

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2011 年 3 月 31 日 (31.03.2011)



PCT



(10) 国际公布号

WO 2011/035534 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 475/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2010/001405

(22) 国际申请日: 2010 年 9 月 14 日 (14.09.2010)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200910196399.4 2009 年 9 月 22 日 (22.09.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。
上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 邓炳初 (TANG, Peng Cho) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 张农 (ZHANG, Nong) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai

200245 (CN)。 张宝磊 (ZHANG, Baolei) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 王伟民 (WANG, Weimin) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 郑浩 (ZHENG, Hao) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。 武林 (WU, Lin) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

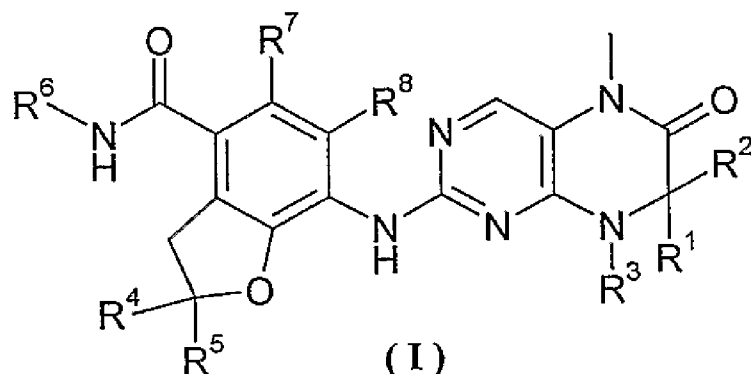
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE,

[见续页]

(54) Title: DIHYDROPTERIDINONE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL USE THERE-OF

(54) 发明名称: 二氢喋啶酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: Dihydropteridinone derivatives, preparation process and pharmaceutical use thereof are disclosed. Specifically, new dihydropteridinone derivatives represented by general formula (I), wherein each substituent of the general formula (I) is defined as in the description, their preparation process, pharmaceutical compositions comprising said derivatives and their use as therapeutical agents, especially as Plk kinase inhibitors are disclosed.

(57) 摘要: 本发明涉及二氢喋啶酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本发明涉及一种通式(I)所示的新的二氢喋啶酮类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为 Plk 激酶抑制剂的用途, 其中通式(I)的各取代基同说明书中的定义相同。



WO 2011/035534 A1



BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

二氢喋啶酮类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

5 本发明涉及一种新的二氢喋啶酮类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为 Plk 激酶抑制剂的用途。

背景技术

10 细胞周期蛋白依赖性激酶家族(Cdks) 长期以来一直被认为是细胞周期最主要的调节因子, 但随着研究的深入, 越来越多的其它蛋白激酶被发现对细胞周期的进程起着关键作用。Polo样激酶(Plk)家族就是其中之一。

Plks 是一类在调节细胞周期过程中非常重要的丝氨酸/苏氨酸激酶。到目前为止, Plk 家族中已发现四种亚型, 分别是 Plk1、Plk2、Plk3 及 Plk4。Plks 在真核细胞周期的调节中起重要作用(例如: 哺乳动物细胞有丝分裂过程的调节)。其中 Plk1 15 在有丝分裂的调节中尤为重要(Glover 等人 1998, *Genes Dev.* 12: 3777-87; Qian 等人 2001, *Mol Biol Cell.* 12: 1791-9)。Plk1 的过表达与肿瘤细胞的生长密切相关(WO2004014899)。Plk1 的过表达已被证实与多种类型的肿瘤相关, 如非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌或乳头状癌以及结肠直肠癌等(Wolf 等人 1997, *Oncogene* 14: 543-549; Knecht 等人 1999, *Cancer Res.* 59: 2794-2797; Wolf 等人 20 2000, *Pathol Res Pract.* 196: 753-759; Weichert 等人 2004, *Br. J. Cancer* 90: 815-821; Ito 等人 2004, *Br. J. Cancer* 90: 414-418; Takahashi 等人 2003, *Cancer Sci.* 94: 148-152)。

据文献报道, Plk1 从人到酵母高度保守, 参与了许多有丝分裂的过程, 包括在 G2-M 期的转化过程中 Cdc25C 和 Cdk1/Cyclin B 的活化, 中心体成熟以及纺锤 25 体的形成和组装过程。在有丝分裂的后期, Plk1 还参与姐妹染色单体的分离, 细胞分裂后期促进复合物组分的活化以及胞质分裂期中 septin 的调节过程。

现有技术已公开了许多二氢喋啶酮类衍生物作为Plk的抑制剂, 文献报道此类化合物具有抗增殖活性。例如: 专利WO2003020722和WO2004076454公开了二氢喋啶酮类衍生物, 其制备方法及其在药物组合物中用于治疗与细胞周期激酶的活 30 性相关以及特征为过度或异常细胞增殖的疾病的用途。专利WO01/019825公开了喋啶酮类衍生物作为治疗肿瘤和病毒疾病的用途。由于各种不同类型肿瘤的耐药性, 迫切需要研发新的药物来攻克肿瘤。还有一些专利, 如WO2004076454、WO2006018220、US20040176380、WO2007135374、WO2006018185、WO2006058876、WO2006018222、WO2006018182等公开了作为Plk抑制剂的化 35 合物。

然而, 尽管已有若干的Plk激酶抑制剂被公开, 但仍然需要安全、药代动力学

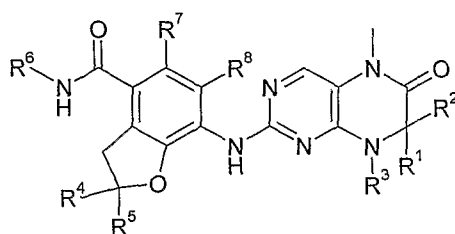
等性质得到改善的Plk激酶抑制剂。

本发明目的在于提供一种结构新颖，且药效更好、更安全和毒副作用更小的Plk激酶抑制剂类药物，其可以用于治疗癌症、感染、炎症和自身免疫性疾病等细胞增殖类疾病。

5

发明内容

为了克服现有技术的不足之处，本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的二氢嘧啶酮类衍生物，以及它们的互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐和代谢物或前药：



(I)

10

其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

15

或者， R^1 和 R^2 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环，其中所述 3~6 元环内任选进一步含有 1~2 个 N、O 或 S(O)_n 杂原子；

R^3 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

20

或者， R^1 和 R^3 或 R^2 和 R^3 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环，其中所述 3~6 元环内含有 1~2 个 N、O 或 S(O)_n 杂原子，并且所述 3~6 元环各自独立地任选进一步被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羰基、芳基、苄基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

25

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、氰基、羟基、卤素、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

30

R^6 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、羟

基、磺酰基、羰基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、苄基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^7 和 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基或卤素；

5 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

10 或者， R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基，其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 4~8 元杂环上各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；且

n 是 0, 1 或 2。

15 进一步，在本发明优选的实施方案中，通式(I)所示的二氢喋啶酮类衍生物包括：

其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^3 选自氢原子、烷基或环烷基。

20 进一步，在本发明优选的实施方案中，通式(I)所示的二氢喋啶酮类衍生物包括：

其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^3 选自烷基或环烷基；

25 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子或烷基，其中所述烷基任选进一步被一个或多个烷氧基或 $-NR^9R^{10}$ 的取代基所取代；

R^6 选自烷基、环烷基或杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、环烷基烷基、杂环基、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^7 和 R^8 各自独立地为氢原子；

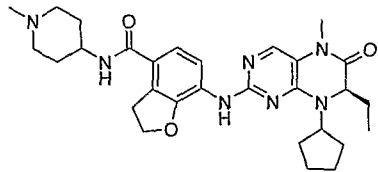
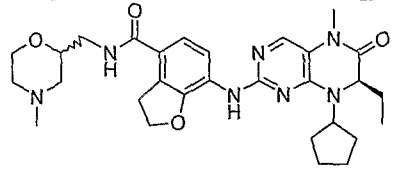
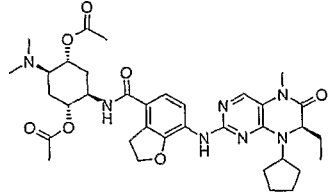
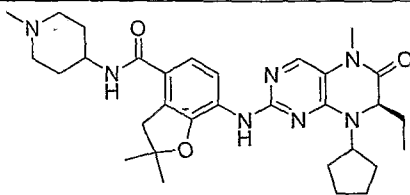
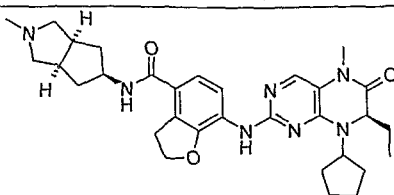
30 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

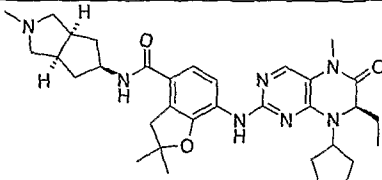
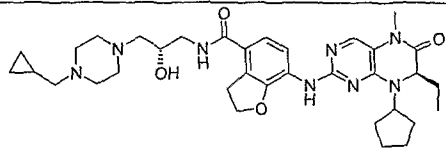
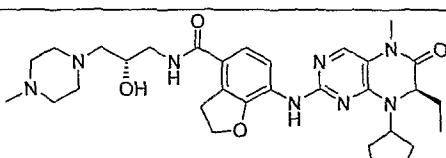
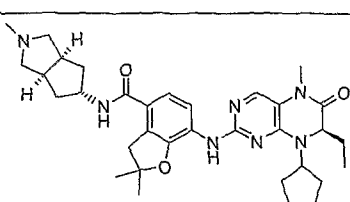
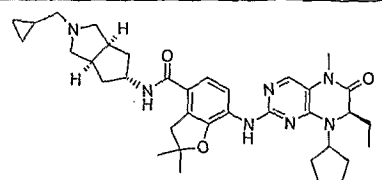
35 或者， R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基，其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 4~8 元杂环上各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、

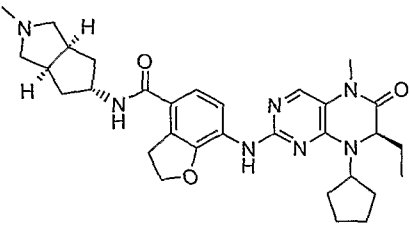
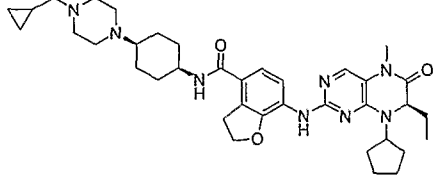
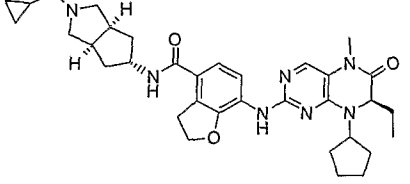
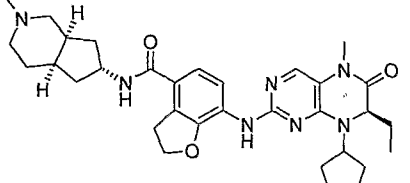
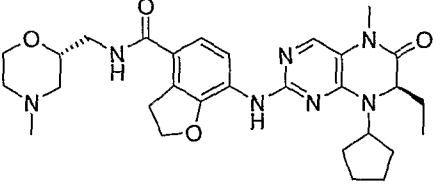
烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；且

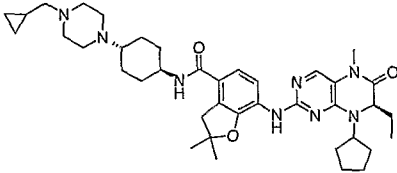
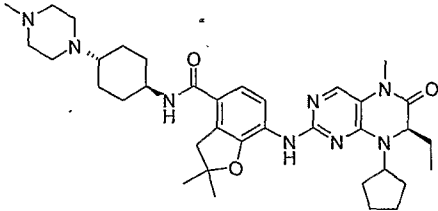
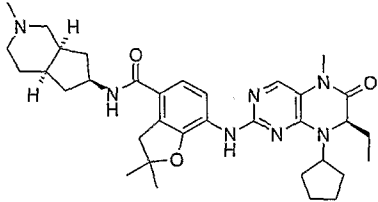
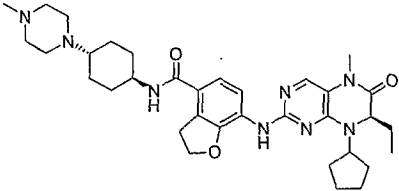
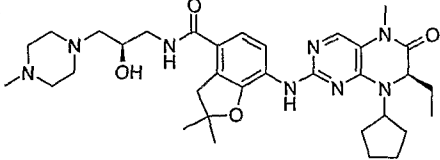
n 是 0, 1 或 2。

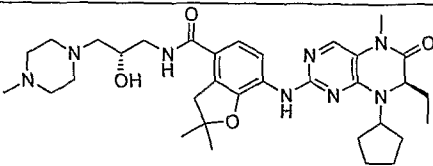
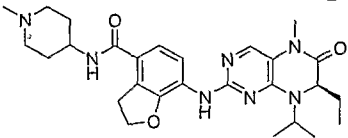
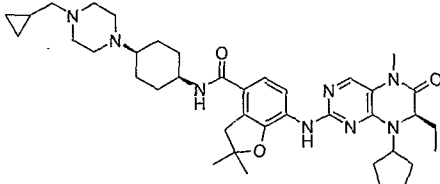
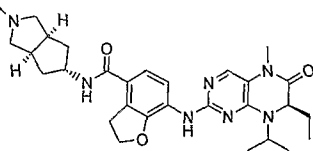
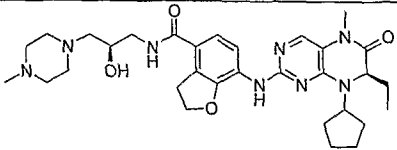
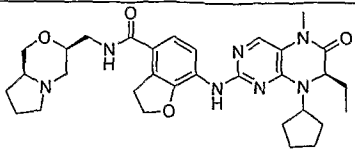
本发明的典型化合物包括，但不限于：

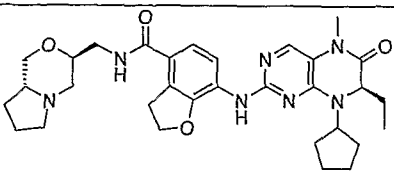
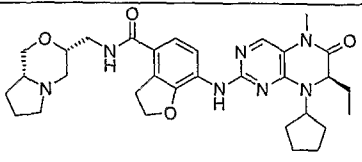
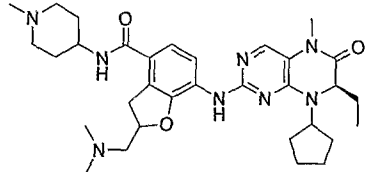
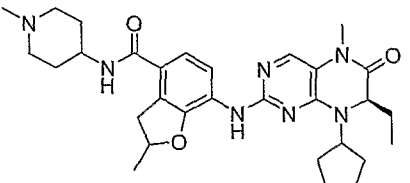
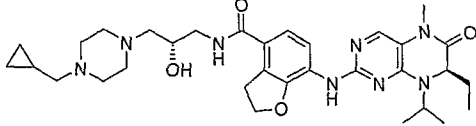
实施例编号	结构与命名
1	 7-[[<i>(7R)</i>-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基]氨基]-<i>N</i>-(1-甲基-哌啶基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺
2	 7-[[<i>(7R)</i>-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-四氢-喋啶-2-基]氨基]-<i>N</i>-[(4-甲基-吗啉-2-基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺
3	 [(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-4-乙酰氧基-5-[[7-[[<i>(7R)</i>-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]-氨基]-2-二甲氨基-环己基]乙酯
4	 7-[[<i>(7R)</i>-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-<i>N</i>-(1-甲基-4-哌啶基)-3<i>H</i>-苯并呋喃-4-甲酰胺
5	 (顺式-外向)-<i>N</i>-[2-甲基-3,3<i>a</i>,4,5,6,6<i>a</i>-六氢-1<i>H</i>-环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基]-7-[[<i>(7R)</i>-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基]

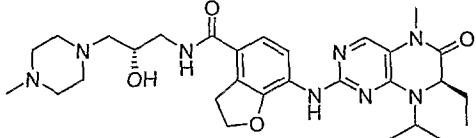
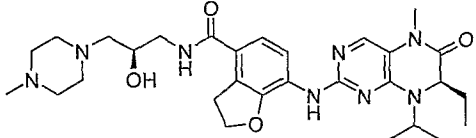
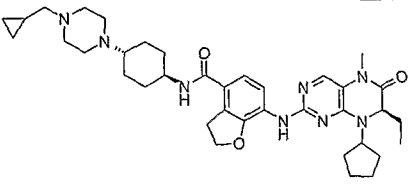
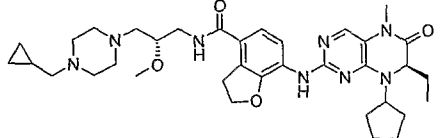
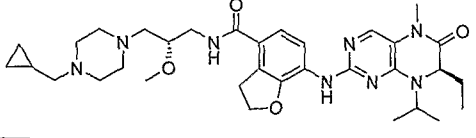
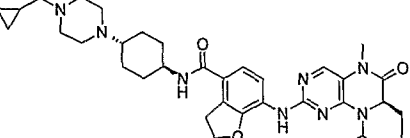
	氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
6	 (顺式-外向)-N-[2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基]-7-[[7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺
7	 7-[[7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[(2S)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
8	 7-[[7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[(2S)-2-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
9	 (顺式-内向)-N-[2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基]-7-[[7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺
10	 (顺式-内向)-N-[2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基]-7-[[7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺

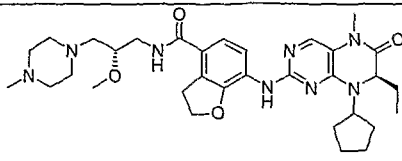
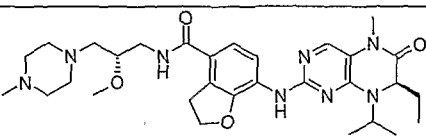
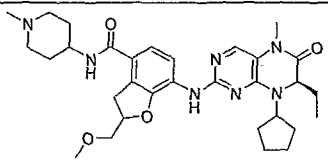
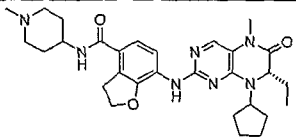
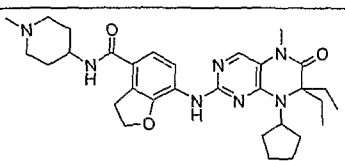
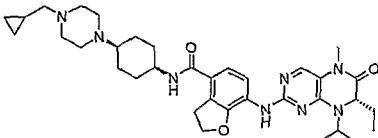
11	
	(顺式-内向)-N-[2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
12	
	7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[(顺式)4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己烷]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
13	
14	
	(顺式-内向)-N-[2-甲基-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
15	
	7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[[[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

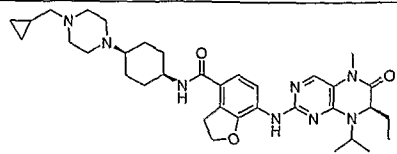
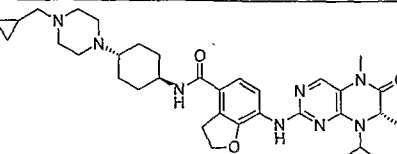
16	 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺
17	 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-四氢-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-N-[(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己烷]-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺
18	 (顺式-外向)-N-[2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺
19	 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
20	 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[(2R)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺

21	
	7-[[<i>(7R)</i> -8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -[(<i>2S</i>)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3 <i>H</i> -苯并呋喃-4-甲酰胺
22	
	7-[[<i>(7R)</i> -7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
23	
	7-[[<i>(7R)</i> -8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -[(顺式)-4-[(4-环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己烷]-2,2-二甲基-3 <i>H</i> -苯并呋喃-4-甲酰胺
24	
	(顺式-内向)- <i>N</i> -[2-甲基-3,3 <i>a</i> ,4,5,6,6 <i>a</i> -六氢-1 <i>H</i> -环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基]-7-[[<i>(7R)</i> -7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
25	
	7-[[<i>(7R)</i> -8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -[(<i>2R</i>)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
26	
	<i>N</i> -[[<i>(3S,8aS)</i> -3,4,6,7,8,8 <i>a</i> -六氢-1 <i>H</i> -吡咯[2,1- <i>c</i>][1,4]噁嗪-3-基]

	甲基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
27	 <i>N</i>-[[[(3<i>S</i>,8<i>aR</i>)-3,4,6,7,8,8<i>a</i>-六氢-1<i>H</i>-吡咯[2,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7<i>R</i>)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
28	 <i>N</i>-[[[(3<i>R</i>,8<i>aR</i>)-3,4,6,7,8,8<i>a</i>-六氢-1<i>H</i>-吡咯[2,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7<i>R</i>)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
29	 7-[[[(7<i>R</i>)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-<i>N</i>-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
30	 7-[[[(7<i>R</i>)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-2-甲基-<i>N</i>-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
31	 <i>N</i>-[(2<i>S</i>)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-7-[[[(7<i>R</i>)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

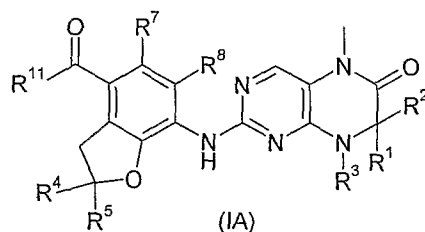
32	 7-[[<i>(7R)</i>-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-<i>N</i>-[(<i>2S</i>)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
33	 7-[[<i>(7R)</i>-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-<i>N</i>-[(<i>2R</i>)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
34	 7-[[<i>(7R)</i>-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-<i>N</i>-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
35	 7-[[<i>(7R)</i>-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-<i>N</i>-[(<i>2S</i>)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
36	 <i>N</i>-[(<i>2S</i>)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基]-7-[[<i>(7R)</i>-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7<i>H</i>-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
37	

	<i>N</i> -[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[[(7 <i>R</i>)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
38	 7-[[[(7 <i>R</i>)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
39	 7-[[[(7 <i>R</i>)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
40	 7-[[[(7 <i>R</i>)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]-2-(甲氧基甲基)- <i>N</i> -(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
41	 7-[[[(7 <i>S</i>)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
42	 7-[(8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-6-氧代-喋啶-2-基)氨基]- <i>N</i> -(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
43	

	<i>N</i> -[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[<i>(7S)</i> -7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
44	 <i>N</i> -[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[<i>(7R)</i> -7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
45	 <i>N</i> -[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[<i>(7S)</i> -7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-代-7 <i>H</i> -喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐。

进一步，本发明包括下述通式(IA)所示的化合物，其作为通式(I)化合物的中间体：



5 其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

10 或者， R^1 和 R^2 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环，其中所述 3~6 元环内任选进一步含有 1~2 个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子；

R^3 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

15 或者， R^1 和 R^3 或 R^2 和 R^3 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环，其中所述 3~6 元环内含有 1~2 个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 3~6 元环各自独立

地任选进一步被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羰基、芳基、苄基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

5 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、氰基、羟基、卤素、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^7 和 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基或卤素；

10 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基，其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 4~8 元杂环上
15 各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R_{11} 选自羟基或烷氧基；且

n 是 0, 1 或 2。

20 进一步，通式(IA)所示的化合物的优选包括，
其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^3 选自氢原子、烷基或环烷基。

进一步，通式(IA)所示的化合物的优选包括，

25 其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^3 选自烷基或环烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子或烷基，其中所述烷基任选进一步被一个或多个烷氧基或 $-NR^9R^{10}$ 的取代基所取代；

30 R^6 选自烷基、环烷基或杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、环烷基烷基、杂环基、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^7 和 R^8 各自独立地为氢原子；

35 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、杂环基、

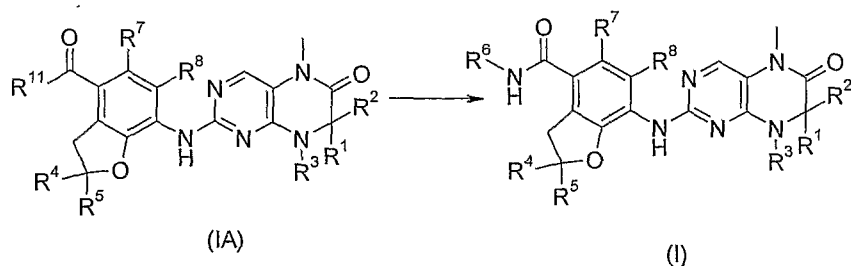
芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基，其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 S(O) $_n$ 杂原子，并且所述 4~8 元杂环上各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^{11} 选自羟基或烷氧基；且

n 是 0, 1 或 2。

本发明的另一方面涉及通式(I)化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：



通式(IA)化合物与 R^6NH_2 反应生成通式(I)化合物，

其中 $R^1 \sim R^8$ 的定义如通式(I)中所述，且 R^{11} 的定义如通式(IA)中所述。

本发明的另一方面涉及本发明化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐在制备细胞增殖类疾病的药物中的用途，其中所述的细胞增殖类疾病选自癌症、感染、炎症及自身免疫性疾病，所述的癌症为非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳头状癌或结肠直肠癌，优选为宫颈癌或结肠癌。

进一步，本发明还涉及本发明化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐在制备 PI3K 激酶抑制剂的药物中的用途。

本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的本发明化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐，及其可药用的载体或赋形剂。该药物组合物在制备治疗癌症、感染、炎症及自身免疫性疾病的药物中的用途，所述的癌症为非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳头状癌或结肠直肠癌，优选为宫颈癌或结肠癌。该药物组合物在制备 PI3K 激酶抑制剂的药物中的用途。该组合物作为治疗癌症的药物。本发明涉及该组合物的制备方法，所述方法包括将通式(I)所述的化合物与可药用载体或赋形剂相结合。

本发明涉及一种治疗细胞增殖类疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者含有有效治疗量的通式(I)化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐或其药物组合物，其中所述的细胞增殖类疾病选自癌症、感染、炎症及自身免疫性疾病，所述的癌症为非小细胞肺

癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳头状癌或结肠直肠癌，优选为宫颈癌或结肠癌。

本发明涉及一种调节 plk 激酶活性的方法，该方法包括给予需要治疗的患者含有有效治疗量的通式(I)化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐或其药物组合物。

作为治疗细胞增殖类疾病的药物的通式(I)化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐或其药物组合物，其中所述的细胞增殖类疾病选自癌症、感染、炎症及自身免疫性疾病，所述的癌症为非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳头状癌或结肠直肠癌，优选为宫颈癌或结肠癌。

发明的详细说明

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。

优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、-C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、羧酸或羧酸酯。

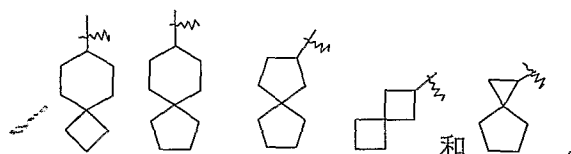
“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷

基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯。

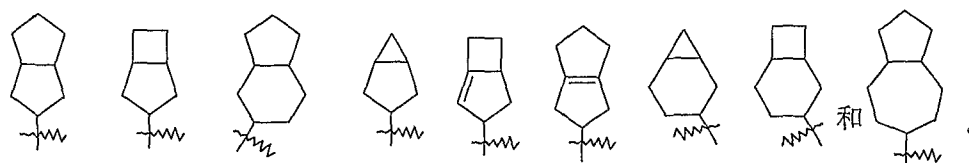
“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯。

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

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

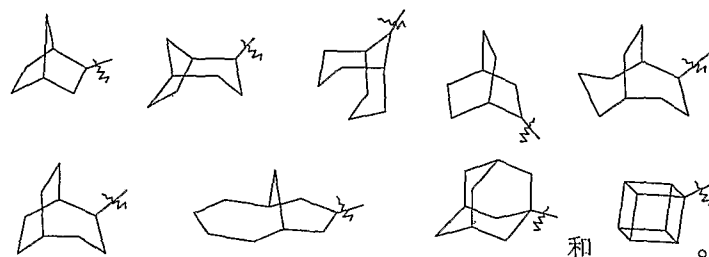


“稠环烷基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团, 其中一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含



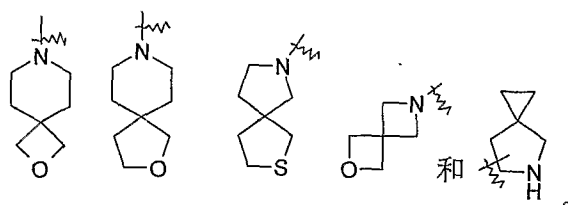
“桥环烷基”指 5 至 20 元, 任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子

系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含



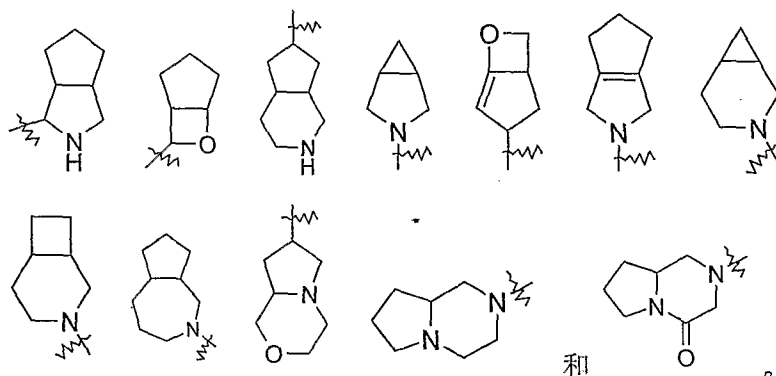
- 5 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷
- 10 氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯。

- “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12
- 15 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个环原子。单环环烷基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_p$ (其中 p 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含
- 20 有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

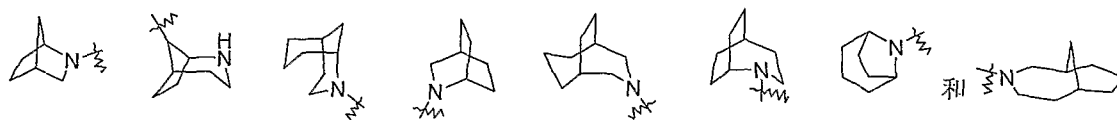


“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_p$ (其中 p 是整数

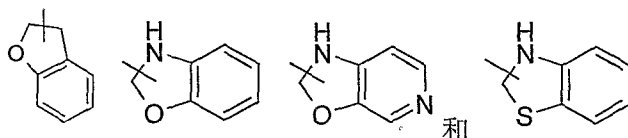
0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含



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

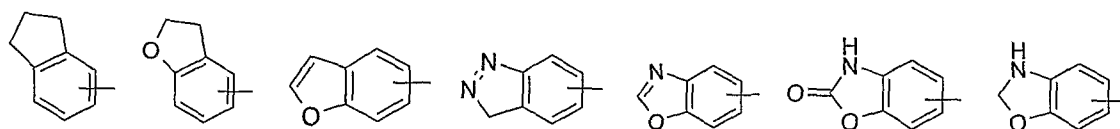


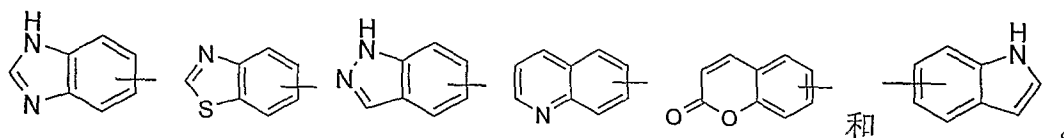
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂环基, 非限制性实施例包含:



等。杂环基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯。

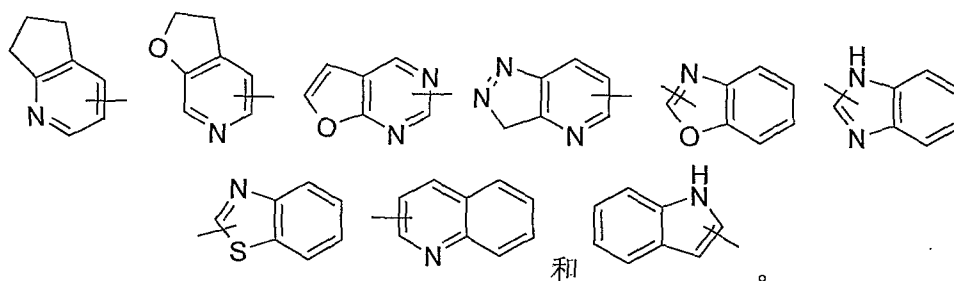
“芳基”指 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 非限制性实施例包含:





芳基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、
5 环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子,5 至 14 个环原子的杂芳族体系,其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为 6 至 10 元。杂芳基优选为是 5 元或 6 元,例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连
10 接在一起的环为杂芳基环,非限制性实施例包含:



杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、
15 硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯。

“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。非
20 限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羰基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯。

“芳氧基”指-O-芳基和-O-杂芳基,其中芳基和杂芳基的定义如上所述。例如
25 苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基、噻吩氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基等及其衍生物。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“磺酰基”指(基团)-S(=O)₂-(基团)。

“羰基”指(基团)-C(=O)-(基团)。

“羟烷基”指-(烷基)-OH, 其中烷基的定义如上所述。

“苄基”指-CH₂-(苯基), 其中苯基的定义如上所述。

5 “羧酸”指(烷基)C(=O)OH, 其中烷基的定义如上所述。

“羧酸酯”指(烷基)C(=O)O(烷基), 其中烷基的定义如上所述。

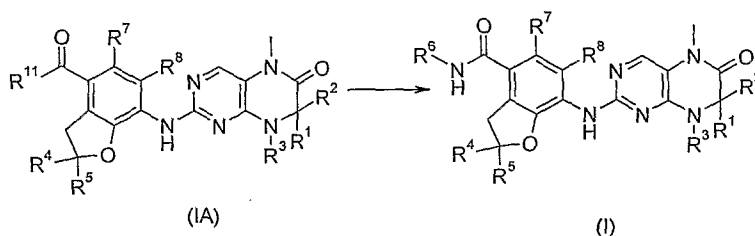
“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物, 其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

10

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的, 本发明采用如下技术方案:

本发明通式(I)所述的化合物或其盐的制备方法, 包括以下步骤:



15

通式(IA)化合物视需要酯水解后在 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯的存在下与 R⁶NH₂ 进行缩合反应生成通式(I)化合物。

其中 R¹~R⁸ 的定义如通式(I)中所述, 且 R¹¹ 的定义如通式(IA)中所述。

具体实施方式

20

以下结合实施例用于进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

25

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆), 氘代氯仿(CDCl₃), 氘代甲醇(CD₃OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

30

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法

(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明均在氮气或氩气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

HPLC 制备色谱: Gilson GX-281。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例若无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例若无特殊说明, 反应的温度为室温。

室温为最适宜的反应温度, 为 20℃~30℃。

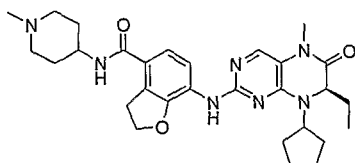
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂的体系包括: 二氯甲烷和甲醇体系, 正己烷和乙酸乙酯体系, 石油醚和乙酸乙酯体系, 丙酮, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

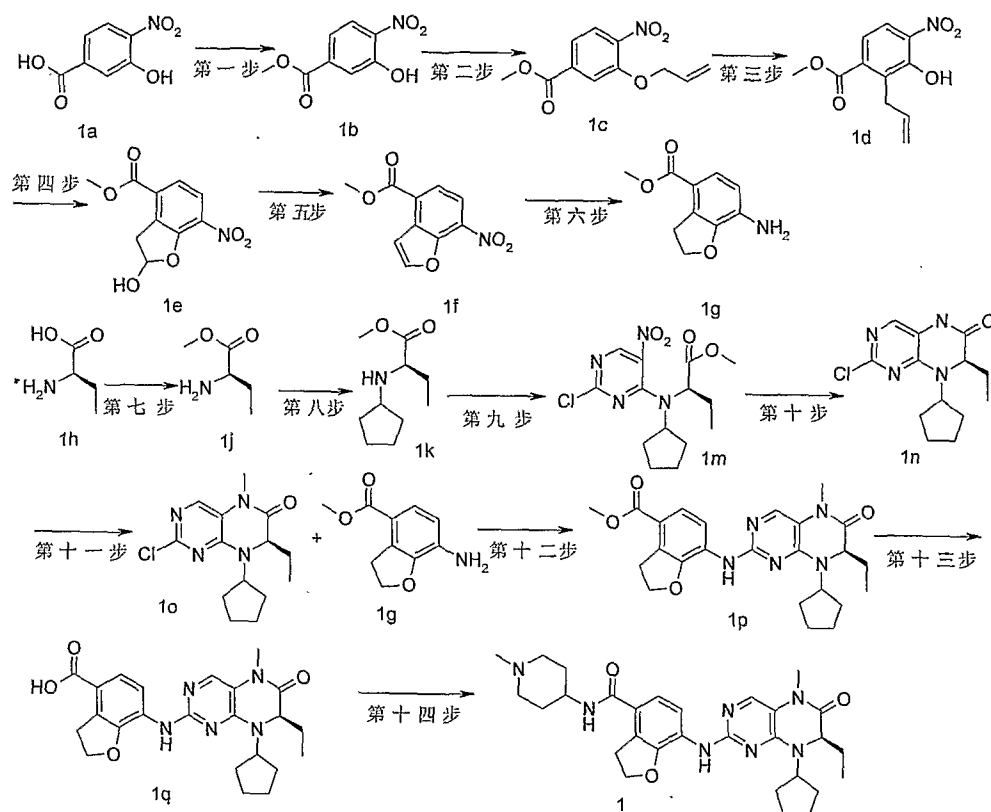
纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 乙酸乙酯和甲醇体系, D: 正己烷, E: 乙酸乙酯, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺等碱性或醋酸等酸性试剂进行调节。

制备实施例:

实施例 1

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-(1-甲基-哌啶基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺





第一步

3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯

将 3-羟基-4-硝基-苯甲酸 **1a** (3.17 g, 17.32 mmol) 溶解于 40 mL 无水甲醇中, 降至 0°C, 搅拌下滴加二氯亚砷 (3.09 g, 25.98 mmol), 滴加完毕后, 加热回流 2 小时。反应液减压浓缩, 用乙酸乙酯萃取 (200 mL), 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1b** (3.30 g, 黄色固体), 产率: 96.7 %。

MS m/z (ESI): 195.8 [M-1]

第二步

3-烯丙氧基-4-硝基-苯甲酸甲酯

将 3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1b** (7 g, 35.50 mmol) 溶解于 100 mL 无水乙腈中, 依次加入碳酸钾 (14.70 g, 106.50 mmol) 和 3-溴-丙烯 (6.2 mL, 71 mmol), 加热回流搅拌反应 3 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 加入 150 mL 乙酸乙酯。依次用水 (100 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 3-烯丙氧基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1c** (7.45 g, 黄色固体), 产率 89.0%。

MS m/z (ESI): 235.9 [M-1]

第三步

2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯

将 3-烯丙氧基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1c** (6 g, 25.30 mmol) 放入三口瓶中, 加热至 190℃, 反应 3 小时。降至室温, 加入 150 mL 乙酸乙酯, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1d** (4.06 g, 黄色液体), 产率 68.0%。

5 MS m/z (ESI): 235.9 [M-1]

第四步

2-羟基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

将 2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1d** (5.39 g, 22.70 mmol) 溶解于 110 mL 二氯甲烷和甲醇 (V/V = 10:1) 混合溶剂中, 冷却至 -78℃, 通入臭氧, 搅拌反应 50 分钟。停止通入臭氧, 搅拌 20 分钟后, 通入氩气, 搅拌 10 分钟后加入三苯基膦 (17.80 g, 68.10 mmol), 撤去干冰浴, 升至室温, 搅拌反应 3 小时。减压浓缩反应液, 加入 200 mL 乙酸乙酯, 依次用水 (100 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 2-羟基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1e** (5.20 g, 棕黄色固体), 产率 96.0%。

15 MS m/z (ESI): 237.9 [M-1]

第五步

7-硝基-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

将 2-羟基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1e** (2 g, 8.40 mmol) 悬浮于 250 mL 85% 磷酸中, 搅拌 10 分钟, 放入 100℃ 的油浴中, 搅拌反应 20 分钟。加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用饱和碳酸钠溶液 (50 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-硝基-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1f** (0.63 g, 淡黄色固体), 产率 34.0%。

25 MS m/z (ESI): 220.7 [M-1]

第六步

7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

冰浴下, 将 7-硝基-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1f** (820 mg, 3.70 mmol) 溶解于 150 mL 甲醇中, 加入 (164 mg, 10%) 钨/碳, 甲醇 (0.3 mL), 加压氢化, 常温 3 大气压下反应 16 小时。过滤, 用 50 mL 甲醇洗涤滤饼, 减压浓缩滤液, 用 25 mL 乙酸乙酯和正己烷 (V/V = 1:4) 混合溶剂重结晶残余物, 得到标题产物 7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1g** (446 mg, 灰白色固体), 产率 62.0%。

30 MS m/z (ESI): 194.1 [M+1]

第七步

(2R)-2-氨基-丁酸甲酯

35 将 (R)-2-氨基-丁酸 **1h** (10 g, 0.10 mol) 溶解于 50 mL 甲醇中, 冰盐浴冷却至 -10℃, 滴加入二氯亚砷 (13 mL, 0.17 mol), 滴完后, 加热回流搅拌反应 1 小时, 降至

室温,减压浓缩反应液,得到粗品标题产物(2*R*)-2-氨基-丁酸甲酯 **1j**(无色油状液体),产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 118.0 [M+1]

第八步

5 (2*R*)-2-环戊基氨基-丁酸甲酯

将粗品(2*R*)-2-氨基-丁酸甲酯 **1j**(11.24 g, 0.10 mol)和环戊酮(8.24 g, 0.10 mol)溶解于 150 mL 二氯甲烷中,搅拌反应 1.5 小时,再加入乙酸钠(8.04 g, 0.10 mol)和三乙氧基硼氢化钠(30.52 g, 0.14 mol),搅拌反应 3 小时。将反应液倒入 150 mL 10 %碳酸氢钠溶液中,用二氯甲烷萃取(100 mL×3),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×3),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱层析法纯化所得残余物,得到标题产物(2*R*)-2-环戊基氨基-丁酸甲酯 **1k**(6.04 g, 淡色油状液体),产率: 34.0%。

MS *m/z* (ESI): 186.1 [M+1]

第九步

15 (2*R*)-2-[(2-氯-5-硝基-噁啶-4-基)-(1-环戊基)氨基]-丁酸甲酯

将(2*R*)-2-环戊基氨基-丁酸甲酯 **1k**(2.50 g, 13.50 mmol)和碳酸氢钠(4.54 g, 54 mmol)溶解于 100 mL 环己烷中,搅拌 30 分钟,加入 2,4-二氯-5-硝基-噁啶(2.88 g, 14.84 mmol),升温至 60℃,搅拌反应 12 小时。过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤(50 mL),减压浓缩滤液,用 150 mL 乙酸乙酯和正己烷(V/V = 1:4)混合溶剂重结晶残余物,得到标题产物(2*R*)-2-[(2-氯-5-硝基-噁啶-4-基)-(1-环戊基)氨基]-丁酸甲酯 **1m**(3.36 g, 浅黄色固体),产率: 72.6%。

MS *m/z* (ESI): 343.1 [M+1]

第十步

(7*R*)-2-氯-8-环戊基-7-乙基--7,8-二氢-5*H*-噁啶-6-酮

25 将(2*R*)-2-[(2-氯-5-硝基-噁啶-4-基)-(1-环戊基)氨基]-丁酸甲酯 **1m**(1 g, 3 mmol)溶解于 10 mL 醋酸中,加入兰尼镍(0.50 g),氢气置换 3 次,加热至 75~80℃,搅拌反应 12 小时。过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤(50 mL),减压浓缩反应液,加入 100 mL 乙酸乙酯,依次用水(50 mL×3),饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3),合并有机相,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱层析法纯化所得残余物,得到标题产物(7*R*)-2-氯-8-环戊基-7-乙基--7,8-二氢-5*H*-噁啶-6-酮 **1n**(0.56 g, 白色固体),产率: 66.7%。

MS *m/z* (ESI): 281.2 [M+1]

第十一步

(7*R*)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7,8-二氢-5*H*-噁啶-6-酮

35 将(7*R*)-2-氯-8-环戊基-7-乙基--7,8-二氢-5*H*-噁啶-6-酮 **1n**(3.50 g, 12.50 mmol)溶解于 80 mL 丙酮中,加入对甲基苯磺酸甲酯(3.40 g, 18.70 mmol)和碳酸钾(3.45 g, 25 mmol),加热回流搅拌反应 2 小时,冷却至室温。过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱

层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(7*R*)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7,8-二氢-5*H*-喋啶-6-酮**1o**(3.40 g, 白色固体), 产率: 93.0%。

MS *m/z* (ESI): 295.4 [*M*+1]

第十二步

- 5 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酸甲酯

将(7*R*)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7,8-二氢-5*H*-喋啶-6-酮 **1o**(670 mg, 2.30 mmol), 7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1g**(440 mg, 2.30 mmol)和对甲苯磺酸(700 mg, 3.68 mmol)溶解于 25 mL 4-甲基-2-戊醇中, 回流搅拌反应 6 小时。加入 25 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1p**(0.77 g, 淡黄色固体), 产率: 74.0%。

15 MS *m/z* (ESI): 452.3 [*M*+1]

第十三步

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1p**(5 g, 11 mmol)溶解于 180 mL 1 mol/L 的氢氧化锂溶液和甲醇(V/V = 1:1)混合液中, 搅拌回流反应 3 小时。加入 50 mL 水, 减压浓缩反应液, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 取水层, 滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2, 析出固体, 过滤, 滤饼烘干, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(4.70 g, 白色固体), 产率: 97.0%。

25 MS *m/z* (ESI): 436.3 [*M*-1]

第十四步

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-(1-甲基-哌啶基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(300 mg, 0.68 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(148 mg, 0.46 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺(131 mg, 1 mmol), 搅拌 10 分钟, 再加入 1-甲基-哌啶-4-基胺(52 mg, 0.46 mmol), 搅拌反应 3 小时, 依次加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液和 30 mL 二氯甲烷, 分液, 有机相依次用饱和碳酸钠溶液(50 mL×2), 水(50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-(1-甲基-哌啶

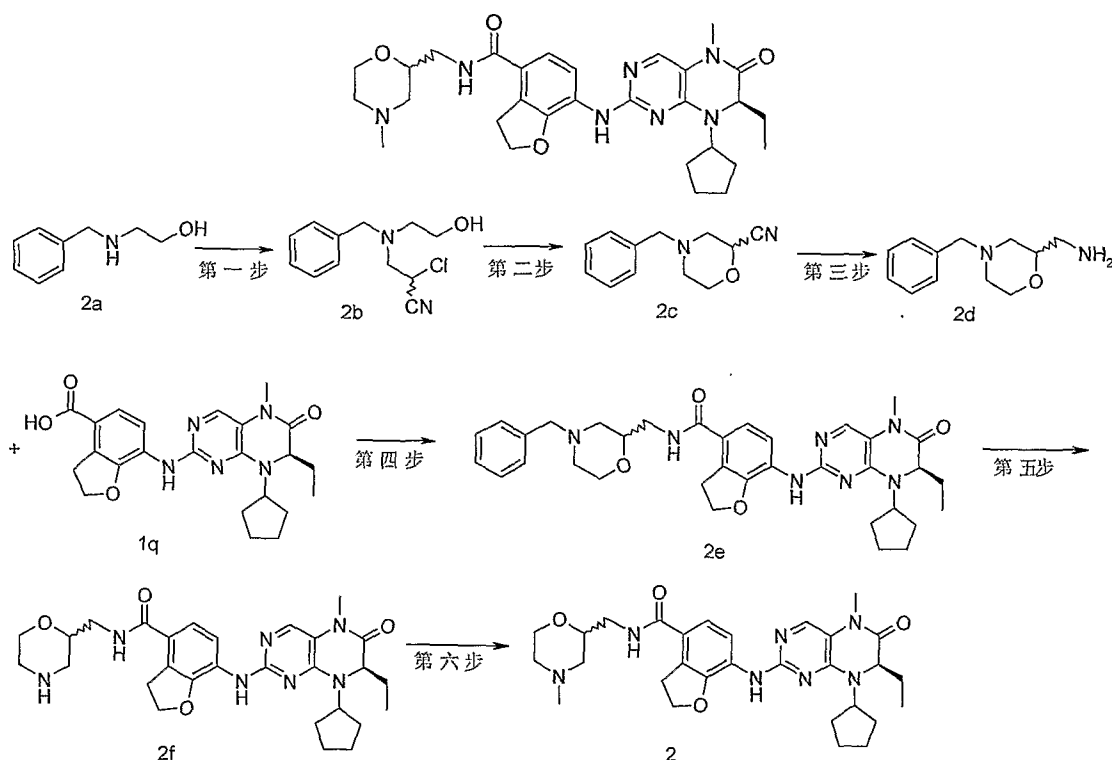
基)-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺 **1** (194 mg, 白色固体), 产率: 79%。

MS m/z (ESI): 534.4[M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.10~7.00 (m, 2H), 5.89 (d, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.07~3.91 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.91 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (t, 2H), 2.16~1.83 (m, 4H), 1.86~1.78 (m, 4H), 1.76~1.62 (m, 6H), 0.88 (t, 3H)

实施例 2

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-四氢-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(4-甲基-吗啉-2-基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

3-(苄基(2-羟基乙基)氨基)-2-氯-丙腈

冰浴下, 将 2-(苄基氨基)乙醇 **2a** (5 g, 0.03 mol) 和 2-氯-丙腈 (3 g, 0.03 mol) 溶解于 50 mL 无水乙醚中, 升至室温, 搅拌反应 12 小时, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 3-(苄基(2-羟基乙基)氨基)-2-氯-丙腈 **2b** (7 g, 红色油状液体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

4-苄基-吗啉-2-腈

冰浴下, 将粗品 3-(苄基(2-羟基乙基)氨基)-2-氯-丙腈 **2b** (8 g, 0.03 mol) 溶解于 70 mL 四氢呋喃中, 加入叔丁醇钾 (5.50 g, 0.05 mol), 搅拌反应 2 小时, 加热回流反应 1 小时, 加入 50 mL 饱和碳酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取 (40 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用

硅胶柱层析法纯化所得残余物, 标题产物 4-苄基-吗啉-2-腈 **2c**(2.71 g, 黄色油状液体), 产率: 41.0%。

MS *m/z* (ESI): 203.2 [M+1]

第三步

5 (4-苄基吗啉-2-基)甲胺

将 4-苄基-吗啉-2-腈 **2c**(0.80 g, 4 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入兰尼镍(0.50 g), 氢气置换两次, 搅拌反应 12 小时, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 (4-苄基吗啉-2-基)甲胺 **2d**(0.60 g, 无色油状液体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

10 第四步

N-[(4-苄基吗啉-2-基)甲基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将粗品(4-苄基吗啉-2-基)甲胺 **2d**(141 mg, 0.69 mmol), 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(300 mg, 0.69 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(221 mg, 0.69 mmol)和二异丙基乙胺(260 mL, 1.52 mmol)溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时, 加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 标题产物 *N*-[(4-苄基吗啉-2-基)甲基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **2e**(190 mg, 白色固体), 产率: 44.0%。

MS *m/z* (ESI): 626.5 [M+1]

第五步

25 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-(吗啉-2-基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 *N*-[(4-苄基吗啉-2-基)甲基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **2e**(0.19 g, 0.30 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入(40 mg, 10%)的钯/碳, 氢气置换两次, 搅拌反应 2 小时, 过滤, 减压浓缩滤液, 粗品标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-(吗啉-2-基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **2f**(163 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第六步

35 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-四氢-喋啶-2-基)氨基]-*N*-[(4-甲基-吗啉-2-基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺

冰浴下, 将粗品 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-(吗啉-2-基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **2f**(163 mg, 0.30 mmol)溶解于

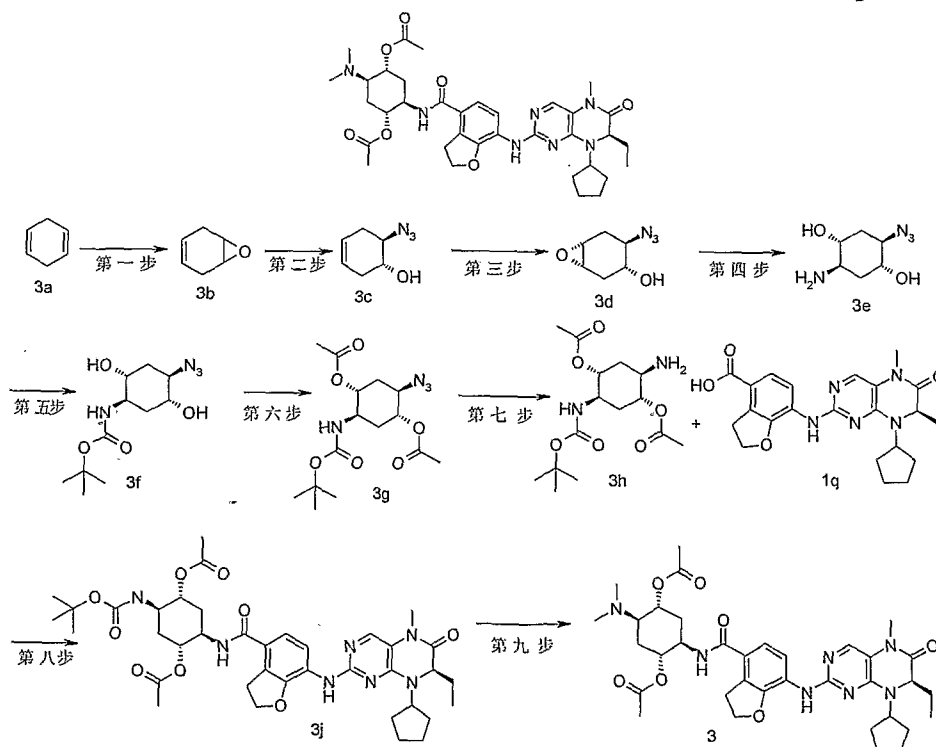
60 mL 乙腈和水(V/V = 1:1)混合溶剂中, 冷却至 0℃, 加入甲醛(18 mg, 0.60 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(191 mg, 0.90 mmol), 慢慢升至室温, 搅拌反应 2 小时, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 9~10, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-四氢-喋啶-2-基)氨基]-N-[(4-甲基-吗啉-2-基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲酰胺 **2**(62 mg, 白色固体), 产率: 38.0%。

MS m/z (ESI): 550.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.46~6.35 (m, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.96~3.86 (m, 1H), 3.78~3.66 (m, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.37 (td, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.80 (d, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21~2.07 (m, 2H), 2.04~1.90 (m, 2H), 1.89~1.76 (m, 4H), 1.76~1.62 (m, 4H), 0.87 (t, 3H)

实施例 3

[(1R,2R,4R,5R)-4-乙酰氧基-2-[[7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]-氨基]-5-二甲氨基-环己醇]乙酸酯



第一步

7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯

将 1,4-环己二烯 **3a**(8 g, 0.10 mol), 75% 间氯过氧苯甲酸(16.40 g, 0.10 mol)和碳酸氢钠(8.80 g, 0.11 mol)溶解于 400 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时, 加入 100 mL 二氯甲烷和 20 mL 水萃取反应液, 分液, 有机层无水硫酸镁干燥, 过滤, 常压浓

缩滤液, 剩余油状物蒸馏, 收集 119~122℃ 的馏份, 得到标题产物 7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯 **3b** (4 g, 无色油状物), 产率: 41.7%。

第二步

(1*R*,6*R*)-6-叠氮基环己-3-烯-1-醇

5 将 7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-烯 **3b** (3.50 g, 36.40 mmol), 氯化铵 (4.90 g, 91 mmol) 和叠氮化钠 (5.90 g, 91 mmol) 溶解于 200 mL 甲醇和水 (V/V = 9:1) 混合溶剂中, 加热回流 2 小时, 依次加入 500 mL 乙酸乙酯, 200 mL 乙醚和 50 mL 水, 分液, 有机层无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (1*R*,6*R*)-6-叠氮基环己-3-烯-1-醇 **3c** (3 g, 黄色油状物), 产率: 60.0%。

第三步

(1*S*,3*R*,4*R*)-4-叠氮基-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-醇

10 将 (1*R*,6*R*)-6-叠氮基环己-3-烯-1-醇 **3c** (500 mg, 3.60 mmol) 溶解于 150 mL 二氯甲烷中, 加入碳酸氢钠 (600 mg, 7.20 mmol) 和间氯过氧苯甲酸 (2.40 g, 9.60 mmol), 搅拌反应 12 小时, 依次用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL), 饱和硫代硫酸钠溶液 (50 mL),
15 饱和氯化钠溶液溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用 HPLC 制备分离纯化残余物, 标题产物 (1*S*,3*R*,4*R*)-4-叠氮基-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-醇 **3d** (360 mg, 白色固体), 产率: 64.6%。

第四步

(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-2-氨基-5-叠氮基-环己烷-1,4-二醇

20 将 (1*S*,3*R*,4*R*)-4-叠氮基-7-氧杂-二环[4.1.0]庚-3-醇 **3d** (600 mg, 3.87 mmol) 溶解于 20 mL 乙醇中, 加入 10 mL 氨水, 加热回流反应 4 小时, 降至室温, 搅拌反应 12 小时, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 (1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-2-氨基-5-叠氮基-环己烷-1,4-二醇 **3e** (665 mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。
MS *m/z* (ESI): 173.1 [M+1]

第五步

N-[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-叠氮基-2,5-二羟基-环己基]-氨基甲酸叔丁酯

25 将粗品 (1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-2-氨基-5-叠氮基-环己烷-1,4-二醇 **3e** (665 mg, 3.87 mmol), 二碳酸二叔丁酯 (1.10 g, 5 mmol) 和三乙胺 (1.6 mL, 11.60 mmol) 溶解于 40 mL 二氯甲烷, 搅拌反应 3 小时, 减压浓缩反应液, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 20 mL
30 水, 滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 3~4, 分液, 有机层无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用 HPLC 制备分离纯化残余物, 得到标题产物 *N*-[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-叠氮基-2,5-二羟基-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 **3f** (350 mg, 白色固体), 产率: 35.0%。

第六步

[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-叠氮基-5-(叔丁氧基羰基氨基)环己醇]乙酸酯

35 将 *N*-[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-叠氮基-2,5-二羟基-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 **3f** (350 mg, 1.28 mmol) 溶解于 10 mL 乙酸酐, 加入 2 mL 吡啶, 搅拌反应 3 小时, 减压浓缩反

应液, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 10 mL 水, 滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 3~4, 分液, 有机层无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-叠氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)环己醇]乙酸酯 **3g**(450 mg, 黄色油状物), 产率: 100.0%。

5 MS *m/z* (ESI): 379.2 [*M*+23]

第七步

[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)环己醇]乙酸酯

10 将[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-叠氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)环己醇]乙酸酯 **3g**(450 mg, 1.26 mmol)溶解于 30 mL 甲醇, 加入(50 mg, 10%)的钯/碳, 氢气置换 3 次, 搅拌反应 1.5 小时, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)环己醇]乙酸酯 **3h**(350 mg, 白色固体), 产率: 84.3%。

MS *m/z* (ESI): 331.0 [*M*+1]

第八步

15 [(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]氨基]环己醇]乙酸酯

20 将[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)环己醇]乙酸酯 **3h**(100 mg, 0.30 mmol), 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(132 mg, 0.30 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(96 mg, 0.30 mmol)和二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.66 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]氨基]环己醇]乙酸酯 **3j**(130 mg, 白色固体), 产率: 58.0%。

MS *m/z* (ESI): 750.6 [*M*+1]

第九步

30 [(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-[[7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]-氨基]-5-二甲氨基-环己醇]乙酸酯

35 将[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]氨基]环己基]乙酯 **3j**(130 mg, 0.17 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 4 M 1,4-二氧六环的盐酸溶液, 搅拌反应 0.5 小时, 减压浓缩反应液, 残余物溶解于 60 mL 乙腈和 30 mL 水(V/V = 1:1)混合溶剂中, 加入 30%的甲醛(68 mg, 0.68 mmol), 搅拌 0.5 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(216 mg, 1.02 mmol), 搅拌反应 12 小时, 加入 10 mL

氨水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物[(1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-乙酰氧基-2-[[7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]-氨基]-5-二甲氨基-环己醇]乙酸酯

5 3(40 mg, 白色固体), 产率: 34.8%。

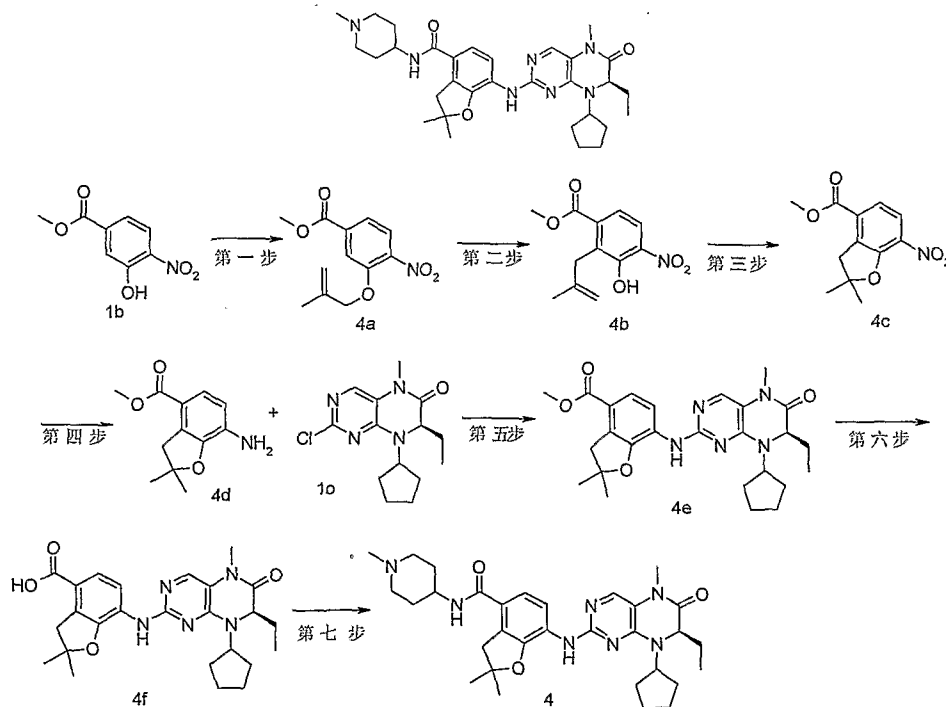
MS *m/z* (ESI): 678.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.10~7.01 (m, 2H), 5.32~5.27 (m, 1H), 4.67 (t, 2H), 4.46 (d, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.59 (dd, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.45~2.30 (m, 6H), 2.27~2.17 (m, 2H), 2.18~2.08 (m, 6H), 2.05~1.91 (m, 7H), 1.86 (d, 4H), 1.71 (dd, 4H), 0.88 (t, 3H)

实施例 4

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺

15



第一步

3-(2-甲基-烯丙氧基)-4-硝基-苯甲酸甲酯

干冰浴下, 将三苯基膦(7.87 g, 30 mmol)溶解于 80 mL 四氢呋喃中, 加入偶氮二甲酸二乙酯(5.23 g, 30 mmol), 搅拌 30 分钟, 滴加入 3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯 1b(2.96 g, 15 mmol)的四氢呋喃溶液, 搅拌 10 分钟, 再加入 2-甲基-烯丙醇(1.41 g, 19.50 mmol), 搅拌反应 1 小时, 升至室温, 搅拌反应 12 小时, 加入 10 mL 水, 滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 有机相中滴加 1 M 氢氧化钠溶液至反应液 pH 为 9~10, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得

残余物，得到标题产物 3-(2-甲基-烯丙氧基)-4-硝基-苯甲酸甲酯 **4a**(3 g, 淡黄色固体)，产率: 79.6%。

MS m/z (ESI): 252.1 [M+1]

第二步

5 3-羟基-2-(2-甲基-烯丙基)-4-硝基-苯甲酸甲酯

将 3-(2-甲基-烯丙氧基)-4-硝基-苯甲酸甲酯 **4a**(4.52 g, 18 mmol)加热至 190℃，搅拌反应 3 小时，冷却至室温，加入 50 mL 二氯甲烷，减压浓缩反应液，用硅胶柱层析法纯化所得残余物，得到标题产物 3-羟基-2-(2-甲基-烯丙基)-4-硝基-苯甲酸甲酯 **4b**(2.60 g, 黄色油状物)，产率: 57.7%。

10 MS m/z (ESI): 252.1 [M+1]

第三步

2,2-二甲基-7-硝基-3H-苯并呋喃-4-苯甲酸甲酯

将 3-羟基-2-(2-甲基-烯丙基)-4-硝基-苯甲酸甲酯 **4b**(2.58 g, 10.30 mmol)溶解于 50 mL 1,2-二氯乙烷中，加入三氟甲磺酸(77 mg, 0.50 mmol)，搅拌反应 2 小时，减压浓缩，用硅胶柱层析法纯化所得残余物，得到标题产物 2,2-二甲基-7-硝基-3H-苯并呋喃-4-苯甲酸甲酯 **4c**(0.83 g, 黄色固体)，产率: 32.1%。

15 MS m/z (ESI): 252.1 [M+1]

第四步

7-氨基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-苯甲酸甲酯

20 将 2,2-二甲基-7-硝基-3H-苯并呋喃-4-苯甲酸甲酯 **4c**(1.20 g, 4.77 mmol)，铁粉(0.80 g, 14.32 mmol)溶解于 25 mL 醋酸中，搅拌反应 12 小时。加入碳酸钠和碳酸氢钠固体至反应液 pH 为 7~8，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，依次用水(30 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱层析法纯化所得残余物，得到标题产物 7-氨基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-苯甲酸甲酯 **4d**(789 mg, 白色固体)，产率: 74.6%。

25 MS m/z (ESI): 222.2 [M+1]

第五步

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

30 将 7-氨基-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-苯甲酸甲酯 **4d**(770 mg, 3.48 mmol)溶解于 20 mL 1,3-二甲基-丁醇中，依次加入(7R)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7,8-二氢-5H-喋啶-6-酮 **1o**(1.23 g, 4.18 mmol)和对甲苯磺酸(1.06 g, 5.57 mmol)，加热回流搅拌反应 2 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，依次用水(30 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL)，无水硫酸镁干燥，减压浓缩滤液，用硅胶柱层析法纯化所得残余物，得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **4e**(1.78 g, 淡黄色固体)，产率: 100%。

MS m/z (ESI): 480.4 [M+1]

第六步

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸

- 5 将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **4e** (1.67 g, 3.48 mmol) 溶解于 50 mL 甲醇中, 加入 1 M 氢氧化锂溶液 (17.4 mL, 17.40 mmol), 加热至 50°C, 搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 水, 滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 2~3, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸
- 10 **4f** (1.89 g, 白色固体), 产率: 100%。

MS m/z (ESI): 464.3 [M-1]

第七步

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-N-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺

- 15 将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸 **4f** (931 mg, 2 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 1-甲基-哌啶-4-基-胺 (228 mg, 2 mmol), O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (642 mg, 2 mmol) 和二异丙基乙胺 (775 mg, 6 mmol), 搅拌反应 1.5 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (15 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-N-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺 **4** (793 mg, 白色固体), 产率: 70.8%。

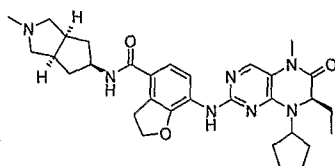
MS m/z (ESI): 562.4 [M+1]

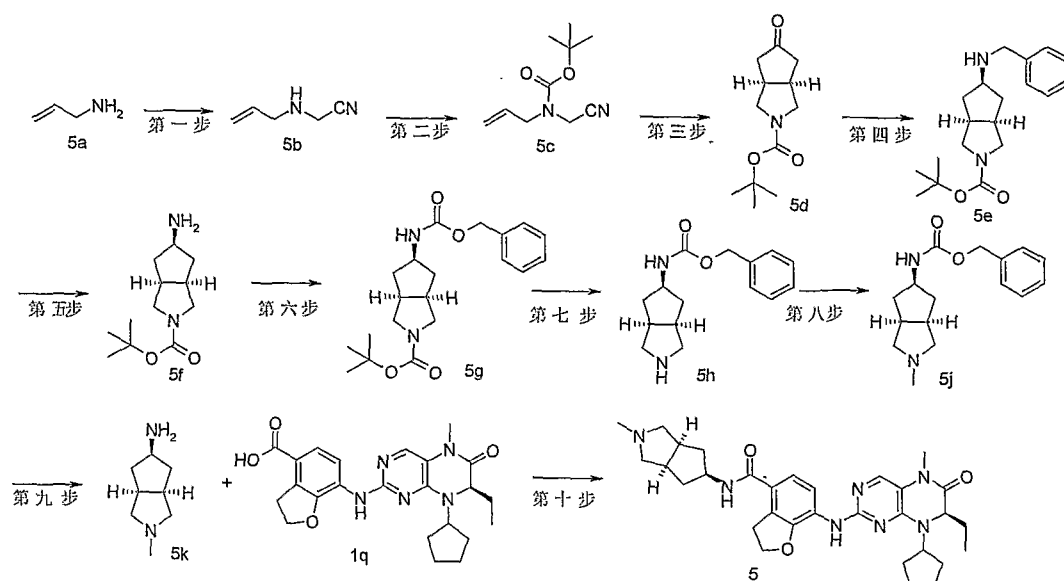
- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.11~7.00 (m, 2H), 5.85 (d, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.84 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25~2.10 (m, 3H), 2.08~1.95 (m, 3H), 1.89~1.75 (m, 4H), 1.75~1.64 (m, 4H), 1.64~1.54 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 0.88 (t, 3H)

30

实施例 5

(顺式-外向)-N-[2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺





第一步

N-烯丙基-2-丙炔胺

冰水浴下,将丙烯胺 **5a**(225 mL, 3 mol)溶解于 100 mL 2mol/L 的氢氧化钠溶液中,搅拌下缓慢滴加溴丙炔(89.1 mL, 1 mol), 1 小时后滴加完毕,升至室温,搅拌反应 12 小时,减压浓缩反应液,得到粗品标题产物 *N*-烯丙基-2-炔基-1-胺 **5b**,产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 96.2 [M+1]

第二步

N-烯丙基-*N*-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯

将 *N*-烯丙基-2-炔基-1-胺 **5b**(90.05 g, 0.95 mol), 碳酸钾(130.75 g, 0.95 mol)和碳酸二叔丁酯(120 g, 0.55 mol)溶解于 200 mL 二氯甲烷中,搅拌反应 12 小时,加入 10 mL 水,用二氯甲烷萃取(50 mL×3),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱层析法纯化所得残余物,得到标题产物 *N*-烯丙基-*N*-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯 **5c**(76.97 g), 产率: 41.7%。

第三步

(顺式)-5-氧代-1,3,3*a*,4,6,6*a*-六氢-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯

将 *N*-烯丙基-*N*-丙-2-炔基-氨基甲酸叔丁酯 **5c**(16.70 g, 0.86 mol)溶解于 100 mL 二氯甲烷中,加入八羰基二钴(29.40 g, 0.86 mol), 31 mL 水,加热回流搅拌反应 3 小时,加入 10 mL 水,减压浓缩反应液,加入 100 mL 乙酸乙酯, 100 mL 水和 50 mL 1 M 盐酸,用乙酸乙酯萃取(100 mL×3),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3),无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱层析法纯化所得残余物,得到标题产物(顺式)-5-氧代-1,3,3*a*,4,6,6*a*-六氢-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5d**(7.69 g), 产率: 40.0%。

第四步

(顺式-外向)-5-(苄氨)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯

冰浴下, 将(顺式)-5-氧代-1,3,3a,4,6,6a-六氢-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5d**(3.37 g, 15 mmol), 苄胺(1.60 g, 15 mmol), 醋酸(0.90 g, 15 mmol)溶解于 60 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 0.5 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(6.40 g, 30 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 100 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-外向)-5-(苄氨)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5e**(4.70 g, 白色固体), 产率: 100%。
MS m/z (ESI): 317.3 [M+1]

第五步

10 (顺式-外向)-5-氨基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯
将(顺式-外向)-5-(苄氨)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5e**(4.70 g, 14.80 mmol), 醋酸(1 g, 14.80 mmol)溶解于 100 mL 甲醇中, 加入(500 mg, 10%)的钨/碳, 置换氢气 3 次, 搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩反应液, 加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 100 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层饱和氯化钠溶液洗涤
15 (50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式-外向)-5-氨基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5f**(1.70 g, 白色固体), 产率: 51.5%。

第六步

(顺式-外向)-5-苄氧基羰基氨基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯
20 将(顺式-外向)-5-氨基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5f**(1.70 g, 7.50 mmol)溶解于 60 mL 二氯甲烷中, 加入苄氧基酰氯(1.41 g, 8.26 mmol)和三乙胺(1.52 g, 15 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 100 mL 二氯甲烷, 有机层饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-外向)-5-苄
25 氧基羰基氨基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5g**(1.98 g, 无色粘稠液体), 产率: 73.3%。

第七步

(顺式-外向)-N-[1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊并[c]吡咯-5-基]羧酸苄酯
30 将(顺式-外向)-5-苄氧基羰基氨基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5g**(1.96 g, 5.44 mmol)溶解于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 10 mL 2 M 盐酸, 升温至 50℃, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液。滴加 2 M 氢氧化钠溶液至反应液 pH 为 2, 用二氯甲烷萃取(50 mL), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式-外向)-N-[1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊并[c]吡咯-5-基]羧酸苄酯 **5h**(635 mg, 淡黄色油状
35 液体), 产率: 45.0%。
MS m/z (ESI): 261.2 [M+1]

第八步

(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]羧酸苄酯

冰浴下, 将(顺式-外向)-*N*-[1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-八氢环戊并[*c*]吡咯-5-基]羧酸苄酯
5h(635 mg, 2.40 mmol)溶解于 20 mL 乙腈和水(V/V = 9: 1) 混合溶剂中, 加入 37%
 5 甲醛溶液(110 mg, 3.66 mmol), 搅拌 10 分钟, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.52 g,
 7.20 mmol), 搅拌反应 2 小时, 减压浓缩反应液, 加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液和
 100 mL 二氯甲烷, 分液, 有机层用洗涤饱和氯化钠溶液(50 mL×3), 无水硫酸镁干
 燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-
 外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]羧酸苄酯 **5j**(559 mg,
 10 黄色油状液体), 产率: 85%。

第九步

(顺式-外向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺

将(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]羧酸苄酯
5j(550 mg, 2 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(55 mg, 10%)的钨/碳, 置换氢气 3
 15 次, 搅拌反应 1 小时。减压浓缩反应液, 得到标题产物(顺式-外向)-2-甲基-
 3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺 **5k**(246 mg, 无色油状液体), 产率: 87.9
 %。

MS *m/z* (ESI): 141.2 [M+1]

第十步

(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊
 基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

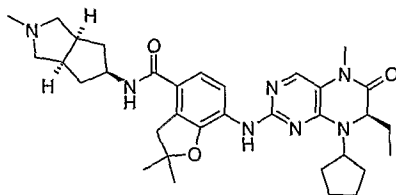
将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并
 呋喃-4-甲酸 **1q**(187 mg, 0.43 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸
 酯(138 mg, 0.43 mmol)溶解于 40 mL 无水二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺(0.2 mL,
 25 0.95 mmol), 搅拌澄清后, 加入 5 mL (顺式-外向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环
 戊并[*c*]吡咯-5-胺 **5k**(60 mg, 0.43 mmol)的二氯甲烷溶液, 搅拌反应 2 小时。加入 30
 mL 二氯甲烷, 依次用稀氨水溶液(20 mL), 水(20 mL)和饱和氯化钠溶液洗涤(20
 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物,
 得到标题产物(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-
 30 基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋
 喃-4-甲酰胺 **5**(170 mg, 白色固体), 产率: 71.0%。

MS *m/z* (ESI): 560.4 [M+1]

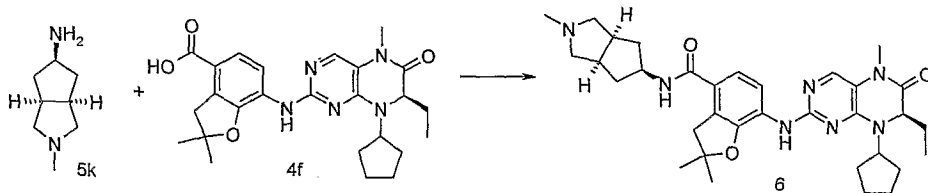
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12~6.99 (m, 2H), 4.66 (t,
 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.58~4.35 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.32 (s, 3H),
 35 3.10~2.80 (m, 2H), 2.80~2.70 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.40~2.25 (m, 2H), 2.24~2.06 (m,
 3H), 2.05~1.92 (m, 2H), 1.91~1.74 (m, 4H), 1.73~1.59(m, 6H), 0.88 (t, 3H)

实施例 6

(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺



5



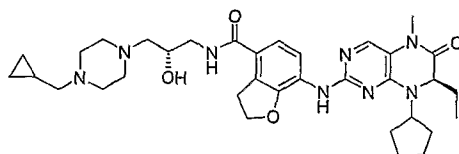
将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺 **4f** (163 mg, 0.35 mmol) 溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入(顺式-外向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺 **5k** (59 mg, 0.42 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (112 mg, 0.35 mmol) 和二异丙基乙胺 (135 mg, 1.05 mmol), 搅拌反应 1.5 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (10 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺 **6** (40 mg, 白色固体), 产率: 19.5%。

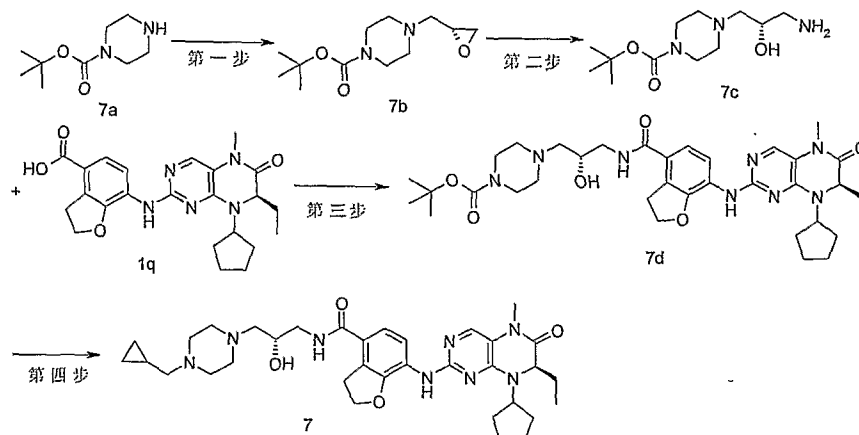
MS *m/z* (ESI): 588.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.26~7.16 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.59~4.41 (m, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.47~2.35 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06~1.94 (m, 2H), 1.89~1.63 (m, 8H), 1.51 (s, 6H), 0.88 (t, 3H)

实施例 7

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺





第一步

4-[(2R)-环氧乙烷基-2-基]甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7a** (3.72 g, 20 mmol) 溶解于 40 mL 乙醇中，加入 (R)-2-氯甲基-环氧乙烷 (1.85 g, 20 mmol)，搅拌反应 5 小时。减压浓缩反应液，用硅胶柱层析法纯化所得残余物，得到标题产物 4-[(2R)-环氧乙烷基-2-基]甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7b** (3.55 g, 无色油状物)，产率: 74.0%。

MS m/z (ESI): 243.2 [M+1]

第二步

4-[(2S)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 4-[(2R)-环氧乙烷基-2-基]甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7b** (3.55 g, 14.70 mmol) 溶解于 40 mL 乙醇中，加入 40 mL 氨水，搅拌反应 12 小时后，升温至 50℃，搅拌反应 1 小时。减压浓缩反应液，得到粗品标题产物 4-[(2S)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7c** (3.40 g, 淡黄色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

4-[(2S)-3-[[7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-吡啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]氨基]-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 4-[(2S)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7c** (355 mg, 1.37 mmol)，7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-吡啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]氨基]-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7d** (300 mg, 白色固体)，产率: 32.3%。

MS m/z (ESI): 679.6 [M+1]

第四步

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2S)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

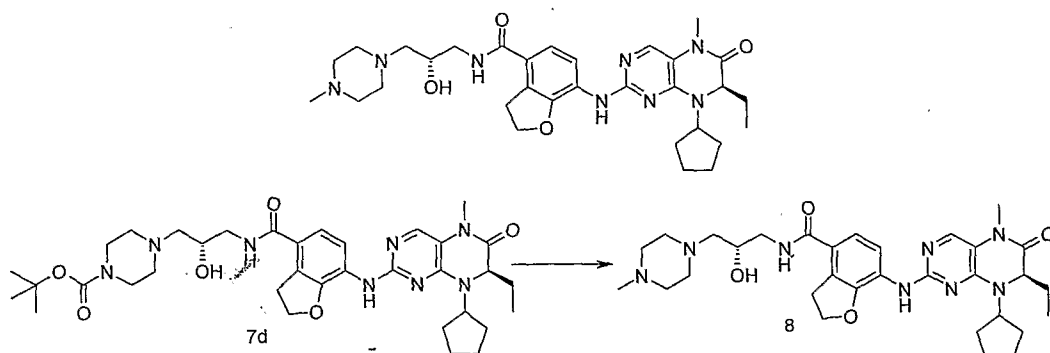
将 4-[(2S)-3-[[7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]氨基]-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7d** (300 mg, 0.44 mmol) 溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 通入氯化氢气体, 搅拌反应 0.5 小时。减压浓缩反应液, 所得残余物溶于 41 mL 乙腈, 加入 183 mL 三乙胺, 碳酸氢钠 (148 mg, 1.76 mmol) 和溴甲基-环丙烷 (130 mg, 0.97 mmol), 搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2S)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **7** (200 mg, 白色固体), 产率: 72.0%。

MS m/z (ESI): 633.6 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.67 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.15~4.08 (m, 1H), 3.74~3.66 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.52~3.41 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.41~3.01 (m, 6H), 2.85~2.52 (m, 4H), 2.17~2.07 (m, 1H), 2.01~1.92 (m, 1H), 1.88~1.76 (m, 4H), 1.74~1.64 (m, 4H), 1.38 (t, 1H), 1.26 (t, 1H), 1.18 (s, 1H), 0.87 (t, 3H), 0.71 (d, 2H), 0.40~0.31 (m, 2H)

实施例 8

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



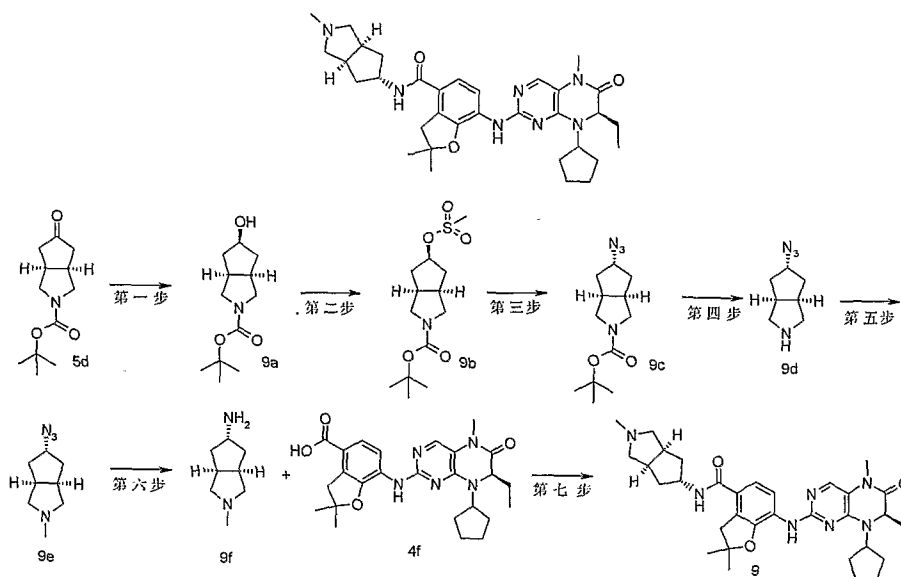
将 4-[(2S)-3-[[7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基]氨基]-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7d** (580 mg, 0.85 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 4 M 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应 0.5 小时。减压浓缩反应液, 所得残余物溶于 40 mL 乙腈, 加入碳酸氢钠 (285 mg, 3.40 mmol) 和对甲苯磺酸甲酯 (316 mg, 1.70 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL $\times$ 3), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2S)-2-羟基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **8** (150 mg, 白色固体), 产率: 30.0%。

MS m/z (ESI): 593.5 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.66~6.54 (m, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.53~4.41 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.02~3.90 (m, 1H), 3.75~3.65 (m, 1H), 3.61~3.55 (m, 2H), 3.45~3.36 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.90~2.76 (m, 2H), 2.70~2.45 (m, 7H), 2.38 (s, 3H), 2.20~2.08 (m, 2H), 2.04~1.92 (m, 2H), 1.90~1.79 (m, 4H), 1.77~1.63 (m, 4H), 0.88 (t, 3H)

实施例 9

(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

(顺式-外向)-5-羟基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯

将(顺式)-5-氧代-1,3,3*a*,4,6,6*a*-六氢-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **5d** (1.80 g, 8 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, 加入硼氢化钠 (0.60 g, 16 mmol), 搅拌反应 12 小时, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-外向)-5-羟基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **9a** (1.64 g, 黄色粘稠液体), 产率: 90.0%。

MS m/z (ESI): 228.1 [M+1]

第二步

(顺式-外向)-5-甲磺酰基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯

冰浴下, 将(顺式-外向)-5-羟基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **9a** (1.64 g, 7.20 mmol) 溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入甲磺酰氯 (0.9 mL, 11 mmol) 和三乙胺 (2 mL, 14.40 mmol), 搅拌反应 2 小时, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到

标题产物(顺式-外向)-5-甲磺酰基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **9b**(1.76 g, 黄色液体), 产率: 80.0%。

MS *m/z* (ESI): 305.9 [M+1]

第三步

5 (顺式-内向)-5-叠氮基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯

将(顺式-外向)-5-甲磺酰基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **9b**(1.76 g, 5.76 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入叠氮化钠(0.94 g, 14.40 mmol), 升温至 70~80℃, 搅拌反应 4 小时, 加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-5-叠氮基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **9c**(1.15 g, 白色固体), 产率: 79.0%。

MS *m/z* (ESI): 253.0 [M+1]

第四步

15 (顺式-内向)-5-叠氮基-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-八氢-环戊并[*c*]吡咯盐酸盐

将(顺式-内向)-5-叠氮基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 **9c**(0.62 g, 2.44 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 10 mL 4 M[1,4]二噁烷的盐酸溶液, 搅拌反应 0.5 小时, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(顺式-内向)-5-叠氮基-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-八氢-环戊并[*c*]吡咯盐酸盐 **9d**(0.47 g, 白色固体), 产率: 100%。

20 MS *m/z* (ESI): 153.1 [M+1]

第五步

(顺式-内向)-5-叠氮基-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯

将(顺式-内向)-5-叠氮基-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-八氢-环戊并[*c*]吡咯盐酸盐 **9d**(0.45 g, 2.38 mmol)溶解于 10 mL 乙腈和水(V:V = 9:1)混合溶剂中, 冷却至 0℃, 加入甲醛(0.4 mL, 4.76 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.51 g, 7.14 mmol), 搅拌反应 2 小时, 滴加饱和碳酸钠溶液至反应液 pH 为 10, 搅拌 10 分钟, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-5-叠氮基-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯 **9e**(0.28 g, 淡黄色液体), 产率: 71.0%。

30 MS *m/z* (ESI): 167.1 [M+1]

第六步

(顺式-内向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺

将(顺式-内向)-5-叠氮基-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯 **9e**(150 mg, 0.90 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(30 mg, 10%)钯/碳, 氢气置换 2 次, 搅拌反应 2 小时, 过滤, 滤饼用 10 mL 甲醇洗涤, 合并滤液, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式-内向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺 **9f**(0.08 g, 淡黄色液体), 产率: 63.0%。

MS m/z (ESI): 141.4 [M+1]

第七步

(顺式-内向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺

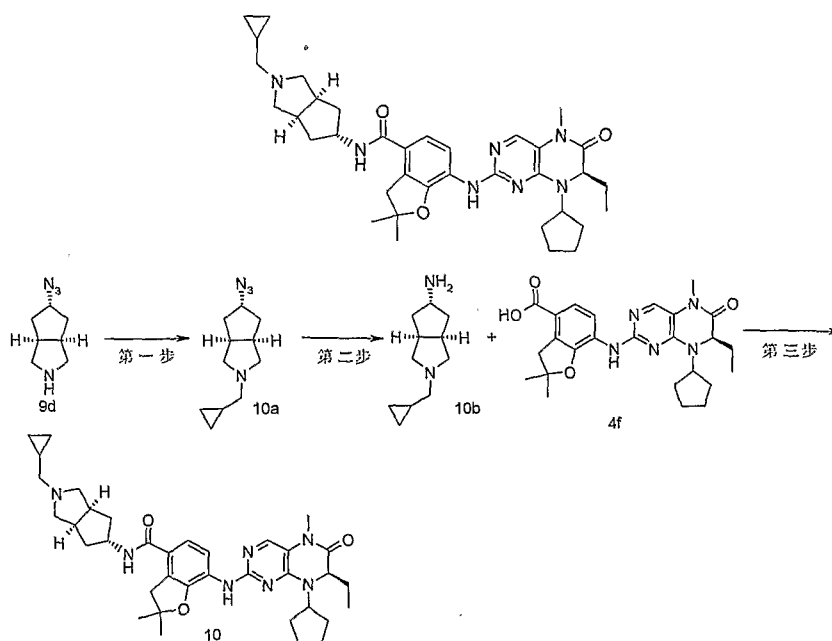
5 将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酸 **4f** (163 mg, 0.35 mmol) 溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入(顺式-内向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺 **9f** (59 mg, 0.35 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (112 mg, 0.35 mmol) 和二异丙基乙胺 (135 mg, 1.05 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺 **9** (141 mg, 白色固体), 产率: 68.8%。

MS m/z (ESI): 588.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09~6.95 (m, 2H), 5.86 (d, 1H), 4.62~4.45 (m, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.86~2.68 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.26~2.08 (m, 4H), 2.01 (d, 1H), 1.93 (dd, 2H), 1.88~1.60 (m, 9H), 1.51 (s, 6H), 0.88 (t, 3H)

实施例 10

N-[(顺式-内向)-2-(环丙基甲基)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

(顺式-内向)-5-叠氮基-2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯

将(顺式-内向)-5-叠氮基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢-环戊并[c]吡咯盐酸盐 **9d**(693 mg, 3.67 mmol)溶解于 25 mL 乙腈中, 加入碳酸钾(1.50 g, 11 mmol), 滴加入溴代甲基环丙烷(644 mg, 4.77 mmol), 加热回流反应 2 小时, 减压浓缩反应液, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-5-叠氮基-2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯 **10a**(0.54 g, 淡黄色固体), 产率: 70.9%。

10

第二步

(顺式-内向)-2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基-胺

将(顺式-内向)-5-叠氮基-2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯 **10a**(517 mg, 2.51 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(60 mg, 10%)钯/碳, 氢气置换 3 次, 搅拌反应 1.5 小时, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 合并滤液, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式-内向)-2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基-胺 **10b**(0.43 g, 黄色液体), 产率: 95.6%。

15

MS m/z (ESI): 181.2 [M+1]

第三步

(顺式-内向)-N-[2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-

基]-7-[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸 **4f**(163 mg, 0.35 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入(顺式-内向)-2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基-胺 **10b**(63 mg, 0.35 mmol), *O*-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(112 mg, 0.35 mmol)和二异丙基乙胺(135 mg, 1.05 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-N-[2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基]-7-[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺 **10**(153 mg, 白色固体), 产率: 69.5%。

25

30

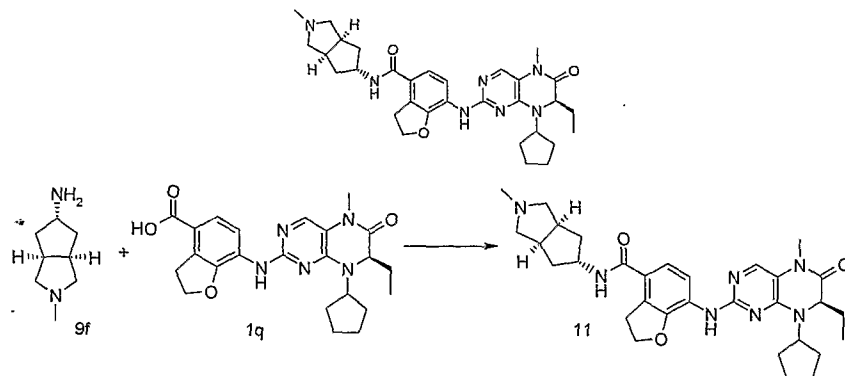
MS m/z (ESI): 628.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.08~6.95 (m, 2H), 5.96 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.66~4.43 (m, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.55~3.36 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.01 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (dd, 3H), 1.90~1.60 (m, 9H), 1.51 (s, 6H), 1.15~1.05 (m, 1H), 0.88 (t, 3H), 0.63 (d, 2H), 0.26 (d, 2H)

35

实施例 11

(顺式-内向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



5

将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q** (187 mg, 0.43 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (138 mg, 0.43 mmol) 溶解于 20 mL 无水二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺 (0.2 mL, 0.95 mmol), 搅拌澄清后加入 (顺式-内向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺 **9f** (60 mg, 0.43 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 再加入 10 mL 二氯甲烷, 有机相依次用饱和碳酸钠溶液 (50 mL×2), 水 (50 mL) 和饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 (顺式-内向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **11** (160 mg, 白色固体), 产率: 67.0%。

15

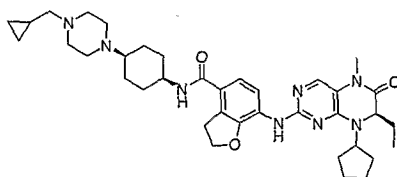
MS *m/z* (ESI): 560.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.10~6.94 (m, 2H), 5.88 (d, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.90~2.67 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25~2.19 (m, 2H), 2.18~2.05 (m, 2H), 2.05~1.89 (m, 3H), 1.89~1.60 (m, 9H), 0.88 (t, 3H)

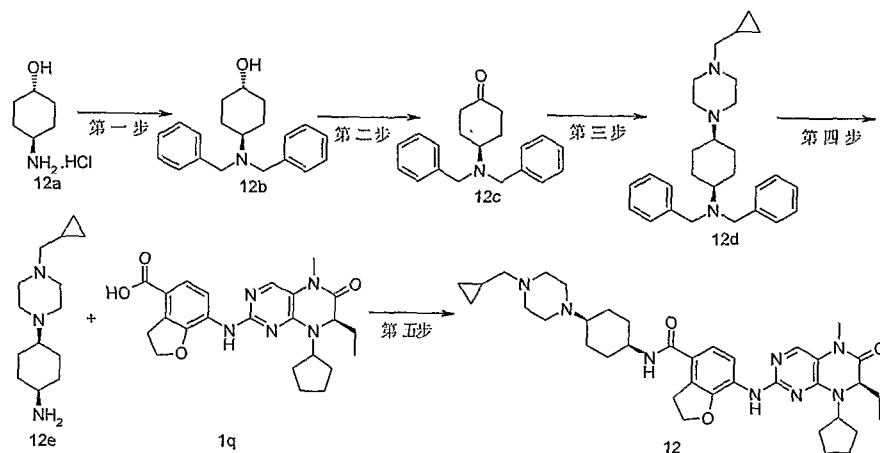
20

实施例 12

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己烷]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



25



第一步

(反式)-4-二苄基氨基-环己醇

室温下, 将(反式)-4-氨基-环己醇盐酸盐 **12a** (3.08 g, 20.31 mmol) 溶解于 100 mL 乙腈中, 加入碳酸钾 (14.04 g, 101.57 mmol) 和溴化苄 (7.02 g, 41.03 mmol), 搅拌反应 12 小时。过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (20 mL×3), 减压浓缩滤液, 用洗涤滤饼的二氯甲烷溶液溶解残余物, 依次用饱和氯化铵溶液 (50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(反式)-4-二苄基氨基-环己醇 **12b** (5.93 g, 白色固体), 产率: 98.8%。

MS m/z (ESI): 296.3 [M+1]

第二步

(R)-4-二苄基氨基-环己酮

冰盐浴下, 将(反式)-4-二苄基氨基-环己醇 **12b** (5.93 g, 20 mmol) 溶解于 120 mL 丙酮中, 加入 2.5 mol/L 三氧化铬的硫酸溶液 (24 mL, 60 mmol), 搅拌反应 5 分钟后, 升至室温, 搅拌反应 30 分钟。加入 400 mL 二氯甲烷溶液, 滴加饱和碳酸钾溶液至反应液 pH 为 8, 过滤, 分液, 减压浓缩有机层; 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(R)-4-二苄基氨基-环己酮 **12c** (3.09 g, 白色油状物), 产率: 70.0%。MS m/z (ESI): 294.3 [M+1]

第三步

(顺式)-N,N-二苄基-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基胺

将环丙基甲基-哌嗪二盐酸盐 (5.16 g, 24.20 mmol) 溶解于 280 mL 乙腈中, 加入固体醋酸钠至反应液 pH 为 6~7, 依次再加入(R)-4-二苄基氨基-环己酮 **12c** (6.48 g, 22 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (11.66 g, 55 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 100 mL 水, 加入固体碳酸钠至反应液 pH 为 8, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (250 mL×2), 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (100 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式)-N,N-二苄基-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基胺 **12d** (3.13 g, 白色固体), 产率: 34.1%。

MS m/z (ESI): 418.4 [M+1]

第四步

(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺

将(顺式)-*N,N*-二苄基-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基胺 **12d**(2.44 g, 5.83 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷和甲醇(V/V = 1:2)混合溶剂中, 加入(1.22 g, 10%)钨/碳和 0.1 mL 醋酸, 置换氢气 3 次, 在 3 大气压氢气氛下反应 12 小时。加入 4 g 碱性氧化铝(200-300 目), 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **12e**(2.38 g, 无色固体), 产率: 98.0%。

第五步

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己烷]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

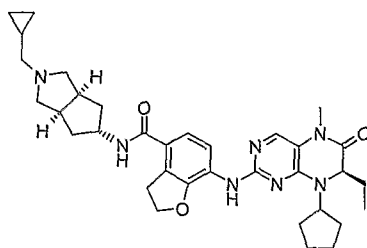
将(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **12e**(139 mg, 0.40 mmol), 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(175 mg, 0.40 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(128 mg, 0.40 mmol)和二异丙基乙胺(258 mg, 2.08 mmol)溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。依次加入 50 mL 水和 10 mL 氨水, 搅拌 0.5 小时, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己烷]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **12**(160 mg, 白色固体), 产率: 61.0%。

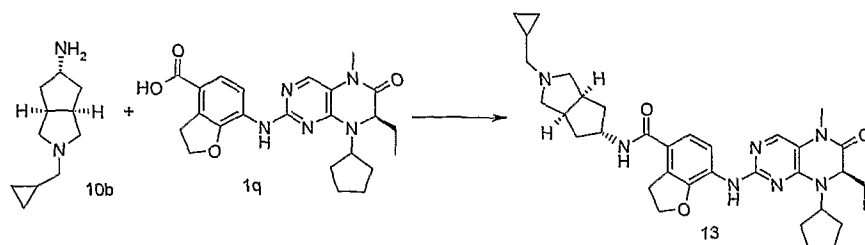
MS m/z (ESI): 657.6 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.18~6.08 (m, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.52~4.48 (m, 1H), 4.28~4.19 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15~2.64 (m, 8H), 2.63~2.45 (m, 4H), 2.16~2.08 (m, 1H), 2.08~1.92 (m, 3H), 1.92~1.75 (m, 6H), 1.75~1.60 (m, 8H), 1.07~0.92 (m, 1H), 0.88 (t, 3H), 0.61~0.50 (m, 2H), 0.23~0.15 (m, 2H)

实施例 13

(顺式-内向)-*N*-[2-(环丙基甲基)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺





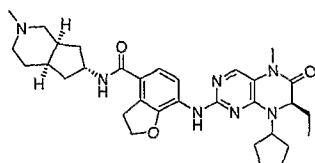
将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q** (187 mg, 0.43 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (138 mg, 0.43 mmol) 溶解于 20 mL 无水二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺 (0.2 mL, 0.95 mmol), 搅拌澄清后加入 (顺式-内向)-2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基-胺 **10b** (77 mg, 0.43 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 再加入 20 mL 二氯甲烷, 分液, 有机相依次用饱和碳酸钠溶液 (20 mL×2), 水 (30 mL) 和饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 (顺式-内向)-*N*-[2-(环丙基甲基)-3,3a,4,5,6,6a-六氢-1H-环戊并[c]吡咯-5-基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **13** (210 mg, 白色固体), 产率: 81.0%。

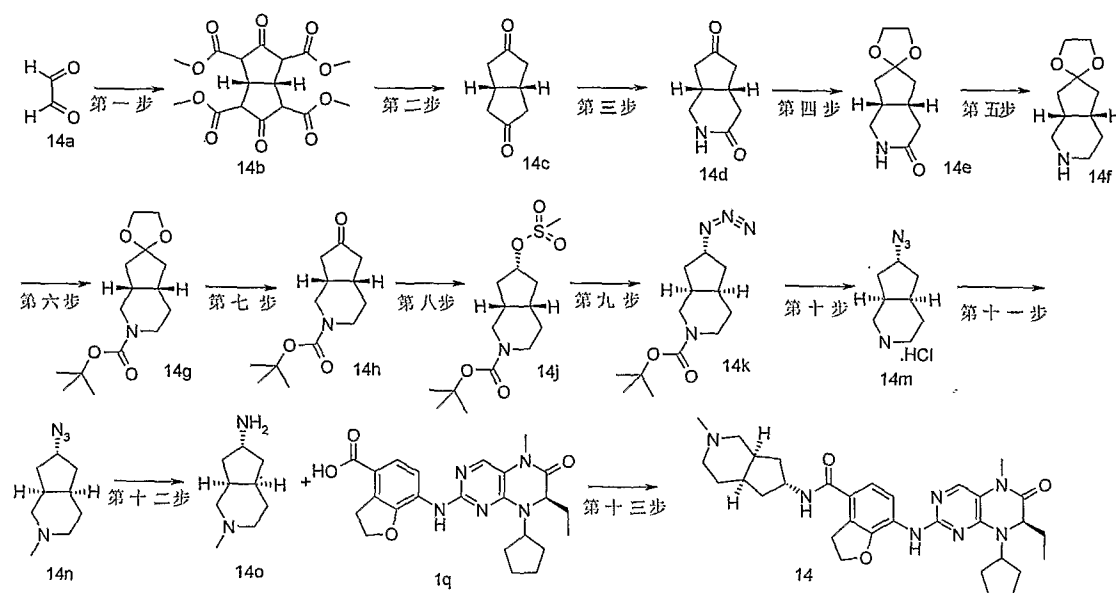
MS *m/z* (ESI): 600.5 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.10~6.92 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (dd, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.31 (d, 2H), 2.23~2.06 (m, 3H), 2.06~1.91 (m, 3H), 1.91~1.77 (m, 4H), 1.77~1.52 (m, 6H), 1.39~1.15 (m, 1H), 0.88 (t, 3H), 0.58~0.36 (m, 2H), 0.20~0.08 (m, 2H)

实施例 14

(顺式-内向)-*N*-[2-甲基-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-苯甲酰胺





第一步

(顺式)-双环[3.3.0]辛烷-3,7-二羰基-2,4,6,8-四羧酸四甲酯

冰浴下, 将氢氧化钠(6.40 g, 0.16 mol)溶解于 115 mL 甲醇中, 搅拌下滴加入
 5 1,3-丙酮二羧酸二甲酯(22.6 mL, 0.16 mol), 加热回流至盐全部溶解, 在 65℃下快速滴加乙二醛 **14a**(12.85 g, 0.09 mol), 冷却至室温, 搅拌反应 12 小时, 过滤, 用 50 mL 甲醇洗涤滤饼, 将滤饼溶解于 180 mL 二氯甲烷和水(V/V = 5:4)混合溶剂中, 降至 0℃, 滴加 1 M 盐酸至反应液 pH 为 6, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得
 10 到标题产物(顺式)-双环[3.3.0]辛烷-3,7-二羰基-2,4,6,8-四羧酸四甲酯 **14b**(20 g, 白色固体), 产率: 61.0%。

MS m/z (ESI): 371.3 [M+1]

第二步

(顺式)-双环[3.3.0]辛烷-3,7-二酮

15 将(顺式)-双环[3.3.0]辛烷-3,7-二羰基-2,4,6,8-四羧酸四甲酯 **14b**(6.75 g, 0.02 mol)溶解于 3.3 mL 醋酸中, 加入 30 mL 1 M 盐酸, 加热回流反应 3.5 小时, 冷却至室温, 反应液用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 加入 100 mL 二氯甲烷, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7, 分液, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式)-双环[3.3.0]辛烷-3,7-二酮 **14c**(2 g, 白色固体), 产率: 80.0%。

第三步

(顺式)-2,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-3,6-二酮

冰浴下, 将(顺式)-双环[3.3.0]辛烷-3,7-二酮 **14c**(1.80 g, 13 mmol)溶解于 25 mL 浓盐酸中, 分批加入叠氮化钠(1.10 g, 16.90 mmol), 升至室温, 搅拌反应 12 小时,
 25 滴加 20% 氢氧化钠溶液至反应液 pH 为 10~11, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液,

得到标题产物(顺式)-2,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-3,6-二酮 **14d**(3 g, 白色固体), 产率: 100.0%。

MS m/z (ESI): 154.1 [M+1]

第四步

5 (顺式)-螺[1,3-二氧戊烷-2,6'-2,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-3'-酮

将(顺式)-2,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-3,6-二酮 **14d**(1.20 g, 7.80 mmol), 乙二醇(1.34 g, 21.50 mmol)和对甲苯磺酸(24 mg, 0.13 mmol)溶解于 60 mL 甲苯中, 加热回流搅拌反应 8 小时, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7 左右, 用二氯甲烷萃取(50 mL), 再用二氯甲烷萃取(50 mL×3)水相, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式)-螺[1,3-二氧戊烷-2,6'-2,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-3'-酮 **14e**(1.10 g, 白色固体), 产率: 70.0%。

MS m/z (ESI): 198.1 [M+1]

第五步

15 (顺式)-螺[1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6,2'-[1,3]二氧戊烷]

冰水浴下, 将氢化铝锂(47 mg, 1.27 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入 10 mL (4'aR,7'aR)-螺[1,3-二氧戊烷-2,6'-2,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-3'-酮 **14e**(120 mg, 0.60 mmol)的四氢呋喃溶液, 搅拌反应 1 小时, 分批加入 1 μL 水, 1 μL 15%的氢氧化钠溶液, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(顺式)-螺[1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6,2'-[1,3]二氧戊烷]**14f**(150 mg, 黄色油状液体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 184.2 [M+1]

第六步

25 (顺式)-螺[1,3-二氧戊烷-2,6'-3,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶]-2'-羧酸叔丁酯

冰水浴下, 将(顺式)-螺[1,2,3,4,4a,5,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6,2'-[1,3]二氧戊烷]**14f**(100 mg, 0.54 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(109 mg, 1.08 mmol)和二碳酸二叔丁酯(130 mg, 0.60 mmol), 搅拌反应 2 小时, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式)-螺[1,3-二氧戊烷-2,6'-3,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶]-2'-羧酸叔丁酯 **14g**(100 mg, 无色油状液体), 产率: 66.0%。

第七步

(顺式)-6-氧-3,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯

35 将(顺式)-螺[1,3-二氧戊烷-2,6'-3,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶]-2'-羧酸叔丁酯 **14g**(620 mg, 2.20 mmol)溶解于 50 mL 丙酮中, 加入对甲苯磺酸(200 mg, 1.10

mmol), 加热回流反应 30 分钟, 冷却至室温, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式)-6-氧-3,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **14h**(450 mg, 无色油状液体), 产率: 85.0%。

第八步

(顺式-外向)-6-甲磺酰基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯

将(顺式)-6-氧-3,4,4a,5,7,7a-六氢-1H-环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **14h**(22 mg, 0.10 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入硼氢化钠(10 mg, 0.14 mmol), 搅拌反应 12 小时, 减压浓缩反应液, 加入 20 mL 二氯甲烷, 再加入三乙胺(40 μL, 0.29 mmol)和甲磺酰氯(20 μL, 0.14 mmol), 搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-外向)-6-甲磺酰基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **14j**(28 mg, 无色油状液体), 产率: 98.0%。

第九步

(顺式-内向)-6-叠氮基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯

将(顺式-外向)-6-甲磺酰基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **14j**(32 mg, 0.10 mmol)溶解于 10 mL N,N'-二甲基甲酰胺中, 缓慢加入叠氮化钠(20 mg, 0.25 mmol), 升温至 70~80°C, 搅拌反应 3.5 小时, 滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-6-叠氮基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **14k**(40 mg, 无色油状液体), 产率: 100.0%。

第十步

(顺式-内向)-6-叠氮基-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊烷[c]吡啶盐酸盐

将(顺式-内向)-6-叠氮基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **14k**(1.15 g, 4.32 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 10 mL 4 M 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物(顺式-内向)-6-叠氮基-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊烷[c]吡啶盐酸盐 **14m**(880 mg, 无色油状液体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 167.2 [M+1]

第十一步

(顺式-内向)-6-叠氮基-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶

冰浴下, 将(顺式-内向)-6-叠氮基-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊烷[c]吡啶盐酸盐 **14m**(880 mg, 4.32 mmol)溶解于 20 mL 乙腈和水(V/V = 1:1)混合溶剂中, 依次加

入甲醛(0.7 mL, 8.64 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.70 g, 12.96 mmol), 搅拌反应 2 小时, 加入 10 mL 1 M 盐酸, 滴加 15 mL 5% 氢氧化钠溶液至反应液 pH 为 9, 搅拌 10 分钟, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-6-叠氮基-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶 **14n**(650 mg, 无色油状物), 产率: 84.0%。

MS m/z (ESI): 181.1 [M+1]

第十二步

(顺式-内向)-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-胺

10 将(顺式-内向)-6-叠氮基-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶 **14n**(650 mg, 3.60 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(70 mg, 10%)钯/碳, 置换氢气三次, 搅拌反应 2 小时, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式-内向)-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-胺 **14o**(505 mg, 淡黄色油状液体), 产率: 91.0%。

15 MS m/z (ESI): 155.2 [M+1]

第十三步

N-[(顺式-内向)-2-甲基-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-苯甲酰胺

20 将 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(187 mg, 0.43 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(138 mg, 0.43 mmol)溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.2 mL, 0.95 mmol), (顺式-内向)-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-胺 **14o**(66 mg, 0.43 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液和 30 mL 二氯甲烷, 分液, 有机相依次用碳酸钠溶液(50 mL×2), 水(50 mL)和饱和氯化钠溶液
25 洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(顺式-内向)-2-甲基-1,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-苯甲酰胺 **14**(120 mg, 白色固体), 产率: 48.0%。

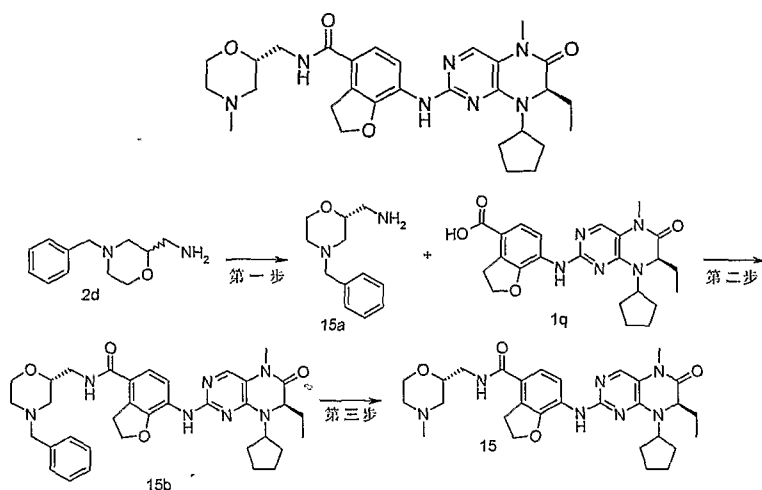
MS m/z (ESI): 574.3 [M+1]

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.10~6.94 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 4.67 (t, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.70~2.45 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.36~2.07 (m, 5H), 2.06~1.92 (m, 2H), 1.90~1.60 (m, 11H), 0.88 (t, 3H)

35

实施例 15

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-[(2*R*)-4-甲基吗啉-2-基]甲基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

[(2*R*)-4-苄基吗啉-2-基]-甲基胺

- 5 将(4-苄基吗啉-2-基)甲胺 **2d**(1.35 g, 6.50 mmol)溶解于 30 mL 乙醇中, 加入 L-(-)-二苯甲酰酒石酸(2.34 g, 6.50 mmol), 加热回流 10 分钟, 降至室温, 静置 16 小时, 晶体析出后过滤。抽干滤饼, 加入 10 mL 水溶解, 用 1 M 氢氧化钠水溶液至反应液 pH 为 9, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并的有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物[(2*R*)-4-苄基吗啉-2-基]-甲基胺 **15a**(0.28 g, 淡黄色油状液体), 产率: 28.0%。

MS *m/z* (ESI): 207.2 [M+1]

第二步

N-[[[(2*R*)-4-苄基吗啉-2-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

- 15 将 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(276 mg, 0.63 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸盐(202 mg, 0.63 mmol)溶解于 20 mL 无水二氯甲烷中, 搅拌下依次加入二异丙基乙胺(0.2 mL, 1.4 mmol), [(2*R*)-4-苄基吗啉-2-基]-甲基胺 **15a**(130 mg, 0.63 mmol), 搅拌反应 3 小时。依次加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 10 mL 二氯甲烷, 分液, 有机相依次用碳酸钠溶液(50 mL×2), 水(50 mL)和饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[[[(2*R*)-4-苄基吗啉-2-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **15b**(370 mg, 白色固体), 产率: 94.0%。

25 MS *m/z* (ESI): 626.5 [M+1]

第三步

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-[[[(2*R*)-4-甲基吗啉-2-基]甲基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 *N*-[[[(2*R*)-4-苄基吗啉-2-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代

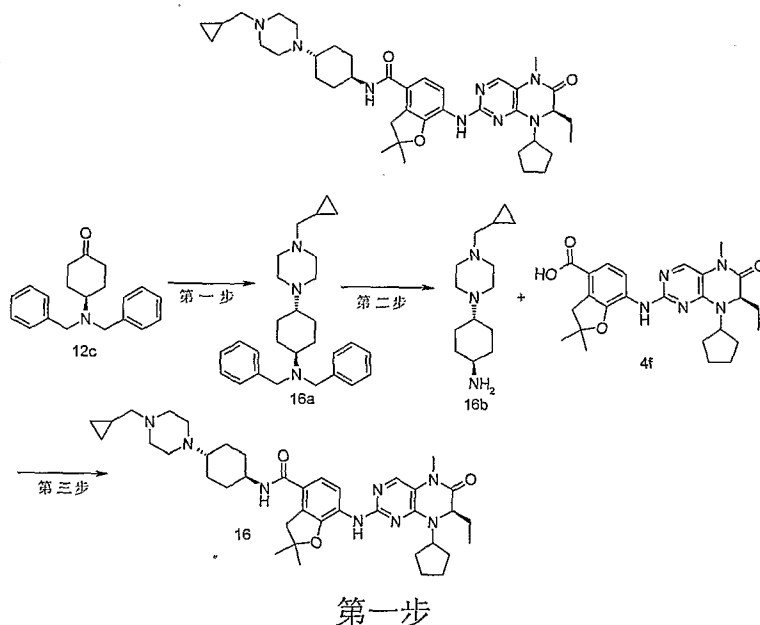
-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **15b**(370 mg, 0.59 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 用 H-Cube 做氢化反应(催化剂柱子: 10% 钨/碳; 氢气压: 10 大气压; 温度: 40℃)反应 8 小时后, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-[[*(2R)*-4-甲基吗啉-2-基]甲基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **15**(60 mg, 白色固体), 产率: 18.5%。

MS *m/z* (ESI): 550.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.11~7.02 (m, 2H), 4.66 (t, 2H), 4.62~4.53 (m, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.24~2.06 (m, 3H), 2.06~1.94 (m, 1H), 1.89~1.75 (m, 4H), 1.72~1.62 (m, 5H), 0.88 (t, 3H)

实施例 16

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-*N*-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺



(反式)-*N,N*-二苄基-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基胺

将环丙基甲基-哌嗪二盐酸盐(5.16 g, 24.20 mmol)溶解于 280 mL 乙腈中, 加入 5 g 醋酸钠固体至反应液 pH 为 6~7, 依次再加入(*R*)-4-二苄基氨基-环己酮 **12c** (6.48 g, 22 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(11.66 g, 55 mmol), 搅拌反应 12 小时。依次加入 100 mL 水和碳酸钠固体至反应液 pH 为 8, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(250 mL×2), 合并有机相, 依次用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(反式)-*N,N*-二苄基-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基胺 **16a**(1.14 g, 白色固体), 产率: 15.4%。

MS *m/z* (ESI): 418.4 [M+1]

第二步

(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺

将(反式)-*N,N*-二苄基-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基胺 **16a**(1.41 g, 3.38 mmol)溶解于 15 mL 甲醇中, 加入(706 mg, 10%)钨/碳和 0.1 mL 醋酸, 置换氢气 3 次, 在 3 大气压的氢气氛下反应 12 小时。加入 3 g 碱性氧化铝(200-300 目), 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **16b**(900 mg, 无色固体), 产率: 100%。

MS *m/z* (ESI): 238.2 [M+1]

第三步

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺

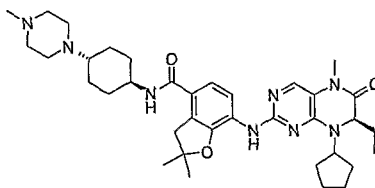
将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酸 **4f** (150 mg, 0.32 mmol), (反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基胺 **16b**(76 mg, 0.32 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(103 mg, 0.32 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺(103 mg, 0.80 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 饱和氯化铵溶液, 分液, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用制备板分离纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺 **16**(130 mg, 白色固体), 产率: 59.0%。

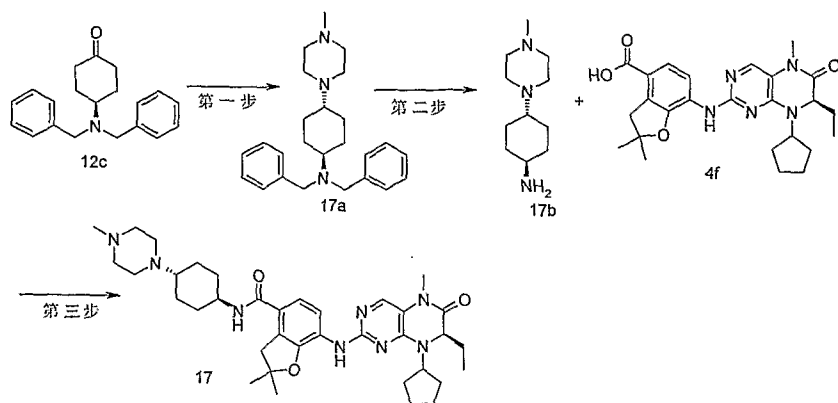
MS *m/z* (ESI): 685.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.23~7.00 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.00~3.81 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (s, 5H), 2.80~2.55 (m, 3H), 2.30~2.11 (m, 5H), 2.07~1.97 (m, 2H), 1.93~1.66 (m, 8H), 1.54 (s, 6H), 1.48 (s, 1H), 1.44~1.21 (m, 5H), 1.21~1.05 (m, 1H), 0.91 (t, 3H), 0.71 (d, 2H), 0.34(d, 2H)

实施例 17

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-四氢-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-*N*-[(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己烷]-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺





第一步

(反式)-*N,N*-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基胺

将(*R*)-4-二苄基氨基-环己酮 **12c** (4.61 g, 15.71 mmol)溶解于 150 mL 二氯甲烷中, 依次加入 1-甲基-哌嗪(1.73 g, 17.28 mmol), 滴加 0.1 mL 醋酸, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(6.66 g, 31.42 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 15 mL 1 M 稀盐酸, 滴加饱和碳酸钠溶液至反应液 pH 为 8, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(反式)-*N,N*-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基胺 **17a**(3.80 g, 白色固体), 产率: 64.0%。

MS *m/z* (ESI): 378.4 [M+1]

第二步

(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己胺

将(反式)-*N,N*-二苄基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基胺 **17a**(3.35 g, 8.90 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(335 mg, 10%)的钨/碳, 置换氢气 3 次, 在 3 大气压的氢气氛下反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 加入 10 mL 1 M 盐酸, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 滴加饱和碳酸钠水溶液至水相 pH 为 11 左右, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品标题产物(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己胺 **17b**(0.82 g, 黄色油状液体), 产率: 46.7%。产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-四氢-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-*N*-[(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己烷]-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺

将粗品(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己胺 **17b**(60 mg, 0.30 mmol), 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酸 **4f**(153 mg, 0.33 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(96 mg, 0.30 mmol)和二异丙基乙胺(96 mg, 0.75 mmol)溶解于 25 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到

标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-四氢-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-*N*-[(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己烷]-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺 **17** (70 mg, 白色固体), 产率: 33.0%。

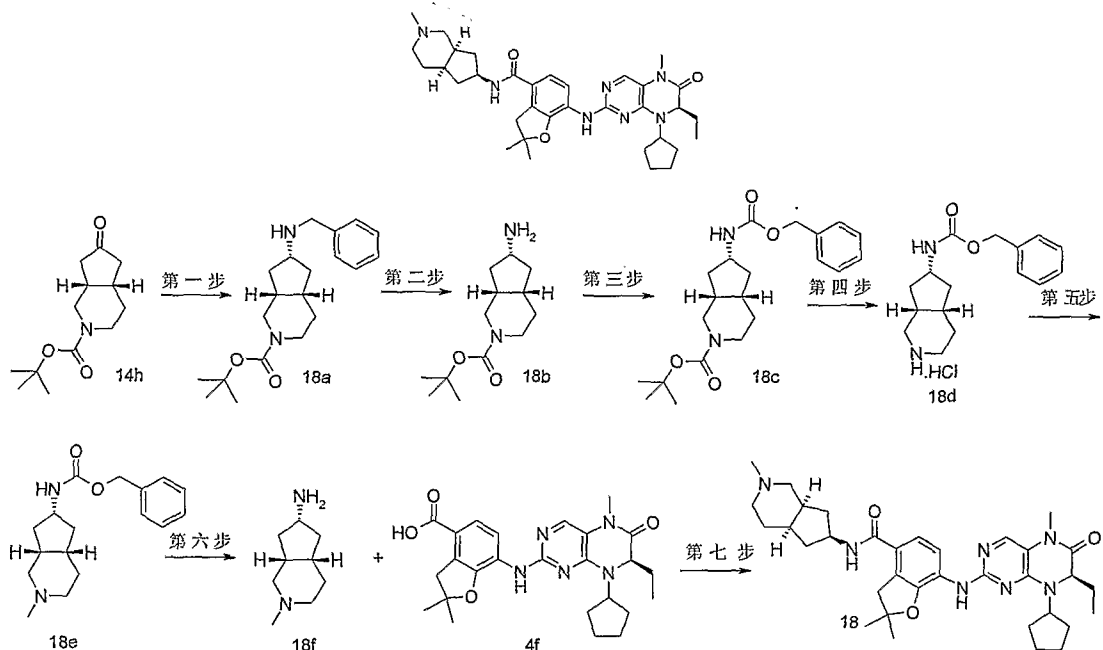
MS *m/z* (ESI): 645.4 [*M*+1]

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.13~7.91 (m, 2H), 6.08 (d, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.75~2.35 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.30~2.10 (m, 2H), 2.09~1.95 (m, 2H), 1.93~1.63 (m, 12H), 1.50 (s, 6H), 0.88 (t, 6H)

10

实施例 18

(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-1,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-八氢环戊烷[*c*]吡啶-6-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-四氢-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺



15

第一步

(顺式-外向)-6-苄氨基-1,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-八氢环戊烷[*c*]吡啶-2-羧酸叔丁酯

- 冰浴下, 将(顺式)-6-氧-3,4,4*a*,5,7,7*a*-六氢-1*H*-环戊烷[*c*]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **14h** (1.10 g, 4.60 mmol) 和苄胺 (492 mg, 4.60 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 加入醋酸 (276 mg, 4.60 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (1.95 g, 9.20 mmol), 升至室温, 搅拌反应 12 小时。滴加饱和碳酸钠溶液至反应液 pH 为 9, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 (顺式-外向)-6-苄氨基-1,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-八氢环戊烷[*c*]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **18a** (1.25 g, 淡黄色油状物), 产率: 83.0%。

20

MS *m/z* (ESI): 331.3 [*M*+1]

第二步

(顺式-外向)-6-氨基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯

将(顺式-外向)-6-苄氨基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **18a**(1.25 g, 3.78 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(125 mg, 10%)钯/碳, 置换氢气 3 次, 搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(顺式-外向)-6-氨基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **18b**(910 mg, 淡黄色油状物), 产率: 100.0%。

MS m/z (ESI): 241.2 [M+1]

第三步

10 (顺式-外向)-6-苄氧基羰基氨基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯
冰浴下, 将(顺式-外向)-6-氨基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **18b**(909 mg, 3.78 mmol)溶解于 25 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(763 mg, 7.56 mmol)和氯甲酸苄酯(707 mg, 4.16 mmol), 升至室温, 搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-外向)-6-苄氧基羰基氨基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **18c**(520 mg, 无色油状物), 产率: 37.0%。

第四步

(顺式-外向)-N-[2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊烷[c]吡啶-6-基]羧酸苄酯盐酸盐

20 将(顺式-外向)-6-苄氧基羰基氨基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-2-羧酸叔丁酯 **18c**(513 mg, 1.37 mmol)溶解于 6 mL 二氯甲烷中, 加入 6 mL 4 M 1,4-二氧六环的氯化氢溶液, 搅拌反应 30 分钟。减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物(顺式-外向)-N-[2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊烷[c]吡啶-6-基]羧酸苄酯盐酸盐 **18d**(430 mg, 白色粘稠液体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

25 MS m/z (ESI): 275.2 [M+1]

第五步

(顺式-外向)-N-[2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]羧酸苄酯

30 冰浴下, 将粗品(顺式-外向)-N-[2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-环戊烷[c]吡啶-6-基]羧酸苄酯盐酸盐 **18d**(425 mg, 1.37 mmol)溶解于 20 mL 乙腈和水(V/V = 1:1)混合溶剂中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(871 mg, 4.11 mmol), 升至室温, 搅拌反应 12 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 9 左右, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 依次用水(20 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(顺式-外向)-N-[2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]羧酸苄酯 **18e**(374 mg, 淡黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

35 MS m/z (ESI): 289.2 [M+1]

第六步

(顺式-外向)-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-胺

将粗品(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]羧酸苄酯 **18e**(374 mg, 1.29 mmol)溶解于 25 mL 甲醇中, 加入(40 mg, 10%)钯/碳, 置换氢气 3 次, 搅拌反应 2 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(顺式-外向)-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-胺 **18f**(198 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 155.2 [M+1]

第七步

10 (顺式-外向)-*N*-[2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺

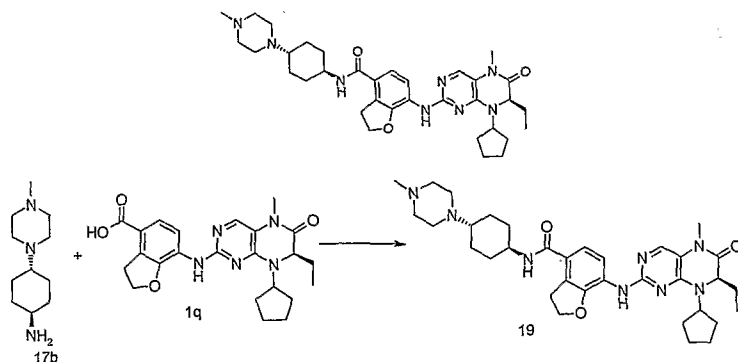
将粗品(顺式-外向)-2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-胺 **18f**(60 mg, 0.39 mmol), (*R*)-7-(8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-喋啶-2-基氨基)-2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **4f**(199 mg, 0.43 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(125 mg, 0.39 mmol)和二异丙基乙胺(125 mg, 0.98 mmol)溶解于 25 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。加入 25 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取(30 mL×3), 依次用水(30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-外向)-*N*-[2-甲基-1,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢环戊烷[c]吡啶-6-基]-7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺 **18**(120 mg, 白色固体), 产率: 50.0%。

MS *m/z* (ESI): 602.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.11~7.03 (m, 2H), 6.12 (d, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.55~4.46 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.57~2.45 (m, 2H), 2.43~2.33 (m, 2H), 2.32~2.28 (m, 4H), 2.25~2.13 (m, 4H), 2.11~1.96 (m, 3H), 1.91~1.62 (m, 8H), 1.53 (s, 6H), 1.51~1.45 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)

实施例 19

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



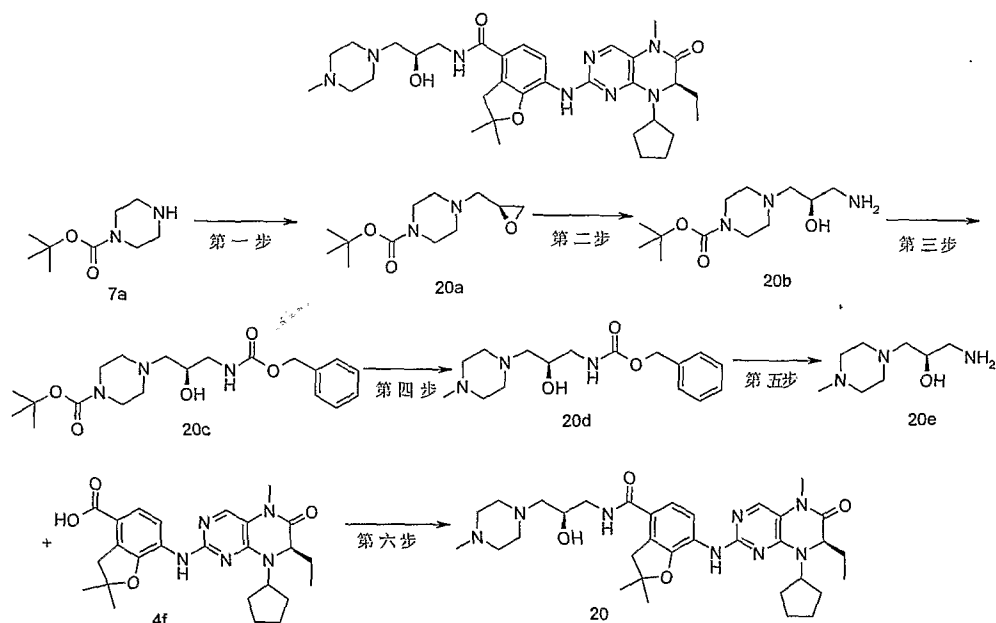
将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q** (200 mg, 0.46 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (147 mg, 0.46 mmol) 溶解于 25 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺 (0.2 mL, 1 mmol) 和 (反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己胺 **17b** (90 mg, 0.46 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 20 mL 饱和碳酸钠溶液, 用二氯甲烷萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 依次用饱和碳酸钠溶液 (30 mL×2), 水 (30 mL) 和饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(反式)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)环己基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **19** (190 mg, 白色固体), 产率: 67.0%。

MS *m/z* (ESI): 617.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 4.21 (dd, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.90~2.55 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.38~2.30 (m, 1H), 2.12 (d, 1H), 2.08~1.94 (m, 2H), 1.94~1.78 (m, 7H), 1.78~1.55 (m, 8H), 0.88 (t, 3H)

实施例 20

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*R*)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

4-[[*(2S)*-环氧乙烷-2-基]甲基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7a** (7.44 g, 40 mmol) 和 (*S*)-2-氯甲基-环氧乙烷 (3.70 g, 40 mmol) 溶解于 60 mL 乙醇中, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[[*(2S)*-环氧乙烷-2-基]甲基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

20a(9.20 g, 白色固体), 产率: 95.0%。

第二步

4-[(2R)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 4-[(2S)-环氧乙烷-2-基]甲基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 20a(9.20 g, 38 mmol)溶解
5 于 60 mL 乙醇中, 加入 50 mL 氨水, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 得到粗
品标题产物 4-[(2R)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 20b(9 g, 白色固体),
产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 260.2 [M+1]

第三步

4-[(2R)-3-苄氧基羰基氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

冰浴下, 将粗品 4-[(2R)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 20b(4.50 g,
17.40 mmol)溶解于 80 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(2.50 g, 19.10
mmol), 滴加入 20 mL 氯甲酸苄酯(2 g, 19.10 mmol)的二氯甲烷溶液, 搅拌反应 12
小时。加入 20 mL 水, 搅拌 10 分钟, 减压浓缩反应液, 再加入 100 mL 水, 乙酸
15 乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁
干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物
4-[(2R)-3-苄氧基羰基氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 20c(1.80 g, 淡黄色油状
物), 产率: 26.0%。

MS m/z (ESI): 394.3 [M+1]

20

第四步

N-[(2R)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙基]氨基甲酸苄酯

将 4-[(2R)-3-苄氧基羰基氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 20c(1.80 g, 4.80
mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应
0.5 小时。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 水和 30 mL 乙腈, 再加入甲醛(288 mg, 9.6
25 mmol), 并滴加 0.1 mL 乙酸, 搅拌 0.5 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.05 g, 14.40
mmol), 搅拌反应 12 小时, 滴加饱和碳酸钠溶液至反应液 pH 为 10, 用乙酸乙酯
萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥,
过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 N-[(2R)-2-
羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙基]氨基甲酸苄酯 20d(830 mg, 黄色油状物), 产率: 56.0
30 %。

MS m/z (ESI): 308.2 [M+1]

第五步

(2R)-1-氨基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-丙醇

将 N-[(2R)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙基]氨基甲酸苄酯 20d(830 mg, 2.70
35 mmol)溶解于 40 mL 甲醇中, 加入(85 mg, 10%)钯/碳, 置换氢气 3 次, 搅拌反应 12
小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(2R)-1-氨基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-

丙醇 **20e**(500 mg, 淡黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 174.2 [M+1]

第六步

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2R)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺

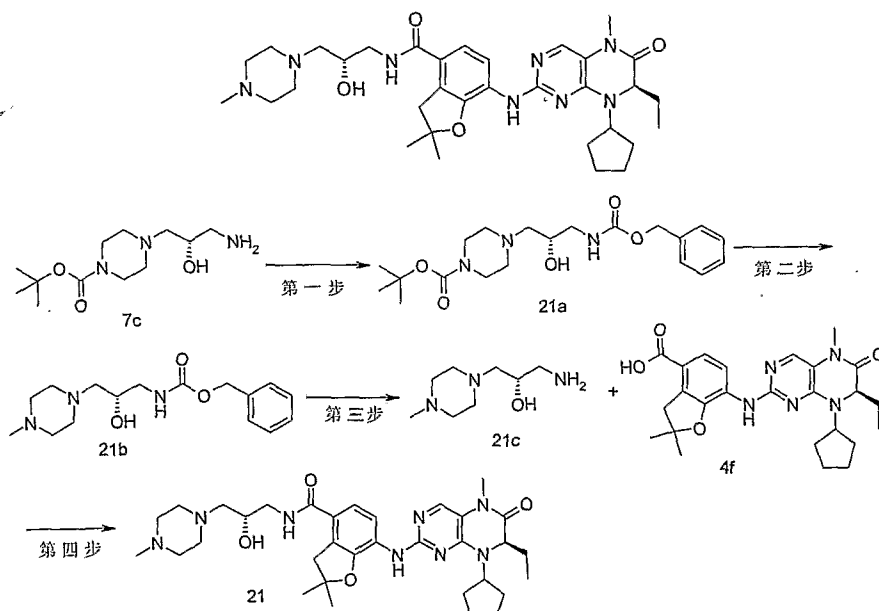
将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸 **4f**(116 mg, 0.25 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入(2R)-1-氨基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-丙醇 **20e**(48 mg, 0.28 mmol), *O*-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(80 mg, 0.25 mmol)和二异丙基乙胺(97 mg, 0.75 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2R)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺 **20**(120 mg, 白色固体), 产率: 77.4%。

MS m/z (ESI): 621.4 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.76~3.61 (m, 1H), 3.45~3.28 (m, 6H), 2.80~2.65 (m, 2H), 2.62~2.34 (m, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.20~2.10 (m, 2H), 2.01 (dd, 2H), 1.92~1.62 (m, 8H), 1.51 (s, 6H), 0.88 (t, 3H)

实施例 21

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2S)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

4-[(2S)-3-苄氧基羰基氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 4-[(2*S*)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7c**(1.24 g, 4.80 mmol)溶解于 60 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(970 mg, 9.60 mmol)和氯甲酸苄酯(0.90 g, 5.28 mmol), 搅拌反应 2 小时, 加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[(2*S*)-3-苄氧基羰基氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **21a**(1.45 g, 无色油状物), 产率: 76.0%。MS *m/z* (ESI): 394.3 [M+1]

~ 第二步

N-[(2*S*)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基甲酸苄酯

将 4-[(2*S*)-3-苄氧基羰基氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **21a**(1.45 g, 3.70 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 4 M 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应 0.5 小时后。减压浓缩反应液, 依次加入 40 mL 二氯甲烷, 甲醛(222 mg, 7.40 mmol)和 0.1 mL 乙酸, 搅拌 0.5 小时后, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.35 g, 11.10 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(2*S*)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基甲酸苄酯 **21b**(840 mg, 黄色油状物), 产率: 74.0%。MS *m/z* (ESI): 308.3 [M+1]

第三步

(2*S*)-1-氨基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-丙醇

将 *N*-[(2*S*)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基甲酸苄酯 **21b**(840 mg, 2.70 mmol)溶解于 50 mL 甲醇中, 配成 0.01mol/L 的溶液, 用 H-Cube 做氢化反应(催化柱: 10%钯/碳; 温度: 30℃; 流速: 1 mL/min; 压力: 1 大气压), 反应 50 分钟后, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物(2*S*)-1-氨基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-丙醇 **21c**(500 mg, 黄色油状物), 产品不经纯化直接进行下一步反应。MS *m/z* (ESI): 174.2 [M+1]

第四步

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺

将粗品 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酸 **4f**(160 mg, 0.35 mmol), (2*S*)-1-氨基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-丙醇 **21c**(60 mg, 0.35 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(111 mg, 0.35 mmol)和二异丙基乙胺(89 mg, 0.69 mmol)溶解于 25 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7*R*)-8-

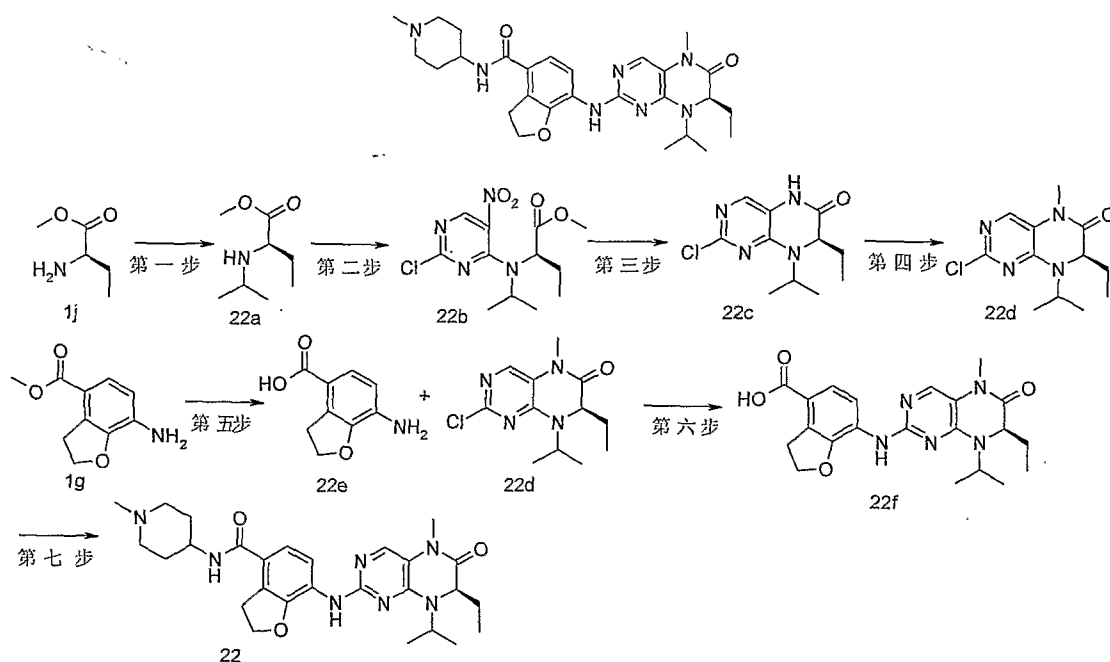
环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[(2S)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-羟基-丙基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺 **21** (90 mg, 白色固体), 产率: 45.0%。

MS m/z (ESI): 621.4 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19~6.97 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.99~3.83 (m, 1H), 3.77~3.62 (m, 1H), 3.45~3.27 (m, 6H), 2.80~2.65 (m, 2H), 2.63~2.34 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.20~2.10 (m, 2H), 2.08~1.92 (m, 1H), 1.90~1.61 (m, 8H), 1.51 (s, 6H), 0.88 (t, 3H)

实施例 22

7-[[[(7R)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代 7H-喋啶-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

(2R)-2-异丙氨-丁酸甲酯

将(2R)-2-氨基-丁酸甲酯 **1j** (28.78 g, 0.19 mol) 溶解于 200 mL 二氯甲烷中, 加入丙酮 (11.96 g, 0.21 mol) 和醋酸钠 (30.76 g, 0.38 mol), 搅拌 3 小时后, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (59.61 g, 0.28 mol), 搅拌反应 12 小时, 加入 100 mL 1 M 盐酸, 滴加饱和碳酸钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 二氯甲烷萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(2R)-2-异丙氨-丁酸甲酯 **22a** (16.40 g, 淡色油状液体), 产率: 55.0%。

第二步

(2R)-2-[(2-氯-5-硝基-4-嘧啶基)(异丙基)氨基]丁酸甲酯

将 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶 (19.90 g, 103 mmol) 溶解于 300 mL 环己烷中, 加入 (2R)-2-异丙氨-丁酸甲酯 **22a** (16.40 g, 103 mmol) 和碳酸氢钠 (36.61 g, 412 mmol), 加

热升温至 80℃, 搅拌反应 4 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 加 100 mL 水, 用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*R*)-2-[(2-氯-5-硝基-4-嘧啶基)(异丙基)氨基]丁酸甲酯 **22b**(20.50 g, 黄色固体), 产率: 62.8%。

第三步

(7*R*)-2-氯-7-乙基-8-异丙基-5,7-二氢喋啶-6-酮

将(2*R*)-2-[(2-氯-5-硝基-4-嘧啶基)(异丙基)氨基]丁酸甲酯 **22b**(7.30 g, 23 mmol) 溶解于 100 mL 醋酸中, 加入 5 g 兰尼镍, 置换氢气 3 次, 加热至 75℃, 搅拌反应 2 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 加入 30 mL 冰水, 析出固体, 过滤, 烘干滤饼, 得到粗品标题产物(7*R*)-2-氯-7-乙基-8-异丙基-5,7-二氢喋啶-6-酮 **22c**(12.10 g, 灰白色固体), 产率: 71.7%, 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 255.1 [M+1]

第四步

(7*R*)-2-氯-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-7*H*-喋啶-6-酮

将粗品(7*R*)-2-氯-7-乙基-8-异丙基-5,7-二氢喋啶-6-酮 **22c**(12.10 g, 47.50 mmol) 溶解于 180 mL 丙酮中, 加入对甲苯磺酸甲酯(13.28 g, 71.30 mmol)和碳酸钾(13.11 g, 95 mmol), 加热回流搅拌反应 3 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 加入 100 mL 水, 用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 (7*R*)-2-氯-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-7*H*-喋啶-6-酮 **22d**(10.80 g, 白色固体), 产率: 84.7%。

第五步

7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯**1g**(2.30 g, 11.90 mmol)溶解于80 mL 甲醇和四氢呋喃(V/V = 1:1)混合溶剂中, 加入1 M氢氧化锂(47.6 mL, 47.60 mmol)的四氢呋喃溶液, 加热回流反应5小时, 冷至室温, 搅拌反应12小时。向反应液中加入 20 mL水, 减压浓缩反应液。再加入100 mL水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并水相, 滴加1 M盐酸至水相pH为3, 析出固体, 过滤, 得到标题产物7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸**22e**(1.70 g, 灰白色固体), 产率: 80.0%。

MS *m/z* (ESI): 178.1 [M-1]

第六步

7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将(7*R*)-2-氯-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-7*H*-喋啶-6-酮 **22d**(82 mg, 3.07 mmol), 7-氨基 2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22e**(500 mg, 2.80 mmol)溶解于 34 mL 乙醇和水(V/V

= 1:2.4)混合溶剂中, 加入 0.4 mL 浓盐酸, 加热回流搅拌反应 15 小时。冷却, 析出固体, 过滤, 得到标题产物 7-[[[(7R)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f**](0.75 g, 白色固体), 产率: 65.0%。

MS m/z (ESI): 410.2 [M-1]

5

第七步

7-[[[(7R)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代 7H-喋啶-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[[[(7R)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f**](120 mg, 0.29 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(93 mg, 0.29 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(83 mg, 0.64 mmol)和 1-甲基-哌啶-4-基胺(33 mg, 0.29 mmol), 搅拌反应 3 小时。反应液依次用饱和碳酸钠溶液(30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代 7H-喋啶-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **22**(117 mg, 白色固体), 产率: 80.0%。

15

MS m/z (ESI): 508.3 [M+1]

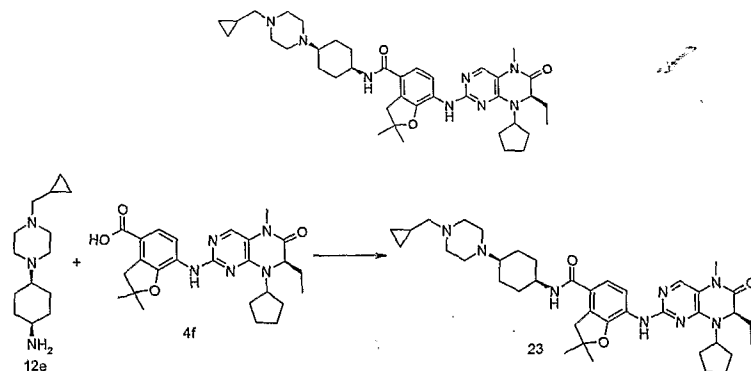
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13~7.01 (m, 2H), 5.96 (d, 1H), 4.82~4.61 (m, 3H), 4.29 (dd, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 2.54~2.30 (m, 5H), 2.10 (d, 2H), 1.98~1.80 (m, 2H), 1.73 (td, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)

20

实施例 23

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-N-[顺式-4-[(4-环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己烷]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酰胺

25



将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-4-甲酸 **4f**](116 mg, 0.25 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **12e**(65 mg, 0.28 mmol), *O*-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(80 mg, 0.25 mmol)和二异丙基乙胺(97 mg, 0.75 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取(50

30

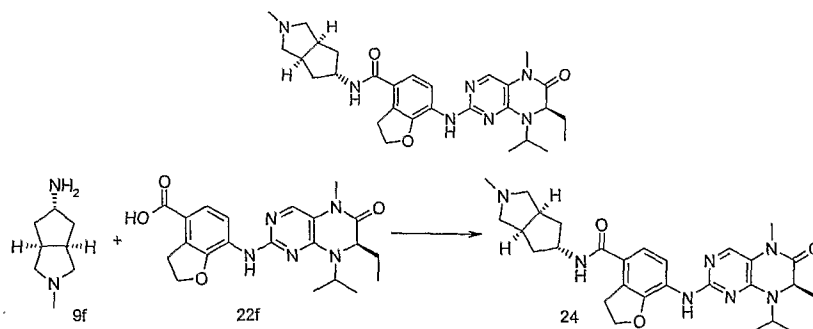
mL×3), 合并有机相, 依次用水(50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[顺式-4-[(4-环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己烷]-2,2-二甲基-3*H*-苯并呋喃-4-甲酰胺 **23**(135 mg, 白色固体),
 5 产率: 78.9%。

MS *m/z* (ESI): 685.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.08~6.98 (m, 2H), 6.09 (d, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.95~2.40 (m, 7H), 2.33~2.24 (m, 3H), 2.19~2.13 (m, 1H), 2.13~1.95 (m, 1H), 1.94~1.64 (m, 16H),
 10 1.62~1.55 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 0.87 (t, 3H), 0.57~0.48 (m, 2H), 0.19~0.10(m, 2H)

实施例 24

(顺式-内向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



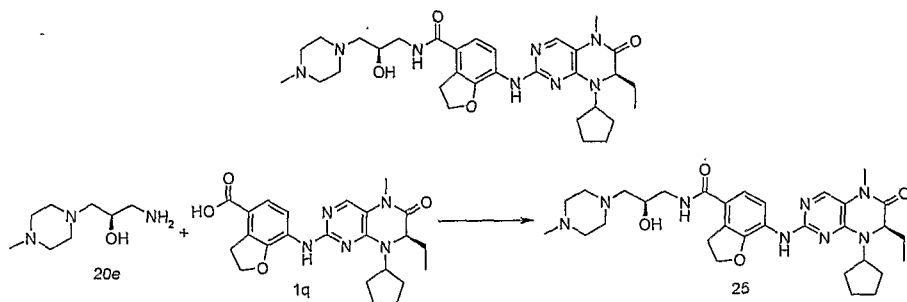
将 7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **22f**(120 mg, 0.29 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(93 mg, 0.29 mmol)溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.64 mmol)和(顺式-内向)-2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-胺 **9f**(41 mg, 0.29 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 搅拌 10 分钟, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用饱和碳酸钠溶液(50 mL), 水(50 mL)和饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(顺式-内向)-*N*-[2-甲基-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氢-1*H*-环戊并[*c*]吡咯-5-基]-7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **24**(80 mg, 淡黄色固体), 产率: 52.0%。

MS *m/z* (ESI): 534.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11~7.00 (m, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.73~4.67 (m, 3H), 4.62~4.54 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.32 (s, 3H),
 30 3.22~3.12 (m, 2H), 3.05~2.90 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.39 (dd, 2H), 1.98 (dd, 2H), 1.91 (ddd, 1H), 1.79~1.66 (m, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)

实施例 25

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-[(2R)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



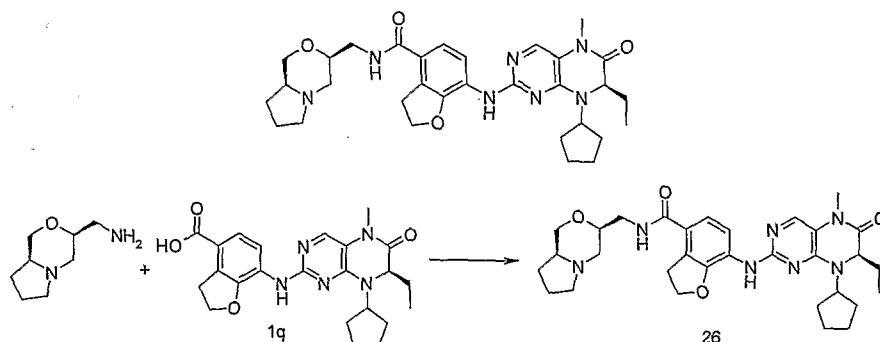
5 将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q** (150 mg, 0.34 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (110 mg, 0.34 mmol) 溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺 (0.1 mL, 0.75 mmol) 和 (2R)-1-氨基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-丙醇 **20e** (59 mg, 0.34 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有
10 机相, 依次用饱和碳酸钠溶液 (50 mL×3), 水 (50 mL) 和饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2R)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **25** (120 mg, 白色固体), 产率: 60.0%。

15 MS *m/z* (ESI): 593.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.98~3.92 (m, 1H), 3.72~3.65 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.42~3.35 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.85~2.70 (m, 3H), 2.62~2.43 (m, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.15~2.08 (m, 1H), 2.03~1.94 (m, 1H), 1.88~1.78 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 0.88 (t, 3H)

实施例 26

N-[[[(3*S*,8*aS*)-3,4,6,7,8,8*a*-六氢-1*H*-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q** (160 mg, 0.36 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸

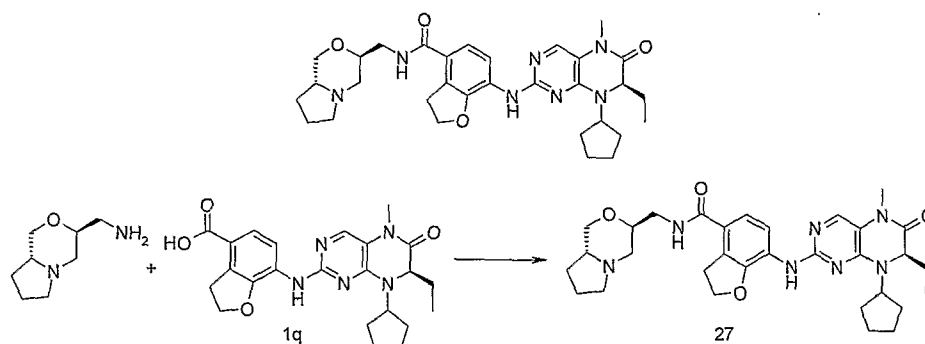
酯(117 mg, 0.36 mmol)溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.80 mmol)和 ((3*S*,8*aS*)-六氢-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基)甲胺(57 mg, 0.36 mmol, 采用公知的方法“专利 CN101392001”制备而得), 搅拌反应 2 小时。反应液依次用饱和碳酸钠溶液(30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[[[(3*S*,8*aS*)-3,4,6,7,8,8*a*-六氢-1*H*-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **26**(140 mg, 白色固体), 产率: 67.0%。

MS *m/z* (ESI): 576.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.45~6.37 (m, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.78~3.69 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.50~3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.31~2.08 (m, 3H), 2.05~1.95 (m, 2H), 1.89~1.76 (m, 6H), 1.69 (m, 6H), 0.88 (m, 3H)

15 实施例 27

N-[[[(3*S*,8*aR*)-3,4,6,7,8,8*a*-六氢-1*H*-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



20 将 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(160 mg, 0.36 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(117 mg, 0.36 mmol)溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.80 mmol)和((3*S*,8*aR*)-六氢-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基)甲胺(57 mg, 0.36 mmol, 采用公知的方法“专利 CN101392001”制备而得), 搅拌反应 12 小时。反应液依次用饱和碳酸钠溶液(30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[[[(3*S*,8*aR*)-3,4,6,7,8,8*a*-六氢-1*H*-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **27**(120 mg, 白色固体), 产率: 57.4%。

30 MS *m/z* (ESI): 576.4 [*M*+1]

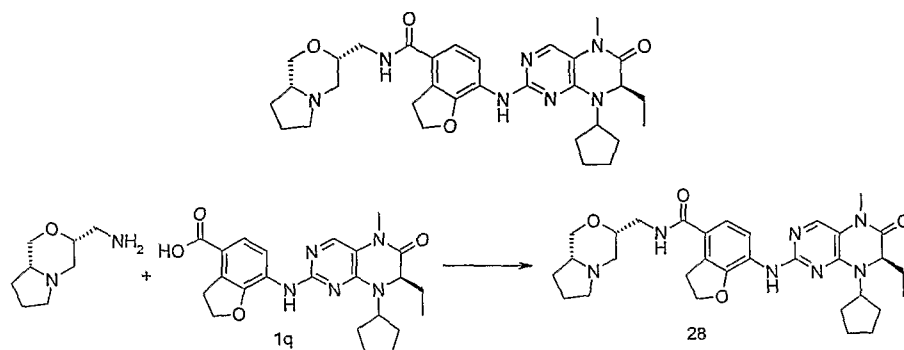
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86~6.74 (m, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.97~3.85 (m, 2H),

3.75~3.68 (m, 3H), 3.61 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.03~2.95 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.39~2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.91~1.78 (m, 5H), 1.76~1.64 (m, 7H), 0.88 (t, 3H)

5

实施例 28

N-[[[(3*R*,8*aR*)-3,4,6,7,8,8*a*-六氢-1*H*-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



10 将 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q** (160 mg, 0.36 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (117 mg, 0.36 mmol) 溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺 (0.1 mL, 0.80 mmol) 和 [[(3*R*,8*aR*)-六氢-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基]甲胺 (57 mg, 0.36 mmol, 采用公知的方法“专利 CN101392001”制备而得), 搅拌反应 12 小时。反

15 应液依次用饱和碳酸钠溶液 (30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[[[(3*R*,8*aR*)-3,4,6,7,8,8*a*-六氢-1*H*-吡咯[2,1-*c*][1,4]噁嗪-3-基]甲基]-7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **28** (128 mg, 白色固体), 产率: 61.2%。

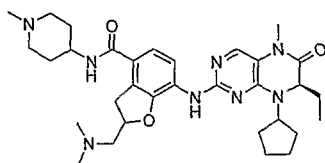
20 MS *m/z* (ESI): 576.3 [*M*+1]

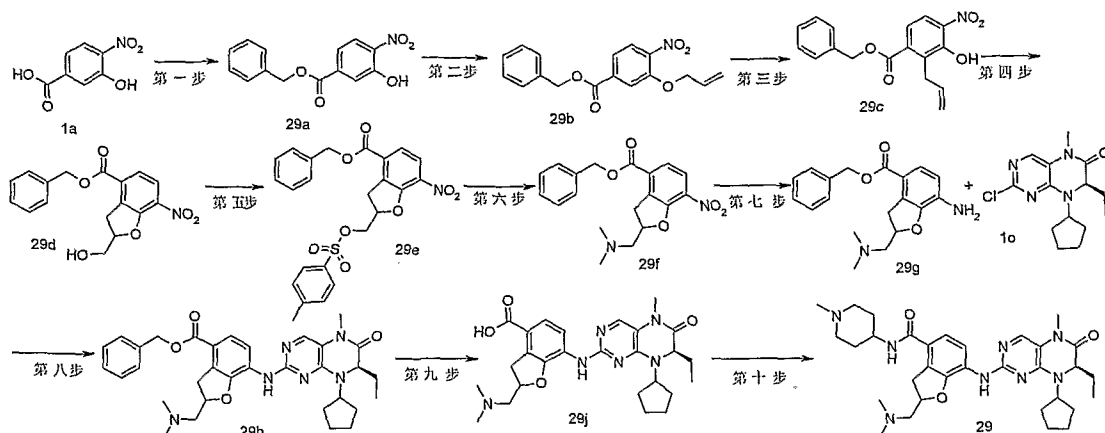
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.79~3.67 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.41 (dd, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 2.27~2.06 (m, 3H), 2.05~1.95 (m, 2H), 1.91~1.75 (m, 6H), 1.75~1.57 (m, 6H), 0.88 (t, 3H)

25

实施例 29

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺





第一步

3-羟基-4-硝基-苯甲酸苄酯

将 3-羟基-4-硝基-苯甲酸 **1a** (10 g, 54.60 mmol) 溶解于 125 mL 甲苯中, 加入苄基醇 (9 g, 83.20 mmol) 和对甲苯磺酸 (1 g, 5.30 mmol), 在有分水器的装置下加热回流 16 小时。加入 50 mL 乙酸乙酯, 依次用水 (50 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 3-羟基-4-硝基-苯甲酸苄酯 **29a** (8 g, 黄色固体), 产率: 53.7%。

MS m/z (ESI): 272.1 [M-1]

第二步

3-烯丙氧基-4-硝基-苯甲酸苄酯

将 3-羟基-4-硝基-苯甲酸苄酯 **29a** (4.50 g, 16.47 mmol) 溶解于 75 mL 无水乙腈中, 依次加入碳酸钾 (6.83 g, 49.41 mmol) 和 3-溴-丙烯 (2.9 mL, 32.94 mmol), 加热回流反应 3 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 3-烯丙氧基-4-硝基-苯甲酸苄酯 **29b** (4.86 g, 黄色固体), 产率: 94.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.85~7.81 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77~7.74 (m, 1H), 7.50~7.39 (m, 5H), 6.12~6.02 (m, 1H), 5.56~5.51 (d, 2H), 5.50~5.38 (m, 2H), 4.79~4.77 (m, 2H).

第三步

2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸苄酯

将 3-烯丙氧基-4-硝基-苯甲酸苄酯 **29b** (2.19 g, 7 mmol) 放入三口瓶中, 加热至 190°C, 反应 3.5 小时, 降至室温, 加入 50 mL 二氯甲烷, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸苄酯 **29c** (1.36 g, 黄色液体), 产率: 62.1%。

MS m/z (ESI): 312.1 [M-1]

第四步

2-(羟甲基)-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯

将 2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸苄酯 **29c** (1.36 g, 4.30 mmol) 溶解于 100 mL 1,2-二氯乙烷中, 加入间氯过氧苯甲酸 (1.18 g, 4.77 mmol), 加热至 70°C, 搅拌

反应 3 小时。冷至室温，加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠溶液，搅拌反应 30 分钟，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，依次用水(20 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 2-(羟甲基)-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29d**(430 mg, 淡黄色固体)，产率: 30.1%。

MS m/z (ESI): 330.2 [M+1]

第五步

7-硝基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯

冰浴下，将 2-(羟甲基)-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29d**(420 mg, 1.27 mmol)溶解于 25 mL 二氯甲烷中，加入对甲苯磺酰氯(729 mg, 3.83 mmol)和三乙胺(514 mg, 5.08 mmol)，升至室温，搅拌反应 2 小时。加入 5 mL 水，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，依次用水(20 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 7-硝基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29e**(524 mg, 白色固体)，产率: 85.3%。

MS m/z (ESI): 501.3 [M+18]

第六步

2-(二甲基氨基甲基)-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯

将二甲基胺盐酸盐(424 mg, 5.20 mmol)溶解于 20 mL 乙腈中，加入三乙胺(737 mg, 7.28 mmol)，室温搅拌 20 分钟，再加入 7-硝基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29e**(510 mg, 1.04 mmol)和 10 mg 碘化钾，加热回流 3 小时。加入 5 mL 水，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，依次用水(50 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 2-(二甲基氨基甲基)-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29f**(249 mg, 黄色油状液体)，产率: 67.1%。

MS m/z (ESI): 357.2 [M+1]

第七步

7-氨基-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯

将 2-(二甲基氨基甲基)-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29f**(240 mg, 0.67 mmol)溶解于 30 mL 醋酸中，加入铁粉(189 mg, 3.37 mmol)，搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液，加入 20 mL 水和 20 mL 二氯甲烷，滴加 2 M 碳酸钠溶液至反应液 pH 为 10 左右，二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机相，依次用水(20 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物 7-氨基-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29g**(212 mg, 黄色油状液体)，产率: 97.2%。

MS m/z (ESI): 327.2 [M+1]

第八步

7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯

将 7-氨基-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29g**(212 mg, 0.65 mmol)溶解于 20 mL 4-甲基-2-戊醇中, 加入(7R)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7,8-二氢-5H-喋啶-6-酮 **1o** (230 mg, 0.78 mmol)和一水合对甲苯磺酸(198 mg, 1.04 mmol), 搅拌回流反应 3 小时。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29h**(0.13 g, 白色固体), 产率: 34.2 %。

MS m/z (ESI): 585.5 [M+1]

第九步

7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将 7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸苄酯 **29h**(120 mg, 0.20 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(12 mg, 10%)钯/碳, 搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **29j**(30 mg, 白色固体), 产率: 25.8 %。

MS m/z (ESI): 493.3 [M-1]

第十步

7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **29j**(30 mg, 0.06 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 1-甲基-哌啶-4-基胺(7 mg, 0.06 mmol), O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(20 mg, 0.06 mmol)和二异丙基乙胺(24 mg, 0.18 mmol), 搅拌反应 2 小时, 加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 依次用水(10 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)- 8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基)氨基]-2-(二甲基氨基甲基)-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **29**(27 mg, 白色固体), 产率: 77.1 %。

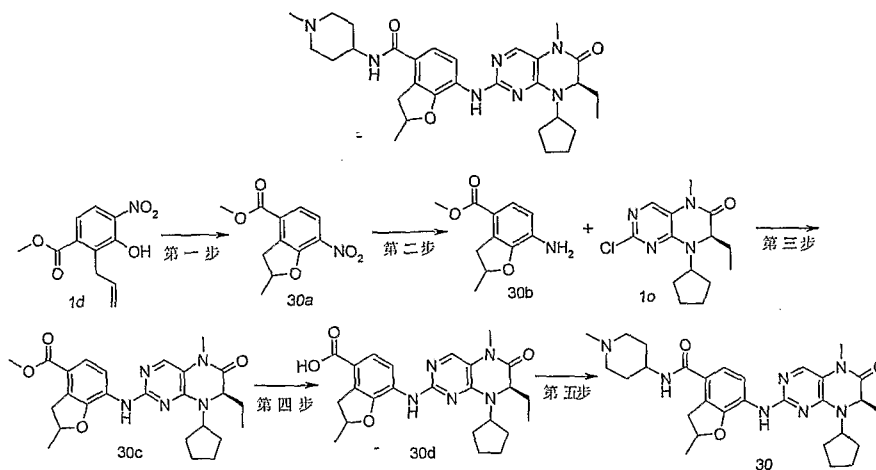
MS m/z (ESI): 591.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.51 (d, 2H), 3.44~3.36 (m, 1H), 3.40~3.20 (m, 7H), 3.19~3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.23~2.10 (m, 3H),

2.05~1.94 (m, 3H), 1.91~1.81 (m, 4H), 1.81~1.66 (m, 4H), 0.88 (t, 3H)

实施例 30

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

2-甲基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

10 将 2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1d**(800 mg, 3.30 mmol)溶解于 10 mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 1 mL 对甲苯磺酸, 搅拌反应 48 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 依次用水(20 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 2-甲基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **30a**(100 mg, 黄色固体), 产率: 12.5%。

第二步

7-氨基-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

20 将 2-甲基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **30a**(100 mg, 0.42 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(10 mg, 10%)钯/碳, 置换氢气 3 次, 搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 7-氨基-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **30b**(80 mg, 无色油状液体), 产率: 91.0%。

第三步

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

25 将 7-氨基-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **30b**(80 mg, 0.38 mmol), (*(7R)*-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7,8-二氢-5*H*-喋啶-6-酮 **1o**(113 mg, 0.38 mmol)和一水合对甲苯磺酸(115 mg, 0.60 mmol)溶解于 20 mL 4-甲基-2-戊醇中, 搅拌回流反应 2.5 小时。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸

镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用制备板分离纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **30c** (0.10 g, 白色固体), 产率: 56.0%。

第四步

- 5 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **30c** (100 mg, 0.21 mmol) 和 1 M 氢氧化锂溶液溶解于 50 mL 甲醇和四氢呋喃 (V/V = 1:1) 混合溶剂中, 搅拌反应 12 小时。滴加 1 M 盐酸至反应液
10 pH 为 6~7, 减压浓缩反应液, 滴加 1 M 氢氧化锂溶液至残余液 pH 为 3~4, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **30d** (90 mg, 白色固体), 产率: 95.0%。

MS m/z (ESI): 450.2 [M-1]

- 15 第五步

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

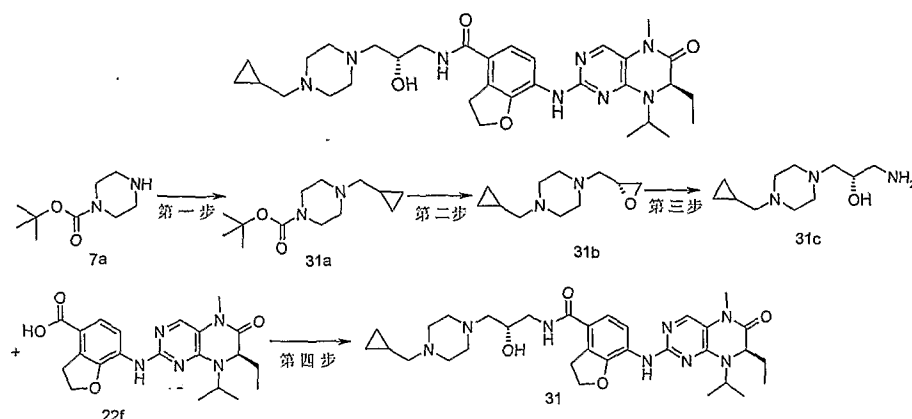
将 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **30d** (70 mg, 0.20 mmol), 1-甲基-哌啶-4-基胺 (23 mg, 0.20
20 mmol), O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (64 mg, 0.20 mmol) 和二异丙基乙胺 (65 mg, 0.50 mmol) 溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 依次用水 (30 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-甲基-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺
25 **30** (40 mg, 白色固体), 产率: 36.0%。

MS m/z (ESI): 548.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32~8.23 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.11~7.01 (m, 2H), 5.94~5.84 (m, 1H), 5.10~4.97 (m, 1H), 4.59~4.45 (m, 1H), 4.28~4.16 (m, 1H), 3.99 (s,
30 1H), 3.78~3.61 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.23~3.12 (m, 1H), 2.97~2.81 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29~2.15 (m, 2H), 2.13~1.89 (m, 6H), 1.88~1.78 (m, 3H), 1.77~1.57 (m, 4H), 1.50 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)

实施例 31

- 35 N-[(2S)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-7-[[[(7R)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

5 4-(环丙基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7a** (6.14 g, 33 mmol), 溴甲基-环丙烷 (4.05 g, 30 mmol) 和三乙胺 (6.06 g, 60 mmol) 溶解于 70 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 12 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 4-(环丙基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **31a** (4.50 g, 黄色油状物), 产率: 62.5%。

MS m/z (ESI): 241.2 [M+1]

第二步

1-(环丙基甲基)-4-[(2R)-环氧乙烷-2-基]甲基哌啶

15 将 4-(环丙基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **31a** (2 g, 8.30 mmol) 溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 4 M 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应 0.5 小时, 减压浓缩反应液, 加入 40 mL 二氯甲烷, 滴加 20 mL 三乙胺至反应液 pH 为 10~11, 减压浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 过滤, 减压浓缩滤液, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 再加入 (R)-2-氯甲基-环氧乙烷 (0.92 g, 9.96 mmol) 和氢氧化钠 (0.66 g, 16.60 mmol), 20 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(环丙基甲基)-4-[(2R)-环氧乙烷-2-基]甲基哌啶 **31b** (0.91 g, 黄色油状物), 产率: 57.0%。

MS m/z (ESI): 197.3 [M+1]

第三步

(2S)-1-氨基-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-异丙醇

25 将 1-(环丙基甲基)-4-[(2R)-环氧乙烷-2-基]甲基哌啶 **31b** (908 mg, 4.62 mmol) 溶解于 40 mL 乙醇中, 加入 10 mL 氨水, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物 (2S)-1-氨基-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-异丙醇 **31c** (0.74 g, 淡黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 214.2 [M+1]

第四步

N-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

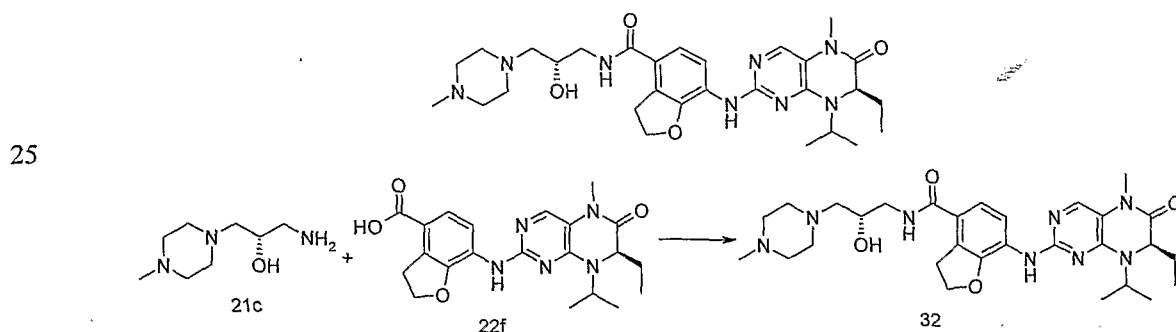
5 将 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f**(150 mg, 0.36 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(117 mg, 0.36 mmol)溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.80 mmol), 搅拌澄清后加入粗品(2*S*)-1-氨基-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-异丙醇 **31c**(78 mg, 0.36 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷
10 萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-羟基-丙基]-7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **31**(50 mg, 淡黄色固体), 产率: 23.0%。

15 MS m/z (ESI): 607.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.54~6.61 (m, 1H), 4.74~4.62 (m, 3H), 4.29 (dd, 1H), 3.97~3.88 (m, 1H), 3.76~3.65 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.37 (td, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.78~2.63 (m, 4H), 2.59~2.38 (m, 5H), 2.30 (d, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (qd, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.32~1.23 (m, 1H),
20 0.88 (t, 3H), 0.58~0.49 (m, 2H), 0.13 (q, 2H)

实施例 32

7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



将 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f**(150 mg, 0.36 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(117 mg, 0.36 mmol)溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.8 mmol)和(2*S*)-1-氨基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-丙醇 **21c**(63 mg, 0.36 mmol),
30 搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 饱和碳酸钠溶液, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液,

用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **32** (40 mg, 白色固体), 产率: 20.0%。

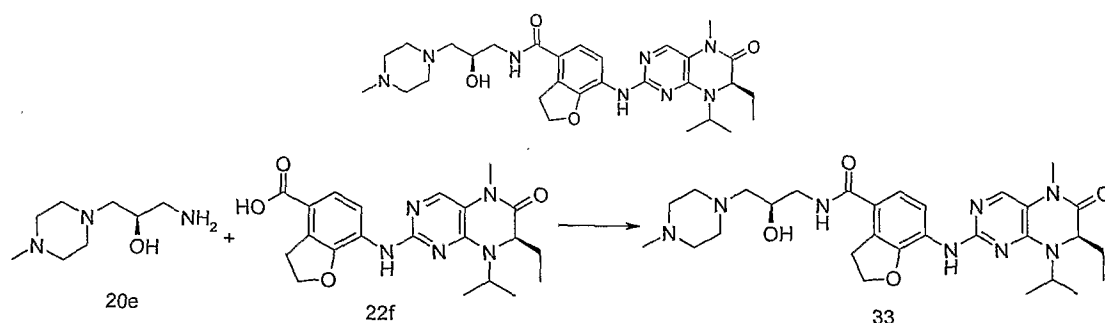
MS m/z (ESI): 567.5 [M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.61~6.55 (m, 1H), 4.74~4.63 (m, 3H), 4.29 (dd, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.74~3.65 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.42~3.29 (m, 4H), 2.77~2.53 (m, 2H), 2.66~2.39 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (dtd, 2H), 1.74 (dt, 2H), 1.35 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)

10

实施例 33

7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*R*)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



- 15 将 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f** (150 mg, 0.36 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (117 mg, 0.36 mmol) 溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺 (0.1 mL, 0.80 mmol) 和 (2*R*)-1-氨基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-丙醇 **20e** (63 mg, 0.36 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液,
- 20 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*R*)-2-羟基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **33** (78 mg, 白色固体), 产率: 40.0%。

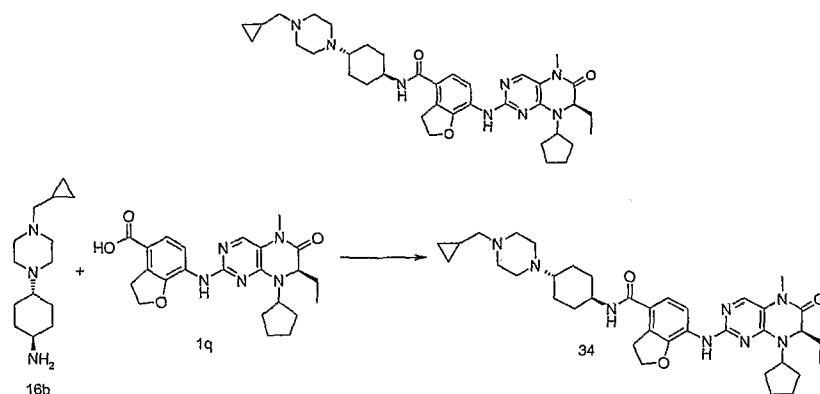
MS m/z (ESI): 567.5 [M+1]

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.59 (t, 1H), 4.72~4.63 (m, 3H), 4.28 (dd, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.75~3.65 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.79~2.56 (m, 6H), 2.53~2.38 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.90 (dt, 2H), 1.73 (dt, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)

30

实施例 34

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

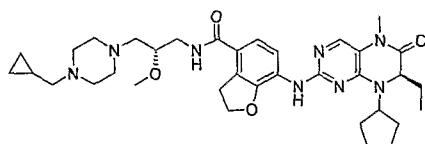


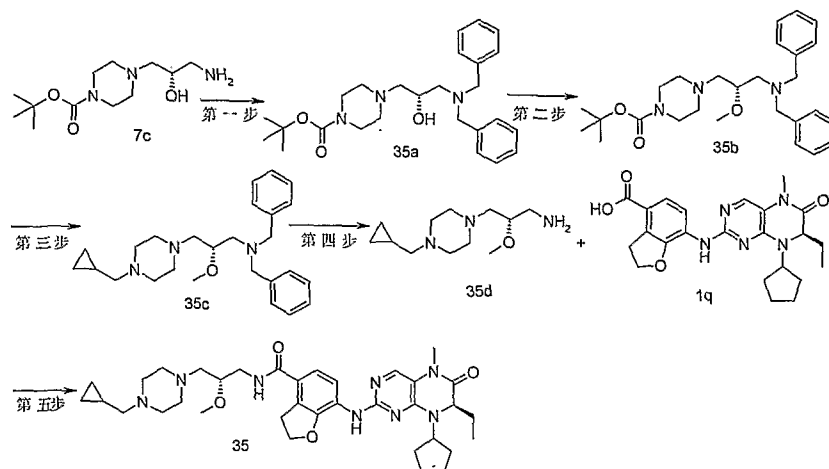
将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(140 mg, 0.346 mmol), (反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **16b**(76 mg, 0.35 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(102 mg, 0.32 mmol)和二异丙基乙胺(103 mg, 0.80 mmol)溶解于 25 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 8~9, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 依次用水(20 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **34**(50 mg, 白色固体), 产率: 40.0%。
MS *m/z* (ESI): 329.4 [*M*/2+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.07~6.99 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 4.74~4.63 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.75~2.40 (m, 7H), 2.30~2.19 (m, 2H), 2.18~2.16 (m, 2H), 2.01~1.85 (m, 2H), 1.92~1.76 (m, 3H), 1.76~1.50 (m, 10H), 1.44 (d, 2H), 1.36~1.16 (m, 2H), 0.87 (m, 4H), 0.56~0.47 (m, 2H), 0.17~0.07 (m, 2H)

实施例 35

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺





第一步

4-[(2*S*)-(3-二苄基氨基)-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

- 5 将 4-[(2*S*)-3-氨基-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **7c** (5 g, 19.30 mmol), 碳酸钾 (10.70 g, 77.20 mmol) 和苄基溴 (7.90 g, 46.30 mmol) 溶解于 120 mL 乙醇和水 (V/V = 5:1) 混合溶剂中, 升温至 60°C, 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[(2*S*)-(3-二苄基氨基)-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **35a** (3.65 g, 淡黄色油状物), 产率: 43.0%。

MS *m/z* (ESI): 440.4 [M+1]

第二步

4-[(2*S*)-3-(二苄基氨基)-2-甲氧基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

- 15 冰水浴下, 将氢化钠 (333 mg, 8.30 mmol) 溶解于 50 mL 四氢呋喃中, 滴加入 4-[(2*S*)-(3-二苄基氨基)-2-羟基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **35a** (3.65 g, 8.30 mmol) 的四氢呋喃溶液, 搅拌 10 分钟, 升至室温, 搅拌反应 1 小时, 再降至 0°C, 加入碘甲烷 (1.18 g, 8.30 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[(2*S*)-3-(二苄基氨基)-2-甲氧基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **35b** (2.10 g, 黄色油状物), 产率: 56.0%。

MS *m/z* (ESI): 454.5 [M+1]

第三步

- 25 (2*S*)-*N,N*-二苄基-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基-1-胺

将 4-[(2*S*)-3-(二苄基氨基)-2-甲氧基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **35b** (2.10 g, 4.60 mmol) 溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 4 M 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应 0.5 小时。减压浓缩反应液, 加入 40 mL 乙腈, 冰浴下, 再加入三乙胺 (2.09 g, 20.70

mmol), 搅拌 0.5 小时后, 加入溴甲基-环丙烷(0.88 g, 6.47 mmol), 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*)-*N,N*-二苈基-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基-1-胺 **35c**(1.52 g, 棕色油状物), 产率: 81.3%。

MS *m/z* (ESI): 408.4 [M+1]

第四步

(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-1-丙胺

将(2*S*)-*N,N*-二苈基-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基-1-胺 **35c**(500 mg, 1.23 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入(100 mg, 10%)钯/碳, 置换氢气 3 次, 室温反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-1-丙胺 **35d**(299 mg, 黄色油状液体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 226.2 [M-1]

第五步

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

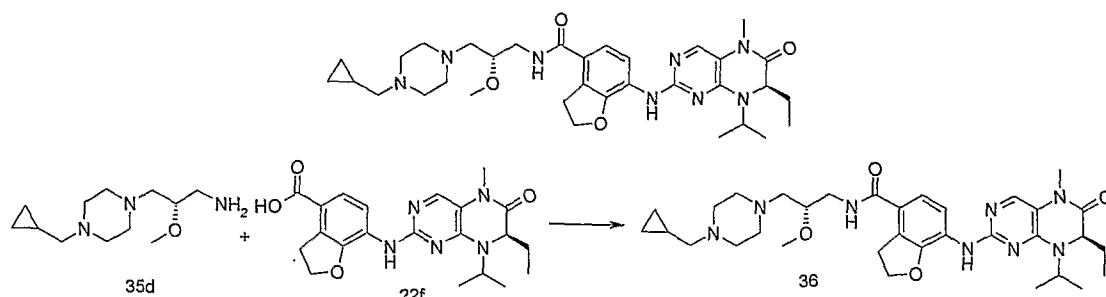
将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(115 mg, 0.26 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸盐(85 mg, 0.26 mmol)溶解于 30 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.58 mmol)和粗品(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-1-丙胺 **35d**(60 mg, 0.26 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **35**(80 mg, 白色固体), 产率: 47.0%。

MS *m/z* (ESI): 647.6 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.21~7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.46 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.66~3.57 (m, 3H), 3.56~3.48 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.75~2.30 (m, 9H), 2.19~2.04 (m, 5H), 2.04~1.92 (m, 1H), 1.87~1.57 (m, 8H), 0.93~0.88 (m, 4H), 0.53 (d, 2H), 0.17~0.05 (m, 2H)

实施例 36

N-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基]-7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



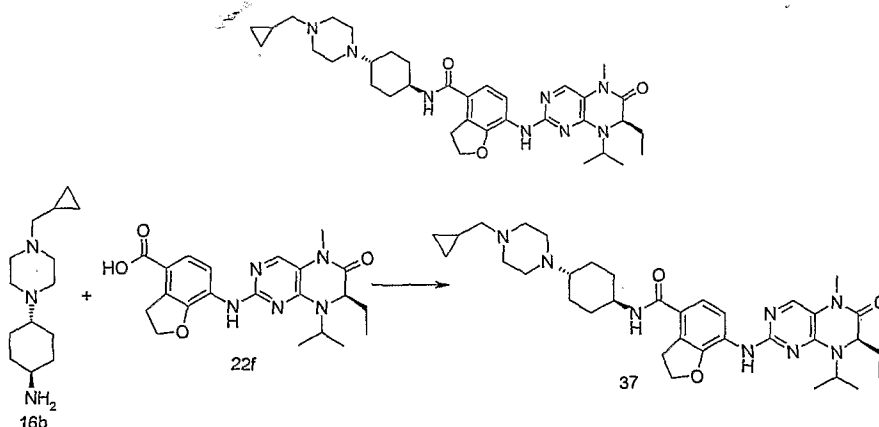
将 7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f** (70 mg, 0.17 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (55 mg, 0.17 mmol) 溶解于 15 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺 (0.1 mL, 0.58 mmol) 和 (2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-1-丙胺 **35d** (39 mg, 0.17 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(2*S*)-3-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]-2-甲氧基-丙基]-7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **36** (40 mg, 白色固体), 产率: 38.0%。

MS *m/z* (ESI): 621.6 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.74~4.62 (m, 3H), 4.29 (dd, 1H), 3.72~3.57 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.79~2.49 (m, 8H), 2.30~2.25 (m, 2H), 2.00~1.85 (m, 1H), 1.83~1.67 (m, 2H), 1.65~1.55 (m, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 0.87 (m, 4H), 0.55 (d, 2H), 0.17~0.07 (m, 2H)

实施例 37

N-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



将 7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f** (70 mg, 0.17 mmol) 和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯 (55 mg, 0.17 mmol) 溶解于 15 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺 (0.1 mL, 0.37 mmol) 和 (反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **16b** (40 mg, 0.17

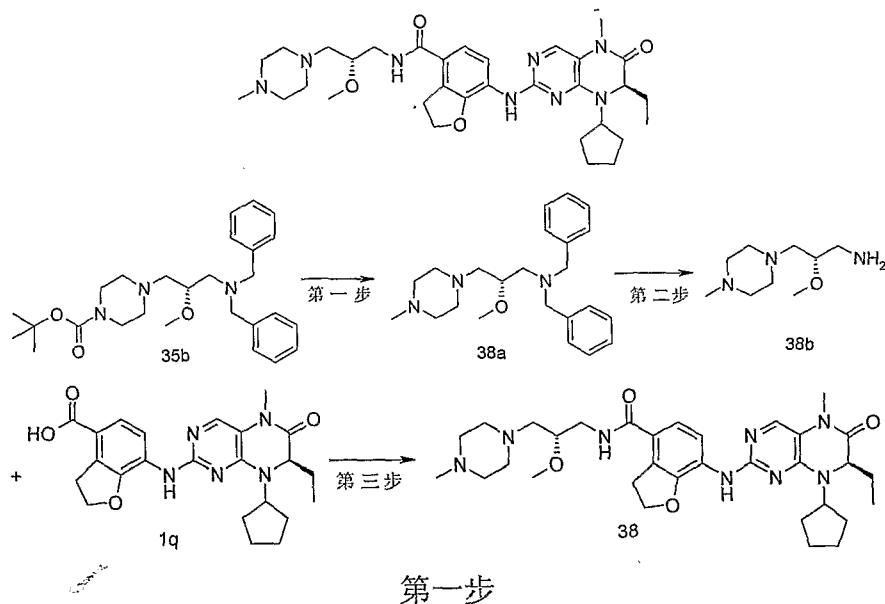
mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[7-(7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **37**(25 mg, 白色固体), 产率: 23.0%。

MS *m/z* (ESI): 631.6 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.10~7.02 (m, 2H), 4.73~4.63 (m, 3H), 4.28 (d, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.75~2.55 (m, 6H), 2.40~2.24 (m, 3H), 1.78~1.66 (m, 3H), 1.65~1.55 (m, 6H), 1.47~1.37 (m, 4H), 1.35 (d, 3H), 1.31~1.20 (m, 4H), 0.86 (m, 4H), 0.54 (d, 2H), 0.14 (d, 2H)

实施例 38

7-[[7-(7-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喹啉-2-基)氨基]-*N*-[(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

(2*S*)-*N,N*-二苄基-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基-1-胺

将 4-[(2*S*)-3-(二苄基氨基)-2-甲氧基-丙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **35b**(4.36 g, 9.60 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 20 mL 4 M 氯化氢的二氧六环溶液, 搅拌反应 0.5 小时。减压浓缩反应液, 依次加入 30 mL 乙腈和 30 mL 水, 加入甲醛(0.58 g, 19.20 mmol), 搅拌反应 0.5 小时, 再加入三乙氧基硼氢化钠(6.10 g, 28.80 mmol), 搅拌反应 1 小时。滴加氨水至反应液 pH 为 9~10, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*)-*N,N*-二苄基-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基-1-胺 **38a**(2.90 g, 棕色油状物), 产率: 83.0%。

MS *m/z* (ESI): 368.3 [M+1]

第二步

(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-丙胺

将(2*S*)-*N,N*-二苄基-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基-1-胺 **38a**(500 mg, 1.36 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中, 加入(100 mg, 10%)钨/碳, 置换氢气 3 次, 室温反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-丙胺 **38b**(250 mg, 黄色油状液体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 188.2 [M-1]

第三步

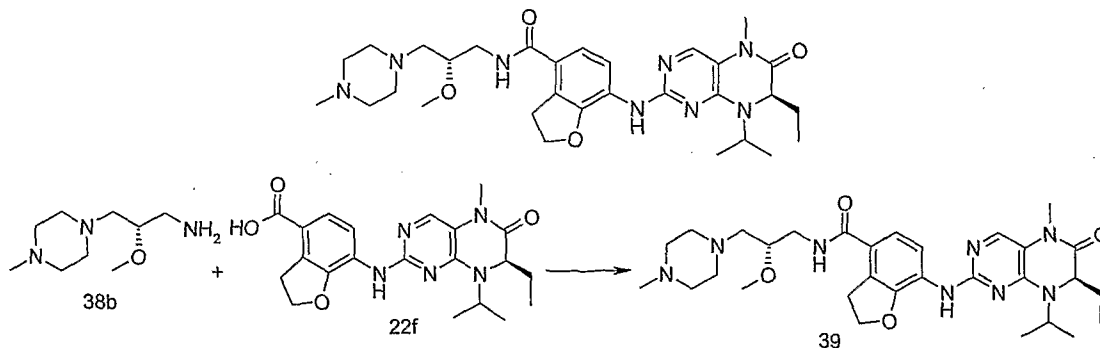
7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **1q**(100 mg, 0.23 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(74 mg, 0.23 mmol)溶解于 20 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.1 mL, 0.50 mmol)和粗品(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-丙胺 **38b**(43 mg, 0.23 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **38**(40 mg, 白色固体), 产率: 30.0%。

MS *m/z* (ESI): 607.6 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.71~7.63 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.74~4.63 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.67~3.57 (m, 3H), 3.55~3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.71~2.41 (m, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.15~1.95 (m, 2H), 1.91~1.77 (m, 4H), 1.77~1.57 (m, 8H), 0.88 (t, 3H)

实施例 39

7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **22f**(94 mg, 0.23 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(74 mg, 0.23 mmol)溶解于 20 mL 无水二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.1

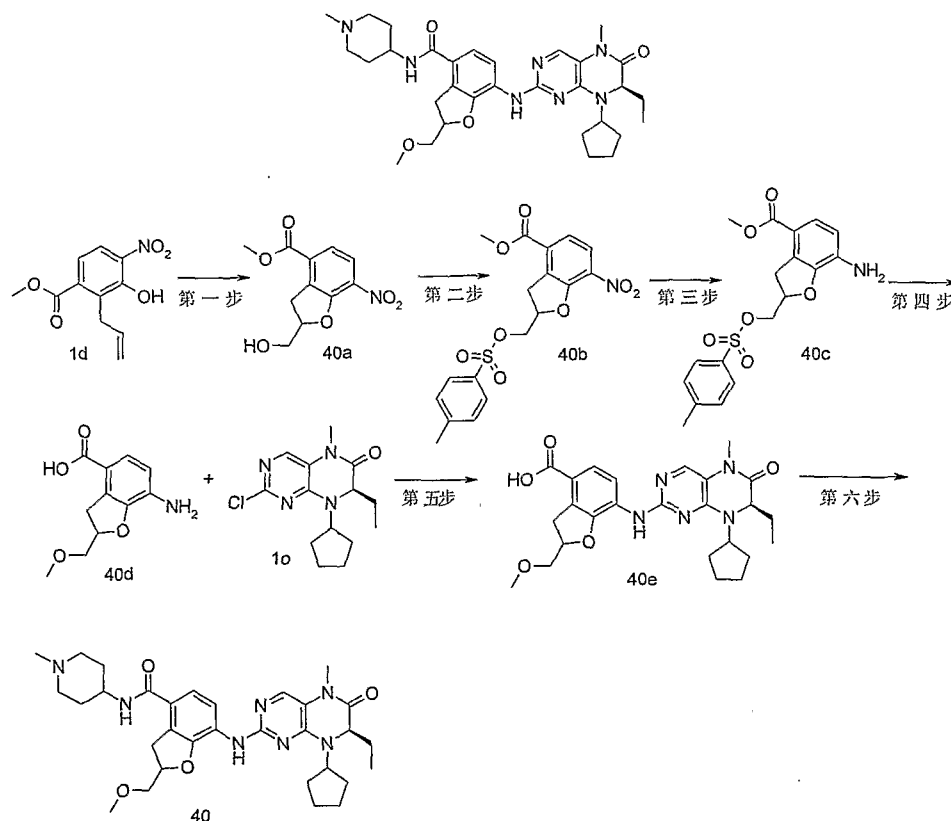
mL, 0.50 mmol)和(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-丙胺 **38b**(43 mg, 0.23 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱层析法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-[(2*S*)-2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **39**(35 mg, 白色固体), 产率: 26.5%。

MS *m/z* (ESI): 581.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.77~4.61 (m, 3H), 4.28 (dd, 1H), 3.75~3.49 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.95~2.60 (m, 5H), 2.55~2.40 (m, 3H), 1.95~1.80 (m, 1H), 1.68~1.45 (m, 8H), 1.42 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 0.88 (t, 3H)

实施例 40

7-[[*(7R)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-(甲氧基甲基)-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



第一步

2-羟甲基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

将 2-烯丙基-3-羟基-4-硝基-苯甲酸甲酯 **1d**(0.47 g, 2 mmol)溶解于 80 mL 二氯甲烷中, 加入间氯过氧苯甲酸(0.99 g, 4 mmol), 搅拌反应 24 小时。依次加入 20 mL 饱和硫代硫酸钠溶液和 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 5 分钟, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 依次用水(20 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸

镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 2-羟甲基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **40a**(440 mg, 黄色固体), 产率: 87.0 %。

MS m/z (ESI): 252.1 [M-1]

5

第二步

7-硝基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

将 2-羟甲基-7-硝基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **40a**(253 mg, 1 mmol) 溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 加入三异丙基乙胺(0.3 mL, 2 mmol), 4-二甲氨基吡啶(24 mg, 0.20 mmol) 和对甲苯磺酰氯(286 mg, 1.50 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 依次用水(20 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 7-硝基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **40b**(160 mg, 黄色固体), 产率: 39.0%。

10

MS m/z (ESI): 408.2 [M+1]

15

第三步

7-氨基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯

将 7-硝基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯(360 mg, 0.88 mmol) 溶解于 20 mL 甲醇和二氯甲烷(V:V = 1:1) 混合溶剂中, 用 H-Cube 做氢化反应(催化柱: 10% 钨/碳; 温度: 30℃; 流速: 1 mL/min; 压力: 1 大气压), 反应 20 分钟后, 减压浓缩反应液, 得到标题产物 7-氨基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **40c**(280 mg, 淡红色固体), 产率: 84.0%。

20

MS m/z (ESI): 378.2 [M+1]

第四步

7-氨基-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将 7-氨基-2-(甲基-4-磺酰氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯(320 mg, 0.85 mmol) 溶解于 16 mL 甲醇中, 加入 4 mL 50% 甲醇钠的甲醇溶液, 升至 50℃, 搅拌反应 5 小时。加入 100 mL 水, 减压浓缩, 二氯甲烷萃取(50 mL×2), 滴加稀盐酸至水相 pH 为 4, 二氯甲烷萃取(50 mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 7-氨基-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **40d**(160 mg, 黄色固体), 产率: 84.0%。

25

30

MS m/z (ESI): 222.1 [M-1]

第五步

7-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将 7-氨基-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **40d**(160 mg, 0.70 mmol) 和(7R)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7,8-二氢-5H-喋啶-6-酮 **1o**(232 mg, 0.80 mmol) 溶解于 34 mL 乙醇和水(V:V = 1:2.4) 混合溶剂中, 加入 0.4 mL 浓盐酸, 搅拌回流反

35

应 16 小时。冷却，析出固体，过滤，得到标题产物 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **40e**(0.15 g, 黄色固体)，产率: 43.0%。

MS *m/z* (ESI): 480.3 [M-1]

5

第六步

7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-(甲氧基甲基)-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **40e**(50 mg, 0.10 mmol)和 *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(33 mg, 0.10 mmol)溶解于 40 mL 二氯甲烷中，依次加入二异丙基乙胺(38 μ L, 0.23 mmol)和 1-甲基-哌啶-4-基胺(12 mg, 0.10 mmol)，搅拌反应 1 小时，加入 20 mL 饱和碳酸钠溶液，二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3)，合并有机相，依次用水(20 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱层析法纯化所得残余物，得到标题产物 7-[[[(7*R*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2-(甲氧基甲基)-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **40**(40 mg, 淡黄色固体)，产率: 69.0%。

15

MS *m/z* (ESI): 578.5 [M+1]

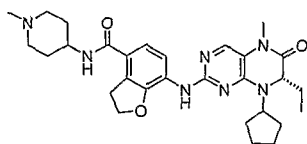
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.13~5.00 (m, 1H), 4.63~4.47 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.14~3.95 (m, 1H), 3.71~3.57 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.38~3.25 (m, 4H), 3.08 (d, 3H), 2.52~2.37 (m, 5H), 2.11 (d, 3H), 2.00 (d, 1H), 1.92~1.63 (m, 9H), 0.88 (t, 3H)

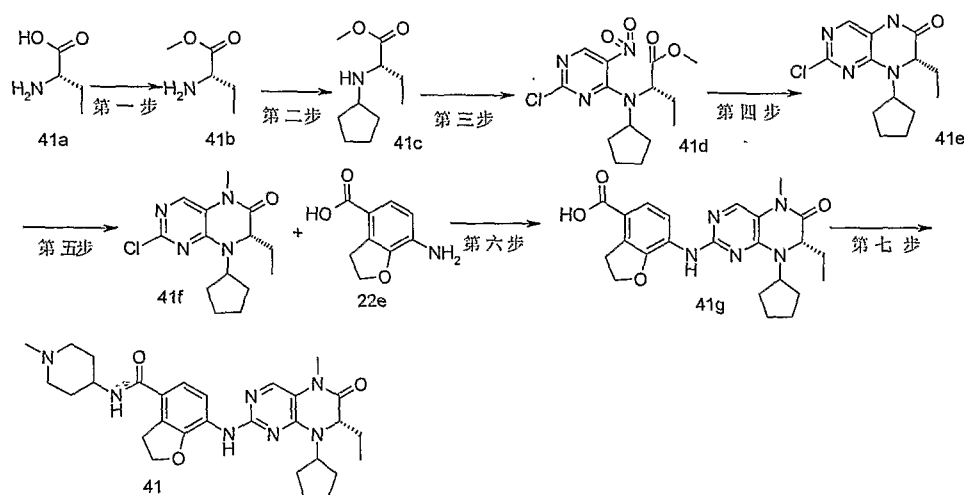
20

实施例 41

7-[[[(7*S*)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

25





第一步

(2S)-2-氨基-丁酸甲酯

将(2S)-2-氨基-丁酸 **41a** (21.56 g, 0.21 mol) 溶解于 120 mL 甲醇中, 冰水浴冷却至 0℃, 搅拌下滴加入二氯亚砷 (30.5 mL, 0.42 mol), 滴毕后, 加热回流搅拌反应 2 小时, 降至室温, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(2S)-2-氨基-丁酸甲酯 **41b** (31.87 g, 白色固体), 产率: 99.3%。

第二步

(2S)-2-环戊基氨基-丁酸甲酯

将(2S)-2-氨基-丁酸甲酯 **41b** (18.74 g, 0.12 mol) 溶解于 280 mL 二氯甲烷中, 冰水浴冷却至 0℃, 依次加入乙酸钠 (5 g, 0.061 mol), 环戊酮 (10.78 g, 0.13 mol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (31 g, 0.16 mol), 升至室温, 搅拌反应 4 小时。将反应液倒入 150 mL 水中, 滴加饱和碳酸钠溶液至反应液 pH 为 11~12, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (150 mL × 2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (100 mL × 2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(2S)-2-环戊基氨基-丁酸甲酯 **41c** (17.42 g, 淡色油状物), 产率: 77.1%。

MS m/z (ESI): 186.1 [M+1]

第三步

(2S)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-丁酸甲酯

将(2S)-2-环戊基氨基-丁酸甲酯 **41c** (17.36 g, 93.69 mmol) 溶解于 180 mL 环己烷中, 依次加入碳酸氢钠 (31.48 g, 0.37 mol) 和 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶 (21.81 g, 0.11 mol), 升温至 85℃, 搅拌反应 2 小时。冷至室温, 加入 300 mL 二氯甲烷, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(2S)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-丁酸甲酯 **41d** (14.24 g, 黄色固体), 产率: 44.3%。

MS m/z (ESI): 343.1 [M+1]

第四步

(7S)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5,7-二氢喋啶-6-酮

将(2S)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-丁酸甲酯 **41d**(14.17 g, 41.33 mmol)溶解于 300 mL 醋酸中, 加入铁粉(9 g, 0.17 mol), 放热结束后, 升温至 65 °C, 搅拌反应 1.5 小时。过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤(350 mL), 减压浓缩滤液, 加入 150 mL 水, 过滤, 滤饼依次用水(60mL×3), 正己烷和丙酮(V/V = 6:1)混合溶剂洗涤(140 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(7S)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5,7-二氢喋啶-6-酮 **41e**(10.67 g, 淡黄色固体), 产率: 92.0%。

MS m/z (ESI): 281.1 [M+1]

10

第五步

(7S)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7H-喋啶-6-酮

将(7S)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5,7-二氢喋啶-6-酮**41e**(2.80 g, 10 mmol)溶解于 50 mL 丙酮中, 依次加入对甲基苯磺酸甲酯(2.80 g, 15 mmol)和碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 搅拌反应12小时。加入50 mL水, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 依次用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到标题产物(7S)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7H-喋啶-6-酮**41f**(2.50 g, 白色固体), 产率: 85.0 %。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]

20

第六步

7-[[[(7S)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将(7S)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7H-喋啶-6-酮 **41f**(300 mg, 1.70 mmol)和 7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1g**(543 mg, 1.80 mmol)溶解于 34 mL 乙醇和水 (V/V = 1:2.4)混合溶剂中, 加入 0.4 mL 浓盐酸, 回流搅拌反应 16 小时。冷至室温, 放入冰箱 1 小时, 过滤, 滤饼用水洗涤(50 mL), 将滤饼用 20 mL 水和 1 M 氢氧化锂(V/V = 1:1)混合溶剂溶解, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 滴加 1 M 盐酸至水相 pH 为 2, 过滤, 得到标题产物 7-[[[(7S)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **41g**(0.45 g, 白色固体), 产率: 62.0%。

MS m/z (ESI): 438.2 [M+1]

30

第七步

7-[[[(7S)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

将 7-[[[(7S)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **41g**(150 mg, 0.34 mmol)和 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(111 mg, 0.34 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入二异丙基乙胺(0.13 mL, 0.76

35

mmol), 搅拌 10 分钟, 再加入 1-甲基-哌啶-4-基胺(40 mg, 0.34 mmol), 室温搅拌反应 1 小时, 加入 20 mL 饱和碳酸钠溶液, 用二氯甲烷萃取(100 mL×2), 合并有机相, 依次用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物

5 7-[[*(7S)*-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **41**(120 mg, 白色固体), 产率: 65.0%。

MS *m/z* (ESI): 267.7 [*M*/2+1]

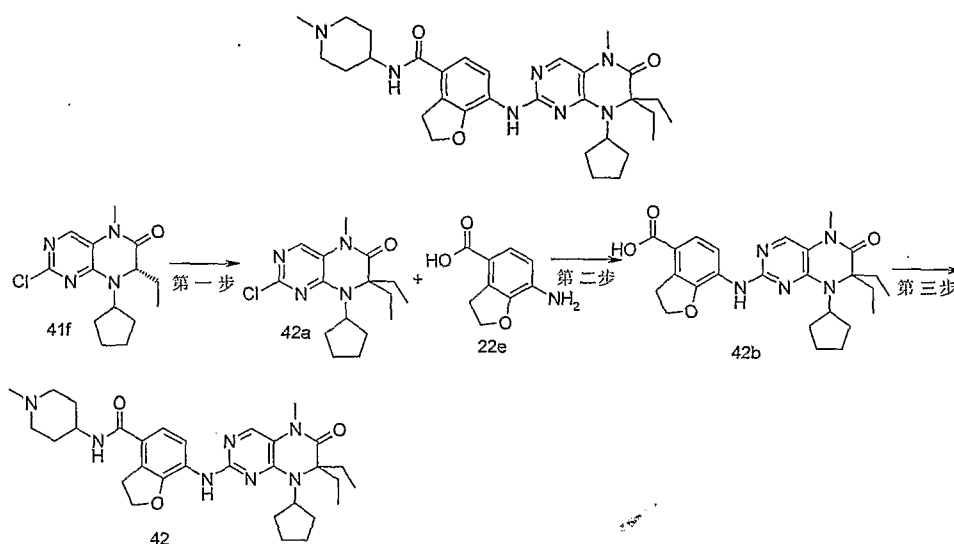
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.10~7.00 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.47 (t, 1H), 4.21 (d, 1H), 4.02~3.93 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23~1.96 (m, 6H), 1.89~1.76 (m, 4H), 1.74~1.58 (m, 6H), 0.90~0.83 (t, 3H)

10

实施例 42

7-[(8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-6-氧代-喋啶-2-基)氨基]-*N*-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

15



第一步

2-氯-8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-喋啶-6-酮

20 将(*7S*)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-7*H*-喋啶-6-酮 **41f**(148 mg, 0.50 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中, 冷却至-78℃, 加入二异丙基氨基锂(0.5 mL, 1 mmol), 搅拌 30 分钟, 再加入碘乙烷(156 mg, 1 mmol), 搅拌反应 4 小时。加入 50 mL 饱和氯化铵溶液, 减压浓缩反应液, 用二氯甲烷萃取(100 mL×2), 合并有机相, 依次用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用

25 硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-氯-8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-喋啶-6-酮 **42a**(100 mg, 黄色固体), 产率: 62.0%。

MS *m/z* (ESI): 323.2 [*M*+1]

第二步

7-[(8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-6-氧代-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

将 2-氯-8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-喋啶-6-酮 **42a**(100 mg, 0.31 mmol)和 7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1g**(50 mg, 0.28 mmol)溶解于 17 mL 乙醇和水 (V/V = 5:12)混合溶剂中, 加入 0.2 mL 浓盐酸, 回流搅拌反应 16 小时。减压浓缩反应液, 滴加 1 M 氢氧化锂至反应液 pH 为 12, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并水相, 滴加 1 M 盐酸至水相 pH 为 1, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到 7-[(8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-6-氧代-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **42b**(50 mg, 黄色固体), 产率: 38.0 %。

10 MS m/z (ESI): 466.3 [M+1]

第三步

7-[(8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-6-氧代-喋啶-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

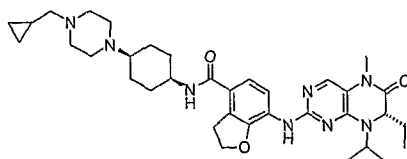
将 7-[(8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-6-氧代-喋啶-2-基)氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **42b**(50 mg, 0.11 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 依次加入 *O*-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(35 mg, 0.11 mmol), 二异丙基乙胺(31 mg, 0.24 mmol)和 1-甲基-哌啶-4-基胺(13 mg, 0.11 mmol), 室温搅拌反应 1 小时, 加入 50 mL 饱和碳酸钠溶液, 用二氯甲烷萃取(100 mL×2), 合并有机相, 依次用水(20 mL)、饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 7-[(8-环戊基-7,7-二乙基-5-甲基-6-氧代-喋啶-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **42**(10 mg, 白色固体), 产率: 16.0%。

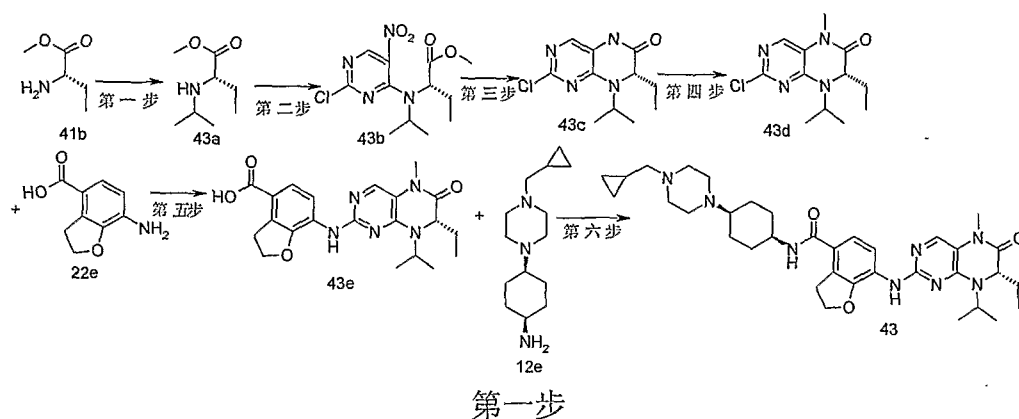
MS m/z (ESI): 281.7 [M/2+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.68 (t, 2H), 4.06~3.92 (m, 1H), 3.83~3.71 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28~2.14 (m, 4H), 2.10~2.00 (m, 4H), 1.80 (d, 2H), 1.74~1.56 (m, 6H), 0.84 (t, 6H)

实施例 43

30 *N*-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[(7*S*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺





(2S)-2-异丙基氨基-丁酸甲酯

将(2S)-2-氨基-丁酸甲酯 **41b**(13.14 g, 85.52 mmol)溶解于 200 mL 二氯甲烷中，冰水浴冷却至 0℃，依次加入乙酸钠(3.51 g, 42.76 mmol)，丙酮(5.96 g, 0.10 mol)和三乙酰氧基硼氢化钠(21.75 g, 0.10 mol)，升至室温，搅拌反应 4 小时。加入 100 mL 水，滴加饱和碳酸钠溶液至反应液 pH 为 11~12，分液，水相用二氯甲烷萃取(150 mL×2)，合并有机相，用饱和食盐水洗涤(100 mL×2)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到(2S)-2-异丙基氨基-丁酸甲酯 **43a**(10.85 g, 淡色油状物)，产率：

79.7%。

MS m/z (ESI): 160.2 [M+1]

第二步

(2S)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-异丙基-氨基]-丁酸甲酯

将(2S)-2-异丙基氨基-丁酸甲酯 **43a**(10.75 g, 67.50 mmol)溶解于 180 mL 环己烷中，依次加入碳酸氢钠(22.68 g, 0.27 mol)和 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶(15.71 g, 0.081 mol)，升温至 85℃，搅拌反应 2.5 小时。冷至室温，加入 200 mL 二氯甲烷，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶色谱柱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到(2S)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-异丙基-氨基]-丁酸甲酯 **43b**(8.78 g, 黄色固体)，产率：41.1%。

MS m/z (ESI): 317.1 [M+1]

第三步

(7S)-2-氯-8-异丙基-7-乙基-5,7-二氢喋啶-6-酮

将(2S)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-异丙基-氨基]-丁酸甲酯 **43b**(8.74 g, 27.7 mmol)溶解于 100 mL 醋酸中，加入铁粉(6.20 g, 0.11 mol)，升温至 65℃，搅拌反应 4 小时。过滤，滤饼用二氯甲烷洗涤(100 mL)，减压浓缩滤液，加入 100 mL 水，过滤，滤饼烘干，得到粗品(7S)-2-氯-8-异丙基-7-乙基-5,7-二氢喋啶-6-酮 **43c**(7.17 g, 灰色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 255.1 [M+1]

第四步

(7S)-2-氯-8-异丙基-7-乙基-5-甲基-7H-喋啶-6-酮

将粗品(7*S*)-2-氯-8-异丙基-7-乙基-5,7-二氢喋啶-6-酮**43c**(7.17 g, 28.21 mmol), 对甲基苯磺酸甲酯(5.77 g, 31.03 mmol)和碳酸钾(11.70 g, 84.60 mmol)溶解于40 mL 丙酮中, 搅拌反应12小时。过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤(100 mL), 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B纯化所得残余物, 得到(7*S*)-2-氯-8-异丙基-7-乙基-5-甲基-7*H*-喋啶-6-酮**43d**(6.14 g, 白色固体), 产率: 81.0%。

MS *m/z* (ESI): 269.1 [M+1]

第五步

7-[[[(7*S*)-8-异丙基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸

10 将(7*S*)-2-氯-8-异丙基-7-乙基-5-甲基-7*H*-喋啶-6-酮 **43d**(2.50 g, 9.24 mmol)和 7-氨基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸甲酯 **1g**(1.50 g, 8.40 mmol)溶解于 120 mL 乙醇和水 (V/V = 1:2)混合溶剂中, 加入 1.5 mL 浓盐酸, 回流搅拌反应 24 小时。过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤(50 mL×3), 烘干, 得到粗品 7-[[[(7*S*)-8-异丙基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **43e**(2 g, 灰白色固体), 产物不经
15 纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 412.2 [M+1]

第六步

N-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[[(7*S*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺

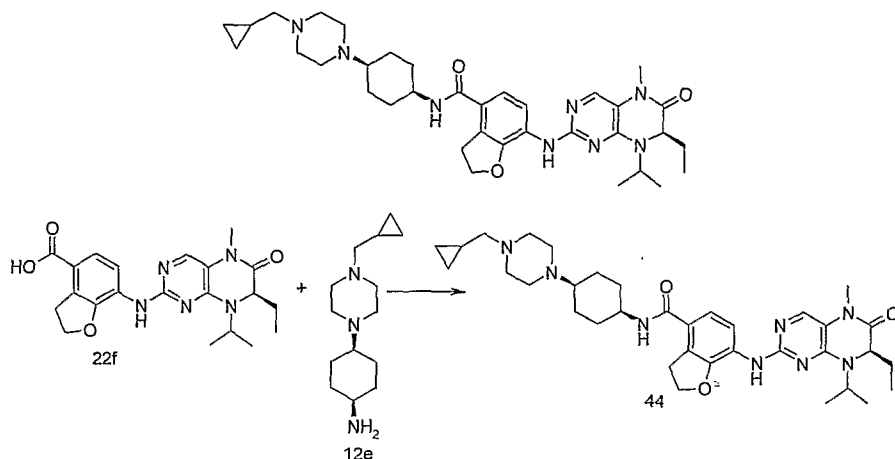
20 将(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **12e**(577 mg, 2.43 mmol), 粗品 7-[[[(7*S*)-8-异丙基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **43e**(1 g, 2.43 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(780 mg, 2.43 mmol)和二异丙基乙胺(690 mg, 5.35 mmol)溶解于 60 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。加入 50 mL 氨水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和食
25 盐水洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[[(7*S*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **43**(1.12 g, 白色固体), 产率: 74.6%。

MS *m/z* (ESI): 631.4 [M+1]

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12~7.04 (m, 2H), 6.13 (d, 1H), 4.77~4.64 (m, 3H), 4.29 (d, 1H), 4.27~4.19 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.64 (s, 7H), 2.31~2.19 (m, 3H), 1.98~1.79 (m, 5H), 1.78~1.63 (m, 3H), 1.56 (q, 2H), 1.44 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 0.87 (t, 4H), 0.55~0.49 (m, 2H), 0.14~0.07 (m, 2H)

35 实施例 44

N-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[[(7*R*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺



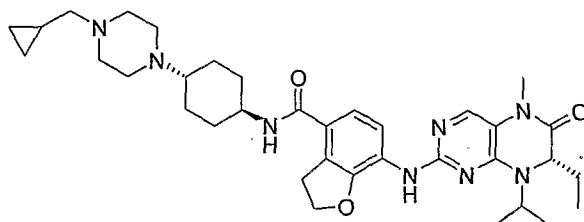
将(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **12e**(577 mg, 2.43 mmol),
 7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-
 5 甲酸 **22f**(1 g, 2.43 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(780 mg,
 2.43 mmol)和二异丙基乙胺(690 mg, 5.35 mmol)溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 搅拌反
 应 2 小时。加入 50 mL 氨水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和食
 盐水洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以
 洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(顺式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-
 10 基]环己基]-7-[[*(7R)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-
 苯并呋喃-4-甲酰胺 **44**(576 mg, 白色固体), 产率: 38.0%。

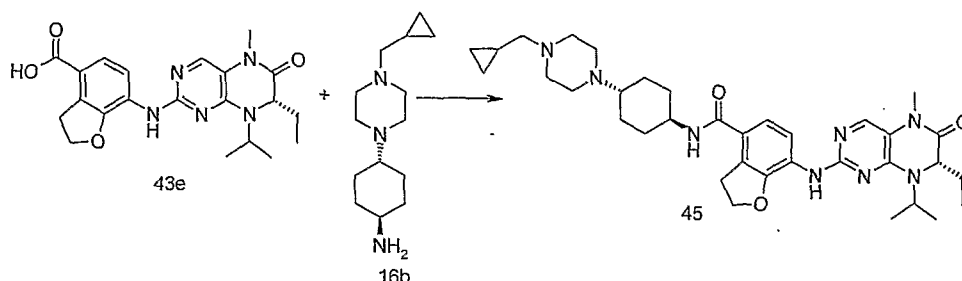
MS *m/z* (ESI): 631.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15~7.08 (m, 2H), 6.17 (d, 1H),
 4.75~4.64 (m, 3H), 4.31~4.20 (m, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.69 (s, 7H),
 15 2.36~2.22 (m, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.95~1.80 (m, 5H), 1.77~1.56 (m, 5H), 1.44 (d, 3H),
 1.37 (d, 3H), 0.92~0.84 (m, 4H), 0.58~0.50 (m, 2H), 0.13 (q, 2H)

实施例 45

N-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[*(7S)*-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-
 20 代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺





将(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己胺 **16b**(350 mg, 1.48 mmol), 7-[[[(7*S*)-8-异丙基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酸 **43e**(607 mg, 1.48 mmol), *O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(475 mg, 1.48 mmol)和二异丙基乙胺(420 mg, 3.30 mmol)溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时。加入 50 mL 氨水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤(50 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-[(反式)-4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-7-[[[(7*S*)-7-乙基-8-异丙基-5-甲基-6-氧代-7*H*-喋啶-2-基]氨基]-2,3-二氢-苯并呋喃-4-甲酰胺 **45**(360 mg, 白色固体), 产率: 38.0%。

MS *m/z* (ESI): 316.2 [*M*/2+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.09~7.02 (m, 2H), 5.82 (d, 1H), 4.73~4.63 (m, 3H), 4.28 (d, 1H), 3.96~3.82 (m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.66 (s, 8H), 2.35~2.25 (m, 3H), 2.17 (d, 2H), 2.04~1.86 (m, 5H), 1.76~1.68 (m, 1H), 1.50~1.39 (m, 5H), 1.35 (d, 3H), 1.26 (d, 2H), 0.86 (t, 4H), 0.55~0.48 (m, 2H), 0.11 (q, 2H)

测试例:

生物学评价

测试例 1、Plk 抑制细胞增殖测试

下面的体外试验是用来测定本发明化合物对于高表达 Plk 的细胞株人宫颈癌细胞 HeLa 增殖抑制活性。

下面所述的体外细胞试验可测定受试化合物的对高表达 Plk 的肿瘤细胞的抗增殖抑制活性, 其活性可用 IC₅₀ 值来表示。此类试验的一般方案如下: 首先将 HeLa 细胞(购于 Institute of biochemistry and cell biology), 以适宜细胞浓度(exp 3000 个细胞/mL medium)接种在 96 孔培养板上, 然后将细胞在二氧化碳恒温箱内进行培养, 让它们生长至过夜, 更换培养基为加有一系列浓度递度(一般 7 到 9 个浓度)受试化合物溶液的培养基, 将培养板重新放回培养箱, 连续培养 72 个小时。72 小时后, 可用 CCK8(cell counting kit-8, 购于 Dojindo, 货号 CK04)方法进行测试化合物对于抑制细胞增殖活性。IC₅₀ 值可通过一系列不同浓度下, 受试化合物对于细胞的抑制数值进行计算。

本发明化合物的活性

本发明化合物的生化学活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见下表。

实施例	IC ₅₀ 值(μ M)
1	0.0009
2	0.008
3	0.007
4	0.002
5	0.001
6	0.002
7	0.003
8	0.003
9	0.002
10	0.005
11	0.001
12	0.0008
13	0.001
14	0.001
15	0.003
16	0.03
17	0.01
19	0.003
20	0.008
21	0.007
22	0.002
24	0.002
25	0.003
26	0.003
27	0.001
28	0.003
29	0.03
30	0.004
32	0.009
33	0.007
34	0.0007
35	0.002
36	0.007
37	0.0007
38	0.002
39	0.006
40	0.002

44	0.005
----	-------

结论：本发明化合物对 hela 细胞具有明显的抑制增殖活性。

药代动力学评价

测试例 2、本发明实施例 37 化合物的药代动力学测试

5 1、摘要

以大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠分别静脉注射或灌胃给予实施例37化合物后不同时刻血浆中的药物浓度，研究本发明化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

10 2.1 试验药品

实施例37化合物

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠8只，雌雄各半，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2008-0016。

15 2.3 药物配制

称取一定量药物，加DMSO 0.5 mL使溶解，加入0.1 M HCl 1.5 mL，生理盐水稀释至终体积，使药物浓度为2.5 mg/mL。

2.4 给药

SD大鼠8只，雌雄各半，平均分成2组，禁食过夜后分别经尾静脉注射或灌胃给药，剂量均为25 mg/kg。

3. 操作

取给药后各时刻的大鼠血浆 25 μ L，加入内标溶液 20 μ L，甲醇 150 μ L，涡旋混合 3 分钟，离心 10 分钟 (13500 转/分钟)，血浆样品取上清液 5 μ L 进行 LC-MS/MS 分析。

25 以血药浓度为横坐标，样品与内标色谱峰面积比为纵坐标，以加权最小二乘法($w=1/x^2$)进行线性回归。主要药代动力学参数采用DAS 2.0软件计算。

4、药代动力学参数结果

本发明化合物的药代动力学参数如下：

编号	药代实验(25mg/kg)						
	口服生物利用度	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	F(%)	C _{max} (μg/mL)	AUC (μg/mL·h)	t _{1/2} (h)	MRT(h)	CL/F (l/h/kg)	V _z /F (l/kg)
实施例 37	59.4	1.86±0.15 (灌胃)	45.56±9.23	17.2±4.4	26.1±5.0	0.57±0.13	13.6±1.0
		静脉	76.7±6.20	17.3±3.3	22.8±4.3	0.33±0.03	8.22±1.74

结论：实施例 37 的化合物药代吸收良好，口服生物利用度高。

人结肠癌 HCT-116 裸小鼠移植瘤的疗效评价

5 1、摘要

评价并比较实施例1的化合物对人结肠癌HCT-116裸小鼠移植瘤的疗效。Plk-1抑制剂实施例1的化合物明显抑制结肠癌HCT-116裸小鼠移植瘤的生长，且毒性相对较小。

2、实验目的

10 评价并比较实施例1的化合物对人结肠癌HCT-116裸小鼠移植瘤的疗效。

3、受试药物

药物名称：实施例1的化合物

配制方法：用生理盐水配成所需浓度。

4、实验动物

15 BALB/cA-nude裸小鼠，6-7周，♀，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。

合格证号：SCXK（沪）2007-0005。饲养环境：SPF级。

5、实验步骤

裸小鼠皮下接种人结肠癌HCT-116细胞，待肿瘤生长至60-150mm³后，将动物随机分组(d0)。

20 每周测2-3次瘤体积，称鼠重，记录数据。

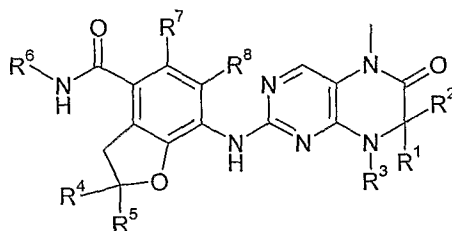
肿瘤体积（V）计算公式为： $V=1/2 \times a \times b^2$ 其中 a、b分别表示长、宽。

6、结果

实施例1的化合物明显抑制人结肠癌HCT-116的生长，且毒性相对较小。

权利要求书:

1、通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐:



(I)

其中:

R¹ 和 R² 各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

或者, R¹ 和 R² 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环, 其中所述 3~6 元环内任选进一步含有 1~2 个 N、O 或 S(O)_n 杂原子;

R³ 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

或者, R¹ 和 R³ 或 R² 和 R³ 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环, 其中所述 3~6 元环内含有 1~2 个 N、O 或 S(O)_n 杂原子, 并且所述 3~6 元环各自独立地任选进一步被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羰基、芳基、苄基、-C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、氰基、羟基、卤素、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯, 其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、-NR⁹R¹⁰、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R⁶ 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、羟基、磺酰基、羰基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、苄基、-C(O)R⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R⁷ 和 R⁸ 各自独立地选自氢原子、烷基或卤素;

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

5 或者， R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基，其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 4~8 元杂环上各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；且

10 n 是 0, 1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐，

其中：

15 R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^3 选自氢原子、烷基或环烷基。

3、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐，

20 其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^3 选自烷基或环烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子或烷基，其中所述烷基任选进一步被一个或多个烷氧基或 $-NR^9R^{10}$ 的取代基所取代；

25 R^6 选自烷基、环烷基或杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、环烷基烷基、杂环基、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^7 和 R^8 各自独立地为氢原子；

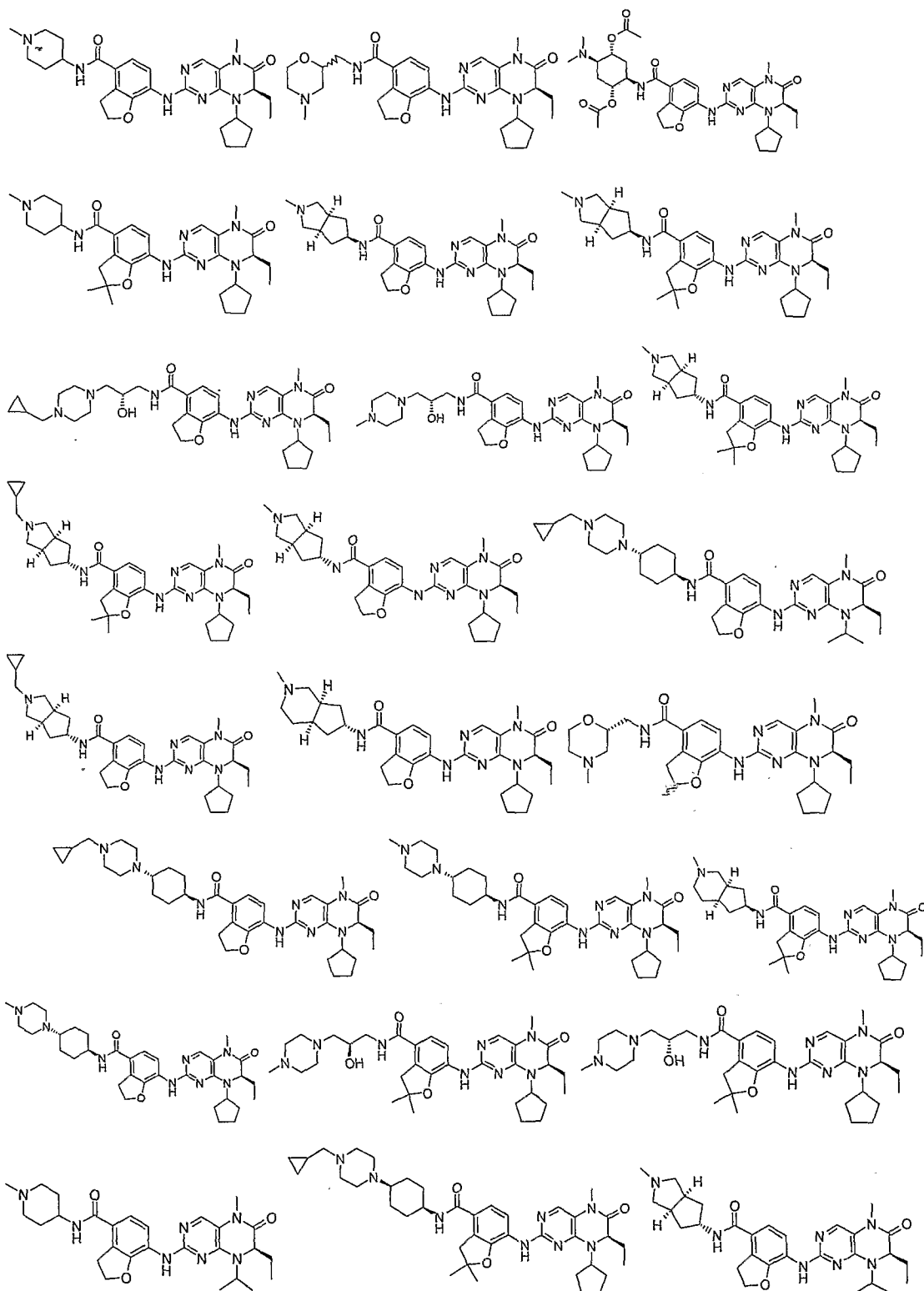
30 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

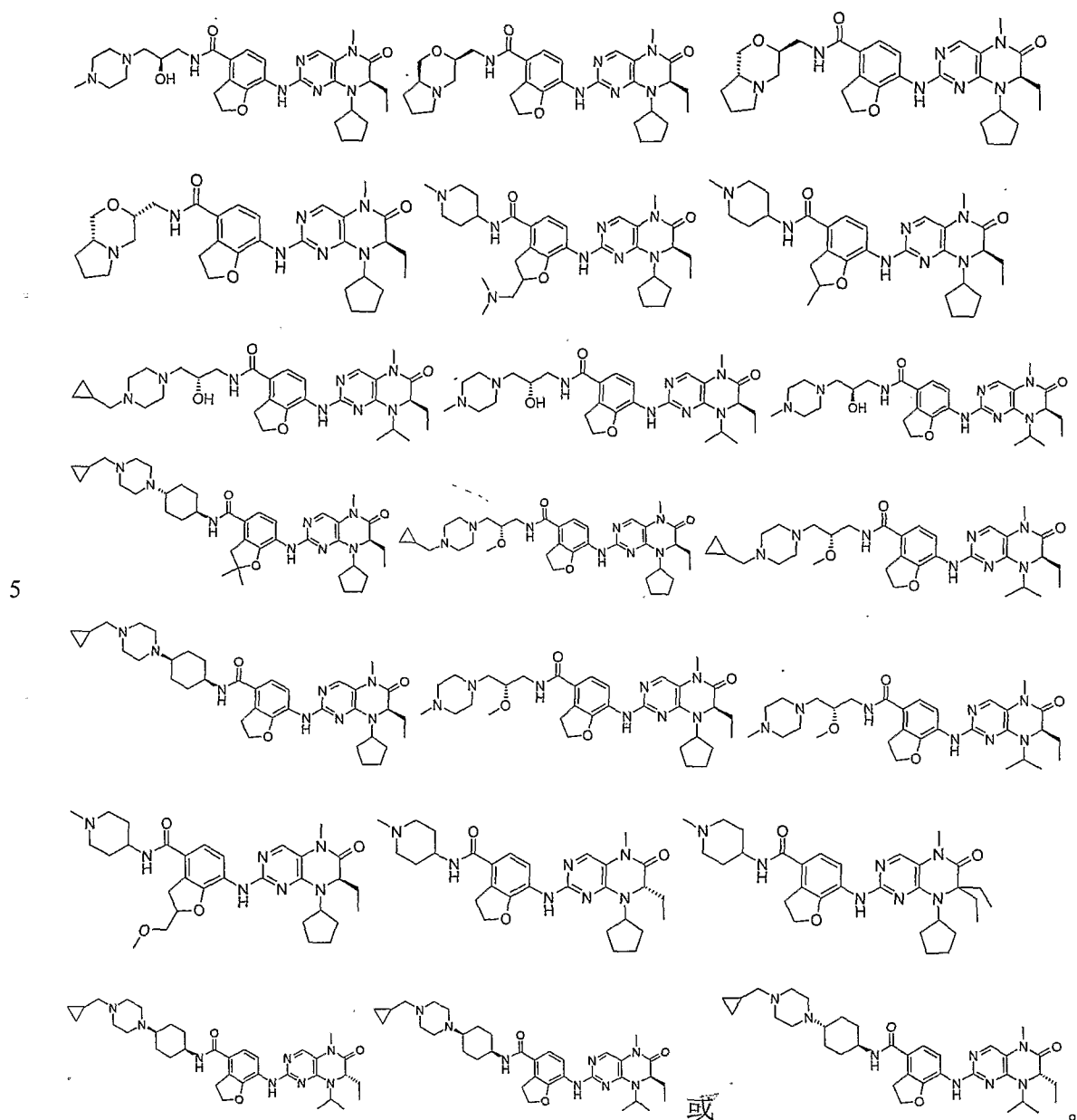
或者， R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基，其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 4~8 元杂环上各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰

基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；且

n 是 0, 1 或 2。

- 4、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、
5 非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐，其中所述的化合物为下列化合物：





其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳

基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， R^1 和 R^2 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环，其中所述 3~6 元环内任选进一步含有 1~2 个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子；

- 5 R^3 选自氢原子、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

- 10 或者， R^1 和 R^3 或 R^2 和 R^3 与其相连接的原子一起形成一个 3~6 元环，其中所述 3~6 元环内含有 1~2 个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 3~6 元环各自独立地任选进一步被一个或多个烷基、烷氧基、卤素、羰基、芳基、苄基、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

- 15 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、氰基、羟基、卤素、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、芳基、磺酰基、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^7 和 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基或卤素；

- 20 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

- 25 或者， R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基，其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子，并且所述 4~8 元杂环上各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^{11} 选自羟基或烷氧基；且

n 是 0, 1 或 2。

30

6、根据权利要求 5 所述的化合物，其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^3 选自氢原子、烷基或环烷基；

R^{11} 选自羟基或烷氧基。

35

7、根据权利要求 5 所述的化合物，

其中:

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢原子或烷基;

R^3 选自烷基或环烷基;

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子或烷基, 其中所述烷基任选进一步被一个或多个烷氧基或 $-NR^9R^{10}$ 的取代基所取代;

R^6 选自烷基、环烷基或杂环基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、羟基、环烷基烷基、杂环基、 $-NR^9R^{10}$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R^7 和 R^8 各自独立地为氢原子;

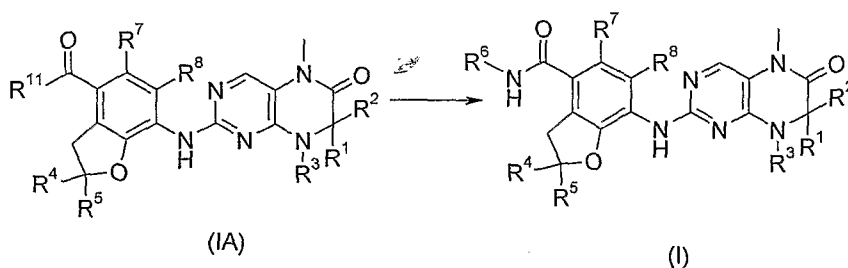
R^9 和 R^{10} 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

或者, R^9 和 R^{10} 与其相连接的 N 原子一起形成一个 4~8 元杂环基, 其中所述 4~8 元杂环内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子, 并且所述 4~8 元杂环上各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、卤代烷基、氰基、烷氧基、芳氧基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

R^{11} 选自羟基或烷氧基; 且

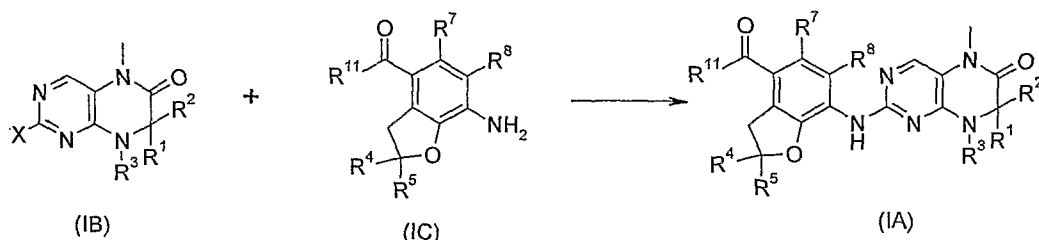
n 是 0, 1 或 2。

8、一种制备根据权利要求 1~4 任一项所述的通式(I)化合物的方法, 该方法包括:



通式(IA)化合物与 R^6NH_2 反应生成通式(I)化合物, 其中 $R^1 \sim R^8$ 的定义如权利要求 1 所述, 且 R^{11} 的定义如权利要求 5 所述。

9、一种制备根据权利要求 5 所述的通式(IA)化合物的方法, 该方法包括:



通式(IB)化合物与通式(IC)反应生成通式(IA)化合物,

其中 $R^1 \sim R^8$ 的定义如权利要求 1 所述, 且 R^{11} 的定义如权利要求 5 所述。

- 5 10、一种药物组合物, 其含有治疗有效剂量的根据权利要求 1~4 任一项所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐, 及可药用的载体或赋形剂。

- 11 一种制备根据权利要求 10 所述的组合物的方法, 所述方法包括将权利要求 1 所述的化合物与可药用载体或赋形剂相结合。

- 12、根据权利要求 1~4 任一项所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐, 或根据权利要求 10 所述的药物组合物在制备治疗细胞增殖类疾病的药物中的用途。

15

- 13、根据权利要求 12 所述的用途, 其中所述的细胞增殖类疾病选自癌症、感染、炎症及自身免疫性疾病。

- 14、根据权利要求 13 所述的用途, 其中所述的癌症选自非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳头状癌或结肠直肠癌, 优选为宫颈癌或结肠癌。

- 15、根据权利要求 1~4 任一项所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐, 或根据权利要求 10 所述的药物组合物在制备 Plk 激酶抑制剂的药物中的用途。

- 16、一种治疗细胞增殖类疾病的方法, 该方法包括给予需要治疗的患者含有有效治疗量的根据权利要求 1~4 任一项所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐, 或根据权利要求 10 所述的药物组合物, 其中所述的细胞增殖类疾病选自癌症、感染、炎症及自身免疫性疾病, 所述的癌症选自非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳头状癌或结肠直肠癌, 优选为宫颈癌或结肠癌。

17、一种调节 plk 激酶活性的方法，该方法包括给予需要治疗的患者含有有效治疗量的根据权利要求 1~4 任一项所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐，或根据权利要求 5 10 所述的药物组合物。

18、作为治疗细胞增殖类疾病的药物的根据权利要求 1~4 任何一项所述的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及可药用的盐或根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中所述的细胞增殖类疾病 10 选自癌症、感染、炎症及自身免疫性疾病，所述的癌症选自非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳头状癌或结肠直肠癌，优选为宫颈癌或结肠癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001405

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D475/-, C07D519/-, A61P35/-, A61K31/519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, plk, +pteridinone, structure search according to formula (I) and (IA)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1551881 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 01 Dec. 2004 (01.12.2004)	1-15, 18
A	The whole document EP 1953163 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO K) 06 Aug. 2008 (06.08.2008) The whole document	1-15, 18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 24 Nov. 2010 (24.11.2010)	Date of mailing of the international search report 23 Dec. 2010 (23.12.2010)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer CHEN, Junxia Telephone No. (86-10)62086343

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001405

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 16-17 relates to the methods of treatment for diseases of the human/animal bodies (Rule 39.1(iv) PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/001405

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1551881A	01.12.2004	WO03020722A1	13.03.2003
		US2004029885A1	12.02.2004
		EP1427730A1	16.06.2004
		US2004147524A1	29.07.2004
		KR20040029465A	06.04.2004
		AU2002337047A1	18.03.2003
		US6806272B2	19.10.2004
		HU0401293A2	28.10.2004
		MXPA04002067A	01.06.2004
		JP2005501904T	20.01.2005
		NO20040680A	16.02.2004
		INDELNP200400471E	01.04.2005
		ZA200401365A	27.07.2005
		NZ531928A	28.10.2005
		EP1427730B1	12.07.2006
		DE50207522G	24.08.2006
		JP3876254B2	31.01.2007
		ES2268093T3	16.03.2007
		AU2002337047B8	14.02.2008
		MX246083B	30.05.2007
		AU2002337047B2	10.01.2008
		IL160440A	01.09.2009
		KR100955589B1	30.04.2010
		NO328804B1	18.05.2010
EP1953163A1	06.08.2008	TW200838538A	01.10.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/001405

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D475/00 (2006.01)i
C07D519/00 (2006.01)i
A61K31/519 (2006.01)i
A61K31/5377 (2006.01)i
A61K31/5383 (2006.01)i
A61P35/00(2006.01)i
A61P31/00(2006.01)i
A61P29/00(2006.01)i
A61P37/00(2006.01)i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/001405

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D475/-, C07D519/-, A61P35/-, A61K31/519

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, REG, CAPLUS, 喋啶, 蝶啶, 酮, plk, 丝氨酸激酶, 苏氨酸激酶, +pteridinone, 根据式 (I) 和式 (IA) 的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1551881 A (贝林格尔英格海姆法玛两合公司) 01.12 月 2004 (01.12.2004) 全文	1-15, 18
A	EP 1953163 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO K) 06.8 月 2008 (06.08.2008) 全文	1-15, 18

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
24.11 月 2010 (24.11.2010)

国际检索报告邮寄日期
23.12 月 2010 (23.12.2010)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

授权官员

陈俊霞
电话号码: (86-10) **62086343**

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：16-17

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求16-17的主题涉及人体或动物体的疾病的治疗方法（细则39.1(iv) PCT）。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/001405

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1551881A	01.12.2004	WO03020722A1	13.03.2003
		US2004029885A1	12.02.2004
		EP1427730A1	16.06.2004
		US2004147524A1	29.07.2004
		KR20040029465A	06.04.2004
		AU2002337047A1	18.03.2003
		US6806272B2	19.10.2004
		HU0401293A2	28.10.2004
		MXPA04002067A	01.06.2004
		JP2005501904T	20.01.2005
		NO20040680A	16.02.2004
		INDELNP200400471E	01.04.2005
		ZA200401365A	27.07.2005
		NZ531928A	28.10.2005
		EP1427730B1	12.07.2006
		DE50207522G	24.08.2006
		JP3876254B2	31.01.2007
		ES2268093T3	16.03.2007
		AU2002337047B8	14.02.2008
		MX246083B	30.05.2007
		AU2002337047B2	10.01.2008
		IL160440A	01.09.2009
		KR100955589B1	30.04.2010
		NO328804B1	18.05.2010
EP1953163A1	06.08.2008	TW200838538A	01.10.2008

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07D475/00 (2006.01)i

C07D519/00 (2006.01)i

A61K31/519 (2006.01)i

A61K31/5377 (2006.01)i

A61K31/5383 (2006.01)i

A61P35/00(2006.01)i

A61P31/00(2006.01)i

A61P29/00(2006.01)i

A61P37/00(2006.01)i