



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103582644 B

(45) 授权公告日 2016. 07. 20

(21) 申请号 201280028413. X

(22) 申请日 2012. 06. 12

(30) 优先权数据

11170440. 9 2011. 06. 17 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 12. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/061084 2012. 06. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/171900 EN 2012. 12. 20

(73) 专利权人 塔科达有限责任公司

地址 德国康斯坦茨

(72) 发明人 T. 施滕格尔 T. 迈尔 A. 曼

J. 施塔德尔维泽 D. 弗罗克齐

A. 帕尔 E. 贝内迪克图斯

M. 黑斯曼 T. 卡纳歇尔 R. 胡松格

C. 齐特 H.C. 霍尔斯特

R-P. 胡梅尔 M. 菲尔特尔豪斯

H. 特诺尔 T. 东克恩 A. 哈切尔曼

C. 黑斯林格

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 孔青 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

A61P 11/00(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1249749 A, 2000. 04. 05,

WO 2004018451 A1, 2004. 03. 04,

WO 2011023693 A1, 2011. 03. 03,

审查员 杨森

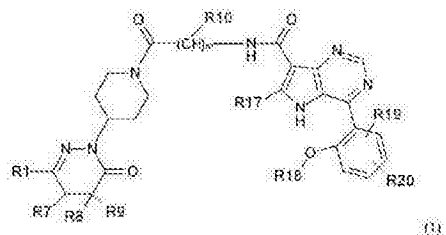
权利要求书15页 说明书122页

(54) 发明名称

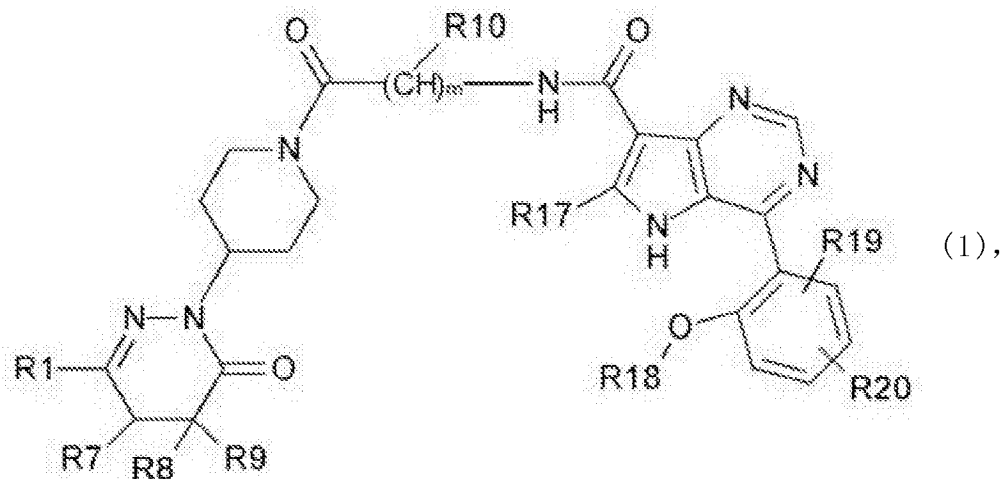
酞嗪酮-吡咯并嘧啶羧酰胺衍生物

(57) 摘要

式(1)的化合物,其中R1、R7、R8、R9、R10、R17、R18、R19、R20和m具有说明书给出的含义,其为4型和5型磷酸二酯酶的新的有效抑制剂。

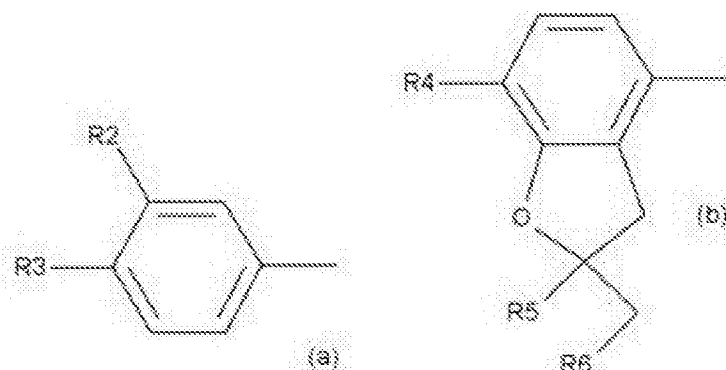


1. 式(1)的化合物或其盐



其中

R1表示式(a)或(b)的苯基衍生物



其中

R2为1-4C-烷氧基或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基，

R3为1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷氧基甲氧基或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基，

R4为1-4C-烷氧基或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基，

R5为1-4C-烷基，

R6为氢或1-4C-烷基

或者其中R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环，其任选被氧原子或硫原子间断，

R7为氢，

R8为1-4C-烷基，

或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基，

R9为氢或1-4C-烷基，

或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环，

M为1或2，

R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-6C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，

其中

R11为未取代的苯基或羟基，

R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，

其中

R13为卤素、1-4C-烷氧基、1-6C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，

R14为卤素、1-4C-烷氧基、1-6C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂或-CN，

或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1-甲基-吡啶-2-基或1-甲基-吡啶-3-基，或者

R12为-CH₂-C(O)-R15，

其中

R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中

R16彼此独立地为氢或1-4C-烷基，

R17为氢或甲基，

R18为-CH₂-3-6C-环烷基，

R19为卤素、羟基、1-4C-烷氧基、大部分被氟取代的1-4C-烷氧基、或1-4C-氟烷基，

R20为卤素、羟基、1-4C-烷氧基或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基，

或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基，

其中大部分被氟取代的1-4C-烷氧基中的术语“大部分”是指1-4C-烷氧基中超过半数的氢原子被氟原子置换。

2. 权利要求1的式(1)的化合物或其盐，其中

R1表示式(a)或(b)的苯基衍生物，

其中

R2为1-4C-烷氧基或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基，

R3为1-4C-烷氧基或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基，

R4为1-2C-烷氧基或大部分被氟取代的1-2C-烷氧基，

R5为1-2C-烷基

R6为氢或1-2C-烷基，

或者其中R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环，

R7为氢，

R8为1-4C-烷基，

或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基，

R9为氢或1-4C-烷基，

或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环，

R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，

其中

R11为未取代的苯基或羟基，

R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，

其中

R13为卤素、1-4C-烷氧基、1-4C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(0)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，

R14为卤素、1-4C-烷氧基、1-4C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(0)NH₂或-CN，

或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、咪唑-2-基、咪唑-3-基、1-甲基-咪唑-2-基或1-甲基-咪唑-3-基，或者

R12为-CH₂-C(0)-R15，

其中

R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中

R16彼此独立地为氢或1-4C-烷基，

R17为氢或甲基，

R18为-CH₂-3-6C-环烷基，

R19为卤素、羟基、1-4C-烷氧基、大部分被氟取代的1-4C-烷氧基、或1-4C-氟烷基，

R20为卤素、羟基、1-4C-烷氧基或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基，

或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基，

其中大部分被氟取代的1-4C-烷氧基中的术语“大部分”是指1-4C-烷氧基中超过半数的氢原子被氟原子置换，而其中大部分被氟取代的1-2C-烷氧基中的术语“大部分”是指1-2C-烷氧基中超过半数的氢原子被氟原子置换。

3. 权利要求1的式(1)的化合物或其盐，其中

R1表示式(a)或(b)的苯基衍生物，

其中

R2为1-2C-烷氧基或大部分被氟取代的1-2C-烷氧基，

R3为1-2C-烷氧基或大部分被氟取代的1-2C-烷氧基，

R4为1-2C-烷氧基或大部分被氟取代的1-2C-烷氧基，

R5为1-2C-烷基，

R6为氢或1-2C-烷基，

或者其中R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-或6-元烃环，

R7为氢，

R8为1-2C-烷基，

或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基，

R9为氢或1-2C-烷基，

或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-或6-元烃环，

m为1或2，

R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，

其中

R11为未取代的苯基或羟基，

R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，

其中

R13为卤素、1-4C-烷氧基、1-4C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(=O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，

R14为卤素或1-4C-烷氧基、1-4C-烷基，

或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1-甲基-吡啶-2-基或1-甲基-吡啶-3-基，或者

R12为-CH₂-C(=O)-R15，

其中

R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中

R16彼此独立地为氢或1-3C-烷基，

R17为氢或甲基，

R18为-CH₂-3-5C-环烷基，

R19为卤素或1-4C-烷氧基，

R20为卤素或1-4C-烷氧基，

或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基，

其中大部分被氟取代的1-2C-烷氧基中的“大部分”是指1-2C-烷氧基中超过半数的氢原子被氟原子置换。

4. 权利要求1的式(1)的化合物或其盐，其中

R1表示式(a)或(b)的苯基衍生物，

其中

R2为甲氧基，

R3为甲氧基，

R4为甲氧基，

R5为甲基，

R6为氢，

R7为氢，

R8为1-2C-烷基，

或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基，

R9为氢或1-2C-烷基，

或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-元杂环，

m为1或2，

R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，

其中

R11为未取代的苯基或羟基，

R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，

其中

R13为氟、氯、溴、1-2C-烷氧基、1-4C-烷基、1-2C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，

R14为氟、氯、溴或1-2C-烷氧基，

或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1-甲基-吡啶-2-基或1-甲基-吡啶-3-基，或者

R12为-CH₂-C(O)-R15，

其中

R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中

R16彼此独立地为氢或1-3C-烷基，

R17为氢或甲基，

R18为-CH₂-3-4C-环烷基，

R19为1-2C-烷氧基，

R20为氟、氯或溴，

或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基。

5. 权利要求1的式(1)的化合物或其盐，其中

R1表示式(a)或(b)的苯基衍生物，

其中

R2为甲氧基，

R3为甲氧基，

R4为甲氧基，

R5为甲基，

R6为氢，

R7为氢，

R8为1-2C-烷基，

或者R7和R8一起形成3C-或4C-亚烷基，

R9为氢或1-2C-烷基，

或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-元烃环，

m为1或2，

R10彼此独立地为氢、环己基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，

其中

R11为未取代的苯基或羟基，

R12为羟基、环己基、-N-(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₃、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基，经R13和R14取代的苯基，

其中

R13为氟、氯、1-2C-烷氧基、甲基、叔-丁基、三氟甲基、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，

R14为氟、氯或甲氧基，

或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、1-甲基-吡咯-2-基或1-甲基-吡咯-3-基,或者

R12为-CH₂-C(=O)-R15,

其中

R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基,其中

R16彼此独立地为氢或异丙基,

R17为氢或甲基,

R18为-CH₂-3C-环烷基,

R19为甲氧基,

R20为氟,

或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基。

6. 权利要求5的式(1)的化合物,其选自:4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(3,5-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-叔-丁基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-叔-丁基-苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-氨基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-乙氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-乙氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-

3-(4-乙氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-氨基酰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(联苯-4-基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(联苯-4-基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢-酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-氰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-氰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-4-氟-5-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-

[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(3-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[2-(三氟甲基)苯基]-丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、- N-[(2R)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-

[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-叔-丁基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(2,4-二氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]

哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2S)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-1,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-环戊[d]呋喃-2-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2S)-3-(2-氯-苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢呋喃-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢呋喃-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢呋喃-1(4H)-

基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺或4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺,4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2S)-3-环己基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(1R)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(1S)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(噻吩-2-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(噻吩-2-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-4-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二

甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1H-吡唑-1-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2S)-3-环己基-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-(甲基硫基)-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、N-[(2R)-3-(4-溴苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、(4R)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧

代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯、(4R)-4-[(4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(吡咯烷-1-基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、(4S)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸、(4S)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(吡咯烷-1-基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(丙烷-2-基氨基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(丙烷-2-基氨基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-

1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二乙基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(2-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-5-(二甲基氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(2-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺和4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺。

7. 权利要求1的式(1)的化合物,其为4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺或其盐。

8. 权利要求1的式(1)的化合物,其为4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺或其盐。

9. 权利要求1的式(1)的化合物,其为4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞

嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺。

10. 药物组合物,其包含权利要求1-9中任一项的式(1)的化合物中的至少一种或其盐,以及至少一种药学上可接受的辅剂。

11. 固定组合药物、非固定组合药物或部分套盒,其包含至少一种权利要求1-9中任一项的式(1)的化合物或其盐、至少一种选自以下的治疗剂和至少一种药学上可接受的辅剂:皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。

12. 权利要求1-9中任一项的式(1)的化合物或其盐在制备抑制4型和5型磷酸二酯酶的药物组合物中的用途。

13. 权利要求1-9中任一项的式(1)的化合物或其盐在制备用于治疗或预防急性或慢性呼吸道疾病的药物组合物中的用途。

14. 权利要求13的用途,其中所述急性或慢性呼吸道疾病选自间质性肺病、肺纤维化、囊性纤维化、支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)和与肺部高血压相关的COPD。

酞嗪酮-吡咯并嘧啶羧酰胺衍生物

[0001] 发明应用领域

[0002] 本发明涉及新的酞嗪酮-吡咯并嘧啶羧酰胺衍生物,其在医药工业中用于生产药物组合物。

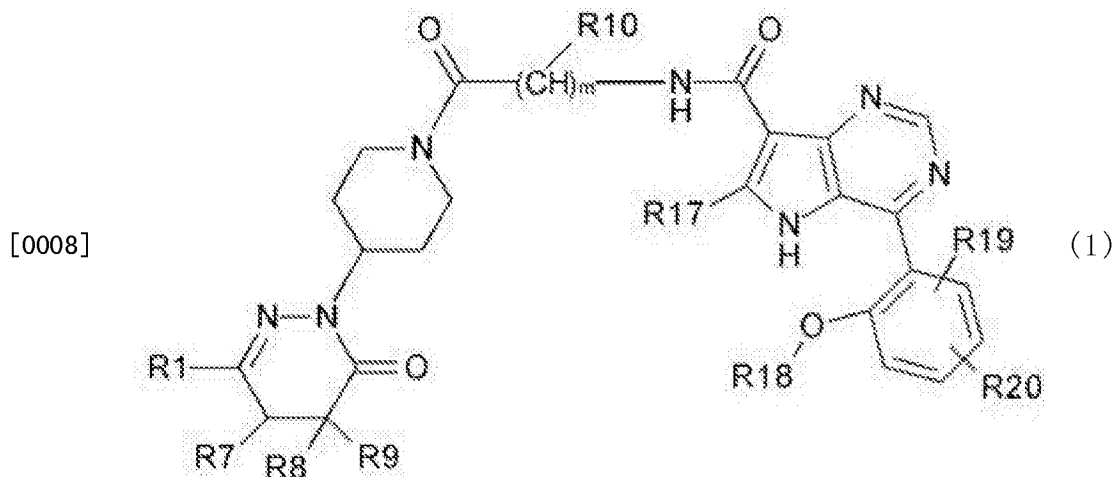
[0003] 已知技术背景

[0004] 在国际专利申请W002/064584、W002/085906、W004/017974、W004/018449、W004/018451、W004/018457、WO 05/075456和W005/075457中,具有哌啶基取代基的酞嗪酮-或哒嗪酮衍生物描述为4型磷酸二酯酶抑制剂。国际专利申请W02009106531和W02011023693描述了代表5型磷酸二酯酶抑制剂的吡咯并嘧啶羧酰胺化合物。

[0005] 发明描述

[0006] 目前已发现,哌啶基酞嗪酮-吡咯并嘧啶羧酰胺衍生物化合物(其在下文更详细地描述)具有出乎意料且特别有利的性质。

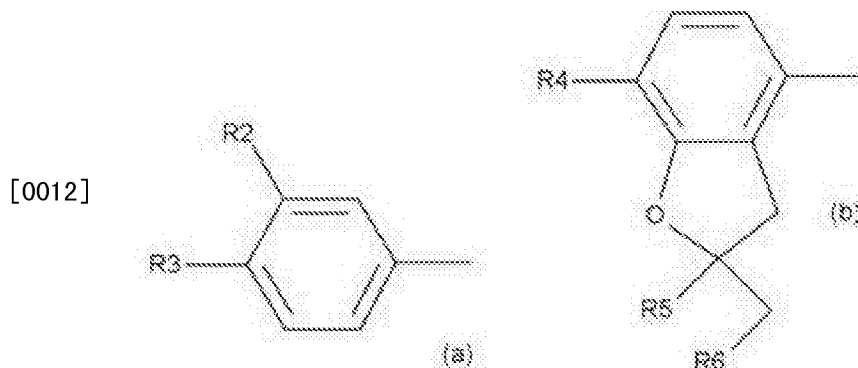
[0007] 本发明涉及式(1)的化合物



[0009] 或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,

[0010] 其中

[0011] R1代表式(a)或(b)的苯基衍生物



[0013] 其中

[0014] R2为1-4C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基,

- [0015] R3为1-4C-烷氧基、3-5C-环烷氧基、3-5C-环烷氧基甲氧基或大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基，
- [0016] R4为1-4C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基，
- [0017] R5为1-4C-烷基，
- [0018] R6为氢或1-4C-烷基
- [0019] 或其中R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环，其任选被氧原子或硫原子间断，
- [0020] R7为氢，
- [0021] R8为1-4C-烷基，
- [0022] 或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基，
- [0023] R9为氢或1-4C-烷基，
- [0024] 或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环，
- [0025] m为1或2，
- [0026] R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-6C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，
- [0027] 其中
- [0028] R11为未取代的苯基或羟基，
- [0029] R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，其中
- [0030] R13为卤素、1-4C-烷氧基、1-6C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，
- [0031] R14是卤素、1-4C-烷氧基、1-6C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂或-CN，
- [0032] 或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1-甲基-吡啶-2-基或1-甲基-吡啶-3-基，或者
- [0033] R12是-CH₂-C(O)-R15，
- [0034] 其中
- [0035] R15是羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中
- [0036] R16彼此独立地为氢或1-4C-烷基，
- [0037] R17为氢或甲基，
- [0038] R18为-CH₂-3-6C-环烷基，
- [0039] R19为卤素、羟基、1-4C-烷氧基、大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基、或1-4C-氟烷基，
- [0040] R20为卤素、羟基、1-4C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基，
- [0041] 或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基。
- [0042] 1-6C-烷基为具有1-6个碳原子的直链或支链烷基。实例为正-己基、2-甲基己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、正-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、2,2-二甲基丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

[0043] 1-4C-烷基为具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。实例为丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

[0044] 1-3C-烷基为具有1-3个碳原子的直链或支链烷基。实例为丙基、异丙基、乙基和甲基。

[0045] 1-2C-烷基为具有1-2个碳原子的直链烷基。实例为乙基和甲基。

[0046] 1-4C-烷氧基为除了氧原子外还含有具有1-4个碳原子的直链或支链烷基的基团。在本文中可提到的具有1-4个碳原子的烷氧基例如丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、丙氧基、异-丙氧基、乙氧基和甲氧基。

[0047] 1-2C-烷氧基为除了氧原子外还含有具有1-2个碳原子的直链烷基的基团。实例为乙氧基和甲氧基。

[0048] 1-2C-亚烷基二氧基代表例如亚甲基二氧基 $[-O-CH_2-O-]$ 和亚乙基二氧基 $[-O-CH_2-CH_2-O-]$ 。

[0049] 完全或大部分被氟取代的1-4C-烷氧基为除了氧原子外还含有具有1-4个碳原子的直链或支链烷基的基团，其中烷基的氢原子中的一个或多个被氟置换。实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟甲氧基、全氟乙氧基、1,1,1-三氟-2-氟乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、1,1-二氟-2,2-二氟乙氧基、1,1-二氟-2-氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、1-氟-2,2-二氟乙氧基、1-氟-2-氟乙氧基、1-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2-氟乙氧基、2,2,3,3,3-五氟丙氧基、n-全氟丙氧基和n-全氟丁氧基，其中优选1,1-二氟-2,2-二氟乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、三氟甲氧基和氟甲氧基。最优选二氟甲氧基。在这方面的“大部分”是指1-4C-烷氧基中超过半数的氢原子被氟原子置换。

[0050] 完全或大部分被氟取代的1-2C-烷氧基为除了氧原子外还包含具有1-2个碳原子的直链或支链烷基的基团，其中烷基的氢原子中的一个或多个被氟置换。实例包括但不限于全氟乙氧基、1,1-二氟-2,2-二氟乙氧基、1,2,2-四氟-乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，其中优选二氟甲氧基。在这方面的“大部分”是指1-2C-烷氧基中超过半数的氢原子被氟原子置换。

[0051] 1-4C-氟烷基为具有1-4个碳原子的直链或支链烷基，其中1-4C-烷基的氢原子中的一个或多个被氟置换。实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、全氟乙基、1,1,1-三氟-2-氟乙基、1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟-2,2-二氟乙基、1,1-二氟-2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1-氟-2,2-二氟乙基、1-氟-2-氟乙基、1-氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氟乙基、n-全氟丙基和n-全氟丁基。优选1-4C-氟烷基为具有1-4个碳原子的直链或支链烷基，其中1-4C-烷基中1-3个氢原子被氟置换。实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、全氟乙基、1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟-2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1-氟-2,2-二氟乙基、1-氟-2-氟乙基、1-氟乙基、2,2-二氟乙基和2-氟乙基。

[0052] 1-2C-氟烷基为具有1-2个碳原子的直链或支链烷基，其中1-2C-烷基的氢原子中的一个或多个被氟置换。实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、全氟乙基、1,1,1-三氟-2-氟乙基、1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟-2,2-二氟乙基、1,1-二氟-2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1-氟-2,2-二氟乙基、1-氟-2-氟乙基、1-氟乙基、2,2-二氟乙基和2-氟乙基。优选1-2C-氟烷基为具有1-2个碳原子的直链或支链烷基，其中1-2C-烷基中的1-3个氢原子被氟置换。实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、全氟乙基、1,1,1-三氟乙基、1,1-二氟-

2-氟乙基、1,1-二氟乙基、1-氟-2,2-二氟乙基、1-氟-2-氟乙基、1-氟乙基、2,2-二氟乙基和2-氟乙基。

[0053] 3-5C-环烷氧基代表环丙氧基、环丁氧基或环戊氧基。3-5C-环烷基甲氧基代表环丙基甲氧基、环丁基甲氧基或环戊基甲氧基。

[0054] 5-7C-环烷基为具有5-7个碳原子的环烷基,并代表环戊基、环己基或环庚基,优选环己基。

[0055] 3-6C-环烷基为具有3-6个碳原子的环烷基,并代表环丙基、环丁基、环戊基或环己基。优选代表环丙基、环丁基或环戊基的3-5C-环烷基,其中更优选代表环丙基和环丁基的3-4C-环烷基。最优选的环烷基为环丙基。

[0056] 卤素代表氟、氯、溴或碘,其中优选氟、氯或溴,并且更优选氟和氯。

[0057] 根据 $-(CH)_m-R_{10}$ 基团的定义,有可能该基团源自于 α -氨基酸例如苯丙氨酸、酪氨酸、甘氨酸、丙氨酸、苏氨酸或丝氨酸,或源自于 β -氨基酸例如 β -丙氨酸或 β -苯丙氨酸。

[0058] 应理解的是,如果R12代表取代的苯环,则取代基R13可在2位、3位或4位上连接到苯环。还应理解的是,苯环的取代基R13和R14可在2位和3位、2位和4位、2位和5位、2位和6位、3位和4位、3位和5位以及3位和6位上连接到苯环。优选取代基R13和R14可在3位和4位、3位和5位以及2位和4位上连接到苯环。

[0059] 如果R12代表经R13取代或经R13和14取代的苯环,可提及的实例性取代的苯环为3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、4-叔-丁基-苯基、4-联苯基、4-甲氧基-苯基、4-乙氧基-苯基、2-三氟甲基-苯基、4-三氟甲基-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、4-氟-苯基、4-氰基-苯基、4-羟基-苯基、4-甲酰胺-苯基、3,4-二氟-苯基、3,5-二氟-苯基、2,4-二氯-苯基或3,4-二甲氧基-苯基。

[0060] 还应理解的是,取代基R19和R20可在4位和5位以及5位和6位上连接到苯环,优选R19和R20可在4位和5位上连接到苯环。在R19和R20形成1-2C-亚烷基二氧基的情况下,该基团可在4、5位或在5、6位上连接到苯环,优选在5、6位上连接到苯环。该苯环始终具有 $-O-CH_2-3-6C$ -环烷基,其中 $-O-CH_2$ -环丙基是最优选的。

[0061] 可列出的经R19和R20取代的实例性苯环为2-(环丙基-甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基、2-(环丙基甲氧基)-4-氟-5-甲氧基苯基或5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]。

[0062] 式(1)的化合物和其立体异构体的盐包括所有无机酸和有机酸的加成盐以及碱加成盐,尤其是所有药学上可接受的无机酸和有机酸加成盐和碱加成盐,特别是制药业通常使用的所有药学上可接受的无机酸和有机酸加成盐和碱加成盐。

[0063] 酸加成盐的实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、柠檬酸盐、葡糖酸盐(包括D-葡糖酸盐和L-葡糖酸盐)、葡糖醛酸盐(包括D-葡糖醛酸盐和L-葡糖醛酸盐)、苯甲酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸盐、丁酸盐、水杨酸盐、磺基水杨酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐(包括L-苹果酸盐和D-苹果酸盐)、乳酸盐(包括L-乳酸盐和D-乳酸盐)、延胡索酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、酒石酸盐(包括L-酒石酸盐、D-酒石酸盐和内消旋酒石酸盐)、硬脂酸盐、苯磺酸盐(besilate)、甲苯磺酸盐(tosilate)、甲磺酸盐(mesilate)、十二烷基磺酸盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、乳糖醛酸盐(4-O- β -D-吡喃半乳糖基-D-葡糖酸的盐)、半乳糖二酸盐、双羟萘酸盐和抗坏血酸盐。

[0064] 碱加成盐的实例包括但不限于锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、钛盐、铵盐、葡甲胺盐和胍盐。

[0065] 所述盐包括水不溶性盐,以及特别包括水溶性盐。

[0066] 式(1)的化合物、其立体异构体、式(1)的化合物或其立体异构体的盐例如当其以结晶形态分离时可包含不同量的溶剂。因此,式(1)的化合物、其立体异构体、式(1)化合物和其立体异构体的盐的所有溶剂化物包括在本发明的范围内。水合物是所述溶剂化物的优选实例。

[0067] “立体异构体”作为短语“或化合物的立体异构体”或短语“或化合物的盐的立体异构体”的一部分,是指在R7和R8一起形成3C-5C亚烷基的情况下,式(1)的化合物在位置4a和8a上具有手性中心。在R1代表式(b)的苯基衍生物的情况下,如果取代基R5和-CH₂-R6不相同,则在二氢呋喃环上有一个另外的手性中心。优选式(1)的化合物中在位置4a和8a上的氢原子是顺式构型,更优选式(1)的化合物中绝对构型在位置4a上是S并且在位置8a上是R(根据Cahn、Ingold和Prelog规则)。

[0068] 如果R7和R8一起形成3C-5C亚烷基,则环系统的编号显示于下文式(1*)中。虚线环表示R7和R8可能的环合。

[0069] (1*)

[0070] 然而,优选这样的化合物,在所述化合物中取代基R5和-CH₂-R6是相同的,或者连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环。

[0071] 此外,式(1*)的化合物在位置2上具有额外的手性中心,并且如果R10代表-CH(CH₃)-R11基团,则存在又一个手性中心。

[0072] 所有可能的立体异构体,即纯的非对映异构体和纯的对映异构体以及其所有的混合物(与比率无关),包括外消旋物,都在本发明的范围内(分别在特定权利要求的范围内)。

[0073] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中

[0074] R1代表式(a)或(b)的苯基衍生物,

[0075] 其中

[0076] R2为1-4C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基,

[0077] R3为1-4C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基,

[0078] R4为1-2C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-2C-烷氧基,

[0079] R5为1-2C-烷基,

[0080] R6为氢或1-2C-烷基,

[0081] 或者其中R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环,

[0082] R7为氢,

[0083] R8为1-4C-烷基,

[0084] 或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基,

[0085] R9为氢或1-4C-烷基,

[0086] 或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元烃环,

- [0087] R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，
- [0088] 其中
- [0089] R11为未取代的苯基或羟基，
- [0090] R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，
- [0091] 其中
- [0092] R13为卤素、1-4C-烷氧基、1-4C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，
- [0093] R14为卤素、1-4C-烷氧基、1-4C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂或-CN，
- [0094] 或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1-甲基-吡啶-2-基或1-甲基-吡啶-3-基，或者
- [0095] R12为-CH₂-C(O)-R15，
- [0096] 其中
- [0097] R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中
- [0098] R16彼此独立地为氢或1-4C-烷基，
- [0099] R17为氢或甲基，
- [0100] R18为-CH₂-3-6C-环烷基，
- [0101] R19为卤素、羟基、1-4C-烷氧基、大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基、或1-4C-氟烷基，
- [0102] R20为卤素、羟基、1-4C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-4C-烷氧基，
- [0103] 或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基。
- [0104] 在另一优选的实施方案中，本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐，其中
- [0105] R1代表式(a)或(b)的苯基衍生物，
- [0106] 其中
- [0107] R2为1-2C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-2C-烷氧基，
- [0108] R3为1-2C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-2C-烷氧基，
- [0109] R4为1-2C-烷氧基或大部分或完全被氟取代的1-2C-烷氧基，
- [0110] R5为1-2C-烷基，
- [0111] R6为氢或1-2C-烷基，
- [0112] 或者其中R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-或6-元烃环，
- [0113] R7为氢，
- [0114] R8为1-2C-烷基，
- [0115] 或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基，
- [0116] R9为氢或1-2C-烷基，
- [0117] 或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-或6-元烃环，
- [0118] m为1或2，

- [0119] R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，
- [0120] 其中
- [0121] R11为未取代的苯基或羟基，
- [0122] R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，
- [0123] 其中
- [0124] R13为卤素、1-4C-烷氧基、1-4C-烷基、1-4C-氟烷基、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，
- [0125] R14为卤素或1-4C-烷氧基、1-4C-烷基，
- [0126] 或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1-甲基-吡啶-2-基或1-甲基-吡啶-3-基，或者
- [0127] R12为-CH₂-C(O)-R15，
- [0128] 其中
- [0129] R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中
- [0130] R16彼此独立地为氢或1-3C-烷基，
- [0131] R17为氢或甲基，
- [0132] R18为-CH₂-3-5C-环烷基，
- [0133] R19为卤素或1-4C-烷氧基，
- [0134] R20为卤素或1-4C-烷氧基，
- [0135] 或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基。
- [0136] 在又一优选的实施方案中，本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐，其中
- [0137] R1代表式(a)或(b)的苯基衍生物，
- [0138] 其中
- [0139] R2为甲氧基，
- [0140] R3为甲氧基，
- [0141] R4为甲氧基，
- [0142] R5为甲基，
- [0143] R6为氢，
- [0144] R7为氢，
- [0145] R8为1-2C-烷基，
- [0146] 或者R7和R8一起形成3C-至5C-亚烷基，
- [0147] R9为氢或1-2C-烷基，
- [0148] 或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-元杂环，
- [0149] m为1或2，
- [0150] R10彼此独立地为氢、5-7C-环烷基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，
- [0151] 其中
- [0152] R11为未取代的苯基或羟基，

[0153] R12为羟基、5-7C-环烷基、-N-(1-2C-烷基)₂、-CH₂-S-(1-2C-烷基)、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，

[0154] 其中

[0155] R13为氟、氯、溴、1-2C-烷氧基、1-4C-烷基、1-2C-氟烷基、羟基、苯基、-C(=O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，

[0156] R14为氟、氯、溴或1-2C-烷氧基，

[0157] 或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、1-甲基-吡咯-2-基或1-甲基-吡咯-3-基，或者

[0158] R12为-CH₂-C(=O)-R15，

[0159] 其中

[0160] R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中

[0161] R16彼此独立地为氢或1-3C-烷基，

[0162] R17为氢或甲基，

[0163] R18为-CH₂-3-4C-环烷基，

[0164] R19为1-2C-烷氧基，

[0165] R20为氟、氯或溴，

[0166] 或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基。

[0167] 在又一优选的实施方案中，本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐，其中

[0168] R1代表式(a)或(b)的苯基衍生物，

[0169] 其中

[0170] R2为甲氧基，

[0171] R3为甲氧基，

[0172] R4为甲氧基，

[0173] R5为甲基，

[0174] R6为氢，

[0175] R7为氢，

[0176] R8为1-2C-烷基，

[0177] 或者R7和R8一起形成3C-至4C-亚烷基，

[0178] R9为氢或1-2C-烷基，

[0179] 或者其中R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-元杂环，

[0180] m为1或2，

[0181] R10彼此独立地为氢、环己基、1-4C-烷基、-CH(CH₃)-R11或-CH₂-R12，

[0182] 其中

[0183] R11为未取代的苯基或羟基，

[0184] R12为羟基、环己基、-N-(CH₃)₂、-CH₂-S-CH₃、苄基、未取代的苯基、经R13取代的苯基、经R13和R14取代的苯基，

[0185] 其中

[0186] R13为氟、氯、1-2C-烷氧基、甲基、叔-丁基、三氟甲基、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基，

[0187] R14为氟、氯或甲氧基，

[0188] 或者R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、1-甲基-吡啶-2-基或1-甲基-吡啶-3-基，或者

[0189] R12为-CH₂-C(O)-R15，

[0190] 其中

[0191] R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基，其中

[0192] R16彼此独立地为氢或异丙基，

[0193] R17为氢或甲基，

[0194] R18为-CH₂-3C-环烷基，

[0195] R19为甲氧基，

[0196] R20为氟，

[0197] 或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基。

[0198] 在另一优选的实施方案中，本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐，其中m为1或2，优选m为1，R7和R8一起形成3C-4C亚烷基，优选形成4C-亚烷基，R9为氢，并且R1、R10、R17、R18、R19和R20为如上文所定义。

[0199] 在另一优选的实施方案中，本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐，其中m为1或2，优选m为1，R7和R8一起形成3C-4C亚烷基，优选形成4C-亚烷基，R9为氢，并且R1代表式(a)的苯基衍生物，其中R2为1-4C-烷氧基和R3为1-4C-烷氧基，并且R10、R17、R18、R19和R20为如上文所定义。

[0200] 在另一优选的实施方案中，本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐，其中m为1或2，优选m为1，R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基，优选形成4C-亚烷基，R9为氢，并且R1代表式(a)的苯基衍生物，其中R2为1-4C-烷氧基和R3为1-4C-烷氧基，R18为-CH₂-环丙基，R19为1-4C-烷氧基或卤素，R20为1-4C-烷氧基或卤素或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基，并且R10和R17为如上文所定义。优选地，R2代表1-2C-烷氧基(更优选甲氧基)，R2代表1-2C-烷氧基(更优选甲氧基)，R16代表-CH₂-环丙基，R19代表1-2C-烷氧基(优选甲氧基)或卤素(优选氟、氯或溴，更优选氟)，R20代表1-2C-烷氧基(优选甲氧基)或卤素(优选氟、氯或溴，更优选氟)，或者优选R19和R20一起形成亚甲基二氧基，并且R10和R17为如上文所定义。

[0201] 在另一优选的实施方案中，本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐，其中m为1或2，优选m为1，R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基(优选4C-亚烷基)，R9为氢，并且R1代表式(a)的苯基衍生物，其中R2和R3为甲氧基，R18为-CH₂-环丙基，R19和R20一起形成亚甲基二氧基，其优选在5-、6-位与苯环连接，R10代表氢、1-6C-烷基、5-7C-环烷基或-CH(CH₃)-R11，R11为未取代的苯基或羟基，并且R17为如上文所定义。如果R10为1-6C-烷基，则其优选为甲基、乙基、异丙基、异丁基、仲-丁基或叔-丁基，并且如果R10代表5-7C-环烷基，则其优选为环己基。

[0202] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基,优选4C-亚烷基,R9为氢,并且R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2和R3为甲氧基,R18为-CH₂-环丙基,R19和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,R10为-CH₂-R12,其中R12代表羟基、5-7C-环烷基(优选环己基)、-N-(1-2C-烷基)₂(优选-N(CH₃)₂)或-CH₂-S-(1-2C-烷基)(优选-CH₂-S-CH₃)或苄基,并且R17为如上文所定义。

[0203] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基,优选形成4C-亚烷基,R9为氢,并且R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2和R3为甲氧基,R18为-CH₂-环丙基,R19和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,R10为-CH₂-R12,其中R12选自咪唑-2-基、咪唑-4-基、吡唑-1-基、噁吩-2-基、噁吩-3-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、1-甲基-吡咯-2-基或1-甲基-吡咯-3-基,或者R12为-CH₂-C(O)-R15,其中R15为羟基、-N(R16)₂、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或苄氧基,其中R16彼此独立地为氢或1-4C-烷基(优选1-3C-烷基,更优选异丙基),并且R17为如上文所定义。

[0204] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基,优选形成4C-亚烷基,R9为氢,并且R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2为甲氧基和R3为甲氧基,R18为-CH₂-环丙基,R19代表甲氧基或氟(优选氟),R20代表甲氧基或氟(优选甲氧基),或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,R10为-CH₂-R12,其中R12代表未取代的苯基,并且R17为如上文所定义。

[0205] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2(优选为1),R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基,优选形成4C-亚烷基,R9为氢,并且R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2和R3为甲氧基,R18为-CH₂-环丙基,R19代表甲氧基或氟((优选氟),R20代表甲氧基或氟(优选甲氧基),或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,R10为-CH₂-R12,其中R12代表经R13取代或经R13和R14取代的苯基,其中R13和R14以及R17为如上文所定义。

[0206] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基,优选形成4C-亚烷基,R9为氢,并且R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2为甲氧基和R3为甲氧基,R18为-CH₂-环丙基,R19代表甲氧基或氟(优选氟),R20代表甲氧基或氟(优选甲氧基),或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,R10为-CH₂-R12,其中R12代表经R13取代或经R13和R14取代的苯基,并且R17为如上文所定义。如果R12代表经R13取代的苯基,则R13代表1-2C-烷氧基、1-4C-烷基、1-2C-氟烷基、氟、氯、溴、羟基、苯基、-C(O)NH₂或-CN,优选R13代表1-2C-烷氧基、甲基、叔-丁基、三氟甲基、氟、氯、羟基、苯基、-C(O)NH₂、-CN、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷基。如果R12代表经R13和R14取代的苯基,则R13和R14彼此独立地代表1-2C-烷氧基、氟、氯或溴,优选甲

氧基、氟或氯,更优选R13和R14两者都是甲氧基、氟或氯。

[0207] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1,R7和R8一起形成3C-4C-亚烷基,优选形成4C-亚烷基,R9为氢,并且R1代表式(b)的苯基衍生物,其中R4为1-4C-烷氧基(优选1-2C-烷氧基,更优选甲氧基),R5为1-4C-烷基(优选1-2C-烷基,更优选甲基),R6为氢或者R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-或6-元杂环(优选螺连接的5-或6-元杂环),并且R10、R17、R18、R19和R20为如上文所定义。

[0208] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7为氢,R8和R9为1-2C-烷基,R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2为1-4C-烷氧基和R3为1-4C-烷氧基,并且R10、R17、R18、R19和R20为如上文所定义。

[0209] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7为氢,R8和R9为1-2C-烷基(优选甲基),R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2为1-2C-烷氧基(优选甲氧基),并且R3为1-2C-烷氧基(优选甲氧基),R10为-CH₂-R12,其中R12代表未取代的苯基或者经R13取代的苯基,其中R13为卤素(优选氟、氯或溴,更优选氟),R18为-CH₂-环丙基,R19代表1-2C-烷氧基(优选甲氧基)或卤素(优选氟、氯或溴,更优选氟),R20代表1-2C-烷氧基(优选甲氧基)或卤素(优选氟、氯或溴,更优选氟),或者R19和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,并且R17为如上文所定义。

[0210] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7为氢,R8和R9为1-2C-烷基(优选甲基),R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2为1-2C-烷氧基(优选甲氧基),并且R3为1-2C-烷氧基(优选甲氧基),R10为-CH₂-R12,其中R12代表5-7C-环烷基(优选环己基)、1-4C-烷基(优选甲基),或者R12为-CH₂-C(O)-R15,其中R15为-N(R16)₂,R16彼此独立地为氢或1-4C-烷基(优选氢或甲基),R18为-CH₂-环丙基,R19和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,并且R17为如上文所定义。

[0211] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7为氢,R8为1-2C-烷基(优选甲基),R9为1-2C-烷基(优选甲基),并且R1代表式(b)的苯基衍生物,其中R4为1-4C-烷氧基(优选1-2C-烷氧基,更优选甲氧基),R5为1-4C-烷基(优选1-2C-烷基,更优选甲基),R6为氢,或者R5和R6连同包括它们所键合的两个碳原子一起形成螺连接的5-或6-元杂环(优选螺连接的5-或6-元杂环),并且R10、R17、R18、R19和R20为如上文所定义。

[0212] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7为氢,R8为1-2C-烷基(优选甲基),R9为1-2C-烷基(优选甲基),并且R1代表式(b)的苯基衍生物,其中R4为1-4C-烷氧基(优选1-2C-烷氧基,更优选甲氧基),R5为1-4C-烷基(优选1-2C-烷基,更优选甲基),R6为氢,并且R10代表氢、1-4C-烷基(优选氢或者1-2C-烷基,更优选氢),或者R10为-CH₂-R12,其中R12为吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基,R18为-CH₂-环丙基,R19

和R20一起形成亚甲基二氧基,其优选在5-、6-位与苯环连接,并且R17为如上文所定义。

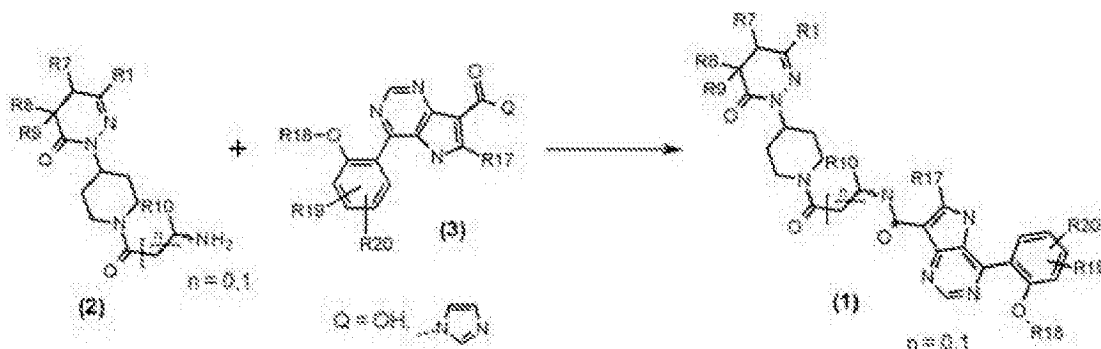
[0213] 在另一优选的实施方案中,本发明涉及式(1)的化合物或者所述化合物的立体异构体或所述化合物的盐或所述化合物的立体异构体的盐,其中m为1或2,优选m为1,R7为氢,R8和R9连同包括它们所键合的碳原子一起形成螺连接的5-、6-或7-元杂环(优选螺连接的5-元杂环),并且R1代表式(a)的苯基衍生物,其中R2为1-4C-烷氧基和R3为1-4C-烷氧基,R18为-CH₂-环丙基,R19为1-4C-烷氧基或卤素,R20为1-4C-烷氧基或卤素,或者R19和R20一起形成1-2C-亚烷基二氧基,并且R10和R17为如上文所定义。优选R2代表1-2C-烷氧基(更优选甲氧基),R2代表1-2C-烷氧基(更优选甲氧基),R18代表-CH₂-环丙基,R19和R20一起形成亚甲基二氧基,R10为氢或-CH₂-R12,其中R12代表未取代的苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基(优选未取代的苯基或吡啶-3-基),并且R17为如上文所定义。

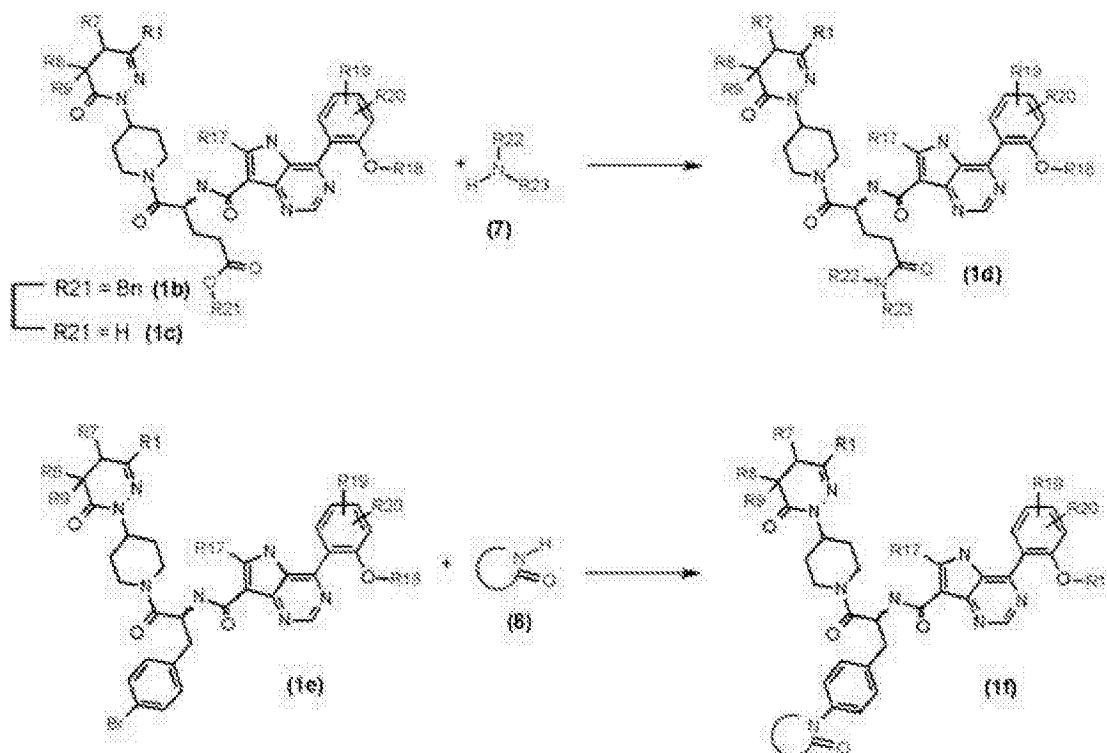
[0214] 本发明的化合物可根据反应流程1-3制备。

[0215] 如反应流程1所示,式1的化合物(其中R1、R7、R8、R9、R10、R17、R18、R19和R20具有上文所述含义)可通过式(3)的羧酸化合物与式(2)的伯胺化合物偶联来制备,其利用任何标准的酰胺键偶联方法,例如使用偶联剂例如HBTU、HATU、TOTU、COMU、T3P[®]或者使用活化的酸化合物例如咪唑盐(imidazolide)。合适的酰胺键偶联方法的综述可参见例如C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827-10852和A. El-Faham, R. S. Funosas, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry - A European Journal, 15 (2009), 9404-9416和J. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24(2004), 30-31。

[0216] 反应流程1:

[0217]





[0218] 式(1b)、(1c)和(1e)的化合物还作为进一步反应的起始材料。式(1b)的苄酯可通过氢解裂解,其可按本领域技术人员已知的标准方法进行,优选在环境温度在大气氢压下使用在作为溶剂的醇(例如甲醇或乙醇)中的 H_2 / Pd-C以产生相应的式(1c)的羧酸衍生物。式(1d)的化合物可通过式(1c)的羧酸化合物与式(7)的伯胺或仲胺化合物偶联来制备,利用任何标准酰胺键偶联方法,例如使用偶联剂例如HBTU、HATU、TOTU或COMU。式(1d)的化合物的备选合成路径描述于流程2并且包括在中间体(2)上引入取代基R22和R23,所述中间体可与(3)反应得到流程1的式(1d)的最终化合物。

[0219] 式(1f)的化合物可通过化合物(1e)和式(8)的酰胺的钯催化偶联来制备,在高温下(优选在约140℃下)以及另外在微波辐射下其利用 $Pd(dba)_2$ 作为钯源、Xantphos作为配体、 Cs_2CO_3 作为碱(base)和1,4-二噁烷作为溶剂。

[0220] 式(3)的羧酸化合物的制备描述于W02011/023693和W02009/106531,或者其可按其中所述方法的类推方法制备。在Q代表咪唑基的情况下,这些化合物的制备为本领域技术人员已知。

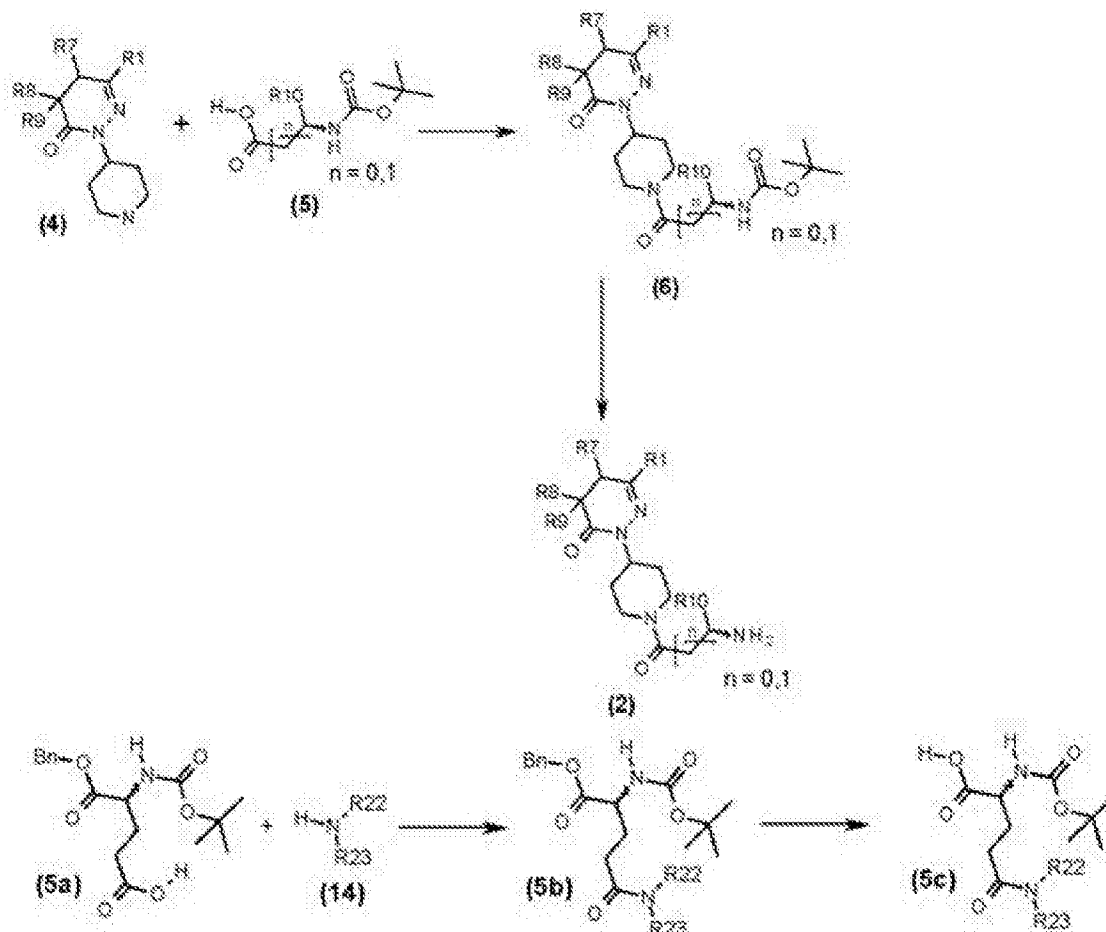
[0221] 反应流程2阐明式(2)的化合物的合成。第一步,式(4)的化合物与式(5)的化合物使用任何标准酰胺键偶联方法反应,例如使用偶联剂例如HBTU、HATU、TOTU、COMU、T3P®或使用活化的酸化合物例如咪唑盐(imidazolide)。合适的酰胺键偶联方法的综述可参见例如C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Tetrahedron, 61 (2005), 10827-10852和A. El-Faham, R. S. Funosas, R. Prohens, F. Albericio, Chemistry - A European Journal, 15 (2009), 9404-9416 and in J. Glauder, Speciality Chemicals Magazine, 24(2004), 30-31。式(2)的伯胺可通过使用标准条件除去叔-丁氧基羰基,从对应的N-叔-丁氧基羰基保护的式(6)化合物制备,所述条件例如在合适溶剂(例如二噁烷、四氢呋喃或二氯甲烷)中的氯化氢或三氟乙酸。

[0222] 式(5)的化合物可市购获得,或者可按照本领域技术人员已知的标准方法从市购

获得的前体中起始制备。式(5)的N-Boc保护的氨基酸可以两步顺序合成,其利用任何标准的酰胺键偶联方法从(5a)与伯胺(14)的酰胺键形成反应起始,所述方法例如使用偶联剂例如HBTU、HATU、TOTU或COMU;然后通过氢解裂解苄酯,所述氢解可按本领域技术人员已知的标准方法进行,优选在环境温度在大气氢压下使用在作为溶剂的醇(例如甲醇或乙醇)中的 H_2 / Pd-C。

[0223] 反应流程2:

[0224]

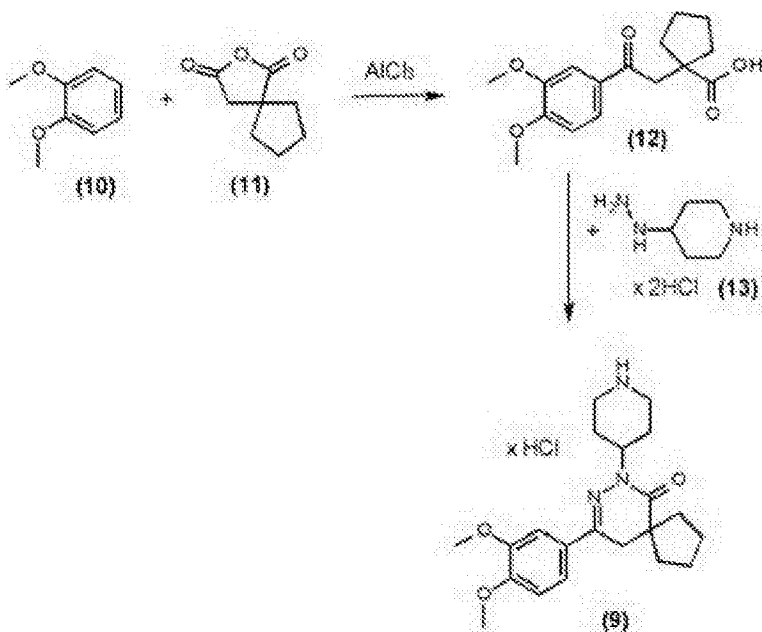


[0225] 中间体(9)的合成描述于流程3。在氯化铝的存在下1,2-二甲氧基苯(10)与化合物(11)的Friedels-Crafts反应产生 γ -酮酸(12),其可与4-胍基哌啶(13)反应以得到化合物(9)。

[0226] 式(4)的化合物的制备描述于W02005075457和W02005075456中,或者这些化合物可按其中所述方法的类推方法制备。

[0227] 式(6)化合物和式(1)化合物的酰胺偶联反应在所用的反应条件下,由于在C-R10立体产生中心(stereogenic center)处的差向异构化,可产生非对映异构体或对映异构体的混合物。

[0228] 反应流程3:



[0229]

[0230] 根据n和R10的定义,有可能R10源自于 α -氨基酸例如苯丙氨酸、酪氨酸、甘氨酸、丝氨酸、丙氨酸和苏氨酸或者源自于 β -氨基酸例如 β -丙氨酸或 β -苯丙氨酸。

[0231] 合成R10的合适起始材料为N-(叔-丁氧羰基)-3,5-二氟-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3-甲基-L-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-叔-丁基-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-氨甲酰基-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-氨甲酰基-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-O-乙基-D-酪氨酸、(2R)-3-(联苯基-4-基)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]丙酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-氰基-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-甲基-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3-甲基-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3,4-二氟-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3-甲氧基-O-甲基-L-酪氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-氯-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-氟-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-O-甲基-D-酪氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3-氯-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-2-(三氟甲基)-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-2-氯-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-L-苯丙氨酸、(BR)-N-(叔-丁氧羰基)- β -甲基-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-2-基-L-丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-4-基-L-丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-3-基-L-丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-氟-L-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-2,4-二氯-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-4-(三氟甲基)-D-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-D-酪氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-L-酪氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-2-氯-L-苯丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-O-甲基-D-酪氨酸、N-(叔-丁氧羰基)甘氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-L-丝氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-L-丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-D-丙氨酸、N-(叔-丁氧羰基)-D-苏氨酸、(2S)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]丁酸和(2R)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]-4-苯基丁酸。

[0232] 本领域技术人员已知,如果在起始化合物或中间体化合物上存在许多反应中心,则可能有必要临时通过保护基封闭一个或多个反应中心,以允许反应在所需的反应中心特异性进行。大量已证实的保护基的使用详述可参见例如T. W. Greene, 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons, 1999, 第三版或者P. Kocienski, 保护基(Protecting Groups), Thieme Medical Publishers, 2000。

[0233] 本发明的化合物按本身已知的方式分离和纯化,例如通过真空馏出溶剂和将自合适溶剂获得的残余物再结晶或者对其进行常规纯化方法中的一种,例如在合适载体材料上

的柱色谱。

[0234] 本领域技术人员应理解的是,本发明并不局限于本文所述的具体实施方案,而是涵盖了由所附权利要求定义的本发明的精神和范围内的所有变化。

[0235] 下文的实施例更详细地阐明本发明,而非对之进行限制。未明确描述其制备的本发明其他化合物可以类似的方法制备。

[0236] 实施例中提及的化合物代表本发明的优选实施方案。

实施例

[0237] 使用下文的缩写词:

[0238] CDI:1,1'-羰基双-1H-咪唑;TOTU:四氟硼酸O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲;COMU:六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)-二甲基氨基-吗啉代-碳;HBTU:六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲;HATU:六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲;TBTU:四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲;HOAT:1-羟基-7-氮杂苯并三唑;Boc:t-丁氧羰基;HOBt:N-羟基苯并-三唑;DIPEA:二异丙基乙胺;DCM:二氯甲烷;EtOAc:乙酸乙酯;MeOH:甲醇;THF:四氢呋喃;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DIPCDI:N,N'-二异丙基碳二亚胺;TEA:三乙胺;XANTPHOS:(9,9-二甲基-9H-夹氧杂蒽-4,5-二基)双(二苯基膦);Pd(dba)₂:双(二苯亚甲基丙酮)钯(0);RT:室温;h:小时;min:分钟;d:天;calc.:计算值;(v/v):(体积/体积);(v/v/v):(体积/体积/体积);(v/v/v/v):(体积/体积/体积/体积);ESI:电喷射离子化;MS:质谱法;HRMS:高分辨率质谱法;TLC:薄层色谱法;HPLC:高效液相色谱法。

[0239] 除非另有说明,否则通过快速柱色谱法、制备型TLC和制备型HPLC实现化合物的纯化。使用Phenomenex Gemini 5 μm C18 (75 x 30 mm)或Phenomenex Gemini 5 μm C6-Phenyl (75 x 30 mm)或Phenomenex Gemini 5 μm C18 Axia (75 x 30 mm)柱、二元梯度(溶剂A:水,溶剂B:乙腈)、40 ml/min的流速、甲酸作为缓冲液或缓冲体系(由甲酸和甲酸铵组成)和240 nm处的UV检测进行HPLC纯化。

[0240] 本文所用的术语“e.e.”或“对映异构体过量”是指一个对映异构体E1在两个对映异构体的混合物(E1+E2)中过量的百分数,其按下公式计算: $[(E1-E2)/(E1+E2)] \times 100\% = e.e.$ 。

[0241] 对映异构体过量(e.e.)通过HPLC测定,其使用Chiralcel OD-RH (150 x 4.6 mm)柱[流动相:100mM KPF6 pH=2/乙腈(70/30)]、0.6 ml/min的流速和220和316 nm处的UV检测。

[0242] 使用ESI技术获得所有的质谱。实施例1-125的HRMS数据以MH⁺报告。

[0243] 最终产物

[0244] 使用软件ACD/NAME Library DLL: NAMIPLIB.dll; 版本: 11.1.0.22379产生化学名称。

[0245] 1. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(3,5-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0246] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(110 mg;化合物B71)和DIPEA (0.20 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3,5-二氟苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(172 mg;化合物B14)和COMU (146 mg),并将反应混合物在RT下搅拌4 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥,有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]纯化得到的残余物两次。从乙腈/水冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0247] HRMS [$C_{48}H_{49}N_7O_8F_2$]:计算值:890.3683 实测值:890.3681。

[0248] 2. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0249] 向DCM (2 ml)中的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(139 mg;化合物B12)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(200 mg;化合物B13)和COMU (177 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥,将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0250] HRMS [$C_{50}H_{56}N_7O_7F$]:计算值:886.4298 实测值:886.4297。

[0251] 3. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0252] 向DCM (2 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(71 mg;化合物B71)和DIPEA (0.13 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(106 mg;化合物B13)和COMU (94 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并且将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0253] HRMS [$C_{49}H_{53}N_7O_8$]:计算值:868.4028 实测值:868.4025。

[0254] 4. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0255] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(138 mg;化合物B72)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(200 mg;化合物B13)和COMU (177 mg),并且将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物两次。合

并的有机相经硫酸镁干燥,将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0256] HRMS [$C_{50}H_{55}N_7O_8$]:计算值:882.4185 实测值:882.4176。

[0257] 5. N-[(2R)-3-(4-叔-丁基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0258] 向DCM (3 ml)中的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(142 mg;化合物B12)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-叔-丁基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(224 mg;化合物B11)和COMU (180 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥,并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0259] HRMS [$C_{53}H_{62}N_7O_7F$]:计算值:928.4768 实测值:928.4763。

[0260] 6. N-[(2R)-3-(4-叔-丁基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0261] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(71 mg;化合物B71)和DIPEA (0.13 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-叔-丁基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(115 mg;化合物B11)和COMU (95 mg),并且将反应混合物在RT下搅拌4 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥,并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0262] HRMS [$C_{52}H_{59}N_7O_8$]:计算值:910.4498 实测值:910.4492。

[0263] 7. N-[(2R)-3-(4-氨基酰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0264] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(138 mg;化合物B71)和DIPEA (0.26 ml)的混合物中加入4-[(2R)-2-氨基-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基]苯甲酰胺(220 mg;化合物B9)和COMU (184 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,然后通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v)]纯化。从乙腈/水冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0265] HRMS [$C_{49}H_{52}N_8O_9$]:计算值:897.3930 实测值:897.3924。

[0266] 8. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-乙

氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0267] 向DMC (3 ml)中的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(144 mg;化合物B12)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-乙氧基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(219 mg;化合物B10)和COMU (183 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0268] HRMS [C₅₁H₅₈N₇O₈F]:计算值:916.4404 实测值:916.4396。

[0269] 9. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-乙氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0270] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(71 mg;化合物B71)和DIPEA (0.13 ml)的混合物中加入(4aS, 8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-乙氧基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(113 mg;化合物B10)和COMU (95 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0271] HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₉]:计算值:898.4134 实测值:898.4123。

[0272] 10. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-乙氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0273] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(143 mg;化合物B72)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-乙氧基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(219 mg;化合物B10)和COMU (183 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0274] HRMS [C₅₁H₅₇N₇O₉]:计算值:912.4291 实测值:912.4283。

[0275] 11. N-[(2R)-3-(4-氨甲酰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0276] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(144 mg;化合物B72)和DIPEA (0.26 ml)的混合物中加入4-[(2R)-2-氨基-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基]苯甲酰胺 (220 mg;化合物B9)和COMU (184 mg),并将反应混合物在RT下搅拌5 h。加入另外的COMU (40 mg)并将反应混合物搅拌12 h

以完成反应。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0277] HRMS [C₅₀H₅₄N₈O₉]:计算值:911.4087 实测值:911.4082。

[0278] 12. N-[(2R)-3-(联苯-4-基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0279] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(140 mg;化合物B72)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(200 mg;化合物B8)和COMU (179 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0280] HRMS [C₅₅H₅₇N₇O₈]:计算值:944.4341 实测值:944.4368。

[0281] 13. N-[(2R)-3-(联苯-4-基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0282] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(134 mg;化合物B71)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(226 mg;化合物B8)和HBTU (158 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v)]纯化得到的残余物,并通过快速柱色谱使用硅胶[硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0283] HRMS [C₅₄H₅₅N₇O₈]:计算值:930.4185 实测值:930.4171。

[0284] 14. N-[(2R)-3-(4-氰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0285] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(135 mg;化合物B72)和DIPEA (0.24 ml)的混合物中加入4-[(2R)-2-氨基-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基]苄腈(200 mg;化合物B3)和COMU (173 mg)并将反应混合物在RT下搅拌5 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化得到的残余物[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v)],然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0286] HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈]:计算值:893.3981 实测值:893.3963。

[0287] 15. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0288] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(129 mg;化合物B72)和DIPEA (0.23 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(200 mg;化合物B5)和COMU (166 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。加入另外的COMU (80 mg)以完成反应。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0289] HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈]:计算值:882.4185 实测值:882.4175。

[0290] 16. N-[(2R)-3-(4-氰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0291] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(130 mg;化合物B71)和DIPEA (0.24 ml)的混合物中加入4-[(2R)-2-氨基-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基]苄腈(200 mg;化合物B3)和COMU (173 mg)并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0292] HRMS [C₄₉H₅₀N₈O₈]:计算值:879.3824 实测值:879.3811。

[0293] 17. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0294] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(129 mg;化合物B72)和DIPEA (0.23 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(200 mg;化合物B4)和COMU (166 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0295] HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈]:计算值:882.4185 实测值:882.4176。

[0296] 18. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0297] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(124 mg;化合物B72)和DIPEA (0.22 ml)的混合物中加

入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3,4-二氟苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(200 mg;化合物B7)和COMU (159 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0298] HRMS [C₄₉H₅₁N₇O₈F₂]:计算值:904.3840 实测值:904.3819。

[0299] 19. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0300] 向DCM (3ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(119 mg;化合物B71)和DIPEA (0.22 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3,4-二氟苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(200 mg;化合物B7)和COMU (159 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0301] HRMS [C₄₈H₄₉N₇O₈F₂]:计算值:890.3683 实测值:890.3680。

[0302] 20. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0303] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(124 mg;化合物B71)和DIPEA (0.23 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(200 mg;化合物B4)和COMU (166 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0304] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]:计算值:868.4028 实测值:868.4014。

[0305] 21. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0306] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(124 mg;化合物B71)和DIPEA (0.23 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(200 mg;化合物B5)和COMU (166 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并且将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物

纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0307] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: 计算值: 868.4028 实测值: 868.4021。

[0308] 22. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0309] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(556 mg; 化合物B59)、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(371 mg; 化合物B12)和HATU (434 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.49 ml), 并将混合物在RT下搅拌75 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (15 ml), 使用分相器分离相, 并且将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶, 洗脱梯度: EtOAc/MeOH, 100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物, 获得固体的标题化合物。

[0310] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₇]: 计算值: 872.4142 实测值: 872.4147。

[0311] 23. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0312] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(390 mg; 化合物B59)、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(250 mg; 化合物B17)和HATU (319 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.36 ml)并将混合物在RT下搅拌75 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (15 ml), 使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶, 洗脱梯度: EtOAc/环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH, 1/1至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物, 获得固体的标题化合物。

[0313] HRMS [C₄₈H₅₃N₇O₇]: 计算值: 858.3985 实测值: 858.3996。

[0314] 24. 4-[2-(环丙基甲氧基)-4-氟-5-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0315] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(278 mg; 化合物B59)、4-[2-(环丙基甲氧基)-4-氟-5-甲氧基苯基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(179 mg; 化合物B18)和HATU (228 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.31 ml)并将混合物在RT下搅拌75 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (15 ml), 使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶, 洗脱梯度: EtOAc/环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH, 1/1至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物, 获得固体的标题化合物。

[0316] HRMS [C₄₈H₅₃N₇O₇]: 计算值: 858.3985 实测值: 858.3979。

[0317] 25. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0318] 向DCM (5 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-

吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(246 mg;化合物B71)和DIPEA (0.46 ml)的混合物中加入HBTU (291 mg)。将反应混合物在RT下搅拌0.5 h,然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(403 mg;化合物B6)并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH,98/2至95/5 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0319] HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₁₀]:计算值:914.4083 实测值:914.4095。

[0320] 26. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0321] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(519 mg;化合物B52)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(368 mg;化合物B72)和COMU (493 mg)的混悬液中加入DIPEA (162 mg),并将混合物在RT下搅拌1 h。加入另外的COMU (214 mg),并在搅拌1.5 h后加入另一批COMU (428 mg),并将混合物在RT下搅拌12 h以完成反应。用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x5 ml)萃取混合物,并使用分相器过滤。在真空下浓缩有机层,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/94/6 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(4/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0322] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]:计算值:868.4028 实测值:868.4017。

[0323] 27. N-[(2R)-3-(4-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0324] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(1.51 g;化合物B20)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(967 mg;化合物B71)和COMU (1.29 g)的混悬液中加入DIPEA (1.86 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(100 ml),并用DCM (2 x 200 ml)萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。如下纯化得到的残余物:首先通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH,9/1(v/v)],第二次通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH,1/0至9/1 (v/v)],第三次通过制备型TLC [20x20cm 2mm厚的TLC板,洗脱液:DCM/MeOH/NEt₃,87/10/3(v/v/v)],然后用洗脱液:DCM/EtOAc/MeOH,80/12/8 (v/v/v)]和最终通过制备型HPLC,获得固体的标题化合物。

[0325] HRMS [C₄₈H₅₁ClN₇O₈]:计算值:888.3482 实测值:888.3494。

[0326] 28. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0327] 向DCM (40 ml)的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1.05 g;化合物B71)和DIPEA (1.94 g)的混合物中加入COMU (1.39 g),搅拌5分钟后,加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.7 g;化合物B26),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,100/0至98/2至97/3 (v/v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,100/0至98/2至97/3 (v/v/v)]将得到的残余物纯化两次。将分离的产物溶解于经活性炭处理的甲醇中并通过硅藻土塞过滤。在真空下除去溶剂,并从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0328] HRMS [$C_{48}H_{51}FN_7O_8$]:计算值:872.3778 实测值:872.3777。

[0329] 29. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0330] 向DCM (20 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(490 mg;化合物B71)和DIPEA (0.91 ml)的混合物中加入HBTU (579 mg),搅拌5分钟后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(812 mg;化合物B25)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,100/0至98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,100/0至98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0331] HRMS [$C_{49}H_{54}N_7O_9$]:计算值:884.3976 实测值:884.3995。

[0332] 30. N-[(2R)-3-(3-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0333] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3-氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(1.38 g;化合物B19)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(879 mg;化合物B71)和COMU (1.17 g)的混悬液中加入DIPEA (1.69 ml)并将混合物在RT下搅拌75 min。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液(100 ml)并用DCM萃取混合物(2 x 200 ml)。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。首先通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH,1/0至9/1(v/v)]纯化,并且最终通过制备型TLC[20x20cm 2 mm厚TLC板,洗脱液DCM/MeOH/ NEt_3 ,87/10/3 (v/v/v)]纯化。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0334] HRMS [$C_{48}H_{51}ClN_7O_8$]:计算值:888.3482 实测值:888.3491。

[0335] 31. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-

1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0336] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(519 mg;化合物B52)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(353 mg;化合物B71)和COMU (493 mg)的混悬液中加入DIPEA (162 mg),并将混合物在RT下搅拌1 h。加入另外的COMU (214 mg)并将反应混合物在RT下搅拌另外1.5 h。用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x5 ml)萃取混合物,并用分相器过滤。在真空下浓缩有机层并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/94/6 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(5/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0337] HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]:计算值:854.3872 实测值:854.3872。

[0338] 32. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基}-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0339] 向DCM (4 ml)中的(4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-氨基-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙酰}哌啶-4-基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(280 mg;化合物B1)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(165 mg;化合物B72)和HATU (190 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.31 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。加入另外的(4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-氨基-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙酰}哌啶-4-基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(140 mg)和HATU (95 mg),并将混合物在RT下搅拌20 min以完成反应。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(3 ml),使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0340] HRMS [C₅₀H₅₃F₃N₇O₈]:计算值:936.3902 实测值:936.3901。

[0341] 33. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0342] 向DCM (4 ml)中的(4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-氨基-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙酰}哌啶-4-基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(280 mg;化合物B1)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(165 mg;化合物B71)和HATU (180 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.31 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(3 ml),使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,97/3至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0343] HRMS [C₄₉H₅₁F₃N₇O₈]:计算值:922.3746 实测值:922.3766。

[0344] 34. N-[(2R)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0345] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(265 mg;化合物B23)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(195 mg;化合物B72)和COMU (289 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.46 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。加入另外的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(106 mg;化合物B23)和COMU (289 mg)以完成反应。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(2.5 ml),使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一次运行:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH,9/1 (v/v);第二次运行:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH,94/6 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0346] HRMS [$C_{49}H_{53}ClN_7O_8$]:计算值:902.3639 实测值:902.3654。

[0347] 35. N-[(2R)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0348] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(265 mg;化合物B23)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(159 mg;化合物B71)和COMU (289 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.46 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(2.5 ml),使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物。

[0349] HRMS [$C_{48}H_{51}ClN_7O_8$]:计算值:888.3482 实测值:888.3483。

[0350] 36. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0351] 向DCM (5 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(333 mg;化合物B58)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(212 mg;化合物B71)和HBTU (250 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.42 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (10 ml)至反应混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。首先通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,95/5至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0352] HRMS [$C_{48}H_{52}N_7O_8$]:计算值:854.3872 实测值:854.3870。

[0353] 37. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0354] 向DCM (3 ml)中的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(114 mg;化合物B12)和DIPEA (0.20 ml)的混合物中加入(4aS,

8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-氨基-3-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(164 mg;化合物B40)和COMU (145 mg),并将反应混合物在RT下搅拌4 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,并通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0355] HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₇F]:计算值:886.4298 实测值:886.4290。

[0356] 38. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0357] 向DCM (4 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(260 mg;化合物B21)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(184 mg;化合物B72)和HATU (175 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.35 ml),并将混合物在RT下搅拌40 min。加入另外的HATU (约170 mg),在搅拌30 min后,加入另外的HATU (约170 mg)、(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(260 mg)和DIPEA (约0.18 ml)以完成反应。在RT下搅拌30 min后,加入饱和的碳酸氢钠水溶液(2 ml)至反应混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。将有机层在减压下浓缩并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至93/7 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0358] HRMS [C₄₈H₅₃N₈O₈]:计算值:869.3981 实测值:869.3983。

[0359] 39. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0360] 向DCM (3 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(260 mg;化合物B21)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg;化合物B71)和COMU (236 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.35 ml),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(2 ml),分离相并且有机相经硫酸钠干燥。将有机层在减压下浓缩并且首先通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至92.5/7.5 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0361] HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈]:计算值:855.3824 实测值:855.3822。

[0362] 40. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0363] 向DCM (4 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-4-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(545 mg;化合物

B64)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(386 mg;化合物B72)和COMU (493 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.71 ml),并将混合物在RT下搅拌。在1 h和在3 h后加入另外的COMU (分别为493 mg)以完成反应。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (10 ml),分离相并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩有机层并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0364] HRMS [$C_{48}H_{53}N_8O_8$]:计算值:869.3981 实测值:869.4003。

[0365] 41. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0366] 向DCM (4 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-4-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(545 mg;化合物B64)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(371 mg;化合物B71)和COMU (493 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.71 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (10 ml),并使用分相器分离相。在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0367] HRMS [$C_{47}H_{51}N_8O_8$]:计算值:855.3824 实测值:855.3822。

[0368] 42. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0369] 向DCM (12 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(368 mg;化合物B22)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(260 mg;化合物B72)和HBTU (295 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.48 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入DCM (25 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml),使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。在减压下浓缩有机层并通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc/MeOH,92/8 (v/v);2)环己烷至EtOAc/MeOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0370] HRMS [$C_{48}H_{53}N_8O_8$]:计算值:869.3981 实测值:869.3984。

[0371] 43. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0372] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(260 mg;化合物B22)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg;化合物B71)和HBTU (209 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.34 ml),并且将混合物在RT下搅拌1.5 h。然后加入DCM (15 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml),使用分相器分离

相并将有机层在减压下浓缩。在减压下浓缩有机层并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH,90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0373] HRMS [C₄₇H₅₁N₈O₈]:计算值:855.3824 实测值:855.3827。

[0374] 44. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0375] 向DCM (10 ml)中的(4aR,8aS)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(550 mg;化合物B67)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(349 mg;化合物B71)和HATU (429 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.48 ml),并将混合物在RT下搅拌12 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(8 ml)和DCM (20 ml),使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0376] HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]:计算值:854.3872 实测值:854.3862。

[0377] 45. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0378] 向DCM (10 ml)中的(4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(330 mg;纯度78%,化合物B70)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg;化合物B71)和HATU (202 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.26 ml),并将混合物在RT下搅拌约1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (25 ml),使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v);2) EtOAc/MeOH,100/0至97/3 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水(30 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0379] HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]:计算值:854.3872 实测值:854.3862。

[0380] 46. N-[(2R)-3-(4-叔-丁基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0381] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(143 mg;化合物B72)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-叔-丁基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(224 mg;化合物B11)和COMU (183 mg),并将反应混合物在RT下搅拌4 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0382] HRMS [C₅₃H₆₁N₇O₈]:计算值:924.4654 实测值:924.4656。

[0383] 47. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-

[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基]-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0384] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(101 mg;化合物B71)和DIPEA (0.19 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(154 mg;化合物B15)和COMU (135 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0385] HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈F]:计算值:872.3778 实测值:872.3772。

[0386] 48. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-3-(2,4-二氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0387] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(102 mg;化合物B71)和DIPEA (0.19 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(170 mg;化合物B16)和COMU (136 mg),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0388] HRMS [C₄₈H₄₉N₇O₈Cl₂]:计算值:922.3092 实测值:922.3086。

[0389] 49. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0390] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(116 mg;化合物B71)和DIPEA (0.22 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-氨基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酰}哌啶-4-基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(193 mg;化合物B24)和COMU (155 mg),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0391] HRMS [C₄₉H₅₀N₇O₈F₃]:计算值:922.3746 实测值:922.3749。

[0392] 50. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0393] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(113 mg;化合物B71)和DIPEA (0.21 ml)的混合物中加入

(4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-氨基-3-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(170 mg;化合物B40)和COMU (151 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0394] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]:计算值:868.4028 实测值:868.4026。

[0395] 51. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0396] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(138 mg;化合物B72)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-氨基-3-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(200 mg;化合物B40)和COMU (177 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0397] HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₈]:计算值:882.4185 实测值:882.4181。

[0398] 52. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0399] 将DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(300 mg;化合物B54)和{4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}(1H-咪唑-1-基)甲酮(212 mg;化合物B53)和DIPEA (204 mg)的混合物在RT下搅拌10 min,然后在回流条件下搅拌约15 h,然后在RT下搅拌约2 d。然后加入DCM (35 ml),并用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x10 ml)萃取混合物。在减压下浓缩有机相,得到的残余物用DCM处理并通过硅胶塞过滤(洗脱液:EtOAc)。在真空下除去溶剂,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液第一次运行:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/90/10 (v/v/v),洗脱液第二次运行:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/95/5 (v/v/v)]将残余物纯化两次。从乙腈/水(20 ml, 1/1(v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0400] HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₉]:计算值:870.3821 实测值:870.3823。

[0401] 53. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0402] 将DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(267 mg;化合物B55)和{4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}(1H-咪唑-1-基)甲酮(202 mg;化合物B53)和DIPEA (162 mg)的混合物在回流条件下搅

拌7.5 h,然后在RT下搅拌约18 h。然后加入DCM (10 ml),并用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x5 ml)萃取混合物。在减压下浓缩有机相,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液第一次运行:EtOAc/MeOH,9/1;洗脱梯度第二次运行:EtOAc/MeOH,1/0至98/2至95/5 (v/v/v);洗脱液第三次运行:EtOAc/MeOH,9/1;洗脱液第四次运行:DCM/MeOH,95/5]将得到的残余物纯化四次。从乙腈/水(15 ml, 4/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0403] HRMS [$C_{48}H_{51}N_7O_9$]:计算值:870.3821 实测值:870.3817。

[0404] 54. N-[(2S)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0405] 将DCM (7.5 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(277 mg;化合物B74)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg;化合物B71)、HBTU (380 mg)和DIPEA (259 mg)的混合物在RT下搅拌2.5 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)并通过使用分相器分离有机相。在减压下浓缩有机相,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,第一次运行的洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,1/0/0至0/9/1(v/v/v);硅胶,第二次运行的洗脱梯度:环己烷/EtOAc/DCM/MeOH,1/0/0/0至0/9/1/0至0/8/1/1 (v/v/v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水(10 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0406] HRMS [$C_{48}H_{50}N_7O_8Cl$]:计算值:888.3482 实测值:888.3473。

[0407] 55. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-1,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-环戊[d]呋嗪-2-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0408] 向DCM (10 ml)中的(4aS,7aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2,4a,5,6,7,7a-六氢-1H-环戊[d]呋嗪-1-酮盐酸盐(171 mg;化合物B90)和DIPEA (123 mg)的混合物中加入{4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}(1H-咪唑-1-基)甲酮(212 mg;化合物B53),并将反应混合物在45℃下搅拌48 h和在RT下搅拌72 h。然后蒸发溶剂,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,1/0至9/1(v/v)]纯化残余物。从乙腈/水(6 ml, 4/1(v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0409] HRMS [$C_{47}H_{49}N_7O_8$]:计算值:840.3715 实测值:840.3712。

[0410] 56. N-[(2S)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0411] 将DCM (7.5 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(277 mg;化合物B74)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(184 mg;化合物B72)、HBTU (380 mg)和DIPEA (259 mg)的混合物在RT下搅拌2.5 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml),并通过使用分相器分离有机相。在减压下浓缩有机相,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,第一次运行的洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,1/

0/0至0/1/0至0/9/1(v/v/v);硅胶,第二次运行的洗脱梯度:环己烷/EtOAc/DCM/MeOH,1/0/0/0至0/9/1/0至0/8/1/1 (v/v/v/v);硅胶,第三次运行的洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,1/0/0至2/8/0至0/1/0至0/9.5/0.5 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(15 ml, 2/1(v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0412] HRMS [C₄₉H₅₂N₇O₈Cl]:计算值:902.3639 实测值:902.3640。

[0413] 57. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0414] 向DCM (3 ml)中的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(116.5 mg;化合物B12)和DIPEA (0.2 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(173 mg;化合物B4)和COMU (143 mg),并且将反应混合物在RT下搅拌2.5 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,用DCM萃取混合物两次并在真空下将溶剂除去。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH,97/3至98/2 (v/v)]将残余物纯化两次,并最终通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0415] HRMS [C₅₀H₅₆N₇O₇F]:计算值:886.4298 实测值:886.4296。

[0416] 58. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0417] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(107 mg;化合物B72)和DIPEA (0.19 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(171 mg;化合物B25)和COMU (138 mg),并将反应混合物在RT下搅拌4 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,用DCM萃取混合物两次并在真空下除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0418] HRMS [C₅₀H₅₅N₇O₉]:计算值:898.4134 实测值:898.4129。

[0419] 59. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0420] 向DCM (50 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2.30 g;化合物B71)、(4aS,8aR)-2-[1-(氨基乙酰基)哌啶-4-基]-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(2.80 g;化合物B80)和HBTU (2.71 g)的混悬液中加入DIPEA (4.5 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(30 ml),将有机相分离、经硫酸钠干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,第一次运行的洗脱梯度:EtOAc/MeOH,98/2至90/10 (v/v),第二次运行的洗脱液:EtOAc/MeOH,90/10 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。在真空下除去所有含有标题化合物的流分的有机溶剂,并且得到的残余物用乙醚(20 ml)处理、滤出和用乙醚洗涤,最终在真空下干燥获得固体的标题化合物。

[0421] HRMS [C₄₁H₄₅N₇O₈]:计算值:764.3402 实测值:764.3398。

[0422] 60. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0423] 将DMF (50 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2.47 g;化合物B71)、TOTU (2.30 g)、HOAT (952 mg)和DIPEA (3.6 ml)的溶液在RT下搅拌30 min,然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-羟基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐(3.21 g;化合物B78)。将反应混合物在RT下搅拌1.5 h,然后在真空下除去所有的挥发物并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0424] HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₉]:计算值:794.3508 实测值:794.3517。

[0425] 61. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0426] 将DCM (120 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2.41 g;化合物B71)、(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(3.02 g;化合物B82)、HBTU (2.85 g)和DIPEA (15.91 ml)的混合物在RT下搅拌2 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 ml)萃取混合物,然后用半饱和的柠檬酸溶液(75ml)萃取分离的有机相,然后用盐水和半饱和的碳酸氢钠溶液萃取。有机相用活性炭(8 g)和DCM (100ml)处理,并通过硅藻土塞过滤。在真空下除去溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:DCM/环己烷/EtOAc/MeOH,1/0/0/0至1/1/0/0至0/1/0/0至1/0/0/0至0/0/9/1 (v/v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0427] HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈]:计算值:778.3559 实测值:778.3556。

[0428] 62. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0429] 向DCM (5 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(212 mg;化合物B71)、(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基丙酰]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(266 mg;化合物B62)和HBTU (250 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.42 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(3 ml),用分相器分离有机相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,95/5至90/10 (v/v)]将得到的残余物纯化。从乙腈/水(20 ml, 3/1(v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0430] HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈]:计算值:778.3559 实测值:778.3561。

[0431] 63. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0432] 向DCM (50 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2.47 g;化合物B71)、(4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酰基]-哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(3.31 g;化合物B2)和HBTU (2.92 g)的混悬液中加入DIPEA (4.9 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml)至混合物中,将有机相分离、经硫酸钠干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 95/5至90/10 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。收集含有产物的流分,在真空下除去溶剂并用乙醚处理残余物。滤出混悬液并在真空下干燥滤饼,获得固体的标题化合物。

[0433] HRMS [C₄₃H₄₉N₇O₉]:计算值:808.3665 实测值:808.3662。

[0434] 64. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0435] 向DCM (4 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(147 mg;化合物B72)、(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基丁酰基]-哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(147 mg;化合物B51)和HBTU (167 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.28 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。加入另外的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(75 mg;化合物B72)和HBTU (85 mg),并将反应混合物在RT下搅拌48h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(2 ml)至混合物,并使用分相器分离有机相。在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 97/3至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物并通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0436] HRMS [C₄₄H₅₁N₇O₈]:计算值:806.3872 实测值:806.3871。

[0437] 65. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0438] 向DCM (30 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(799 mg;化合物B71)和DIPEA (1.48 ml)的混合物中加入HBTU (943 mg),并将混悬液在RT下搅拌30 min。然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-4-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.29 g;化合物B85)并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,用DCM萃取混合物两次,并且有机相经硫酸镁干燥。在减压下浓缩有机层并且通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 100/0至98/2 (v/v); 2)硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH, 100/0至98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。将分离的产物溶于乙腈并用活性炭处理和通过硅藻土塞过滤。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 100/0至98/2 (v/v)]纯化,然后从乙腈/水冷冻干燥,获得固体的标题化合物。

[0439] HRMS [C₄₉H₅₄N₇O₈]:计算值:868.4028 实测值:868.4026。

[0440] 66. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0441] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(153 mg;化合物B72)和DIPEA (0.27 ml)的混合物中加入2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(205 mg;化合物B87)和COMU (196 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0442] HRMS [C₄₇H₅₁N₇O₈]:计算值:842.3872 实测值:842.3874。

[0443] 67. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0444] 向DCM (5 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(273 mg;化合物B71)和DIPEA (0.51 ml)的混合物中加入2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(380 mg;化合物B87)和HBTU (322 mg),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。在减压下浓缩有机层并通过快速柱色谱[1]氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);2)硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0445] HRMS [C₄₆H₄₉N₇O₈]:计算值:828.3715 实测值:828.3713。

[0446] 68. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0447] 向DCM (2 ml)中的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(250 mg;化合物B17)和DIPEA (0.13 ml)的混合物中加入2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(98.5 mg;化合物B87)和COMU (94.2 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。在减压下浓缩有机层并通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0448] HRMS [C₄₆H₅₀FN₇O₇]:计算值:832.3829 实测值:832.3817。

[0449] 69. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0450] 向DCM (3 ml)中的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(155 mg;化合物B12)和DIPEA (0.27 ml)的混合物中加入2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(205 mg;化合物B87)和COMU (196 mg)并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。在减压下浓缩有机层并通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0451] HRMS [C₄₇H₅₂FN₇O₇]:计算值:846.3985 实测值:846.3978。

[0452] 70. N-[(2S)-3-环己基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,

5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0453] 向DCM (4 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-环己基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(253 mg;化合物B93)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(165 mg;化合物B72)和HATU (190 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.31 ml),并将混合物在RT下搅拌30 min。加入另外的HATU (85 mg)并将反应混合物搅拌20 min以完成反应。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(3 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0454] HRMS [C₄₉H₆₀N₇O₈]:计算值:874.4498 实测值:874.4507。

[0455] 71. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0456] 向DCM (4 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(194 mg;化合物B95)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(141 mg;化合物B71)和HBTU (167 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.28 ml),并将混合物在RT下搅拌20 min。加入另外的HBTU (75 mg)并将反应混合物搅拌30 min以完成反应。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(2 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,97/3至95/5 (v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至90/10 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0457] HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈]:计算值:820.4028 实测值:820.4032。

[0458] 72. N-[(1R)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0459] 将DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-2-环己基乙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(175 mg;化合物B97)和{4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}(1H-咪唑-1-基)-甲酮(129 mg;化合物B53)和DIPEA (124 mg)的混合物在RT下搅拌2 d并在45℃下搅拌20 h。用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x5 ml)萃取混合物。在减压下浓缩有机相并通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:EtOAc/正己烷,70/30至100/0 (v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/90/10 (v/v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水(20 ml, 8/2 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0460] HRMS [C₄₇H₅₅N₇O₈]:计算值:846.4185 实测值:846.4183。

[0461] 73. N-[(1S)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-

苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0462] 将DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(356 mg;化合物B99)和{4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}(1H-咪唑-1-基)-甲酮(262 mg;化合物B53)和DIPEA (252 mg)的混合物在RT下总共搅拌约2 d和在45℃下2 d。用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x20 ml)萃取混合物。在减压下浓缩有机相并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/90/10 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(8/2 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0463] HRMS [C₄₇H₅₅N₇O₈]:计算值:846.4185 实测值:846.4179。

[0464] 74. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(噻吩-2-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0465] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(噻吩-2-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(253 mg;化合物B101)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(195 mg;化合物B72)和COMU (289 mg)的混悬液中加入DIPEA (289 mg),并将混合物在RT下搅拌1 h。加入另外的COMU (482 mg)并将反应混合物搅拌2 h以完成反应。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(2.5 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/50/50至0/90/10 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(20 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0466] HRMS [C₄₇H₅₂N₇O₈S]:计算值:874.3593 实测值:874.3599。

[0467] 75. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(噻吩-2-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0468] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(噻吩-2-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(253 mg;化合物B101)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(159 mg;化合物B71)和COMU (289 mg)的混悬液中加入DIPEA (289 mg),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(2.5 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/50/50至0/90/10 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(18 ml, 10/7.5 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0469] HRMS [C₄₆H₅₀N₇O₈S]:计算值:860.3436 实测值:860.3446。

[0470] 76. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0471] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-[1-(3-氨基丙酰基)哌啶-4-基]-4-(3,4-二甲

氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(158 mg;化合物B102)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(117 mg;化合物B71)和HBTU (225 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.28 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(2 ml)和DCM (5 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/95/5 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(15 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0472] HRMS [C₄₂H₄₇N₇O₈]:计算值:778.35589 实测值:778.3559。

[0473] 77. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0474] 向DCM (3 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(3R)-3-氨基-4-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(238 mg;化合物B105)、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(158 mg;化合物B71)和COMU (211 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.29 ml),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);第二柱:硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH,98/2至97/3 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0475] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]:计算值:868.40284 实测值:868.4023。

[0476] 78. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-4-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0477] 向DCM (3 ml)中的2-{1-[(3R)-3-氨基-4-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(216 mg;化合物B107)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(151 mg;化合物B71)和COMU (201 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.28 ml),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v);第二柱:硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,97/3 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0478] HRMS [C₄₇H₅₁N₇O₈]:计算值:842.38719 实测值:842.3873。

[0479] 79. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0480] 向DCM (3 ml)中搅拌的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(167 mg;化合物B71)和DIPEA (0.31 ml)的混合物中加入HATU (215 mg)。在RT下搅拌30 min后,将DCM (4 ml)中的(2S)-2-氨基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-(哌

啉-1-基)戊烷-1,5-二酮盐酸盐(285 mg;化合物B128)的溶液加入至反应混合物,并将混合物在RT下搅拌2 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM (2x)萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0481] HRMS [C₄₉H₅₈N₈O₉]:计算值:903.43995 实测值:903.4398。

[0482] 83. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0483] 向DCM (3 ml)中搅拌的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(87.5 mg;化合物B72)和DIPEA (0.16 ml)的混合物中加入COMU (112 mg)和(2S)-2-氨基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-(哌啶-1-基)戊烷-1,5-二酮盐酸盐(144 mg;化合物B128)。在RT下搅拌5 h后,加入另外一批4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(33 mg;化合物B72),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后将另外的COMU (50 mg)加入至反应混合物并持续搅拌12 h以完成反应。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0484] HRMS [C₅₀H₆₀N₈O₉]:计算值:917.45560 实测值:917.4557。

[0485] 84. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0486] 向DCM (2 ml)中搅拌的4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(77 mg;化合物B12)和DIPEA (0.13 ml)的混合物中加入HBTU (83 mg)和(2S)-2-氨基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-(哌啶-1-基)戊烷-1,5-二酮盐酸盐(122 mg;化合物B128)。将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0487] HRMS [C₅₀H₆₁N₈O₈F]:计算值:921.46691 实测值:921.4670。

[0488] 85. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0489] 向DCM (5 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(263 mg;化合物B109)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg;化合物B71)和HBTU (209 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.35 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(2 ml)萃取混合物,使用分相器

分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 98/2至94/6 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0490] HRMS [$C_{45}H_{49}N_8O_8S$]:计算值:861.3389 实测值:861.3388。

[0491] 86. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0492] 向DCM (5 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(263 mg; 化合物B111)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg; 化合物B71)和HATU (209 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.35 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后加入另外的HATU (95 mg)并将混合物在RT下搅拌另外30 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(3 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,95/5至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0493] HRMS [$C_{45}H_{49}N_8O_8S$]:计算值:861.3389 实测值:861.3408。

[0494] 87. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0495] 向DCM (5 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(263 mg; 化合物B111)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(184 mg; 化合物B72)和HATU (209 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.35 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后加入另外的HATU (200 mg)和DIPEA (0.18 ml),并将混合物在RT下搅拌12 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(3 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 95/5至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0496] HRMS [$C_{46}H_{51}N_8O_8S$]:计算值:875.3545 实测值:875.3545。

[0497] 88. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1H-吡唑-1-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0498] 向DCM (80 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(3.81 g; 化合物B112)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2.65 g; 化合物B71)和HBTU (3.13 g)的混悬液中加入DIPEA (5.2 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入另外的HBTU (1.5 g)和DIPEA (2.6 ml),并将混合物在RT下搅拌12 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(40 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,95/5至90/10 (v/v)]将得到的残余物纯化三次,获得固体的标题化合物。

[0499] HRMS [$C_{45}H_{50}N_9O_8$]:计算值:844.3777 实测值:844.3790。

[0500] 89. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0501] 向DCM (3 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(203 mg;化合物B114)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(141 mg;化合物B71)和HBTU (167 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.28 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入另外的HBTU (160 mg),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (10 ml)萃取混合物,使用分相器分离相,用水(10 ml)洗涤并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH,99/1至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型TLC [20x20cm 0.5 mm厚TLC板纯化,洗脱液:DCM/MeOH/ NH₃ (28%的水溶液),89/10/1 (v/v/v)],获得固体的标题化合物。

[0502] HRMS [C₄₅H₅₀N₉O₈]:计算值:844.3777 实测值:844.3781。

[0503] 90. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0504] 向DCM (3 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐(249 mg;化合物B116)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(141 mg;化合物B71)和HBTU (167 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.28 ml),并将混合物在RT下搅拌4 h。然后加入另外的HBTU (160 mg)并将混合物在RT下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (10 ml)萃取混合物,使用分相器分离相,用水(10 ml)洗涤并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:DCM/MeOH,99/1至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型TLC [20x20cm 0.5 mm厚TLC板,洗脱液:DCM/MeOH/NH₃ (28%的水溶液)、89/10/1 (v/v/v)]纯化,获得固体的标题化合物。

[0505] HRMS [C₄₅H₅₀N₉O₈]:计算值:844.3777 实测值:844.3794。

[0506] 91. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0507] 将DMF (5 ml)中的(4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(318 mg;化合物B119)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(200 mg;化合物B71)、EDC (109 mg)和HOBt (88 mg)的混合物于RT在氩气氛下搅拌76 h。然后加入水(10 ml)并用DCM (3 x 10 ml)萃取混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥,在真空下蒸发有机溶剂并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:DCM/EtOH,98/2至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物。用丙酮/二异丙醚(1 ml/10 ml)处理得到的产物,获得固体的标题化合物。

[0508] HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈]:计算值:893.3981 实测值:893.3979。

[0509] 92. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0510] 向DMF (10 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(611 mg;化合物B118)和4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(387 mg;化合物B71)的溶液中加入EDC (210 mg)和HOBt (168 mg),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后加入水(120 ml)并用DCM (300 ml)萃取混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥,在真空下蒸发有机溶剂并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:DCM/EtOH,100/0至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。用丙酮/二异丙醚(1 ml/10 ml)处理得到的产物,获得固体的标题化合物。

[0511] HRMS [C₅₀H₅₂N₈O₈]:计算值:893.3981 实测值:893.3971。

[0512] 93. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0513] 向DCM (2 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(188 mg;化合物B122)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(116 mg;化合物B71)和HBTU (136 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.23 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入另外的HBTU (60 mg)并将混合物在RT下搅拌30 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (10 ml)萃取混合物,使用分相器分离相,用水(10 ml)洗涤并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:AcOEt/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型TLC [20x20cm 0.5 mm厚TLC板,洗脱液:DCM/MeOH/NH₃ (28%的水溶液),89/9/2 (v/v/v)]纯化,获得固体的标题化合物。

[0514] HRMS [C₅₁H₅₅N₈O₈]:计算值:907.4137 实测值:907.4141。

[0515] 94. N-[(2S)-3-环己基-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢-哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0516] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(149 mg;化合物B71)和DIPEA (0.28 ml)的混合物中加入2-{1-[(2S)-2-氨基-3-环己基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢-哒嗪-3(2H)-酮(210 mg;化合物B157)和COMU (198 mg),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0517] HRMS [C₄₆H₅₅N₇O₈]:计算值:834.41849 实测值:834.4181。

[0518] 95. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0519] 向DCM (3 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-4-甲基戊酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(291 mg;化合物B125)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(212 mg;化合物B71)和HBTU (250 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.42 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入另外的HBTU (240 mg)和DIPEA (0.21 ml),并将混合物在RT下搅拌1.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (10 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:AcOEt/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0520] HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈]:计算值:820.4028 实测值:820.4026。

[0521] 96. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0522] 将DCM/DMF (30 ml, 1/2 (v/v))中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1.14 g;化合物B71)、TOTU (2.11 g)、HOAT (1.10 g)和DIPEA (2.08 ml)的溶液在RT下搅拌40 min,然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(二甲基氨基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐(1.93 g;化合物B144)。将反应混合物在RT下搅拌6 h。混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (50 ml)之间分配,使用分相器分离有机相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,第一柱的洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至92/8 (v/v);第二柱的洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0523] HRMS [C₄₄H₅₂N₈O₈]:计算值:821.39808 实测值:821.3966。

[0524] 97. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0525] 将DMF (8 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(148 mg;化合物B71)、TOTU (179 mg)、HOAT (86 mg)和DIPEA (0.21 ml)的溶液在RT下搅拌75 min,然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(二甲基氨基)-丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐(252 mg;化合物B159)。将反应混合物在RT下搅拌3.5 h。混合物在真空下浓缩并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型TLC [20x20cm 0.5 mm厚TLC板,洗脱液:EtOAc/MeOH/NEt₃,90/6/4 (v/v/v)]纯化。从乙腈(20 ml)/MeOH (5ml)/水(25 ml)的溶剂混合物冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0526] HRMS [C₄₄H₅₂N₈O₈]:计算值:821.39808 实测值:821.3982。

[0527] 98. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-(甲基硫基)-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0528] 将DCM (10 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(117 mg;化合物B71)、(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-4-(甲基硫基)丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(214 mg;化合物B160)、DIPEA (0.28 ml)和HBTU (225 mg)的混合物在RT下搅拌1h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM (5 ml)萃取混合物。使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/95/5 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(20 ml, 1/1.5 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0529] HRMS [C₄₄H₅₁N₇O₈S]:计算值:838.35926 实测值:838.3585。

[0530] 99. N-[(2R)-3-(4-溴苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0531] 向DCM (30 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(1.89 g;化合物B126)和DIPEA (2.07 ml)的混合物中加入4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1.12 g;化合物B71)和COMU (1.49 g),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98:2 (v/v);第二柱:硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0532] HRMS [C₄₈H₅₀N₇O₈Br]:计算值:934.29565 实测值:934.2959。

[0533] 100. (4R)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯

[0534] 向DCM (30 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(0.93 g;化合物B71)和DIPEA (1.73 ml)的混合物中加入(4R)-4-氨基-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯(1.56 g;化合物B155)和COMU (1.24 g),并将混合物在RT下搅拌3.5 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,8/2 (v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至0/100]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0535] HRMS [C₅₁H₅₅N₇O₁₀]:计算值:926.40832 实测值:926.4087。

[0536] 101. (4R)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸

[0537] 向乙醇(40 ml)中的(4R)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯(921

mg;化合物100)的溶液中加入Pd/C (10%) (100 mg),并将混合物在氢气氛下搅拌3 h。滤出混合物,用DCM/MeOH (1:1, (v/v))洗涤并在真空下干燥,获得固体的标题化合物。

[0538] HRMS [C₄₄H₄₉N₇O₁₀]:计算值:836.36137 实测值:836.3613。

[0539] 102. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(吡咯烷-1-基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0540] 向DCM (6 ml)中的(4S)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸(167 mg;化合物103)、吡咯烷(14 mg)、COMU (171 mg)的混悬液中加入DIPEA (103 mg),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (10 ml)之间分配,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/DCM,100/0/0至0/90/10 (v/v/v)至EtOAc/MeOH/DCM,88/7/5 (v/v/v)至EtOAc/MeOH/DCM,70/15/15 (v/v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc/MeOH/DCM,75/10/15 (v/v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水(20 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0541] HRMS [C₄₈H₅₆N₈O₉]:计算值:889.42430 实测值:889.4238。

[0542] 103. (4S)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸

[0543] 向甲醇(40 ml)中的(4S)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯(化合物104,1.15 g)的溶液中加入Pd/C (10%) (100 mg),并将混合物在氢气氛下搅拌1.5 h。滤出混合物,用DCM洗涤并在真空下干燥,获得固体的标题化合物。

[0544] HRMS [C₄₄H₄₉N₇O₁₀]:计算值:836.36137 实测值:836.3609。

[0545] 104. (4S)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯

[0546] 向DCM (50 ml)中的(4S)-4-氨基-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯(2.20 g;化合物B133)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1.31 g;化合物B71)和COMU (3.19 g)的混悬液中加入DIPEA (2.53 ml),并将混合物在RT下搅拌30 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至0/100 (v/v)];第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH 97/3 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0547] HRMS [C₅₁H₅₅N₇O₁₀]:计算值:926.40832 实测值:926.4082。

[0548] 105. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-

[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(吡咯烷-1-基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0549] 向DCM (5 ml)中的(4R)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]-嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸(105 mg,化合物101)、吡咯烷(9 mg)、COMU (107 mg)的混悬液中加入DIPEA (65 mg),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)和DCM (10 ml)之间分配,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH/DCM,100/0/0/0至0/90/0/10至0/70/20/10 (v/v/v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH/DCM,100/0/0/0至20/80/0/0至0/87/8/5 (v/v/v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水(10 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0550] HRMS [C₄₈H₅₆N₈O₉]:计算值:889.42430 实测值:889.4236。

[0551] 106. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(丙烷-2-基氨基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0552] 向DCM (6 ml)中的(4S)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]-嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸(167 mg,化合物103)、丙-2-胺(12 mg)、COMU (171 mg)的混悬液中加入DIPEA (103 mg),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)和DCM (5 ml)之间分配,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂,并通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/DCM,1/0/0至0/9/1(v/v/v)至EtOAc/MeOH/DCM,88/7/5 (v/v/v)至EtOAc/MeOH/DCM,70/15/15 (v/v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc/MeOH/DCM,75/10/15 (v/v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水(20 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0553] HRMS [C₄₇H₅₆N₈O₉]:计算值:877.42430 实测值:877.4240。

[0554] 107. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧代-5-(丙烷-2-基氨基)戊烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0555] 向DCM (6 ml)中的(4R)-4-[(4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]-嘧啶-7-基)羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸(105 mg,化合物101)、丙-2-胺(7 mg)、COMU (107 mg)的混悬液中加入DIPEA (65 mg),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)和DCM (10 ml)之间分配,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH/DCM,100/0/0/0至90/0/0/10(v/v/v/v)至0/70/20/10 (v/v/v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH/DCM,100/0/0/0至20/80/0/0 (v/v/v/v)至0/87/8/5 (v/v/v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水(10 ml, 1/1 (v/v/v/v))

v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0556] HRMS [C₄₇H₅₆N₈O₉]:计算值:877.42430 实测值:877.4242。

[0557] 108. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0558] 向DCM (12 ml)中的2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(255 mg;化合物B134)、4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg;化合物B71)和COMU (428 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.34 ml),并将混合物在RT下搅拌100 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至 EtOAc/MeOH, 90/10 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0559] HRMS [C₄₆H₄₈N₇O₈F]:计算值:846.36211 实测值:846.3623。

[0560] 109. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0561] 向DCM (12 ml)中的(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(吡啶-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(260 mg,化合物136)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg;化合物B71)和COMU (428 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.34 ml),并将混合物在RT下搅拌100 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至AcOEt/MeOH, 90/10 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0562] HRMS [C₄₇H₅₀N₈O₈]:计算值:855.38243 实测值:855.3812。

[0563] 110. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0564] 向DCM (12 ml)中的2-{1-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(280 mg,化合物153)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(201 mg;化合物B71)和COMU (487 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.39 ml),并将混合物在RT下搅拌100 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至AcOEt/MeOH, 90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(25 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0565] HRMS [C₄₆H₄₉N₇O₈]:计算值:828.37154 实测值:828.3711。

[0566] 111. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧

代丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0567] 向DCM (12 ml)中的2-{1-[(2R)-2-氨基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(208 mg, 化合物B151)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(177 mg; 化合物B71)和COMU (428 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.34 ml), 并将混合物在RT下搅拌100 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)萃取混合物, 分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶, 洗脱梯度: 环己烷至EtOAc至AcOEt/MeOH, 90/10 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(25 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后, 获得固体的标题化合物。

[0568] HRMS [C₄₀H₄₅N₇O₈]: 计算值: 752.34024 实测值: 752.3403。

[0569] 112. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0570] 将1,4-二噁烷(2.5 ml)中的N-[(2R)-3-(4-溴苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺(110 mg; 化合物99)、氮杂环丁烷-2-酮(25 mg)、Xantphos (34 mg)、Pd(dba)₂ (34 mg)和Cs₂CO₃ (77mg)的混悬液置于微波管中并在140℃下经受微波辐射2.5 h。反应混合物在真空浓缩, 并且通过快速柱色谱[硅胶, 洗脱梯度: 环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH, 90/10 (v/v)]将残余物纯化两次, 获得固体的标题化合物。从乙腈/水(20 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后, 获得固体的标题化合物。

[0571] HRMS [C₅₁H₅₄N₈O₉]: 计算值: 923.40865 实测值: 923.4088。

[0572] 113. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0573] 将1,4-二噁烷(2.5 ml)中的N-[(2R)-3-(4-溴苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]-4-[5-(环丙基-甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺(110 mg; 化合物99)、吡咯烷-2-酮(30 mg)、Xantphos (34 mg)、Pd(dba)₂ (34 mg)和Cs₂CO₃ (77mg)的混悬液置于微波管中并在140℃下经受微波辐射2.5 h。反应混合物在真空浓缩并通过快速柱色谱[硅胶, 洗脱梯度: 环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH, 9/1 (v/v)]将残余物纯化两次, 获得固体的标题化合物。从乙腈/水(20 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后, 获得固体的标题化合物。

[0574] HRMS [C₅₂H₅₆N₈O₉]: 计算值: 937.42430 实测值: 937.4238。

[0575] 114. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并咪唑-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-

7-甲酰胺

[0576] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(151 mg;化合物B71)和DIPEA (0.28 ml)的混合物中加入COMU (201 mg)和2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(228 mg;化合物B139)。将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0577] HRMS [C₄₈H₅₂N₈O₈]:计算值:869.39808 实测值:869.3970。

[0578] 115. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0579] 向DCM (10 ml)中的2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(186 mg;化合物B141)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(124 mg;化合物B71)和HBTU (266 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.12 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(3 x 5 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至AcOEt/MeOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,从乙腈/水(25 ml, 2/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0580] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]:计算值:868.40284 实测值:868.4021。

[0581] 116. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二乙基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0582] 向DCM (7.5 ml)中的2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二乙基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮(164 mg;化合物B142)、4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(111 mg;化合物B71)和COMU (270 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.16 ml),并将混合物在RT下搅拌30 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(3 x 5 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至AcOEt/MeOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(30 ml, 4/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0583] HRMS [C₄₈H₅₃N₇O₈]:计算值:856.40284 实测值:856.4025。

[0584] 117. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(2-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0585] 向DCM (3 ml)中的2-[1-(氨基乙酰基)哌啶-4-基]-6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-4,5-二氢哒嗪-3(2H)-酮盐酸盐(180 mg;化合物

B149)和DIPEA (0.25 ml)的混合物中加入4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(146 mg;化合物B71)和HBTU (157 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0586] HRMS [$C_{42}H_{47}N_7O_8$]:计算值:778.35589 实测值:778.3558。

[0587] 118. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-5-(二甲基氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0588] 将4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(184 mg;化合物B72)、HATU (228 mg)和DIPEA (0.35 ml)悬浮于DCM (6 ml)中,并将混合物在RT下搅拌45 min。将DCM (10 ml)中的(4R)-4-氨基-5-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢哒嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基-5-氧代戊酰胺盐酸盐(269 mg;化合物B164)溶液加入至反应混合物,并持续搅拌12 h。加入另一批DIPEA (0.25 ml)和HATU (200 mg),并将混合物在RT下搅拌另外3 d以完成反应。然后通过氯化氢水溶液、水和盐水序贯地萃取混合物。使用分相器分离有机相,并将有机层在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0589] 119. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0590] 将DMF (3.5 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(247 mg;化合物B71)、TOTU (230 mg)、HOAT (95 mg)和DIPEA (0.4 ml)的溶液在RT下搅拌30 min,然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐(330 mg;化合物B168)。将反应混合物在RT下搅拌3 h。在真空下除去溶剂,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0591] HRMS [$C_{44}H_{51}N_7O_8$]:计算值:806.38719 实测值:806.3864。

[0592] 120. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0593] 将DMF (3.5 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(257 mg;化合物B72)、TOTU (230 mg)、HOAT (95 mg)和DIPEA (0.4 ml)的溶液在RT下搅拌30 min,然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-甲基-丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐(330 mg;化合物B168)。将反应混合物在RT下搅拌3 h。在真空下除去溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0594] HRMS [$C_{45}H_{53}N_7O_8$]:计算值:820.4028 实测值:820.4020。

[0595] 121. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0596] 将DMF (2.5 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(65 mg;化合物B71)、TOTU (61 mg)、HOAT (25 mg)和DIPEA (48 mg)的溶液在RT下搅拌45 min,然后加入(4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮(89 mg;化合物B169)。将反应混合物在RT下搅拌2 h,然后在50℃下搅拌1.5 h。在真空下除去溶剂并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,然后通过制备型HPLC纯化,获得固体的标题化合物。

[0597] HRMS [C₄₅H₅₃N₇O₈]:计算值:820.4028 实测值:820.4030。

[0598] 122. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-(2-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0599] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(157 mg;化合物B71)和DIPEA (0.29 ml)的混悬液中加入7-[1-(氨基-乙酰基)哌啶-4-基]-9-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮(191 mg;化合物B172)和HBTU (186 mg),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。用半饱和的碳酸氢钠水溶液和DCM萃取混合物。有机相经硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,99/1 (v/v);第二柱:硅胶,洗脱液:DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0600] HRMS [C₄₁H₄₅N₇O₈]:计算值:764.34024 实测值:764.3404。

[0601] 123. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0602] 向DCM (10 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(124 mg;化合物B71)和DIPEA (0.12 ml)的混悬液中加入7-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-9-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮(182 mg;化合物B173)和HBTU (266 mg),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x5 ml)萃取混合物并且有机相经分离、硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/95/5 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(20 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0603] HRMS [C₄₈H₅₁N₇O₈]:计算值:854.38719 实测值:854.3871。

[0604] 124. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2R)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0605] 向DCM (10 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(129 mg;化合物B72)和DIPEA (0.12 ml)的混悬液

中加入7-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-9-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮(182 mg; 化合物B173)和HBTU (266 mg), 并将反应混合物在RT下搅拌2 h。用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x5 ml)萃取混合物, 并且有机相经分离、硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶, 洗脱梯度: 环己烷/EtOAc/MeOH, 100/0/0至0/100/0至0/95/5 (v/v/v)]纯化得到的残余物。从乙腈/水(20 ml, 1/1 (v/v))冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0606] HRMS [C₄₉H₅₃N₇O₈]: 计算值: 868.40284 实测值: 868.4030。

[0607] 125. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-N-[(2S)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酰胺

[0608] 向DCM (3 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(106 mg; 化合物B71)和DIPEA (0.20 ml)的混悬液中加入HBTU (125 mg), 并将反应混合物在RT下搅拌5 min。然后加入7-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-9-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮(156 mg; 化合物B175), 并将反应混合物在RT下搅拌3 h。用半饱和的碳酸氢钠水溶液和DCM萃取混合物。有机相经硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱: 氨基相硅胶, 洗脱液: EtOAc/MeOH, 98/2 (v/v); 第二柱: 硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH, 98/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[0609] HRMS [C₄₇H₅₀N₈O₈]: 计算值: 855.38243 实测值: 855.3816。

[0610] 中间体

[0611] B1. (4aS,8aR)-2-(1-{(2R)-2-氨基-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙酰基}哌啶-4-基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0612] 将{(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯(1.10 g; 化合物B61)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(10 ml, 4.0 M)并将反应混合物在RT下搅拌1 h。然后将混合物在真空中浓缩至干燥, 获得固体的标题化合物。

[0613] MS: 计算值: C₃₁H₃₇F₃N₄O₄ (586.64) 实测值: [MH⁺] = 587.3。

[0614] B2. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0615] 将[(2R,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(4.3 g; 化合物B50)于0℃下溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(50 ml, 4.0 M), 并将反应混合物在0℃下搅拌约45 min, 然后在RT下搅拌1.5 h。然后在减压下除去所有的挥发物, 获得固体的标题化合物。

[0616] MS: 计算值: C₂₅H₃₆N₄O₅ (472.59) 实测值: [MH⁺] = 473.2。

[0617] B3. 4-[(2R)-2-氨基-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基]苄腈

[0618] 将DCM (14 ml)中的[(2R)-3-(4-氰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基

甲酸叔丁酯(1.41 g; 化合物B47)和三氟乙酸(14 ml)的溶液在RT下搅拌3 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化(alkalized)。萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0619] MS: 计算值: $C_{31}H_{37}N_5O_4$ (543.66) 实测值: $[MH^+] = 544.2$ 。

[0620] B4. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0621] 向1,4-二噁烷(6 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.05 g; 化合物B30)溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(1.66 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌5 d。然后加入乙醚,并将混合物搅拌0.5 h。滤出混悬液并用乙醚洗涤。在真空下于45℃干燥滤饼,获得固体的标题化合物。

[0622] MS: 计算值: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.68) 实测值: $[MH^+] = 533.2$ 。

[0623] B5. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-甲基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0624] 向1,4-二噁烷(10 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.47 g; 化合物B31)溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(2.32 ml, 4.0 M),然后将反应混合物在RT下搅拌5 d。然后加入乙醚并将混合物搅拌0.5 h。滤出混悬液并用乙醚洗涤。在真空下于45℃干燥滤饼,获得固体的标题化合物。

[0625] MS: 计算值: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.68) 实测值: $[MH^+] = 533.3$ 。

[0626] B6. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0627] 向1,4-二噁烷(10 ml)中的[(2S)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.7 g; 化合物B33)的溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(2.50 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌3 d。然后加入乙醚(200 ml)并将混合物搅拌25 min。滤出混悬液并用乙醚洗涤。在真空下于55℃干燥滤饼,获得固体的标题化合物。

[0628] MS: 计算值: $C_{32}H_{42}N_4O_6$ (578.70) 实测值: $[MH^+] = 579.3$ 。

[0629] B7. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3,4-二氟苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0630] 向1,4-二噁烷(10 ml)中的[(2R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.43 g; 化合物B32)溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(3.30 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌2 d,然后在80℃下搅拌3 h。然后加入乙醚并将混合物搅拌25 min。滤出混悬液并用乙醚洗涤。在真空下于50℃干燥滤饼,获得固体的标题化合物。

[0631] MS: 计算值: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554.63) 实测值: $[MH^+] = 555.2$ 。

[0632] B8. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(联苯-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0633] 将DCM (14 ml)中的[(2R)-3-(联苯-4-基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.44 g;化合物B28)和三氟乙酸(14 ml)的溶液在RT下搅拌2.5 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并且在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0634] MS:计算值: $C_{36}H_{42}N_4O_4$ (594.75) 实测值: $[MH^+] = 595.2$ 。

[0635] B9. 4-[(2R)-2-氨基-3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基]苯甲酰胺

[0636] 将DCM (17 ml)中的[(2R)-3-(4-氨甲酰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.72 g;化合物B46)和三氟乙酸(17 ml)的溶液在RT下搅拌3 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并且在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0637] MS:计算值: $C_{31}H_{39}N_5O_5$ (561.67) 实测值: $[MH^+] = 562.2$ 。

[0638] B10. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-乙氧基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0639] 将DCM (16.8 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-乙氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.68 g;化合物B44)和三氟乙酸(16.8 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0640] MS:计算值: $C_{32}H_{42}N_4O_5$ (562.70) 实测值: $[MH^+] = 563.2$ 。

[0641] B11. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-叔-丁基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0642] 将DCM (9.4 ml)中的[(2R)-3-(4-叔-丁基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(945 mg;化合物B45)和三氟乙酸(9.4 ml)的溶液在RT下搅拌3 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0643] MS:计算值: $C_{34}H_{46}N_4O_4$ (574.75) 实测值: $[MH^+] = 575.2$ 。

[0644] B12. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸

[0645] 化合物B12可按W02011/023693中所述方法的类推方法制备。

[0646] MS:计算值: $C_{19}H_{18}FN_3O_4$ (371.37) 实测值: $[MH^+] = 372.1$ 。

[0647] B13. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(3-甲基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0648] 将DCM (16.3 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.63 g;化合物B43)和三氟乙酸(16.3 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢

加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0649] MS:计算值: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) 实测值: $[MH^+] = 533.2$ 。

[0650] B14. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3,5-二氟苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0651] 将DCM (4.4 ml)中的[(2R)-3-(3,5-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(438 mg;化合物B42)和三氟乙酸(4.4 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0652] MS:计算值: $C_{30}H_{36}F_2N_4O_4$ (554.63) 实测值: $[MH^+] = 555.2$ 。

[0653] B15. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0654] 将DCM (6.4 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(643 mg;化合物B49)和三氟乙酸(6.4 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0655] MS:计算值: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536.64) 实测值: $[MH^+] = 537.2$ 。

[0656] B16. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0657] 将DCM (14 ml)中的[(2R)-3-(2,4-二氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.46 g;化合物B48)和三氟乙酸(14 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0658] MS:计算值: $C_{30}H_{36}Cl_2N_4O_4$ (587.54) 实测值: $[MH^+] = 587.2$ 。

[0659] B17. 4-[2-(环丙基甲氧基)-5-氟-4-甲氧基苯基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸

[0660] 化合物B17的合成描述于PCT申请W02009106531中。

[0661] MS:计算值: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357.34) 实测值: $[MH^+] = 358.0$ 。

[0662] B18. 4-[2-(环丙基甲氧基)-4-氟-5-甲氧基苯基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸

[0663] 化合物B18的合成描述于PCT申请W02009106531中。

[0664] MS:计算值: $C_{18}H_{16}FN_3O_4$ (357.34) 实测值: $[MH^+] = 358.1$ 。

[0665] B19. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(3-氯苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0666] 与例如B20所述类似地制备该标题化合物,使用THF (40 ml)中的[(2R)-3-(3-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2

(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.15 g;化合物B37)和氯化氢水溶液(8.31 ml, 2.0 M; 2 x1 ml, 10 M)。

[0667] MS:计算值: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553.1) 实测值: $[MH^+] = 554.2$ 。

[0668] B20. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0669] 向THF (40 ml)中的[(2R)-3-(4-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.17 g;化合物B36)的溶液中加入氯化氢的水溶液(8.31 ml, 2.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌90 min,然后在65℃下搅拌2 h,并再在RT下搅拌12 h。由于通过LC-MS的反应控制指示存在起始材料[(2R)-3-(4-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(约30%),因此将反应混合物在65℃下搅拌另外9 h并且在另外添加氯化氢浓溶液(2x1ml, 10.0 M)并在室温下搅拌2x45 min后,反应完成。在减压下除去有机溶剂,加入DCM (100 ml)和水(50 ml)并通过添加氢氧化钠水溶液(5M)将混合物碱化至pH 14。用DCM (5x100 ml)萃取混合物,将有机层合并并经硫酸钠干燥。在真空下蒸发所有挥发物后,获得固体的标题化合物。

[0670] MS:计算值: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553.1) 实测值: $[MH^+] = 554.3$ 。

[0671] B21. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0672] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.30 g;化合物B63)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(10 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌0.5 h。然后将混合物在真空下浓缩至干燥,获得固体的标题化合物。

[0673] MS:计算值: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.64) 实测值: $[MH^+] = 520.2$ 。

[0674] B22. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0675] 向THF (15 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.53 g;化合物B66)溶液中加入氯化氢的水溶液(10 ml, 2.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌1 h,然后在55℃下搅拌约7 h,然后在RT下搅拌2 d。然后缓慢加入氢氧化钠水溶液(5M)直到溶液被碱化(pH 14)。用DCM (200 ml)萃取混合物,并且有机层经硫酸钠干燥。在减压下除去所有的溶剂,并且在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0676] MS:计算值: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.65) 实测值: $[MH^+] = 520.3$ 。

[0677] B23. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0678] 向THF (15 ml)中的[(2R)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.21 g;化合物B38)的溶液中加入氯化氢的水溶液(4.63 ml, 2.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌90 min,然后在50-60℃下搅拌3 d。然后将混合物在真空下浓缩至干燥,

并与DCM共蒸发,获得固体的标题化合物。

[0679] MS:计算值: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553.1) 实测值: $[MH^+] = 554.2$ 。

[0680] B24. (4aS,8aR)-2-(1-((2R)-2-氨基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙酰基)哌啶-4-基)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0681] 将DCM (13.6 ml)中的((2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.36 g;化合物B41)和三氟乙酸(13.6 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的挥发物。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0682] MS:计算值: $C_{31}H_{37}F_3N_4O_4$ (586.64) 实测值: $[MH^+] = 587.2$ 。

[0683] B25. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0684] 向1,4-二噁烷(10 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.34 g;化合物B35)溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(3.10 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。加入另外的1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(1.0 ml, 4.0 M)并将反应混合物在RT下搅拌12 h以完成反应。然后加入乙醚(90 ml)并将混合物搅拌10 min。滤出混悬液并用乙醚洗涤。在真空下于50℃将滤饼干燥2 h,获得固体的标题化合物。

[0685] MS:计算值: $C_{31}H_{40}N_4O_5$ (548.67) 实测值: $[MH^+] = 549.2$ 。

[0686] B26. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0687] 向1,4-二噁烷(30 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(4.31g;化合物B34)的溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(10.2 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌2 d。然后加入乙醚(250 ml)并将混合物搅拌0.5 h。滤出混悬液并用乙醚洗涤。在真空下于50℃将滤饼干燥4 h,获得固体的标题化合物。

[0688] MS:计算值: $C_{30}H_{37}FN_4O_4$ (536.64) 实测值: $[MH^+] = 537.2$ 。

[0689] B27. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0690] 向DCM (20 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(653 mg;化合物B76)、(2S)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]丁酸(325 mg)和HBTU (667 mg)的混悬液中加入DIPEA (1.1 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。然后用碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,将有机相分离,经硫酸钠干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,30/70至0/100 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0691] MS:计算值: $C_{30}H_{44}N_4O_6$ (556.71) 实测值: $[MH^+] = 557.1$ 。

[0692] B28. [(2R)-3-(联苯-4-基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-

4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0693] 向DCM (30 ml)中的(2R)-3-(联苯-4-基)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]丙酸(113 mg)和DIPEA (1.92 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.2 g;化合物B76)和COMU (1.38 g),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0694] MS:计算值: $C_{41}H_{50}N_4O_6$ (694.86) 实测值: $[MH^+] = 695.0$ 。

[0695] B29. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0696] 向DCM (10 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(326 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-D-丙氨酸(151 mg)和COMU (377 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.56 ml),并将反应混合物在RT下搅拌45 min。然后用碳酸氢钠水溶液(5 ml)萃取混合物,将有机相分离,经硫酸钠干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:EtOAc]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0697] MS:计算值: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) 实测值: $[MH^+] = 543.1$ 。

[0698] B30. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0699] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-甲基-D-苯丙氨酸(994 mg)和DIPEA (2.30 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.45 g;化合物B76)和COMU (1.68 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。加入另外的COMU (360 mg),并将反应混合物搅拌12 h以完成反应。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0700] MS:计算值: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) 实测值: $[MH^+] = 633.1$; $[MH^+ - Boc] = 533.3$ 。

[0701] B31. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0702] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-甲基-D-苯丙氨酸(960 mg)和DIPEA (2.25 ml)混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.40 g 化合物B76)和COMU (1.62 g),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]将得到的残余物纯化,获得固体的标题化合物。

[0703] MS:计算值: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) 实测值: $[MH^+] = 633.1$ 。

[0704] B32. [(2R)-3-(3,4-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0705] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3,4-二氟-D-苯丙氨酸(994 mg)和DIPEA (2.16 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,

8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.35 g;化合物B76)和COMU (1.55 g),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0706] MS:计算值: $C_{35}H_{44}F_2N_4O_6$ (654.74) 实测值: $[MH^+] = 655.0$; $[MNa^+] = 677.1$; $[MH^+ - Boc] = 555.2$ 。

[0707] B33. [(2S)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0708] 向DCM (23 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-甲氧基-0-甲基-L-酪氨酸(960 mg)和DIPEA (1.93 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.20 g;化合物B76)和COMU (1.39 g),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,8/2 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0709] MS:计算值: $C_{37}H_{50}N_4O_6$ (678.81) 实测值: $[MH^+] = 679.0$ 。

[0710] B34. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0711] 向DCM (90 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-氟-D-苯丙氨酸(3.0 g)和DIPEA (6.93 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(4.32 g;化合物B76)和COMU (4.99 g),并将反应混合物在RT下搅拌5 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸钠干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc/MeOH,60/37/3 (v/v/v);2)硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,8/2 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0712] MS:计算值: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636.75) 实测值: $[MH^+] = 637.0$; $[MNa^+] = 659.2$; $[MH^+ - Boc] = 537.2$ 。

[0713] B35. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0714] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-0-甲基-D-酪氨酸(990 mg)和DIPEA (2.20 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.37 g;化合物B76)和COMU (1.58 g),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,8/2 (v/v)]纯化得到的残余物。将分离的产物溶于丙酮,并用活性炭处理、通过硅藻土塞过滤和用丙酮洗涤。将滤液在减压下浓缩,获得固体的标题化合物。

[0715] MS:计算值: $C_{36}H_{48}N_4O_7$ (648.79) 实测值: $[MH^+] = 649.0$; $[MH^+ - Boc] = 549.3$ 。

[0716] B36. [(2R)-3-(4-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0717] 向DCM (25 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-氯-D-苯丙氨酸(1.0 g)和DIPEA (2.27 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.36 g;化合物B76)和COMU (1.59 g),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml)并用DCM (60 ml)萃取混合物。将有机层分离,经硫酸镁干燥和在减压下除去有机溶剂。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:环己烷/EtOAc,1/0至0/1至EtOAc/MeOH,9/1 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0718] MS:计算值: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653.21) 实测值: $[MH^+] = 654.0$; $[MNa^+] = 676.1$; $[MH^+ - Boc] = 553.2$ 。

[0719] B37. [(2R)-3-(3-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0720] 向DCM (25 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-氯-D-苯丙氨酸(1.0 g)和DIPEA (2.27 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.36 g;化合物B76)和COMU (1.59 g),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml)并用DCM (60 ml)萃取混合物。将有机层分离,经硫酸镁干燥和在减压下除去有机溶剂。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:环己烷/EtOAc,1/0至0/1至EtOAc/MeOH,9/1 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0721] MS:计算值: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653.21) 实测值: $[MH^+] = 654.0$; $[MNa^+] = 676.2$; $[MH^+ - Boc] = 554.2$ 。

[0722] B38. [(2R)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0723] 向DCM (25 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-2-氯-D-苯丙氨酸(567mg)和DIPEA (1.23 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(734 mg;化合物B76)和HBTU (820 mg),并将反应混合物在RT下搅拌0.5 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)并用DCM (30 ml + 10 ml)萃取混合物。使用分相器将合并的有机层分离。在减压下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:环己烷/EtOAc,100/0至0/100至EtOAc/MeOH,93/7 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0724] MS:计算值: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653.21) 实测值: $[MH^+] = 654.1$; $[MNa^+] = 676.2$; $[MH^+ - Boc] = 554.3$ 。

[0725] B39. [(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0726] 向DCM (30 ml)中的(β R)-N-(叔-丁氧羰基)- β -甲基-D-苯丙氨酸(1.0 g)和DIPEA (2.34 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.46 g;化合物B76)和COMU (1.68 g),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0727] MS:计算值: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) 实测值: $[MH^+] = 633.0$; $[MNa^+] = 655.2$; $[MH^+ - Boc] = 533.2$ 。

[0728] B40. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R,3R)-2-氨基-3-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0729] 将DCM (17 ml)中的[(2R,3R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.80 g;化合物B39)和三氟乙酸(17 ml)的溶液在RT下搅拌1 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM (2 x)萃取混合物,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0730] MS:计算值: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) 实测值: $[MH^+] = 533.2$ 。

[0731] B41. {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0732] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-(三氟甲基)-D-苯丙氨酸(1.0 g)和DIPEA (1.96 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.22 g;化合物B76)和COMU (1.41 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:石油醚/ $EtOAc$,55/45至1/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0733] MS:计算值: $C_{36}H_{45}F_3N_4O_6$ (686.76) 实测值: $[MH^+] = 687.0$; $[MNa^+] = 709.2$; $[MH^+ - Boc] = 587.2$ 。

[0734] B42. [(2R)-3-(3,5-二氟苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0735] 向DCM (15 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3,5-二氟-D-苯丙氨酸(500 mg)和DIPEA (1.08 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(677 mg;化合物B76)和COMU (782 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/ $EtOAc$,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0736] MS:计算值: $C_{35}H_{44}F_2N_4O_6$ (654.74) 实测值: $[MH^+] = 655.0$; $[MNa^+] = 677.1$; $[MH^+ - Boc] = 555.2$ 。

[0737] B43. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(3-甲基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0738] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-甲基-L-苯丙氨酸(990 mg)和DIPEA (2.32 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.45 g;化合物B76)和COMU (1.67 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/ $EtOAc$,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0739] MS:计算值: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) 实测值: $[MH^+] = 633.0$ 。

[0740] B44. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-乙氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0741] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-O-乙基-D-酪氨酸(1.03 g)和DIPEA (2.18 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.36 g;化合物B76)和COMU (1.57 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0742] MS:计算值: $C_{37}H_{50}N_4O_7$ (662.82) 实测值: $[MH^+] = 663.0$ 。

[0743] B45. [(2R)-3-(4-叔-丁基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0744] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-叔-丁基-D-苯丙氨酸二环己基铵盐(980 mg)和DIPEA (1.28 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(795 mg;化合物B76)和COMU (918 mg),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0745] MS:计算值: $C_{39}H_{54}N_4O_6$ (674.87) 实测值: $[MH^+] = 675.1$ 。

[0746] B46. [(2R)-3-(4-氨甲酰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0747] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-氨甲酰基-D-苯丙氨酸(1.02 g)和DIPEA (2.17 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.35 g;化合物B76)和COMU (1.55 g),并将反应混合物在RT下搅拌3.5 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,98/2 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0748] MS:计算值: $C_{36}H_{47}N_5O_7$ (661.79) 实测值: $[MH^+] = 662.0$ 。

[0749] B47. [(2R)-3-(4-氰基苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0750] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-氰基-D-苯丙氨酸(1.0 g)和DIPEA (2.25 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.40 g;化合物B76)和COMU (1.62 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM (2x)萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,85/15 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0751] MS:计算值: $C_{36}H_{45}N_5O_6$ (643.77) 实测值: $[MH^+] = 644.0$; $[MNa^+] = 666.1$; $[MH^+ - Boc] = 544.2$ 。

[0752] B48. [(2R)-3-(2,4-二氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0753] 向DCM (30 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-2,4-二氯-D-苯丙氨酸(1.0 g)和DIPEA (1.96 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.22 g;化合物B76)和COMU (1.41 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc, 1/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0754] MS:计算值: $C_{35}H_{44}Cl_2N_4O_6$ (687.65) 实测值: $[MH^+] = 688.0$ 。

[0755] B49. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0756] 向DCM (15 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-氟-L-苯丙氨酸(500 mg)和DIPEA (1.15 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(720 mg;化合物B76)和COMU (830 mg),并将反应混合物在RT下搅拌4 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc, 1/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0757] MS:计算值: $C_{35}H_{45}FN_4O_6$ (636.75) 实测值: $[MH^+] = 637.0$; $[MNa^+] = 659.1$; $[MH^+ - Boc] = 537.2$ 。

[0758] B50. [(2R,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0759] 向DCM (80 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(6.12 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-D-苏氨酸(3.29 g)和HBTU (8.55 g)的混悬液中加入DIPEA (10.5 ml),并将反应混合物在RT下搅拌45 min。然后用碳酸氢钠(40 ml)水溶液萃取混合物,将有机相分离、经硫酸钠干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0760] MS:计算值: $C_{30}H_{44}N_4O_7$ (572.71) 实测值: $[MH^+] = 573.1$ 。

[0761] B51. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0762] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(650 mg;化合物B27)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(6 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌约45 min。然后在减压下除去所有的挥发物,获得固体的标题化合物。

[0763] MS:计算值: $C_{25}H_{36}N_4O$ (456.59) 实测值: $[MH^+] = 457.2$ 。

[0764] B52. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0765] 将1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(106.6 ml, 4.0 M)加入至[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-

1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(17.59 g, 化合物B60)中, 并将混合物在RT下搅拌90 min。加入DCM (150 ml), 滤出混悬液, 并用DCM (100 ml)洗涤残余物。用水(100 ml)和DCM (250 ml)处理固体, 并通过添加氢氧化钠的水溶液(6M)调整搅拌的混合物至pH 11-13。将有机相分离并用DCM (3x100 ml)萃取水相三次。合并有机相, 经硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶, 洗脱液: EtOAc/环己烷/MeOH, 70/30/0至100/0/0至85/0/15 (v/v/v)]纯化得到的残余物, 获得固体的标题化合物。

[0766] MS: 计算值: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.65) 实测值: $[MH^+] = 519.2$ 。

[0767] B53. {4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基}(1H-咪唑-1-基)甲酮

[0768] 将DCM (30 ml)中的4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2.12 g; 化合物B71)和CDI (2.43 g)的混合物在回流下搅拌1.5 h。滤出混悬液, 并用DCM (3x5 ml)洗涤滤饼。将固体在真空下于60°C干燥以获得标题化合物。

[0769] MS: 计算值: $C_{21}H_{17}N_5O_4$ (403.39) 实测值: $[MH^+] = 403.9$ 。

[0770] B54. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0771] 将1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(19.65 ml, 4.0 M)加入至[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.0 g; 化合物B56)中, 并将混合物在RT下搅拌90 min。在真空下除去所有的挥发物, 并且与DCM (3x)共蒸发残余物, 获得固体的标题化合物。

[0772] MS: 计算值: $C_{30}H_{38}N_4O_5$ (534.65) 实测值: $[MH^+] = 535.2$ 。

[0773] B55. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0774] 向THF (40 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.84 g, 化合物B84)的溶液中加入氯化氢水溶液(11.19 ml, 2M), 并将混合物在65°C下搅拌7.5 h。然后将水(50 ml)和氢氧化钠(5M)水溶液缓慢加入直至溶液被碱化(pH 14)。用DCM (3 x 150ml)萃取混合物并且合并的有机层经硫酸钠干燥。在减压下除去所有的溶剂, 并且在真空下干燥残余物, 获得固体的标题化合物。

[0775] MS: 计算值: $C_{30}H_{38}N_4O_5$ (534.65) 实测值: $[MH^+] = 535.2$ 。

[0776] B56. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0777] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(2.04 g; 化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-D-酪氨酸(1.41 g)和COMU (2.57 g)的混悬液中加入DIPEA (3.4 ml), 并且将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入DCM (70 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(25 ml), 并用分相器过滤混合物。将有机层在减压下浓缩并通过快速柱色谱[氨基相硅胶, 洗脱梯度: 环己烷/EtOAc/MeOH, 1/0/0至0/1/0至0/9/1 (v/v/v)]将残余物纯化两次, 获得固体的标题化合物。

[0778] MS:计算值: $C_{35}H_{46}N_4O_7$ (634.76) 实测值: $[MH^+] = 635.1$; $[MH^+ - Boc] = 519.3$; $[MNa^+] = 535.2$ 。

[0779] B57. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0780] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(612 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-L-苯丙氨酸(398 mg)和HBTU (626mg)的混悬液中加入DIPEA (1.1 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,分离有机层并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:EtOAc]纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0781] MS:计算值: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618.78) 实测值: $[MH^+] = 619.1$; $[MH^+ - Boc] = 519.3$; $[MNa^+] = 641.2$ 。

[0782] B58. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0783] 向[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(700 mg,化合物B57)中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(5.0 ml,4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。在真空下除去所有的挥发物,获得固体的标题化合物。

[0784] MS:计算值: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.66) 实测值: $[MH^+] = 519.2$ 。

[0785] B59. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0786] 向1,4-二噁烷(10 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5.12 g,化合物B60)的溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(10.35 ml,4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌45 min。加入二氯甲烷(40 ml)并将反应混合物在RT下搅拌12 h。蒸发所有的挥发物,并将得到的残余物与DCM (3x 30 ml)共蒸发。将残余物在真空于RT下干燥90 min,获得固体的标题化合物。

[0787] MS:计算值: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.65) 实测值: $[MH^+] = 519.29$ 。

[0788] B60. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0789] 向DCM (100 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(4.08 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(2.65 g)和COMU (4.71 g)的混悬液中加入DIPEA (6.8 ml)并将混合物在RT下搅拌75 min。加入另外的DCM (50 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml),并使用分相器将混合物过滤。在减压下浓缩有机层并通过快速柱色谱[1)氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,1/0至1/1至1/4 (v/v);2)硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,1/0至3/1至1/1至1/3 (v/v)]将残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0790] MS:计算值: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618.77) 实测值: $[MH^+] = 619.1$; $[MH^+ - Boc] = 519.3$; $[MNa^+] = 641.3$ 。

[0791] B61. {(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-[2-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0792] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(612 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-2-(三氟甲基)-D-苯丙氨酸(733 mg)和COMU (1.04 g)的混悬液中加入DIPEA (1.53 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,分离有机层并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 100/0至97/3 (v/v)]纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0793] MS:计算值: $C_{36}H_{45}F_3N_4O_6$ (686.76) 实测值: $[MH^+] = 687.1$ 。

[0794] B62. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0795] 将[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(350 mg;化合物B29)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(5 ml, 4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约30 min。然后在减压下除去所有的挥发物,获得固体的标题化合物。

[0796] MS:计算值: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442.56) 实测值: $[MH^+] = 443.2$ 。

[0797] B63. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0798] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.02 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-2-基-L-丙氨酸(666 mg)和HBTU (1.04 g)的混悬液中加入DIPEA (1.7 ml),并将混合物在RT下搅拌1.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,分离有机层并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 95/5至90/10 (v/v)]纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0799] MS:计算值: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.75) 实测值: $[MH^+] = 620.2$ 。

[0800] B64. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0801] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.06 g;化合物B65)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(6 ml, 4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约2 h。然后在减压下除去所有的挥发物,获得固体的标题化合物。

[0802] MS:计算值: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.65) 实测值: $[MH^+] = 520.1$ 。

[0803] B65. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0804] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(612 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-4-基-L-丙氨酸(400 mg)和HBTU (626 mg)的混悬液中加入DIPEA (1.0 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,使用分相器分离有机层。在减

压下浓缩有机层并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,95/5至90/10 (v/v)]纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0805] MS:计算值: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.77) 实测值: $[MH^+] = 620.2$ 。

[0806] B66. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0807] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.53 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-3-基-L-丙氨酸(1.0 g)和HBTU (1.57 g)的混悬液中加入DIPEA (1.94 ml),并将混合物在RT下搅拌1.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,使用分相器分离有机层。在减压下浓缩有机层,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/环己烷,0/100至100/0 (v/v)]纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0808] MS:计算值: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.77) 实测值: $[MH^+] = 620.2$ 。

[0809] B67. (4aR,8aS)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0810] 向1,4-二噁烷(30 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.19 g,化合物B69)溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(4.81 ml,4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌12 h,然后在65℃下搅拌8 h,然后再次在RT下搅拌12 h。加入另外的1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(1.6 ml,4.0 M),并将反应混合物在65℃下搅拌4 h以完成反应。将混悬液过滤并用二噁烷洗涤滤饼。在真空下干燥固体,获得固体的标题化合物。

[0811] MS:计算值: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.65) 实测值: $[MH^+] = 519.2$ 。

[0812] B68. [(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0813] 向DCM (20 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(791 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(515 mg)和COMU (874 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.83 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)处理混合物,并用DCM (10 ml)萃取。使用分相器分离有机层,在减压下浓缩,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/环己烷/MeOH,0/100/0至100/0/0至95/0/5 (v/v/v)]纯化残余物。从乙腈/水(20 ml,3/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0814] MS:计算值: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.77) 实测值: $[MH^+] = 620.2$ 。

[0815] B69. [(2S)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0816] 向DCM (20 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(816 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-L-苯丙氨酸(531 mg)和COMU (900 mg)的混悬液中加入DIPEA (0.85 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)处理混合物并用DCM (10 ml)萃取。使用分相器分离有机层,在减压下浓缩并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至

95/0/5 (v/v)]纯化残余物。从乙腈/水(20 ml, 3/1 (v/v))冷冻干燥后,获得固体的标题化合物。

[0817] MS:计算值: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618.78) 实测值: $[MH^+] = 619.0$ 。

[0818] B70. (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0819] 向1,4-二噁烷(30 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(745 mg,化合物B68)的溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(3.0 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌48 h,然后在65°C下搅拌8 h,然后再次在RT下搅拌12 h。加入另外的1,4-二噁烷(3.0 ml, 4.0 M)中的氯化氢溶液,并将反应混合物在65°C下搅拌4 h。在真空下除去所有的挥发物,并用DCM和饱和的碳酸氢钠水溶液(30 ml)处理残余物。分离有机层并在真空下除去溶剂。得到的残余物经过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH, 100/0至97.5/2.5至95/5 (v/v)]得到标题化合物以及起始材料(LC-MS对照显示约77%的标题化合物和约20%的起始材料)。该化合物无需纯化用于下一反应步骤。

[0820] B71. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸

[0821] 化合物B71的合成描述于PCT申请W02009106531。

[0822] MS:计算值: $C_{18}H_{15}N_3O_5$ (353.33) 实测值: $[MH^+] = 354.0$ 。

[0823] B72. 4-[5-(环丙基甲氧基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基]-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸

[0824] 化合物B72可按W02011/023693中描述方法的类推方法制备。

[0825] MS:计算值: $C_{19}H_{17}N_3O_5$ (367.36) 实测值: $[MH^+] = 368.1$ 。

[0826] B73. (4aS,7aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-2,4a,5,6,7,7a-六氢-1H-环戊[d]呋嗪-1-酮

[0827] 化合物B73可按W02005075457中描述方法的类推方法制备。

[0828] MS:计算值: $C_{20}H_{27}N_3O_3$ (357.45) 实测值: $[MH^+] = 358.2$ 。

[0829] 对映异构体过量:>97% e.e.。

[0830] B74. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0831] 将[(2S)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.3 g; 化合物B75)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(15 ml, 4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌30 min和在50°C下搅拌30 min。然后用DCM (50 ml)和氯化氢水溶液(25 ml, 2M)萃取混合物。分离水相,碱化并用DCM萃取。合并有机相,在真空下除去溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:环己烷/EtOAc/MeOH, 100/0/0至0/92/8 (v/v/v)]纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0832] MS:计算值: $C_{30}H_{37}ClN_4O_4$ (553.09) 实测值: $[MH^+] = 553.2$ 。

[0833] B75. [(2S)-3-(2-氯苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0834] 向DCM (35 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-2-氯-L-苯丙氨酸(1.13 g)和DIPEA (1.94 g)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.53g;化合物B76)和HBTU (2.84 g),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:环己烷/EtOAc/MeOH,1/0/0至0/1/0至0/9/1 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0835] MS:计算值: $C_{35}H_{45}ClN_4O_6$ (653.22) 实测值: $[MH^+] = 653.0$; $[MH^+ - Boc] = 553.2$; $[MNa^+] = 675.2$ 。

[0836] B76. (4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0837] 化合物B76的合成描述于PCT申请W02005075457。

[0838] MS:计算值: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371.48) 实测值: $[MH^+] = 372.3$ 。

[0839] 对映异构体过量:>97% e.e.。

[0840] B77. (4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0841] 化合物B77按W02005075457中描述方法的类推方法制备。

[0842] MS:计算值: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371.48) 实测值: $[MH^+] = 372.3$ 。

[0843] 对映异构体过量:>98% e.e.。

[0844] B78. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-羟基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐

[0845] 将DCM (25 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.91 g;化合物B79)的溶液于0℃下加入到三氟乙酸(7.8 ml)中。将反应混合物在0℃下搅拌10 min,然后在RT下搅拌2h。然后除去所有挥发物,获得固体的标题化合物。

[0846] MS:计算值: $C_{24}H_{34}N_4O_5$ (458.56) 实测值: $[MH^+] = 459.2$ 。

[0847] B79. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-羟基-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0848] 向DCM (200 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(8.16 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-L-丝氨酸(4.1 g)和HBTU (8.34 g)的混悬液中加入DIPEA (14 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液 (100 ml)处理混合物,分离有机层,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0849] MS:计算值: $C_{29}H_{42}N_4O_7$ (558.68) 实测值: $[MH^+] = 559.1$ 。

[0850] B80. (4aS,8aR)-2-[1-(氨基乙酰基)哌啶-4-基]-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0851] 将(2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(4.0 g;化合物B81)在0℃下溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(45 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在0℃下搅拌约2 h,然后在

RT下搅拌1.5 h。然后在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物。

[0852] MS:计算值: $C_{23}H_{32}N_4O_4$ (428.54) 实测值: $[MH^+] = 429.3$ 。

[0853] B81. (2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0854] 向DCM (80 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢-酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(6.12 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)甘氨酸(2.63 g)和HBTU (8.55 g)的混悬液中加入DIPEA (10.5 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(40 ml)处理混合物,分离有机层,经硫酸钠干燥,在减压下浓缩并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0855] MS:计算值: $C_{28}H_{40}N_4O_6$ (528.65) 实测值: $[MH^+] = 529.0$ 。

[0856] B82. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0857] 将THF (50 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5.82 g,化合物B83)加入到氯化氢水溶液(80.5 ml,2M)中,并将混合物在50°C下搅拌1 h,并在RT下搅拌12 h。然后缓慢加入氢氧化钠的水溶液(10M)直至溶液被碱化(pH 14)。用DCM (3 x 300ml)萃取混合物,并且合并的有机层经硫酸钠干燥。在减压下除去所有的溶剂,并在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0858] MS:计算值: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442.56) 实测值: $[MH^+] = 443.2$ 。

[0859] B83. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0860] 将DCM (40 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(5.0 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-L-丙氨酸(2.44 g)、HBTU (5.35 g)和DIPEA (10.5 ml)的混悬液在RT下搅拌45 min。然后用DCM (25 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(15 ml)萃取混合物,使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,第一次运行的洗脱梯度:环己烷/EtOAc,1/0至0/1 (v/v),第二次运行的洗脱梯度:环己烷/EtOAc,1/0至7/3 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0861] MS:计算值: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) 实测值: $[MH^+] = 543.0$ 。

[0862] B84. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0863] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(2.04 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-L-酪氨酸(1.41 g)和COMU (2.57 g)的混悬液中加入DIPEA (3.4 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入DCM (70 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(25 ml),并用分相器过滤混合物。在减压下浓缩有机层并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,1/0/0至0/1/0至0/9/1 (v/v/v)]将残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0864] MS:计算值: $C_{35}H_{46}N_4O_7$ (634.76) 实测值: $[MH^+] = 635.1$; $[MNa^+] = 535.2$ 。

[0865] B85. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-4-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0866] 将[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.6 g; 化合物B86)溶于1,4-二噁烷(15 ml)中,并在RT下加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(5.8 ml, 4.0 M),将反应混合物搅拌18h。然后加入乙醚(120 ml),滤出得到的混悬液并用乙醚洗涤。在真空下于50℃干燥固体2 h,得到标题化合物。

[0867] MS: 计算值: C₃₁H₄₀N₄O₄ (532.67) 实测值: [MH⁺] = 533.3。

[0868] B86. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-4-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0869] 向DCM (30 ml)中的(2R)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]-4-苯基丁酸(1.1 g)和DIPEA (2.6 ml)的混合物中加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.61g; 化合物B76)和COMU (1.86 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc/MeOH,60/37/3 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0870] MS: 计算值: C₃₆H₄₈N₄O₆ (632.79) 实测值: [MH⁺] = 633.1。

[0871] B87. 2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[0872] 将DCM (36 ml)中的[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.6 g; 化合物B88)和三氟乙酸(3.6 ml)的溶液在RT下搅拌48 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物两次,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0873] MS: 计算值: C₂₈H₃₆N₄O₄ (492.61) 实测值: [MH⁺] = 493.2; [MH⁺ - Boc] = 593.0。

[0874] B88. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0875] 向DCM (75 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(2.03 g)和DIPEA (5.0 ml)的混合物中加入6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(2.64 g; 化合物B89)和COMU (3.6 g),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,85/15 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0876] MS: 计算值: C₃₃H₄₄N₄O₆ (592.72) 实测值: [MH⁺] = 593.0。

[0877] B89. 6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[0878] 化合物B89的合成描述于PCT申请W02005075457。

[0879] MS: 计算值: C₁₉H₂₇N₃O₃ (345.44) 实测值: [MH⁺] = 346.2。

[0880] B90. (4aS,7aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧

基苯基)-2,4a,5,6,7,7a-六氢-1H-环戊[d]呋嗪-1-酮盐酸盐

[0881] 将[(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-1,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-环戊[d]呋嗪-2-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(267 mg;化合物B91)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(2.5 ml, 4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌1h。在真空下除去所有的挥发物,并与DCM共蒸发残余物,获得固体的标题化合物。

[0882] MS:计算值: $C_{29}H_{36}N_4O_4$ (504.62) 实测值: $[MH^+] = 505.1$ 。

[0883] B91. [(2R)-1-{4-[(4aS,7aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-1,4a,5,6,7,7a-六氢-2H-环戊[d]呋嗪-2-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0884] 向DCM (5 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(292 mg)、(4aS,7aR)-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-(哌啶-4-基)-2,4a,5,6,7,7a-六氢-1H-环戊[d]呋嗪-1-酮(358 mg;化合物B73)和DIPEA (0.43 ml)的混合物中缓慢加入DCM (1 ml)中的T₃P[®]溶液(1.27 g,DCM中50%溶液)。将反应混合物在密封管中于40℃下搅拌1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(5 ml)并用DCM (9 ml)萃取混合物。分离有机相,经硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0885] MS:计算值: $C_{34}H_{44}N_4O_6$ (604.74) 实测值: $[MH^+] = 605.0$ 。

[0886] B92. [(2S)-3-环己基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0887] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(900 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-3-环己基-L-丙氨酸(600 mg)和COMU (1.04 g)的混悬液中加入DIPEA (1.53 ml),并将反应混合物在RT下搅拌45 min。然后用碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,分离有机相,经硫酸钠干燥并再减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化得到的残余物[硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,100/0至98/2 (v/v)],获得固体的标题化合物。

[0888] MS:计算值: $C_{35}H_{52}N_4O_6$ (624.81) 实测值: $[MH^+] = 625.1$ 。

[0889] B93. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-环己基丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0890] 将[(2S)-3-环己基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4^a,5,6,7,8,8^a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.1 g;化合物B92)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(10 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约1 h。然后在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物。

[0891] MS:计算值: $C_{30}H_{44}N_4O_4$ (524.69) 实测值: $[MH^+] = 523.3$ 。

[0892] B94. [(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0893] 向DCM (20 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(653 mg;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-L-异亮氨酸(370 mg)和HBTU (667 mg)的混悬液中加入DIPEA (1.1 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。然后用碳酸氢钠水溶液(10 ml)萃取混合物,分离有机相,经硫酸钠干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,30/70至0/100 (v/v)]纯化得到

的残余物,获得固体的标题化合物。

[0894] MS:计算值: $C_{32}H_{48}N_4O_6$ (584.76) 实测值: $[MH^+] = 585.1$ 。

[0895] B95. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0896] 将[(2S,3S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(650 mg;化合物B94)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(6 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约45 min。然后在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物。

[0897] MS:计算值: $C_{27}H_{40}N_4O_4$ (484.64) 实测值: $[MH^+] = 485.3$ 。

[0898] B96. [(1R)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0899] 向DCM (15 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.31 g;化合物B76)、(2R)-[(叔-丁氧羰基)-氨基](环己基)乙酸(1.03 g)和HBTU (1.82 g)的混悬液中加入DIPEA (1.63 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。然后用碳酸氢钠水溶液(3x10 ml)和DCM (50 ml)萃取混合物,分离有机相,经硫酸钠干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,80/20至0/100 (v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0900] MS:计算值: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610.78) 实测值: $[MH^+] = 611.1$ 。

[0901] B97. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-2-环己基乙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0902] 将[(1R)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.93 g;化合物B96)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(19.8 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌90 min。然后在减压下除去所有挥发物,并用DCM处理残余物并共蒸发(3x),获得固体的标题化合物。

[0903] MS:计算值: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510.67) 实测值: $[MH^+] = 511.2$ 。

[0904] B98. [(1S)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0905] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(2.04 g;化合物B76)、(2S)-[(叔-丁氧羰基)-氨基](环己基)乙酸(1.61 g)和HBTU (2.37 g)的混悬液中加入DIPEA (2.55 ml),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后用碳酸氢钠水溶液(3x10 ml)萃取混合物,分离有机相和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:EtOAc/正己烷,30/70至100/100至70/30至100/0 (v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0906] MS:计算值: $C_{34}H_{50}N_4O_6$ (610.78) 实测值: $[MH^+] = 611.0$ 。

[0907] B99. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-2-环己基乙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0908] 将[(1S)-1-环己基-2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯(3.0 g; 化合物B98)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(18.4 ml, 4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约20 min。然后在减压下除去所有挥发物,并用DCM处理残余物和共蒸发(3x)得到固体的标题化合物。

[0909] MS:计算值: $C_{29}H_{42}N_4O_4$ (510.67) 实测值: $[MH^+] = 511.2$ 。

[0910] B100. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(噻吩-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0911] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(734 mg; 化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)- β -丙氨酸(513 mg)和HBTU (820 mg)的混悬液中加入DIPEA (1.23 ml),并将反应混合物在RT下搅拌30 min。然后用碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (2x20 ml)萃取混合物,分离有机相和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/90/10 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0912] MS:计算值: $C_{33}H_{44}N_4O_6S$ (624.81) 实测值: $[MH^+] = 625.0$; $[MNa^+] = 647.2$; $[MH^+ - Boc] = 525.2$ 。

[0913] B101. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(噻吩-2-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0914] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(噻吩-2-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.16 g; 化合物B100)溶于THF (15 ml)中,并加入氯化氢水溶液(4.68 ml, 2.0 M)。将反应混合物在55℃下搅拌2 d。然后在减压下除去所有挥发物,并用DCM处理残余物和共蒸发得到固体的标题化合物。

[0915] MS:计算值: $C_{28}H_{36}N_4O_4S$ (524.69) 实测值: $[MH^+] = 525.2$ 。

[0916] B102. (4aS,8aR)-2-[1-(3-氨基丙酰基)哌啶-4-基]-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0917] 将(3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.38 g; 化合物B103)溶于THF (20 ml)中,并加入氯化氢水溶液(6.34 ml, 2.0 M)。将反应混合物在55℃下搅拌约1 d,然后在RT下搅拌2 d。然后在减压下除去所有挥发物,并用DCM处理残余物和共蒸发得到固体的标题化合物。

[0918] MS:计算值: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442.56) 实测值: $[MH^+] = 443.3$ 。

[0919] B103. (3-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0920] 向DCM (25 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(979 mg; 化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)- β -丙氨酸(454 mg)和HBTU (1.0 g)的混悬液中加入DIPEA (1.63 ml),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后用碳酸氢钠水溶液(10 ml)和DCM (50 ml)萃取混合物,分离有机相和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH,100/0/0至0/100/0至0/93/7

(v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0921] MS:计算值: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) 实测值: $[MH^+] = 543.1$; $[MNa^+] = 565.2$; $[MH^+ - Boc] = 443.3$ 。

[0922] B104. [(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0923] 向DCM (30 ml)中的(3R)-3-[(叔-丁氧羰基)氨基]-4-苯基丁酸(0.5 g)和DIPEA (1.17 ml)的混合物中加入COMU (0.84 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(730 mg;化合物B76),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc,1/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0924] MS:计算值: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) 实测值: $[MH^+] = 633.1$ 。

[0925] B105. (4aS,8aR)-2-{1-[(3R)-3-氨基-4-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0926] 将DCM (7.5 ml)中的[(2R)-4-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.75 g;化合物B104)和三氟乙酸(7.5 ml)的溶液在RT下搅拌1.5 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物,合并的有机层经硫酸镁干燥和在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0927] MS:计算值: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) 实测值: $[MH^+] = 532.2$ 。

[0928] B106. [(2R)-4-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0929] 向DCM (30 ml)中的(3R)-3-[(叔-丁氧羰基)氨基]-4-苯基丁酸(0.5 g)和DIPEA (1.17 ml)的混合物中加入COMU (0.84 g)和6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(0.62 g;化合物B89),并将混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc,1/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0930] MS:计算值: $C_{34}H_{46}N_4O_6$ (606.75) 实测值: $[MH^+] = 607.1$ 。

[0931] B107. 2-{1-[(3R)-3-氨基-4-苯基丁酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[0932] 将DCM (7.5 ml)中的[(2R)-4-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-4-氧代-1-苯基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.74 g;化合物B106)和三氟乙酸(7.5 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直至溶液被碱化。用DCM萃取混合物,合并的有机层经硫酸镁干燥和在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0933] MS:计算值: $C_{29}H_{38}N_4O_4$ (506.64) 实测值: $[MH^+] = 507.2$ 。

[0934] B108. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0935] 向DCM (20 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-(1,3-噻唑-4-基)-D-丙氨酸(1 g)、COMU (1.73 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.5 g;化合物B76)的混合物中加入DIPEA (2.56 ml),并将混合物在RT下搅拌0.5 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0936] MS:计算值: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625.79) 实测值: $[MH^+] = 626.1$ 。

[0937] B109. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0938] 将[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(313 mg;化合物B108)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(3 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约20 min。然后在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物。

[0939] MS:计算值: $C_{27}H_{35}N_5O_4S$ (525.68) 实测值: $[MH^+] = 526.2$ 。

[0940] B110. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0941] 向 DCM (15 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-(1,3-噻唑-4-基)-L-丙氨酸(545 mg)、COMU (942 mg)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(816 mg;化合物B76)的混合物中加入DIPEA (1.4 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH,97/3至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0942] MS:计算值: $C_{32}H_{43}N_5O_6S$ (625.79) 实测值: $[MH^+] = 626.1$ 。

[0943] B111. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1,3-噻唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0944] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1,3-噻唑-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.0 g;化合物B110)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(10 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约30 min。然后在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物,其不进一步纯化直接用于下一反应步骤。

[0945] B112. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[0946] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1H-吡唑-1-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(4.88 g;化合物B113)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(45 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在0℃下搅拌约30。除去冰浴并将混合物在RT下搅拌3 h。在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物。

[0947] MS:计算值: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508.63) 实测值: $[MH^+] = 509.3$ 。

[0948] B113. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1H-吡唑-1-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0949] 向DCM (100 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-(1H-吡唑-1-基)-L-丙氨酸(3.0 g)、HBTU (4.9 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(4.8 g;化合物B76)的混合物中加入DIPEA (8.2 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液(30 ml),用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0950] MS:计算值: $C_{32}H_{44}N_6O_6$ (608.74) 实测值: $[MH^+] = 609.2$ 。

[0951] B114. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐

[0952] 步骤1:

[0953] 向DMF (35 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-D-组氨酸(962 mg)溶液中加入TBTU (4.0 g)、HOBT $\times$ H₂O (1.68 g)和4-甲基吗啉(1.37 ml),并将在RT下搅拌5 min。然后加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.54 g;化合物 B76)并将反应混合物在RT下搅拌12 h。在减压下除去所有挥发物,并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,10/1 (v/v) + 2%氢氧化铵水溶液]纯化得到的残余物,得到固体的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0954] 步骤2:

[0955] 将DCM (20 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.08 g;步骤1)和三氟乙酸(20 ml)的溶液在RT下搅拌3 h。然后在真空下除去所有的挥发物,用乙醚处理得到的残余物,滤出并在真空下干燥,获得固体的标题化合物。

[0956] MS:计算值: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508.62) 实测值: $[MH^+] = 509.3$ 。

[0957] B115. 9-(3,4-二甲氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮盐酸盐

[0958] 步骤1:

[0959] 将三氯化铝(7.8 g)在氮气氛下悬浮于DCM (60 ml)中。在0℃下缓慢加入DCM (10 ml)中的1,2-二甲氧基苯(5 ml)溶液,随后在0℃下向反应混合物中缓慢加入DCM (20 ml)中的2-氧杂螺[4.4]壬烷-1,3-二酮(2.0 g)溶液。将反应混合物在RT下搅拌12 h。将反应混合物倾倒入水中并用DCM (3 $\times$ 200 ml)萃取。用盐水洗涤合并的有机相,经硫酸钠干燥和在真空下蒸发。用乙醚处理得到的残余物,过滤并在真空下干燥,得到固体的1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基]环戊烷甲酸。

[0960] 步骤2:

[0961] 对乙醇(15 ml)中的1-[2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-氧代乙基]环戊烷甲酸(1 g;步骤1)、4-胍基哌啶二盐酸盐(0.77 g)和三乙胺(3 ml)的混合物在160℃下进行微波辐射5

h.然后将水在RT下加至反应混合物中,并用DCM(3x100 ml)萃取混合物。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发获得固体的标题化合物。

[0962] MS:计算值: $C_{21}H_{29}N_3O_3$ (371.48) 实测值: $[MH^+] = 372.4$ 。

[0963] B116. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐

[0964] 步骤1:

[0965] 向DMF (35 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-L-组氨酸(962 mg)溶液中加入TBTU (4.0 g)、HOBT x H₂O (1.68 g)和4-甲基吗啉(1.37 ml),并将混合物在RT下搅拌5 min。然后加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.54 g;化合物B76),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。在减压下除去所有挥发物并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,10/1 (v/v) + 2%氢氧化铵水溶液)]纯化得到的残余物,得到固体的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯。

[0966] 步骤2:

[0967] 将DCM (5 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-咪唑-4-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.05 g;步骤1)和三氟乙酸(5 ml)的溶液在RT下搅拌3 h。在真空下除去所有的挥发物,用乙醚处理得到的残余物,滤出并在真空下干燥,获得固体的标题化合物。

[0968] MS:计算值: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508.62) 实测值: $[MH^+] = 509.3$ 。

[0969] B117. [(2S)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0970] 向DCM (20 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-3-基-L-丙氨酸(652 mg)和DIPEA (1.6 ml)的混合物中加入HBTU (1.03 g)和9-(3,4-二甲氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-7,8-二氮杂螺[4.5]-癸-8-烯-6-酮盐酸盐(1.0 g;化合物B115),并将混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。有机相经硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,99/1 (v/v);第二柱:硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,70/30 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[0971] MS:计算值: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.75) 实测值: $[MH^+] = 620.1$ 。

[0972] B118. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0973] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.46 g;化合物B120)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(20 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌24 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直至溶液被中和,并用DCM (300 ml)萃取溶液。分离有机相,经硫酸钠干燥和在减压下除去所有的溶剂。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:DCM/EtOH,100/0至90/10 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0974] B119. (4aR,8aS)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-

4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0975] 将[(2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.2 g;化合物B121)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(20 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液(80 ml)直至溶液被中和,并用DCM(100 ml)萃取溶液。分离有机相,经硫酸钠干燥并在减压下除去所有的溶剂。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:DCM/EtOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0976] B120. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0977] 向DMF (20 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.0 g;化合物B76)和三乙胺(0.34 ml)的混合物中加入N-(叔-丁氧羰基)-L-色氨酸(746 mg)和HOBt (375 mg)。搅拌10 min后,加入EDC (470 mg)并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后在真空下除去所有的挥发物,并用DCM (500 ml)和水(200 ml)萃取得到的残余物。分离有机相,经硫酸钠干燥和浓缩至干。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:DCM/EtOH,100/0至90/10 (v/v)]纯化残余物,获得固体的标题化合物。

[0978] B121. (2R)-1-{4-[(4aR,8aS)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0979] 将DMF (20 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-D-色氨酸(746 mg)、(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.0 g;化合物B76)、EDC (470 mg)和HOBt (375 mg)的混合物在氮气氛下于RT搅拌12 h。然后加入水(40 ml)并用DCM (3 x 30 ml)萃取混合物。合并的有机层用硫酸钠干燥,在真空下蒸发有机溶剂并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:DCM/EtOH,95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0980] B122. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0981] 向DCM (15 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.53 g;化合物B123)的溶液中加入三氟乙酸(15 ml),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后在真空下除去所有的挥发物;用乙醚处理得到的残余物,并滤出。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:DCM/MeOH,95/5 (v/v) + 1%氢氧化铵水溶液)]纯化得到的固体,获得固体的标题化合物。

[0982] MS:计算值:C₃₃H₄₁N₅O₄ (571.72) 实测值:[MH⁺] = 572.3。

[0983] B123. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0984] 步骤1:

[0985] 向乙醇(29 ml)中的1-甲基-D-色氨酸(2.0 g)溶液中加入三乙胺(1.53 ml)和二

碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate) (2.4 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 d。在真空下除去溶剂,用DCM处理得到的残余物,并用10 %柠檬酸水溶液萃取。用DCM洗涤水相,合并的有机相经硫酸钠干燥、过滤和在真空下浓缩,得到固体的N-(叔-丁氧羰基)-1-甲基-D-色氨酸。

[0986] 步骤2:

[0987] 将N-(叔-丁氧羰基)-1-甲基-D-色氨酸(1.5 g;步骤1)在0℃下溶于DCM (37 ml)中,然后加入DIPCDI (683 mg)、HOBt x H₂O (837 mg)和4-甲基吗啉(837 mg)。搅拌5 min后,加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(2.02 g;化合物B76),并将反应混合物在RT下搅拌3 d。在真空下除去所有的挥发物,并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:DCM + 1%氢氧化铵水溶液]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0988] B124. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0989] 向DCM (25 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-D-亮氨酸(580 mg)、HBTU (1.04 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.02 g;化合物B76)的混合物中加入DIPEA (1.75 ml),并将混合物在RT下搅拌30 min。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml),并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸钠干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:EtOAc]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0990] MS:计算值:C₃₂H₄₈N₄O₆ (584.76) 实测值:[MH⁺] = 585.1。

[0991] B125. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-4-甲基戊酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0992] 将[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(760 mg;化合物B124)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(6 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌30 min。在真空下除去所有的挥发物,获得固体的标题化合物。

[0993] MS:计算值:C₂₇H₄₀N₄O₄ (484.64) 实测值:[MH⁺] = 485.2。

[0994] B126. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[0995] 向DCM (15 ml)中的[(2R)-3-(4-溴苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.26 g;化合物B127)的溶液中加入三氟乙酸(15 ml),并将反应混合物在RT下搅拌3 h。将混合物缓慢倾倒入饱和的碳酸氢钠水溶液。用DCM萃取后,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物,获得固体的标题化合物。

[0996] MS:计算值:C₃₀H₃₇BrN₄O₄ (597.54) 实测值:[MH⁺] = 599.1。

[0997] B127. [(2R)-3-(4-溴苯基)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0998] 向DCM (30 ml)中的4-溴-N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(1.5 g)和DIPEA (2.85 ml)的混合物中加入COMU (2.1 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-

4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.78 g;化合物B76),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc,6/4 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[0999] MS:计算值: $C_{35}H_{45}BrN_4O_6$ (697.66) 实测值: $[MH^+] = 696.9$ 。

[1000] B128. (2S)-2-氨基-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-(哌啶-1-基)戊烷-1,5-二酮盐酸盐

[1001] 将[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧化-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(839 mg;化合物B129)溶于THF (13 ml),并加入氯化氢水溶液(9.6 ml,2.0 M)。将反应混合物在60℃下搅拌1.5 h。在真空下除去挥发物,获得固体的标题化合物。

[1002] MS:计算值: $C_{31}H_{45}N_5O_5$ (567.72) 实测值: $[MH^+] = 568.3$ 。

[1003] B129. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1,5-二氧化-5-(哌啶-1-基)戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1004] 向DCM (30 ml)中的(2S)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸(0.45 g)和DIPEA (0.93 ml)的搅拌混合物中加入HATU (0.65 g)。20 min后加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(0.53 g;化合物B76),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1005] MS:计算值: $C_{36}H_{53}N_5O_7$ (667.84) 实测值: $[MH^+] = 668.2$ 。

[1006] B130. (2S)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸

[1007] 向MeOH (40 ml)中的(2S)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸苄酯的溶液中加入Pd/C (10%) (80 mg),并将反应混合物在氢气氛下搅拌2 h。滤出混悬液,并将滤液在真空下蒸发至干,获得固体的标题化合物。

[1008] MS:计算值: $C_{15}H_{26}N_2O_5$ (314.38) 实测值: $[MH^+] = 315.0$ 。

[1009] B131. (2S)-2-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-氧代-5-(哌啶-1-基)戊酸苄酯

[1010] 向DCM (35 ml)中的DIPEA (1.94 ml)搅拌溶液中加入N-叔-丁氧羰基-L-谷氨酸2-苄酯(1 g)和HATU (1.35 g)。30 min后加入哌啶(0.59 ml)并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物两次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc,6/4 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1011] MS:计算值: $C_{22}H_{32}N_2O_5$ (404.50) 实测值: $[MH^+] = 405.0$; $[MH^+ - Boc] = 305.1$ 。

[1012] B132. (4S)-4-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯

[1013] 向DCM (50 ml)中的N-叔-丁氧羰基-L-谷氨酸5-苄酯(3.37 g)、COMU (4.28 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(4.08 g;化合物B76)的混合物中加入DIPEA (6.8 ml),并将混合物在RT下搅拌1 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(50 ml),并用DCM (150 ml)萃取混合物。合并的有机相经

硫酸钠干燥,并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至60/40 (v/v);第二柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至60/40 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[1014] MS:计算值: $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690.82) 实测值: $[MH^+] = 691.1$ 。

[1015] B133. (4S)-4-氨基-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯

[1016] 将(4S)-4-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯(2.69 g;化合物B132)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(19.5 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌2.5 h。将混合物在氢氧化钠水溶液(2M)、饱和的碳酸氢钠水溶液(pH水平为8)和DCM (70 ml)之间分配。分离有机相,在真空下浓缩至干并与DCM共蒸发,获得固体的标题化合物。

[1017] MS:计算值: $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590.71) 实测值: $[MH^+] = 591.2$ 。

[1018] B134. 2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[1019] 将[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]-哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.05 g;化合物B135)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(6.4 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌1.5 h。将混合物在氢氧化钠水溶液(6M)、饱和的碳酸氢钠水溶液和DCM之间分配。分离有机相,浓缩至干并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc/MeOH/DCM,65/20/15 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1020] MS:计算值: $C_{28}H_{35}FN_4O_4$ (510.60) 实测值: $[MH^+] = 511.4$ 。

[1021] B135. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-3-(4-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1022] 将DCM (12 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-4-氟-D-苯丙氨酸(666 mg)、DIPEA (1.60 ml)、COMU (2.01 g)和6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(0.81 g;化合物B89)的混合物在RT下搅拌45 min。然后将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml)和DCM (25 ml)之间分配,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至80/20至70/30至60/40至50/50 (v/v);第二柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/DCM,100/0/0至90/0/10至60/30/10至40/50/10 (v/v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[1023] MS:计算值: $C_{33}H_{43}FN_4O_6$ (610.72) 实测值: $[MH^+] = 611.1$; $[MH^+ - Boc] = 511.3$ 。

[1024] B136. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(吡啶-4-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[1025] 将[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(980 mg;化合物B137)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(5.9 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌1.5 h。将混合物在氢氧化钠水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液和DCM之间分配。分离有

机相,浓缩至干并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc/MeOH/DCM,65/20/15 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1026] MS:计算值: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.64) 实测值: $[MH^+] = 520.4$ 。

[1027] B137. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-4-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1028] 向DCM (12 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-4-基-D-丙氨酸(666 mg)、COMU (2.14 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.02 g;化合物B76)的混合物中加入DIPEA (1.70 ml),并将混合物在RT下搅拌45 min。然后将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml)和DCM (25 ml)之间分配,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂,并通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至85/15至70/30至50/50 (v/v);第二柱:硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至70/30至100/100至10/90至0/100 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[1029] MS:计算值: $C_{34}H_{45}N_5O_6$ (619.75) 实测值: $[MH^+] = 620.2$ 。

[1030] B138. [(2S)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1031] 向DCM (10 ml)中N-(叔-丁氧羰基)-3-吡啶-3-基-L-丙氨酸(294 mg)和DIPEA (0.72 ml)的搅拌混合物中加入COMU (520 mg)和6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐(465 mg)。将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc/MeOH,99/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1032] MS:计算值: $C_{35}H_{47}N_5O_6$ (633.78) 实测值: $[MH^+] = 634.2$ 。

[1033] B139. 2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[1034] 向DCM (6 ml)中的[(2S)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.64 g;化合物B138)溶液中加入三氟乙酸(6 ml),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。将混合物缓慢倾倒入饱和的碳酸氢钠水溶液。用DCM萃取后,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[1035] MS:计算值: $C_{30}H_{39}N_5O_4$ (533.66) 实测值: $[MH^+] = 534.3$ 。

[1036] B140. [(2R)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1037] 向DCM (15 ml)中N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(876 mg)和DIPEA (1.53 ml)的搅拌混合物中加入HBTU (1.42 g)和6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐(1.27 g)。将混合物在RT

下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(3 x 5 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[1038] MS:计算值: $C_{36}H_{48}N_4O_6$ (632.79) 实测值: $[MH^+] = 633.0$; $[MH^+ - Boc] = 533.2$ 。

[1039] B141. 2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[1040] 将[(2R)-1-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.14 g;化合物B140)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(12.7 ml, 4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约1 h。加入DCM (20 ml),并用盐酸水溶液(2M)和氢氧化钠(15 ml, 1M)序贯萃取混合物。在真空下蒸发有机相,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH, 100/0/0至0/100/0至0/90/10 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1041] MS:计算值: $C_{31}H_{40}N_4O_4$ (532.67) 实测值: $[MH^+] = 533.2$ 。

[1042] B142. 2-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二乙基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[1043] 将[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二乙基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(352 mg;化合物B143)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(2.1 ml, 4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约1 h。加入DCM (20 ml)并用盐酸水溶液(2M)和氢氧化钠(10 ml, 1M)序贯萃取混合物。分离有机相,在真空下蒸发并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc/MeOH, 100/0/0至0/100/0至0/90/10 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1044] MS:计算值: $C_{30}H_{40}N_4O_4$ (520.66) 实测值: $[MH^+] = 521.2$ 。

[1045] B143. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二乙基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1046] 向DCM (10 ml)中N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(566 mg)和DIPEA (0.70 ml)的搅拌混合物中加入HBTU (656 mg)和6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二乙基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐。将混合物在RT下搅拌1 h。然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(3 x 5 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂,并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱液:EtOAc]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[1047] MS:计算值: $C_{35}H_{48}N_4O_6$ (620.78) 实测值: $[MH^+] = 621.0$; $[MH^+ - Boc] = 521.2$ 。

[1048] B144. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-(二甲基氨基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐

[1049] 将DCM (10 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.25 g;化合物B145)和三氟乙酸(10 ml)的溶液在RT下搅拌0.5 h。然后在真空下除去所有的挥发物,用乙醚处理得到的残余物,滤出并在真空下干燥,获得固体的标题化合物。

[1050] MS:计算值: $C_{26}H_{39}N_5O_4$ (485.63) 实测值: $[MH^+] = 486.4$ 。

[1051] B145. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1052] 向DCM (45 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(3.97 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-3-(二甲基氨基)-D-丙氨酸(2.26 g)和HATU (4.07 g)的混悬液中加入DIPEA (4.96 ml),并将反应混合物在RT下搅拌45 min。然后加入DCM (150 ml)并用饱和的碳酸氢钠水溶液(50 ml)和水(50 ml)序贯萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1053] MS:计算值: $C_{31}H_{47}N_5O_6$ (585.73) 实测值: $[MH^+] = 586.2$ 。

[1054] B146. N-(叔-丁氧羰基)-3-(1H-吡唑-1-基)-L-丙氨酸

[1055] 向MeOH (40 ml)中的3-(1H-吡唑-1-基)-L-丙氨酸(1.77 g)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(2.98 g)和TEA (1.38 g),并将反应混合物在RT下搅拌3 d。在真空下除去所有溶剂,用DCM处理得到的残余物并用柠檬酸溶液洗涤。用DCM (2x)萃取水层,并且合并的有机相经硫酸钠干燥。过滤和真空下蒸发溶剂后,获得固体的标题化合物。

[1056] MS:计算值: $C_{11}H_{17}N_3O_4$ (255.27) 实测值: $[MH^+] = 255.9$ 。

[1057] B147. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1H-吡唑-1-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1058] 向DCM (100 ml)中的(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(4.80 g;化合物B76)、N-(叔-丁氧羰基)-3-(1H-吡唑-1-基)-L-丙氨酸(3.0 g,化合物B146)和HBTU (4.9 g)的混悬液中加入DIPEA (8.2 ml),并将反应混合物在RT下搅拌45 min。用饱和的碳酸氢钠水溶液(30 ml)萃取混合物,分离相并且有机相经硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂,并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:EtOAc/MeOH 100/0至95/5 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1059] MS:计算值: $C_{32}H_{44}N_6O_6$ (608.74) 实测值: $[MH^+] = 609.2$ 。

[1060] B148. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[1061] 将DCM (20 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(1H-吡唑-1-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.36 g;化合物B147)和三氟乙酸(15 ml)的溶液在RT下搅拌3 h。然后在真空下除去所有的挥发物,用乙醚处理得到的残余物,滤出并在真空下干燥,获得固体的标题化合物。

[1062] MS:计算值: $C_{27}H_{36}N_6O_4$ (508.62) 实测值: $[MH^+] = 509.3$ 。

[1063] B149. 2-[1-(氨基乙酰基)哌啶-4-基]-6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐

[1064] 向THF (3.9 ml)中的(2-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(434 mg;化合物B150)溶液中加入氯化氢水溶液(2M,6.25 ml),并将反应混合物在

50℃下搅拌1 h,随后在RT下搅拌12 h。在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物。

[1065] MS:计算值: $C_{24}H_{34}N_4O_4$ (442.55) 实测值: $[MH^+] = 443.3$; $[MNa^+] = 465.3$ 。

[1066] B150. (2-{4-[3-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1067] 向DCM (10 ml)中的6-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-4-基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐(391 mg)溶液中加入N-(叔-丁氧羰基)甘氨酸(178 mg)、HBTU (423 mg)和DIPEA (0.69 ml),并将反应混合物在RT下搅拌2 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物数次。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩,通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1068] MS:计算值: $C_{29}H_{42}N_4O_6$ (542.68) 实测值: $[MH^+] = 543.0$; $[MNa^+] = 565.2$; $[MH^+ - Boc] = 443.3$ 。

[1069] B151. 2-{1-[(2R)-2-氨基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[1070] 将[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]-哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.24 g;化合物B152)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(9 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约1.5 h。将混合物在氢氧化钠水溶液(6M)、饱和的碳酸氢钠水溶液和DCM之间分配。分离有机相,在真空下浓缩至干。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc/MeOH/DCM,65/20/15 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1071] MS:计算值: $C_{22}H_{32}N_4O_4$ (416.51) 实测值: $[MH^+] = 417.2$ 。

[1072] B152. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1073] 向DCM (12 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-D-丙氨酸(445 mg)和DIPEA (1.60 ml)的混合物中加入COMU (2.01 g)和6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(812 mg;化合物B89),并将在RT下搅拌45 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml),并用DCM (25 ml)萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至85/15至60/40至50/50 (v/v);第二柱:环己烷/EtOAc/DCM/MeOH,100/0/0/0至90/0/10/0至60/30/10/0至40/50/10/0 (v/v/v/v)]将得到的残余物纯化两次,获得固体的标题化合物。

[1074] MS:计算值: $C_{27}H_{40}N_4O_6$ (516.63) 实测值: $[MH^+] = 517.1$ 。

[1075] B153. 2-{1-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[1076] 将[(2S)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(940 mg;化合物B154)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(5.95 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌约1.5 h。将混合物在氢氧化钠水溶液(6M)、饱和的碳酸氢钠水溶液和DCM之间分配。分离有机相,在真空下浓缩至干。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc/MeOH/DCM,65/20/15 (v/v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1077] MS:计算值: $C_{28}H_{36}N_4O_4$ (492.61) 实测值: $[MH^+] = 493.5$ 。

[1078] B154. [(2S)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1079] 向DCM (12 ml) 中的N-(叔-丁氧羰基)-L-苯丙氨酸(624 mg)和DIPEA (1.60 ml) 的混合物中加入COMU (2.01 g)和6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(812 mg; 化合物B89), 并将混合物在RT下搅拌45 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml)并用DCM (25 ml)萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[第一柱:氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc, 100/0至85/15至60/40至50/50 (v/v);第二柱:环己烷/EtOAc/DCM, 100/0/0至90/0/10至60/30/10至40/50/10 (v/v/v)]纯化得到的残余物两次, 获得固体的标题化合物。

[1080] MS:计算值: $C_{33}H_{44}N_4O_6$ (592.72) 实测值: $[MH^+] = 593.1$; $[MNa^+] = 616.3$; $[MH^+ - Boc] = 493.3$ 。

[1081] B155. (4R)-4-氨基-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯

[1082] 将DCM (19 ml)中的(4R)-4-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯(1.9 g; 化合物B156)和三氟乙酸(19 ml)的溶液在RT下搅拌2.5 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物, 合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物, 获得固体的标题化合物。

[1083] MS:计算值: $C_{33}H_{42}N_4O_6$ (590.71) 实测值: $[MH^+] = 591.2$ 。

[1084] B156. (4R)-4-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-5-氧代戊酸苄酯

[1085] 向DCM (30 ml)中的N-叔-丁氧羰基-D-谷氨酸5-苄酯(1.5 g)和DIPEA (2.91 ml) 的混合物中加入COMU (2.1 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.81 g; 化合物B76), 并将混合物在RT下搅拌1.5 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:甲苯/EtOAc, 85/15 (v/v)]纯化得到的残余物, 获得固体的标题化合物。

[1086] MS:计算值: $C_{38}H_{50}N_4O_8$ (690.82) 实测值: $[MH^+] = 691.1$ 。

[1087] B157. 2-{1-[(2S)-2-氨基-3-环己基丙酰基]哌啶-4-基}-6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮

[1088] 将DCM (6.5 ml)中的[(2S)-3-环己基-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(651 mg; 化合物B158)和三氟乙酸(6.5 ml)的溶液在RT下搅拌2 h。然后缓慢加入饱和的碳酸氢钠水溶液直到溶液被碱化。用DCM萃取混合物, 合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。在真空下干燥残余物, 获得固体的标题化合物。

[1089] MS:计算值: $C_{28}H_{42}N_4O_4$ (498.66) 实测值: $[MH^+] = 499.2$ 。

[1090] B158. [(2S)-3-环己基-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1091] 向DCM (15 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-环己基-L-丙氨酸 x H₂O(450 mg)和DIPEA (1.02 ml)的混合物中加入COMU (733 mg)和6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮(537 mg;化合物B89),并将混合物在RT下搅拌3 h。然后加入半饱和的碳酸氢钠水溶液并用DCM萃取混合物。合并的有机相经硫酸镁干燥并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc,6/4 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1092] MS:计算值:C₃₄H₅₁N₃O₆ (597.78) 实测值:[MH⁺] = 599.1;[MNa⁺] = 621.3;[MH⁺-Boc] = 499.2。

[1093] B159. (4aS,8aR)-2-{1-[(2S)-2-氨基-3-(二甲基氨基)丙酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐

[1094] 将DCM (10 ml)中的[(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(546 mg;化合物B162)和三氟乙酸(10 ml)的溶液在RT下搅拌0.5 h。然后在真空下除去所有的挥发物,用乙醚处理得到的残余物,滤出并在真空下干燥,获得固体的标题化合物。

[1095] MS:计算值:C₂₆H₃₉N₅O₄ (485.63) 实测值:[MH⁺] = 486.3。

[1096] B160. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-4-(甲基硫基)丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐

[1097] 向THF (10 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-(甲基硫基)-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(205 mg;化合物B161)的溶液中加入氯化氢水溶液(2M,0.85 ml),并将反应混合物在55-60℃下搅拌30 h。然后在减压下除去所有挥发物,并用DCM处理残余物并共蒸发,获得固体的标题化合物。

[1098] MS:计算值:C₂₆H₃₈N₄O₄S (502.68) 实测值:[MH⁺] = 503.2。

[1099] B161. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-4-(甲基硫基)-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1100] 向DCM (25 ml)中的N-2-(叔-丁氧羰基)-D-甲硫氨酸酰胺(598 mg)和DIPEA (1.63 ml)的混合物中加入HBTU (1.0 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(979 mg;化合物B76),并将混合物在RT下搅拌2 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)并用DCM (50 ml)萃取混合物。使用分相器分离相并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH,93:7 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1101] MS:计算值:C₃₁H₄₆N₄O₆ (602.80) 实测值:[MH⁺] = 603.0;[MNa⁺] = 625.2;[MH⁺-Boc] = 503.2。

[1102] B162. [(2S)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-(二甲基氨基)-1-氧代丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1103] 在0℃下向DCM (10 ml)中N-(叔-丁氧羰基)-3-(二甲基氨基)-L-丙氨酸(0.4 g)的搅拌溶液中加入DIPCDI (0.43 ml)、HOBt x H₂O (426 mg)和N-甲基吗啉(348 mg)。在0℃下搅拌5 min后,加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,

8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(718 mg;化合物B76)并将反应混合物在RT下搅拌1 d。在真空下除去溶剂,并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:DCM/二噁烷,5/1 + 1% NH₄OH溶液(v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1104] B163. [(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-5-(二甲基氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1105] 向DCM (10 ml)中的N-2-(叔-丁氧羰基)-N,N-二甲基-D-谷氨酰胺(150 mg)、DIPEA (0.38 ml)和HATU (249 mg)的搅拌混悬液中加入6-(3,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-2-(哌啶-4-基)-4,5-二氢吡嗪-3(2H)-酮盐酸盐(209 mg;化合物B89的盐酸盐),并将混合物在RT下搅拌4 d。然后通过氯化氢水溶液、水和盐水序贯萃取混合物。使用分相器分离有机相,并将有机层在减压下浓缩,获得固体的标题化合物。

[1106] MS:计算值:C₃₁H₄₇N₅O₇ (601.75) 实测值:[MH⁺] = 602.1。

[1107] B164. (4R)-4-氨基-5-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-N,N-二甲基-5-氧代戊酰胺盐酸盐

[1108] 向DCM (15 ml)中的[(2R)-1-{4-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6-二氢吡嗪-1(4H)-基]哌啶-1-基}-5-(二甲基氨基)-1,5-二氧代戊烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(285 mg;化合物B163)溶液中加入1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(3.0 ml,4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌4 d。在真空下除去溶剂,并将得到残余物不进一步纯化用于下一反应步骤。

[1109] B165. N~2~-(叔-丁氧羰基)-N,N-二甲基-D-谷氨酸苄酯

[1110] 向DCM (16 ml)中的DIPEA (1.03 ml)搅拌溶液中加入(4R)-5-(苄氧基)-4-[(叔-丁氧羰基)氨基]-5-氧代戊酸(0.5 g)和HATU (674 mg)。1 h后加入盐酸二甲胺(242 mg),并将反应混合物在RT下搅拌12 h。然后用氯化氢水溶液、盐水和盐水序贯萃取混合物。使用分相器分离有机相,并将有机层在减压下浓缩,获得固体的标题化合物。

[1111] MS:计算值:C₁₉H₂₈N₂O₅ (364.45) 实测值:[MH⁺] = 364.9。

[1112] B166. N~2~-(叔-丁氧羰基)-N,N-二甲基-D-谷氨酰胺

[1113] 向MeOH (30 ml)中的N-2-(叔-丁氧羰基)-N,N-二甲基-D-谷氨酸苄酯溶液中加入Pd/C (10%) (75 mg),并将反应混合物在氢气氛下搅拌12 h。滤出混悬液,在真空下将滤液蒸发至干,获得固体的标题化合物。

[1114] MS:计算值:C₁₂H₂₂N₂O₅ (274.32) 实测值:[MH⁺] = 274.9。

[1115] B167. (2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1116] 向DCM (20 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-D-缬氨酸(543 mg)、HBTU (1.04 g)和(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(1.02 g;化合物B76)的搅拌混合物中加入DIPEA (1.29 g),并将混合物在RT下搅拌20 min。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml),并用DCM (15 ml)萃取混合物。合并的有机相经硫酸钠干燥,并将有机层在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:EtOAc]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1117] MS:计算值:C₃₁H₄₆N₄O₆ (570.73) 实测值:[MH⁺] = 571.1;[MNa⁺] = 593.2。

[1118] B168. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲

氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮三氟乙酸盐

[1119] 在0℃下向DCM (7 ml)中的[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.2 g;化合物B167)溶液中加入三氟乙酸(2.3 ml)。将反应混合物在0℃下搅拌30 min,然后在RT下搅拌1.5 h。在减压下除去所有挥发物,获得固体的标题化合物,其不进一步纯化用于下一步骤。

[1120] MS:计算值:C₂₆H₃₈N₄O₄ (470.62) 实测值:[MH⁺] = 471.2。

[1121] B169. (4aS,8aR)-2-{1-[(2R)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基]哌啶-4-基}-4-(3,4-二甲氧基苯基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮

[1122] 将[(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(330 mg;化合物B170)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(5 ml,4.0 M),并将反应混合物在RT下搅拌16 h。然后在减压下除去所有挥发物,并通过快速柱色谱[硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至 DCM/MeOH,9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1123] MS:计算值:C₂₇H₄₀N₄O₄ (484.64) 实测值:[MH⁺] = 485.2。

[1124] B170. [(2R)-1-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-1-氧代-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-2(1H)-基]哌啶-1-基}-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1125] 将DMF (9 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)-3-甲基-D-缬氨酸(301 mg)、TOTU (427 mg)和HOAT (177 mg)的溶液在RT下搅拌30 min,然后加入(4aS,8aR)-4-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(哌啶-4-基)-4a,5,6,7,8,8a-六氢酞嗪-1(2H)-酮盐酸盐(530 mg;化合物B76)和DIPEA (0.45 ml)。将反应混合物在RT下搅拌16 h,然后在70℃下搅拌约2 h。将混合物在真空下浓缩,并且通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷/EtOAc,100/0至70/30 (v/v)]将得到的残余物纯化两次,得到蜡状固体的标题化合物。

[1126] MS:计算值:C₃₂H₄₈N₄O₆ (584.76) 实测值:[MH⁺] = 585.9;[MNa⁺] = 607.2;[MH⁺-Boc] = 485.2。

[1127] B171. (2-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1128] 向DCM (20 ml)中的N-(叔-丁氧羰基)甘氨酸(386 mg)和DIPEA (1.44 g)的混合物中加入HBTU (0.92 g)和9-(3,4-二甲氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮盐酸盐(0.9 g;化合物177),并将混合物在RT下搅拌2 h。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液,并用DCM萃取混合物。有机相经硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。通过快速柱色谱[硅胶,洗脱液:石油醚/EtOAc,1/1 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1129] MS:计算值:C₂₈H₄₀N₄O₆ (528.64) 实测值:[MH⁺] = 529.1;[MNa⁺] = 551.2。

[1130] B172. 7-[1-(氨基乙酰基)哌啶-4-基]-9-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮

[1131] 向DCM (10 ml)中的(2-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.01 g;化合物B171)溶液中加入三氟乙酸(10 ml),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。将混合物缓慢倾倒入饱和的碳酸氢

钠水溶液。用DCM萃取后,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[1132] MS:计算值: $C_{23}H_{32}N_4O_4$ (428.52) 实测值: $[MH^+] = 429.2$ 。

[1133] B173. 7-{1-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]哌啶-4-基}-9-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮

[1134] 将[(2R)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.72 g;化合物B174)溶于1,4-二噁烷中的氯化氢溶液(10.4 ml,4.0 M)中,并将反应混合物在RT下搅拌45 min。加入DCM (20 ml),并用盐酸水溶液(2M)和氢氧化钠(15 ml,1M)序贯萃取混合物。分离有机相,在真空下蒸发并通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:环己烷至EtOAc至EtOAc/MeOH 9/1 (v/v)]纯化得到的残余物,得到油状的标题化合物。

[1135] MS:计算值: $C_{30}H_{38}N_4O_4$ (518.65) 实测值: $[MH^+] = 519.2$ 。

[1136] B174. [(2R)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-苯基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1137] 向DCM (15 ml) 中的N-(叔-丁氧羰基)-D-苯丙氨酸(1.02 g)和DIPEA (1.36 g)混合物中加入HBTU (1.66 g)和9-(3,4-二甲氧基苯基)-7-(哌啶-4-基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮盐酸盐(1.43 g;化合物B115),并将混合物在RT下搅拌1 h。用饱和的碳酸氢钠水溶液(3x5 ml)萃取混合物,并分离有机相,经硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过快速柱色谱[氨基相硅胶,洗脱梯度:EtOAc/正己烷,70/30至100/0 (v/v)]纯化得到的残余物,获得固体的标题化合物。

[1138] MS:计算值: $C_{35}H_{46}N_4O_6$ (618.76) 实测值: $[MH^+] = 619.0$; $[MNa^+] = 641.2$ 。

[1139] B175. 7-{1-[(2S)-2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基]哌啶-4-基}-9-(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-6-酮

[1140] 向DCM (11 ml)中的[(2S)-1-{4-[9-(3,4-二甲氧基苯基)-6-氧代-7,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-烯-7-基]哌啶-1-基}-1-氧代-3-(吡啶-3-基)丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.13 g;化合物B117)溶液中加入三氟乙酸(11 ml),并将反应混合物在RT下搅拌1 h。将混合物缓慢倾倒入饱和的碳酸氢钠水溶液。用DCM萃取后,合并的有机层经硫酸镁干燥并在减压下除去所有的溶剂。从乙腈/水冷冻干燥后获得固体的标题化合物。

[1141] MS:计算值: $C_{29}H_{37}N_5O_4$ (519.64) 实测值: $[MH^+] = 520.3$ 。

[1142] 商业利用

[1143] 医疗用途

[1144] 本发明的式(1)的化合物和式(1)的化合物的立体异构体在下文中称为本发明的化合物。特别是,本发明的化合物是药学上可接受的。

[1145] 本发明的化合物,作为双重选择性4型/5型磷酸二酯酶(PDE4/5)抑制剂,具有有价值的药用性质,这使其可商业利用。

[1146] PDE4抑制剂被认为可用于治疗或预防多种疾病和病症。认为它们一方面适用作支气管疗法(由于它们对抑制肺炎、肺纤维化重塑、肺实质破坏、黏膜纤毛障碍、氧化应激、肺部血管重塑的作用,而用于治疗气道阻塞),但另一方面尤其适用于治疗病症,特别是以下的炎性性质的病症:例如气道、皮肤、肠、眼、CNS和关节,其被介质(例如组胺、PAF (血小板

活化因子)、花生四烯酸衍生物例如白细胞三烯和前列腺素、细胞因子、白细胞介素、趋化因子、 α -、 β -和 γ -干扰素、肿瘤坏死因子 α (TNF α)或氧自由基和蛋白酶)介导。

[1147] 具体而言,PDE4抑制剂被认为可用于治疗或预防多种疾病和病症,例如:

[1148] 极性和慢性呼吸道疾病,例如但不限于慢性支气管炎、过敏性支气管炎、支气管哮喘、肺气肿、COPD (慢性阻塞性肺病)、梗阻性细支气管炎(BOS)和间质性肺病例如肺部纤维化;

[1149] 肺部高血压;

[1150] 基于上呼吸道区域(咽、鼻)和邻近区域(鼻窦、眼)中的过敏性和/或慢性免疫性假反应的疾病,例如但不限于过敏性鼻炎/鼻窦炎、慢性鼻炎/鼻窦炎、过敏性结膜炎和鼻息肉。

[1151] 眼炎性疾病,例如但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病和慢性及过敏性结膜炎;

[1152] 皮肤病(特别是增生型、发炎型和过敏型),例如但不限于牛皮癣(寻常性)、毒性和过敏型接触性湿疹、特应性皮炎(湿疹)、脂溢性湿疹、单纯苔藓病、晒斑、肛门生殖器区域的瘙痒症、斑秃、肥厚性瘢痕、盘状红斑狼疮、滤泡性和广泛性脓皮病(follicular and widespread pyodermias)、内生性和外生性痤疮、红斑痤疮和其他增生性、炎性和过敏性皮肤病症;可能由TNF α 和白细胞三烯的过量释放促成的疾病,例如关节炎型疾病例如类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎和其他关节炎病况;

[1153] 纤维化疾病,例如但不限于囊性纤维化、肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、心内膜心肌纤维化、纵膈纤维化、肾源性系统性纤维化、肥厚性瘢痕或毒性肝损伤;

[1154] 病毒、酒精或药物诱发的急性和爆发性肝炎、肝脂肪变性(酒精性和非酒精性脂肪变性肝炎);

[1155] 免疫系统疾病,例如但不限于AIDS、多发性硬化、移植物抗宿主反应、急性同种异体移植物抗拒,以及异源造血干细胞移植(HSCT)后的慢性移植物抗宿主病(CGVHD);

[1156] 恶病质、癌恶病质、AIDS恶病质;

[1157] 休克类型,例如但不限于感染性休克、内毒素休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征和ARDS (成人呼吸窘迫综合征);

[1158] 胃肠区域疾病,例如克罗恩病和溃疡性结肠炎;

[1159] 可通过PDE抑制剂治疗的心脏疾病,例如心功能不全;

[1160] 由于PDE4抑制剂的组织舒张作用而可被治疗的疾病,例如溶瘤细胞作用(以治疗早产);

[1161] 肾脏疾病例如肾炎(例如肾小球肾炎)、糖尿病肾病和尿路感染;

[1162] 尿崩症、糖尿病(I型和尤其是II型);癌症(尤其是淋巴和骨髓白血病);骨质疏松症;

[1163] 与脑代谢抑制有关的病况,例如但不限于脑衰老、老年痴呆(阿耳茨海默病)、与帕金森氏疾病相关的记忆损伤或多发性硬化性痴呆;

[1164] 以及中枢神经系统疾病,例如但不限于抑郁症、焦虑状态、脊髓损伤、精神分裂症或动脉硬化性痴呆。

[1165] PDE5抑制剂被认为能够影响多种细胞(例如但不限于平滑肌细胞、成纤维细胞、成肌纤维细胞和血小板)的生理学和病理生理学功能,其涉及各种各样的生理学和病理生理学机制。特别是,PDE5抑制剂被认为能够影响血管系统的舒张,从而增加血液流动,诱导神经发生,抑制血小板功能例如聚集、粘附和介质释放,并从而具有抗炎作用。

[1166] 具体而言,PDE5抑制剂被认为可用于治疗或预防多种疾病和病症,例如:

[1167] 男性和女性性功能障碍,例如但不限于男性勃起功能障碍、早泄、佩伦涅氏病(Peyronie's disease);

[1168] 急性和慢性呼吸道疾病,例如但不限于COPD(慢性阻塞性肺病)、支气管炎、肺气肿、肺部血管重塑、间质性肺病例如特发性肺部肺纤维化(IPF)、哮喘、囊性纤维化、支气管扩张、梗阻性细支气管炎、结缔组织疾病、结节病、脊柱后凸侧弯、肺尘症、肌萎缩侧索硬化、胸廓成形术、外源性变应性肺泡炎;

[1169] 肺部高血压;

[1170] 炎性疾病,例如但不限于血管系统炎症、急性呼吸窘迫综合征、肾炎、膜性肾小球肾炎、慢性炎性肠病、弥散性血管内炎症、过敏性血管炎、皮肤病(例如但不限于牛皮癣、毒性和过敏性接触性湿疹、特应性湿疹、脂溢性湿疹、单纯苔藓病、晒斑、肛门生殖器区域的瘙痒症、斑秃、肥厚性瘢痕、盘状红斑狼疮、滤泡性和广泛性脓皮病、内生性和外生性痤疮、红斑痤疮)、关节炎型病症(例如但不限于类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎)、免疫系统病症(例如但不限于AIDS(获得性免疫缺陷综合征)、多发性硬化)、移植物抗宿主反应、同种异体移植物排斥、休克(例如但不限于感染性休克、内毒素休克、革兰氏阴性脓毒症休克、中毒性休克综合征和ARDS(成人呼吸窘迫综合征))、胃肠炎症(例如但不限于克罗恩病和溃疡性结肠炎);基于过敏性和/或慢性免疫性假反应的病症(例如但不限于过敏性鼻炎、过敏性鼻炎、慢性鼻炎、慢性鼻窦炎、过敏性结膜炎、鼻息肉);

[1171] 疼痛,例如但不限于炎性疼痛;

[1172] 右心衰竭、右心肥大(肺源性心脏病)、高血压、高胆固醇血症、高甘油三酸酯血症;糖尿病(I型和II型);

[1173] 缺血性疾病,例如但不限于中风、冠状动脉疾病、心绞痛(包括但不限于血管痉挛性心绞痛)、心肌梗塞、外周动脉疾病、脑血管阻塞、睡眠性呼吸暂停、斑性局部缺血(macular ischaemia)、动脉和静脉闭塞、充血性心力衰竭;

[1174] 眼炎性疾病,例如但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病和慢性和过敏性结膜炎;

[1175] 糖尿病性胃轻瘫和具有胃轻瘫症状的疾病;

[1176] 其中抑制血小板功能是合乎需要的病症或病况:例如但不限于支架植入后(例如但不限于冠状支架)、旁路手术后、肺部高血压、血栓性疾病、血管成形术后狭窄、冠状动脉疾病、梗塞(例如但不限于心肌梗塞)、不稳定性心绞痛、中风和动脉及静脉闭塞疾病(例如但不限于间歇性跛行);

[1177] 具有脑血管反应性和/或神经血管偶联的损伤或功能障碍的疾病或病况,例如但不限于动脉硬化性痴呆、多发性硬化性痴呆、脑衰老;

[1178] 基于神经元损害或退化的疾病,例如但不限于中风、脊髓损伤、脑损伤、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、阿耳茨海默病、淀粉样变性病、朊病毒疾病或神经病;

[1179] 外周动脉疾病、慢性肾衰竭、慢性心衰竭、脓毒症、老年痴呆(阿耳茨海默病)、Creutzfeld-Jacob病、脓毒性脑病、动脉硬化性脑病、糖尿病相关的脑病、毒性脑病、血管性和神经元性痴呆、亨廷顿氏疾病、多发性硬化和先兆子痫;

[1180] 门静脉高血压、肝硬化、毒性肝损伤(例如但不限于酒精诱发的肝损伤)、肝炎、门静脉血栓症、巴德-基亚里综合征(Budd-Chiari syndrome)、肝静脉畸形、肝静脉压迫(例如但不限于,由于肿瘤)、动静脉瘘、脾肿大相关性疾病、血吸虫病(bilharziosis)、结节病和其他肉芽肿病、原发性胆汁性肝硬变、骨髓增生病症(例如但不限于慢性骨髓白血病、骨髓纤维化)、淋巴系统疾病、胶原性疾病(例如但不限于系统性红斑狼疮、硬皮病)、Osler病(先天性动静脉畸形,尤其在肝脏内)、结节再生性增生、三尖瓣关闭不全、缩窄性心包炎、静脉闭塞性病(VOD)、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH);

[1181] 纤维化疾病,例如但不限于囊性纤维化、肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、心内膜心肌纤维化、纵膈纤维化、肾源性系统性纤维化、肥厚性瘢痕或毒性肝损坏;

[1182] 良性前列腺增生;

[1183] 具有胎儿生长限制的妊娠中子宫胎盘血流不足;

[1184] 脑技能不足,所述脑技能例如但不限于语言成就、注意力、专注、推论性思考、中枢听觉处理、认知、学习、警觉、理解力和反应能力(reagibility);

[1185] 膀胱活动过度;LUTS=下泌尿道症状;雷诺氏综合征/现象(Raynauds syndrome/phenomenon)。

[1186] 在该方面,术语“肺部高血压”具体包括

[1187] 肺动脉高血压,包括原发性肺部高血压(例如散发性或家族性)和与以下相关的肺动脉高血压:例如但不限于胶原血管病、先天性系统至肺部的分流(congenital systemic-to-pulmonary shunts)、门静脉高血压、人免疫缺陷病毒感染、药物或毒素(例如但不限于食欲减退(anorexigen))、新生儿的持久性肺部高血压;

[1188] 肺静脉高血压,其由以下引起:例如但不限于左侧心房或心室心脏病、左侧瓣膜心脏病、中央肺静脉的外源性压迫(例如纤维性纵隔炎、与肿瘤相关的腺病)、肺静脉闭塞疾病;

[1189] 与呼吸系统或血氧不足病症相关的肺部高血压,所述病症包括例如但不限于慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺病、睡眠障碍性呼吸、肺泡通气不足性病症、对高海拔的慢性暴露、新生儿肺病、肺泡毛细血管发育异常;

[1190] 由慢性血栓性或栓塞疾病引起的肺部高血压,所述疾病包括近端肺动脉的血栓栓塞性阻塞和末梢肺动脉阻塞,例如肺栓塞(由血栓、肿瘤、卵、寄生虫或外源物质引起)、原位血栓形成和镰状细胞病,特别是慢性血栓栓塞性肺部高血压(CTEPH);

[1191] 由直接影响肺血管系统的病症引起的肺部高血压,所述病症包括炎性病症(例如但不限于血吸虫病、结节病)和肺毛细血管血管瘤病。

[1192] 值得注意的是,本发明的化合物,其为4型磷酸二酯酶(PDE4)和5型磷酸二酯酶(PDE5)的抑制剂,在独特的疾病特征治疗上具有比仅抑制所述两种酶之一的化合物更有效的可能性,这是因为PDE4和PDE5的抑制可解决在一种疾病状态(例如肺纤维化)中出现的各种不同的病理生理。

[1193] 关于肺纤维化,已描述4型磷酸二酯酶的抑制剂抑制TGF- β 诱导的肺成纤维细胞至肺成肌纤维细胞的转化(Dunkern等, Eur. J. Pharmacol., 572(1): 12-22, 2007; Sabatini等, Pulm Pharmacol Ther 23: 283-91, 2010),这是纤维化进展的一个特点。还描述了抑制从肺成纤维细胞产生基质金属蛋白酶(Martin-Chouly CA等, Life Sci. 75 (7): 823-40, 2004),和阻止这些细胞引起的趋化性以及胶原凝胶收缩(Kohyama T等, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 26(6): 694-701, 2002; Togo等, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 296: L959-69, 2009),这是肺纤维化重要的病理生理学方面。此外,选择性4型磷酸二酯酶抑制剂罗氟司特(roflumilast)显示在预防和治疗方案中减轻小鼠和大鼠中博来霉素诱导的肺纤维化重塑,在后者中优于糖皮质激素以抑制纤维化发展(Cortijo J等, Br. J. Pharmacol., 156(3): 534-44, 2009)。

[1194] 另一方面,关于肺纤维化已显示,借助选择性PDE5抑制剂西地那非(sildenafil)的PDE5抑制通过抑制ROS产生和RhoA/Rho激酶活化来削弱博来霉素诱导的肺纤维化和肺部高血压(Hemnes AR, Zaiman A, Champion HC, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2008 Jan;294(1):L24-33. Epub 2007 Oct 26),并且在临床人标签公开实验中显示,西地那非改善肺血液动力学参数(血管阻力和通气/灌流匹配)和提高肺纤维化患者中的训练耐受性(Ghofrani等, Lancet 360, 895-900, 2002; Collard等, Chest 131, 897-899, 2007)。

[1195] 因此,本发明还涉及用于治疗或预防疾病、尤其是通过4型和5型磷酸二酯酶的抑制缓解的疾病、特别是上文所示例的疾病的本发明化合物。

[1196] 优选地,本发明涉及用于治疗或预防以下疾病的本发明化合物:

[1197] 急性和慢性呼吸道疾病,例如间质性肺病(例如肺纤维化)、囊性纤维化、支气管哮喘、慢性支气管炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)和与肺部高血压有关的COPD;

[1198] 肺部高血压,特别是血栓栓塞性肺部高血压;

[1199] 皮肤病,例如牛皮癣和特应性皮炎(湿疹);

[1200] 眼疾病,例如葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病和慢性及过敏性结膜炎;

[1201] 类风湿性关节炎;和

[1202] 胃肠区域的炎症,例如克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[1203] 本发明还涉及本发明化合物在制备抑制4型和5型磷酸二酯酶的药物组合物中的用途,所述药物组合物特别是用于治疗或预防通过4型和5型磷酸二酯酶而缓解的疾病的药物组合物,优选用于治疗或预防上文所示例的疾病的药物组合物。

[1204] 特别是,本发明涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防急性或慢性呼吸道疾病的药物组合物中的用途,所述疾病例如但不限于间质性肺病、肺纤维化、囊性纤维化、支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)或与肺部高血压相关的COPD。

[1205] 本发明还涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防肺部高血压或血栓栓塞性肺部高血压的药物组合物中的用途。

[1206] 本发明还涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防过敏性鼻炎或过敏性哮喘的药物组合物中的用途。

[1207] 此外,本发明涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防皮肤病的药物组合中的用途,所述疾病例如但不限于牛皮鲜或特应性皮炎(湿疹)。

[1208] 此外,本发明涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防眼疾病的药物组合中的用途,所述疾病例如但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病或慢性或过敏性结膜炎。

[1209] 本发明还涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防类风湿性关节炎的药物组合中的用途。

[1210] 此外,本发明涉及本发明化合物在制备用于治疗或预防胃肠区域炎症的药物组合中的用途,所述炎症例如但不限于克罗恩病或溃疡性结肠炎。

[1211] 在本发明特别优选的实施方案中,上述用途中的本发明化合物是本发明的实施例化合物。

[1212] 本发明还涉及治疗或预防疾病的方法,包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1213] 特别是,本发明涉及治疗或预防上述疾病中的一种的方法,包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1214] 尤其是,本发明涉及治疗或预防疾病的方法,所述疾病由4型和5型磷酸二酯酶的抑制所缓解,所述方法包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1215] 优选地,本发明涉及治疗或预防急性或慢性呼吸道疾病的方法,所述疾病例如但不限于间质性肺病、肺纤维化、囊性纤维化、支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)或与肺部高血压相关的COPD,所述方法包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1216] 本发明还涉及治疗或预防肺部高血压或血栓栓塞性肺部高血压的方法,包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1217] 本发明还涉及治疗或预防过敏性鼻炎或过敏性哮喘的方法,包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1218] 此外,本发明优选涉及治疗或预防皮肤病的方法,所述疾病例如但不限于牛皮癣或特应性皮炎(湿疹),所述方法包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1219] 此外,本发明优选涉及治疗或预防眼疾病的方法,所述疾病例如但不限于葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病或慢性或过敏性结膜炎,所述方法包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1220] 本发明还涉及治疗或预防类风湿性关节炎的方法,包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1221] 此外,本发明优选涉及治疗或预防胃肠区域疾病的方法,所述疾病例如但不限于克罗恩病或溃疡性结肠炎,所述方法包括给予对其有需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[1222] 在上述方法中,患者优选为哺乳动物,更优选为人。此外,在上述方法中,可使用本发明化合物中的至少一种。优选使用本发明化合物中的一种或两种,更优选使用本发明化合物中的一种。

[1223] 在本发明特别优选的实施方案中,上述治疗或预防上述疾病中的一种的方法包括给予对其有需要的患者治疗有效量的本发明实施例的化合物。

[1224] 药物组合物

[1225] 本发明还涉及药物组合物,其包含本发明化合物中的至少一种和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1226] 药物组合物优选包含本发明化合物中的一种或两种。药物组合物更优选包含本发明化合物中的一种。

[1227] 在本发明特别优选的实施方案中,药物组合物包含本发明实施例的化合物和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1228] 本发明还涉及本发明的药物组合物,其抑制4型和5型磷酸二酯酶,尤其为(用于)治疗或预防通过4型和5型磷酸二酯酶的抑制而缓解的疾病,特别为治疗或预防上文所例示的疾病。

[1229] 本发明包括上文定义的本发明的药物组合物,特别为(用于)治疗或预防下列疾病中的一种或多种:

[1230] 间质性肺病,例如肺纤维化、囊性纤维化、支气管哮喘、慢性支气管炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病(COPD)和与肺部高血压相关的COPD;

[1231] 肺部高血压,特别是血栓栓塞性肺部高血压;

[1232] 皮肤病,例如牛皮癣和特应性皮炎(湿疹);

[1233] 眼疾病,例如葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病和慢性和过敏性结膜炎;

[1234] 类风湿性关节炎;和

[1235] 胃肠区域炎症,例如克罗恩病和溃疡性结肠炎。

[1236] 尽管本发明化合物可口服给予,但口服给药目前并不认为是优选的给药途径。这是因为(并非意在受限于该数据)初步测试似乎表明:当本发明化合物与聚乙二醇400(1.3%)和羟丙甲纤维素(4%)配制成水性混悬液时,在大鼠中以约10 $\mu\text{mol/kg}$ (本发明化合物/kg体重)的剂量水平口服给予本发明化合物后,全身性暴露低。

[1237] 因此,本发明化合物、包含本发明化合物的药物组合物各自可优选例如通过以下给予:外用局部(例如通过皮肤/透皮或经眼)、胃肠外(例如静脉内、皮下、动脉内、腹膜内、关节内或肌内)、吸入或经鼻给予。化合物还可经直肠途径给予,例如以栓剂或泡沫剂的形式给予。

[1238] 因此,药物组合物可适合于(例如,使适合用于)外用局部(例如通过皮肤/透皮或经眼)、胃肠外(例如静脉内、皮下、动脉内、腹膜内、关节内或肌内)、吸入或经鼻给予。药物组合物优选适合于吸入给予。吸入给予包括局部给予至肺,例如通过气雾剂或干粉组合物。

[1239] 可吸入和鼻内的药物组合物

[1240] 用于吸入的制剂包括粉末组合物(其优选包含乳糖)和喷雾组合物(其可被配制为例如含水溶液或混悬液,或配制为从增压包递送的气雾剂,利用合适的推进剂例如1, 1, 1, 2-四氟乙烷、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-七氟丙烷、二氧化碳或其他合适的气体)。

[1241] 推进剂的种类(其被认为与常规的氯氟烃包括氢氟烷和许多药用气雾剂制剂相比,使用所述推进剂系统具有最小的臭氧消耗作用)公开于例如EP 0372777、W091/04011、

W091/11173、W091/11495、W091/14422、W093/11743和EP-0553298。这些申请都涉及用于药物给予的增压气雾剂的制备,并寻求克服与该新类型推进剂使用有关的问题,特别是与所制备的药物制剂有关的稳定性的问题。申请人提出例如添加例如以下赋形剂中的一种或多种:极性助溶剂或湿润剂(例如醇例如乙醇)、烷烃、二甲醚、表面活性剂(包括氟化和非氟化的表面活性剂、羧酸例如油酸、聚乙氧基化合物等)或填充剂例如糖(参见例如W002/30394)和溶媒例如色甘酸和/或奈多罗米,所述溶媒以没有治疗和预防活性的浓度包含在内(参见W000/07567)。气雾剂剂型还可采用泵-喷雾器的形式。

[1242] 对于混悬气雾剂,本发明化合物应微粉化以允许在气雾剂制剂给予时基本上所有的本发明化合物吸入到肺里,因此本发明化合物的平均粒度小于100 μm ,期望小于20 μm ,并优选在1-10 μm 的范围内(D50值,例如按使用激光衍射所测定)。

[1243] 干粉吸入组合物:对于适合于(例如,使适合于)吸入给予的药物组合物,药物组合物可例如为干粉吸入组合物。干粉包含细碎的本发明化合物,任选与细碎的药学上可接受的载体一起,所述载体优选存在并可以是一种或多种已知在干粉吸入组合物中作为载体的材料,例如糖类,包括单糖、双糖、多糖和糖醇(例如阿拉伯糖、葡萄糖、果糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、淀粉、右旋糖酐或甘露糖醇)。尤其优选的载体为乳糖,其特别以一水合物的形式。

[1244] 干粉可以在明胶胶囊或塑料胶囊内,或在用于干粉吸入装置的罩(blister)内,优选以发明化合物连同载体的剂量单位形式,其量使得在每个胶囊内总粉末重量为5mg至50mg。或者干粉可以包含在多剂量干粉吸入装置的储器内。用于吸入器或吸气器(insulator)的例如明胶的胶囊和药筒或例如薄片铝箔的罩可配制成含有本发明化合物和合适粉末基质(例如乳糖和淀粉,优选乳糖)的粉末混合物。在这方面,本发明化合物被合适地微粉化以允许在给予干粉剂型时基本上所有本发明化合物吸入到肺里,因此本发明化合物的粒度小于100 μm ,期望小于20 μm ,优选在1-10 μm 的范围内(D50值,例如按使用激光衍射所测定)。固体载体(当存在时)通常最大粒径为300 μm ,优选200 μm ,并合适的平均粒径为40-100 μm ,优选50-75 μm 。本发明化合物的粒度以及当固体载体存在于干粉组合物中时的粒度可通过常规方法减至所需的水平,例如通过在空气喷射碾磨机、球磨机或振动碾磨机中研磨、微沉淀、喷雾干燥、冷冻干燥或从超临界介质中重结晶。

[1245] 当本发明组合物的吸入形式是细碎的颗粒形式时,吸入装置可以是例如适合于从包含剂量单位的干粉的胶囊或罩递送干粉的干粉吸入装置,或多剂量干粉吸入装置。所述干粉吸入装置是本领域已知的。可提及的实例为Cyclohaler[®]、Diskhaler[®]、Rotadisk[®]、Turbohaler[®]、Novolizer[®]、Easyhaler[®]、Jethaler[®]、Clickhaler[®]或公开于EP 0 505 321、EP 407028、EP 650410、EP 691865或EP 725725中的干粉吸入装置(Ultrahaler[®])。

[1246] 通过喷雾法吸入的制剂可以用水性溶媒配制,并添加作用剂例如酸或碱、缓冲盐、等渗调节剂或抗菌剂。它们可通过过滤或在高压灭菌器中加热而灭菌。对于该类型给予的合适技术为本领域已知。作为实例,Mystic[®]技术将被提及(参见例如US6397838、US6454193和US6302331)。

[1247] 优选的单位剂量制剂为含有药学上有效剂量(如下文所述)或者其合适部分的活性成分的制剂。因此,在设计用于通过计量剂量增压气雾剂而递送的制剂的情况下,气雾剂的一次促动可递送治疗有效量的一半,使得两次促动对递送治疗有效剂量是必要的。

[1248] 在干粉吸入组合物中,本发明化合物可例如以按组合物重量计约0.1%至约70% (例如约1%至约50%,例如约5%至约40%,例如约20%至约30%)存在。

[1249] 在鼻内给予的情况下,例如以滴剂形式施用的喷雾剂和溶液剂是优选的制剂。鼻内喷雾剂或经鼻滴剂可用水性或非水性溶媒配制,其添加或不添加作用剂例如增稠剂、调节pH的缓冲盐或酸或碱、等渗调节剂、防腐剂或抗氧化剂。

[1250] 适于外用局部给予的药物组合物

[1251] “外用局部”给予是指局部给予身体外部(即不包括例如肺或口,但包括唇或眼)。外用局部给予(例如通过皮肤/透皮)可例如给予受皮肤病(例如特应性皮炎或牛皮癣)影响或易受其影响的皮肤的那些部分。

[1252] 在外用局部给予(即通过皮肤/透皮)的情况下,合适的药物剂型为例如软膏剂、霜剂(通常为水包油或油包水的药物组合物,通常为乳剂)、洗剂、糊剂、凝胶剂、粉剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、油剂、喷雾剂和贴剂(例如但不限于透皮治疗系统)。

[1253] 在外用局部药物组合物(例如软膏剂或水包油或油包水组合物)中,本发明化合物适合地以按组合物重量计(w/w) 0.05-10%、优选0.1-5%、更优选0.1-3%、更优选0.5-约2.5%存在。

[1254] 外用局部给予(例如经眼)可例如给予受眼疾病影响或易受其影响的眼,所述疾病例如葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、视网膜血管炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病和慢性过敏性结膜炎。

[1255] 与用于眼的药物制剂有关而可被提及的实例为洗眼器(eyebath)或洗眼剂、眼插入物、眼软膏剂、眼喷雾剂、滴眼剂、用于眼内施用(例如玻璃体内施用、眼内注射)的制剂和眼睑软膏剂。

[1256] 用于口服或胃肠外给予的药物组合物

[1257] 对于胃肠外给药方式,例如静脉内、皮下或肌肉内给药,优选使用溶液剂(例如但不限于无菌溶液、等渗溶液)。它们优选通过注射或输注技术给予。

[1258] 适于胃肠外(例如静脉内、皮下或肌肉内)给予的药物组合物可包含本发明化合物在无菌的胃肠外可接受的载体(例如无菌水)或胃肠外可接受的油中的溶液或混悬液。或者,溶液可被冻干。适于胃肠外给予的冻干药物组合物恰在给予前,可任选在使用中用合适的溶剂(例如无菌水或无菌的胃肠外可接受的水溶液)复溶。

[1259] 如上所述,不优选口服给予。然而,用于口服给予的药物组合物可以是液体的或固体的;例如,它可以是糖浆剂、混悬剂或乳剂;它也可以是例如片剂、包衣片剂(锭剂)、丸剂、扁囊剂、胶囊剂(小胶囊)或颗粒形式。

[1260] 液体制剂可任选由本发明化合物在药学上可接受的液体载体中的混悬液或溶液组成,所述液体载体例如水性溶剂(例如水、乙醇或甘油)或非水性溶剂(例如聚乙二醇或油)。制剂可另外包含助悬剂、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

[1261] 用于口服给予的为片剂(尽管非优选)的药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的适于制备片剂制剂的辅料(例如载体和/或赋形剂)。载体可例如为或包括乳糖、纤维素或甘露糖醇。片剂还可包含或取而代之地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如结合剂、润滑剂和/或片剂崩解剂。

[1262] 用于口服或胃肠外给予的本发明药物组合物优选包含本发明的一种或多种化合

物,其总量为按组合物重量计(w/w) 0.1-99.9%,更优选5-95%,特别是20-80%。

[1263] 通常,作为药学上可接受的辅剂,可使用已知适于制备具体药物组合物的任何辅剂。其实例包括但不限于溶剂、赋形剂、分散剂、乳化剂、增溶剂、凝胶形成剂、软膏基质、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、载体、填充剂、结合剂、增稠剂、络合剂、崩解剂、缓冲剂、促渗透剂、聚合剂、润滑剂、包被剂、推进剂、张度调节剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂、甜味剂和染料。特别使用适合于所需制剂和所需给药方式的类型的辅剂。

[1264] 药物组合物/制剂可以本领域技术人员已知的方式生产,例如通过溶解、混合、粒化、制备糖衣、磨细、乳化、形成胶囊、包埋(entrapping)或冻干过程。

[1265] 剂量

[1266] 通常,可给予本发明的药物组合物,使得本发明化合物的剂量在对4型磷酸二酯酶抑制剂惯常的范围内。

[1267] 本发明的药学上可接受的化合物优选以以下日剂量(对于成人患者)的本发明化合物给予:例如以0.01 mg-250 mg/天、优选0.05 mg-100 mg/天、更优选0.05 mg-10 mg/天的口服或胃肠外剂量给予,或者以0.001 mg-30 mg/天、优选0.01 mg-10 mg/天、更优选0.1 mg-4 mg/天的经鼻或吸入剂量给予,按游离化合物(=未溶剂化的、未水合的、非盐形式的化合物)计算。

[1268] 在这方面,应注意剂量依赖于例如所用的具体化合物、治疗种类、所治疗受试者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食、给予方式和时间、排泄速率、所治疗疾病的严重性和药物组合。

[1269] 本发明的药物组合物可以单次剂量/天或多次亚剂量例如2-4次剂量/天给予。在吸入给予的情况下,药物组合物的单次剂量单位可包含例如0.001 mg-10 mg、优选0.01 mg-7.5 mg、更优选0.1 mg-4 mg的本发明化合物。优选以单次剂量/天给予药物组合物。

[1270] 组合

[1271] 根据所治疗或预防的具体疾病,通常给予以治疗或预防所述疾病的另外治疗剂可任选与本发明化合物共给予。

[1272] 在一个优选的实施方案中,本发明化合物中的至少一种与选自以下的至少一种治疗剂共给予:皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。

[1273] 在这方面,“治疗剂”包括皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷,它们以游离化合物、其药学上可接受的盐、其药学上可接受的衍生物(例如但不限于酯衍生物、N-氧化物等)、其溶剂化物(水合物)和

所述化合物、盐、衍生物和溶剂化物的立体异构体的形式存在。

[1274] 本发明化合物中的至少一种与至少一种选自以下的治疗剂的共给予可呈现固定组合、非固定组合和部分套盒(a kit of parts)的形式:皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。

[1275] “固定组合”定义为这样的组合,其中本发明化合物和意欲共给予的治疗剂存在于一个剂量单位中或存在于单一实体中。固定组合的一个实例为这样的药物组合物,其中本发明化合物和治疗剂混合存在以同时给予。固定组合的另一实例为这样的药物组合物,其中本发明化合物和治疗化合物非混合地存在于一个剂量单位。

[1276] “非固定组合”或“部分套盒”定义为这样的组合,其中本发明化合物和治疗剂存在于超过一个的剂量单位中。在非固定组合或部分套盒中,本发明化合物和治疗剂以单独制剂提供。它们可作为组合包装的单独组分包装或呈现在一起,以同时、序贯或单独用于组合疗法。优选同时或序贯给予本发明化合物和治疗剂。在序贯或单独给予本发明化合物和治疗剂的情况下,本发明化合物可在治疗剂给予之前或治疗剂给予之后给予。

[1277] 序贯给予包括在本发明化合物和治疗剂给予(或反之亦然)之间短的时间段(例如,吞咽一种片剂后吞咽另一种片剂所需的时间)。

[1278] 单独给予包括在本发明化合物和治疗剂给予之间较长的时间段。在本发明一个优选的实施方案中,当治疗剂对所治疗的患者仍具有治疗效果时给予本发明化合物(或反之亦然)。

[1279] 在本发明的一个特别优选的实施方案中,本发明化合物中的至少一种与至少一种选自以下的治疗剂的共给予产生大于在单独给予本发明化合物和另外治疗剂的情况下所获得的总治疗效果的治疗效果:皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。

[1280] 非固定组合和部分套盒的本发明化合物和治疗剂的制剂类型可以是相同的,即本发明化合物和治疗剂两者均配制成例如适于吸入给予的粉剂、溶液剂或混悬剂,或者可以是不同的,即适于不同的给予形式,例如本发明化合物配制为适于吸入给予的粉剂、溶液剂或混悬剂,而治疗剂配制为适于口服给予的片剂或胶囊剂。

[1281] 因此,本发明另外涉及以固定组合、非固定组合或部分套盒呈现的药物组合物,其包含本发明化合物中的至少一种、至少一种选自以下的治疗剂和至少一种药学上可接受的辅剂:皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂肪氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶

抑制剂、PPAR γ 激动剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。

[1282] 在一个优选的实施方案中,上述固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明化合物(具体而言,本发明化合物为本发明实施例中的一个)、 β_2 -肾上腺素受体激动剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1283] 本发明的化合物和沙丁胺醇(salbutamol),

[1284] 本发明的化合物和米韦特罗(milveterol),

[1285] 本发明的化合物和茚达特罗(indacaterol),

[1286] 本发明的化合物和卡莫特罗(carmoterol),

[1287] 本发明的化合物和沙美特罗(salmeterol),

[1288] 本发明的化合物和福莫特罗(formoterol),

[1289] 本发明的化合物和维兰特罗(vilanterol),或者

[1290] 本发明的化合物和奥达特罗(olodaterol),

[1291] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1292] 在一个优选的实施方案中,沙丁胺醇的药学上可接受的盐为硫酸沙丁胺醇。在一个优选的实施方案中,米韦特罗的药学上可接受的盐为盐酸米韦特罗。在一个优选的实施方案中,卡莫特罗的药学上可接受的盐为盐酸卡莫特罗。在一个优选的实施方案中,沙美特罗的药学上可接受的盐为昔萘酸沙美特罗。在另一优选的实施方案中,福莫特罗的药学上可接受的盐为一水合半富马酸福莫特罗。在另一优选的实施方案中,福莫特罗的立体异构体为R,R-福莫特罗。在另一优选的实施方案中,R,R-福莫特罗的药学上可接受的盐为L-酒石酸R,R-福莫特罗。在一个优选的实施方案中,维兰特罗的药学上可接受的盐为三氟甲磺酸(trifenatate)维兰特罗。在另一优选的实施方案中,维兰特罗的药学上可接受的盐为 α -苯基肉桂酸维兰特罗。在一优选的实施方案中,奥达特罗的药学上可接受的盐为盐酸奥达特罗。

[1293] 优选 β_2 -肾上腺素受体激动剂为长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂;在这方面特别优选在12-24小时期间具有治疗效果的 β_2 -肾上腺素受体激动剂。此外, β_2 -肾上腺素受体激动剂优选用于吸入给予、一天一次给予和同时吸入给予。

[1294] 优选包含本发明的化合物和 β_2 -肾上腺素受体激动剂的组合用于治疗或预防支气管哮喘和COPD。

[1295] 在一个优选的方面,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明组合物(具体而言,本发明化合物为本发明实施例中的一个)、皮质类固醇和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包括:

[1296] 本发明的化合物和布地奈德(budesonide),

[1297] 本发明的化合物和氟替卡松(fluticasone),

[1298] 本发明的化合物和倍氯米松(beclometasone),

[1299] 本发明的化合物和莫米松(mometasone),

[1300] 本发明的化合物和曲安奈德(triamcinolone acetonide),或者

[1301] 本发明的化合物和环索奈德(ciclesonide),

[1302] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1303] 在一个优选的实施方案中,氟替卡松的药学上可接受的衍生物为17-丙酸氟替卡松。在另一优选的实施方案中,氟替卡松的药学上可接受的衍生物为17-糠酸氟替卡松。在另一优选的实施方案中,倍氯米松的药学上可接受的衍生物为倍氯米松17,12-二丙酸酯。在一个优选的实施方案中,莫米松的药学上可接受的衍生物为糠酸莫米松。

[1304] 包含本发明的化合物和皮质类固醇的组合优选用于治疗 and 预防支气管哮喘、COPD、过敏性鼻炎或皮肤病(例如特应性皮炎)。优选皮质类固醇用于外用局部、鼻内或吸入给予;在严重的情况下,皮质类固醇还可口服使用。

[1305] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、抗胆碱能药和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包括:

[1306] 本发明的化合物和格隆溴铵(glycopyrronium bromide),

[1307] 本发明的化合物和阿地溴铵(aclidinium bromide),

[1308] 本发明的化合物和噻托溴铵(tiotropium bromide),

[1309] 本发明的化合物和异丙托溴铵(ipratropium bromide),或者

[1310] 本发明的化合物和darotropium bromide,

[1311] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1312] 在一个优选的实施方案中,格隆溴铵的立体异构体为(R,R)-格隆溴铵。在一个优选的实施方案中,噻托溴铵以其一水合物形式使用。

[1313] 优选抗胆碱能药用于吸入给予。包含本发明的化合物和抗胆碱能药的组合优选用于治疗或预防COPD。

[1314] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、H1受体拮抗剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1315] 本发明的化合物和氮卓斯汀(azelastine),

[1316] 本发明的化合物和奥洛他定(olopatadine),

[1317] 本发明的化合物和氯雷他定(loratadine),

[1318] 本发明的化合物和地氯雷他定(desloratadine),或者

[1319] 本发明的化合物和西替利嗪(cetirizine),

[1320] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1321] 在一个优选的实施方案中,氮卓斯汀的药学上可接受的盐为盐酸氮卓斯汀。在一个优选的实施方案中,奥洛他定的药学上可接受的盐为盐酸奥洛他定。在一个优选的实施方案中,西替利嗪的药学上可接受的盐为二盐酸西替利嗪。在一个优选的实施方案中,西替利嗪的立体异构体为左旋西替利嗪。在另一优选的实施方案中,左旋西替利嗪的药学上可接受的盐为二盐酸左旋西替利嗪。

[1322] 包含本发明的化合物和H1受体激动剂的组合优选用于治疗或预防过敏性鼻炎。

[1323] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、白细胞三烯受体拮抗剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1324] 本发明的化合物和孟鲁司特(montelukast),

[1325] 本发明的化合物和普仑司特(pranlukast),或者

[1326] 本发明的化合物和扎鲁司特(zafirlukast),

[1327] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1328] 在一个优选的实施方案中,孟鲁司特的药学上可接受的盐为孟鲁司特钠。在另一优选的实施方案中,普仑司特以其一水合物形式使用。

[1329] 包含本发明的化合物和白细胞三烯受体拮抗剂的组合优选用于治疗或预防支气管哮喘。

[1330] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、5-脂氧化酶抑制剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1331] 本发明的化合物和齐留通(zileuton),

[1332] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1333] 包含本发明的化合物和5-脂氧化酶抑制剂的组合优选用于治疗或预防支气管哮喘。

[1334] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、内皮素拮抗剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1335] 本发明的化合物和波生坦(bosentan),

[1336] 本发明的化合物和安立生坦(ambrientan),

[1337] 本发明的化合物和阿曲生坦(atrasentan),

[1338] 本发明的化合物和达卢生坦(darusentan),

[1339] 本发明的化合物和克拉生坦(clazosentan),或者

[1340] 本发明的化合物和阿伏生坦(avosentan),

[1341] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1342] 在另一优选的实施方案中,波生坦以其一水合物形式使用。在另一优选的实施方案中,克拉生坦的药学上可接受的盐为克拉生坦的二钠盐。在另一优选的实施方案中,阿曲生坦的药学上可接受的盐为盐酸阿曲生坦或阿曲生坦的二钠盐。在另一优选的实施方案中,使用阿曲生坦的R-对映异构体。在另一优选的实施方案中,使用达卢生坦的S-对映异构体。

[1343] 包含本发明的化合物和内皮素拮抗剂的组合优选用于治疗或预防肺部高血压和COPD。

[1344] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明

化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、前列腺环素和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1345] 本发明的化合物和伊洛前列素(iloprost),

[1346] 本发明的化合物和依前列醇(epoprostenol),或者

[1347] 本发明的化合物和triprostinil,

[1348] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1349] 包含本发明的化合物和前列腺环素的组合优选用于治疗或预防肺部高血压。

[1350] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、钙通道阻滞剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1351] 本发明的化合物和氨氯地平(amlodipine),

[1352] 本发明的化合物和硝苯地平(nifedipine),

[1353] 本发明的化合物和地尔硫卓(diltiazem),

[1354] 本发明的化合物和维拉帕米(verapamil),或者

[1355] 本发明的化合物和非洛地平(felodipine),

[1356] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1357] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、 β -阻滞剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1358] 本发明的化合物和比索洛尔(bisoprolol),

[1359] 本发明的化合物和奈必洛尔(nebivolol),

[1360] 本发明的化合物和美托洛尔(metoprolol),

[1361] 本发明的化合物和卡维地洛(carvedilol),

[1362] 本发明的化合物和阿替洛尔(atenolol),或者

[1363] 本发明的化合物和纳多洛尔(nadolol),

[1364] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1365] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、4型磷酸二酯酶抑制剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1366] 本发明的化合物和罗氟司特(roflumilast),

[1367] 本发明的化合物和罗氟司特N-氧化物,

[1368] 本发明的化合物和阿普司特(apremilast),

[1369] 本发明的化合物和欧果米司特(oglemilast),

[1370] 本发明的化合物和revamilast,或者

[1371] 本发明的化合物和6-({3-[(二甲基氨基)羰基]苯基}磺酰基)-8-甲基-4-[[3-甲

基氧基)苯基]氨基}-3-喹啉甲酰胺(GSK256066)

[1372] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1373] 包含本发明的化合物和另外的PDE4抑制剂的组合优选用于治疗或预防肺部高血压和COPD。

[1374] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、5型磷酸二酯酶抑制剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1375] 本发明的化合物和西地那非(sildenafil),

[1376] 本发明的化合物和vardenafil,

[1377] 本发明的化合物和他达拉非(tadalafil),

[1378] 本发明的化合物和乌地那非(udenafil),或者

[1379] 本发明的化合物和阿伐那非(avanafil),

[1380] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1381] 在另一优选的实施方案中,西地那非的药学上可接受的盐为半-柠檬酸西地那非、柠檬酸西地那非和甲磺酸西地那非;特别优选西地那非的柠檬酸盐。在另一优选的实施方案中,vardenafil的药学上可接受的盐为盐酸vardenafil或二盐酸vardenafil。在另一优选的实施方案中,阿伐那非的药学上可接受的盐为苯磺酸阿伐那非。

[1382] 包含本发明的化合物和另外的PDE5抑制剂的组合优选用于治疗或预防肺部高血压和COPD。

[1383] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1384] 本主题的化合物和BAY63-2521 (Riociguat),或者

[1385] 本主题的化合物和Ataciguat,

[1386] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1387] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、四氢生物蝶呤或四氢生物蝶呤衍生物和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1388] 本发明的化合物和(6R)-L-赤藓-5,6,7,8-四氢生物蝶呤,

[1389] 本发明的化合物和(6R,S)-5,6,7,8-四氢生物蝶呤,

[1390] 本发明的化合物和1',2'-二乙酰基-5,6,7,8-四氢生物蝶呤,

[1391] 本发明的化合物和墨蝶呤(sepiapterin),

[1392] 本发明的化合物和6-甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤,

[1393] 本发明的化合物和6-羟基甲基-5,6,7,8-四氢蝶呤,或者

[1394] 本发明的化合物和6-苯基-5,6,7,8-四氢蝶呤,

[1395] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1396] 在一个优选的实施方案中,(6R)-L-赤藓-5,6,7,8-四氢生物蝶呤的药学上可接受的衍生物为二盐酸(6R)-L-赤藓-5,6,7,8-四氢生物蝶呤。

[1397] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、HMG-CoA还原酶抑制剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1398] 本发明的化合物和洛伐他汀(lovastatin),

[1399] 本发明的化合物和普伐他汀(pravastatin),

[1400] 本发明的化合物和辛伐他汀(simvastatin),

[1401] 本发明的化合物和阿托伐他汀(atorvastatin),

[1402] 本发明的化合物和氟伐他汀(fluvastatin),

[1403] 本发明的化合物和罗苏伐他汀(rosuvastatin),

[1404] 本发明的化合物和匹伐他汀(pitavastatin),

[1405] 本发明的化合物和柏伐他汀(bervastatin),

[1406] 本发明的化合物和达伐他汀(dalvastatin),或者

[1407] 本发明的化合物和格仑伐地汀(glenvastatin),

[1408] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1409] 在一个优选的实施方案中,普伐他汀的药学上接受的盐为普伐他汀的钾盐、锂盐、钠盐和半-钙盐。普伐他汀的特别优选的药学上可接受的盐为普伐他汀的钠盐。在一个优选的实施方案中,辛伐他汀的药学上可接受的盐为辛伐他汀的钠盐。在一个优选的实施方案中,阿托伐他汀的药学上可接受的盐为阿托伐他汀的钾盐、钠盐和半-钙盐。阿托伐他汀的特别优选的药学上可接受的盐为阿托伐他汀的半-钙盐。作为阿托伐他汀水合物的实例,可提及的是阿托伐他汀的半-钙盐的三水合物和倍半水合物。在一个优选的实施方案中,氟伐他汀的药学上可接受的盐为氟伐他汀的钠盐。在一个优选的实施方案中,罗苏伐他汀的药学上可接受的盐为罗苏伐他汀的钾盐、锂盐、钠盐、半-镁盐和半-钙盐。罗苏伐他汀的特别优选的药学上可接受的盐为罗苏伐他汀的半-钙盐。罗苏伐他汀的另一特别优选的药学上可接受的盐为罗苏伐他汀的钠盐。在一个优选的实施方案中,匹伐他汀的药学上可接受的盐为匹伐他汀的钾盐、钠盐和半-钙盐。匹伐他汀的特别优选的药学上可接受的盐为匹伐他汀的半-钙盐。

[1410] 包含本发明的化合物和HMG-CoA还原酶抑制剂的组合优选用于治疗或预防COPD。

[1411] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、PPAR γ 激动剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1412] 本发明的化合物和吡格列酮(pioglitazone),

[1413] 本发明的化合物和罗西格列酮(rosiglitazone),

[1414] 本发明的化合物和曲格列酮(troglitazone),

[1415] 本发明的化合物和利格列酮(rivoglitazone),或者

[1416] 本发明的化合物和环格列酮(ciglitazone),

[1417] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1418] 包含本发明的化合物和另外的PPAR γ 激动剂的组合优选用于治疗或预防COPD和并存病。

[1419] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、ACE抑制剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1420] 本发明的化合物和卡托普利(captopril),

[1421] 本发明的化合物和依那普利(enalapril),

[1422] 本发明的化合物和福辛普利(fosinopril),

[1423] 本发明的化合物和赖诺普利(lisinopril),

[1424] 本发明的化合物和莫昔普利(moexipril),

[1425] 本发明的化合物和贝那普利(benazepril),

[1426] 本发明的化合物和培哌普利(perindopril),

[1427] 本发明的化合物和雷米普利(ramipril),

[1428] 本发明的化合物和群多普利(trandolapril),或者

[1429] 本发明的化合物和喹那普利(quinapril),

[1430] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1431] 包含本发明的化合物和另外的ACE抑制剂的组合优选用于治疗或预防COPD和并存病。

[1432] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、血管紧张素II受体拮抗剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1433] 本发明的化合物和氯沙坦(losartan),

[1434] 本发明的化合物和阿奇沙坦(azilsartan),

[1435] 本发明的化合物和缬沙坦(valsartan),

[1436] 本发明的化合物和olemsartan,

[1437] 本发明的化合物和替米沙坦(telmisartan),或者

[1438] 本发明的化合物和厄贝沙坦(irbesartan),

[1439] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1440] 包含本发明的化合物和另外的血管紧张素II受体拮抗剂的组合优选用于治疗或预防COPD和并存病。

[1441] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、肺表面活性剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1442] 本发明的化合物和卢舒普肽(lusupultide),

[1443] 本发明的化合物和poracant alfa,

- [1444] 本发明的化合物和西那普肽(sinapultide),
- [1445] 本发明的化合物和beracant,
- [1446] 本发明的化合物和勃法克坦(bovacant),
- [1447] 本发明的化合物和棕榈酸考福西利(colfosceril palmitate),
- [1448] 本发明的化合物和表面活性剂-TA (surfactant-TA),或者
- [1449] 本发明的化合物和calfacant,
- [1450] 和至少一种药学上可接受的辅剂。
- [1451] 包含本发明的化合物和肺表面活性剂的组合优选用于治疗或预防支气管哮喘或COPD。
- [1452] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、抗生素和至少一种药学上可接受的辅剂。在一个特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:
- [1453] 本发明的化合物和阿莫西林(amoxicillin),
- [1454] 本发明的化合物和氨苄西林(ampicillin),
- [1455] 本发明的化合物和左氧氟沙星(levofloxacin),
- [1456] 本发明的化合物和克拉霉素(clarithromycin),
- [1457] 本发明的化合物和环丙沙星(ciprofloxacin),
- [1458] 本发明的化合物和泰利霉素(telithromycin),或者
- [1459] 本发明的化合物和阿奇霉素(azithromycin),
- [1460] 和至少一种药学上可接受的辅剂。
- [1461] 在一个优选的实施方案中,阿莫西林以其三水合物形式使用。在另一优选的实施方案中,氨苄西林以其三水合物形式使用。在另一优选的实施方案中,氨苄西林的药学上可接受的盐为氨苄西林钠。在另一优选的实施方案中,左氧氟沙星以其半水合物形式使用。在另一优选的实施方案中,环丙沙星的药学上可接受的盐为盐酸环丙沙星一水合物。在另一优选的实施方案中,阿奇霉素以其一水合物形式使用。
- [1462] 包含本发明的化合物和抗生素的组合优选用于治疗或预防与支气管哮喘和COPD相关的恶化。
- [1463] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、抗凝血剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:
- [1464] 本发明的化合物和氯吡格雷(clopidogrel),
- [1465] 本发明的化合物和依诺肝素(enoxaparin),
- [1466] 本发明的化合物和西洛他唑(cilostazol),
- [1467] 本发明的化合物和那屈肝素(nadroparin),
- [1468] 本发明的化合物和华法林(warfarin),或者
- [1469] 本发明的化合物和阿昔单抗(abciximab),
- [1470] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1471] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、利尿剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1472] 本发明的化合物和呋塞米(furosemide),

[1473] 本发明的化合物和布美他尼(bumetanide),或者

[1474] 本发明的化合物和托塞米(torsemide),

[1475] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1476] 包含本发明的化合物和利尿剂的组合优选用于治疗 and 预防囊性纤维化。

[1477] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、吡非尼酮和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1478] 本发明的化合物和吡非尼酮,

[1479] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1480] 包含本发明的化合物和吡非尼酮的组合优选用于治疗 and 预防肺纤维化。

[1481] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、毛地黄糖苷和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1482] 本发明的化合物和地高辛(digoxin),或者

[1483] 本发明的化合物和洋地黄毒苷(digitoxin),

[1484] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1485] 在一个优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、皮质类固醇、 β_2 -肾上腺素受体激动剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合和或部分套盒包含:

[1486] 本发明的化合物、布地奈德和沙丁胺醇,

[1487] 本发明的化合物、布地奈德和米韦特罗,

[1488] 本发明的化合物、布地奈德和茚达特罗,

[1489] 本发明的化合物、布地奈德和卡莫特罗,

[1490] 本发明的化合物、布地奈德和沙美特罗,

[1491] 本发明的化合物、布地奈德和福莫特罗,

[1492] 本发明的化合物、布地奈德和维兰特罗,

[1493] 本发明的化合物、布地奈德和奥达特罗,

[1494] 本发明的化合物、氟替卡松和沙丁胺醇,

[1495] 本发明的化合物、氟替卡松和米韦特罗,

[1496] 本发明的化合物、氟替卡松和茚达特罗,

[1497] 本发明的化合物、氟替卡松和卡莫特罗,

- [1498] 本发明的化合物、氟替卡松和沙美特罗，
- [1499] 本发明的化合物、氟替卡松和福莫特罗，
- [1500] 本发明的化合物、氟替卡松和维兰特罗，
- [1501] 本发明的化合物、氟替卡松和奥达特罗，
- [1502] 本发明的化合物、倍氯米松和沙丁胺醇，
- [1503] 本发明的化合物、倍氯米松和米韦特罗，
- [1504] 本发明的化合物、倍氯米松和茚达特罗，
- [1505] 本发明的化合物、倍氯米松和卡莫特罗，
- [1506] 本发明的化合物、倍氯米松和沙美特罗，
- [1507] 本发明的化合物、倍氯米松和福莫特罗，
- [1508] 本发明的化合物、倍氯米松和维兰特罗，
- [1509] 本发明的化合物、倍氯米松和奥达特罗，
- [1510] 本发明的化合物、莫米松和沙丁胺醇，
- [1511] 本发明的化合物、莫米松和米韦特罗，
- [1512] 本发明的化合物、莫米松和茚达特罗，
- [1513] 本发明的化合物、莫米松和卡莫特罗，
- [1514] 本发明的化合物、莫米松和沙美特罗，
- [1515] 本发明的化合物、莫米松和福莫特罗，
- [1516] 本发明的化合物、莫米松和维兰特罗，
- [1517] 本发明的化合物、莫米松和奥达特罗，
- [1518] 本发明的化合物、曲安奈德和沙丁胺醇，
- [1519] 本发明的化合物、曲安奈德和米韦特罗，
- [1520] 本发明的化合物、曲安奈德和茚达特罗，
- [1521] 本发明的化合物、曲安奈德和卡莫特罗，
- [1522] 本发明的化合物、曲安奈德和沙美特罗，
- [1523] 本发明的化合物、曲安奈德和福莫特罗
- [1524] 本发明的化合物、曲安西龙和维兰特罗，
- [1525] 本发明的化合物、曲安西龙和奥达特罗，
- [1526] 本发明的化合物、环索奈德和沙丁胺醇，
- [1527] 本发明的化合物、环索奈德和米韦特罗，
- [1528] 本发明的化合物、环索奈德和茚达特罗，
- [1529] 本发明的化合物、环索奈德和卡莫特罗，
- [1530] 本发明的化合物、环索奈德和沙美特罗，
- [1531] 本发明的化合物、环索奈德和福莫特罗，
- [1532] 本发明的化合物、环索奈德和维兰特罗，或者
- [1533] 本发明的化合物、环索奈德和奥达特罗，
- [1534] 和至少一种药学上可接受的辅剂。
- [1535] 在一个优选的实施方案中，上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言，本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、 β_2 -肾上腺素受体激动

剂、抗胆碱能药和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中，上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含：

- [1536] 本发明的化合物、沙丁胺醇和格隆溴铵，
- [1537] 本发明的化合物、沙丁胺醇和阿地溴铵，
- [1538] 本发明的化合物、沙丁胺醇和噻托溴铵，
- [1539] 本发明的化合物、沙丁胺醇和异丙托溴铵，
- [1540] 本发明的化合物、沙丁胺醇和darotropium bromide，
- [1541] 本发明的化合物、米韦特罗和格隆溴铵，
- [1542] 本发明的化合物、米韦特罗和阿地溴铵，
- [1543] 本发明的化合物、米韦特罗和噻托溴铵，
- [1544] 本发明的化合物、米韦特罗和异丙托溴铵，
- [1545] 本发明的化合物、米韦特罗和darotropium bromide，
- [1546] 本发明的化合物、沙美特罗和格隆溴铵，
- [1547] 本发明的化合物、沙美特罗和阿地溴铵，
- [1548] 本发明的化合物、沙美特罗和噻托溴铵，
- [1549] 本发明的化合物、沙美特罗和异丙托溴铵，
- [1550] 本发明的化合物、沙美特罗和darotropium bromide，
- [1551] 本发明的化合物、福莫特罗和格隆溴铵，
- [1552] 本发明的化合物、福莫特罗和阿地溴铵，
- [1553] 本发明的化合物、福莫特罗和噻托溴铵，
- [1554] 本发明的化合物、福莫特罗和异丙托溴铵，
- [1555] 本发明的化合物、福莫特罗和darotropium bromide，
- [1556] 本发明的化合物、茚达特罗和格隆溴铵，
- [1557] 本发明的化合物、茚达特罗和阿地溴铵，
- [1558] 本发明的化合物、茚达特罗和噻托溴铵，
- [1559] 本发明的化合物、茚达特罗和异丙托溴铵，
- [1560] 本发明的化合物、茚达特罗和darotropium bromide，
- [1561] 本发明的化合物、卡莫特罗和格隆溴铵，
- [1562] 本发明的化合物、卡莫特罗和阿地溴铵，
- [1563] 本发明的化合物、卡莫特罗和噻托溴铵，
- [1564] 本发明的化合物、卡莫特罗和异丙托溴铵，
- [1565] 本发明的化合物、卡莫特罗和darotropium bromide，
- [1566] 本发明的化合物、维兰特罗和格隆溴铵，
- [1567] 本发明的化合物、维兰特罗和阿地溴铵，
- [1568] 本发明的化合物、维兰特罗和噻托溴铵，
- [1569] 本发明的化合物、维兰特罗和异丙托溴铵，
- [1570] 本发明的化合物、维兰特罗和darotropium bromide，
- [1571] 本发明的化合物、奥达特罗和格隆溴铵，
- [1572] 本发明的化合物、奥达特罗和阿地溴铵，

- [1573] 本发明的化合物、奥达特罗和噻托溴铵，
- [1574] 本发明的化合物、奥达特罗和异丙托溴铵，或者
- [1575] 本发明的化合物、奥达特罗和darotropium bromide，
- [1576] 和至少一种药学上可接受的辅剂。
- [1577] 在一个优选的实施方案中，上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言，本发明的化合物为本发明实施例中的一个)、皮质类固醇、抗胆碱能药和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中，上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含：
- [1578] 本发明的化合物、布地奈德和格隆溴铵，
- [1579] 本发明的化合物、布地奈德和阿地溴铵，
- [1580] 本发明的化合物、布地奈德和噻托溴铵，
- [1581] 本发明的化合物、布地奈德和异丙托溴铵，
- [1582] 本发明的化合物、布地奈德和darotropium bromide，
- [1583] 本发明的化合物、氟替卡松和格隆溴铵，
- [1584] 本发明的化合物、氟替卡松和阿地溴铵，
- [1585] 本发明的化合物、氟替卡松和噻托溴铵，
- [1586] 本发明的化合物、氟替卡松和异丙托溴铵，
- [1587] 本发明的化合物、氟替卡松和darotropium bromide，
- [1588] 本发明的化合物、倍氯米松和格隆溴铵，
- [1589] 本发明的化合物、倍氯米松和阿地溴铵，
- [1590] 本发明的化合物、倍氯米松和噻托溴铵，
- [1591] 本发明的化合物、倍氯米松和异丙托溴铵，
- [1592] 本发明的化合物、倍氯米松和darotropium bromide，
- [1593] 本发明的化合物、莫米松和格隆溴铵，
- [1594] 本发明的化合物、莫米松和阿地溴铵，
- [1595] 本发明的化合物、莫米松和噻托溴铵，
- [1596] 本发明的化合物、莫米松和异丙托溴铵，
- [1597] 本发明的化合物、莫米松和darotropium bromide，
- [1598] 本发明的化合物、曲安奈德和格隆溴铵，
- [1599] 本发明的化合物、曲安奈德和阿地溴铵，
- [1600] 本发明的化合物、曲安奈德和噻托溴铵，
- [1601] 本发明的化合物、曲安奈德和异丙托溴铵，
- [1602] 本发明的化合物、曲安奈德和darotropium bromide，
- [1603] 本发明的化合物、环索奈德和格隆溴铵，
- [1604] 本发明的化合物、环索奈德和阿地溴铵，
- [1605] 本发明的化合物、环索奈德和噻托溴铵，
- [1606] 本发明的化合物、环索奈德和异丙托溴铵，或者
- [1607] 本发明的化合物、环索奈德和darotropium bromide，
- [1608] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1609] 上述的三元组合可优选用于治疗或预防支气管哮喘或COPD。

[1610] 特别用于外用局部给予(例如针对特应性皮炎或牛皮癣)的示例性组合,可包含本发明的化合物和免疫抑制剂,例如神经钙蛋白(例如吡美莫司(pimecrolimus)或他克莫司(tacrolimus))。

[1611] 因此,在另一优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个或其药学上可接受的盐)、免疫抑制剂和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1612] 本发明的化合物和吡美莫司,

[1613] 本发明的化合物和他克莫司,

[1614] 本发明的化合物和甲氨蝶呤(methotrexate),

[1615] 本发明的化合物和子囊霉素(ascomycin),或者

[1616] 本发明的化合物和环孢霉素A (cyclosporin A),

[1617] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1618] 外用局部可给予的免疫抑制剂可在与本发明化合物分开的外用局部组合物中被给予或是可给予的(非固定组合或部分套盒),或者其可与本发明化合物一起包含在组合的外用局部可给予组合物中(固定组合)。在优选的实施方案中,外用局部可给予的组合物为含有约1% w/w浓度的吡美莫司的霜剂。在另一优选的实施方案中,外用局部可给予的组合物为含有约0.03%-约0.1% w/w浓度的他克莫司的软膏剂。

[1619] 特别用于治疗或预防特应性皮炎和牛皮癣的外用局部给予的其他组合可包含本发明的化合物和皮质类固醇。除了上述的皮质类固醇组合,还可使用下面的皮质类固醇组合。

[1620] 在另一优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个或其药学上可接受的盐)、皮质类固醇和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含:

[1621] 本发明的化合物和泼尼松龙(prednisolone),

[1622] 本发明的化合物和地塞米松(dexamethasone),

[1623] 本发明的化合物和倍他米松(betamethasone),或者

[1624] 本发明的化合物和氢化可的松(hydrocortisone),

[1625] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1626] 在另一优选的实施方案中,上述皮质类固醇以酯的形式使用,例如戊酸乙酸泼尼松龙、丁酸氢化可的松、乙酸氢化可的松、戊酸地塞米松、丙酸地塞米松、二丙酸地塞米松、丁酸丙酸倍他米松或戊酸乙酸泼尼松龙。

[1627] 特别用于治疗牛皮癣的外用局部给予的其他组合可包含本发明的化合物和维生素D类似物。

[1628] 因此,在另一优选的实施方案中,上述的固定组合、非固定组合或部分套盒包含本发明的化合物(具体而言,本发明的化合物为本发明实施例中的一个或其药学上可接受的盐)、维生素D类似物和至少一种药学上可接受的辅剂。在特别优选的实施方案中,上述固定

的组合、非固定组合或部分套盒包含：

[1629] 本发明的化合物和骨化三醇(calcitriol)，

[1630] 本发明的化合物和卡泊三醇(calcipotriol)，或者

[1631] 本发明的化合物和他卡西醇(tacalcitol)，

[1632] 和至少一种药学上可接受的辅剂。

[1633] 在上文定义组合的两种(或所有)组合伴侣(partner)(本发明的化合物以及一种或多种治疗剂)的两者都(或全部都)适于吸入给予的情况下，本发明的优选实施方案为通过使用组合吸入装置同时吸入给予两种(或所有)组合伴侣。所述组合吸入装置可包含用于同时吸入给予的组合药物组合物，所述组合物包含特定组合的两种(或所有)单独化合物。

[1634] 作为备选，组合吸入装置可使得特定组合的单独化合物可同时给予，但分别储存(或者对于三元组合，完全或部分地分开)在例如单独的药物组合物中。

[1635] 在含有本发明化合物中的至少一种和至少一种治疗剂的非固定组合或部分套盒的情况下，本发明的化合物和治疗剂可通过相同途径给予，例如(非限制地)通过吸入(或外用局部)，或通过不同途径给予，例如(非限制地)本发明的化合物可例如通过吸入给予而治疗剂可口服给予，所述至少一种治疗剂选自皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。

[1636] 在至少一种本发明的化合物与至少一种治疗剂以固定组合、非固定组合或部分套盒的形式共给予的情况下，本发明化合物的剂量以及治疗剂的剂量在通常用于单一疗法的范围内，更可能的是，由于单独作用互相正面影响和增强，从而在共给予一种或多种本发明的化合物和治疗剂的情况下减少各自的剂量，所述至少一种治疗剂选自皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。

[1637] 在至少一种本发明的化合物和至少一种治疗化合物以固定组合、非固定组合或部分套盒的形式共给予的情况下，各个药物组合物/制剂的单个剂量单位在口服或胃肠外给予时可包含0.01 mg-250 mg、优选0.05 mg-100 mg、更优选0.05 mg-10 mg的本发明化合物，或者在经鼻或吸入给予时可包含0.001 mg-10 mg、优选0.01 mg-7.5 mg、更优选1.0 mg-4 mg的本发明化合物，和0.01 mg-4000 mg、优选0.1 mg-2000 mg、更优选0.5 mg-1000 mg、最优选1 mg-500 mg的治疗剂(根据所用的治疗剂、所治疗的疾病和所选的给药途径)，所述至少一种治疗化合物选自皮质类固醇、抗胆碱能药、 β_2 -肾上腺素受体激动剂、H1受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、5-脂氧化酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列腺环素、钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、4型磷酸二酯酶抑制剂、5型磷酸二酯酶抑制剂、免疫抑制剂、维生素D类似物、HMG-CoA还原酶抑制剂、肺表面活性剂、抗生素、鸟苷酸环化酶激活剂/刺激剂、四

氢生物蝶呤和四氢生物蝶呤衍生物、抗凝血剂、利尿剂、吡非尼酮和毛地黄糖苷。优选地,至少一种本发明的化合物和至少一种治疗剂以1000:1-1:1000的重量比、更优选以100:1-1:100的重量比、甚至更优选以25:1-1:25的重量比存在于药物组合物/制剂中。

[1638] 生物学研究

[1639] 测定PDE4活性抑制的方法

[1640] PDE4B1 (GB no. L20966)由M. Conti教授(Stanford University, USA)馈赠。其自原始质粒(pCMV5)经PCR用引物Rb18 (5'-CAGACATCCTAAGAGGGGAT-3')和Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3')扩增,并克隆到pCR-Bac载体(Invitrogen, Groningen, NL)中。

[1641] 通过同源重组方法在SF9昆虫细胞中制备重组杆状病毒。使用标准方案(Pharmlngen, Hamburg),用Baculo-Gold DNA共转染表达质粒(Pharmlngen, Hamburg)。使用噬斑测定方法,筛选不含Wt病毒的重组病毒上清液。其后,通过扩增三次制备高滴度的病毒悬液。通过用1-10的MOI (多重性感染)在无血清SF900培养基(GIBCO Life Technologies, Karlsruhe, Germany)中感染 2×10^6 细胞/ml,在SF21细胞中表达PDE4B1。在28°C下培养细胞48-72小时,其后在4°C和1000 x g下离心5-10分钟。

[1642] 将SF21昆虫细胞以约 10^7 细胞/ml的浓度悬浮于冰冷(4°C)的匀浆缓冲液(20 mM Tris, pH 8.2,含有下列添加物:140 mM NaCl、3.8 mM KCl、1mM EGTA、1 mM MgCl₂、10 mM巯基乙醇、2 mM苯甲脒、0.4 mM Pefablock、10 M亮肽酶素、10 M胃酶抑素A、5 M胰蛋白酶抑制剂)中,并通过超声作用裂解。然后将匀浆液在1000 x g离心10分钟,并将上清液储存于-80°C直至后续使用(见下文)。通过Bradford方法(BioRad, Munich)用BSA (牛血清白蛋白)作为标准测定蛋白含量。

[1643] 使用SPA (闪烁逼近测定法)硅酸钇珠粒(RPNQ1050,来自GE Healthcare)在96-孔平台上测定PDE4B1的活性。第一步,PDE活性使任一个[³H] cAMP (底物)水解成[³H] 5'AMP。第二步,加入SPA硅酸钇珠粒后,将底物和产物相区分。实际上,在硫酸锌存在下,线性的[³H] 5'AMP与珠粒结合,而环状的[³H] cAMP不结合。然后,结合的[³H] 5'AMP的附近允许在珠粒内部氚发光至闪烁,产生可测量的信号,而未结合并由此远的[³H] cAMP不产生该信号。测试体积为100 μl,并最终含有20 mM Tris缓冲液(pH 7.4)、0.1 mg/ml的BSA、5 mM Mg²⁺、0.5 μM cAMP (包括约50,000 cpm的[3H]cAMP)作为底物、1 μl在DMSO中的相应物质稀释液和足够的重组PDE (1000×g上清液,见上文),以确保10-20%的cAMP在所述实验条件下被转化。测定中DMSO的终浓度(1% v/v)并未显著影响所研究的PDE的活性。在37°C下预温育5分钟后,通过加入底物(cAMP)开始反应,并将测定物温育另外15分钟。通过加入SPA珠粒(50 μl)终止反应。按照厂商说明书,已预先将SPA珠粒重悬于水中,但然后按1:3 (v/v)稀释于水中。所稀释的溶液还包含3 mM IBMX (异丁基甲基黄嘌呤),以确保完全封闭PDE的活性。一旦珠粒沉淀(> 30分钟),在市售的发光检测装置上分析MTP (微量滴定板)。通过非线性回归,从浓度-效果曲线上确定用于PDE4B1活性抑制的化合物的相应IC₅₀值。

[1644] 对于下列化合物,测定PDE4B1抑制值(按-logIC₅₀ (mol/l)测定)为低于8、8和9之间以及高于9。化合物的编号与实施例的编号相对应。

[1645]

按 $-\log IC_{50}$ (mol/l)测定的 PDE4B1 抑制值		
低于 8	8 和 9 之间	高于 9
实施例 44、45	实施例 2、4、5、6、7、 8、12、14、16、19、20、 21、22、23、24、25、 26、27、29、30、31、 32、33、36、37、38、 40、46、47、49、55、 68、69、73、76、77、 78、79、83、84、88、 94、96、97、99、100、 101、102、104、105、 106、107、110、111、 114、116、117、118、 120、121、122、123、 124、125	1、3、9、10、11、13、15、17、 18、28、34、35、39、41、42、 43、48、50、51、52、53、59、 60、61、62、63、64、65、66、 67、71、72、74、75、85、89、 90、91、92、93、95、98、108、 109、112、113、115、119

[1646] 用于测定PDE5活性抑制的方法

[1647] 作为人PDE5的来源,使用血小板。对于该目的,将用柠檬酸盐(终浓度为0.3% (w/v))抗凝血的来自人供体的150 ml新鲜血液以200 g离心10分钟,获得作为上清液的所谓的富含血小板的血浆(PRP)。将1/10体积的ACD溶液(85 mM柠檬酸三钠、111 mM D-葡萄糖、71 mM柠檬酸,pH 4.4)加入至9/10体积的PRP。离心(1,400 g,10分钟)后,将细胞沉淀重悬于3 ml匀浆缓冲液(NaCl 140 mM、KCl 3.8 mM、EGTA(乙二醇四乙酸)1mM、MgCl₂ 1mM、Tris-HCl 20 mM、β-巯基乙醇1mM,pH 8.2)(加上蛋白酶抑制剂混合物),得到0.5 mM Pefablock (Roche)、10 μM亮肽酶素、5 μM胰蛋白酶抑制剂、2 mM苯甲脒和10 μM胃酶抑素A的终浓度。悬浮液经超声处理,其后以10,000 g离心15分钟。将得到的上清液(血小板裂解液)用于酶测定。

[1648] 使用SPA(闪烁逼近测定法)硅酸钇珠粒(RPNQ1050,来自GE Healthcare)在96-孔平台上测定PDE5活性。第一步,PDE活性使任一个[³H] cGMP(底物)水解成[³H] 5'GMP。第二步,加入SPA硅酸钇珠粒后,将底物和产物相区分。实际上,在硫酸锌存在下,线性的[³H] 5'GMP与珠粒结合,而环状的[³H] cGMP不结合。然后,结合的[³H] 5'GMP的附近允许在珠粒内部氚发光至闪烁,产生可测量的信号,而未结合并由此远的[³H] cGMP不产生该信号。测试体积为100 μl,并含有20 mM Tris缓冲液(pH 7.4)、0.1 mg BSA(牛血清白蛋白)/ml、5 mM Mg²⁺、1 μM莫他匹酮(PDE3抑制剂)、10 nM PDE2抑制剂2-(3,4-二甲氧基苄基)-7-[(1R,2R)-2-羟基-1-(2-苯基乙基)丙基]-5-甲基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮、0.5 μM cGMP(环一磷酸鸟苷)(包含约50,000 cpm的[³H]cGMP作为示踪物)(底物)、1 μl在二甲亚砜(DMSO)中相应的化合物稀释液和足够的含PDE5的血小板裂解液(10,000×g上清液,见上文),以确保10-20%的cGMP在所述实验条件下被转化。测定中DMSO的终浓度(1% v/v)并

未显著影响所研究的PDE的活性。在37℃下预温育5分钟后,通过加入底物(cGMP)开始反应,并将测定物温育另外15分钟。通过加入SPA珠粒(50 μ l)终止反应。按照厂商说明书,已预先将SPA珠粒重悬于水中,但然后按1:3 (v/v)稀释于水中。所稀释的溶液还包含3 mM 8-甲氧基甲基-3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx),以确保完全封闭PDE的活性。一旦珠粒沉淀(> 30分钟),在市售的发光检测装置上分析MTP。通过非线性回归,从浓度-效果曲线上确定用于PDE活性抑制的化合物的相应IC₅₀值。

[1649] 对于下列化合物,测定PDE5抑制值(按 $-\log IC_{50}$ (mol/l)测定)为低于8、8和9之间以及高于9。化合物的编号与实施例的编号相对应。

[1650]

按 $-\log IC_{50}$ (mol/l)测定的 PDE5 抑制值		
低于 8	8 和 9 之间	高于 9
实施例 14	实施例 1、2、3、4、5、6、11、 12、13、15、16、18、19、22、 23、24、25、30、32、36、37、 44、45、46、47、49、50、51、 53、55、59、60、61、62、67、 68、69、71、72、73、75、76、 77、78、79、88、97、93、96、 99、100、101、102、104、105、 106、107、110、111、115、116、 117、120、121、122、123、124、 125	7、8、9、10、17、20、21、 26、27、28、29、31、33、 34、35、38、39、40、41、 42、43、48、52、63、64、 65、66、74、83、84、85、 87、89、90、91、92、94、 95、98、108、109、112、 113、114、118、119

[1651] 体内测定法:LPS诱导的大鼠肺部炎症模型(方法A+B)

[1652] 引言

[1653] 大鼠暴露于雾化脂多糖(LPS)造成肺部主要的嗜中性炎症,其可通过支气管肺泡灌洗(BAL)评价。LPS诱导的肺部炎症模型是稳健的,通常用于评估调节即时免疫反应的测试化合物。选择的磷酸二酯酶4-抑制剂在大鼠中在仅经鼻LPS攻击(challenge)前1 h,通过气管内滴注给予。LPS暴露后4 h,根据支气管肺泡灌洗流体中的肺部总白细胞和嗜中性粒细胞计数,评估选择的磷酸二酯酶抑制剂的抗炎活性。

[1654] 材料与方法

[1655] 动物

[1656] 使用体重为200-300 g的雄性Sprague Dawley大鼠。在实验开始前1周交付大鼠,并可自由饮水和进食。

[1657] 气管内化合物滴注

[1658] 化合物制备

[1659] 将测试化合物悬浮于添加有0.02% Tween20 (Sigma-Aldrich, Schnellendorf, Germany)的蒸馏水注射液(Braun, Melsungen, Germany)或0.9% NaCl (盐水)(Braun, Melsungen, Germany)中用于气管内给予。测试化合物的悬浮液在超声浴或Covaris S2x高

能超声浴(KBiosciences, Hoddesdon Herts, UK)中处理,获得匀浆悬浮液。通过连续稀释从母悬浮液中制备目的剂量,所述母悬浮液制备用于每个实验中最高剂量的给予。

[1660] 化合物滴注技术(方法A)

[1661] 通过微型喷雾器装置(Penn Century,由EMMS, Bordon Hants, UK配给),经气管内给予化合物悬浮液。因此,通过将微型喷雾器插入到气管使大鼠插管。调整微型喷雾器装置的长度以避免破坏气管分叉。通过视觉引导插管,并在短时间的异氟烷麻醉下进行。通过Luer Lock适配器将装有化合物悬浮液的注射器连接到微型喷雾器装置,并将化合物悬浮液直接给予肺部。

[1662] 化合物滴注技术(方法B)

[1663] 化合物悬浮液经气管内给予。通过视觉引导插管,并在短时间的异氟烷麻醉下进行。通过液体滴注将化合物悬浮液给予至肺部。因此,用由含有钝性插管(型号14G, Dispomed, Gelnhausen, Germany)的导管组成的装置使气管插管。调整导管长度以避免破坏气管分叉。通过Luer Lock适配器将装有化合物悬浮液和空气的1 ml注射器连接到插管装置,并将注射器的整个内容物直接给予肺部。

[1664] 化合物给药

[1665] 化合物悬浮液的给予体积为0.5-1 ml/kg。对照动物接收无药蒸馏水/Tween20或NaCl/Tween20溶液作为安慰剂。测试化合物和安慰剂在LPS攻击前1 h给予。

[1666] LPS攻击

[1667] 将清醒并受管束的动物连接到仅经鼻的暴露系统(CR equipment SA, Tannay, Switzerland),并暴露于LPS气雾剂30分钟。使用压缩空气驱动的药物喷雾器装置(Pari master与Pari LC Sprint Star组合, Pari GmbH, Starnberg, Germany)产生包含LPS的气雾剂。提前30分钟制备LPS溶液(大肠杆菌,血清型055B5,Art.# L2880, Lot# L048K4126或者109K4075, Sigma-Aldrich, Germany, 1-3 mg/ml稀释于磷酸缓冲盐水(PBS))。将气雾剂分散并通过600l/h的包覆气流(sheath air flow)输送到暴露塔。将除了阴性对照外的所有大鼠暴露于LPS。

[1668] 支气管肺泡灌洗

[1669] LPS攻击后4小时,通过异氟烷麻醉动物,并通过颈脱位法处死。进行BAL。对于BAL,将气管暴露并插管,然后用添加有0.5%牛血清白蛋白的5 ml PBS缓冲液(Serva, Darmstadt, Germany)在原位轻轻灌洗肺部两次。

[1670] 总细胞计数和差别细胞计数

[1671] 用自动化血细胞计数器(XT-2000iV, Sysmex, Norderstedt, Germany)在BAL流体中进行总白细胞和嗜中性粒细胞计数的测定。

[1672] 数据分析

[1673] 根据下式,对每个样品进行基线修正:

[1674] 基线修正的细胞计数值=细胞计数-中值(阴性对照组)。

[1675] 用基线修正值进行所有进一步的计算。

[1676] 使用与对照组中值相比较的每个处理组的细胞计数中值,按下式以%计算化合物对LPS诱导的肺内总细胞和嗜中性粒细胞流入的作用:

[1677] %作用=(Y-K)/K*100

[1678] 其中定义：

[1679] Y=化合物-处理组的基线修正的细胞计数值中值

[1680] K=安慰剂-处理组的基线修正的细胞计数值中值。

[1681] 使用单向ANOVA和Dunnett's多重比较事后检验(相对于阴性对照),对原始细胞计数数据进行统计学分析。使用Grubbs检验检测统计学离群值。

[1682] 使用方法A测试的化合物的示例性结果(化合物的编号与实施例的编号相对应)：

[1683] 化合物60和61显示以1 mg/kg的剂量,与安慰剂组相比,总细胞计数的减少在28-55%的范围内,相应的嗜中性粒细胞计数的减少在27-49%的范围内。

[1684] 使用方法B测试的化合物的示例性结果(化合物的编号与实施例的编号相对应)：

[1685] 化合物17、31和59显示以1 mg/kg的剂量,与安慰剂组相比,总细胞计数的减少在36-75%的范围内,相应的嗜中性粒细胞计数的减少在30-67%的范围内。