 (432)

[1122] 使406B(800mg,2.50mmol,1.0当量)和KF(1.5g,25.00mmol,10.0当量)在乙腈/水(14mL,1:1)中的悬浮液在微波反应器中在160°C下反应20min。在减压下蒸发后,将残余物用DCM(300mL)溶解并过滤。浓缩滤液并通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:DCM:2:1:1),以提

供呈黄色固体的实例432 (220mg, 41.4%产率)。MS (ESI+) m/z 213.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

[1123] 方案68



[1125] 4-硝基苯基 (6-溴吡啶-3-基) 氨基甲酸酯 (433A)

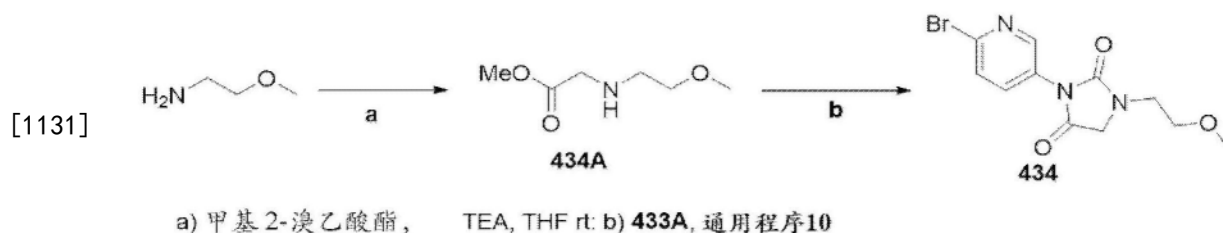
[1126] 向6-溴吡啶-3-胺 (600mg, 3.47mmol, 1.0当量) 在乙腈 (20mL) 中的溶液逐滴添加 4-硝基苯基氯甲酸酯 (768.9mg, 3.81mmol, 在4mL 乙腈中, 1.1当量), 并维持体系温度低于 40℃。在添加后, 将混合物在室温下继续搅拌30min并观察到黄色沉淀物。过滤沉淀物并用乙腈 (2mL) 洗涤, 以提供呈黄色固体的433A (1.1g, 约50%纯度), 将其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1127] 通用程序10

[1128] 3- (6-溴吡啶-3-基) -1-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (实例433)

[1129] 将甲基 2-(甲基氨基) 乙酸酯盐酸盐 (454.1mg, 3.25mmol, 1.0 当量) 和DIPEA (1.7mL, 9.76mmol, 3.0当量) 在乙腈 (15mL) 中的溶液在室温下搅拌15min。添加433A (1.1g, 3.25mmol, 1.0 当量), 并将所得体系继续在室温下搅拌10min。浓缩混合物, 并将残余物通过快速柱纯化 (石油醚:EtOAc:1:1), 以提供呈黄色油的化合物实例433 (510mg, 两个步骤 54.6%产率)。MS (ESI+) m/z 270.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.48-8.52 (m, 1H), 7.82- 7.89 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.00 (s, 3H)。

[1130] 方案69



[1132] 甲基 (2-甲氧基乙基) 甘氨酸酯 (434A)

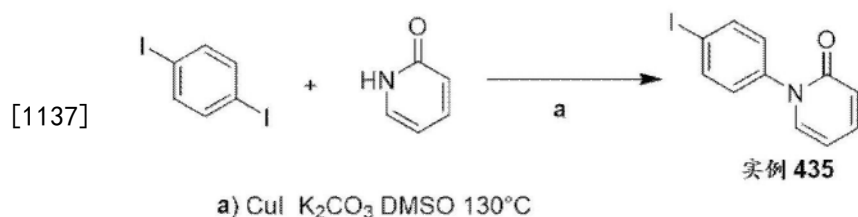
[1133] 向2-甲氧基乙-1-胺 (2.9mL, 33.36mmol, 1.0当量) 在THF (40 mL) 中的溶液逐滴添加 Et₃N (9.3mL, 66.90mmol, 2.0当量), 随后添加甲基 2-溴乙酸酯 (2.8mL, 29.58mmol, 0.9当量)。将反应混合物在室温下搅拌19h。将反应混合物用EA稀释, 然后用水和盐水洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (DCM: MeOH=20:1), 以提供呈无色液体的434A (830mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ3.62 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.65 (t, J=5.6Hz, 2H)。

[1134] 3- (6-溴吡啶-3-基) -1- (2-甲氧基乙基) 咪唑烷-2,4-二酮 (实例434)

[1135] 类似于上文中描述的方法, 由起始材料434A和433A提供呈黄色固体的实例434: ¹H

NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。ESI (M+H)⁺ = 314.3。

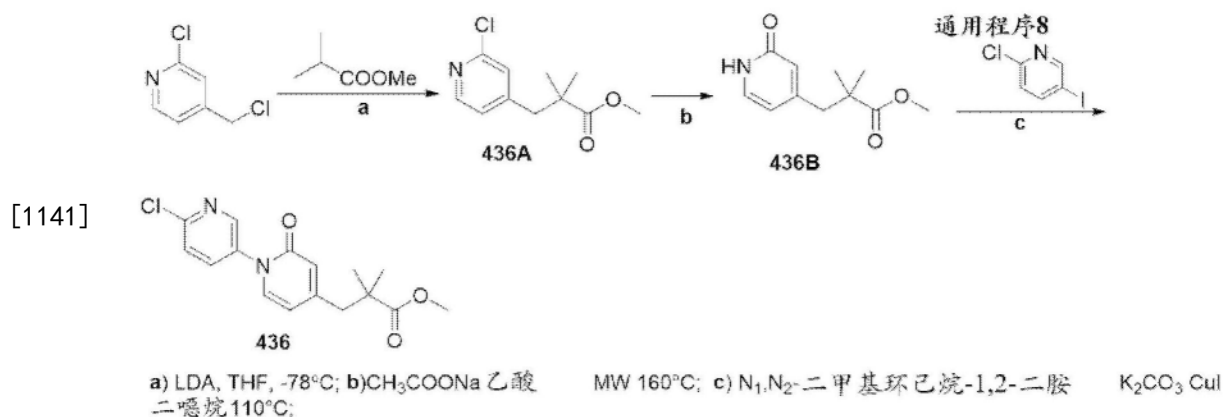
[1136] 方案70



[1138] 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (435)

[1139] 在N₂下,将1,4-二碘苯(1.0g, 3.0mmol, 1.0当量)、吡啶-2(1H)-酮(288mg, 3mmol, 1.0当量)、CuI(58mg, 0.3mmol, 0.1当量)和K₂CO₃(828mg, 6mmol, 2.0当量)在DMSO(10mL)中的溶液在130°C下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(30mL)稀释。将有机混合物依次用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE:EA=10:1 至EA),以提供200mg的呈白色固体的实例435。ESI (M+H)⁺ = 298.09

[1140] 方案71



[1142] 甲基3-(2-氯吡啶-4-基)-2,2-二甲基丙酸酯 (436A)

[1143] 在N₂气氛下,在-78°C下经15min将异丁酸甲酯(3.3g, 32.0 mmol, 2.08当量)在THF(25mL)中的溶液逐滴添加至LDA(17mL, 34.0mmol, 2.2当量)在THF(50mL)中的溶液中。将所得混合物在-78°C下搅拌45分钟,并且然后经5分钟用2-氯-4-(氯甲基)吡啶(2.5g, 15.4mmol, 1.0当量)在THF(6mL)中的溶液处理。除去冷却浴,将反应混合物在室温下搅拌18h。将1.0N水性盐酸逐滴添加至上述溶液(50mL)中以淬灭反应。将有机相分离,将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,以提供呈黄色油的化合物436A(3.2g):LCMS:m/z 228.0。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.21 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.98 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。

[1144] 甲基2,2-二甲基-3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)丙酸酯 (436B)

[1145] 在160°C下将436A(1.2g, 5.3mmol, 1.0当量)、乙酸钠(868 mg, 10.6mmol, 2.0当量)在乙酸(5.3mL)中的溶液在微波反应器中加热1h。将混合物在真空下浓缩并且将残余物倒

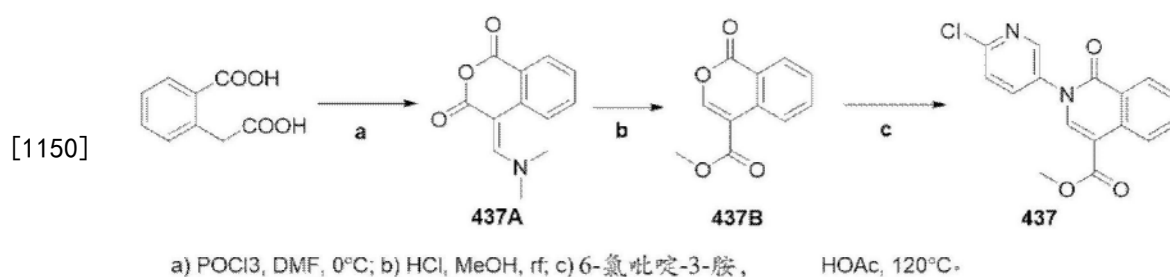
入水中。将水相用DCM中的15%异丙醇萃取两次。将合并的有机层用饱和水性 NaHCO_3 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(DCM:MeOH=20:1), 以提供呈白色固体的436B (330mg): ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210.24$ 。

[1146] 通用程序11

[1147] 甲基3-(6'-氯-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-基)-2,2-二甲基丙酸酯 (436C)

[1148] 在 N_2 下, 将436B (330mg, 1.58mmol, 1.0当量)、2-氯-5-碘吡啶 (567mg, 2.37mmol, 1.5当量)、 N_1, N_2 -二甲基环己烷-1,2-二胺 (44.8mg, 0.316mmol, 0.2当量)、CuI (60mg, 0.316mmol, 0.2当量) 和 K_3CO_3 (436mg, 3.16mmol, 2.0当量) 在二噁烷 (8mL) 中的悬浮液在 110°C 下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE:EtOAc=3:1至 PE:EtOAc=1:1), 以提供呈黄色油的436C (350mg): ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.77$ 。

[1149] 方案72



[1151] (E)-4-((二甲基氨基)亚甲基)异色烷-1,3-二酮 (437A)

[1152] 在 0°C 下伴随搅拌将磷酸氯 (10mL, 107mmol, 2.1当量) 添加至2-(羧基甲基)苯甲酸 (10g, 50mmol, 1.0当量) 在DMF (100mL) 中的溶液。将所得混合物再搅拌1h并且然后倒入冰水中。将形成的沉淀物通过过滤收集并用水洗涤, 以给出呈黄色固体的437A (10g)。

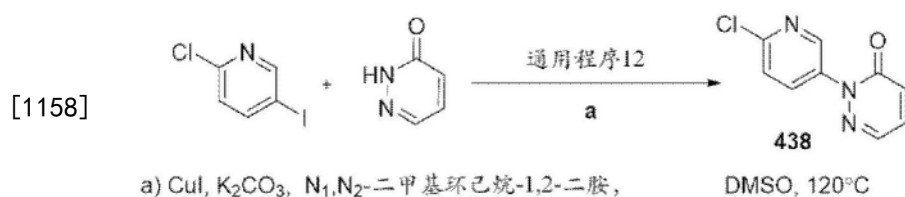
[1153] 甲基1-氧代-1H-异色烯-4-甲酸酯 (437B)

[1154] 在室温下使无水氯化氢气体通过437A (6.2g, 0.03mmol, 1.0 当量) 在甲醇 (180mL) 中的搅拌溶液持续2h。将溶液在回流下加热2h并且然后在减压下浓缩。将残余物用水稀释, 然后用DCM (20 mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA=3:1), 以提供437B (1.9g)。

[1155] 甲基2-(6-氯吡啶-3-基)-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-甲酸酯 (实例437)

[1156] 将437B (0.83g, 0.41mmol, 1.0当量) 和6-氯吡啶-3-胺 (0.53g, 0.41mmol, 1.0当量) 在AcOH (15mL) 中的溶液加热至 120°C 并搅拌2h。将体系冷却至室温并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA=10:1), 以提供实例437 (400mg)。

[1157] 方案73

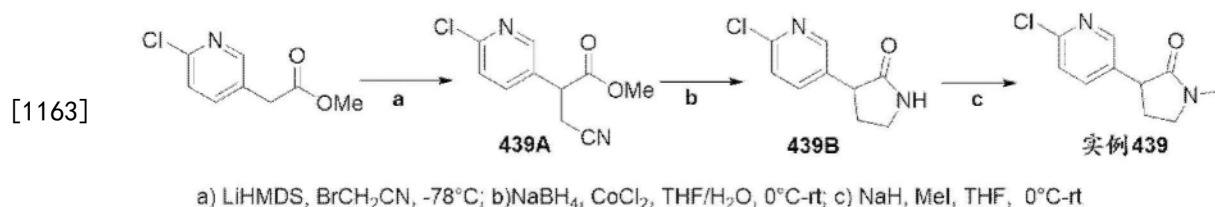


[1159] 通用程序12

[1160] 2-(6-氯吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)-酮 (438)

[1161] 在 N_2 气氛下,将2-氯-5-碘吡啶(5.95g,25mmol,1.0当量)、吡嗪-3(2H)-酮(2.52g,26.3mmol,1.05当量)、CuI(475mg,2.5mmol,0.1当量)、反式-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(534mg,3.76mmol,0.15当量)和 K_2CO_3 (6.9g,50mmol,2.0当量)在DMSO(25mL)中的混合物在120℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液用水稀释,然后用EA(200mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。将所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用PE:EA=5:1-1:1洗脱,以提供呈白色固体的438(3.6g,69%)。

[1162] 方案74



[1164] 甲基2-(6-氯吡啶-3-基)-3-氰基丙酸酯(439A)

[1165] 向甲基2-(6-氯吡啶-3-基)乙酸酯(3.0g,16.2mmol,1.0当量)在THF(30mL)中的冷($-78^\circ C$)溶液逐滴添加LiHMDS(24.24mL,24.24mmol,1.5当量)。将反应混合物在 $-78^\circ C$ 下搅拌2h。在 $-78^\circ C$ 下逐滴添加2-溴乙腈(1.7mL,24.24mmol,1.5当量)。将反应混合物在 $-78^\circ C$ 下再搅拌2h,之后将其用水淬灭。将反应混合物用EA萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE:EA=2:1),以提供呈黄色油的439A(1.46g)。ESI(M+H) $^+$ =225.3

[1166] 3-(6-氯吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(439B)

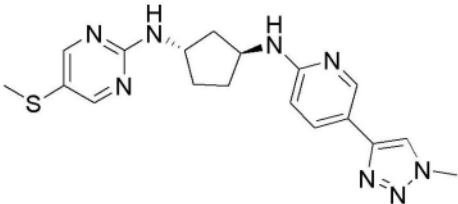
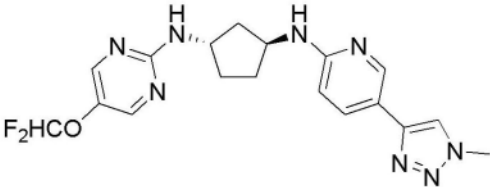
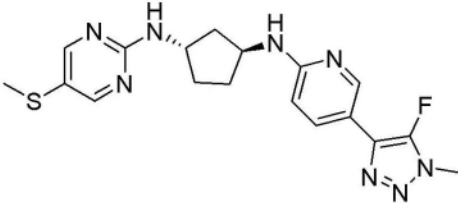
[1167] 在 N_2 下,在 $0^\circ C$ 下向439A(700mg,3.1mmol,1.0当量)和 $CoCl_2$ (370mg,1.56mmol,0.5当量)在THF/水(6mL/3mL)中的冷($0^\circ C$)溶液添加 $NaBH_4$ (590mg,15.6mmol,5.0当量)。将反应混合物搅拌2h,同时将温度温热至室温。然后将反应用饱和 NH_4Cl 淬灭并通过硅藻土过滤。将滤液用DCM萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE:EA=1:1),以提供呈白色固体的439B(360mg): ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.32(d,J=2.5Hz,1H),7.64(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),7.33(d,J=8.3Hz,1H),3.65(t,J=9.4Hz,1H),3.54-3.50(m,2H),2.66(ddd,J=13.5,9.4,4.9Hz,1H),2.32-2.15(m,1H)。ESI(M+H) $^+$ =197.2。

[1168] 3-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(实例439)

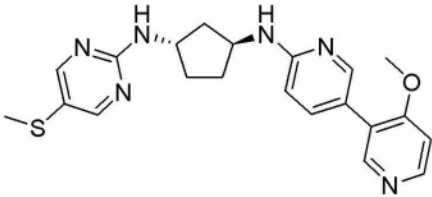
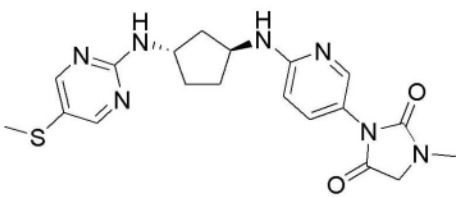
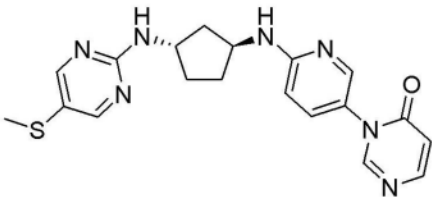
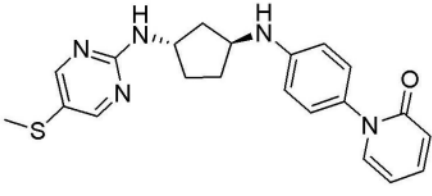
[1169] 向439B(210mg,1.1mmol,1.0当量)在THF(10mL)中的冷($0^\circ C$)溶液添加60%NaH(64mg,1.6mmol,1.5当量)。将反应混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌15分钟,之后逐滴添加THF(0.5mL)中的碘甲烷(0.053mL,0.8mmol,0.8当量)。将所得溶液继续在 $0^\circ C$ 下再搅拌2h,并用饱和 NH_4Cl 淬灭。将体系分配并分离,然后将水相用EA萃取三次。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE:EA=1:4),以提供呈棕色油的实例439(80mg)。ESI(M+H) $^+$ =211.2

[1170] 使用上述程序,合成以下实例:

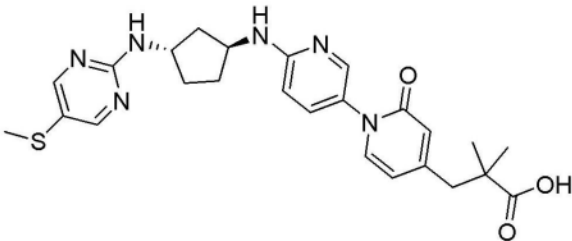
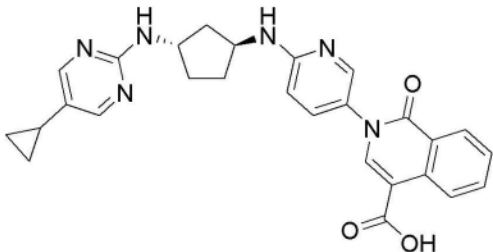
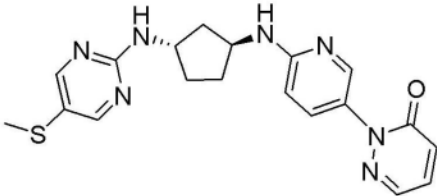
[1171]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	440	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)。	383
	441	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H)。	403.1
	442	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.37 (s, 2H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.51 (m, 1H), 4.19 - 4.32 (m, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 2.25 - 2.47 (m, 5H), 2.10 - 2.22 (m, 2H), 1.68 - 1.83 (m, 2H)	401

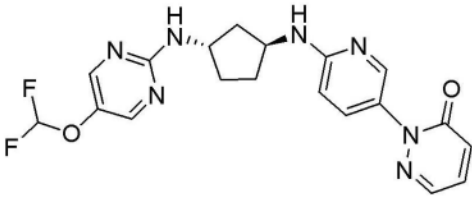
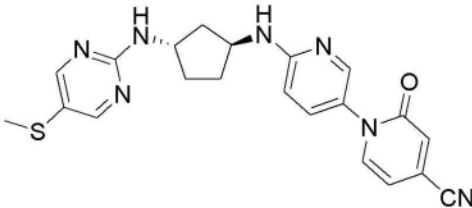
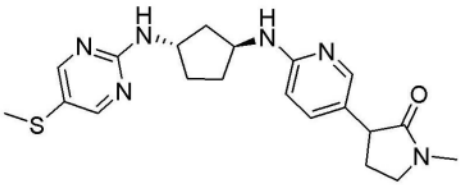
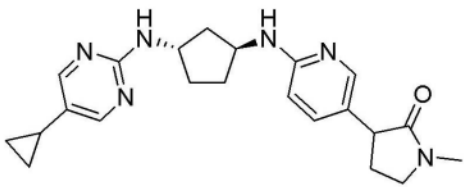
[1172]

	443	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.36-8.28 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H)。	409
	444	¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ: 8.32 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.45 (m, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 - 2.31 (m, 2H), 1.93 - 2.07 (m, 2H), 1.52 - 1.67 (m, 2H)	414
	445	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.33 - 8.47 (m, 3H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 2.27 - 2.47 (m, 5H), 2.06 - 2.22 (m, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 2H)	396
	446	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.32 (s, 2H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, <i>J</i> = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 2H)。	394.5

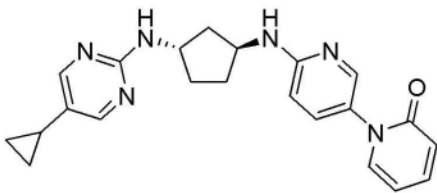
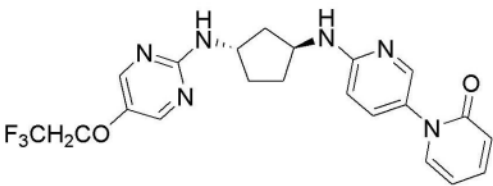
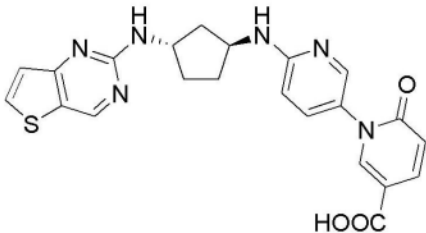
[1173]

	447	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。	495
	448	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 12.87 (s, 1H), 8.87-8.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.58-6.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.93-1.66 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H)。	483.3
	449	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42 - 8.31 (m, 3H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 4.47 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 2.50 - 2.24 (m, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.64 (m, 1H)。	395.5

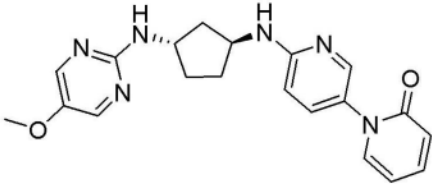
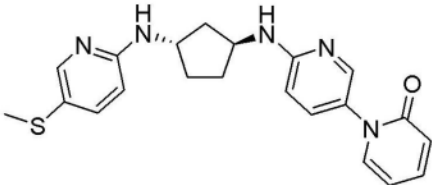
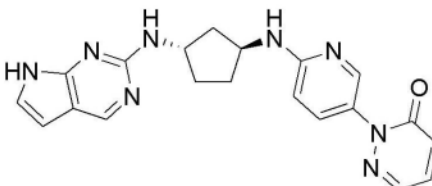
[1174]

	450	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16-8.14 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.87-6.50 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H)。	416.5
	451	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H)。	
	452	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.47 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 3.75 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 5H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 2H)。	399.3
	453	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.06 (s, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.58 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.53 -	

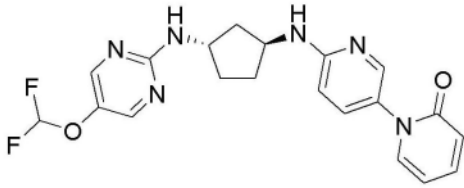
[1175]

		3.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H)。	
	454	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.07 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.46-6.45 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H), 0.61-0.59 (m, 2H)。	389.2
	455	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.14 (s, 2H), 7.93 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.46 (dt, <i>J</i> = 1.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.531 (q, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.36-4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H)。	447.1
	456	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.84 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 3H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.366 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 2.08-2.04 (m,	449.4

[1176]

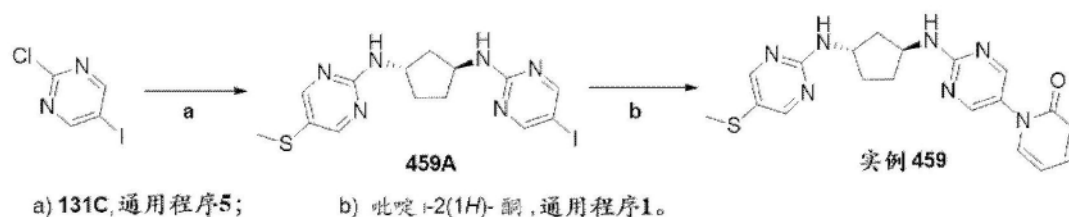
		2H), 1.69-1.61 (m, 2H)。	
	457	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (td, <i>J</i> = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 2H)。	379.4
	458	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 8.0, 5.0 Hz, 2H), 4.30 (dp, <i>J</i> = 25.7, 6.4 Hz, 2H), 2.32 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.99 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H)	394.4
	458A	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.26-4.25 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H)。	389

[1177]

	458B	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> = 73.6 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.48 - 6.44 (m, 2H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 2H)。	415.2
---	-------------	--	-------

[1178] 方案75

[1179]

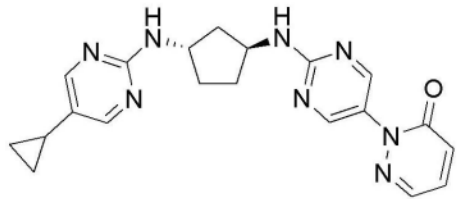


[1180] 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(实例459)

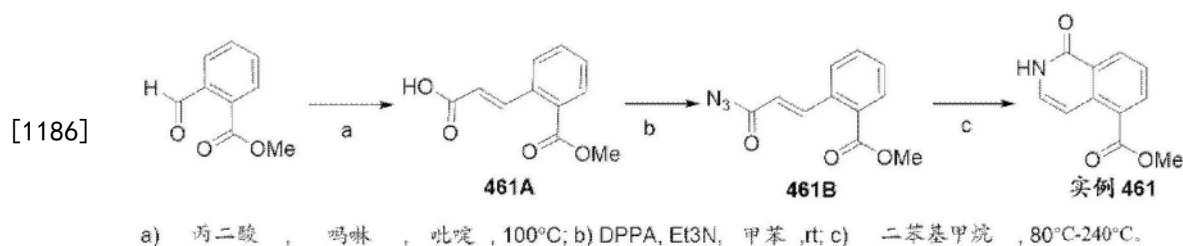
[1181] 类似于通用方法5和通用方法1中描述的方法,由起始材料2-氯-5-碘嘧啶提供标题化合物:¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.41-8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 8.34 (s, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 6.63-6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.40-2.39 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.08-2.05 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H)。

[1182] 使用上述程序,合成以下实例:

[1183]

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 2.26 (td, <i>J</i> = 10.3, 4.6 Hz, 2H), 2.01 (dt,	391.3
		J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 1.75 (td, <i>J</i> = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H)。	

[1185] 方案76



[1187] (E)-3-(2-(甲氧基羰基)苯基)丙烯酸 (461A)

[1188] 将甲基2-甲酰基苯甲酸酯 (2.5g, 15.23mmol, 1.0当量)、丙二酸 (1.8g, 17.67mmol, 和1.16当量)、吗啉 (0.15mL) 和吡啶 (4 mL) 的混合物在100°C下搅拌4h。在冷却至室温后, 将所得溶液倒入碎冰 (50g) 和35%水性HCl (25mL) 的混合物中。将沉淀物过滤, 用水 (25mL x 2) 洗涤。然后, 将白色固体从甲醇中重结晶, 以提供 461A (2.0g, 63.7% 产率): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 1H), 6.33 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

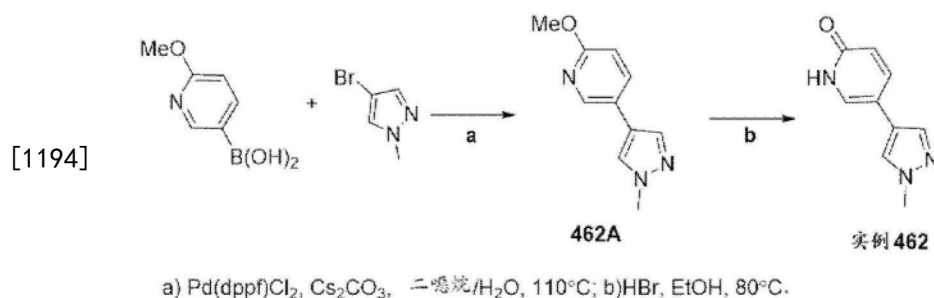
[1189] (E)-甲基2-(3-叠氮基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯甲酸酯 (461B)

[1190] 向461A (1.2g, 5.82mmol, 1.0当量) 和Et₃N (1.6mL, 11.64mmol, 2.0当量) 在甲苯 (15mL) 中的溶液逐滴添加DPPA (1.2mL, 5.53mmol, 0.95当量)。将混合物继续在室温下搅拌16h。浓缩溶液并通过快速柱纯化 (石油醚:EtOAc=10:1), 以提供呈白色固体的461B (1.0g, 74.6% 产率): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J=15.8Hz, 1H), 8.00 (dd, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 7.53-7.67 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 1H), 6.31 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[1191] 甲基1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-甲酸酯 (461)

[1192] 在氮气下, 将461B (500mg, 2.16mmol, 1.0当量) 在二苯基甲烷 (3mL) 中的溶液在80°C下搅拌1小时。然后将混合物继续在240°C下搅拌3h。在冷却至室温之后, 将混合物通过快速柱纯化 (石油醚:EtOAc:2:1), 以提供粗产物并进一步通过制备型HPLC纯化, 以提供呈白色固体的实例461 (30mg, 6.8% 产率): MS (ESI+) m/z 204.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (br. s., 1H), 8.46 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.27 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.24-7.46 (m, 2H), 3.90 (s, 3H)。

[1193] 方案77



[1195] 2-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶 (462A)

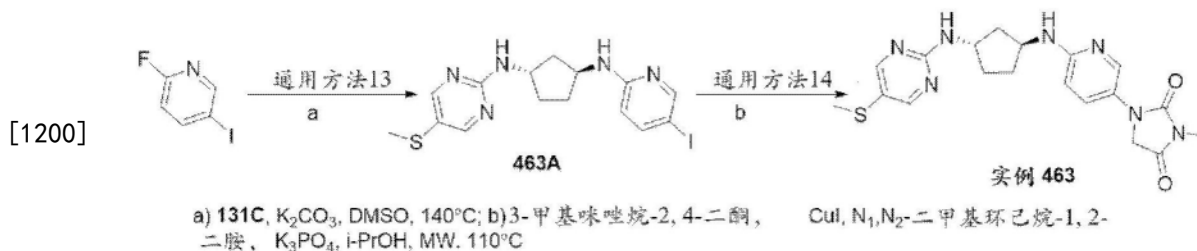
[1196] 在N₂下, 将 (6-甲氧基吡啶-3-基) 硼酸 (820mg, 5.4mmol, 1.0 当量)、4-溴-1-甲基-1H-吡唑 (1.04g, 6.4mmol, 1.2当量)、Pd (dppf) Cl₂ (392.3mg, 0.54mmol, 0.1当量) 和Cs₂CO₃ (3.5g, 10.8mmol, 2.0 当量) 在二噁烷/水 (40mL/10mL) 中的悬浮液在110°C下搅拌16h。将反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机相分离, 并用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (DCM:MeOH=20:1), 以提供呈黄色固体

的462A (662.4 mg): ESI (M+H)⁺=190.1。

[1197] 5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2(1H)-酮(实例462)

[1198] 向462A (200mg, 1.1mmol) 在EtOH (0.5mL) 中的溶液添加 HBr溶液 (H₂O中40%, 2.5mL)。将反应混合物在80℃下搅拌20h。将反应混合物冷却至室温, 并且通过逐滴添加水性NH₃碱化。在减压下蒸发溶剂, 并将粗残余物通过快速色谱法纯化 (DCM:MeOH: NH₄OH=10:1:0.1), 以提供呈灰色固体的实例462 (120mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.94 (dd, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.57 (dd, J=21.7, 9.3Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。ESI (M+H)⁺=176.1。

[1199] 方案78.



[1201] 通用方法13

[1202] (1S,3S)-N¹-(5-碘吡啶-2-基)-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺 (463A)

[1203] 在N₂下, 将131C (150mg, 0.669mmol, 1.0当量)、2-氟-5-碘吡啶 (178.9mg, 0.802mmol, 1.2当量) 和K₂CO₃ (277.2mg, 2.006 mmol, 3.0当量) 在DMSO (5mL) 中的悬浮液在140℃下搅拌16.5 h。将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减真空下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE:EA=1:1), 以给出463A (125.5mg)。ESI (M+H)⁺=428.1。

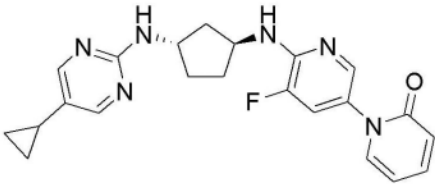
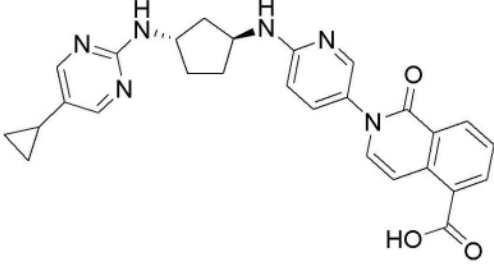
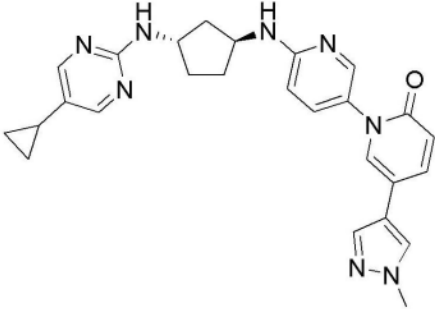
[1204] 通用方法14

[1205] 3-甲基-1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)咪唑烷-2,4-二酮 (463)

[1206] 将463A (65.5mg, 0.153mmol, 1.0当量)、3-甲基咪唑烷-2,4-二酮 (35.0mg, 0.307mmol, 2.0当量)、N₁,N₂-二甲基环己烷-1,2-二胺 (10.9mg, 0.077mmol, 0.5当量)、CuI (14.6mg, 0.077mmol, 0.5当量) 和K₃PO₄ (97.6mg, 0.460mmol, 3.0当量) 在i-PrOH (3mL) 中的悬浮液用N₂吹扫。将反应混合物在微波辐射下在110℃下搅拌4 h。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (DCM:MeOH=20:1), 以给出呈白色粉末的实例463 (20mg): ¹H NMR (400MHz, TFA-d₄) δ8.8 (brs, 2H), 8.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.25 (dd, J=9.8, 2.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.56-4.39 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H)。ESI (M+H)⁺=414.3。

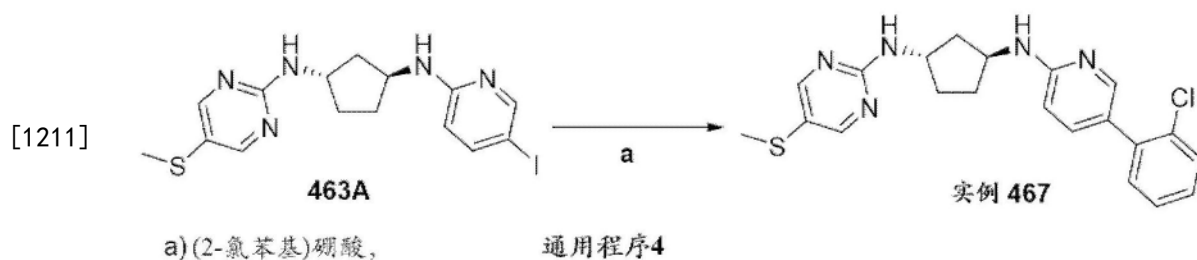
[1207] 使用上述程序, 合成以下实例:

[1208]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	464	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (td, <i>J</i> = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.58 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H)。	407.5
	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 13.34 (br. s., 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.99 - 8.11 (m, 3H), 7.46 - 7.70 (m, 4H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.48 (m, 2H), 2.06 - 2.25 (m, 2H), 1.84 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.42 - 1.60 (m, 2H), 0.78 - 0.92 (m, 2H), 0.54 - 0.68 (m, 2H)	483.3
	466	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.7	469.3
		Hz, 2H), 1.86 (tt, <i>J</i> = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.76 - 0.62 (m, 2H)。	

[1209]

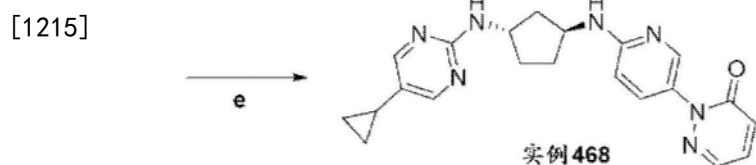
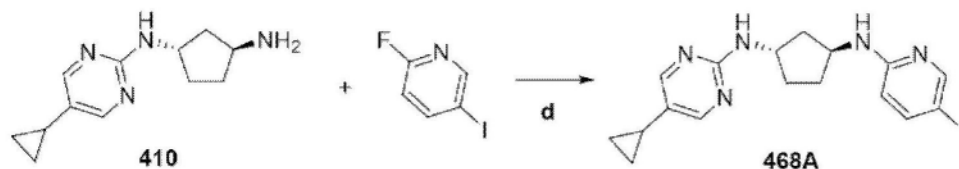
[1210] 方案79



[1212] (1S,3S)-N¹-(5-(2-氯苯基)吡啶-2-基)-N³-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(实例467)

[1213] 类似于通用方法4中描述的方法,由起始材料463A和(2-氯苯基)硼酸获得标题化合物: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.20(s, 1H), 8.53(brs, 1H), 8.45(s, 2H), 7.95(dd, $J=9.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 7.56-7.47(m, 1H), 7.36(dd, $J=5.9, 3.4\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.13(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 4.59(brs, 1H), 4.24(brs, 1H), 2.52-2.29(m, 5H), 2.20(ddt, $J=20.7, 13.8, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.99-1.86(m, 1H), 1.74(dt, $J=13.0, 6.6\text{Hz}$, 1H)。ESI(M+H) $^+$ =412.3。

[1214] 方案80



d) 通用程序6;

e) 吡嗪-3(2H)-酮, CuI , (1S,2S)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺, K_2CO_3 , DMSO, 135°C

[1216] (1S,3S)-N¹-(5-环丙基嘧啶-2-基)-N³-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(468A)

[1217] 类似于上文中描述的方法,由起始材料425C(44.5g, 208.7mmol, 1.0当量)提供呈淡色固体的425D(24.7g)。LCMS[M+H] $^+$ =422。

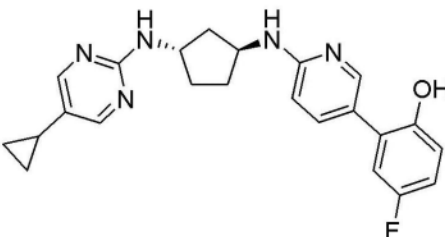
[1218] 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-环丙基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)吡嗪-3(2H)-酮(实例468)

[1219] 向468A(18.7g, 44.4mmol, 1.0当量)、吡嗪-3(2H)-酮(8.53g, 88.8mmol, 2.0当量)、(1S,2S)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(1.26g, 8.88mmol, 0.2当量)和CuI(0.85g, 4.44mmol, 0.1当量)在DMSO(150mL)中的溶液添加 K_2CO_3 (18.5g, 133.2mmol, 3.0当量),并将所得体系在 N_2 下在135°C下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并倒入水(1L)中,并用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤乙酸乙酯相并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(用DCM:MeOH=100:1至50:1洗脱),以提供呈淡黄色固体的实例468(25.3g): ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.07(s, 2H), 8.02(dd, $J=3.9, 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.60(dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.46(dd, $J=9.4,$

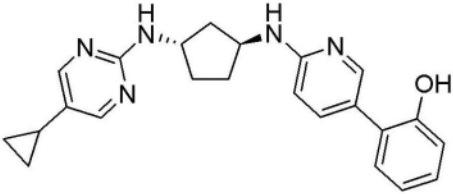
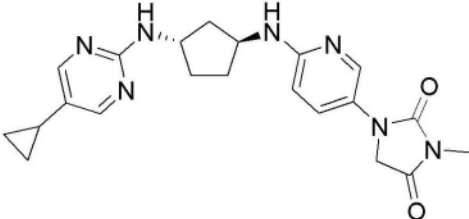
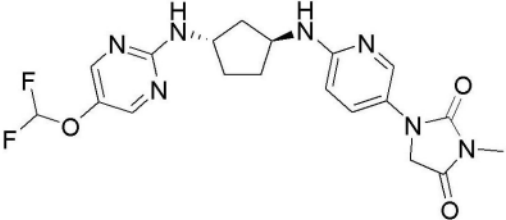
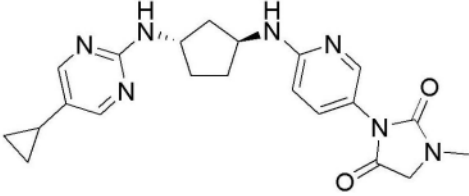
3.9Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=9.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.42-4.27 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H), 1.99 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 2H), 0.66-0.54 (m, 2H)。LCMS $[M+H]^+=390$ 。

[1220] 使用上述程序,合成以下实例:

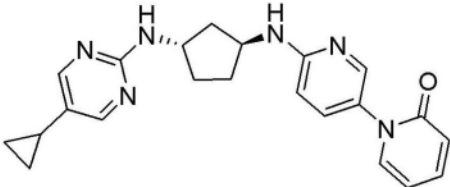
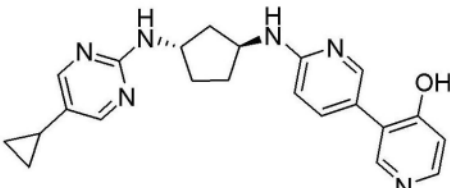
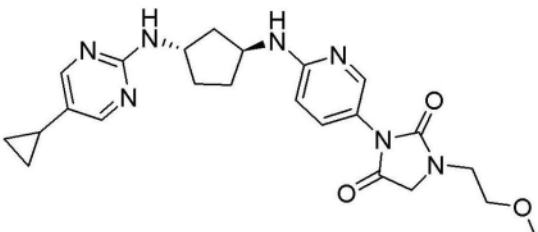
[1221]

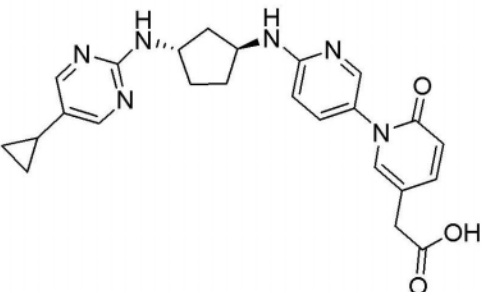
结构	实例 编号	^1H NMR	LC-MS ($M+H$) $^+$
	469	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.70 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.83 (dd, $J=7.0, 2.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 2H), 2.37 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 1.91 (m, 3H), 1.75 (ddd, $J=13.5, 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J=12.7, 8.8$ Hz, 2H),	406.3

[1222]

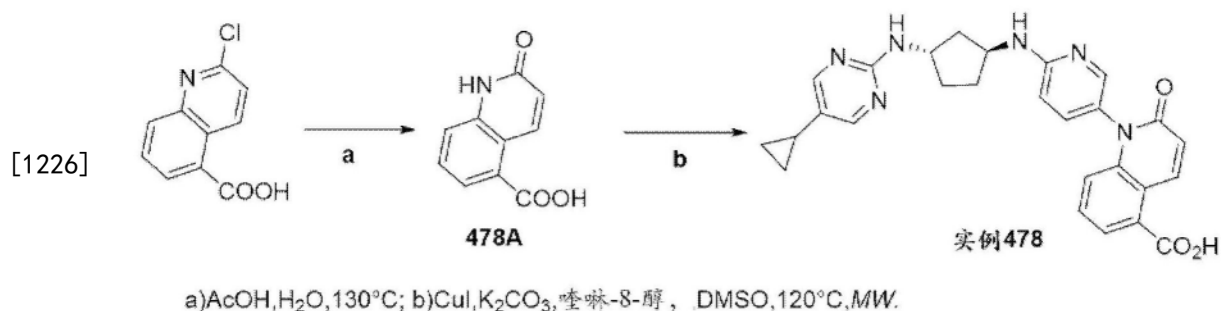
		0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.60 (dt, $J = 6.2, 4.7$ Hz, 2H)。	
	470	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 0.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H)。	388.3
	471	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.32 (dd, $J = 10.2, 5.3$ Hz, 2H), 1.72 (td, $J = 8.5,$ 4.3 Hz, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 0.92 (dd, $J =$ 13.2, 6.0 Hz, 2H), 0.59 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H)。	408.4
	472	¹ H NMR (400 MHz, TFA-d) δ 8.47 (t, $J =$ 103.6 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.61 (t, $J = 70.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.39 (d, $J =$ 18.4 Hz, 2H), 1.93 (s, 2H)。	434.3
	473	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.0,$ 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.30 -	408.4

[1223]

		2.16 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.75 (ddd, $J = 17.0, 8.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 0.90 (ddd, $J = 12.8, 7.4, 4.1$ Hz, 2H), 0.65 - 0.58 (m, 2H)。	
	474	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.62-6.59 (m, 2H), 6.47-6.43 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 2.00-1.97 (t, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。	389
	475	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39-8.39 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 4H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.09-7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61-6.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)。	391
	476	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 2H), 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.50 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.50 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.84 (tt, $J = 8.5, 5.2$ Hz, 1H), 1.81 - 1.70	452.5

		(m, 2H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.77 - 0.60 (m, 2H)。	
[1224]		477 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.15 (s, 2H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.79-7.77 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54-7.53 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6.96-6.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.63-6.60 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H)。	447.4

[1225] 方案74



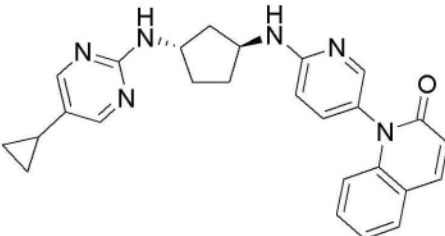
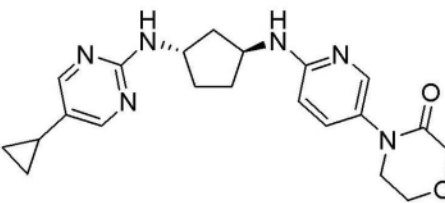
[1227] 2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-甲酸 (478A)

[1228] 将2-氯喹啉-5-甲酸 (300mg, 1.45mmol, 1.0当量) 在AcOH (5 mL) 和H₂O (2mL) 中的悬浮液在130°C下搅拌过夜。将反应冷却至0°C并搅拌0.5h。通过过滤收集沉淀物,在真空下干燥固体,以给出478A (250mg)。

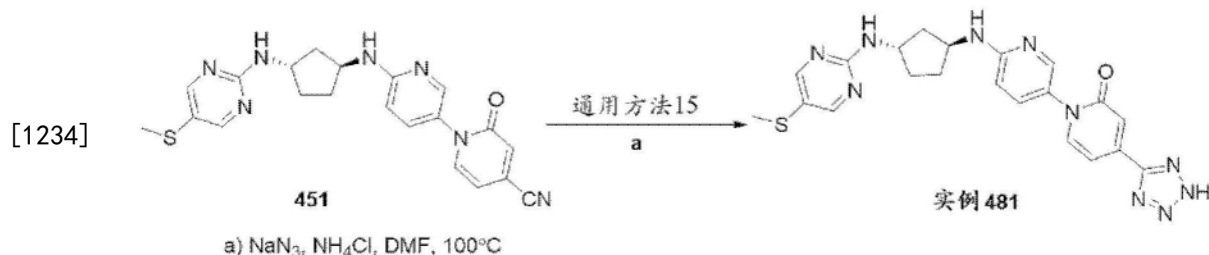
[1229] 1- (6- (((1S,3S) -3- ((5-环丙基嘧啶-2-基) 氨基) 环戊基) 氨基) 吡啶-3-基) -2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-甲酸 (实例478)

[1230] 将478A (18mg, 0.1mmol, 1.0当量)、(1S,3S) -N1- (5-环丙基嘧啶-2-基) -N3- (5-碘吡啶-2-基) 环戊烷-1,3-二胺 (40mg, 0.1mmol, 1.0当量)、喹啉-8-醇 (3mg, 0.02mmol, 0.2当量)、CuI (4mg, 0.02mmol, 0.2当量)、K₂CO₃ (20mg, 0.15mmol, 1.5当量) 在DMSO (3mL) 中的悬浮液用N₂吹扫。然后将反应混合物在微波辐射下在 120°C下搅拌2h。将反应混合物过滤,并将滤液在乙酸乙酯 (5mL) 与水 (10mL) 之间分配。在分离后,将水相在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化,以给出实例478 (4.7mg): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.11 (d, *J* = 10.1Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.4Hz, 1H), 7.67-7.50 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 10.1Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.53-2.28 (m, 2H), 2.27-2.06 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 3H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.73-0.63 (d, *J* = 4.5Hz, 2H)。ESI (M+H)⁺ = 483。

[1231] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	479	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (s, 2H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 2.51 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.03 - 0.91 (m, 1H), 0.76-0.60(m, 1H)	439
	480	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 2H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 3H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H)。	395

[1233] 方案75

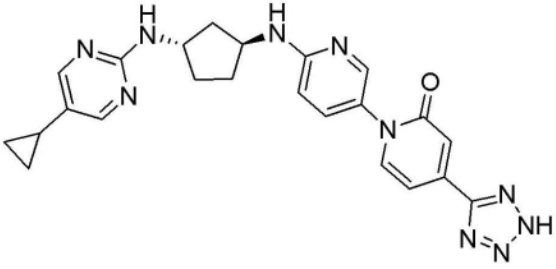
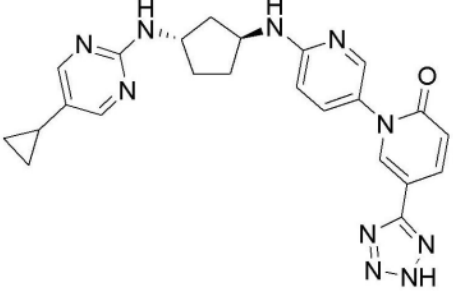


[1235] 通用方法15

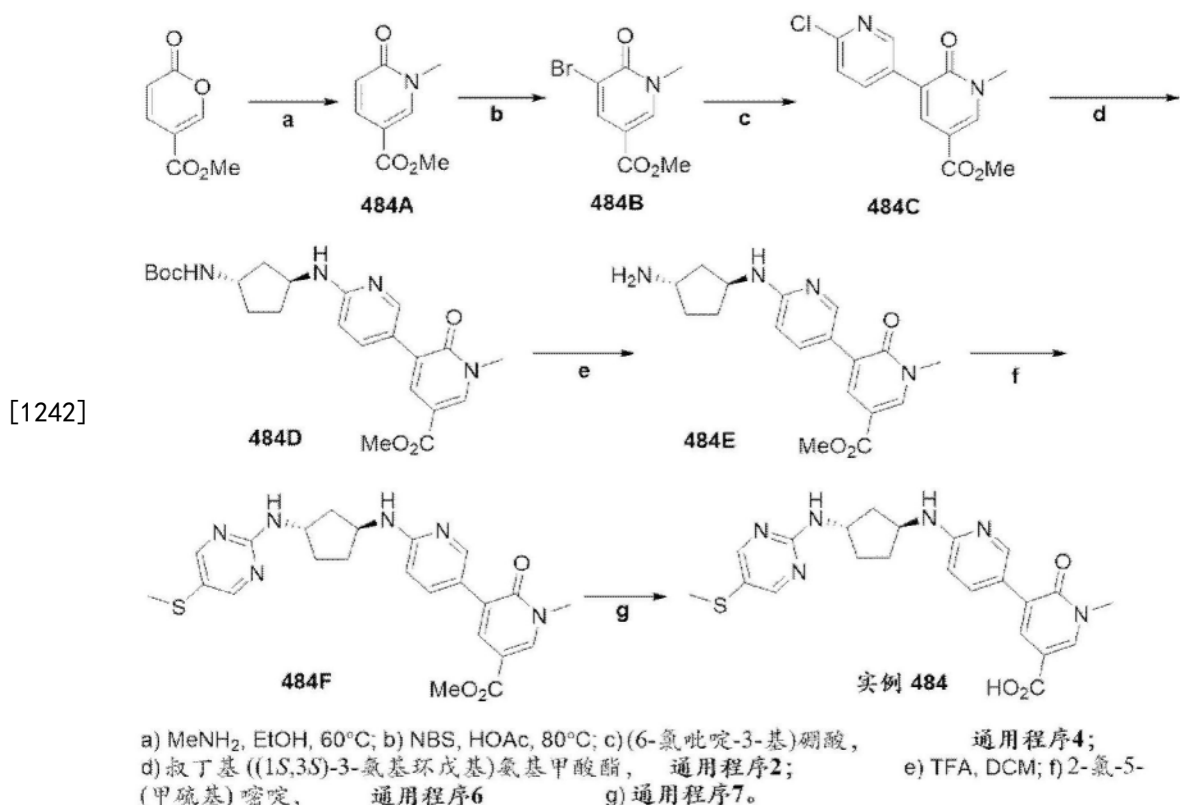
[1236] 6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-4-(2H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(实例481)

[1237] 将451 (35mg, 0.083mmol, 1.0当量)、NH₄Cl (44mg, 0.83mmol, 10.0当量)和NaN₃ (54mg, 0.83mmol, 10.0当量)在DMF (2mL) 中的混合物在100℃下搅拌5h。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液通过制备型HPLC纯化,以给出呈黄色固体的实例481 (13mg, 33.7%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm: 8.37 (s, 2H), 8.15 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.1Hz, 9.6Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 0.4Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 2.43-2.43 (m, 5H), 2.11-2.18 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H)。LCMS [M+H]⁺ = 463.4。

[1238] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[1239] 	482	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.28(s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.07(d, <i>J</i> = 9.2Hz, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30(m, 2H), 2.19-2.14(m,	457.5
		2H), 1.78-1.72(m, 3H), 0.99-0.97(m, 2H), 0.72-0.689(m, 2H)。	
[1240] 	483	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.23(s, 2H), 8.17-8.14 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.17-2.14(m, 2H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。	457.4

[1241] 方案76



[1243] 甲基1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸酯 (484A)

[1244] 在密封管中,将甲基2-氧代-2H-吡喃-5-甲酸酯 (3g, 19.465 mmol, 1.0当量) 和甲胺 (EtOH中33%, 1.904g, 20.439mmol, 1.05 当量) 在EtOH (10mL) 中的溶液在 60°C 下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE:EA=1:2), 以提供呈黄色固体的484A (393.6mg)。ESI (M+H) $^+$ =168.1

[1245] 甲基5-溴-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸酯 (484B)

[1246] 将484A (393.6mg, 2.355mmol, 1当量) 和NBS (628.6mg, 3.532mmol, 1.5当量) 在AcOH (16mL) 中的溶液在 80°C 下搅拌2 h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE:EA=1:1), 以提供呈白色固体的484B (377.3 mg): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。ESI (M+H) $^+$ =246.0。

[1247] 甲基6'-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-[3,3'-联吡啶]-5-甲酸酯 (484C)

[1248] 类似于上文中描述的方法,由起始材料484B和(6-氯吡啶-3-基) 硼酸提供484C: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.21-8.13 (m, 1H), 8.08 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。ESI (M+H) $^+$ =279.2

[1249] 甲基6'-(((1S,3S)-3-((叔-丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-[3,3'-联吡啶]-5-甲酸酯 (484D)

[1250] 类似于上文中描述的方法,由起始材料484C和叔丁基 ((1S,3S)-3-氨基环戊基) 氨基甲酸酯提供484D: ESI (M+H) = 443.3

[1251] 甲基6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-[3,3'-联吡啶]-5-甲酸酯 (484E)

[1252] 向484D(35mg)在DCM(1mL)中的溶液逐滴添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,并且然后在减压下浓缩。将残余物溶解于MeOH中,随后添加离子可交换树脂(Ambersep®9000H⁻形式)以将pH水平调整至8。过滤混合物,并在减压下浓缩滤液,以给出呈黄色油的484E(27mg)8。

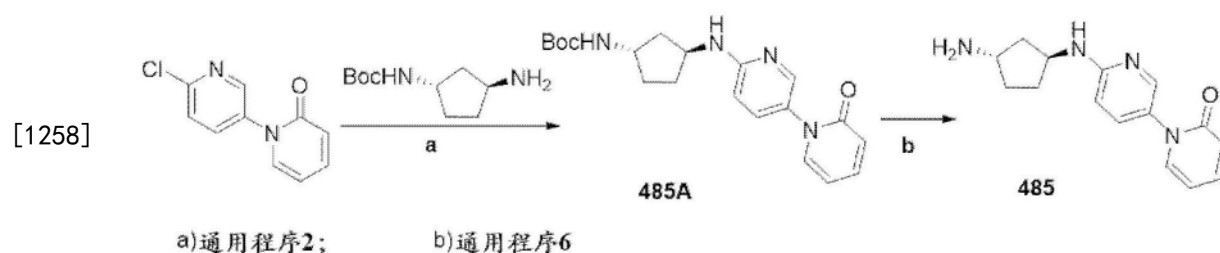
[1253] 甲基-1-甲基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢-[3,3'-联吡啶]-5-甲酸酯(484F)

[1254] 类似于上文中描述的方法,由起始材料484E和2-氯-5-(甲硫基)嘧啶提供484F: ESI (M+H)⁺=467.2。

[1255] 1-甲基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢-[3,3'-联吡啶]-5-甲酸(实例484)

[1256] 类似于上文中描述的方法,由起始材料484F提供实例484: ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.51(dd, J=14.0, 2.1Hz, 2H), 8.35(s, 2H), 8.25(dd, J=10.7, 2.2Hz, 2H), 7.10(d, J=9.5Hz, 1H), 4.51-4.41(m, 1H), 4.31-4.20(m, 1H), 3.69(s, 3H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.35(d, J=7.6Hz, 3H), 2.33-2.27(m, 1H), 2.22-2.07(m, 2H), 1.84-1.65(m, 2H)。ESI (M+H)⁺=453.3。

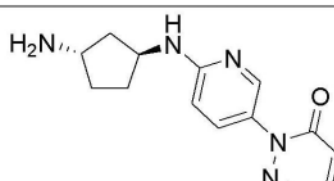
[1257] 方案77



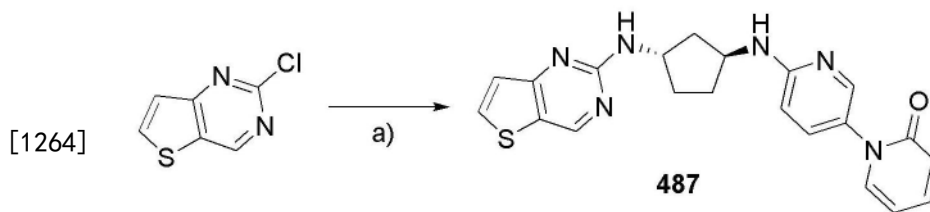
[1259] 6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(485)

[1260] 类似于通用方法2和通用程序6中描述的方法,由起始材料6'-氯-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮提供485:m/z 271.0[M+H]⁺。

[1261] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[1262] 	486		271.1

[1263] 方案78

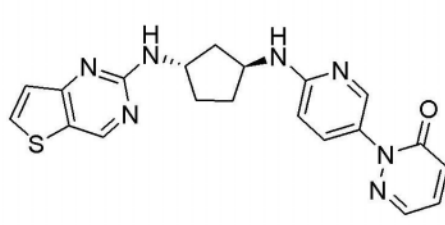


a) DIPEA, DMA, 150°C

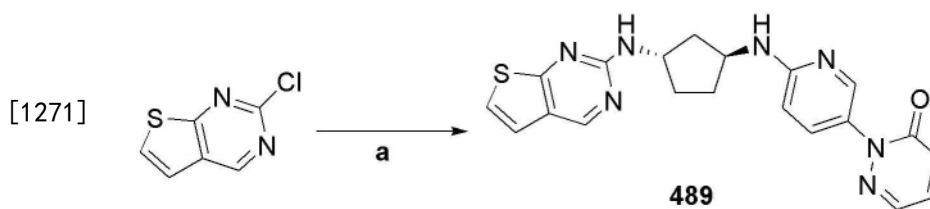
[1265] 6'-(((1S,3S)-3-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(487)

[1266] 将485(150mg,0.405mmol,1.0当量)、DIPEA(260mg,2.0 mmol,5.0当量)和2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(69mg,0.405mmol,1.0 当量)在DMA(2mL)中的溶液在150°C下搅拌30min。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,用水(2x10mL)洗涤,并将水相用乙酸乙酯(4x20mL)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化,以给出呈白色固体的487(12mg):LCMS m/z 405 $[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.73(brs,1H),10.21(brs,1H),9.03(brs,1H),8.19(d, J =5.3Hz,1H),7.92(dd, J =9.4,2.3Hz,1H),7.83(d, J =2.3Hz,1H),7.54-7.43(m,2H),7.41(d, J =5.5Hz,1H),7.26-7.21(m,1H),6.69(dd, J =9.3,1.2Hz,1H),6.38-6.29(m,1H),4.81-4.59(m,1H),4.53-4.25(m,1H),2.52-2.31(m,3H),2.08(dt, J =14.3,7.8Hz,1H),1.98-1.77(m,2H)。

[1267] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[1268] 	488	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83(s, 1H), 8.16(dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.05(dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.01(dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.61(dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.45(ddd, J = 9.5, 4.2, 1.5 Hz, 1H), 7.18(d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.05(dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 6.60(d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.49(s, 1H), 4.49(p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.36(p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.22(m, 2H), 2.12 - 1.98(m, 2H),	406.1
[1269] 		1.63(ddt, J = 15.5, 9.8, 5.0 Hz, 2H)。	

[1270] 方案79

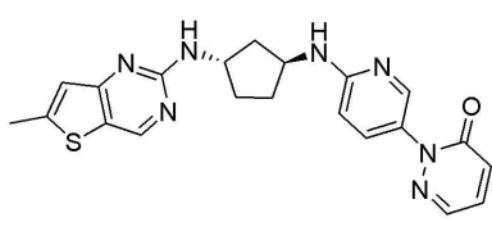


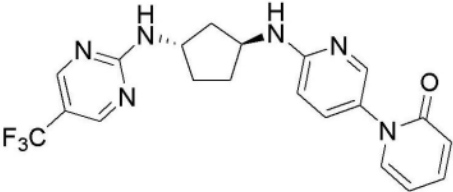
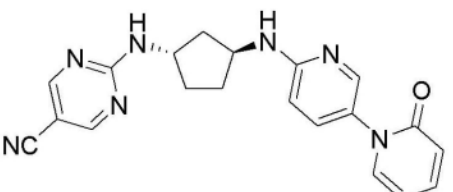
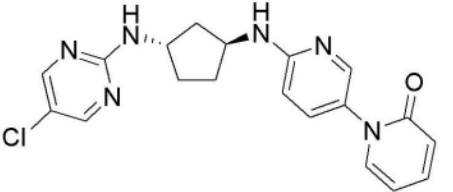
[1272] a) 486 DIPEA, DMSO 100°C

[1273] 2-(6-(((1S,3S)-3-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)-酮(489)

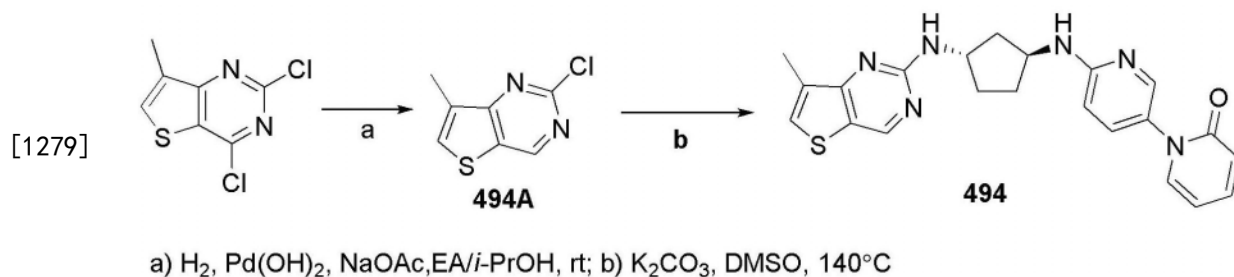
[1274] 在N₂下,将486(50mg,0.18mmol)、5-氯噻唑并[4,5-d]嘧啶(30.5mg,0.18mmol)、DIPEA(70mg,0.54mmol)在DMSO(5 mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用EA和水萃取。将有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型TLC和制备型HPLC纯化,以提供2.6mg的489(2.3mg):ESI(M+H)⁺=406.48;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.76(s, 1H), 8.39(d, J=2.2Hz, 1H), 8.22(d, J=9.7Hz, 1H), 8.10(d, J=3.8, 1.6Hz, 1H), 7.52(dd, J=9.5, 3.9Hz, 1H), 7.22(d, J=6.0Hz, 2H), 7.16-7.06(m, 2H), 4.67-4.48(m, 1H), 4.36-4.23(m, 1H), 2.52-2.31(m, 2H), 2.30-2.12(m, 2H), 1.86-1.69(m, 2H)。

[1275] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
[1276] 	490	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.52 - 2.30 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。	420.5

		491	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49(s, 2H), 7.95-7.74(m, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.60-6.63 (m, 2H), 6.44-6.48 (m, 1H), 4.52-4.48(m, 1H), 4.37-4.34(m, 1H), 2.31-2.24(m, 2H), 2.07-2.00(m, 2H), 1.66-1.61(m, 2H)。
[1277]		492	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.48-6.44 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H)。
		493	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 2H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 0.4, 2.8 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.63-6.60 (m, 2H), 6.48-6.44 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H)。

[1278] 方案80



[1280] 2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶 (494A)

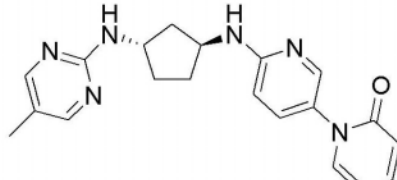
[1281] 在H₂气氛 (50psi) 下,在Parr装置中,将2,4-二氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶 (500mg, 2.3mmol, 1当量)、Pd(OH)₂ (碳上20%, 200mg, 0.14mmol, 0.55当量) 和NaOAc (400mg, 4.8mmol, 2.0 当量) 在EA(8mL) 和*i*-PrOH(1mL) 中的悬浮液在室温下搅拌18 h。将反应混合物在硅藻土上过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化 (PE:EA=4:1), 以给出呈白色粉末的494A (320mg)。ESI (M+H)⁺=185.0; ¹H NMR (400MHz,

CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 7.73 (q, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 2.51 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H)。

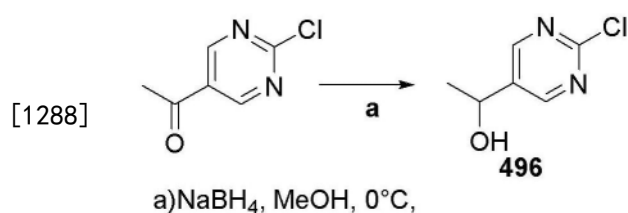
[1282] 6'-(((1S,3S)-3-((7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(494)

[1283] 在 N_2 下,将494A(28.45mg,0.1541mmol,1.0当量)、485(50 mg,0.185mmol,1.2当量)和 K_2CO_3 (63.9mg,0.462mmol,3.0当量)在DMSO(5mL)中的悬浮液在 140°C 下搅拌16h。将反应混合物用DCM和水萃取。将有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(DCM:MeOH=20:1),以给出呈白色粉末的494(10.4mg)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (ddd, $J=9.0, 6.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.27 (td, $J=6.7, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 2.27 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 3H), 2.16 (dd, $J=9.8, 5.4\text{Hz}$, 2H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.63-1.47 (m, 1H)。ESI (M+H) $^+$ =419.3

[1284] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	^1H NMR	LC-MS (M+H) $^+$
[1285] 	495	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.53 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.56 (brs, 2H), 7.91 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.24 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.32 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.60 (s, 1H),	363.4
[1286]		4.42-4.25 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J=12.5, 11.1, 7.0\text{Hz}$, 1H)。	

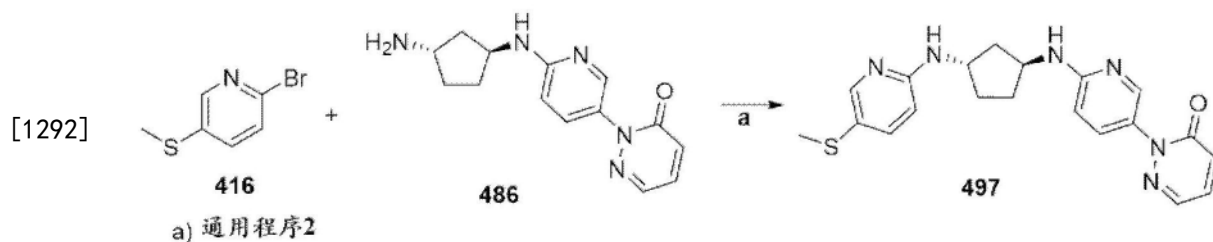
[1287] 方案81



[1289] 1-(2-氯嘧啶-5-基)乙-1-醇(496)

[1290] 在 0°C 下向1-(2-氯嘧啶-5-基)乙-1-酮(500mg,3.2mmol,1.0当量)在MeOH(15mL)中的溶液添加 NaBH_4 (240mg,6.4mmol,2.0当量)。在室温下搅拌2h后,将水(5mL)添加至上述混合物中以淬灭反应。将所得混合物在减压下浓缩,并将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=5:1至乙酸乙酯),以给出呈淡色固体的496(100mg)。ESI [M+H] $^+$ =159.1。

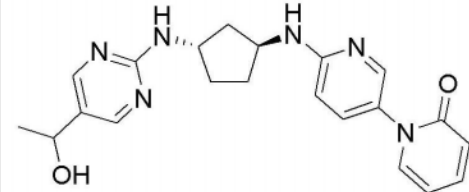
[1291] 方案82



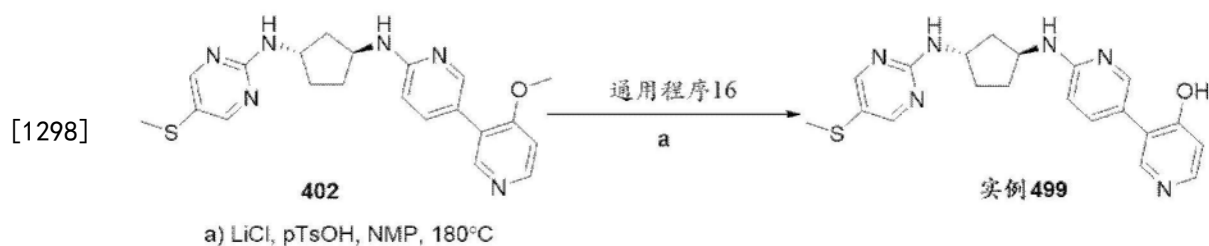
[1293] 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)喹啉-3(2H)-酮(497)

[1294] 类似于通用方法2中描述的方法,由起始材料416和486获得 497: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J=9.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J=3.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=9.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=9.5, 3.9\text{Hz}$, 1H), 7.00 (ddd, $J=9.6, 6.5, 5.0\text{Hz}$, 3H), 4.37-4.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.17 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H)。ESI (M+H) $^+$ = 395.3

[1295] 使用上述程序,合成以下实例:

结构	实例编号	^1H NMR	LC-MS (M+H) $^+$
[1296] 	498	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 2H), 7.59 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.61 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.72 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (d, $J=10\text{Hz}$, 3H)。	393.2

[1297] 方案83



[1299] 通用程序16

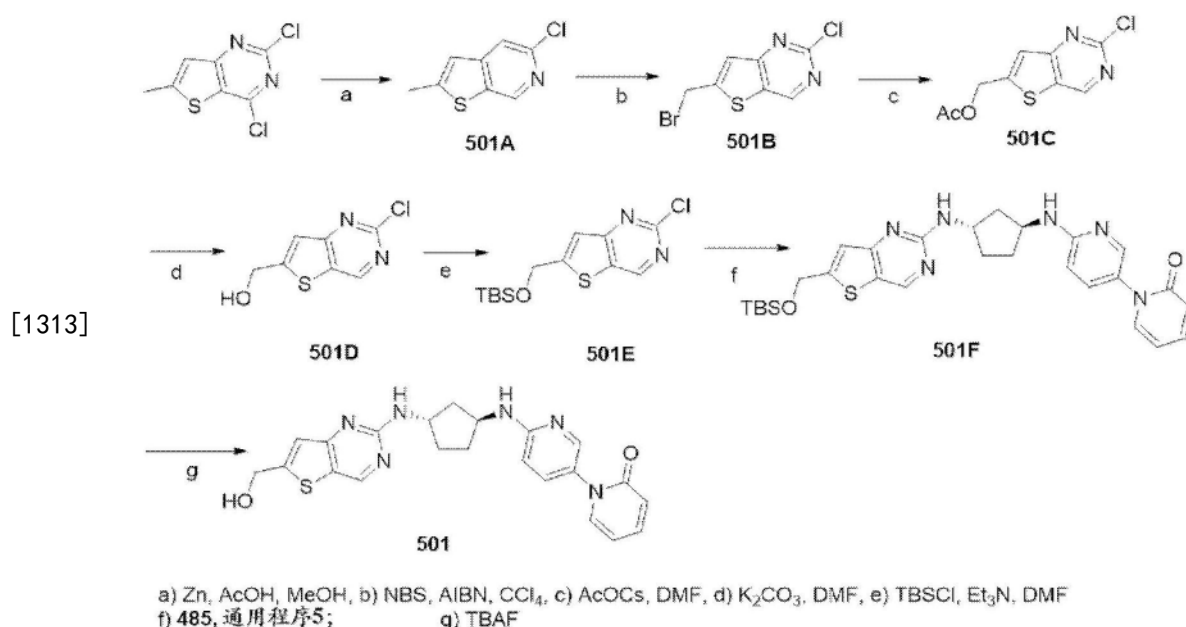
[1300] 6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-[3,3'-联吡啶]-4-醇(实例499)

[1301] 向化合物402(40mg, 0.1mmol, 1当量)在NMP(3mL)中的溶液添加LiCl(42mg, 1mmol, 10当量)和对甲苯磺酸(172mg, 1mmol, 10当量)。将混合物在180°C下搅拌4h,并且冷却至室温。将混合物用水(10mL)稀释,并且然后用饱和 NaHCO_3 碱化至 $\text{pH}=10$ 。将所得混合物用乙酸乙酯(10mL x 6)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,以提供呈黄色固体的实例499(10mg, 26%): LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 395; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.33 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 6.63 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.24

[1310] 3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1-甲基咪唑烷-2,4-二酮(实例500)

[1311] 将500B(27.2g,81mmol,1.0当量)和4-硝基苯基氯甲酸酯(16.3 g,81mmol,1.0当量)在乙腈(280mL)中的溶液在室温下搅拌1hr。向反应添加甲基甘氨酸甲酯盐酸盐(11.8g,84mmol,1.1当量)和DIPEA(31.3g,24.2mmol,3.0当量)并再搅拌16h。将反应混合物浓缩以去除大部分溶剂,并且将残余物在DCM(70mL)与水(70mL)之间分配。分离有机相并浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM:MeOH=40:1),以给出呈浆体的粗产物。将化合物进一步通过在PE/EA(4:1,40mL)中研磨和在MeOH中用活性炭脱色而纯化,以给出实例500(25g):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.16(s,2H),7.91(d,J=2.1Hz,1H),7.36(dd,J=9-0,2.6Hz,1H),6.93-6.43(m,2H),4.47-4.25(m,2H),4.08(s,2H),3.02(s,3H),2.35-2.19(m,2H),2.12-1.87(m,2H),1.69-1.46(m,2H)。

[1312] 方案85



[1314] 2-氯-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶(501A)

[1315] 将2,4-二氯-6-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.5g,6.85mmol,1.0当量)、锌(1.8g,27.39mmol,4.0当量)和乙酸(2.4mL,41.08mmol,6.0当量)在甲醇(30mL)中的溶液在70℃下搅拌16h。在冷却至室温后,过滤混合物,用甲醇(30mL x 2)洗涤滤饼。浓缩滤液并通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc=4:1),以获得呈白色固体的501A(620 mg,47.6%产率)。MS(ESI+) m/z 185.0(M+H)⁺

[1316] 6-(溴甲基)-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(501B)

[1317] 将501A(600mg,3.25mmol,1.0当量)、N-溴丁二酰亚胺(694.0 mg,3.90mmol,1.2当量)和AIBN(26.7mg,0.16mmol,0.05当量)在四氯化碳(20mL)中的溶液在密封管中回流16h。在冷却至室温后,浓缩混合物并通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:4:1),以获得呈黄色固体的501B(614mg,71.2%产率)。MS(ESI+) m/z 262.9(M+H)⁺

[1318] (2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲酸乙酯(501C)

[1319] 将501B(600mg,2.3mmol,1.0当量)和乙酸铯(2.2g,11.4mmol,5.0当量)在DMF

(15mL) 中的溶液在室温下搅拌30min。用EtOAc (100mL) 稀释混合物,用水 (80mL) 和盐水 (60mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥。在过滤后,浓缩滤液并通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:4:1),以获得呈白色固体的501C (373mg, 67.5% 产率)。MS (ESI+) m/z 243.0 (M+H)⁺; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H), 7.39- 7.52 (m, 1H), 5.43 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H)。

[1320] (2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基) 甲醇 (501D)

[1321] 将501C (160mg, 0.66mmol, 1.0当量) 和碳酸钾 (136.7mg, 0.99mmol, 1.5当量) 在甲醇 (15mL) 中的溶液在室温下搅拌1h。然后,浓缩混合物并通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:1:1),以获得呈白色固体的501D (100mg, 75.8% 产率): MS (ESI+) m/z 201.0 (M+H)⁺

[1322] 6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) -2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (501E)

[1323] 将501D (100mg, 0.50mmol, 1.0当量) 在DMF (5mL) 中的溶液冷却至0℃。添加TBSCl (97.6mg, 0.65mmol, 1.3当量), 随后添加三乙胺 (0.14mL, 1.00mmol, 2.0当量)。将混合物在室温下搅拌16h。用乙酸乙酯 (60mL) 稀释混合物,用水 (60mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥。浓缩滤液并通过快速柱纯化(石油醚:EtOAc:4:1),以获得呈白色固体的501D (126mg, 80.5% 产率): MS (ESI+) m/z 315.2 (M+H)⁺

[1324] 6'-(((1S, 3S) -3-((6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 噻吩并[3,2-d] 嘧啶-2-基) 氨基) 环戊基) 氨基) -2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮 (501F)

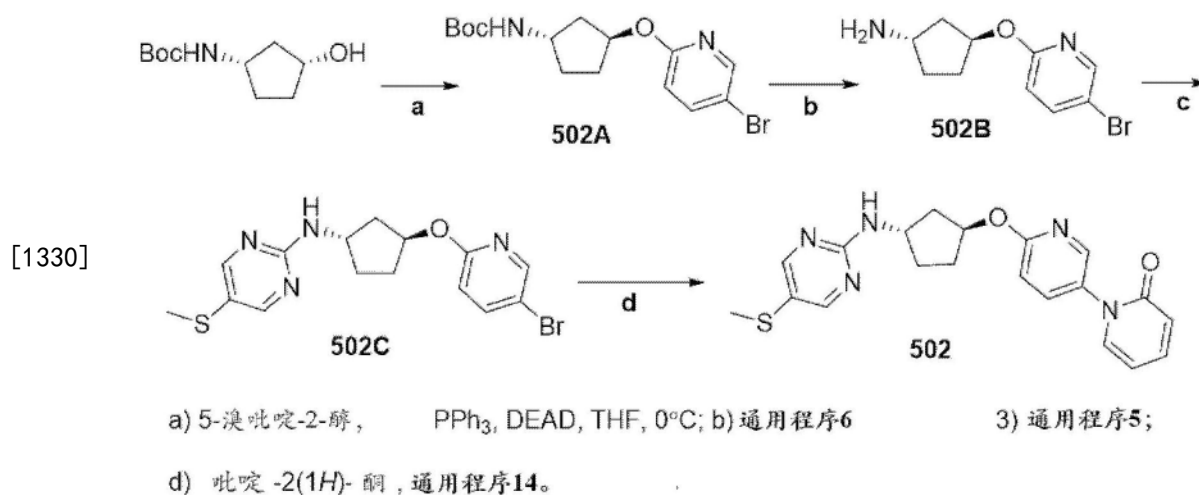
[1325] 类似于通用方法5中描述的方法,由起始材料501E和485获得 501F。

[1326] 6'-(((1S, 3S) -3-((6- (羟甲基) 噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基) 氨基) 环戊基) 氨基) -2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮 (501)

[1327] 将TBAF (3mL) 添加至501F (粗品, 0.16mmol, 1.0当量) 在 DMSO (10mL) 中的溶液中并搅拌30min。然后,将混合物用水 (50 mL) 稀释,并且用EtOAc (50mL x 2) 萃取,经 Na_2SO_4 干燥。浓缩滤液并通过快速硅胶柱纯化 (DCM:MeOH:15:1), 以提供粗化合物,将其进一步通过制备型HPLC纯化,以获得呈白色固体的纯501 (2.3 mg, 两个步骤3.3% 产率): MS (ESI+) m/z 435.1 (M+H)⁺

[1328] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.98 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=9.6$, 2.4Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 2H), 7.06 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.55 (dt, $J=9.1$, 1.0Hz, 1H), 6.41 (td, $J=6.8$, 1.3Hz, 1H), 4.83 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 2H), 4.50 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 2.22-2.39 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 2H)。

[1329] 方案86



[1331] 叔丁基((1S,3S)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环戊基)氨基甲酸酯 (502A)

[1332] 在 N_2 下,向叔丁基((1S,3R)-3-羟基环戊基)氨基甲酸酯(865 mg, 4.3mmol, 1.5当量)和5-溴吡啶-2-醇(500mg, 2.9mmol, 1.0当量)在THF(20mL)中的冷(0°C)溶液添加 PPh_3 (1.884g, 7.2mmol, 2.5当量),随后逐滴添加DEAD(1.04mL, 7.2mmol, 2.5当量)。将反应混合物在 0°C 下搅拌1.5h。然后将反应混合物在EA与水之间分配。将分离的有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(PE:EA=5:1),以提供呈白色固体的502A(1.02g);ESI(M+H) $^+$ =357.2。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.15(d, J =2.4Hz, 1H), 7.60(ddd, J =13.9, 7.8, 6.1Hz, 1H), 6.58(d, J =8.8Hz, 1H), 4.50(s, 1H), 4.20(s, 1H), 2.20(tt, J =12.3, 6.3Hz, 3H), 1.87-1.72(m, 2H), 1.58(d, J =13.9Hz, 1H), 1.44(s, 9H)。

[1333] (1S,3S)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环戊-1-胺(502B)

[1334] 类似于通用方法6中描述的方法,由起始材料502A获得呈黄色油的502B。

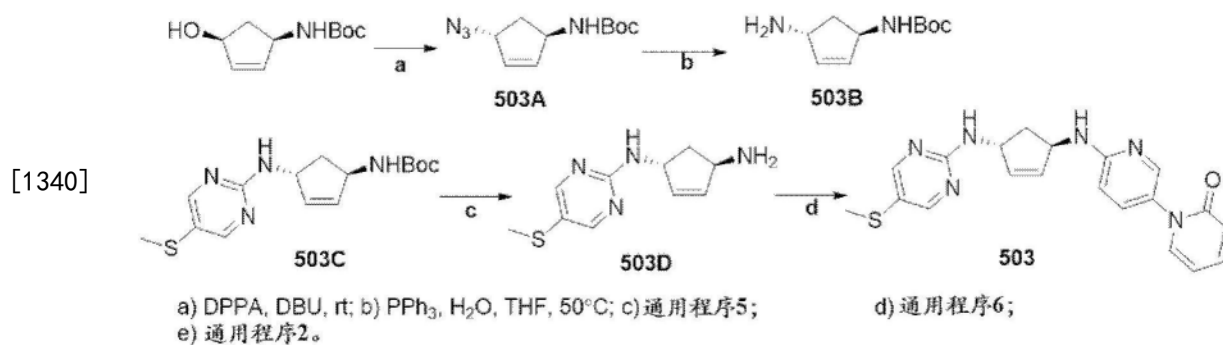
[1335] N-((1S,3S)-3-((5-溴吡啶-2-基)氧基)环戊基)-5-(甲硫基)嘧啶-2-胺(502C)

[1336] 类似于通用方法5中描述的方法,由起始材料502B和2-氯-5-(甲硫基)嘧啶提供呈黄色固体的502C;ESI(M+H) $^+$ =381.1

[1337] 6'-(((1S,3S)-3-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氧基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(502)

[1338] 类似于通用方法14中描述的方法,由起始材料502和吡啶-2(1H)-酮提供呈白色固体的502;ESI(M+H) $^+$ =396.3。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.40(s, 2H), 8.21-8.14(m, 1H), 7.74(dd, J =8.8, 2.8Hz, 1H), 7.66-7.57(m, 2H), 6.90(dd, J =8.8, 0.5Hz, 1H), 6.63(dt, J =8.9, 1.1 Hz, 1H), 6.49(td, J =6.8, 1.3Hz, 1H), 5.61-5.53(m, 1H), 4.51(p, J =7.1Hz, 1H), 2.39(s, 3H), 2.37-2.26(m, 3H), 2.08-1.99(m, 1H), 1.91(tdd, J =10.0, 7.7, 2.7Hz, 1H), 1.74-1.60(m, 1H)。

[1339] 方案87



[1341] 叔丁基((1R,4R)-4-叠氮基环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(503A)

[1342] 在室温下向叔丁基((1R,4S)-4-羟基环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(200mg, 1.0mmol, 1.0当量)在THF(10mL)中的溶液添加DPPA(414mg, 1.5mmol, 1.5当量)和DBU(230mg, 1.5mmol, 1.5当量),并且然后搅拌2天。向上述溶液添加水(10mL),然后将其用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,用PE:EA=5:1洗脱,以提供呈白色固体的503A(200mg, 89%)。

[1343] 叔丁基((1R,4R)-4-氨基环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(503B)

[1344] 在N₂气氛下,在室温下向503A(200mg, 0.9mmol, 1.0当量)在THF:H₂O=4:1(10mL)中的溶液添加PPh₃(234mg, 0.9mmol, 1.0当量)。然后将混合物在50°C下搅拌过夜,然后冷却至室温。浓缩滤液并通过硅胶色谱法纯化,用DCM:MeOH=20:1-3:1洗脱,以提供呈半固体的503B(100mg, 57%)。

[1345] 叔丁基((1R,4R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(503C)

[1346] 类似于通用方法5中描述的方法,由起始材料503B和2-氯-5-(甲硫基)嘧啶提供呈棕色固体的503C。

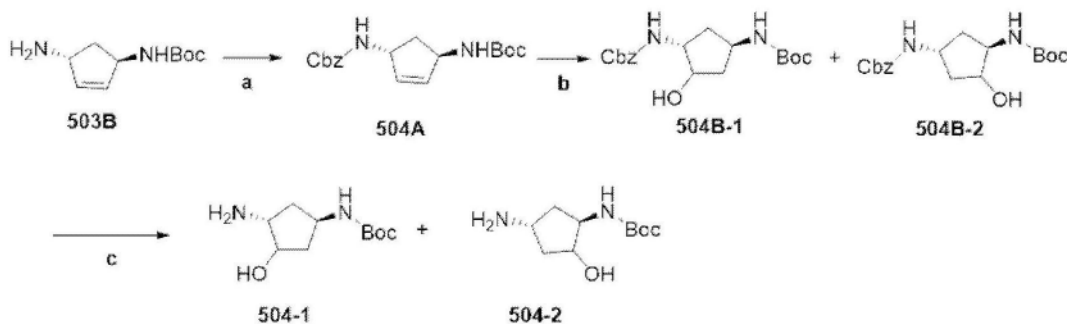
[1347] (1R,3R)-N1-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)环戊-4-烯-1,3-二胺(503D)

[1348] 类似于通用方法6中描述的方法,由起始材料503C提供呈棕色油的503D,将其直接用于下一步骤。

[1349] 6'-(((1R,4R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)环戊-2-烯-1-基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(503)

[1350] 类似于通用方法2中描述的方法,由起始材料503D提供呈灰白色固体的503:LCMS [M+H]⁺=393; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.34(s, 2H), 7.96(s, 1H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.48-7.45(m, 1H), 6.63-6.60(m, 2H), 6.50-6.46(m, 1H), 6.02-6.00(m, 2H), 5.20-5.15(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.20-2.16(m, 2H)。

[1351] 方案88



[1353] 苄基叔丁基((1R,3R)-环戊-4-烯-1,3-二基)二氨基甲酸酯(504A)

[1354] 向503B(0.5g, 2.5mmol, 1.0当量)在THF(10mL)和H₂O(2mL)中的溶液添加Na₂CO₃(0.65g, 5.8mmol, 2.5当量)和Cbz-Cl(510mg, 3.0mmol, 1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌2.5h。将反应混合物倒入水(50mL)中并且用乙酸乙酯(25mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。将滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=5:1),以给出呈淡色固体的504A(566mg)。ESI[M+H]⁺=333。

[1355] 苄基叔丁基((1R,3R)-4-羟基环戊烷-1,3-二基)二氨基甲酸酯(504B-1)和苄基叔丁基((1R,3R)-4-羟基环戊烷-1,3-二基)二氨基甲酸酯(504B-2)

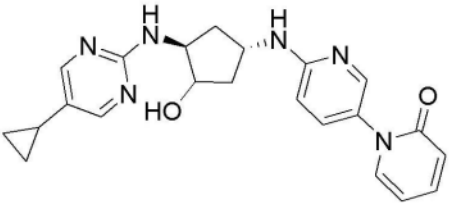
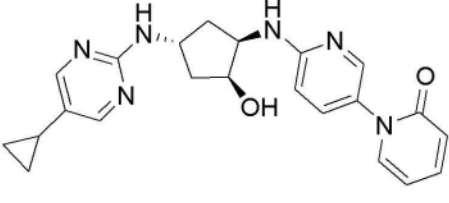
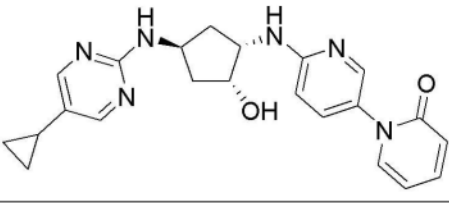
[1356] 在0℃下向504A(524mg, 1.7mmol, 1当量)在THF(10mL)中的溶液添加BH₃.THF(1N, 7.8mL, 7.8mmol, 4.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌6h。添加H₂O(7.5mL)和NaOH(3M, 12mL),随后添加H₂O₂(30%, 20mL)。将混合物在室温下再搅拌10min,之后添加EtOH(7.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌20h。在倒入水(20mL)中之后,将混合物用乙酸乙酯(15mL x 6)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。滤出有机相并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=10:1至1:2),以提供呈淡色固体的标题化合物(总共566mg):ESI[M+H]⁺=351。

[1357] 叔丁基((1R,3R)-3-氨基-4-羟基环戊基)氨基甲酸酯(504-1)和叔丁基((1R,4R)-4-氨基-2-羟基环戊基)氨基甲酸酯(504-2)

[1358] 在H₂下,将360mg的在MeOH(25mL)中的起始材料(1.1mmol, 1当量)在室温下伴随Pd(OH)₂(100mg)搅拌19hr。通过过滤去除催化剂并且将滤液浓缩,以提供呈淡色固体的标题化合物。产率:200 mg。ESI[M+H]⁺=217。

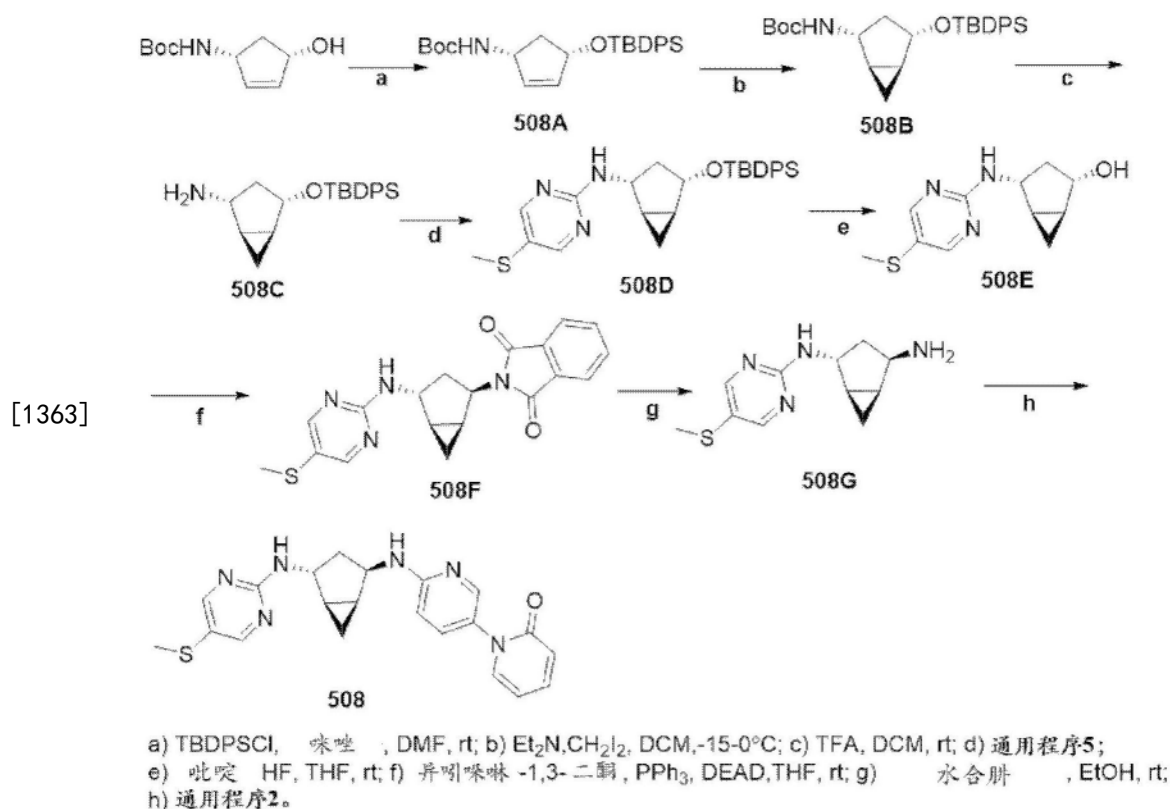
[1359] 使用上文中描述的程序,合成以下实例:

[1360]

结构	实例 编号	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	505	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 6.46 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 2.65 - 2.47 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.98 - 0.78 (m, 2H), 0.66 - 0.51 (m, 2H)。	405.2
	506	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.13 - 8.04 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.38 (m, 1H), 6.74 - 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.16 - 3.96 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.67 - 0.54 (m, 2H)。	405.2
	507	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 - 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 6.79 - 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.55 - 4.44	405.2
		(m, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 0.97 - 0.80 (m, 2H), 0.68 - 0.49 (m, 2H)。	

[1361]

[1362] 方案89



[1364] 叔丁基((1R,4S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(508A)

[1365] 向叔丁基((1R,4S)-4-羟基环戊-2-烯-1-基)氨基甲酸酯(500mg, 2.5mmol, 1.0当量)和咪唑(342mg, 5.0mmol, 2.0当量)在DMF (10mL)中的冷(0°C)溶液逐滴添加TBDPSCI(0.85mL, 3mmol, 1.3当量)。然后将反应混合物搅拌16h,同时将温度升至室温。将反应混合物在EA与水之间分配。将分离的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过反相快速色谱法纯化($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=40\%-90\%$),以提供呈透明油的508A(869.2 mg): ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65(dd, $J=6.8, 1.0\text{Hz}$, 4H), 7.53-7.41(m, 6H), 7.10(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.67(t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.25(dd, $J=14.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.20(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 2.53(dt, $J=3.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.43(m, 1H), 1.60-1.49(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.03(s, 9H)。

[1366] 叔丁基((1R,2R,4S,5S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-2-基)氨基甲酸酯(508B)

[1367] 向 Et_2Zn (4.6mL, 4.6mmol, 3.0当量)在无水DCM(5mL)中的冷(-15°C)溶液逐滴添加在DCM(4mL)中的二碘甲烷(0.74mL, 9.2mmol, 6当量)。将反应混合物在 -15°C 下搅拌10分钟,直至白色沉淀物形成。然后将DCM(5mL)中的508A(670mg, 1.5mmol, 1.0当量)逐滴添加至反应混合物中。继续搅拌22h,同时将温度逐渐温热至室温。通过添加饱和 NH_4Cl 淬灭反应,然后在DCM与水之间分配。将分离的有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化($\text{PE}:\text{EA}=10:1$),以提供呈无色油的508B(280mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.59(m, 4H), 7.47-7.30(m, 6H), 4.66-4.50(m, 1H), 4.39(td, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.01(s, 1H), 2.17-2.07(m, 1H), 1.44(d, $J=7.8\text{Hz}$, 9H), 1.34-1.24(m, 2H), 1.05(d, $J=5.7\text{Hz}$, 9H), 0.83(dt, $J=9.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 0.46-0.33(m,

1H)。

[1368] (1R,2R,4S,5S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-2-胺(508C)

[1369] 向508B(230mg)在DCM(3mL)中的溶液添加TFA(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h,并且然后在减压下浓缩。将残余物重溶解于MeOH中,并通过添加离子交换树脂使pH水平增加至8。将滤液在减压下浓缩以提供呈黄色油的508C(189.2mg)。

[1370] N-((1R,2R,4S,5S)-4-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己-2-基)-5-(甲硫基)嘧啶-2-胺(508D)

[1371] 类似于通用方法5中描述的方法,由起始材料504C和2-氯-5-(甲硫基)嘧啶提供呈棕色油的504D。

[1372] (1S,2S,4R,5R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)二环[3.1.0]己-2-醇(508E)

[1373] 向508D(50mg)在THF(2mL)中的溶液逐滴添加吡啶HF(0.5 mL)。将反应混合物在室温下搅拌4h,并且然后在EA与水之间分配。将分离的有机相用盐水洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化(DCM:MeOH=10:1),以提供呈浅黄色油的508E(54.4mg)。ESI(M+H)⁺=238.3

[1374] 2-((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)二环[3.1.0]己-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(508F)

[1375] 在N₂下,在0℃下向508E(50mg,0.2mmol,1.0当量)、异吲哚啉-1,3-二酮(37mg,0.25mmol,1.2当量)和PPh₃(600mg,2.3mmol,10.0当量)在THF(10mL)中的溶液逐滴添加DEAD(398 mg,2.3mmol,10.0当量)。将反应混合物搅拌2h,同时将温度逐渐升至室温。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过快速硅胶色谱法纯化两次(PE:EA=1:1),以提供呈黄色油的508F(214mg,污染了杂质)。ESI(M+H)⁺=367.4

[1376] (1R,2R,4R,5S)-N2-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)二环[3.1.0]己烷-2,4-二胺(508G)

[1377] 在N₂下,将508F(214mg,0.584mmol)和水合肼(0.2mL)在EtOH(5mL)中的溶液在60℃下搅拌2h。在减压下浓缩反应混合物,并通过快速硅胶色谱法纯化(DCM:MeOH=20:1),以提供呈黄色油的508G(30mg):ESI(M+H)⁺=237.4

[1378] 6'-(((1S,2R,4R,5R)-4-((5-(甲硫基)嘧啶-2-基)氨基)二环[3.1.0]己-2-基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(508)

[1379] 类似于通用方法2中描述的方法,由起始材料508G提供呈黄色固体的508:ESI(M+H)⁺=407.4。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.35(s,2H),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.93(dd,J=9.6,2.4Hz,1H),7.72-7.57(m,2H),7.12(d,J=9.5Hz,1H),6.65(d,J=9.0Hz,1H),6.51(td,J=6.8,1.2Hz,1H),4.23(d,J=5.9Hz,1H),2.36(s,3H),2.22-2.10(m,1H),1.93(dt,J=9.7,4.3Hz,1H),1.61(dt,J=9.9,6.4Hz,2H),0.76(dt,J=7.8,3.9Hz,1H),0.69(dd,J=14.0,7.9Hz,1H)。

[1380] C.生物学测定

[1381] 人重组PCSK9如下表达:

[1382] 蛋白质序列:

[1383] SEQID NO:1

[1384] QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPHEGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEET HLSQSERTARR LQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGLVKMSGDLLELALKLPHVDYIEEDSSVFAQSIPWNLERITPPRYRADEYQP

PDGGS LVEVYLLDTSIQSDHREIEGRVM VTD FENVPEEDGTRFHRQASKCD SHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMR
SLRVLNCGQKGTVSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLARAGVVLVT AAGNFRDDAC
LYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVDLFAPGEDII GASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMM
LSAEPELTLAELRQRLIHFS AKDVINEA WFPEDQRVLT PNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRMATAV
ARCAPDEELLSCSSFSRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIARCCLLPQANCSVHT APPAEASMGTR
VHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLRPRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGIPAPQEQTVA
CEEGWTLTGCSALPGTSHVLGAYAV DNTCVVRSRDVSTTGSTSEGAVTAVAICCRSRHLAQASQELQSGSGGLND
IFEAQKIE WHENLYFQGHHHHHH

[1385] 使用以下测定方法来鉴定和评估有效于抑制PCSK9功能的具有式(I)的化合物。

[1386] 实例:PCSK9 SPR测定

[1387] 在25℃下在Biacore™ T200或3000系统(GE医疗(GE Healthcare))上收集表面等离子体共振数据。在25℃下,用HBS-N(10mM HEPES,0.15M NaCl,pH 7.4)作为运行缓冲液,使用标准胺偶联化学在CM5(GE医疗)或CMD500D传感器芯片(Xantec生物分析公司(XanTec Bioanalytics))上固定链酶亲和素。简而言之,通过12min按10μL/min流速注射1:1比率的0.4M 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)/0.1M N-羟基丁二酰亚胺(NHS)来活化羧甲基右旋糖酐表面。为了捕获链酶亲和素,将蛋白质在10 mM乙酸钠(pH 4.5)中稀释至0.2mg/mL,并通过将100μL注入到活性芯片表面来捕获。通过7min注射1M乙醇胺(pH 8.5)来封闭过量的残余活化基团。通过注射在HBS-N、0.05%Tween-20、0.1mM CaCl₂中稀释至16μg/mL的150μL蛋白质,在链酶亲和素表面上捕获 Aci标签化的PCSK9蛋白。获得的典型表面密度为8000-10000RU。使用每种化合物的适当稀释系列按30μL/min的流速获得SPR结合数据,捕获时间为100s且解离时间为300s。用于化合物结合研究的运行缓冲液是HBS-N,0.05%Tween-20,0.1mM CaCl₂,4%DMSO。针对DMSO校正不包括体积效应的数据。使用标准处理程序,所有数据对于空白注射和参考表面都是双引用的,并且使用Scrubber软件2.0c 版(生物学软件)进行数据处理和动力学拟合。使用简单的1:1结合模型来拟合数据以确定k_a、k_d和K_d值。

[1388] 用下表中列出的具有式(I)的代表性化合物建立具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐结合和抑制PCSK9的能力:

[1389]	PCSK9亲和力 (nM)	分类
	K _d = 2,000-20,000nM	+
	K _d = 200-2,000nM	++
	K _d < 200nM	+++

[1390]

实例编号	K _D
1	+++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	++
7	+++
8	++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++

[1391]

实例编号	K _D
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+++
28	+++
29	++
30	++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
87	+++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++

[1392]

实例编号	K _D
97	++
98	++
99	++
100	++
102	++
103	+
104	+
105	+++
106	++
107	++
164	+
165	++
166	++
167	+
168	++
169	+
170	++
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+++
176	+++
177	+
178	+
179	+
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	++
186	++
187	++
188	+++
189	++
190	+
203	+++
204	++
205	++
206	+++
207	+++
208	++
209	++
210	++

[1393]

实例编号	K _D
211	++
212	+++
213	+
214	+
215	++
216	++
217	+++
218	+
219	++
220	+
221	++
222	++
223	+++
224	+++
225	++
226	++
227	++
228	++
229	++
230	+++
231	++
232	++
233	++
240	+++
241	+++
242	++
243	+++
244	++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	++
250	+++
301	++
302	+++
303	+
304	++
305	++
306	++
307	++
308	++
309	++
310	+++
311	+++

[1394]

实例编号	K _D
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	++
317	++
318	+++
319	+
320	+++
321	+++
322	+++
323	+++
324	+++
325	+++
326	+++
327	+++
328	+++
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++
335	+++
336	+++
337	+++
338	+++
339	+++
340	+++
341	+++
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+++
351	+++
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++

[1395]

实例编号	K _D
357	+++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	+++
363	+++
364	+++
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+
370	+++
371	+++
372	+
373	+++
375	+++
400	+++
401	+++
402	+++
403	+++
424	+++
425	+++
426	+++
427	+++
428	+++
429	+++
430	+++
440	+++
441	+++
442	+++
443	+++
444	+++
445	+++
446	+++
447	+++
448	+++
449	+++
450	+++
451	+++
452	+++
453	+++
454	+++
455	+++

[1396]

实例编号	K _D
456	+++
457	+++
458	+++
458A	+++
458B	+++
459	+++
460	+++
463	+++
464	+++
465	+++
466	+++
467	+++
468	+++
469	+++
470	+++
471	+++
472	+++
473	+++
474	+++
475	+++
476	+++
477	+++
478	+++
479	+++
480	+++
481	+++
482	+++
483	+++
484	+++
487	+++
488	+++
489	+++
490	+++
491	+++
492	+++
493	+++
494	+++
495	+++
497	+++
498	+++
499	+++
499A	+++
500	+++
501	+++
502	+++

[1397]	实例编号	K _D
	503	+++
	505	+++
	506	+++
	507	+++
	508	+++

[1398] 实例:用以测量化合物对分泌的PCSK9水平、细胞LDLR水平和细胞活力的影响的体外细胞测定。

[1399] 在96孔组织培养板中用铺板于200 μ l测定培养基 (DMEM-Gibco 31966-021,含10% 脂蛋白耗尽FBS-Sigma S5394) 中的25,000个HepG2 细胞进行化合物筛选。将细胞板孵育过夜 (20-24h),然后除去测定培养基,用200 μ l DMEM洗涤细胞,向每个孔中添加在测定培养基中的200 μ l化合物或运载体 (0.3%DMSO)。在用化合物孵育48h后,进行以下分析。

[1400] 为了测量分泌的PCSK9水平,收集100 μ l具有细胞培养测定培养基的样品,并在使用PCSK9 (人) α LISA检测试剂盒 (珀金埃尔默公司AL270F) 分析之前在-80 $^{\circ}$ C下储存。将具有细胞培养测定培养基的样品 (5 μ l) 转移至384孔白色optiPlate (珀金埃尔默公司-6007290) 中。还包含5 μ l仅具有测定培养基的样品以确定测定背景,并向测定培养基样品添加已知浓度的重组人PCSK9 (标准曲线)。向每个5 μ l 样品中添加20 μ l的 α LISA抗PCSK9受体珠 (最终浓度10 μ g/mL) 和生物素化抗体抗PCSK9 (最终浓度1nM) 在 α LISA免疫测定缓冲液中稀释的溶液 (全部在 α LISA检测试剂盒中提供) 并将板在室温下孵育1小时。在孵育后,将25 μ l的链酶亲和素供体珠 (终浓度40 μ g/mL) 在 α LISA免疫测定缓冲液中稀释的溶液添加至每个样品中,并将样品在室温下再避光孵育1小时。在PCSK9 (分析物) 的存在下,供体和受体珠紧邻。然后在激发后在Enspire α 读板器上测量615nm 处的发光。使用标准曲线值确定PCSK9浓度后,使用下式计算百分比抑制: $(1 - (\text{测试孔值} - \text{平均背景值}) / (\text{平均媒介物值} - \text{平均背景值})) * 100$

[1401] 在收集具有细胞培养基的样品之后,在与PCSK9分析相同的细胞板上进行细胞活力分析。该测定基于通过活细胞减少MTS四唑鎓化合物,以产生可溶于细胞培养基的着色甲瓞产物。对于每个细胞孔,添加含有100 μ l剩余培养基的20 μ l MTS试剂 (普洛麦格G543)。还包括含有100 μ l测定培养基加MTS试剂无细胞的孔,以确定背景测量。将板在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时,并且在490nm的波长下测量光密度 (OD)。使用下式将OD值转换为活性值的%变化: $-(1 - (\text{测试孔值} - \text{平均背景值}) / (\text{平均媒介物值} - \text{平均背景值})) * 100$

[1402] 除非说明,否则使用人LDL R免疫测定 (R&D系统公司 (R&D Systems) DLDLR0) 和在免疫测定中提供的所有试剂测定细胞LDLR 水平。如上所述处理HepG2细胞,并在48h化合物孵育后,除去培养基,将细胞用磷酸盐缓冲盐水溶液洗涤,并将细胞在含蛋白酶抑制剂 (Halt抑制剂混合物-皮尔斯78430) 的50 μ L裂解缓冲液 (25mM Tris-HCl pH 7.4,150mM NaCl,1mM EDTA,1%NP-40和5%甘油) 中裂解。通过离心清除裂解物并在免疫测定中分析之前将样品储存在-80 $^{\circ}$ C。除了样品之外,还包括在校准剂稀释剂中稀释的已知浓度的重组LDLR的标准曲线,以及无LDLR的情况,以确定测定背景。在室温下将样品 (30 μ l) 在微孔板孔条 (预涂覆捕获抗体) 中用50 μ l测定稀释剂孵育2h。然后将微孔板孔条用洗涤缓冲液洗涤4次并添加 200 μ l人LDLR缀合物。在室温下再孵育2小时后,将板如前所述洗涤并添加200 μ l

底物溶液。在20分钟后,施加50 μ l终止液,并且在 450nm处测量每个孔的光密度并施加540nm的波长校正。使用标准曲线值确定LDLR浓度后,使用下式计算百分比增加:(测试孔值-平均背景值)/(平均媒介物值-平均背景值)*100

[1403] 根据W0 2014170786合成作为阳性对照的PCSK9翻译抑制剂 R-4-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-N-(3-氯吡啶-2-基)-N-(哌啶-3-基)苯甲酰胺(SI-1)。

[1404] 使用上述测定,用下表中列出的具有式(I)的代表性化合物建立具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐抑制PCSK9功能的能力:

[1405]

实例编号	抑制剂浓度 (μ M)	PCSK9分泌抑制 (%)	LDLR增加 (%)	细胞活力的变化 (%)
10	75	56	32	1
17	75	40	58	-6
88	75	61	90	-9
89	75	57	136	-14
91	75	52	76	-2
175	75	72	109	-8
SI-1	18.8	95	47	7

[1406] 通过引用并入

[1407] 在本文中提及的所有出版物和专利都通过引用以其整体而特此并入,如同各个单独的出版物或专利被确切地并且单独地指明为通过引用而并入。在有冲突的情况下,将以本申请(包括本文的任何定义)为准。

[1408] 等效物

[1409] 虽然已经讨论了本发明的特定实施例,但上述说明是说明性而非限制性的。在综述本说明书和以下权利要求书之后,本发明的许多修改对于本领域的技术人员将是显而易见的。应当通过参考权利要求书及其等同物的全范围以及说明书连同此类变化来确定本发明的全范围。

[0001]	序列表			
[0002]	<110>	SERRANO-WU, MICHAEL H.		
[0003]		CHAMBERS, MARK		
[0004]		GOLDSMITH, ERICA		
[0005]		TIERNEY, JASON		
[0006]		JANDU, KARAMJIT		
[0007]		CLARK, DAVID		
[0008]		HINCHLIFFE, PAUL		
[0009]	<120>	PCSK9抑制剂及其使用方法		
[0010]	<130>	DGH-00101		
[0011]	<140>	16/744,929		
[0012]	<141>	2020-01-16		
[0013]	<150>	62/794,234		
[0014]	<151>	2019-01-18		
[0015]	<160>	1		
[0016]	<170>	PatentIn 3.5版		
[0017]	<210>	1		
[0018]	<211>	693		
[0019]	<212>	PRT		
[0020]	<213>	人工序列		
[0021]	<220>			
[0022]	<223>	人工序列的描述：合成		
[0023]		多肽		
[0024]	<400>	1		
[0025]	Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg			
[0026]	1	5	10	15
[0027]	Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala			
[0028]		20	25	30
[0029]	Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr			
[0030]		35	40	45
[0031]	Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr			
[0032]		50	55	60
[0033]	Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys			
[0034]	65	70	75	80
[0035]	Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met			
[0036]		85	90	95
[0037]	Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr			
[0038]		100	105	110

[0039]	Ile	Glu	Glu	Asp	Ser	Ser	Val	Phe	Ala	Gln	Ser	Ile	Pro	Trp	Asn	Leu
[0040]			115					120					125			
[0041]	Glu	Arg	Ile	Thr	Pro	Pro	Arg	Tyr	Arg	Ala	Asp	Glu	Tyr	Gln	Pro	Pro
[0042]			130					135					140			
[0043]	Asp	Gly	Gly	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Thr	Ser	Ile	Gln
[0044]	145						150					155				160
[0045]	Ser	Asp	His	Arg	Glu	Ile	Glu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Glu
[0046]					165					170					175	
[0047]	Asn	Val	Pro	Glu	Glu	Asp	Gly	Thr	Arg	Phe	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Lys
[0048]				180						185				190		
[0049]	Cys	Asp	Ser	His	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Asp
[0050]			195					200					205			
[0051]	Ala	Gly	Val	Ala	Lys	Gly	Ala	Ser	Met	Arg	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Asn
[0052]			210					215					220			
[0053]	Cys	Gln	Gly	Lys	Gly	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Leu	Glu	Phe
[0054]	225					230					235					240
[0055]	Ile	Arg	Lys	Ser	Gln	Leu	Val	Gln	Pro	Val	Gly	Pro	Leu	Val	Val	Leu
[0056]					245						250				255	
[0057]	Leu	Pro	Leu	Ala	Gly	Gly	Tyr	Ser	Arg	Val	Leu	Asn	Ala	Ala	Cys	Gln
[0058]				260						265					270	
[0059]	Arg	Leu	Ala	Arg	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Asn	Phe
[0060]			275						280					285		
[0061]	Arg	Asp	Asp	Ala	Cys	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Glu	Val	Ile
[0062]			290					295				300				
[0063]	Thr	Val	Gly	Ala	Thr	Asn	Ala	Gln	Asp	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Gly	Thr
[0064]	305					310					315					320
[0065]	Leu	Gly	Thr	Asn	Phe	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Leu	Phe	Ala	Pro	Gly	Glu
[0066]				325						330					335	
[0067]	Asp	Ile	Ile	Gly	Ala	Ser	Ser	Asp	Cys	Ser	Thr	Cys	Phe	Val	Ser	Gln
[0068]				340					345				350			
[0069]	Ser	Gly	Thr	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Ala	Met
[0070]			355					360					365			
[0071]	Met	Leu	Ser	Ala	Glu	Pro	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Arg	Gln	Arg
[0072]			370					375				380				
[0073]	Leu	Ile	His	Phe	Ser	Ala	Lys	Asp	Val	Ile	Asn	Glu	Ala	Trp	Phe	Pro
[0074]	385					390					395					400
[0075]	Glu	Asp	Gln	Arg	Val	Leu	Thr	Pro	Asn	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro
[0076]				405						410				415		
[0077]	Ser	Thr	His	Gly	Ala	Gly	Trp	Gln	Leu	Phe	Cys	Arg	Thr	Val	Trp	Ser

[0078]	420	425	430
[0079]	Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala		
[0080]	435	440	445
[0081]	Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys		
[0082]	450	455	460
[0083]	Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg		
[0084]	465	470	475
[0085]	Ala His Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys		
[0086]	485	490	495
[0087]	Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala		
[0088]	500	505	510
[0089]	Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val		
[0090]	515	520	525
[0091]	Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His		
[0092]	530	535	540
[0093]	Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly		
[0094]	545	550	555
[0095]	His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu		
[0096]	565	570	575
[0097]	Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val		
[0098]	580	585	590
[0099]	Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu		
[0100]	595	600	605
[0101]	Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys		
[0102]	610	615	620
[0103]	Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly		
[0104]	625	630	635
[0105]	Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln		
[0106]	645	650	655
[0107]	Ala Ser Gln Glu Leu Gln Ser Gly Ser Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe		
[0108]	660	665	670
[0109]	Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His		
[0110]	675	680	685
[0111]	His His His His His		
[0112]	690		