(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114437105 B
(45)授权公告日 2024.10.11

(21)申请号 202210159353.0

(22)申请日 2017.02.03

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114437105 A

(43)申请公布日 2022.05.06

(30)优先权数据
62/292,202 2016.02.05 US
62/341,019 2016.05.24 US
62/363,775 2016.07.18 US
62/385,217 2016.09.08 US
62/417,219 2016.11.03 US

(62)分案原申请数据
201780021671.8 2017.02.03

(73)专利权人 戴纳立制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 A·A·埃斯特拉达 J·A·冯
B·福克斯 C·P·莱斯利
J·P·莱西卡托斯 A·波兹南
Z·K·斯威尼
J·德比森特菲达尔戈

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 495/04(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 267/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 261/18(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 498/14(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 1/18(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 19/06(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 1/12(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 1/02(2006.01) (续)

(56)对比文件
CN 109071504 B,2022.03.08 (续)

审查员 郭军霞

权利要求书3页 说明书335页

CN 114437105 B

(54)发明名称

受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂

(57)摘要

本发明涉及受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂。本公开大体上涉及N-氮杂环庚三烯基-甲酰胺衍生物和组合物,以及它们作为为发炎、细胞凋亡和坏死性凋亡的关键调节物的受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂的用途。

[转续页]

[接上页]

(51)Int.Cl.

A61P 17/02(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

A61K 31/55(2006.01)

A61K 31/553(2006.01)

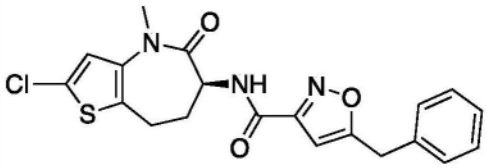
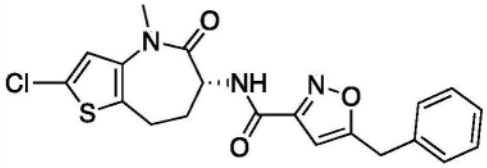
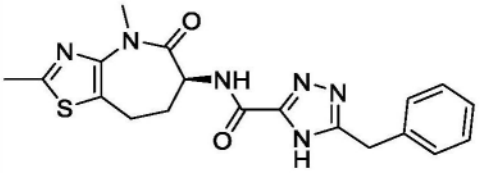
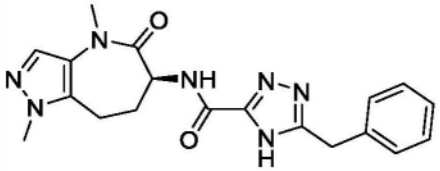
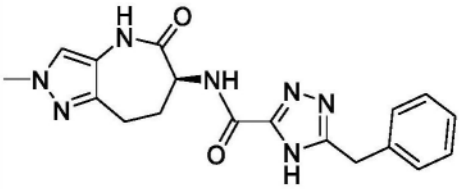
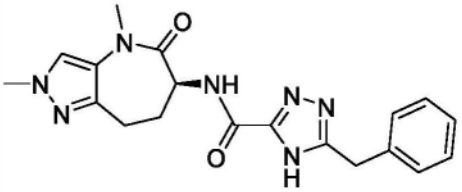
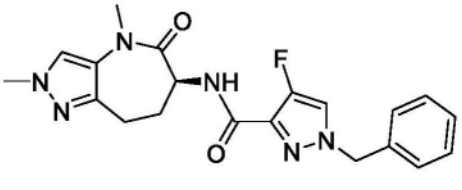
A61K 31/551(2006.01)

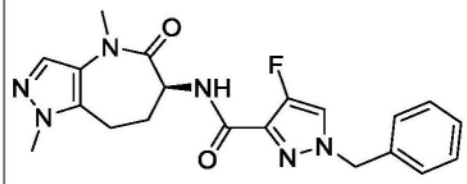
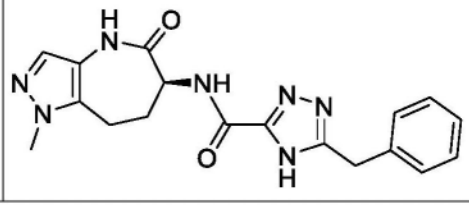
A61K 31/42(2006.01)

(56)对比文件

CN 107849023 A,2018.03.27

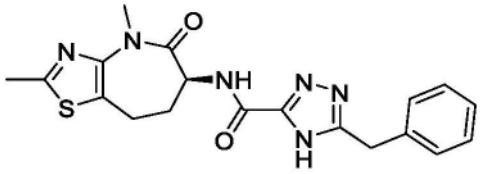
1.一种化合物,其为:

编号	结构
1A	
1B	
38A	
101B	
104B	
105A	
109A	

编号	结构
114A	
118B	

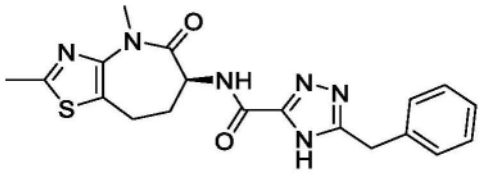
或其药学上可接受的盐。

2.一种具有如下结构的化合物：



或其药学上可接受的盐。

3.一种具有如下结构的化合物：



。

4.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和赋形剂。

5.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求4所述的药物组合物在制备用于治疗受体相互作用蛋白激酶1介导的疾病或病症的药物中的用途。

6.根据权利要求5所述的用途,其中所述疾病或病症为炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、银屑病、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、类风湿性关节炎、脊椎关节炎、痛风、SoJIA、系统性红斑狼疮、肖格伦氏综合征、系统性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自体免疫性肝炎、自体免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫性ITP、移植排斥反应、实体器官的局部缺血再灌注损伤、败血症、全身性发炎反应综合征、脑血管意外、心肌梗塞、亨廷顿氏病、阿兹海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、异位性皮炎、多发性硬化症、I型糖尿病、韦格纳氏肉芽肿病、肺类肉瘤病、贝歇氏病、白介素-1转化酶相关发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关周期综合征或牙周炎。

7.根据权利要求5所述的用途,其中所述疾病或病症为创伤、局部缺血、中风、心肌梗塞、感染、溶酶体贮积症、高歇氏病、克拉伯病、尼曼-匹克病、败血症、帕金森氏病、阿兹海默

氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS/葛雷克氏病)、亨廷顿氏病、HIV相关性痴呆、视网膜退化疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎或炎性肠病。

8.根据权利要求5所述的用途,其中所述疾病或病症为阿兹海默氏病、ALS、弗里德希氏共济失调、亨廷顿氏病、路易体病、帕金森氏病或脊髓性肌萎缩。

9.根据权利要求5所述的用途,其中所述疾病或病症为脑损伤、脊髓损伤、痴呆、中风、阿兹海默氏病、ALS、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病变、多聚谷氨酰胺(polyQ)病、法尔病、门克氏病、威尔逊氏病、大脑缺血或朊病毒病症。

10.如权利要求5所述的用途,其中所述疾病或病症为多发性硬化症、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS/葛雷克氏病)、阿兹海默氏病、类风湿性关节炎或银屑病。

受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2017年2月3日、中国申请号为201780021671.8、发明名称为“受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂”的发明申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请依据35 U.S.C.119(e)要求2016年2月5日申请的美国临时申请第62/292,202号、2016年5月24日申请的美国临时申请第62/341,019号、2016年7月18日申请的美国临时申请第62/363,775号、2016年9月8日申请的美国临时申请第62/385,217号和2016年11月3日申请的美国临时申请第62/417,219号的优先权。这些申请的全部内容以引用的方式并入本申请。

技术领域

[0004] 本公开大体上涉及激酶抑制剂、使用其的治疗方法和制造。

背景技术

[0005] 尽管发炎是一种响应诸如病原体侵袭和组织损害的有害刺激的保护性机制,但慢性发炎是许多人类疾病(诸如神经退化、类风湿性关节炎、自身免疫疾病和炎性疾病,以及癌症)的重要潜在因素。同样,细胞死亡路径的活化(诸如坏死和细胞凋亡,它们可用于消除受感染或受损细胞)也是人类疾病(包括急性和慢性神经退化性疾病)的重要潜在机制。

[0006] 受体相互作用蛋白激酶1为发炎、细胞凋亡和坏死性凋亡的关键调节物。受体相互作用蛋白激酶1在调节由活化B细胞的核因子κ轻链增强子(NF-κB)介导的炎性反应中具有重要作用。最近的研究已显示其激酶活性控制坏死性凋亡(一种坏死性细胞死亡形式),传统上认为坏死性凋亡是被动的且不受调控的,且特征在于独特形态。另外,受体相互作用蛋白激酶1为促细胞凋亡复合物的一部分,指示其在调节细胞凋亡中的活性。

[0007] 受体相互作用蛋白激酶1经受复杂且错综的调节机制,包括泛素化、去泛素化和磷酸化。这些调节事件共同决定细胞存活并活化发炎反应抑或经由细胞凋亡或坏死性凋亡而死亡。受体相互作用蛋白激酶1信号传导失调会导致过度发炎或细胞死亡,且相反,研究已显示,抑制受体相互作用蛋白激酶1的可为涉及发炎或细胞死亡的疾病的有效疗法。

[0008] 详述

[0009] 本发明提供可用作受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂的化合物。本公开还提供组合物(包括药物组合物)、包括所述化合物的药盒和使用(或施用)和制造所述化合物的方法。本公开还提供用于治疗由受体相互作用蛋白激酶1介导的疾病、病症或病状的方法的化合物或其组合物。此外,本公开提供化合物或其组合物在制造用于治疗由受体相互作用蛋白激酶1介导(或至少部分由其介导)的疾病、病症或病状的药物中的用途。

[0010] 在某些实施方案中,提供式I化合物。在某些实施方案中,提供式IIc化合物。在某些实施方案中,提供式IIe化合物。在某些实施方案中,提供式IIf化合物。在某些实施方案中,提供式V化合物。在某些实施方案中,提供式Va化合物。在某些实施方案中,提供式VI化合物。在某些实施方案中,提供如同表1的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、互变异构

体、立体异构体或立体异构体的混合物。在某些实施方案中,提供如同表2的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。在某些实施方案中,提供如同表3的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。在某些实施方案中,提供如同表4的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0011] 本文提供包含化合物(包括任何本文所述的式的那些)和赋形剂的药物组合物。

[0012] 本文提供用于药物的化合物和组合物。在某些实施方案中,所述化合物和组合物用于治疗受体相互作用蛋白激酶1介导的疾病或病症。

[0013] 本文提供一种治疗受体相互作用蛋白激酶1介导的疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或药物组合物。

[0014] 在某些实施方案中,所述疾病或病症为炎性肠病、克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、银屑病、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、异位性皮炎、类风湿性关节炎、脊椎关节炎、痛风、SoJIA、系统性红斑狼疮、肖格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、系统性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自体免疫性肝炎、自体免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫性ITP、移植排斥反应、实体器官的局部缺血再灌注损伤、败血症、全身性发炎反应综合征、脑血管意外、心肌梗塞、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、变应性疾病、哮喘、异位性皮炎、多发性硬化症、I型糖尿病、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、肺类肉瘤病、贝歇氏病(Behçet's disease)、介白素-1转化酶相关发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关周期综合征或牙周炎。在某些实施方案中,所述疾病或病症为创伤、局部缺血、中风、心肌梗塞、感染、溶酶体贮积症、高歇氏病(Gaucher's disease)、克拉伯病(Krabbe disease)、尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)、败血症、帕金森氏病、阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS/葛雷克氏病)、亨廷顿氏病、HIV相关性痴呆、视网膜退化疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎或炎性肠病。在某些实施方案中,所述疾病或病症为阿兹海默氏病、ALS、弗里德希氏共济失调(Friedreich's ataxia)、亨廷顿氏病、路易体病(Lewy body disease)、帕金森氏病或脊髓性肌萎缩。在某些实施方案中,所述疾病或病症为脑损伤、脊髓损伤、痴呆、中风、阿兹海默氏病、ALS、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病变、多聚谷氨酰胺(polyQ)病、中风、法尔病(Fahr disease)、门克氏病(Menke's disease)、威尔逊氏病(Wilson's disease)、大脑缺血或朊病毒病症。

[0015] 1.定义

[0016] 以下描述阐述本发明技术的例示性实施方案。然而,应认识到,此描述不欲作为对本公开的范围的限制,而是提供此描述以作为例示性实施方案的描述。

[0017] 如本说明书中所使用,以下字语、词组和符号一般意欲具有如在下文中所阐述的含义,但使用其的上下文另有说明的情况除外。

[0018] 不在两个字母或符号之间的短划线("-")用于指示取代基的连接点。举例来说,-C(O)NH_2经由碳原子连接。在化学基团的前端或末端的短划线为出于方便的目的;可将化学基团绘示为具有或不具有一个或多个短划线,而不会失去其普通含义。穿过结构中的线所

画的波浪线指示基团的连接点。除非化学或结构上需要，否则化学基团所书写或命名的次序不指示或暗示方向性或立体化学。

[0019] 前缀“C_{u-v}”表明以下基团具有u至v个碳原子。举例来说，“C_{1-6}烷基”表明所述烷基具有1至6个碳原子。

[0020] 本文中提及“约”某一值或参数包括(且描述)针对所述值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中，术语“约”包括指示量±10％。在某些实施方案中，术语“约”包括指示量±5％。在某些实施方案中，术语“约”包括指示量±1％。此外，提及术语“约X”包括对“X”的描述。此外，除非上下文另外明确指示，否则单数形式“一个/种(a/an)”和“所述(the)”包括多个提及物。因此，例如提及“所述化合物”包括多种此类化合物且提及“所述测定”包括提及一个或多个测定和本领域技术人员已知的其等效物。

[0021] “烷基”是指无支链或具支链饱和烃链。如本文中所用，烷基具有1至20个碳原子(即C_{1-20}烷基)、1至8个碳原子(即C_{1-8}烷基)、1至6个碳原子(即C_{1-6}烷基)或1至4个碳原子(即C_{1-4}烷基)。在某些实施方案中，烷基具有1至12个碳原子(即C_{1-12}烷基)。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定数目的碳的烷基残基通过化学名称命名或通过分子式鉴别时，可涵盖具有所述数目的碳的所有位置异构体；因此，举例来说，“丁基”包括正丁基(即-$(CH_2)_3CH_3$)、仲丁基(即-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即-$CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即-$C(CH_3)_3$)；且“丙基”包括正丙基(即-$(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即-$CH(CH_3)_2$)。

[0022] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键且具有2至20个碳原子(即C_{2-20}烯基)、2至8个碳原子(即C_{2-8}烯基)、2至6个碳原子(即C_{2-6}烯基)或2至4个碳原子(即C_{2-4}烯基)的烷基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0023] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键且具有2至20个碳原子(即C_{2-20}炔基)、2至8个碳原子(即C_{2-8}炔基)、2至6个碳原子(即C_{2-6}炔基)或2至4个碳原子(即C_{2-4}炔基)的烷基。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0024] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0025] “烷硫基”是指基团“烷基-S-”。

[0026] “酰基”是指基团-C(O)R，其中R为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基；其各自可任选地被取代，如本文中所定义。酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0027] “酰胺基”是指以下两者：指代基团-$C(O)NR^yR^z$的“C-酰胺基”基团和指代基团-$NR^yC(O)R^z$的“N-酰胺基”基团，其中R^y和R^z独立地选自由氢、烷基、芳基、卤代烷基或杂芳基组成的组；其各自可任选地被取代。

[0028] “氨基”是指基团-NR^yR^z，其中R^y和R^z独立地选自由氢、烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或杂芳基组成的组；其各自可任选地被取代。

[0029] “脒基”是指-$C(NH)(NH_2)$。在某些实施方案中，“脒基”是指-$C(NR)(NR_2)$，其中各R独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基；其各自可任选地被取代，如本文中所定义。

[0030] “芳基”是指具有单个环(例如单环)或多个环(例如双环或三环)(包括稠合体系)

的芳族碳环基。如本文中所用,芳基具有6至20个环碳原子(即C_{6-20}芳基)、6至12个碳环原子(即C_{6-12}芳基)或6至10个碳环原子(即C_{6-10}芳基)。在某些实施方案中,芳基具有6至18个碳环原子(即C_{6-18}芳基)。芳基的实例包括苯基、萘基、芴基和蒽基。然而,芳基无论如何不涵盖下文所定义的杂芳基或与其重叠。若一个或多个芳基与杂芳基稠合,则所产生的环体系为杂芳基。若一个或多个芳基与杂环基稠合,则所产生的环体系为杂环基。

[0031] "叠氮基"是指$-N_3$。

[0032] "芳基烷基"或"芳烷基"是指基团"芳基-烷基-"。

[0033] "氨甲酰基"是指以下两者:指代基团-O-C(O)NR^yR^z的"O-氨甲酰基"基团和指代基团-$NR^yC(O)OR^z$的"N-氨甲酰基"基团,其中R^y和R^z独立地选自由氢、烷基、芳基、卤代烷基或杂芳基组成的组;其各自可任选地被取代。

[0034] "羧基"是指-C(O)OH。

[0035] "羧基酯"或"酯"是指-OC(O)R和-C(O)OR两者,其中R为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。

[0036] "氰基"或"腈"是指基团-CN。

[0037] "环烷基"是指具有单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)的饱和或部分不饱和环烷基。术语"环烷基"包括环烯基(即具有至少一个双键的环状基团)。如本文中所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即C_{3-20}环烷基)、3至12个环碳原子(即C_{3-12}环烷基)、3至10个环碳原子(即C_{3-10}环烷基)、3至8个环碳原子(即C_{3-8}环烷基)或3至6个环碳原子(即C_{3-6}环烷基)。在某些实施方案中,环烷基具有3至15个环碳原子(即C_{3-15}环烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。另外,术语环烷基意欲涵盖任何可稠合至芳基环的非芳族环,不管与分子其余部分的连接。

[0038] 在某些实施方案中,当在同一碳原子上存在两个用于取代的位置时,环烷基还包括"螺环烷基"。单环基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如金刚烷基、降莰基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基及其类似基团。

[0039] "胍基"是指-NHC(NH)(NH_2)。在某些实施方案中,"胍基"是指-NRC(NR)(NR_2),其中各R为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。

[0040] "环烷基烷基"是指基团"环烷基-烷基-"。

[0041] "肼基"是指-$NHNH_2$。

[0042] "亚氨基"是指基团-C(NR)R,其中各R独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。

[0043] "酰亚氨基"是指基团-C(O)NRC(O)R,其中各R独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。

[0044] "卤素"或"卤基"是指氟、氯、溴和碘。

[0045] "卤代烷基"是指如上文所定义的无支链或具支链烷基,其中一个或多个氢原子由卤素置换。举例来说,在残基被一个以上卤素取代的情况下,其可通过使用对应于所连接的卤素部分的数目的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个("二")或三个("三")卤基取代的烷基,所述卤基可为(但并非必须)相同卤素。卤代烷基的实例包括二氟甲基(-CHF_2)和三氟甲基(-CF_3)。在某些实施方案中,卤代烷基的实例包括二氟甲基、三氟甲基、三

氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其类似基团。

[0046] “卤代烷氧基”是指如上文所定义的烷氧基,其中一个或多个氢原子由卤素置换。

[0047] “羟基烷基”是指如上文所定义的烷基,其中一个或多个氢原子由羟基置换。

[0048] “杂烷基”是指其中碳原子(和任何连带氢原子)中的一者或多者各自独立地被相同或不同的杂原子基团置换的烷基。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的不具支链或具支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可独立地被相同或不同的杂原子基团置换。杂原子基团包括(但不限于)-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-及其类似基团,其中R为H、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基或杂环基,其各自可任选地被取代。杂烷基的实例包括-OCH_3、-CH_2OCH_3、-SCH_3、-CH_2SCH_3、-$NRCH_3$和-CH_2NRCH_3,其中R为氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基或杂芳基,其各自可任选地被取代。在某些实施方案中,杂烷基的实例包括-CH_2OCH_3、-CH_2SCH_3和-CH_2NRCH_3,其中R为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。如本文所用,杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;以及1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。在某些实施方案中,术语“杂烷基”需要与分子其余部分的连接点是经由碳原子。

[0049] “杂芳基”是指具有单个环、多个环或多个稠合环的芳族基,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括1至20个环碳原子(即C_{1-20}杂芳基)、3至12个环碳原子(即C_{3-12}杂芳基)或3至8碳环原子(即C_{3-8}杂芳基);和独立地选自氮、氧和硫的1至5个杂原子、1至4个杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子。在某些实施方案中,术语“杂芳基”是指5-14元环体系。在某些实施方案中,杂芳基包括1至13个环碳原子(即C_{3-12}杂芳基)。在某些实施方案中,杂芳基包括1至6个杂原子。杂芳基的实例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和吡唑基。稠合杂芳基环的实例包括(但不限于)苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,5-a]吡啶基,其中所述杂芳基可经由稠合体系的任一环结合。在某些实施方案中,杂芳基的实例包括氮杂环庚三烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基、1,4-苯并二氧杂环己基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并间二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲哚嗪基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧负离子基吡啶基、1-氧负离子基嘧啶基、1-氧负离子基吡嗪基、1-氧负离子基哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl)。不论与分子其余部分的连接如何(即,经由稠合的环中的任一个),具有单个或多个稠合环、含有至少一个杂原子的任何芳族环均视为杂芳基。杂芳基不涵盖如上文所定义的芳基或与其重叠。

[0050] “杂芳烷基”是指基团“杂芳基-烷基-”。

[0051] “杂环基”是指具有一个或多个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和

环烷基。术语“杂环基”包括杂环烯基(即具有至少一个双键的杂环基)、桥连杂环基、稠合杂环基和螺杂环基。杂环基可为单环或多环,其中多环可为稠合环、桥连环或螺环。在某些实施方案中,杂环基可包含一个或多个氧代(C=O)或N-氧化物(N-O-)部分。不论连接如何(即,可经由碳原子或杂原子结合),含有至少一个杂原子的任何非芳族环均视为杂环基。此外,不论与分子其余部分的连接如何,术语杂环基意欲涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环,所述环可与芳基环或杂芳基环稠合。如本文中所用,杂环基具有2至20个环碳原子(即C_{2-20}杂环基)、2至12个环碳原子(即C_{2-12}杂环基)、2至10个环碳原子(即C_{2-10}杂环基)、2至8个环碳原子(即C_{2-8}杂环基)、3至12个环碳原子(即C_{3-12}杂环基)、3至8个环碳原子(即C_{3-8}杂环基)或3至6个环碳原子(即C_{3-6}杂环基);具有独立地选自氮、硫或氧的1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子。杂环基的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁基、二氧戊环基、氮杂环丁基和吗啉基。在某些实施方案中,杂环基的实例包括二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。同样在本文中所用,术语“螺-杂环基”是指其中三元至十元杂环基具有一个或多个额外环的环体系,其中所述一个或多个额外环为三元至十元环烷基或三元至十元杂环基,其中所述一个或多个额外环的单个原子也是所述三元至十元杂环基的原子。螺-杂环基环的实例包括双环和三环的环体系,诸如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。稠合杂环基环的实例包括(但不限于)1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚啉基和异吲哚啉基,其中所述杂环基可经由稠合体系的任一环结合。

[0052] “羟基(hydroxy或hydroxyl)”是指基团-OH。

[0053] “氧代”是指基团(=O)或(O)。

[0054] “硝基”是指基团-NO_2。

[0055] “杂环基烷基”是指基团“杂环基-烷基-”。

[0056] “肟”是指基团-CR(=NOH),其中R为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。

[0057] “磺酰基”是指基团-S(O)$_2$R,其中R为烷基、卤代烷基、杂环基、环烷基、杂芳基或芳基。磺酰基的实例为甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯磺酰基和甲苯磺酰基。

[0058] “亚磺酰基”是指基团-S(O)R,其中R为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。亚磺酰基的实例为甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、苯亚磺酰基和甲苯亚磺酰基。

[0059] “磺酰胺基”是指基团-SO_2NRR和-NRSO_2R,其中各R独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。

[0060] “烷基磺酰基”是指基团-S(O)$_2$R,其中R为烷基。

[0061] “烷基亚磺酰基”是指基团-S(O)R,其中R为烷基。

[0062] “硫氰酸酯基”是指基团-SCN。

[0063] “硫醇基”是指基团-SH。

[0064] “硫酮基”或“硫酮”是指基团(=S)或(S)。

[0065] 在如上文所定义的术语中的任一者的某些实施方案中,R^y和R^z独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。

[0066] 在如上文所定义的术语中的任一者的某些实施方案中,R为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;其各自可任选地被取代,如本文中所定义。可使用某些常用替代性化学名称。举例来说,诸如二价“烷基”、二价“芳基”等二价基团也可分别称为“亚烷基(alkylene或alkyleny1)”、“亚芳基(arylene或aryleny1)”。此外,除非另外明确指示,否则在本文中将基团组合称为一个部分(例如芳烷基)的情况下,最后提及的基团含有所述部分连接至分子其余部分的原子。

[0067] 术语“任选的”或“任选地”意指随后所述的事件或情形可发生或可不发生,且该描述包括其中所述事件或情形发生的情况和其中所述事件或情形不发生的情况。此外,术语“任选地被取代”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子可被除氢以外的部分置换或可不被置换。

[0068] 术语“取代的”意指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子经一个或多个除氢以外的取代基置换,其限制条件为不超过指定原子的正常效价。一个或多个取代基包括(但不限于)烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰胺基、脒基、芳基、叠氮基、氨甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、肼基、亚氨基、氧代、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯基、硫醇基、硫酮基或其组合。

[0069] 在某些实施方案中,本文所用的术语“取代的”意指以上基团(即烷基、烯基、炔基、亚烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和/或杂烷基)中的任一者,其中至少一个氢原子被连至非氢原子的键置换,非氢原子诸如(但不限于)烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、酰胺基、氨基、脒基、芳基、芳烷基、叠氮基、氨甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、环烷基、环烷基烷基、胍基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、肼、腙、亚氨基、酰亚氨基、羟基、氧代、肟、硝基、磺酰基、亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫氰酸酯基、亚磺酸、磺酸、磺酰胺基、硫醇基、硫酮基、N-氧化物或$-Si(R^{100})_3$,其中各R^{100}独立地为氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0070] 在某些实施方案中,本文所用的术语“取代的”意谓以上基团(即烷基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、环烷基、卤代烷基、杂环基、杂芳基、羟基烷基和/或烷氧基烷基)中的任一者,其中至少一个氢原子被连至非氢原子的键置换,非氢原子诸如(但不限于):烷基、卤代烷基、卤素原子,诸如F、Cl、Br和I;烯基、卤烯基、炔基、卤炔基、环基(诸如芳基、杂芳基、环烷基或杂环基)、诸如羟基、烷氧基和酯基的基团中的氧原子;诸如硫醇基、硫烷基、硫卤代烷基、砜基、磺酰基和亚砜基的基团中的硫原子;诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺的基团中的氮原子;诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基的基团中的硅原子;和各种其他基团中的其他杂原子。“取代的”还意指以上基团中的任一者的一个或多个氢原子经连至以下杂原子的高价态键(例如双键或三键)置换,诸如氧代、羰基、甲酰基、羧基、碳酸酯

基和酯基中的氧;和诸如亚胺、肟、腙和腈的基团中的氮。

[0071] 在某些实施方案中,“取代的”包括以上烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基中的任一者,其中一个或多个氢原子独立地被氘、卤基、氰基、硝基、叠氮基、氧代、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-NR^gR^h$、$-NR^gC(=O)R^h$、$-NR^gC(=O)NR^gR^h$、$-NR^gC(=O)OR^h$、$-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$、$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-OC(=O)OR^g$、$-OC(=O)R^g$、$-C(=O)NR^gR^h$、$-OC(=O)NR^gR^h$、$-OR^g$、$-SR^g$、$-S(=O)R^g$、$-S(=O)_2R^g$、$-OS(=O)_{1-2}R^g$、$-S(=O)_{1-2}OR^g$、$-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$、$=NSO_2R^g$、$=NOR^g$、$-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$、$-SF_5$、$-SCF_3$或$-OCF_3$置换。在某些实施方案中,“取代的”还意谓以上基团中的任一者,其中一个或多个氢原子经$-C(=O)R^g$、$-C(=O)OR^g$、$-C(=O)NR^gR^h$、$-CH_2SO_2R^g$、$-CH_2SO_2NR^gR^h$置换。在某些实施方案中,“取代的”另外意谓以上基团中的任一者,其中一个或多个氢原子经$-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$、$-CH_2S(O)R^g$、$-CH_2S(O)NR^gR^h$、$-OC(=O)OR^g$、$-SF_5$、$-SCF_3$或$-OCF_3$置换。在某些实施方案中,“取代的”另外意谓以上基团中的任一者,其中一个或多个氢原子经连至氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代、硫酮基、卤基、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳烷基的键置换。在前文中,R^g和R^h和R^i相同或不同且独立地为氢、卤基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、硫烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳烷基,或R^g和R^h和R^i中的两者连同它们所连接的原子一起形成任选地被氧代、卤基或任选地被氧代、卤基、氨基、羟基或烷氧基取代的烷基取代的杂环基环。在一个实施方案中,所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、硫烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳烷基中的每一者独立地任选地被一个或多个氧代、烷基、卤基、氨基、羟基或烷氧基取代。另外,上述取代基中的每一者还可任选地被以上取代基中的一者或多者取代。

[0072] 通过对定义取代基无限附加其他取代基达成的聚合物或类似无限结构(例如取代的芳基具有取代的烷基,所述取代的烷基本身被取代的芳基取代,所述取代的芳基进一步被取代的杂烷基取代等)不意欲包括在本文中。除非另外指出,否则本文所描述的化合物中的连续置换的最大数目为三。举例来说,用两个其他取代的芳基连续取代取代的芳基限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。同样,以上定义不意欲包括不允许的取代模式(例如,经5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。此类不许可的取代模式为本领域技术人员所熟知。当用于修饰化学基团时,术语“取代的”可描述本文中所定义的其他化学基团。除非另外规定,否则在基团被描述为任选取代的情况下,所述基团的任何取代基本身未被取代。举例来说,在某些实施方案中,术语“取代的烷基”是指具有一个或多个包括羟基、卤基、烷氧基、酰基、氧代、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的取代基的烷基。在其他实施方案中,所述一个或多个取代基可另外被卤基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其各自被取代。在其他实施方案中,取代基可另外被卤基、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其各自未被取代。

[0073] 本文中所给出的任何化合物或式还意欲表示化合物的未经标记的形式以及经同位素标记的形式。经同位素标记的化合物具有由本文给出的化学式所描绘的结构,不同之处在于一个或多个原子经具有选定原子质量或质量数的原子置换。可并入本公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如(但不限于)^2H(氘,D)、^3H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。本公开的经各种同位素标记的化合物,例

如将诸如^{3}H、^{13}C和^{14}C的放射性同位素并入其中的化合物。此类经同位素标记的化合物可适用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术(诸如正电子发射断层摄影法(PET)或单光子发射计算机断层摄影法(SPECT),包括药物或受质组织分布测定)或用于患者的放射性治疗。

[0074] 本公开还包括式I化合物的“氘化类似物”,其中连接至碳原子的1至n个氢经氘置换。其中氮为分子中氢的数目。此类化合物展现增加的代谢抗性,且因此适用于在向哺乳动物(尤其人)施用时增加任何式I化合物的半衰期。参见例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域中熟知的手段来合成,举例来说,通过使用其中一个或多个氢已由氘置换的起始物质。

[0075] 本公开的经氘标记或取代的治疗性化合物可具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,所述特性与分布、代谢和排泄(ADME)相关。用较重同位素(诸如氘)取代可得到由更大代谢稳定性而产生的某些治疗性优点,例如增加的体内半衰期、降低的剂量需求和/或治疗指数改善。^{18}F、^{3}H、^{11}C标记的化合物可适用于PET或SPECT或其他成像研究。本公开的经同位素标记的化合物及其前药一般可通过进行流程中或下文所描述的实例和制备中所公开的程序,通过用可容易获得的经同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。应理解,在此情形下,氘视为式I化合物的取代基。

[0076] 可通过同位素浓集系数来界定此类较重同位素(尤其氘)的浓度。在本公开的化合物中,未具体指定为特定同位素的任何原子意欲表示该原子的任何稳定同位素。除非另外陈述,否则当位置被具体指定为“H”或“氢”时,应理解所述位置在其天然丰度同位素组成中具有氢。因此,在本公开的化合物中,具体指定为氘(D)的任何原子意欲表示氘。

[0077] 在许多情况下,本公开的化合物能够借助于氨基和/或羧基或与其类似的基团的存在而形成酸式盐和/或碱式盐。

[0078] 还提供本文所描述的化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、互变异构形式、立体异构体和前药。“药学上可接受”或“生理学上可接受”是指化合物、盐、组合物、剂型和其他物质适用于制备适合于兽医学或人类药物用途的药物组合物。

[0079] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物学有效性和特性且在生物学上或其他方面并非不合需要的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括例如与无机酸所成的盐和与有机酸所成的盐。此外,若本文中所述的化合物以酸加成盐形式获得,则可通过使酸盐溶液碱化获得游离碱。反之,若产物为游离碱,则可根据由碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将所述游离碱溶解于适合有机溶剂中且用酸处理所述溶液,产生加成盐,尤其药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒性药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可自无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及诸如此类的盐。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸及诸如此类的盐。同样,药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。仅举例来说,衍生自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐以及镁盐。衍生自有机碱的盐包括(但不限于)伯胺、仲胺和叔胺的盐,所述胺诸如烷基胺(即NH_2(烷基))、二烷基胺(即HN(烷基)$_2$)、三烷基

胺(即N(烷基)$_3$)、取代的烷基胺(即NH_2(被取代的烷基))、二(被取代的烷基)胺(即HN(被取代的烷基)$_2$)、三(被取代的烷基)胺(即N(被取代的烷基)$_3$)、烯基胺(即NH_2(烯基))、二烯基胺(即HN(烯基)$_2$)、三烯基胺(即N(烯基)$_3$)、取代的烯基胺(即NH_2(被取代的烯基))、二(被取代的烯基)胺(即HN(被取代的烯基)$_2$)、三(被取代的烯基)胺(即N(被取代的烯基)$_3$、单-、二-或三-环烷基胺(即NH_2(环烷基)、HN(环烷基)$_2$、N(环烷基)$_3$)、单-、二-或三-芳基胺(即NH_2(芳基)、HN(芳基)$_2$、N(芳基)$_3$)或混合胺等。仅举例来说,适合的胺的特定实例包括异丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶及诸如此类。

[0080] 术语“水合物”是指式I化合物与水组合所形成的复合物。

[0081] “溶剂合物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合物或复合物。形成溶剂合物的溶剂的实例包括(但不限于)水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。

[0082] 化合物中的一些以互变异构体的形式存在。互变异构体彼此处于平衡。举例来说,含酰胺化合物可与亚胺酸互变异构体平衡存在。不论展示何种互变异构体且不论互变异构体之间的平衡性质如何,普通技术人员将化合物理解为包含酰胺和亚胺酸互变异构体两者。因此,含酰胺化合物被理解为包括其亚胺酸互变异构体。同样,含亚胺酸化合物被理解为包括其酰胺互变异构体。

[0083] 本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐包括不对称中心且可因此产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,其可按照绝对立体化学定义为(R)-或(S)-,或针对氨基酸定义为(D)-或(L)-。本公开意欲包括所有此类可能的异构体,以及其外消旋和光学纯形式。具光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子(synthon)或手性试剂来制备,或使用常规技术(例如色谱法和分步结晶)来拆分。用于个别对映异构体的制备/分离的常规技术包括由适合光学纯前驱体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)对外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)进行拆分。当本文所描述的化合物含有烯系双键或其他几何不对称中心时且除非另外规定,否则预期化合物包括E和Z几何异构体。同样,还预期包括所有互变异构形式。

[0084] “立体异构体”为仅在原子的空间配置方式中不同的异构体且包括对映异构体和非对映异构体。在某些实施方案中,“立体异构体”是指由通过相同键键结的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本公开涵盖各种立体异构体和其混合物且包括“对映异构体”,对映异构体是指分子互为不可重叠镜像的两种立体异构体。

[0085] “对映异构体”为一对彼此为不可重叠镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋”混合物。

[0086] “非对映异构体”为具有至少两个不对称原子但彼此不为镜像的立体异构体。

[0087] 根据Cahn Ingold Prelog R S系统指定绝对立体化学。当化合物为纯对映异构体时,在各手性碳处的立体化学可由R或S指定。未知绝对构型的拆分化合物取决于其在钠D线的波长下旋转偏振光平面的方向(右旋或左旋)而指示为(+)或(-)。

[0088] “前药”意谓当向哺乳动物受试者施用此类前药时在体内释放根据式I或本文所述的任何其他式的活性母体药物的任何化合物。式I或本文所述的任何其他式的化合物的前药通过修饰存在于式I或本文所述的任何其他式的化合物中的官能基,以这种方式使得修

饰可体内裂解以释放母体化合物来制备。前药可通过以一定方式修饰化合物中所存在的官能基以使得修饰可在常规操作中或在体内裂解得到母化合物来制备。前药包括式I或本文所述的任何其他式的化合物,其中式I或本文所述的任何其他式的化合物中的羟基、氨基、羧基或硫氢基键结至任何可体内裂解以分别再生游离羟基、氨基或硫氢基的基团。前药的实例包括(但不限于)酯(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、酰胺、胍、式I或本文所述的任何其他式的化合物中的羟基官能基的氨基甲酸酯(例如N,N-二甲氨基羰基)及诸如此类。前药的制备、选择和使用论述于T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”,A.C.S.Symposium Series的第14卷;“Design of Prodrugs”,H.Bundgaard,Elsevier编,1985;和Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche编,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,其各自特此以全文引用的方式并入。

[0089] 如本文中所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”或“赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂及诸如此类。此类介质和剂用于药物活性物质的用途为本领域中所熟知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则考虑将其用于治疗组成物中。补充活性成份也可并入组合物中。

[0090] 2.缩写和首字母缩写词的列表

[0091] 缩写	含义	缩写	含义
[0092] aq.	水溶液	LCMS/LC-	液相色谱法-质谱
[0093]		MS	法
[0094] BOC	叔丁氧基羰基	M	摩尔
[0095] br	宽峰	MeCN	乙腈
[0096] d	二重峰	MeOH	甲醇
[0097] DAD	二极管阵列检测器	m	多重峰(当与J一
[0098]			起使用时)
[0099] DAST	三氟化二乙基氨基硫	m/z	质荷比
[0100] dd	二重峰的二重峰	$[M+H]^+$	质量峰加氢
[0101] ddd	二重峰的二重峰的二重	min	分钟
[0102]	峰		
[0103] dddd	二重峰的二重峰的二重	MS	质谱
[0104]	峰的二重峰		
[0105] dt	三重峰的二重峰	N	当量
[0106] DIPEA/DIEA	二异丙基乙胺	NCS	N-氯丁二酰亚胺
[0107] DMF	二甲基甲酰胺	NMR	核磁共振
[0108] DMSO	二甲亚砜	o/n	隔夜
[0109] ee/e.e.	对映异构体过量	PDA	光电二极管阵列
[0110]			检测器
[0111] ES	电喷雾	quin	五重峰
[0112] ESI	电喷雾离子源	rt	室温
[0113] Et	乙基	s	单重峰(当与J一

[0114] 起使用时)

[0115] EtOH 乙醇 s 秒

[0116] EtOAC 乙酸乙酯 sat. 饱和

[0117] HATU 1-[双(二甲氨基)亚甲 t 三重峰

[0118] 基]-1H-1,2,3-三唑并 THF 四氢呋喃

[0119] [4,5-b]吡啶3-氧化物六 TFA 三氟乙酸

[0120] 氟磷酸盐

[0121] HBTU N,N,N',N'-四甲基-O- TIC 总离子流

[0122] (1H-苯并三唑-1-基)脲 TLC 薄层色谱法

[0123] 鎓六氟磷酸盐

[0124] HOBt 1-羟基苯并三唑 TMEDA N,N,N',N',-四甲

[0125] 基乙二胺

[0126] HPLC 高压液相色谱法 TMIS 三甲基碘硅烷

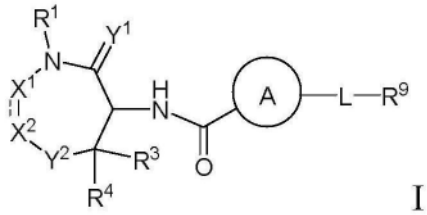
[0127] hrs/h 小时 v/v 体积/体积

[0128] Hz 赫兹 δ 化学位移(ppm)

[0129] J 偶合常数(MHz)

[0130] 3.化合物

[0131] 本发明提供可用作受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂的化合物。在某些实施方案中,提供式I化合物:

[0132] 

I

[0133] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0134] 其中

[0135] Y^1为O或NR^2;

[0136] X^1和X^2各独立地为氮或碳,且

[0137] X^1和X^2一起形成任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基且R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基,或当Y^1为NR^2时,则R^2和R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环,或

[0138] X^1和R^1与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环,且X^2为-CH_2-;

[0139] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0140] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0141] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0142] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0143] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0144] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

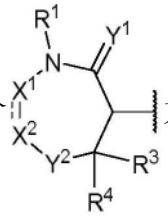
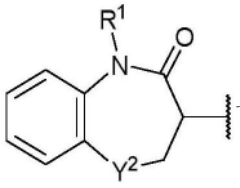
[0145] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0146] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0147] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0148] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；且

[0149] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0150] 其限制条件为当部分  为  且芳族环任选地被取代时，则

出现下列中的至少一者：

[0151] (1)L不存在或为-$C(R^8)_2$-，且各R^8为任选取代的C_1-C_6烷基或卤基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0152] (2)Y^2为-$C(R^6)_2$-且至少一个R^6不为氢；

[0153] (3)Y^2为-O-且A被卤基或氰基取代或A为噻唑基或3元或4元环；

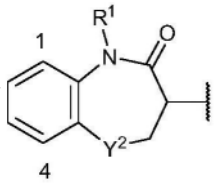
[0154] (4)Y^2为-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；且A不为异噁唑和苯基或Y^2为-S(O)(NH)-；

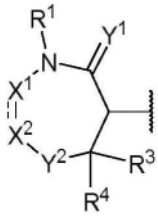
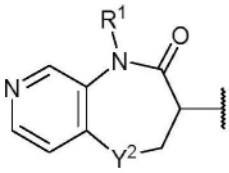
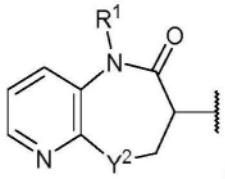
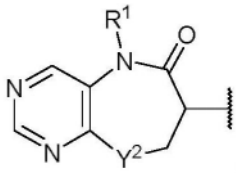
[0155] (5)Y^2为-NR^5-且A不为异噁唑、吡唑和三唑；

[0156] (6)羰基部分和L是在环A上除1,3-以外取代；或

[0157] (7)R^9为取代的环烷基、取代的杂环基、取代的芳基或取代的杂芳基，其中至少一个取代基为氰基；

[0158] (8)R^1为任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_2-C_6烷基；或

[0159] (9)当X^1和X^2形成如部分  中的任选取代的苯基环时，至少一个取代基在1位或4位处且(a)在1位处不为氟、氯或甲基，和/或(b)对于4位不为氟或甲基；且另外，限制条件为部分

[0160]  不为  、  或  ，其中含氮芳族环任选地被取代；

[0161] 且限制条件另外为化合物不为:5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺;5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺;2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺;2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺;4-(1,4-二氢-2-氧代-3(2H)-喹唑啉基)-N-[2,3,4,5-四氢-1-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌啶甲酰胺;4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;或4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺。

[0162] 在某些实施方案中,提供式I化合物或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物

[0163] 其中

[0164] Y^1为O或NR^2;

[0165] X^1和X^2各独立地为氮或碳,且

[0166] X^1和X^2一起形成任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基且R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基,或当Y^1为NR^2时,则R^2和R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环,或

[0167] X^1和R^1与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环,且X^2为$-CH_2-$;

[0168] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-S(O)(NH)-、$-NR^5-$或$-C(R^6)_2-$;

[0169] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0170] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0171] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

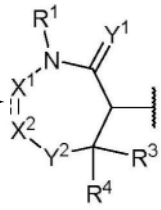
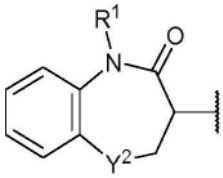
[0172] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0173] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、$-NR^7-$或$-C(R^8)_2-$;

[0174] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0175] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;且

[0176] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0177] 其限制条件为当部分  为  且芳族环任选地被取代时，则出现下列中的至少一者：

[0178] (1)L不存在或为-C(R^8)$_2$-，且各R^{8}为任选取代的C$_1$-C$_6$烷基或卤基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0179] (2)Y^{2}为-C(R^6)$_2$-且至少一个R^{6}不为氢；

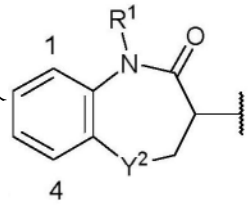
[0180] (3)Y^{2}为-O-且A被卤基或氰基取代或A为噻唑基或3元或4元环；

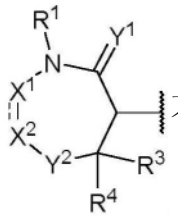
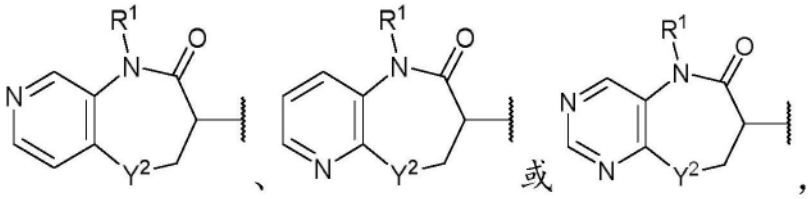
[0181] (4)Y^{2}为-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-；且A不为异噁唑和苯基或Y^{2}为-S(O)(NH)-；

[0182] (5)Y^{2}为-NR^5-且A不为异噁唑、吡唑和三唑；或

[0183] (6)羰基部分和L是在环A上除1,3-以外取代；

[0184] (7)R^{1}为任选地被卤基、羟基或氰基取代的C$_2$-C$_6$烷基；或

[0185] (8)当X^{1}和X^{2}形成如部分  中的任选取代的苯基环时，至少一个取代基在1位或4位处且(a)在1位处不为氟、氯或甲基，和/或(b)对于4位不为氟或甲基；且另外，限制条件为部分

[0186]  不为  其中含氮芳族环任选地被取代；

[0187] 且限制条件另外为化合物不为：5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺；5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺；2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺；2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺；4-(1,4-二氢-2-氧代-3(2H)-喹唑啉基)-N-[2,3,4,5-四氢-1-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌啶甲酰胺；4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺；或4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺。

[0188] 在某些实施方案中，R^{3}和R^{4}中的至少一者为卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或R^{3}和R^{4}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^{3}和R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。

[0189] 在某些实施方案中,L不存在或为-C(R^8)$_2$-,且各R^{8}为任选取代的C$_1$-C$_6$烷基或卤基,或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。

[0190] 在某些实施方案中,Y^{1}为NR^2。

[0191] 在某些实施方案中,X^{1}和X^{2}各独立地为氮或碳,且一起形成5元任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0192] 在某些实施方案中,X^{1}和R^{1}与它们所连接的原子一起形成5元或6元任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环;且X^{2}为-CH$_2$-。

[0193] 在某些实施方案中,Y^{2}为-C(R^6)$_2$-;且一个R^{6}为氢、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基,且另一个R^{6}为卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基;或两个R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成C$_1$-C$_6$烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。

[0194] 在某些实施方案中,Y^{2}为-O-且A被卤基或氰基取代;或A为噻唑基或3元或4元环。

[0195] 在某些实施方案中,Y^{2}为-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;且A不为异噁唑和苯基或Y^{2}为-S(O)(NH)-。

[0196] 在某些实施方案中,Y^{2}为-NR^5-;X^{1}和X^{2}一起形成任选取代的苯基,且A不为异噁唑、吡唑和三唑;X^{1}和X^{2}一起形成任选取代的吡啶基,且A不为三唑;或X^{1}和X^{2}为任选取代的嘧啶基,且A不为吡唑和三唑。

[0197] 在某些实施方案中,羰基部分和L是在环A上除1,3-以外取代。

[0198] 在某些实施方案中,提供式I化合物或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0199] 其中

[0200] Y^{1}为O或NR^2;

[0201] X^{1}和X^{2}各独立地为氮或碳,且

[0202] X^{1}和X^{2}一起形成任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基且R^{1}为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C$_1$-C$_6$烷基,或当Y^{1}为NR^{2}时,则R^{2}和R^{1}与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环,或

[0203] X^{1}和R^{1}与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环,且X^{2}为-CH$_2$-;

[0204] Y^{2}为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-;

[0205] R^{5}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基;

[0206] 各R^{6}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基,或两个R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成C$_1$-C$_6$烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0207] R^{3}和R^{4}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基,或R^{3}和R^{4}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^{3}和R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0208] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0209] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-;

[0210] R^{7}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基;

[0211] 各R^{8}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基,或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一

起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;且

[0212] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0213] 其限制条件为出现下列中的至少一者:

[0214] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0215] (2)L不存在或为-C(R^8)$_2$-,且各R^8为任选取代的C_1-C_6烷基或卤基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0216] (3)Y^1为NR^2;

[0217] (4)X^1和X^2各独立地为氮或碳,且一起形成5元任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0218] (5)X^1和R^1与它们所连接的原子一起形成5元或6元任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环;且X^2为-CH_2-;

[0219] (6)Y^2为-C(R^6)$_2$-;且一个R^6为氢、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,且另一个R^6为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基;或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0220] (7)Y^2为-O-;且A被卤基或氰基取代;或A为噻唑基或3元或4元环;

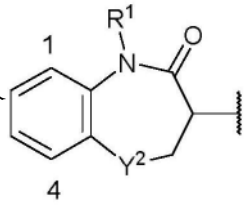
[0221] (8)Y^2为-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;且A不为异噁唑和苯基或Y^2为-S(O)(NH)-;

[0222] (9)Y^2为-NR^5-;X^1和X^2一起形成任选取代的苯基,且A不为异噁唑、吡唑和三唑;X^1和X^2一起形成任选取代的吡啶基,且A不为三唑;或X^1和X^2为任选取代的嘧啶基,且A不为吡唑和三唑;

[0223] (10)羰基部分和L是在环A上除1,3-以外取代;

[0224] (11)Y^2为-O-;X^1和X^2一起形成任选取代的吡啶基,且A不为异噁唑;

[0225] (12)R^1为任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_2-C_6烷基;或

[0226] (13)当X^1和X^2形成如部分 

中的任选取代的苯基环时,至少一个取代基在1位或4位处且(a)在1位处不为氟、氯或甲基,和/或(b)对于4位不为氟或甲基;

[0227] 且限制条件另外为化合物不为:5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺;5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺;2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺;2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺;4-(1,4-二氢-2-氧代-3(2H)-喹唑啉基)-N-[2,3,4,5-四氢-1-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌啶甲酰胺;4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;或4-(2-

氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺。

[0228] 在某些实施方案中,化合物不为5-(二氟苯基甲基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-5-甲基-4-氧代-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基]-3-异噁唑甲酰胺或5-(二氟苯基甲基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-4-氧代-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基]-3-异噁唑甲酰胺。

[0229] 本发明还提供了可用作受体相互作用蛋白激酶1的抑制剂的化合物。在某些实施方案中,提供式I化合物,其中

[0230] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0231] (a)X^1和X^2各独立地为氮或碳,且一起形成任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;或

[0232] (b)X^1和R^1与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环;且X^2为-CH_2-;

[0233] Y^1为O或NR^2,其中R^2和R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环;

[0234] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0235] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0236] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0237] R^3和R^4独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0238] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环;

[0239] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-;

[0240] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0241] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;且

[0242] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0243] 其限制条件为出现下列中的至少一者:

[0244] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0245] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-,且各R^8为任选取代的C_1-C_6烷基或卤基,其限制条件为所述化合物不为5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺或不为5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0246] (3)Y^1为NR^2;

[0247] (4)X^1和X^2各独立地为氮或碳,且一起形成5元任选取代的环烷基、任选取代的杂环

基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0248] (5)X^1和R^1与它们所连接的原子一起形成5元或6元任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环；且X^2为-CH_2-；

[0249] (6)Y^2为-C(R^6)$_2$-；且一个R^6为氢、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，且另一个R^6为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0250] (7)Y^2为-O-；且A被卤基或氰基取代；或A为噻唑基或3元或4元环；其限制条件为所述化合物不为2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺或2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺；

[0251] (8)Y^2为-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-；且A不为1,3-异噁唑或Y^2为-S(O)N(H)-；

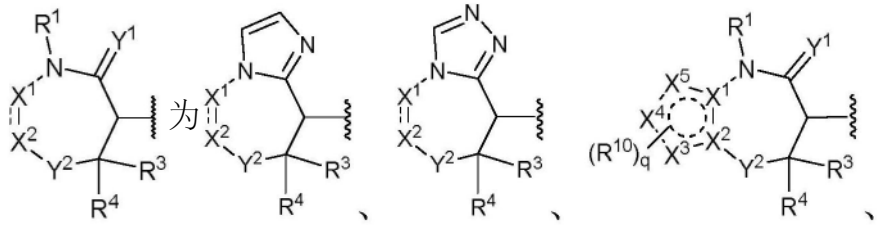
[0252] (9)Y^2为-NR^5-；X^1和X^2一起形成任选取代的苯基，且A不为异噁唑、吡唑和三唑；X^1和X^2一起形成任选取代的吡啶基，且A不为三唑；或X^1和X^2为任选取代的嘧啶基，且A不为吡唑和三唑；或

[0253] (10)羰基部分和L是在环A上除1,3-以外取代；

[0254] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0255] 在某些实施方案中，R^1为C_1-C_6烷基。在某些实施方案中，R^1为甲基。

[0256] 在某些实施方案中，部分：

[0257] 

[0258] 其中

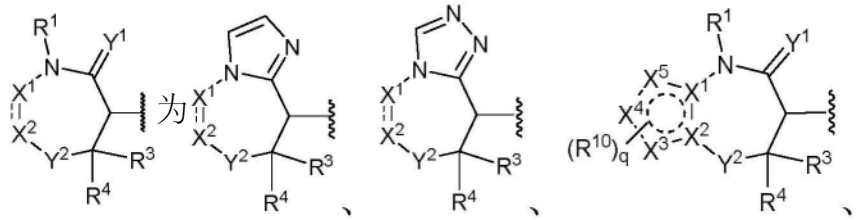
[0259] X^3、X^4和X^5各为S、O、N、NH或CH；

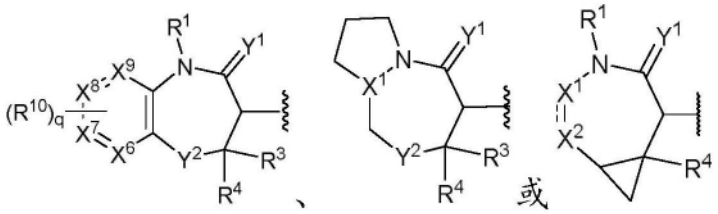
[0260] X^6、X^7、X^8和X^9各为N或CH；

[0261] q为0、1或2；

[0262] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

[0263] 在某些实施方案中，部分：

[0264] 



[0265] 其中

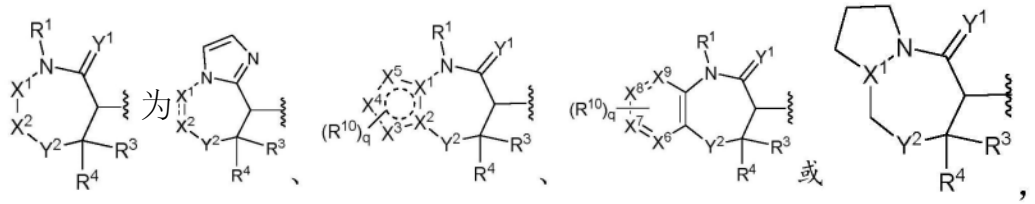
[0266] X^3、X^4和X^5各为S、O、N、NH或CH；

[0267] X^6、X^7、X^8和X^9各为N或CH；

[0268] q为0、1或2；

[0269] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0270] 在某些实施方案中，部分：

[0271] 

[0272] 其中

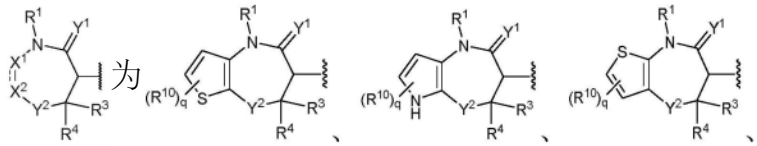
[0273] X^3、X^4和X^5各为S、O、N、NH或CH；

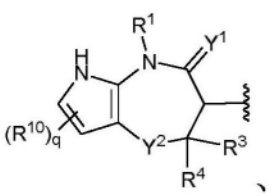
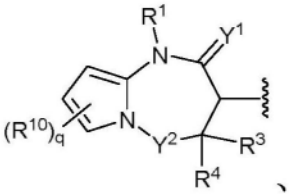
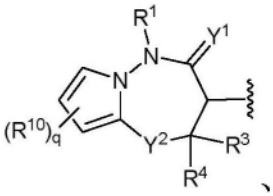
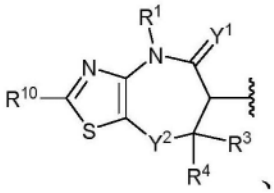
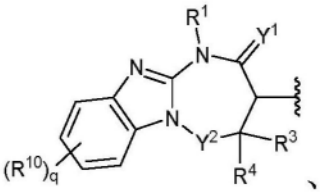
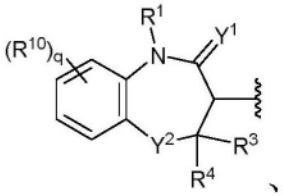
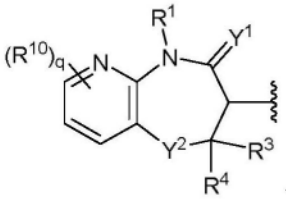
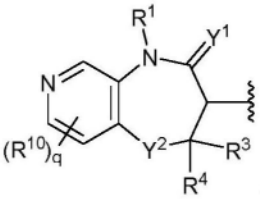
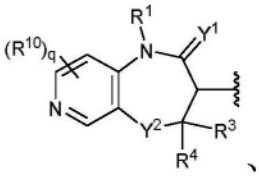
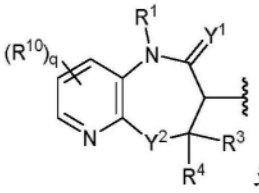
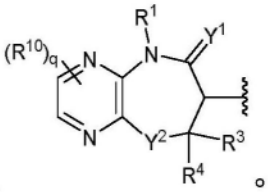
[0274] X^6、X^7、X^8和X^9各为N或CH；

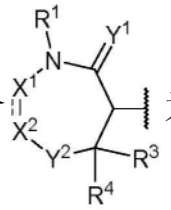
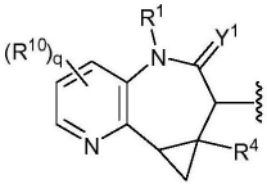
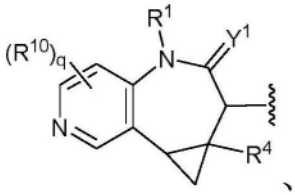
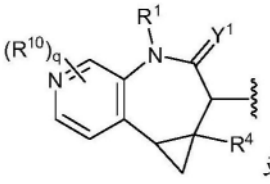
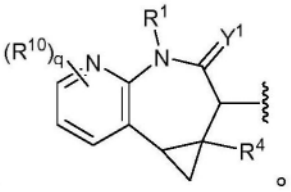
[0275] q为0、1或2；

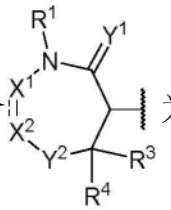
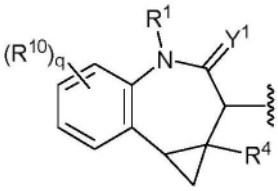
[0276] 各R^{10}独立地为卤基或任选取代的烷基。

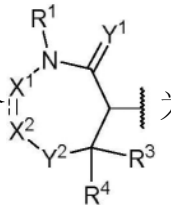
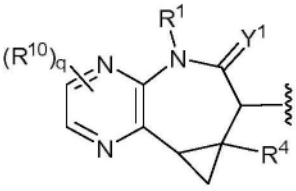
[0277] 在某些实施方案中，部分：

[0278] 


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 

或。

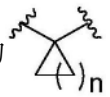
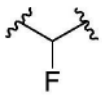
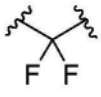
[0279] 在某些实施方案中,部分  为  、  、  或  。

[0280] 在某些实施方案中,部分  为  。

[0281] 在某些实施方案中,部分  为  。

[0282] 在某些实施方案中,Y^1为O。

[0283] 在某些实施方案中,R^1为甲基。在某些实施方案中,R^1为乙基。

[0284] 在某些实施方案中，Y^2为  (其中n为1、2、3或4)、  或  。

[0285] 在某些实施方案中，Y^2为-O-；且A被卤基或氰基取代；或A为噻唑基或3元或4元环烷基或3元或4元杂环烷基环。

[0286] 在某些实施方案中，R^3和R^4均为氟，或R^3或R^4为氟且另一者为氢，或R^3和R^4形成环丙基或R^3与R^6连接以形成环丙基。在某些实施方案中，R^3或R^4为甲基。

[0287] 在某些实施方案中，A为苯基、苯基苯并[d]噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡唑基、三唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、噻二唑基、环丁基、环丙基或氮杂环丁基。

[0288] 在某些实施方案中，A为异噁唑基、噁唑基、吡唑基、三唑基、5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、噻二唑基、环丁基、环丙基或氮杂环丁基。

[0289] 在某些实施方案中，A为苯基。

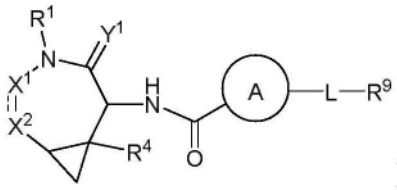
[0290] 在某些实施方案中，L不存在、为$-S(O)_2-$或$-C(R^8)_2-$。

[0291] 在某些实施方案中，两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。

[0292] 在某些实施方案中，R^9为苯基或2,3-二氢-1H-茚基。在某些实施方案中，R^9为苯基。在某些实施方案中，R^9为2-F-苯基。在某些实施方案中，R^9为吡啶基。在某些实施方案中，R^9为任选取代的吡啶基、苯基或2,3-二氢-1H-茚基。

[0293] 在某些实施方案中，q为0。在某些实施方案中，q为1。在某些实施方案中，R^{10}为甲基。

[0294] 在一个方面，提供一种式Ia化合物：

[0295] 

Ia

[0296] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0297] 其中

[0298] Y^1为O或NR^2；

[0299] X^1和X^2各独立地为氮或碳，且

[0300] X^1和X^2一起形成任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基且R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基，或当Y^1为NR^2时，则R^2和R^1与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环，或

[0301] X^1和R^1与它们所连接的原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基环，且X^2为$-CH_2-$；

[0302] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-S(O)(NH)-、$-NR^5-$或$-C(R^6)_2-$；

[0303] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0304] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0305] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

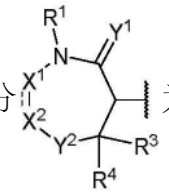
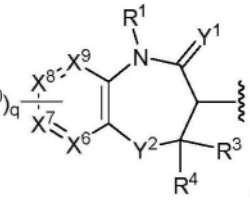
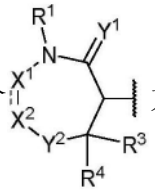
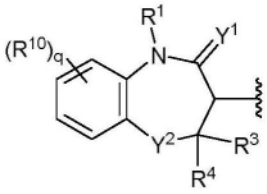
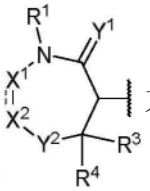
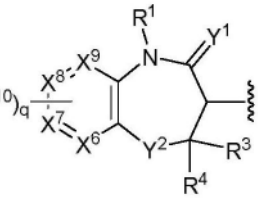
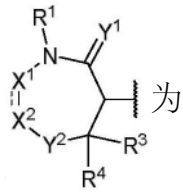
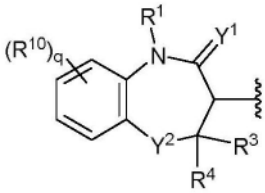
[0306] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0307] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0308] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

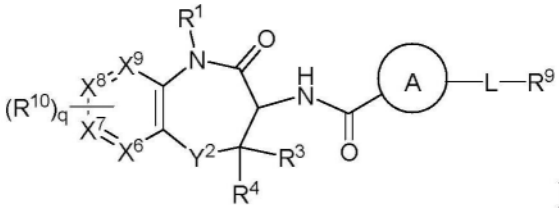
[0309] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；且

[0310] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0311] 在某些实施方案中，部分  为  在某些实施方案中，当部分  为  ，q为0或R^{10}为卤基或烷基，且L不存在时，则环A为3元、4元或5元单环。在某些实施方案中，部分  为  且当部分  为  ，q为0或R^{10}为卤基或烷基，且L不存在时，则环A为3元、4元或5元单环。

[0312] 在某些实施方案中，在任何本文所公开的式中，R^9被至少一个氰基取代。

[0313] 在某些实施方案中，化合物具有式II：

[0314] 

II

[0315] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0316] 其中

[0317] q为0、1或2；

[0318] X^6、X^7、X^8和X^9各为N或CH；

[0319] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0320] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-；

[0321] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0322] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0323] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0324] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0325] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0326] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0327] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0328] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0329] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基；

[0330] 其限制条件为出现下列中的至少一者：

[0331] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0332] (2)L不存在或为-C(R^8)$_2$-，且各R^8为任选取代的C_1-C_6烷基或卤基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0333] (3)Y^2为-C(R^6)$_2$-；且一个R^6为氢、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，且另一个R^6为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

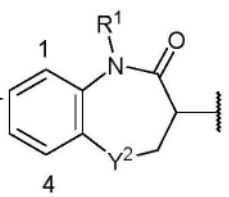
[0334] (4)Y^2为-O-；且A被卤基或氰基取代；或A为噻唑基或3元或4元环；

[0335] (5)Y^2为-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-；且A不为异噁唑或Y^2为-S(O)(NH)-；

[0336] (6)Y^2为-NR^5-；X^6、X^7、X^8和X^9一起形成任选取代的苯基，且A不为异噁唑、吡唑和三唑；X^6、X^7、X^8和X^9一起形成任选取代的吡啶基，且A不为三唑；或X^6、X^7、X^8和X^9为任选取代的嘧啶基，且A不为吡唑和三唑；或

[0337] (7)Y^2为-O-；X^1和X^2一起形成任选取代的吡啶基，且A不为异噁唑；

[0338] (8)R^1为任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_2-C_6烷基；或

[0339] (9)当X^1和X^2形成如部分 

中的任选取代的苯基环时，至少一个取代

基在1位或4位处且(a)在1位处不为氟、氯或甲基,和/或(b)对于4位不为氟或甲基;

[0340] 且限制条件另外为化合物不为:5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺;5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺;2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺;2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺;4-(1,4-二氢-2-氧代-3(2H)-喹唑啉基)-N-[2,3,4,5-四氢-1-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌啶甲酰胺;4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺;或4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺。

[0341] 在某些实施方案中,化合物具有式II,其中

[0342] q为0、1或2;

[0343] X^6、X^7、X^8和X^9各为N或CH;

[0344] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0345] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0346] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0347] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0348] R^3和R^4独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0349] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环;

[0350] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-;

[0351] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0352] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0353] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

[0354] 各R^{10}独立地为卤基或任选取代的烷基;

[0355] 其限制条件为出现下列中的至少一者:

[0356] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0357] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-,且各R^8为任选取代的C_1-C_6烷基或卤基,其限制条件为所述化合物不为5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺或不为5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0358] (3)Y^2为-C(R^6)$_2$-;且一个R^6为氢、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,且另一个R^6为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基;或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0359] (4)Y^2为-O-;且A被卤基或氰基取代;或A为噻唑基或3元或4元环;其限制条件为所述化合物不为2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺或2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺;

[0360] (5)Y^2为-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-;且A不为1,3-异噁唑或Y^2为-S(O)N(H)-;

[0361] (6)Y^2为-NR^5-;X^6、X^7、X^8和X^9一起形成任选取代的苯基,且A不为异噁唑、吡唑和三唑;X^6、X^7、X^8和X^9一起形成任选取代的吡啶基,且A不为三唑;或X^6、X^7、X^8和X^9为任选取代的嘧啶基,且A不为吡唑和三唑;或

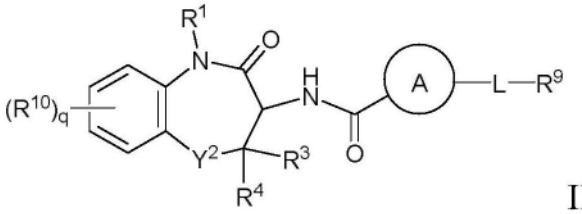
[0362] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0363] 在某些实施方案中,化合物具有式II且L不存在或为-C(R^8)$_2$-,且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。

[0364] 在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基。在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,R^1为H或C_1-C_6烷基。

[0365] 在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,q为0、1或2且存在时,各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,q为0、1或2且存在时,各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,各R^{10}独立地为卤基。在某些实施方案中,各R^{10}独立地为氟。在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,q为0。在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,q为1。在式II(或其子式)的实施方案中的任一个中,q为2。

[0366] 在某些实施方案中,化合物具有式IIa:

[0367] 

IIa

[0368] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0369] 其中

[0370] q为0、1或2;

[0371] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基;

[0372] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-;

[0373] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0374] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0375] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0376] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0377] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0378] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0379] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；

[0380] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0381] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基；

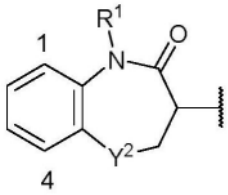
[0382] 其限制条件为出现下列中的至少一者：

[0383] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0384] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-，且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0385] (3)Y^2为-$C(R^6)_2$-；且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0386] (4)R^1为任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_2-C_6烷基；或

[0387] (5)当X^1和X^2形成如部分 

中的任选取代的苯基环时，至少一个取代基在1位或4位处且(a)在1位处不为氟、氯或甲基，和/或(b)对于4位不为氟或甲基；

[0388] 且限制条件另外为化合物不为：5-(二氟(苯基)甲基)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺；5-(二氟(苯基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺；2-(4-溴苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺；2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-4-甲酰胺；4-(1,4-二氢-2-氧代-3(2H)-喹唑啉基)-N-[2,3,4,5-四氢-1-(1-甲基乙基)-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌啶甲酰胺；4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺；或4-(2-氨基-7-氯-4-喹啉基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]-1-哌嗪甲酰胺。

[0389] 在某些实施方案中，化合物具有式IIa，其中

[0390] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0391] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-；

[0392] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0393] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0394] R^3和R^4独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0395] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环；

[0396] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0397] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0398] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；且

[0399] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0400] 其限制条件为出现下列中的至少一者：

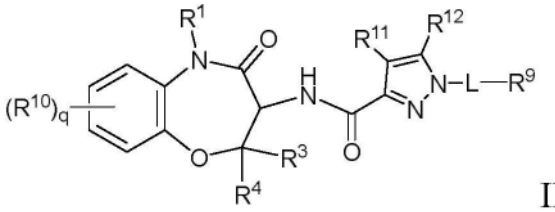
[0401] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0402] (2)L不存在或为-C(R^8)$_2$-，且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；或

[0403] (3)Y^2为-C(R^6)$_2$-；且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0404] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

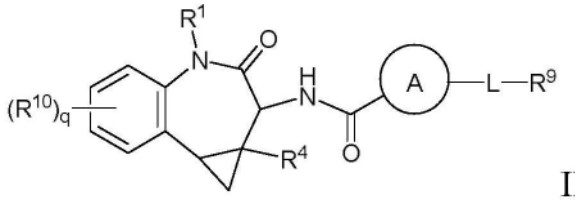
[0405] 在某些实施方案中，化合物具有式IIa-1：

[0406] 

IIa-1

[0407] 其中R^{11}或R^{12}中的一者为卤基且另一者为C_{1-6}烷基或C_{1-6}环烷基且其余变量如通篇所定义。

[0408] 在某些实施方案中，化合物具有式IIa-2：

[0409] 

IIa-2

[0410] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0411] 其中

[0412] q为0、1或2；

[0413] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0414] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0415] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0416] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

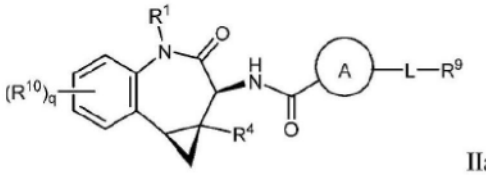
[0417] R^{7}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

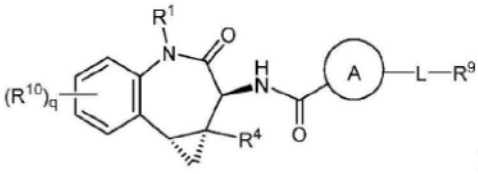
[0418] 各R^{8}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；

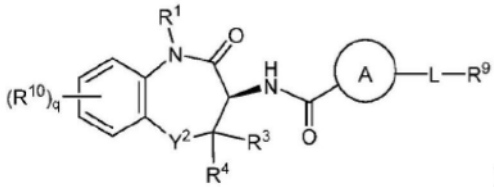
[0419] R^{9}为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

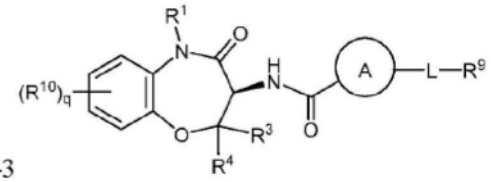
[0420] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

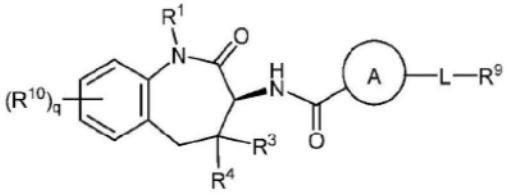
[0421] 在某些实施方案中，化合物具有式IIa-2a。在某些实施方案中，化合物具有式IIa-2b。在某些实施方案中，化合物具有式IIa-3。在某些实施方案中，化合物具有式IIa-4。在某些实施方案中，化合物具有式IIa-5。

[0422] 
IIa-2a

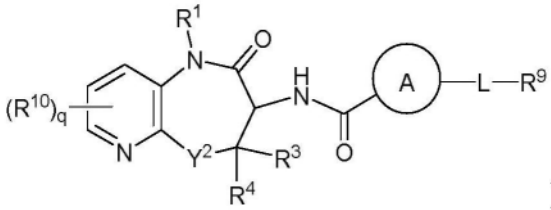

IIa-2b


IIa-3


IIa-4


IIa-5

[0423] 在某些实施方案中，化合物具有式IIb：

[0424] 
IIb

[0425] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0426] 其中

[0427] q为0、1或2；

[0428] R^{1}为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0429] Y^{2}为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-；

[0430] R^{5}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0431] 各R^{6}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成C$_1$-C$_6$烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0432] R^{3}和R^{4}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或R^{3}和R^{4}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^{3}和R^{6}与它们所连接的碳原子一起

形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0433] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0434] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-;

[0435] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0436] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0437] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

[0438] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基;

[0439] 其限制条件为出现下列中的至少一者:

[0440] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0441] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-,且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0442] (3)Y^2为-$C(R^6)_2$-;且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;或

[0443] (4)化合物不为5-(苯基甲基)-N-[(3S)-1,2,3,4-四氢-7-甲基-2-氧代吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基]-3-异噁唑甲酰胺;N-[(3S)-8-氟-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂环庚三烯-3-基]-3-(苯基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺;5-(苯基甲基)-N-[(3S)-1,2,3,4-四氢-7-甲基-2-氧代吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基]-3-异噁唑甲酰胺;或N-[(3S)-8-氟-2,3,4,5-四氢-1-甲基-2-氧代-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂环庚三烯-3-基]-3-(苯基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺。

[0444] 在某些实施方案中,化合物具有式IIb,其中

[0445] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0446] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0447] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0448] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0449] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0450] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环;

[0451] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-;

[0452] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0453] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;且

[0454] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0455] 其限制条件为出现下列中的至少一者：

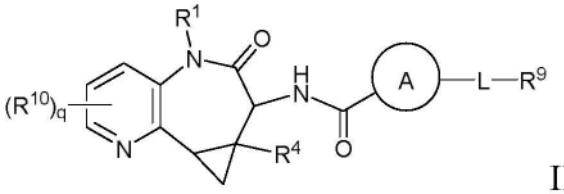
[0456] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0457] (2)L不存在或为-C(R^8)$_2$-，且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；或

[0458] (3)Y^2为-C(R^6)$_2$-；且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0459] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0460] 在某些实施方案中，化合物具有式IIb-1：

[0461] 

IIb-1

[0462] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0463] 其中

[0464] q为0、1或2；

[0465] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0466] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0467] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0468] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

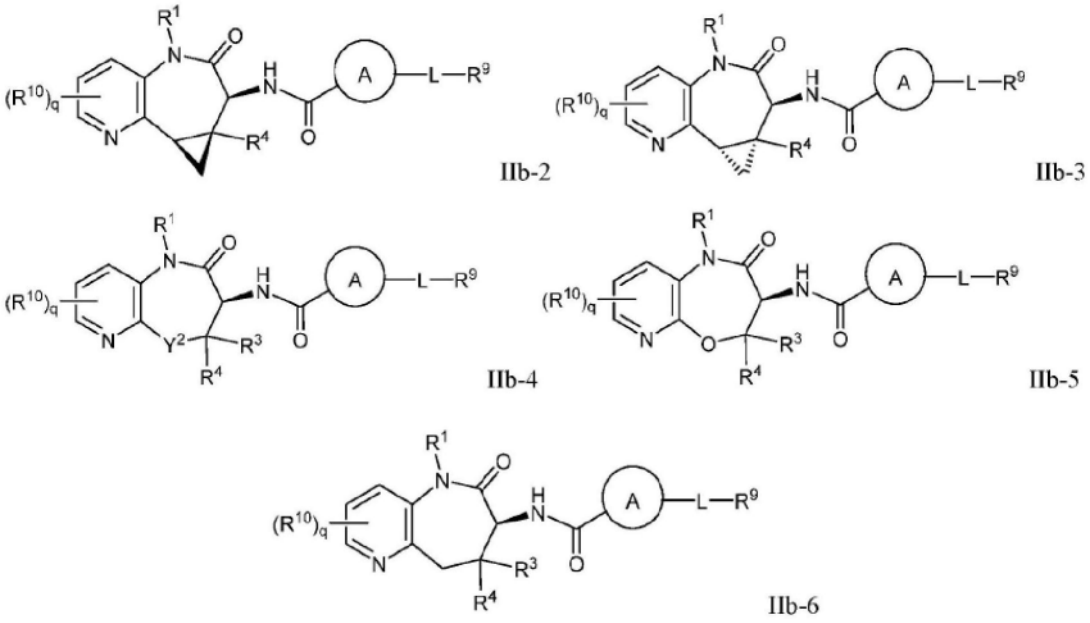
[0469] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0470] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；

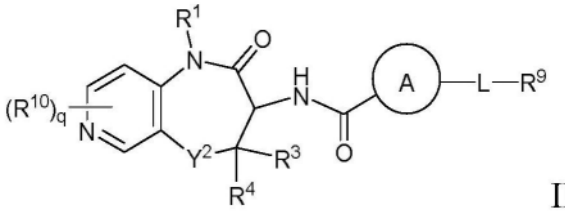
[0471] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0472] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0473] 在某些实施方案中，化合物具有式IIb-2。在某些实施方案中，化合物具有式IIb-3。在某些实施方案中，化合物具有式IIb-4。在某些实施方案中，化合物具有式IIb-5。在某些实施方案中，化合物具有式IIb-6。

[0474] 

[0475] 在某些实施方案中,化合物具有式IIc:

[0476] 

[0477] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0478] 其中

[0479] q为0、1或2;

[0480] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基;

[0481] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0482] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0483] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0484] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0485] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0486] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-;

[0487] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0488] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0489] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

[0490] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0491] 在某些实施方案中,化合物具有式IIc,其中

[0492] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0493] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0494] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0495] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0496] R^3和R^4独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0497] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环;

[0498] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-;

[0499] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0500] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;且

[0501] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0502] 其限制条件为出现下列中的至少一者:

[0503] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0504] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-,且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;或

[0505] (3)Y^2为-$C(R^6)_2$-;且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0506] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0507] 在某些实施方案中,提供式IIc化合物或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0508] 其中

[0509] q为0、1或2;

[0510] R^1为H或C_1-C_6烷基;

[0511] Y^2为-O-或-$C(R^6)_2$-;

[0512] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0513] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0514] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

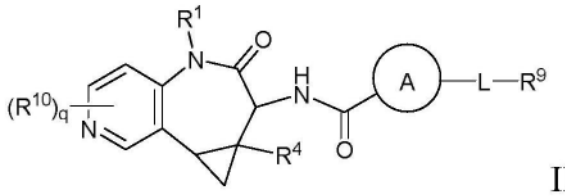
[0515] L不存在、为-O-或-$C(R^8)_2$-;

[0516] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0517] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0518] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

[0519] 在某些实施方案中，化合物具有式IIc-1：

[0520] 

IIc-1

[0521] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0522] 其中

[0523] q为0、1或2；

[0524] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0525] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0526] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0527] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

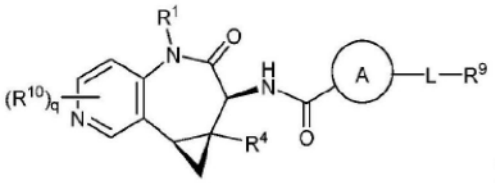
[0528] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0529] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；

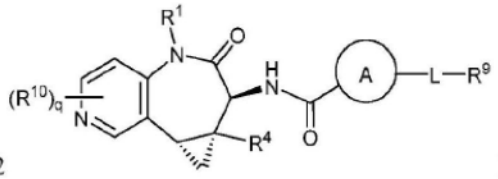
[0530] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0531] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0532] 在某些实施方案中，化合物具有式IIc-2。在某些实施方案中，化合物具有式IIc-3。在某些实施方案中，化合物具有式IIc-4。在某些实施方案中，化合物具有式IIc-5。在某些实施方案中，化合物具有式IIc-6。

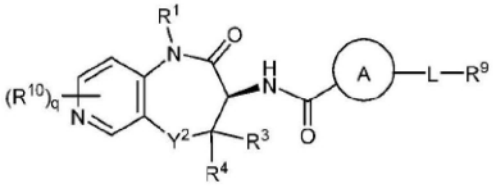


IIc-2

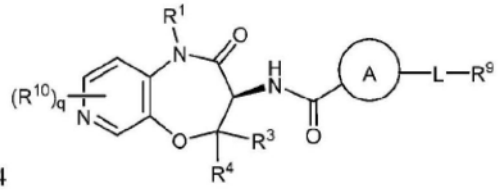


IIc-3

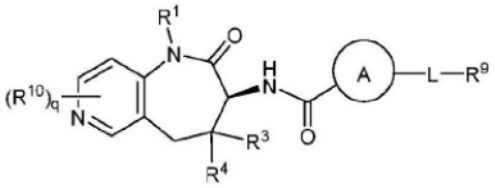
[0533]



IIc-4



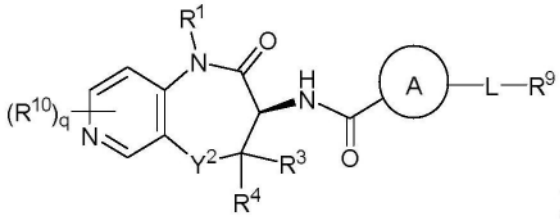
IIc-5



IIc-6

[0534] 在某些实施方案中,提供式IIc-4化合物:

[0535]



IIc-4

[0536] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0537] 其中

[0538] q为0、1或2;

[0539] R^1为H或C_1-C_6烷基;

[0540] Y^2为-O-或-C$(R^6)_2$-;

[0541] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0542] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0543] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

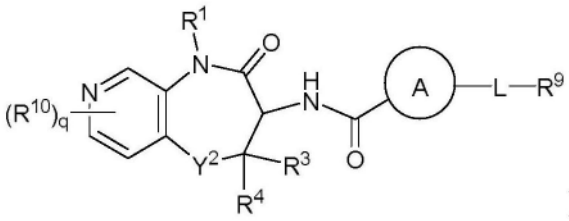
[0544] L不存在、为-O-或-C$(R^8)_2$-;

[0545] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0546] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

[0547] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

[0548] 在某些实施方案中,化合物具有式IId:

[0549] 

IId

[0550] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0551] 其中

[0552] q为0、1或2；

[0553] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0554] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-；

[0555] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0556] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0557] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0558] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0559] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0560] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0561] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0562] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0563] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基；

[0564] 其限制条件为出现下列中的至少一者：

[0565] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0566] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-，且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0567] (3)Y^2为-$C(R^6)_2$-；且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；或

[0568] (4)化合物不为5-(苯基甲基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-4-氧代吡啶并[4,3-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基]-3-异噁唑甲酰胺；或

[0569] 5-(苯基甲基)-N-[(3S)-2,3,4,5-四氢-4-氧代吡啶并[4,3-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基]-3-异噁唑甲酰胺。

[0570] 在某些实施方案中，化合物具有式IId，其中

[0571] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0572] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-；

[0573] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0574] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0575] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0576] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环；

[0577] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0578] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0579] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；且

[0580] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0581] 其限制条件为出现下列中的至少一者：

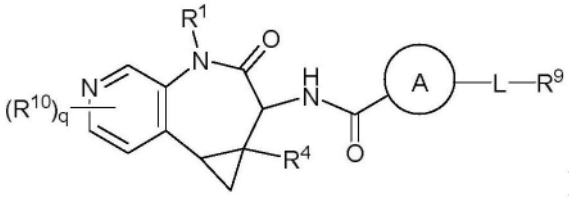
[0582] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0583] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-，且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；或

[0584] (3)Y^2为-$C(R^6)_2$-；且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0585] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0586] 在某些实施方案中，化合物具有式IId-1：

[0587] 

IId-1

[0588] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0589] 其中

[0590] q为0、1或2；

[0591] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0592] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0593] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0594] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0595] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

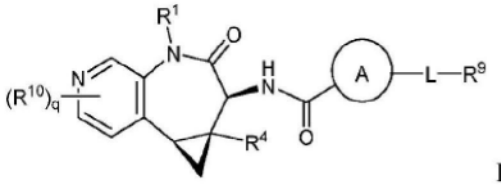
[0596] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一

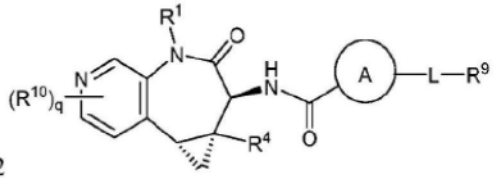
起形成任选取代的环烷基或杂环基环;

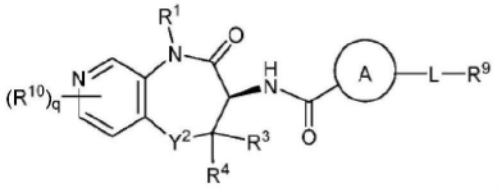
[0597] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

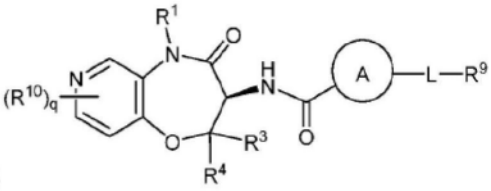
[0598] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

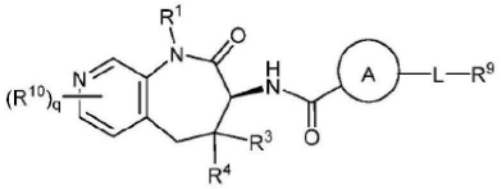
[0599] 在某些实施方案中,化合物具有式IId-2。在某些实施方案中,化合物具有式IId-3。在某些实施方案中,化合物具有式IId-4。在某些实施方案中,化合物具有式IId-5。在某些实施方案中,化合物具有式IId-6。

[0600] 
IId-2

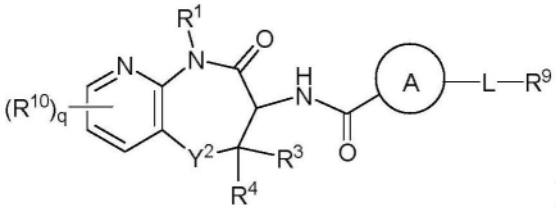

IId-3


IId-4


IId-5


IId-6

[0601] 在某些实施方案中,提供式IIe化合物:

[0602] 
IIe

[0603] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0604] 其中

[0605] q为0、1或2;

[0606] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基;

[0607] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-;

[0608] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0609] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0610] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0611] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0612] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0613] R^{7}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0614] 各R^{8}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0615] R^{9}为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0616] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基或-S(O)$_2$-C$_1$-C$_6$烷基。

[0617] 在某些实施方案中，化合物具有式IIe或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0618] 其中

[0619] q为0、1或2；

[0620] R^{1}为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0621] Y^{2}为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-；

[0622] R^{5}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0623] 各R^{6}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成C$_1$-C$_6$烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0624] R^{3}和R^{4}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或R^{3}和R^{4}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^{3}和R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0625] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0626] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0627] R^{7}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0628] 各R^{8}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0629] R^{9}为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0630] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0631] 在某些实施方案中，化合物具有式IIe，其中

[0632] R^{1}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0633] Y^{2}为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-；

[0634] R^{5}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0635] 各R^{6}独立地为H、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成C$_1$-C$_6$烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0636] R^{3}和R^{4}独立地为H、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，R^{3}和R^{4}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^{3}和R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0637] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环；

[0638] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0639] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0640] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；且

[0641] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；其限制条件为出现下列中的至少一者：

[0642] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0643] (2)L不存在或为-C(R^8)$_2$-，且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；或

[0644] (3)Y^2为-C(R^6)$_2$-；且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0645] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0646] 在某些实施方案中，提供式IIe化合物或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0647] 其中

[0648] q为0、1或2；

[0649] R^1为H或C_1-C_6烷基；

[0650] Y^2为-O-或-C(R^6)$_2$-；

[0651] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0652] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0653] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

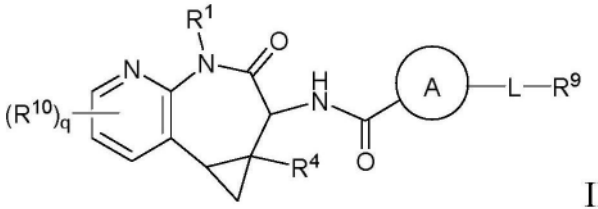
[0654] L不存在、为-O-或-C(R^8)$_2$-；

[0655] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0656] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0657] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

[0658] 在某些实施方案中，化合物具有式IIe-1：

[0659] 

IIe-1

[0660] 其中

[0661] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0662] q为0、1或2；

[0663] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0664] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0665] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0666] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

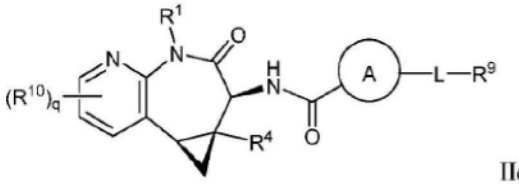
[0667] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

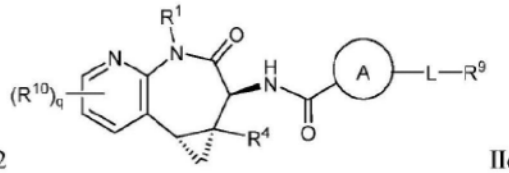
[0668] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；

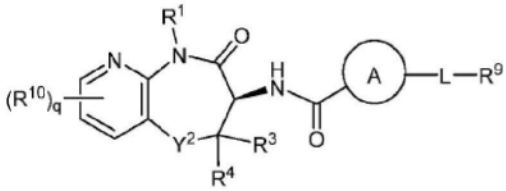
[0669] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

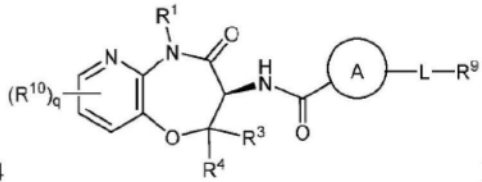
[0670] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

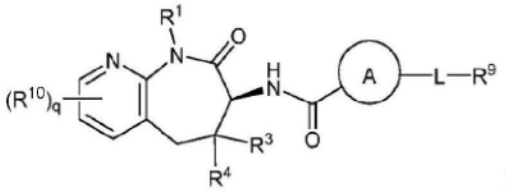
[0671] 在某些实施方案中，化合物具有式IIe-2。在某些实施方案中，化合物具有式IIe-3。在某些实施方案中，化合物具有式IIe-4。在某些实施方案中，化合物具有式IIe-5。在某些实施方案中，化合物具有式IIe-6。

[0672] 
IIe-2


IIe-3


IIe-4


IIe-5


IIe-6

[0673] 在某些实施方案中，提供式IIe-4化合物或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0674] 其中

[0675] q为0、1或2；

[0676] R^1为H或C_1-C_6烷基；

[0677] Y^2为-O-或-$C(R^6)_2$-；

[0678] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0679] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起

形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0680] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

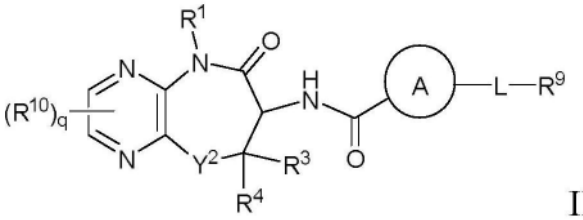
[0681] L不存在、为-O-或-C(R^8)$_2$-；

[0682] 各R^{8}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0683] R^{9}为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0684] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基或-S(O)$_2$-C$_1$-C$_6$烷基。

[0685] 在某些实施方案中，提供式IIf化合物：

[0686] 

IIf

[0687] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0688] 其中

[0689] q为0、1或2；

[0690] R^{1}为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0691] Y^{2}为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-；

[0692] R^{5}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0693] 各R^{6}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成C$_1$-C$_6$烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0694] R^{3}和R^{4}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或R^{3}和R^{4}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^{3}和R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0695] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0696] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0697] R^{7}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0698] 各R^{8}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0699] R^{9}为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0700] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基或-S(O)$_2$-C$_1$-C$_6$烷基。

[0701] 在某些实施方案中，化合物具有式IIf或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0702] 其中

[0703] q为0、1或2；

[0704] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0705] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-；

[0706] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0707] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0708] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0709] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0710] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0711] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0712] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0713] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0714] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0715] 在某些实施方案中，化合物具有式IIf，其中

[0716] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0717] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-$C(R^6)_2$-；

[0718] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0719] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0720] R^3和R^4独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0721] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环；

[0722] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^7-或-$C(R^8)_2$-；

[0723] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0724] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；且

[0725] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；其限制条件为出现下列中的至少一者：

[0726] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0727] (2)L不存在或为-$C(R^8)_2$-，且两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；或

[0728] (3)Y^2为-$C(R^6)_2$-；且两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取

代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0729] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0730] 在某些实施方案中，提供式IIf化合物或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0731] 其中

[0732] q为0、1或2；

[0733] R^1为H或C_1-C_6烷基；

[0734] Y^2为-O-或-C$(R^6)_2$-；

[0735] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0736] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0737] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

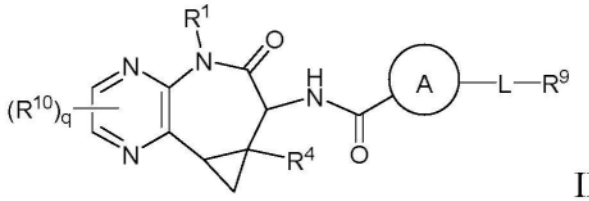
[0738] L不存在、为-O-或-C$(R^8)_2$-；

[0739] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0740] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0741] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

[0742] 在某些实施方案中，化合物具有式IIf-1：

[0743] 

IIf-1

[0744] 其中

[0745] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0746] q为0、1或2；

[0747] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0748] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0749] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0750] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C$(R^8)_2$-；

[0751] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

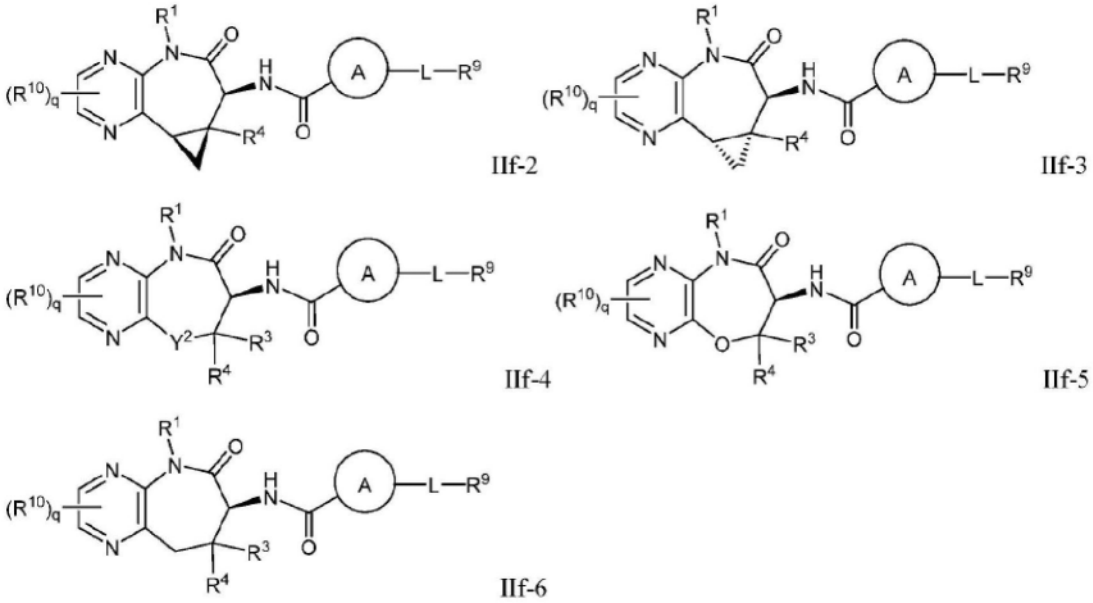
[0752] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；

[0753] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳

基;且

[0754] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0755] 在某些实施方案中,化合物具有式IIf-2。在某些实施方案中,化合物具有式IIf-3。在某些实施方案中,化合物具有式IIf-4。在某些实施方案中,化合物具有式IIf-5。在某些实施方案中,化合物具有式IIf-6。

[0756] 

[0757] 在某些实施方案中,提供式IIf-4化合物或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0758] 其中

[0759] q为0、1或2;

[0760] R^1为H或C_1-C_6烷基;

[0761] Y^2为-O-或-C$(R^6)_2$-;

[0762] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0763] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0764] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0765] L不存在、为-O-或-C$(R^8)_2$-;

[0766] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0767] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

[0768] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

[0769] 在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^4为任选取代的C_1-C_6烷基。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3

为H且R^4为任选取代的C_1-C_6烷基。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H且R^4为甲基。

[0770] 在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H且R^4为H。

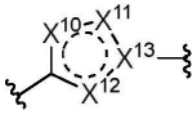
[0771] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^4为任选取代的C_1-C_6烷基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H且R^4为任选取代的C_1-C_6烷基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H且R^4为C_1-C_6烷基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H且R^4为甲基。

[0772] 在式IIa、IIb、IIc、IId、IIe和IIf(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^3为H且R^4为H。在式IIe-4和式IIe-5的化合物的某些实施方案中,R^3为H且R^4为H。

[0773] 在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为任选取代的杂芳基环。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为未被取代的杂芳基环。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为吡唑基、异噁唑基、噁二唑基或三唑基。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为噁二唑基。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为三唑基。

[0774] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为任选取代的杂芳基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为未被取代的杂芳基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为任选取代的5元杂芳基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为未被取代的5元杂芳基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为任选取代的6元杂芳基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为被至少一个卤基取代的杂芳基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为被至少一个卤基取代的5元杂芳基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为吡唑基、异噁唑基、噁二唑基或三唑基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为噁二唑基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为三唑基。

[0775] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环具有下式:

[0776] 

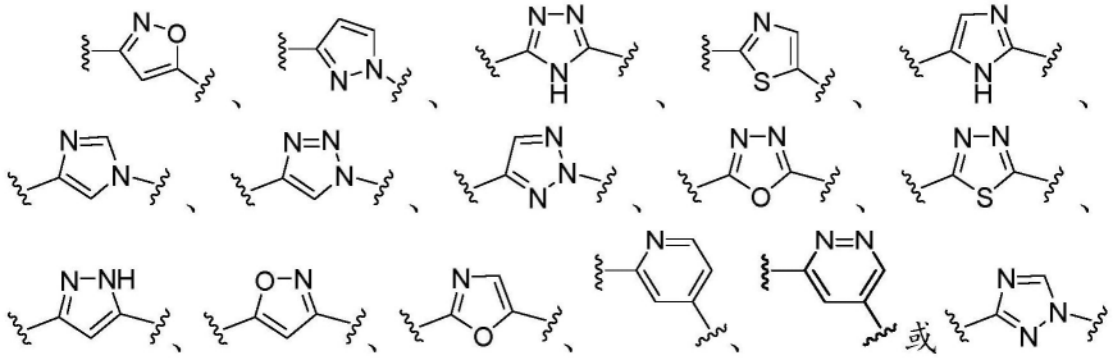
[0777] 其中

[0778] X^{10}、X^{11}和X^{12}各为S、O、N、CR^{13}或NR^{13},且X^{13}为C或N;且

[0779] 各R^{13}独立地为H、卤基、氰基或任选取代的C_1-C_6烷基。

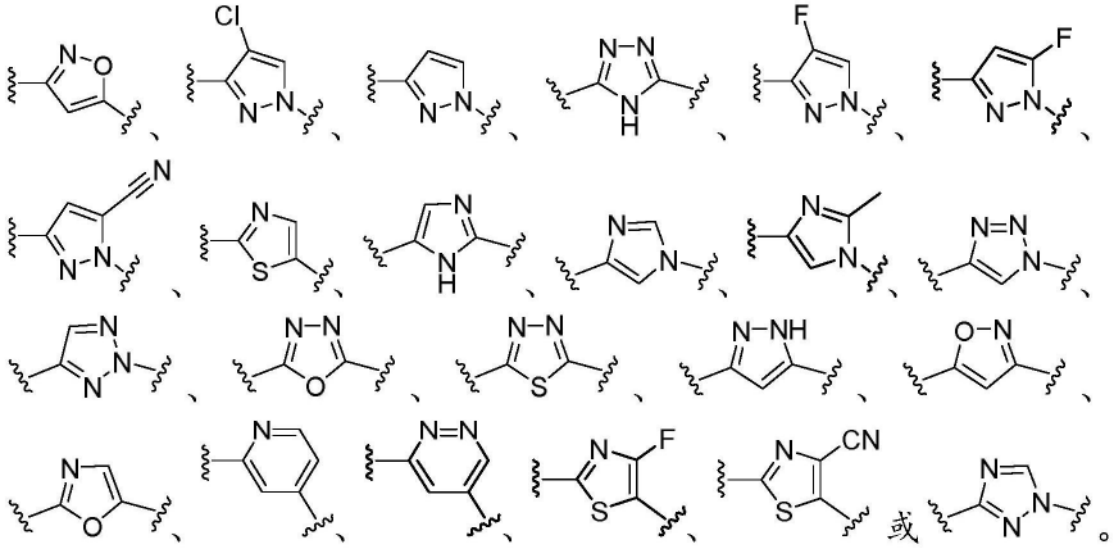
[0780] 在某些实施方案中,X^{10}、X^{11}和X^{12}中的至少一者为CR^{13}或NR^{13}且至少一个R^{13}为卤基、氰基或任选取代的C_1-C_6烷基。在某些实施方案中,X^{10}、X^{11}和X^{12}中的至少一者为CR^{13}或NR^{13}且至少一个R^{13}为卤基。在某些实施方案中,各R^{13}独立地为H、氟、氯、氰基或甲基。

[0781] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为下列之一:

[0782] 

[0783] 其中各环可任选地被一个或多个卤基、氰基或C_1-C_6烷基取代。

[0784] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,A环为下列之一:

[0785] 

[0786] 在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,L不存在、为-O-或-C(R^8)$_2$-;且各R^8独立地为H或C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,L为-C(R^8)$_2$-且各R^8连同它们所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0787] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,L不存在、为-O-或-C(R^8)$_2$-;且各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,L不存在、为-O-或-C(R^8)$_2$-;且各R^8独立地为H或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。

[0788] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,L不存在。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,L为-O-。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,L为-C(R^8)$_2$-且各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,L为-C(R^8)$_2$-且各R^8独立地为H,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,L为-C(R^8)$_2$-且各R^8连同它们所连接的碳原子一起形成环丙基。

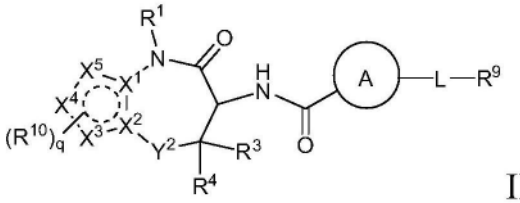
[0789] 在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^9为任选取代的芳基。在式I(或其子

式)化合物的某些实施方案中,R^9为任选地被一个或多个卤基、氰基或任选地被卤基取代的C_1-C_6烷基取代的苯基。在式I(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^9为苯基。

[0790] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^9为任选取代的环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^9为苯基、二氢茚基、吡啶基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、2,4-二氟苯基、3-氰基-4-氟苯基或5-氟吡啶-3-基。

[0791] 在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,q为0。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,q为1或2;且各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。在式II(或其子式)化合物的某些实施方案中,q为1或2;且各R^{10}独立地为氰基、卤基、甲基或-S(O)$_2$-甲基。

[0792] 在某些实施方案中,化合物具有式III:

[0793] 

III

[0794] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0795] 其中

[0796] q为0、1或2;

[0797] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基;

[0798] X^1和X^2各为N或CH;

[0799] X^3、X^4和X^5各为S、O、N、NH或CH

[0800] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-;

[0801] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0802] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0803] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0804] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环;

[0805] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-;

[0806] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0807] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0808] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

[0809] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0810] 在某些实施方案中,出现下列中的至少一者:

[0811] (1)R^3和R^4中的至少一者为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0812] (2)L不存在或为-C(R^8)$_2$-,且各R^8为任选取代的C_1-C_6烷基或卤基或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;或

[0813] (3)Y^2为-C(R^6)$_2$-;且一个R^6为氢、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基,且另一个R^6为卤基或任选取代的C_1-C_6烷基;或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环。

[0814] 在某些实施方案中,化合物具有式式III,其中

[0815] X^1和X^2各为N或CH;

[0816] X^3、X^4和X^5各为S、O、N、NH或CH

[0817] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-;

[0818] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0819] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0820] R^3和R^4独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环,或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0821] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环;

[0822] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-;

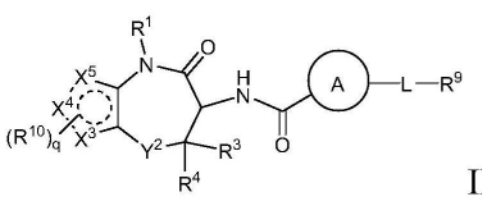
[0823] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0824] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;且

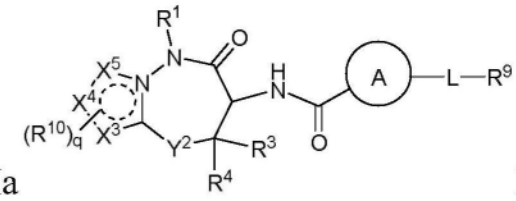
[0825] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0826] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0827] 在某些实施方案中,化合物具有式IIIa、IIIb或IIIc:

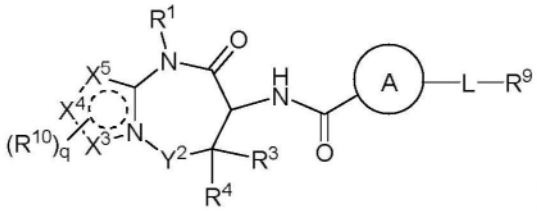


IIIa



IIIb

[0828]



IIIc

[0829] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物;

[0830] 其中

[0831] q为0、1或2；

[0832] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0833] X^3、X^4和X^5各为S、O、N、NH或CH

[0834] Y^2为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-；

[0835] R^1为H或C_1-C_6烷基；

[0836] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0837] 各R^6独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^6与它们所连接的碳原子一起形成C_1-C_6烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0838] R^3和R^4独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或R^3和R^4与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0839] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0840] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

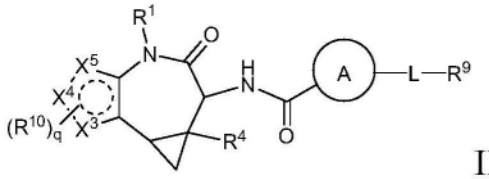
[0841] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0842] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

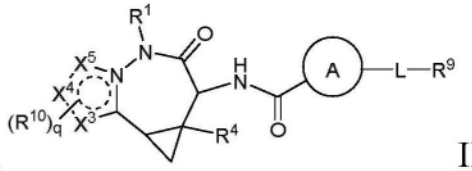
[0843] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0844] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0845] 在某些实施方案中，化合物具有式IIIa-1、IIIb-1或IIIc-1：

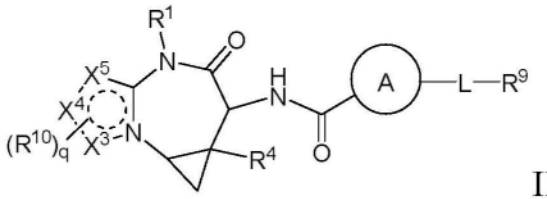


IIIa-1



IIIb-1

[0846]



IIIc-1

[0847] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0848] 其中

[0849] q为0、1或2；

[0850] R^1为H或任选地被卤基、羟基或氰基取代的C_1-C_6烷基；

[0851] X^3、X^4和X^5各为S、O、N、NH或CH；

[0852] R^1为H或C_1-C_6烷基；

[0853] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0854] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0855] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

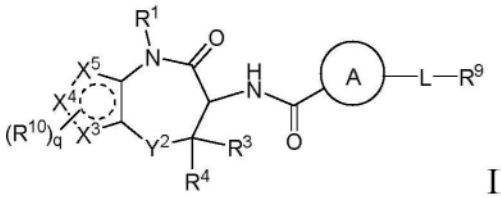
[0856] R^{7}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0857] 各R^{8}独立地为H、卤基或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

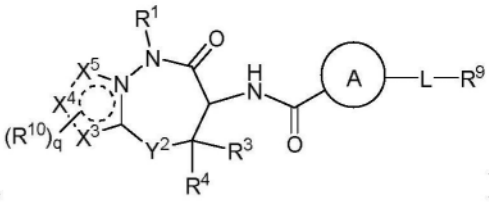
[0858] R^{9}为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0859] 各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。

[0860] 在某些实施方案中，化合物具有式IIIa、IIIb或IIIc：

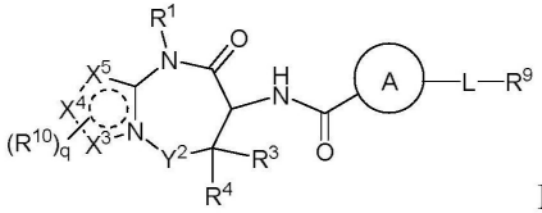


IIIa



IIIb

[0861]



IIIc

[0862] 其中

[0863] X^3、X^{4}和X^{5}各为S、O、N、NH或CH

[0864] Y^{2}为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)(NH)-、-NR^5-或-C(R^6)$_2$-；

[0865] R^{5}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

[0866] 各R^{6}独立地为H、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成C$_1$-C$_6$烯-1-基、任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0867] R^{3}和R^{4}独立地为H、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，R^{3}和R^{4}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，或R^{3}和R^{6}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0868] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基环或任选取代的杂芳基环；

[0869] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0870] R^{7}为H或任选取代的C$_1$-C$_6$烷基；

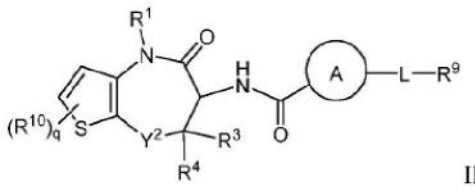
[0871] 各R^{8}独立地为H、卤基、任选取代的C$_1$-C$_6$烷基，或两个R^{8}与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；且

[0872] R^{9}为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

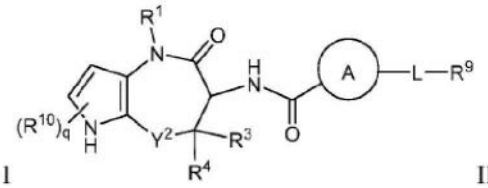
[0873] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物。

[0874] 在某些实施方案中，化合物具有式IIIa-1、IIIa-2、IIIa-3、IIIa-4、IIIa-5、IIIa-6、IIIa-7、IIIa-8或IIIa-9：

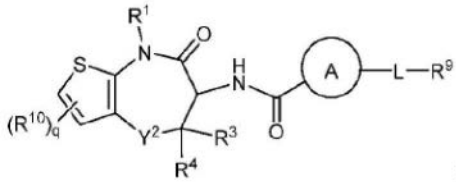
[0875]



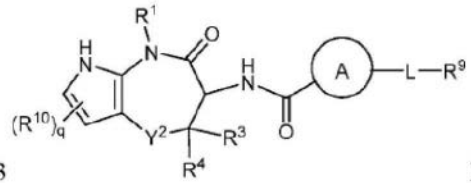
IIIa-1



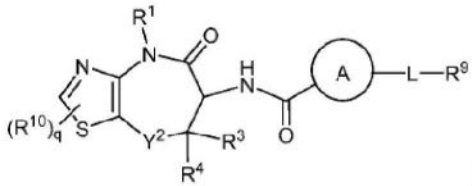
IIIa-2



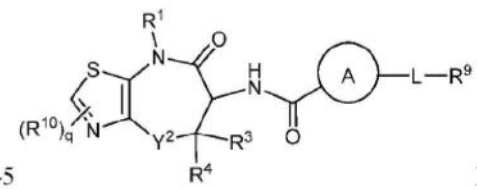
IIIa-3



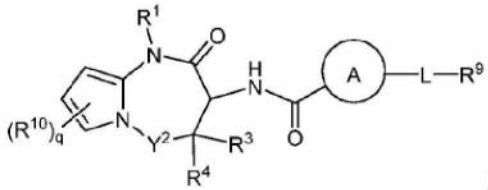
IIIa-4



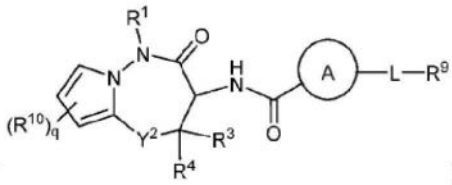
IIIa-5



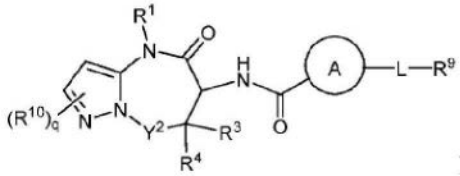
IIIa-6



IIIa-7



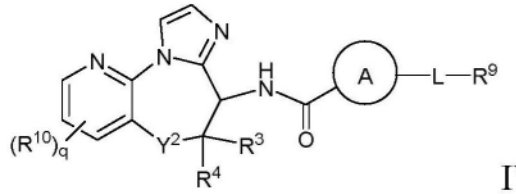
IIIa-8 或



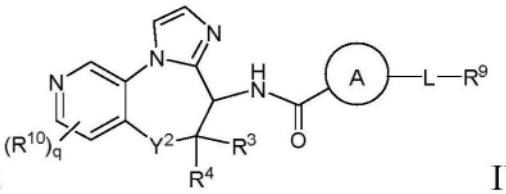
IIIa-9

[0876] 其中式IIIa-1至IIIa-9的变量在通篇定义。

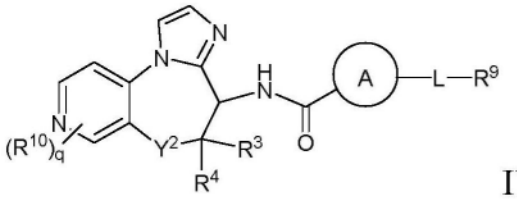
[0877] 在某些实施方案中,化合物具有式IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf或IVg:



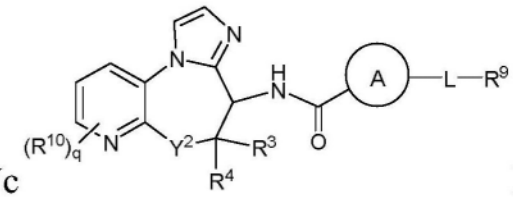
IVa



IVb

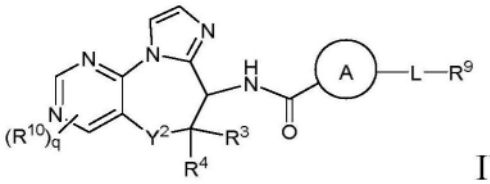


IVc

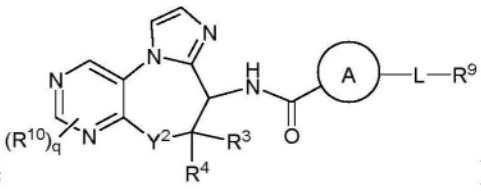


IVd

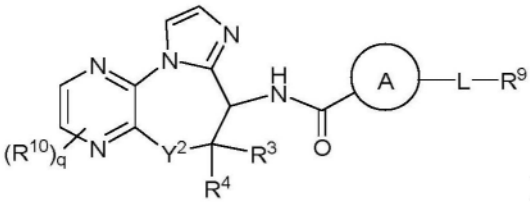
[0878]



IVe



IVf 或



IVg

[0879] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物；

[0880] 其中

[0881] q为0、1或2；

[0882] R^4为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0883] A为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基环；

[0884] L不存在、为-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^7-或-C(R^8)$_2$-；

[0885] R^7为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

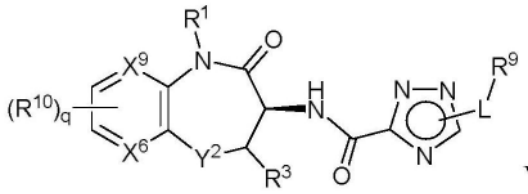
[0886] 各R^8独立地为H、卤基或任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0887] R^9为任选取代的环烷基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

[0888] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。

[0889] 在某些实施方案中，提供式V化合物：

[0890]



V

[0891] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物，

其中

[0892] q为0、1或2；

[0893] X^6和X^9独立地为N或CR^{14}；

[0894] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基；

[0895] Y^2为-O-或-$C(R^6)_2$-；

[0896] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基；

[0897] R^3为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0898] L为-$C(R^8)_2$-；

[0899] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基，或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环；

[0900] R^9为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0901] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基或-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基；且

[0902] 各R^{14}独立地为氢、氰基、卤基、任选地被卤基取代的C_1-C_3烷基或任选地被卤基取代的C_1-C_3烷氧基；

[0903] 其限制条件为当X^6和X^9均为CR^{14}时，则(i)、(ii)、(iii)、(iv)和(v)中的一者或多者实为如下：(i)R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环，(ii)L为-$C(R^8)_2$-且各R^8连同它们所连接的碳原子一起形成环丙基，(iii)R^9被至少一个氰基取代，(iv)X^9不为C-H、C-F、C-Cl或C-CH_3和/或(v)X^6不为C-H、C-F或C-CH_3。

[0904] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中，X^9为N。在某些实施方案中，X^9为N且X^6为CR^{14}。在某些实施方案中，X^9和X^6为N。

[0905] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中，Y^2为O。在某些实施方案中，R^3为H。在某些实施方案中，R^3为甲基。在某些实施方案中，R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。在某些实施方案中，R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环丙基环。

[0906] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中，X^6和X^9为CR^{14}且R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。在某些实施方案中，R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环丙基环。在某些实施方案中，X^9为CH。在某些实施方案中，X^9为CF。

[0907] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中，X^6和X^9为CR^{14}且L为-$C(R^8)_2$-且各R^8连同它们所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0908] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中，X^6和X^9为CR^{14}，L为-$C(R^8)_2$-且各R^8连同它们所连接的碳原子一起形成环丙基且R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环丙基环。

[0909] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中，各R^{10}独立地为氰基、卤基或-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基。在某些实施方案中，q为1或2且各R^{10}独立地为氰基、卤基或-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基。在某些实施方案中，q为2且两个R^{10}均为卤基。在某些实施方案中，q为2且两个R^{10}均为氟。在某些实施方案中，q为2且至少一个R^{10}为氟。

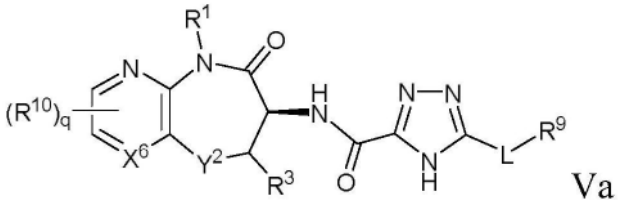
[0910] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^1为H或甲基。在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^1为H。

[0911] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^1为甲基。

[0912] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中,L为CH_2或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环。在某些实施方案中,L为CH_2。在某些实施方案中,R^9为任选取代的苯基。在某些实施方案中,R^9为苯基。在某些实施方案中,R^9为被一个至两个独立地选自由氰基和卤基组成的组的取代基取代的苯基。在某些实施方案中,R^9为被氰基取代的苯基。

[0913] 在式V(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^{14}为氢、卤基或任选地被1-3个氟取代的甲基。在某些实施方案中,R^{14}为氢或卤基。在某些实施方案中,R^{14}为氢。在某些实施方案中,R^{14}为卤基。在某些实施方案中,R^{14}为氟。

[0914] 在某些实施方案中,提供式Va化合物:

[0915] 

Va

[0916] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物,其中

[0917] q为0、1或2;

[0918] X^6为N或CR^{14};

[0919] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0920] Y^2为-O-或-C$(R^6)_2$-;

[0921] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基;

[0922] R^3为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0923] L为-C$(R^8)_2$-;

[0924] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0925] R^9为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0926] 各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的环烷基、任选取代的C_1-C_6烷氧基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基;且

[0927] R^{14}为氢、氰基、卤基、任选地被卤基或氧代取代的C_1-C_3烷基或任选地被卤基或氧代取代的C_1-C_3烷氧基。

[0928] 在式Va化合物的某些实施方案中,X^6为CR^{14}。在某些实施方案中,X^6为N。

[0929] 在式Va化合物的某些实施方案中,各R^{10}独立地为氰基、卤基或-S(O)$_2$-C_1-C_6烷基。在某些实施方案中,q为至少1且至少一个R^{10}为卤基。在某些实施方案中,q为至少1且至少一个R^{10}为氟。在某些实施方案中,q为至少1且至少一个R^{10}为氰基。

[0930] 在式Va化合物的某些实施方案中,q为0。

[0931] 在式Va化合物的某些实施方案中,Y^2为O。在某些实施方案中,R^3为H。在某些实施方案中,R^3为甲基。在某些实施方案中,R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。在某些实施方案中,R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环丙基环。

[0932] 在式Va化合物的某些实施方案中,R^1为H或甲基。

[0933] 在式Va化合物的某些实施方案中,R^1为甲基。

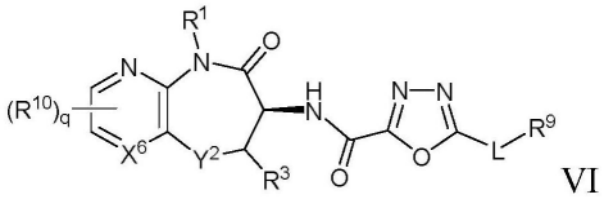
[0934] 在式Va化合物的某些实施方案中,L为CH_2或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环。在某些实施方案中,L为CH_2。

[0935] 在式Va化合物的某些实施方案中,R^9为任选取代的苯基。在某些实施方案中,R^9为苯基。在某些实施方案中,R^9为被一个至两个独立地选自由氰基和卤基组成的组的取代基取代的苯基。在某些实施方案中,R^9为被氰基取代的苯基。

[0936] 在式Va(或其子式)化合物的某些实施方案中,R^{14}为氢、氰基、卤基或任选地被1-3个氟或氧代取代的甲基。在某些实施方案中,R^{14}为氢或卤基。在某些实施方案中,R^{14}为氢。在某些实施方案中,R^{14}为氰基。

[0937] 在某些实施方案中,式V和Va化合物不易于穿过血脑屏障。在某些实施方案中,式V和Va化合物具有大于2.5的MDCKII-MDR1外排率。在某些实施方案中,当根据下文所述的人肝稳定性测定进行测试时,式II、Va和V化合物(其中X^6和X^9中的至少一者为N)具有小于5、4、3、2或1mL/min/kg的肝清除率。

[0938] 在某些实施方案中,化合物具有式VI:

[0939] 

VI

[0940] 或其药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物,其中

[0941] q为0、1或2;

[0942] X^6为N或CR^{14};

[0943] R^1为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[0944] Y^2为-O-或-$C(R^6)_2$-;

[0945] 各R^6独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基;

[0946] R^3为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0947] L为-$C(R^8)_2$-;

[0948] 各R^8独立地为H、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基,或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环基环;

[0949] R^9为任选取代的芳基;

[0950] 各R^{10}独立地为卤基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、任选取代的环烷基或任选取代的C_1-C_6烷氧基;且

[0951] R^{14}为氢、氰基、卤基、任选地被卤基或氧代取代的C_1-C_3烷基或任选地被卤基或氧代取代的C_1-C_3烷氧基。

[0952] 在式VI化合物的某些实施方案中,X^6为CR^{14}。在某些实施方案中,X^6为N。

[0953] 在式VI化合物的某些实施方案中,各R^{10}独立地为卤基。在某些实施方案中,q为1且R^{10}为氟。

[0954] 在式VI化合物的某些实施方案中,Y^2为O。在某些实施方案中,R^3为H。在某些实施方案中,R^3为甲基。在某些实施方案中,R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环烷基。在某些实施方案中,R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环丙基环。

[0955] 在式VI化合物的某些实施方案中,R^1为H或甲基。在式VI化合物的某些实施方案中,R^1为甲基。

[0956] 在式VI化合物的某些实施方案中,L为CH_2或两个R^8与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环。在某些实施方案中,L为CH_2。

[0957] 在式VI化合物的某些实施方案中,R^9为苯基。在某些实施方案中,R^9为任选取代的苯基。在某些实施方案中,R^9为被一个至两个卤基取代的苯基。

[0958] 在式VI化合物的某些实施方案中,R^{14}为氢、卤基或任选地被1-3个氟或氧代取代的甲基。在某些实施方案中,R^{14}为氢或卤基。在某些实施方案中,R^{14}为氢。

[0959] 在某些实施方案中,式VI化合物易于穿过血脑屏障。在某些实施方案中,式VI化合物具有2.5或小于2.5的MDCKII-MDR1外排率。在某些实施方案中,当根据下文所述的人肝稳定性测定进行测试时,式VI化合物具有小于10、9、8、7、6、5、4、3、2或1μL/min/kg的肝清除率。

[0960] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,q为0、1或2;且各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选取代的烷基。在通篇描述的实施方案中的任一个中,q为0、1或2;且各R^{10}独立地为氰基、卤基或任选地被1-3个卤基或氧代取代的烷基。

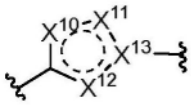
[0961] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,q为0、1或2;且各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基。在通篇描述的实施方案中的任一个中,q为1或2;且各R^{10}独立地为氰基、卤基、任选取代的C_1-C_6烷基或-$S(O)_2$-C_1-C_6烷基。在通篇描述的实施方案中的任一个中,q为0、1或2;且各R^{10}独立地为氰基、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或-$S(O)_2$-甲基。在通篇描述的实施方案中的任一个中,q为1或2;且各R^{10}独立地为氰基、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或-$S(O)_2$-甲基。

[0962] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为任选取代的杂芳基环。在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为未被取代的杂芳基环。在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为任选取代的5元杂芳基环。在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为未被取代的5元杂芳基环。在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为任选取代的6元杂芳基环。在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为被至少一个卤基取代的杂芳基环。在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为被至少一个卤基取代的5元杂芳基环。

[0963] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为任选取代的异噁唑基、吡唑基、噁二唑基或三唑基;且L为-$C(R^8)_2$-且各R^8连同它们所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0964] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为任选取代的异噁唑基、吡唑基、噁二唑基或三唑基;且R^3和R^6与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的环丙基环。

[0965] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环具有下式:

[0966] 

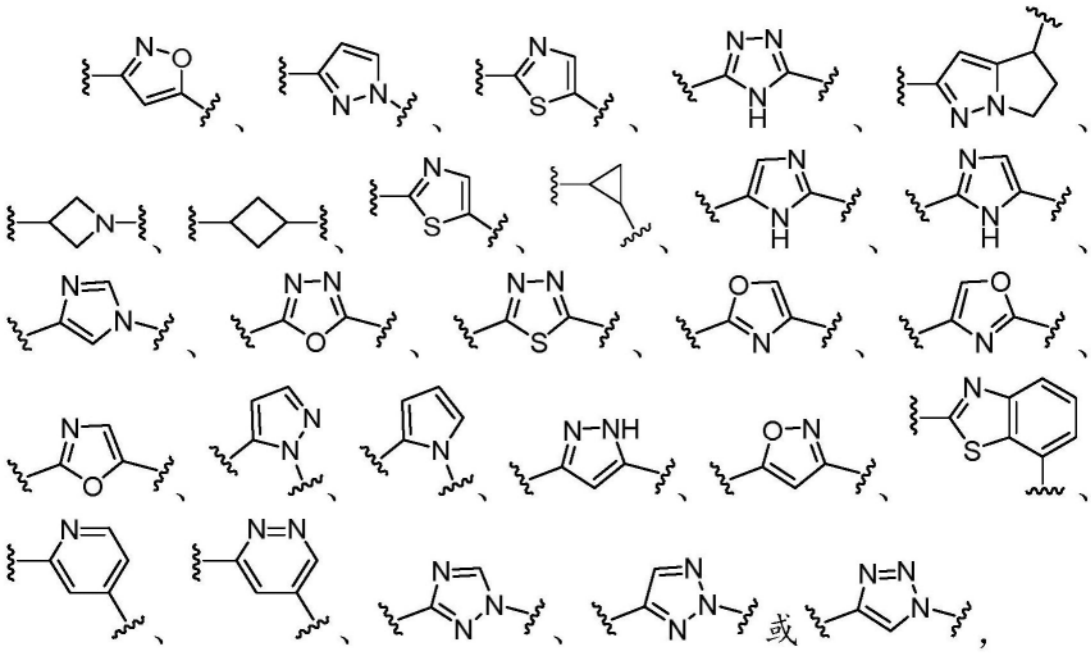
[0967] 其中

[0968] X^{10}、X^{11}和X^{12}各为S、O、N、CR^{13}或NR^{13}，且X^{13}为C或N；且

[0969] 各R^{13}独立地为H、卤基、氰基或任选取代的C_1-C_6烷基。

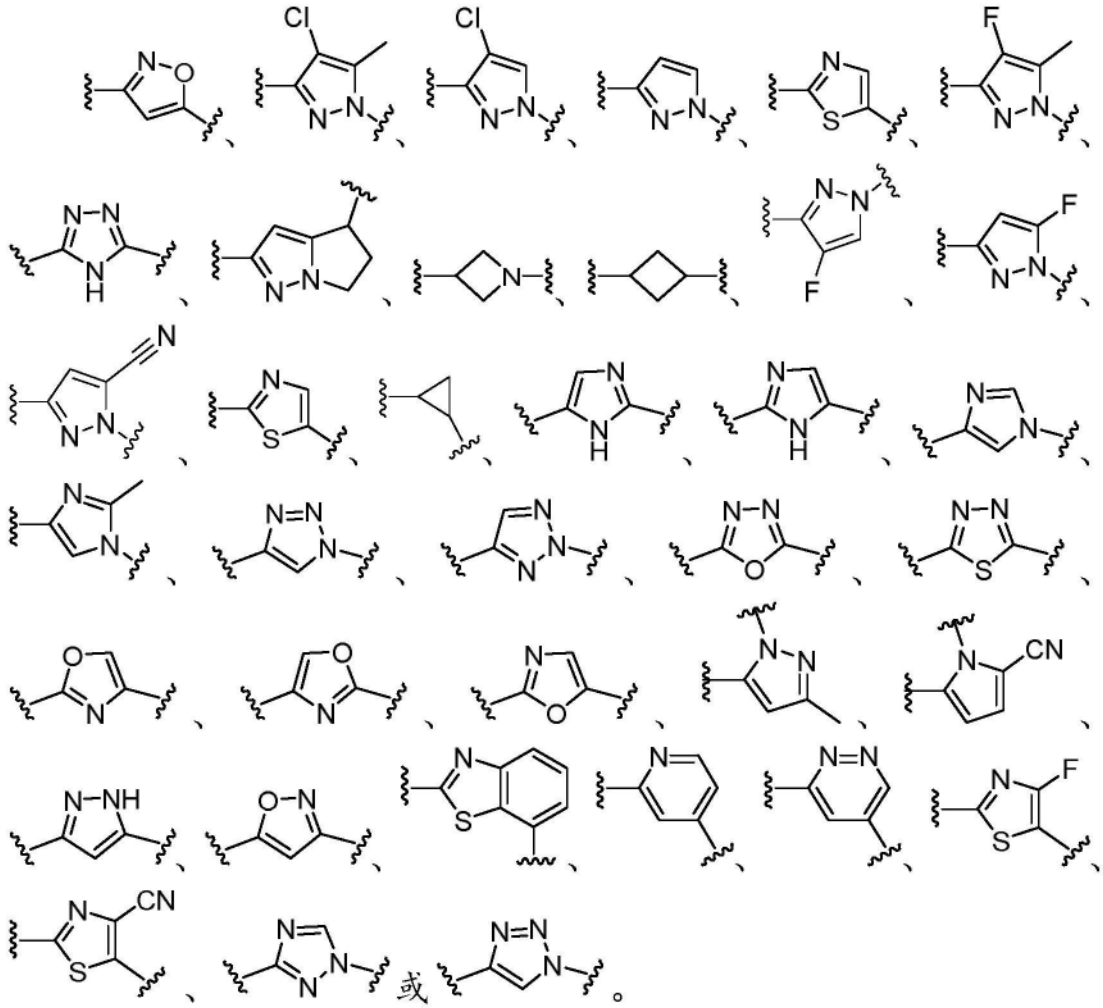
[0970] 在某些实施方案中，X^{10}、X^{11}和X^{12}中的至少一者为CR^{13}或NR^{13}且至少一个R^{13}为卤基、氰基或任选取代的C_1-C_6烷基。在某些实施方案中，X^{10}、X^{11}和X^{12}中的至少一者为CR^{13}或NR^{13}且至少一个R^{13}为卤基。

[0971] 在通篇描述的实施方案中的任一个中，A环为下列之一：

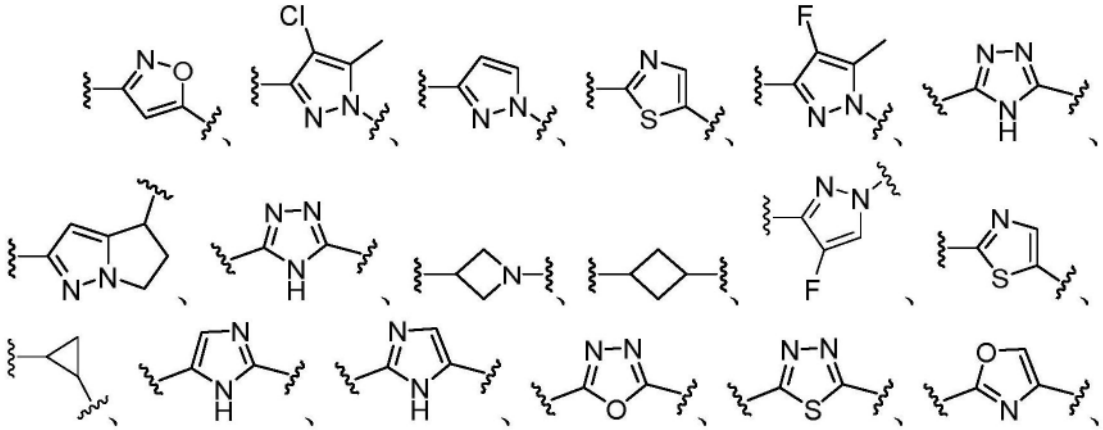
[0972] 

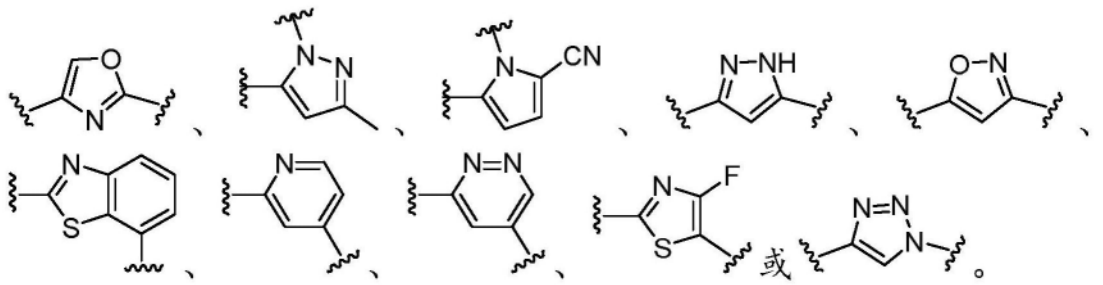
[0973] 其中各环可任选地被取代。

[0974] 在通篇描述的实施方案中的任一个中，A环为下列之一：

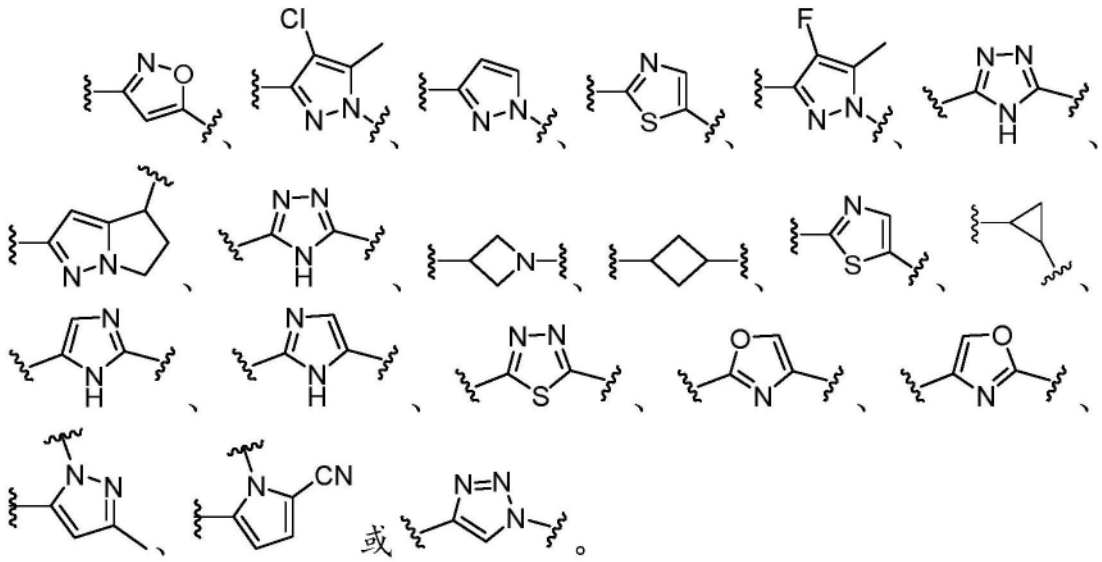
[0975] 

[0976] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为下列之一:

[0977] 

[0978] 

[0979] 在通篇描述的实施方案中的任一个中,A环为下列之一:

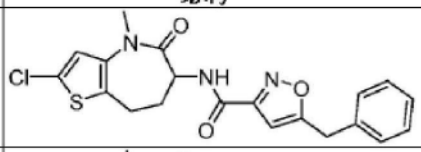
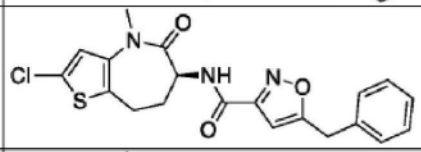
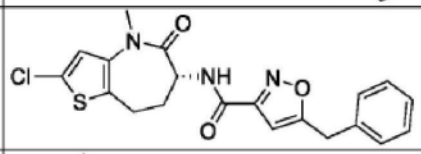
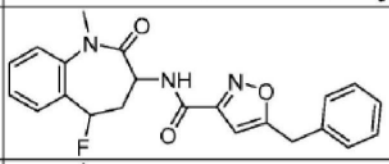
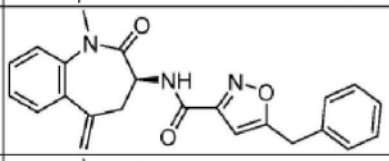
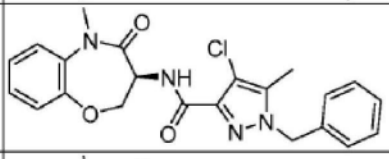
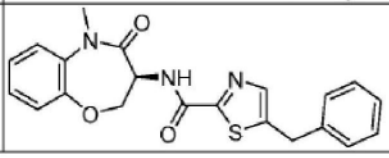
[0980] 

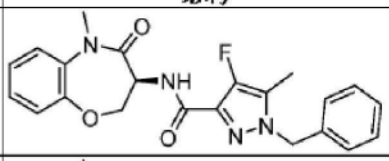
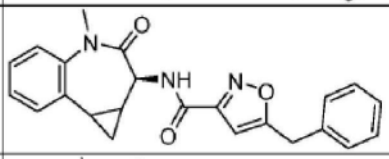
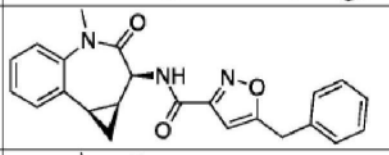
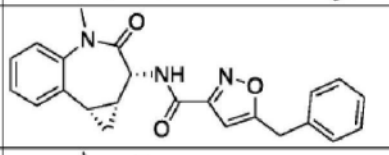
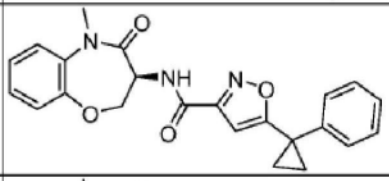
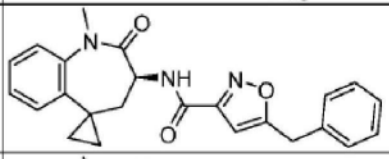
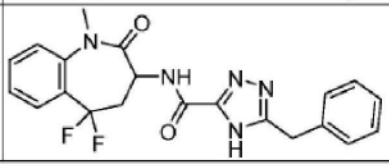
[0981] 应了解,出于明晰的目的而在独立实施方案的情形中描述的本文所述的某些特征还可以组合形式提供于单一实施方案中。相反,为简洁起见而在单一实施方案的情形中描述的本文所述的各种特征还可分别或以任何适合的子组合提供。本文明确涵盖关于由含于式I(和所有其他本文所述的式)内的变量表示的化学基团的实施方案的所有组合,正如同独立且明确地叙述各种和每一组合,程度为此类组合涵盖产生稳定化合物的化合物(即可经分离、表征和测试生物活性的化合物)。另外,本文还明确涵盖描述此类变量的实施方案中所列的化学基团的所有子组合,以及本文所述的用途和医学适应症,诸如由受体相互作用蛋白激酶1介导的那些病状或病症的所有子组合,正如化学基团的各种和每一子组合以及用途和医学适应症的子组合独立且明确地叙述于本文。另外,一些实施方案包括本文所公开的一种或多种额外药剂的每一组合,正如同独立且明确地叙述各种和每一组合。

[0982] 在某些实施方案中,化合物可选自表1、2、3或4中的那些化合物。本公开内还包括其立体异构体和立体异构体的混合物。本公开内还包括选自表1、2、3或4的化合物,或其药学上可接受的盐。

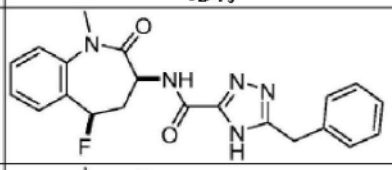
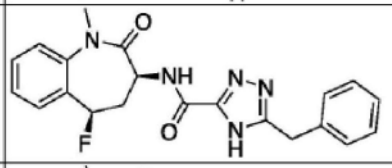
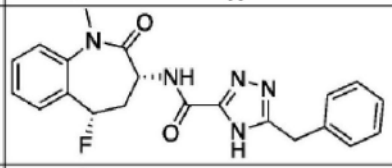
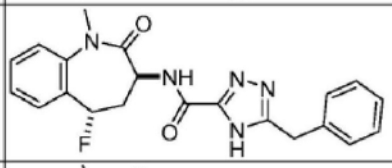
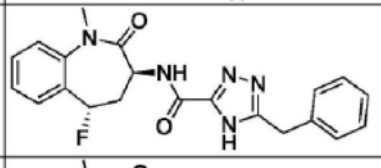
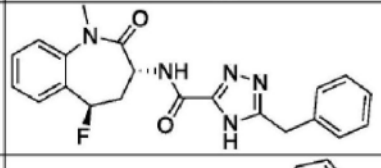
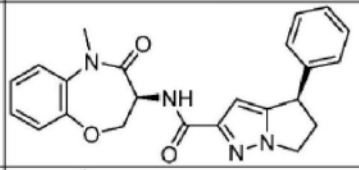
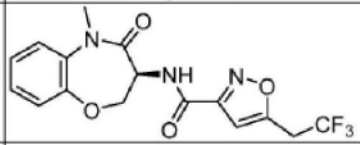
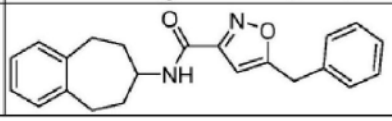
[0983] 表1

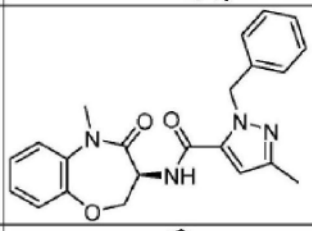
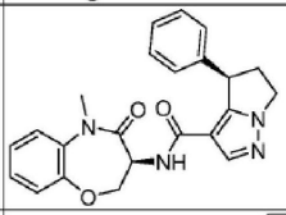
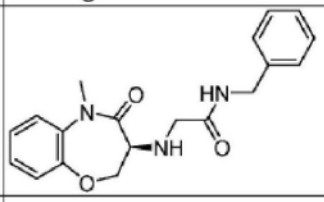
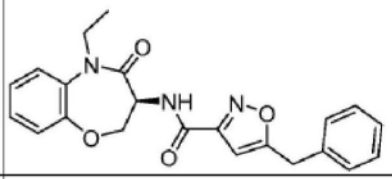
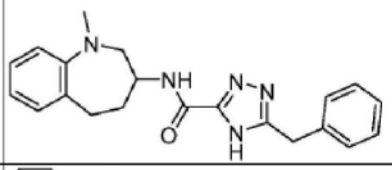
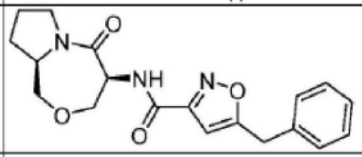
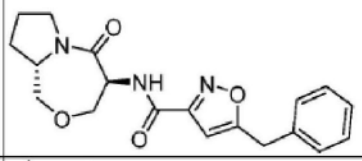
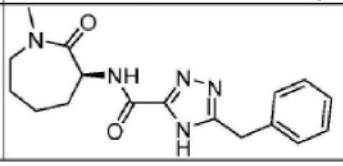
[0984]

编号	结构
1	
1A	
1B	
2	
3	
4	
5	

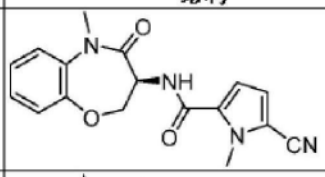
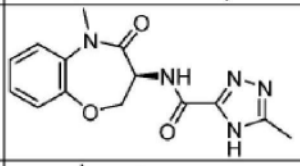
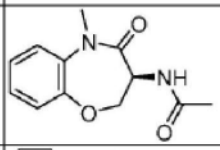
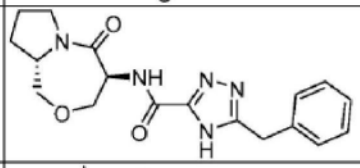
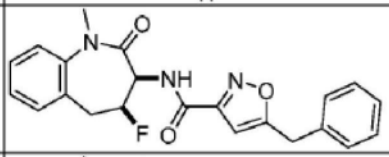
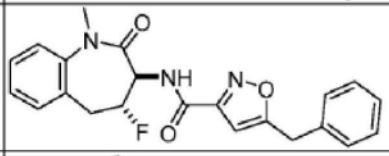
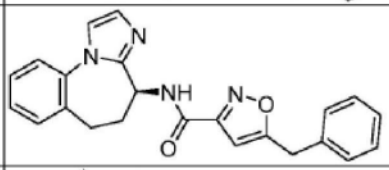
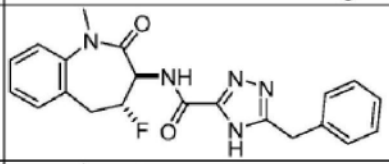
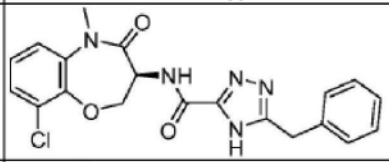
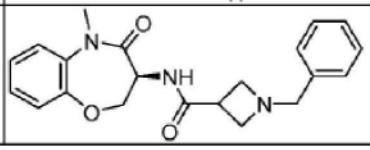
编号	结构
6	
7	
7A	
7B	
8	
9	
10	

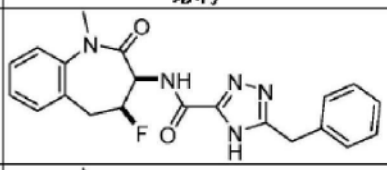
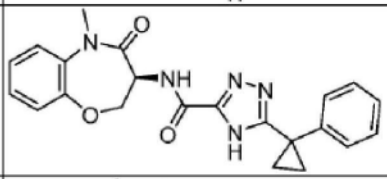
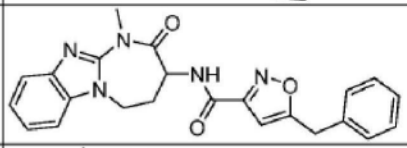
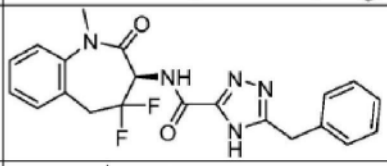
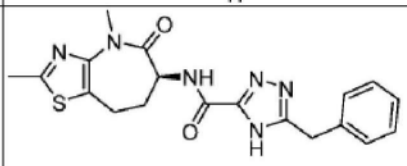
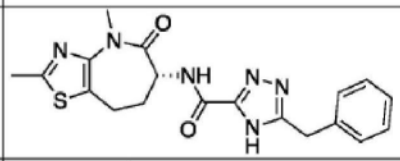
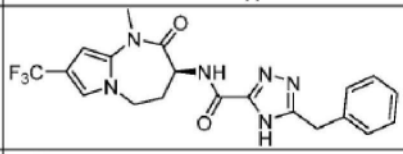
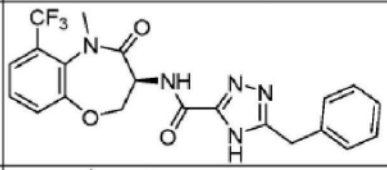
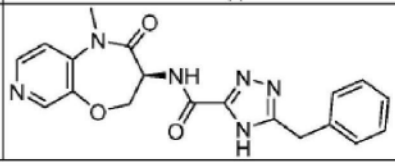
[0985]

编号	结构
11	
11A	
11B	
12	
12A	
12B	
13	
14	
15	

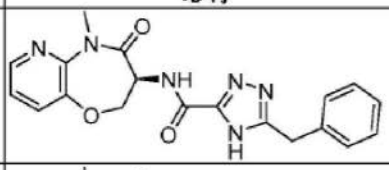
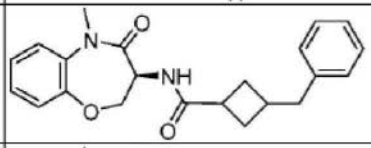
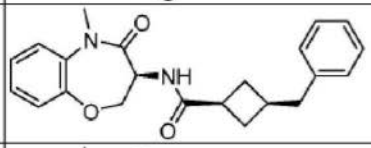
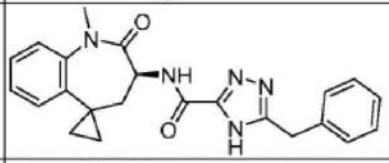
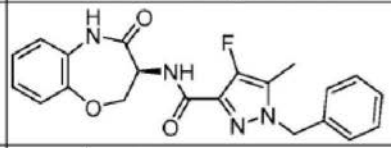
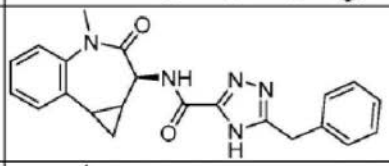
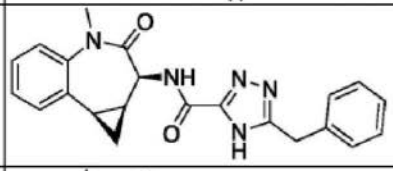
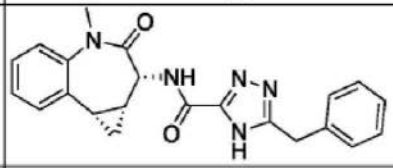
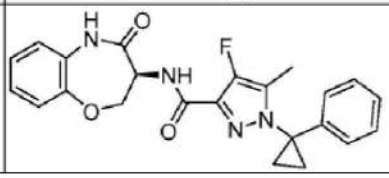
编号	结构
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

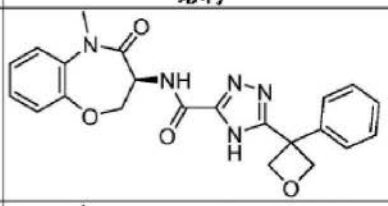
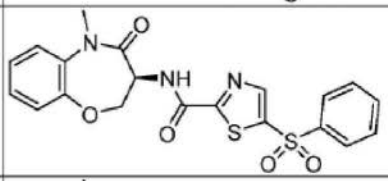
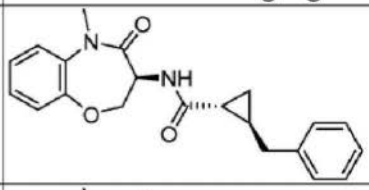
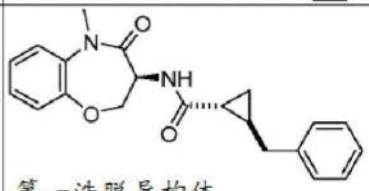
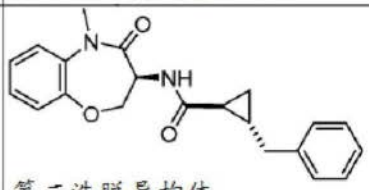
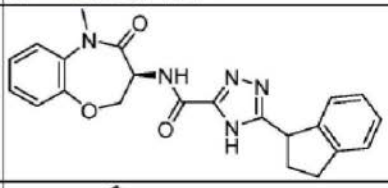
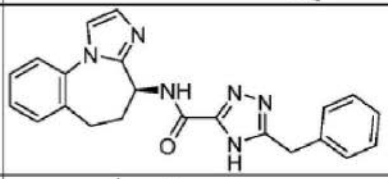
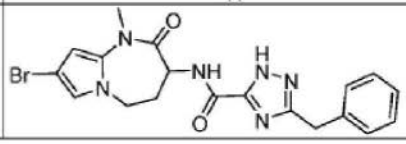
[0986]

编号	结构
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

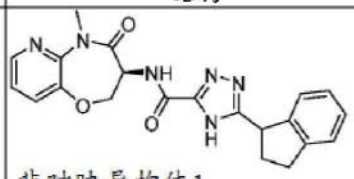
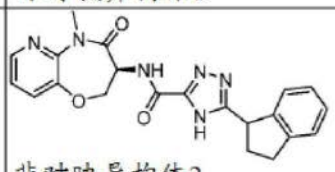
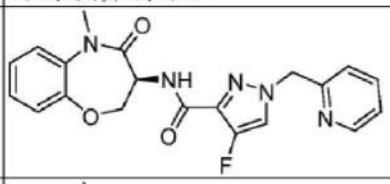
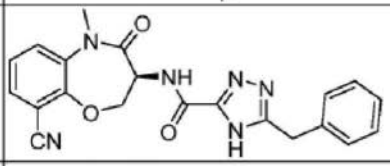
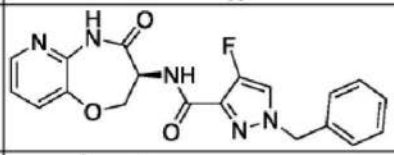
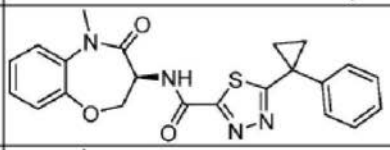
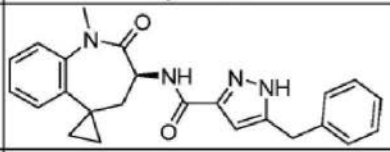
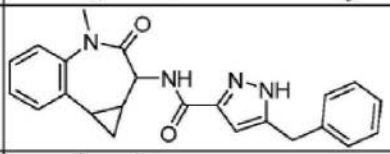
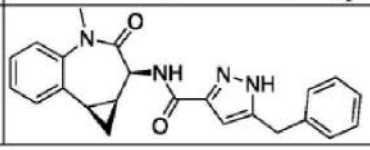
编号	结构
34	
35	
36	
37	
38A	
38B	
39	
40	
41	

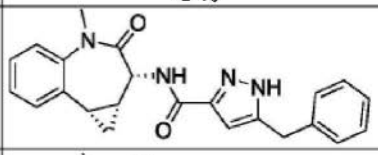
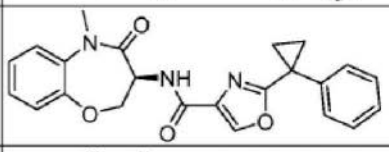
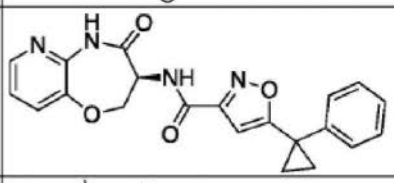
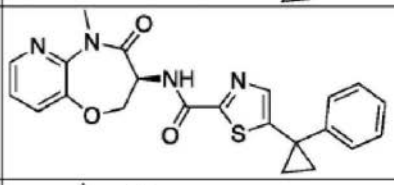
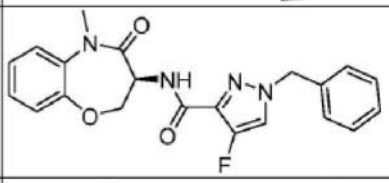
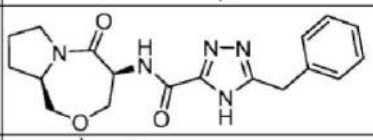
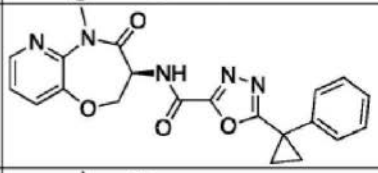
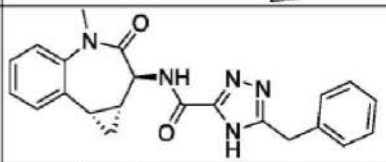
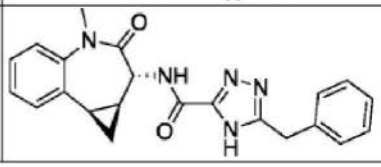
[0987]

编号	结构
42	
43	
43A	
44	
45	
46	
46A	
46B	
47	

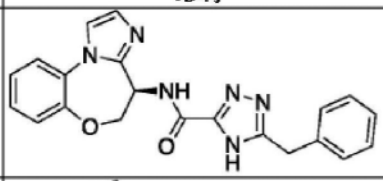
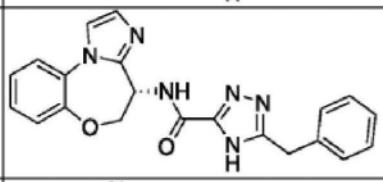
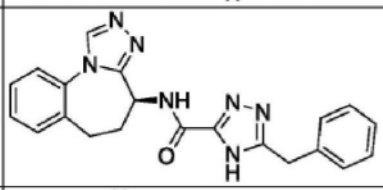
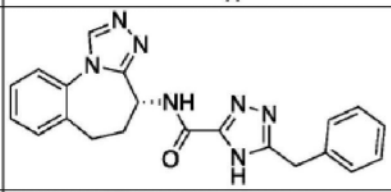
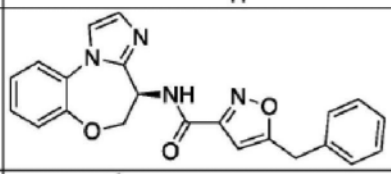
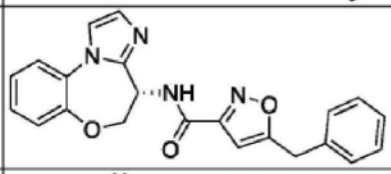
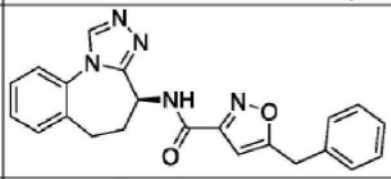
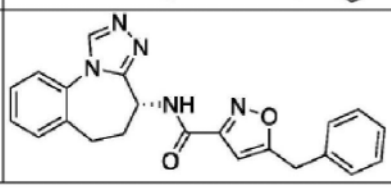
编号	结构
48	
49	
50	
50A	 第一洗脱异构体
50B	 第二洗脱异构体
51	
52	
53	

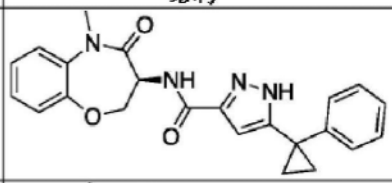
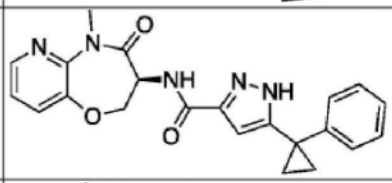
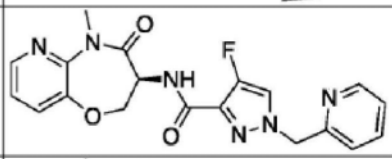
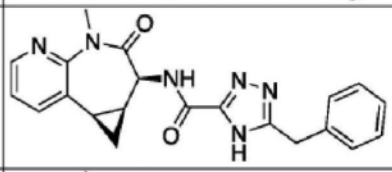
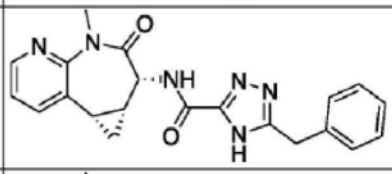
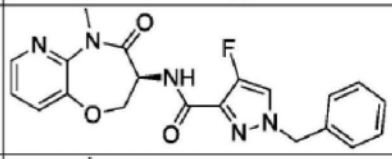
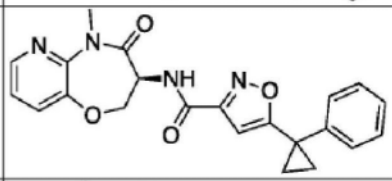
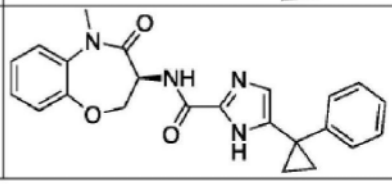
[0988]

编号	结构
54A	 非对映异构体1
54B	 非对映异构体2
55	
56	
57	
58	
59	
60	
60A	

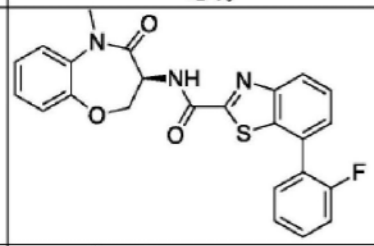
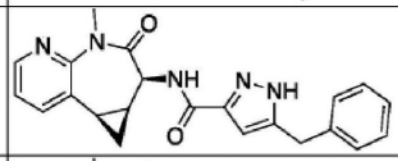
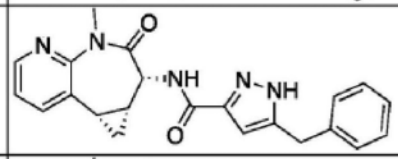
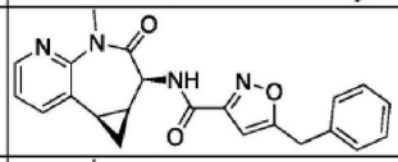
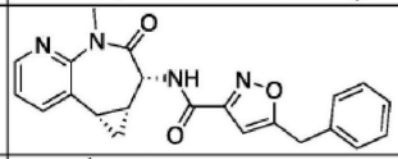
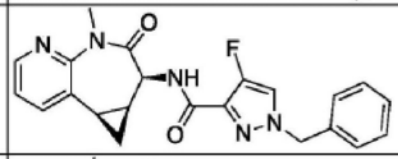
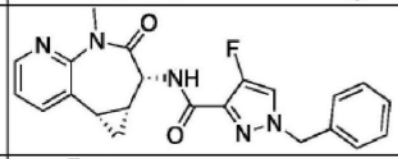
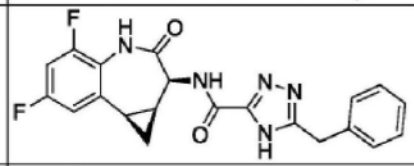
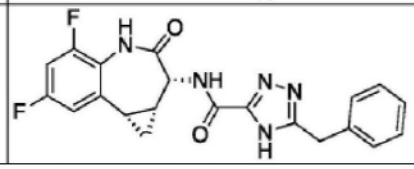
编号	结构
60B	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67A	
67B	

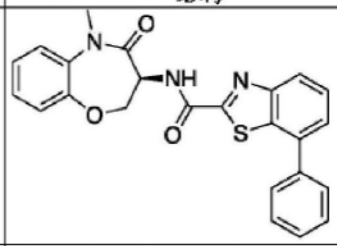
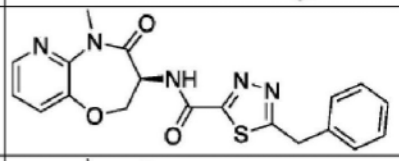
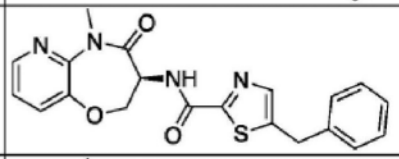
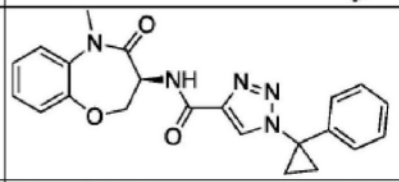
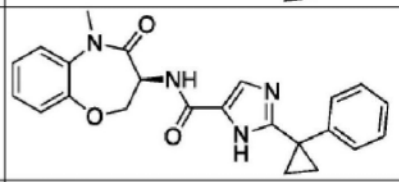
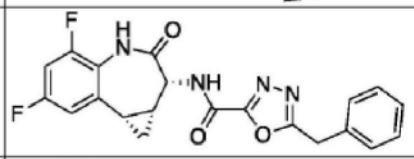
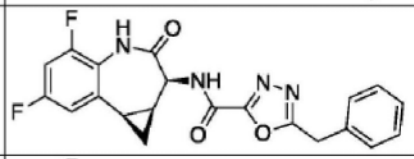
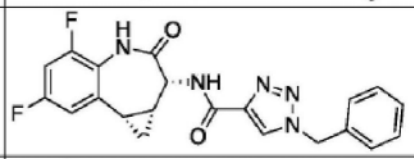
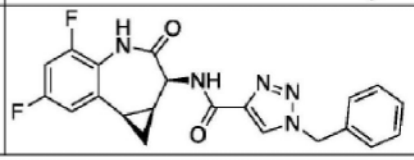
[0989]

编号	结构
68A	
68B	
69A	
69B	
70A	
70B	
71A	
71B	

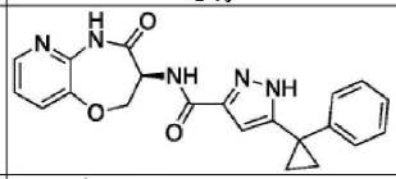
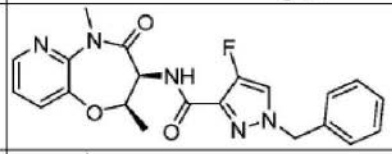
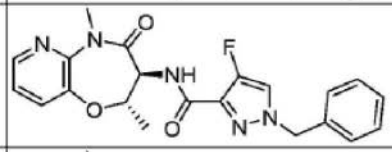
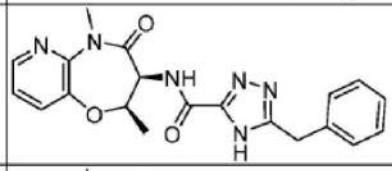
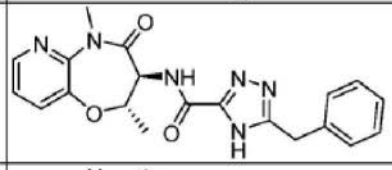
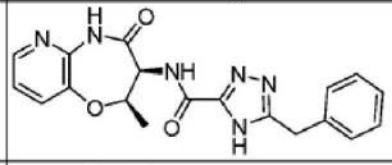
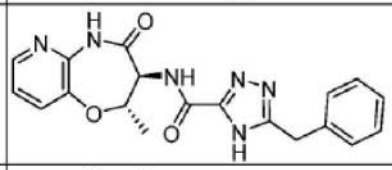
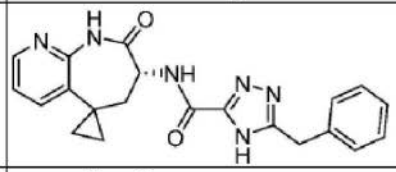
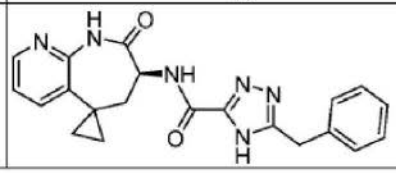
编号	结构
72	
73	
74	
75A	
75B	
76	
77	
78	

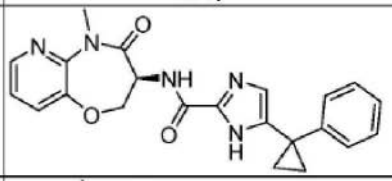
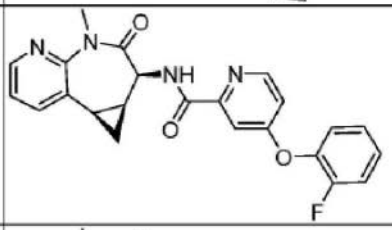
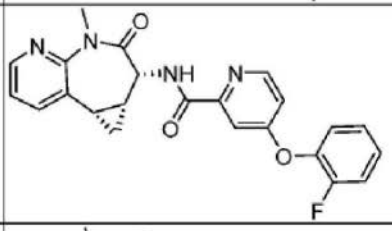
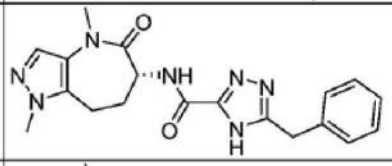
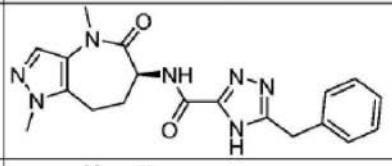
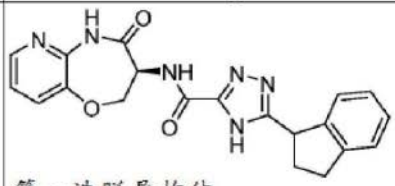
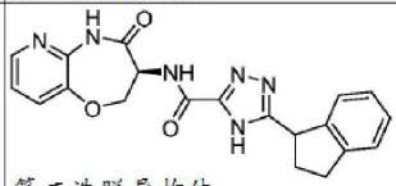
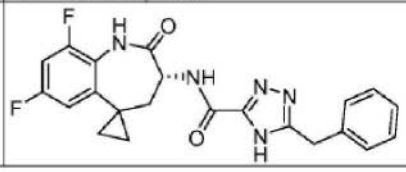
[0990]

编号	结构
79	
80A	
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	
83A	
83B	

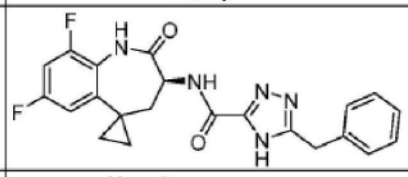
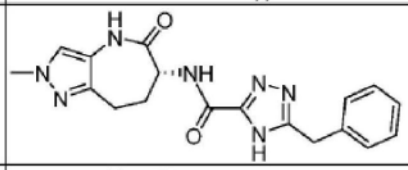
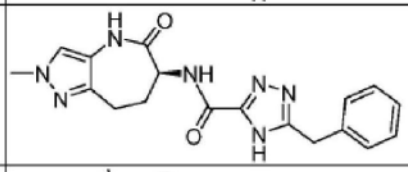
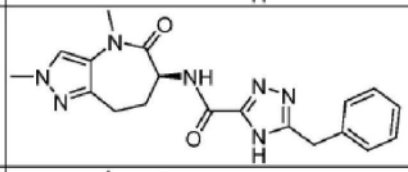
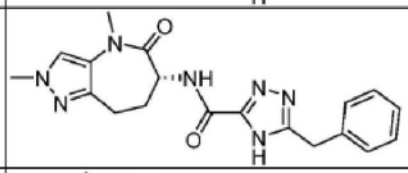
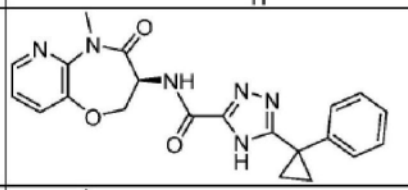
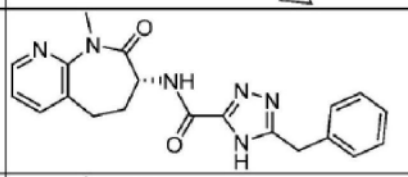
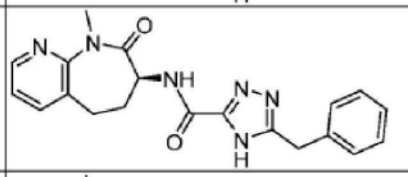
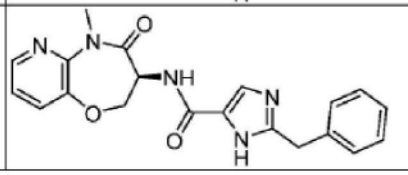
编号	结构
84	
85	
86	
87	
88	
89A	
89B	
90A	
90B	

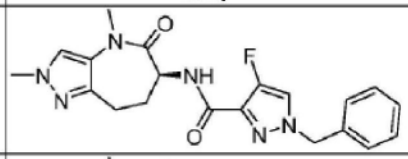
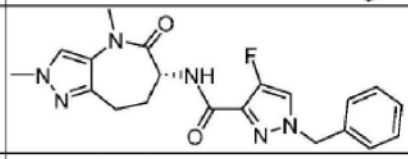
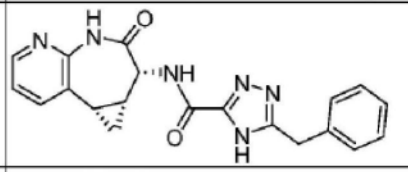
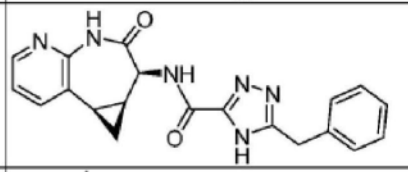
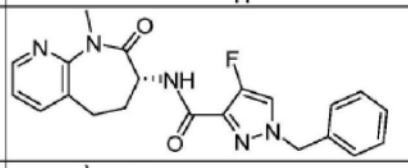
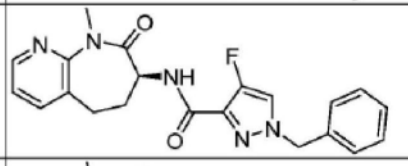
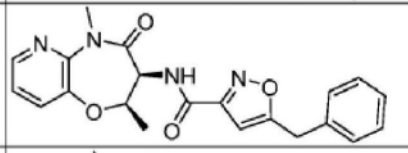
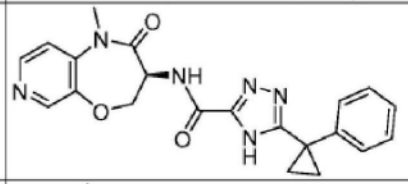
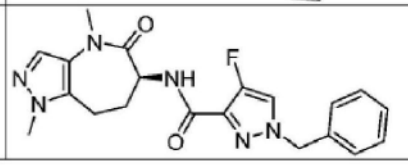
[0991]

编号	结构
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98A	
98B	

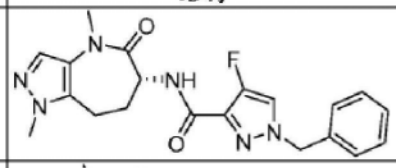
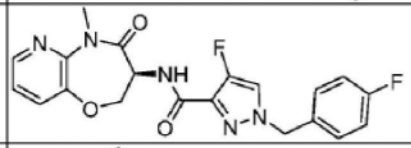
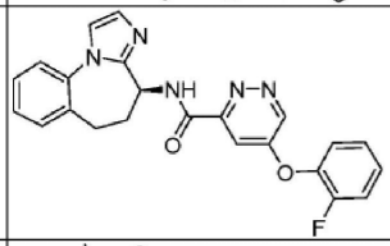
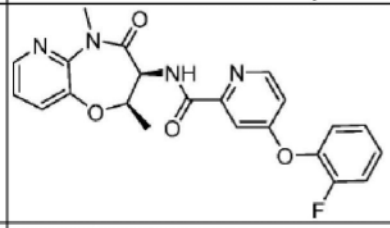
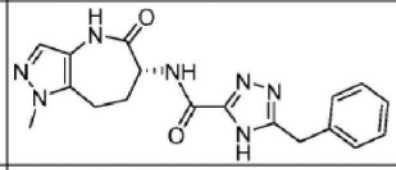
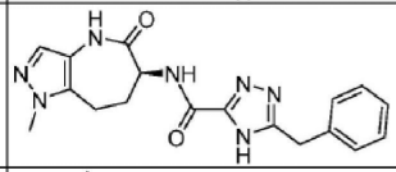
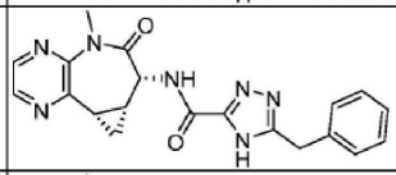
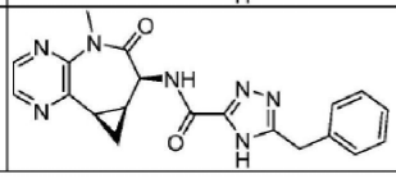
编号	结构
99	
100A	
100B	
101A	
101B	
102A	 第一洗脱异构体
102B	 第二洗脱异构体
103A	

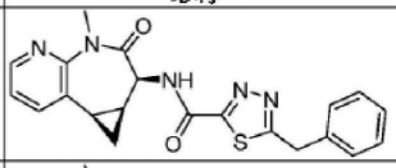
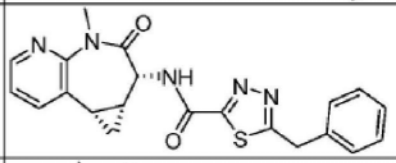
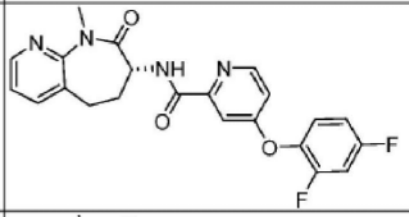
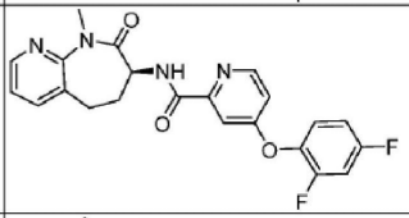
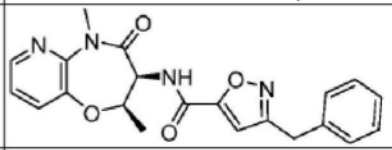
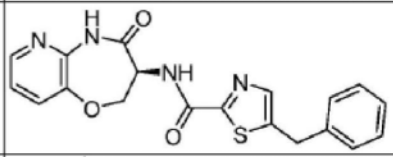
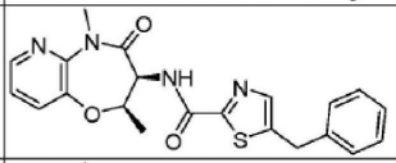
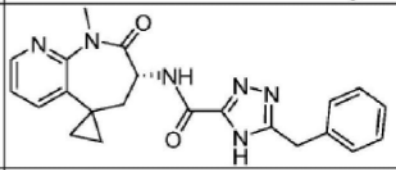
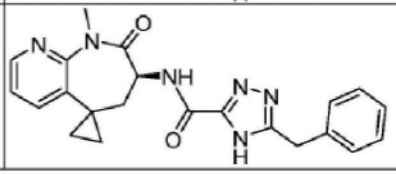
[0992]

编号	结构
103B	
104A	
104B	
105A	
105B	
106	
107A	
107B	
108	

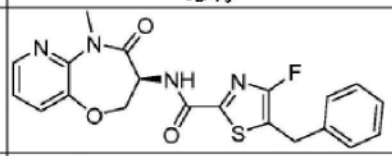
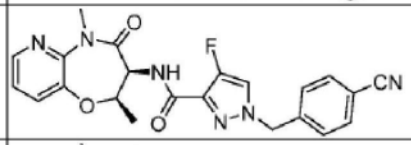
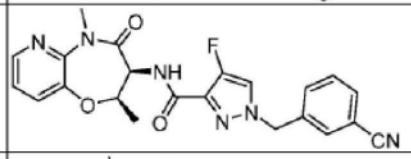
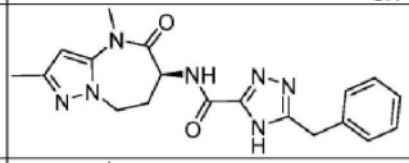
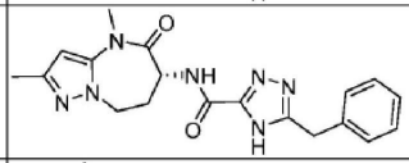
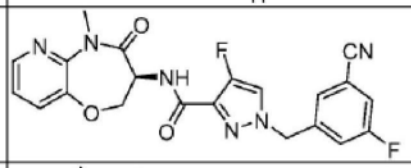
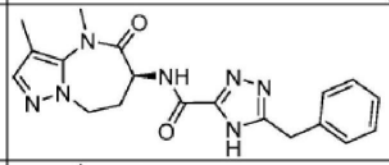
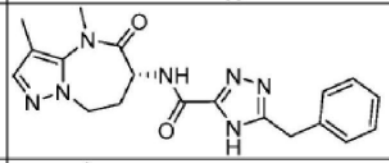
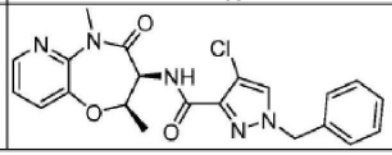
编号	结构
109A	
109B	
110A	
110B	
111A	
111B	
112	
113	
114A	

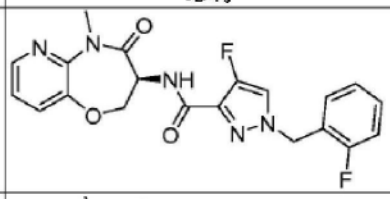
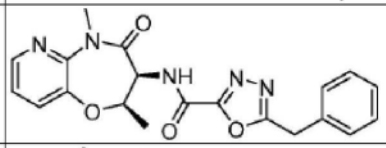
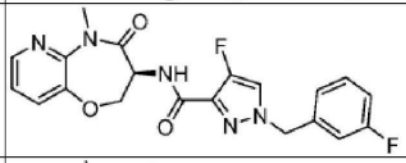
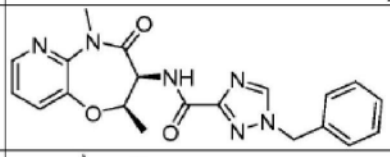
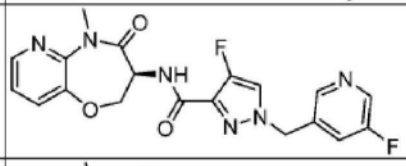
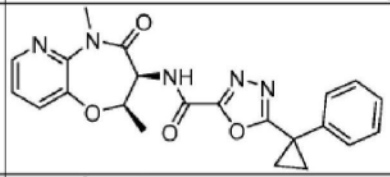
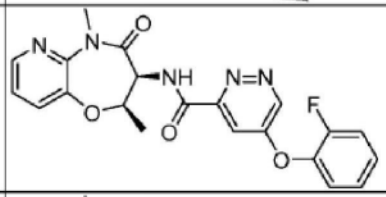
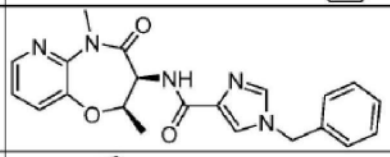
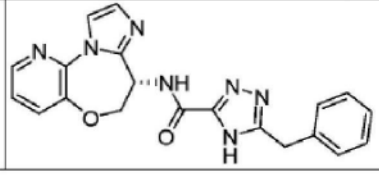
[0993]

编号	结构
114B	
115	
116	
117	
118A	
118B	
119A	
119B	

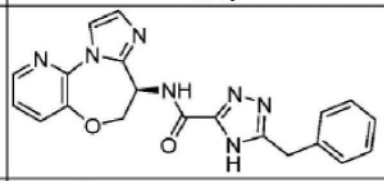
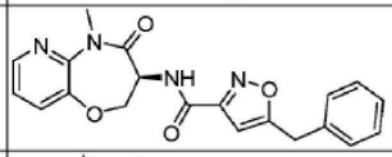
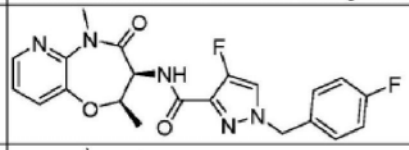
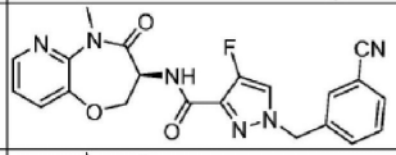
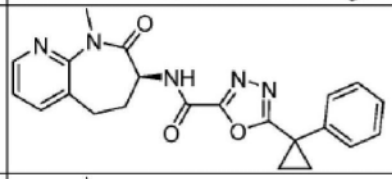
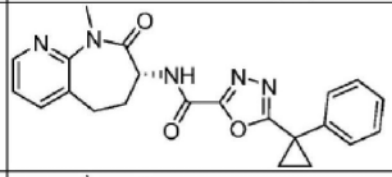
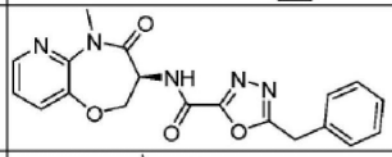
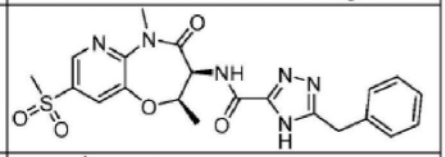
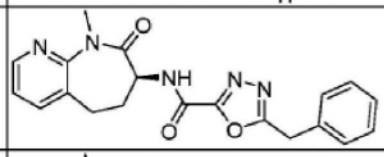
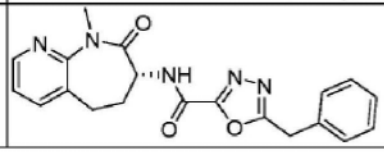
编号	结构
120A	
120B	
121A	
121B	
122	
123	
124	
125A	
125B	

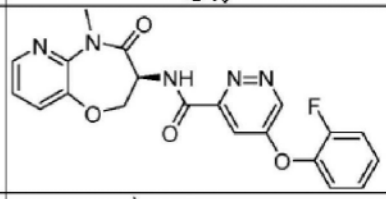
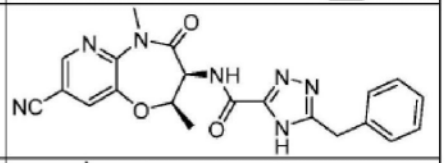
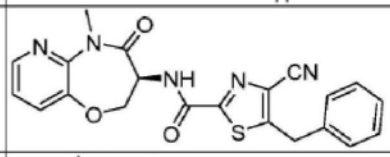
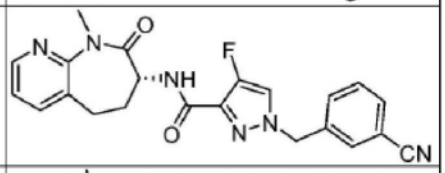
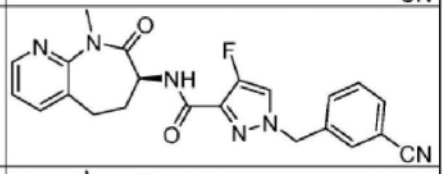
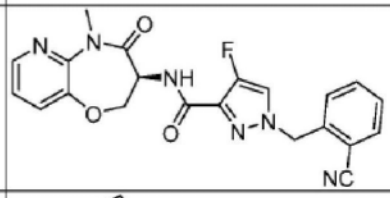
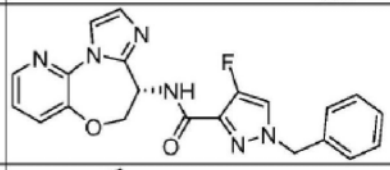
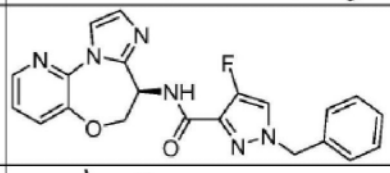
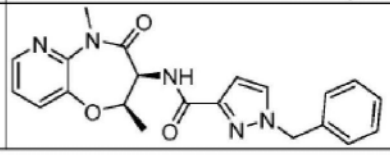
[0994]

编号	结构
126	
127	
128	
129A	
129B	
130	
131A	
131B	
132	

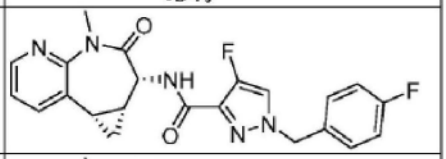
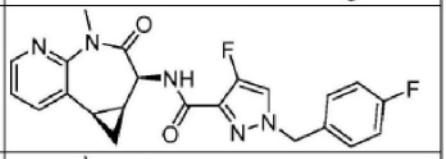
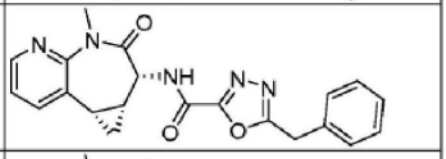
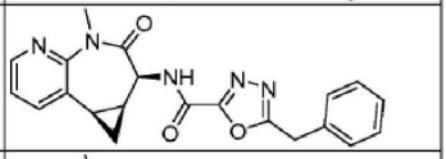
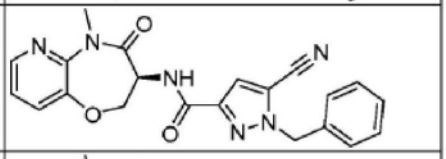
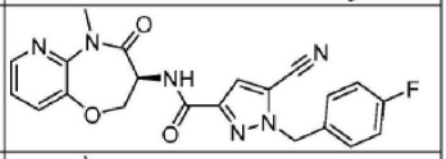
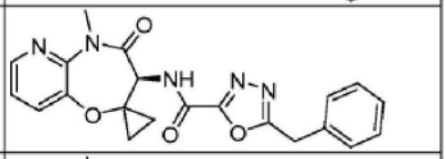
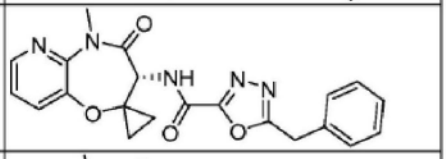
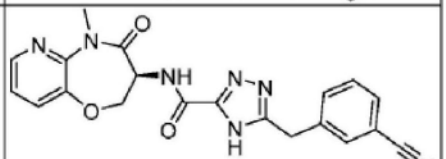
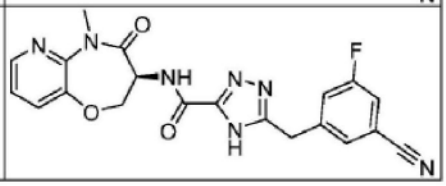
编号	结构
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141A	

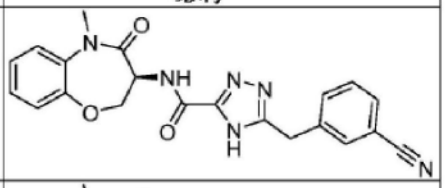
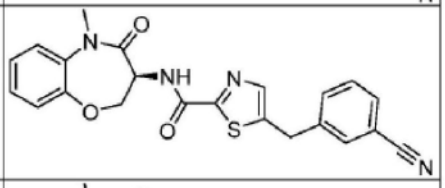
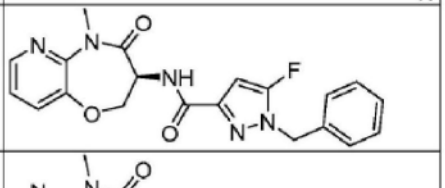
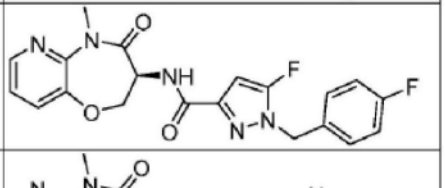
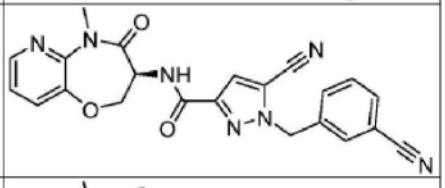
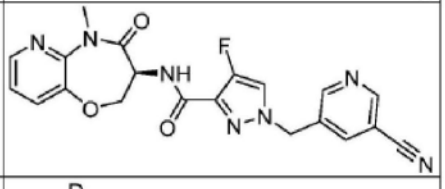
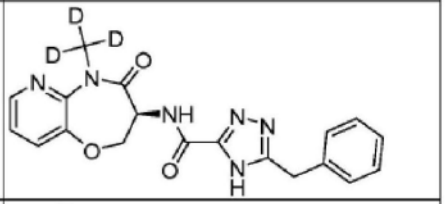
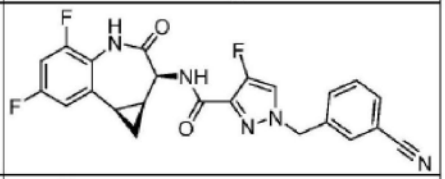
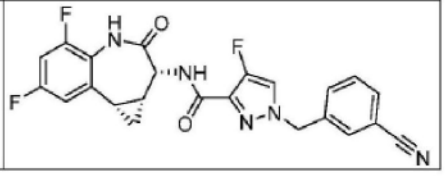
[0995]

编号	结构
141B	
142	
143	
144	
145A	
145B	
146	
147	
148A	
148B	

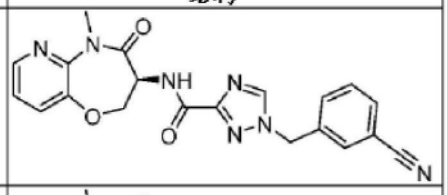
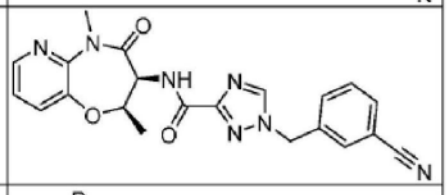
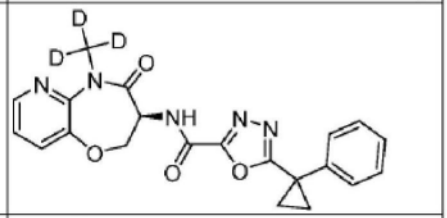
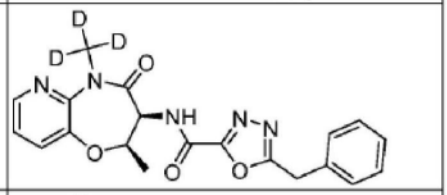
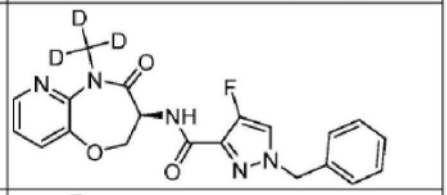
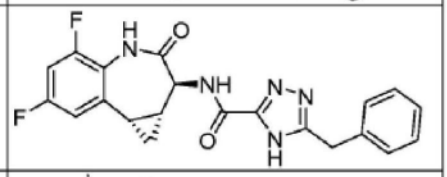
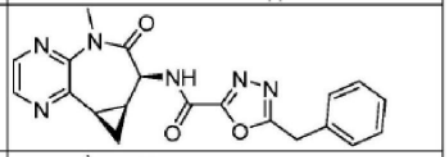
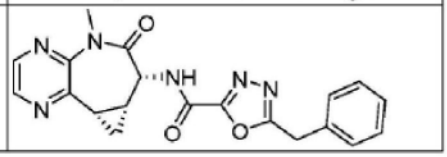
编号	结构
149	
150	
151	
152A	
152B	
153	
154A	
154B	
155	

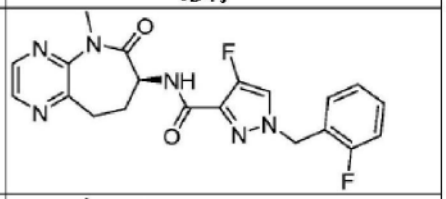
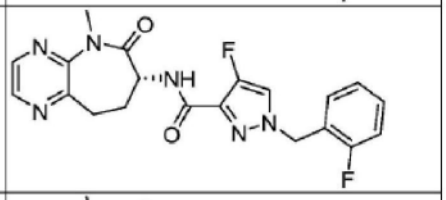
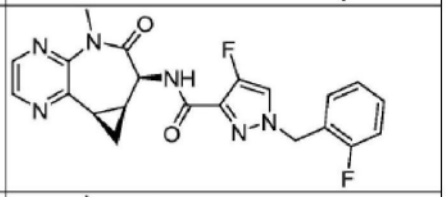
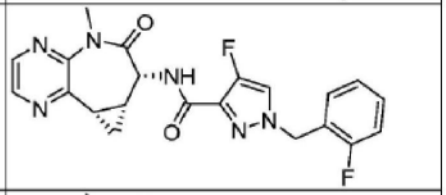
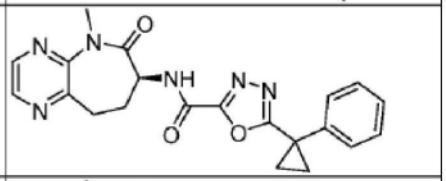
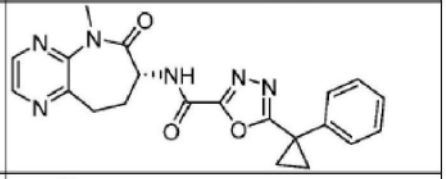
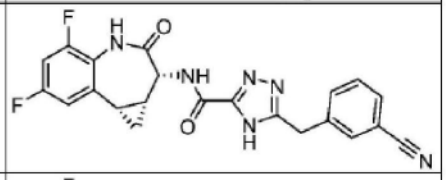
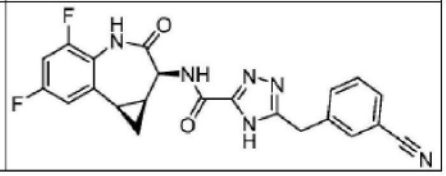
[0996]

编号	结构
156A	
156B	
157A	
157B	
158	
159	
160A	
160B	
161	
162	

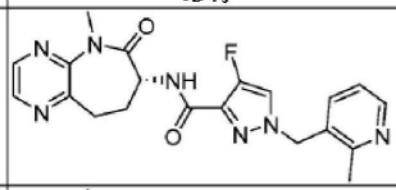
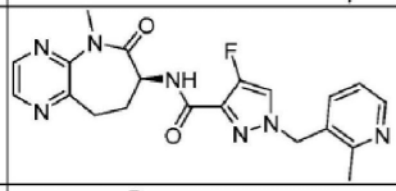
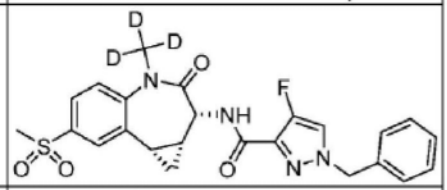
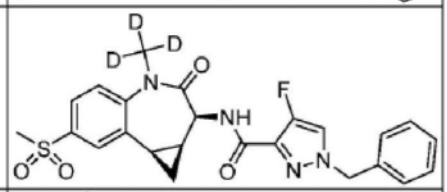
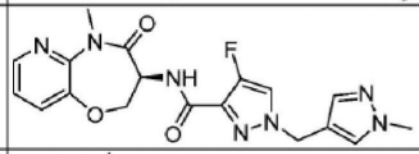
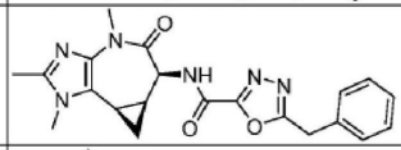
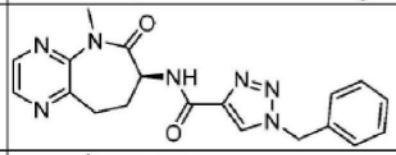
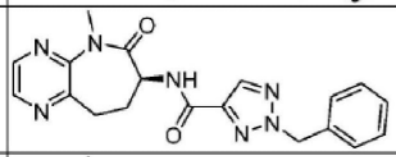
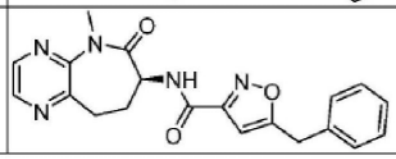
编号	结构
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170A	
170B	

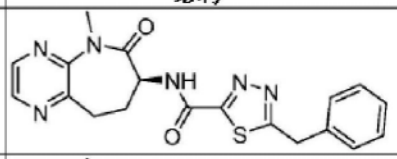
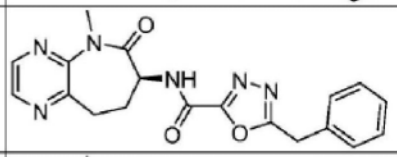
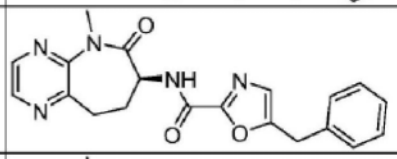
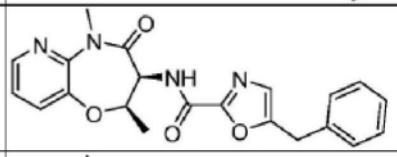
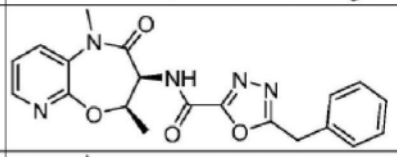
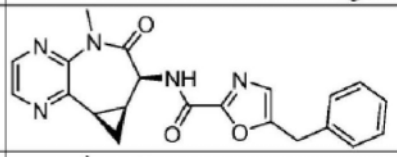
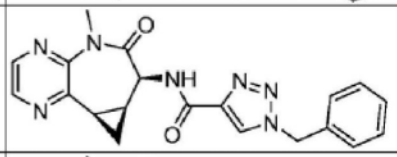
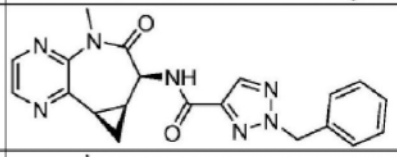
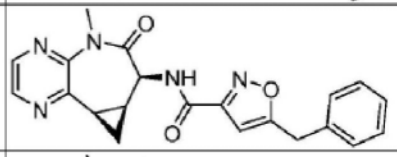
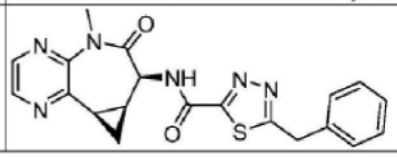
[0997]

编号	结构
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177A	
177B	

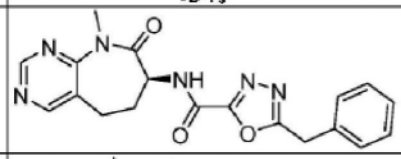
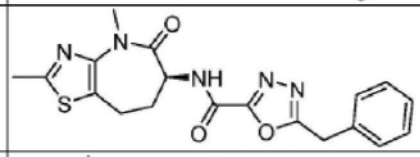
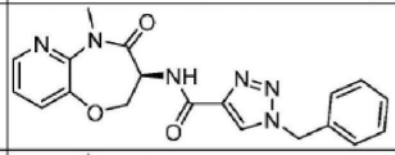
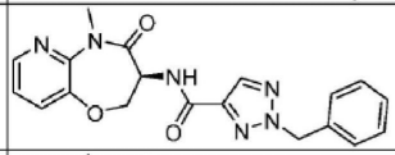
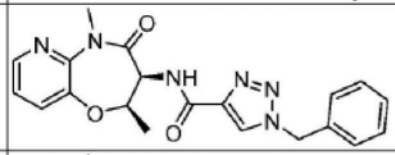
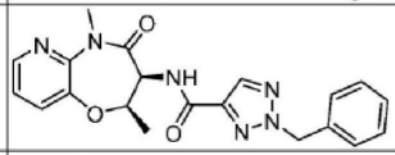
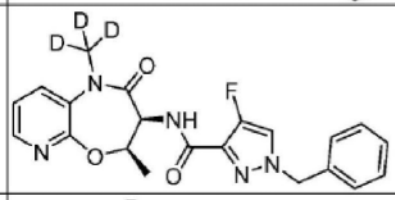
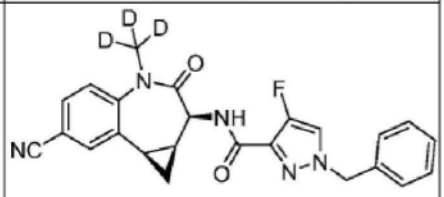
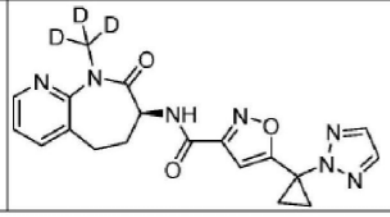
编号	结构
178A	
178B	
179A	
179B	
180A	
180B	
181A	
181B	

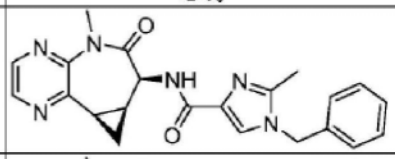
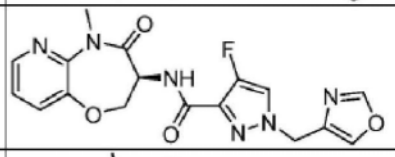
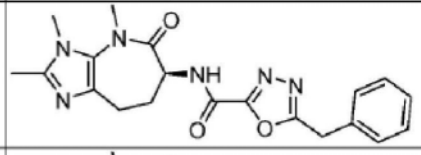
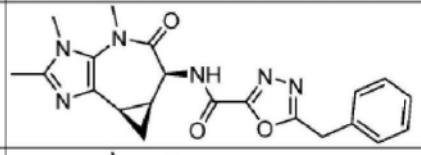
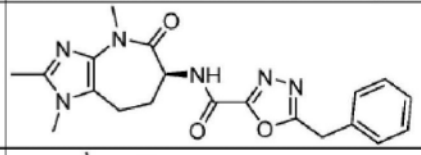
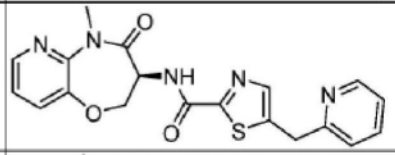
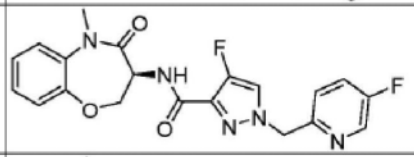
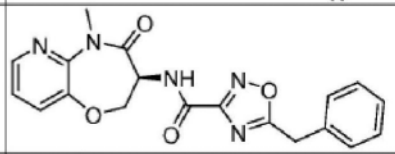
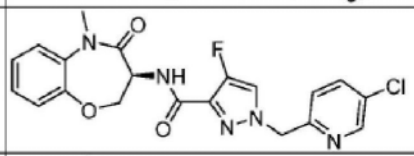
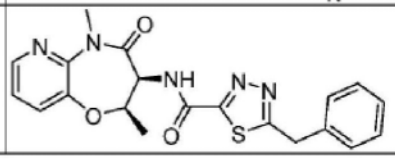
[0998]

编号	结构
182A	
182B	
183A	
183B	
184	
185	
186	
187	
188	

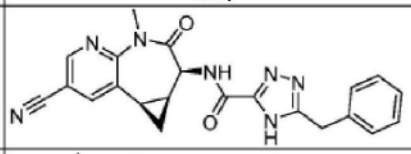
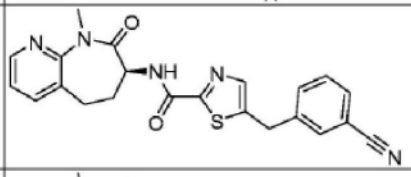
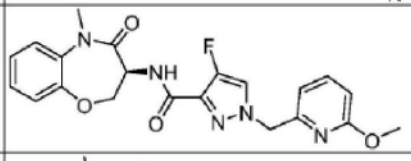
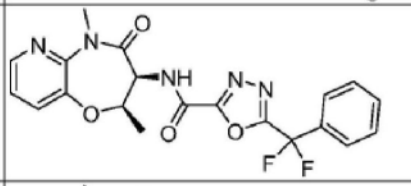
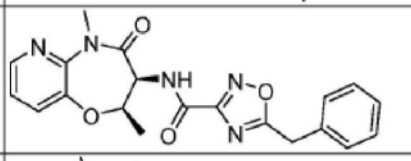
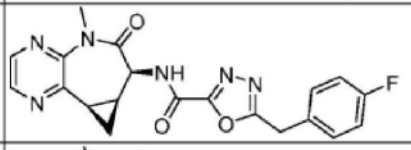
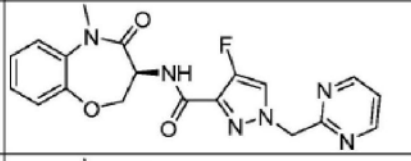
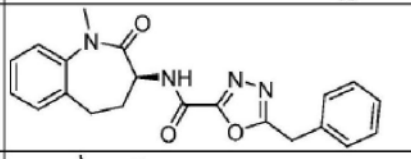
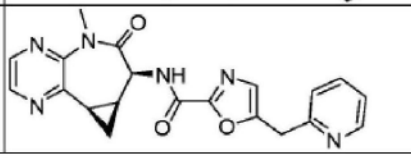
编号	结构
189	
190	
191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	

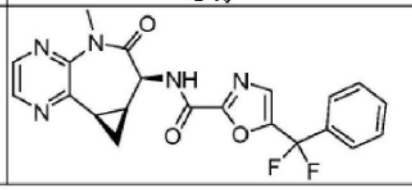
[0999]

编号	结构
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

编号	结构
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	

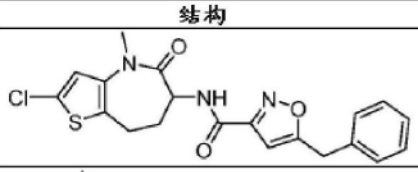
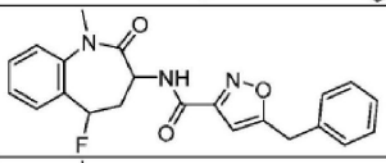
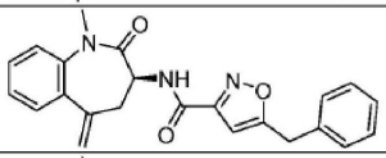
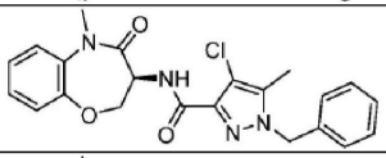
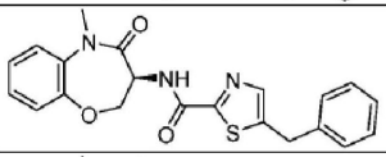
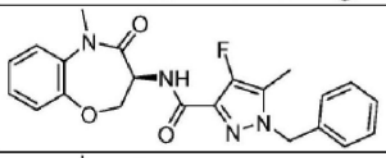
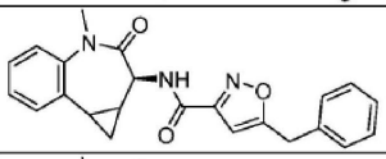
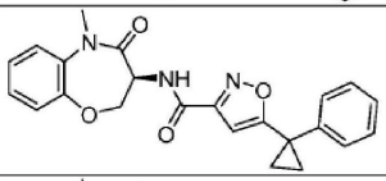
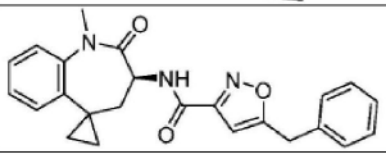
[1000]

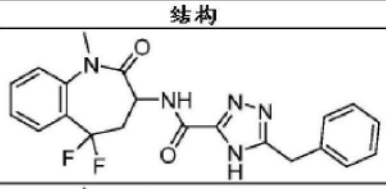
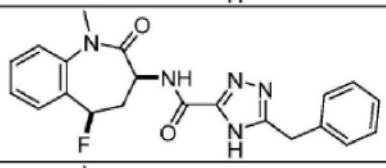
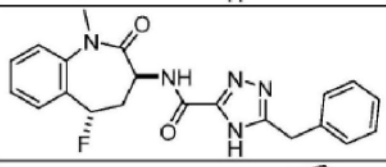
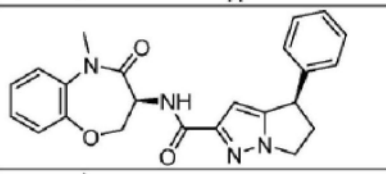
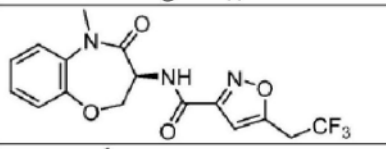
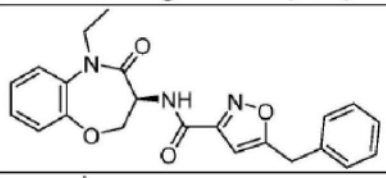
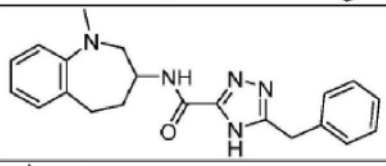
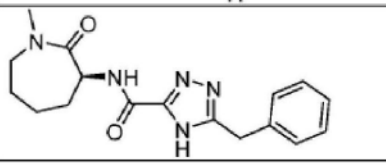
编号	结构
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

编号	结构
227	

[1001] 表2

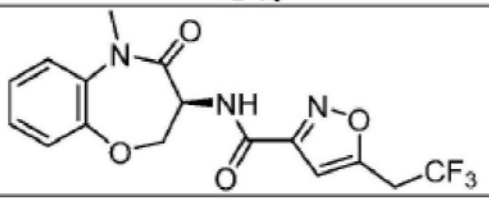
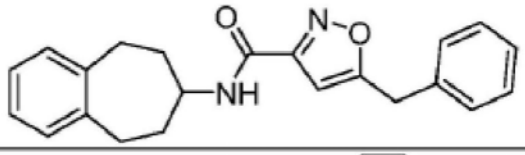
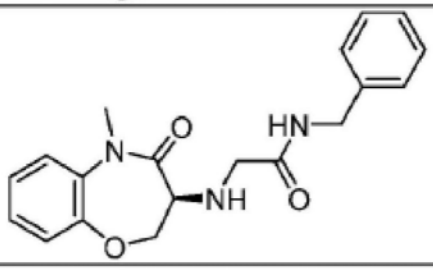
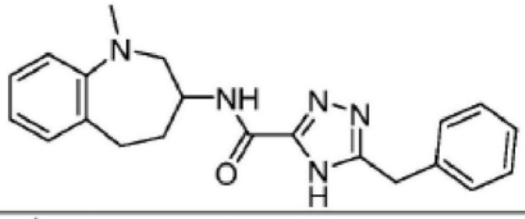
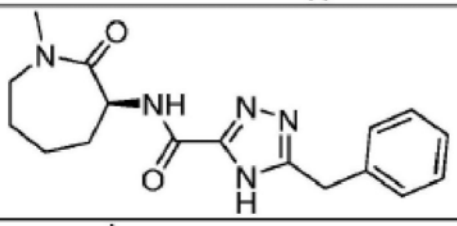
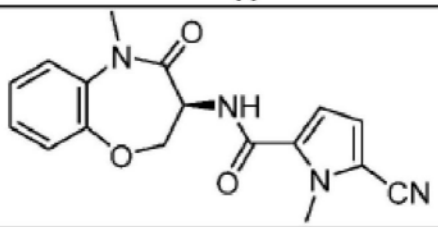
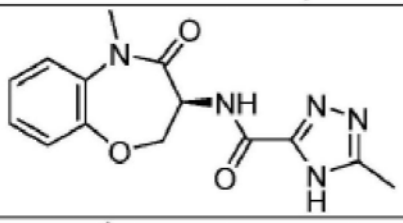
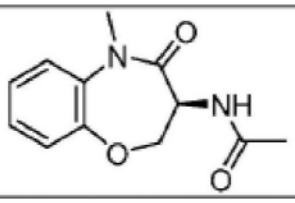
[1002]

编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

编号	结构
10	
11	
12	
13	
14	
19	
20	
23	

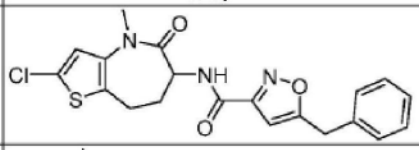
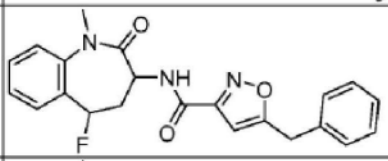
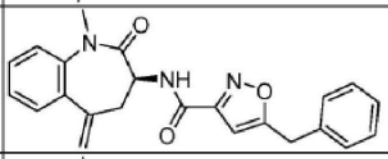
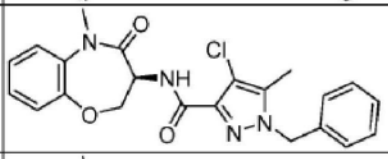
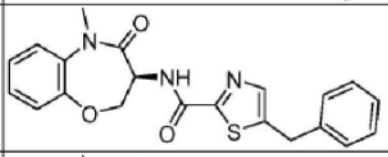
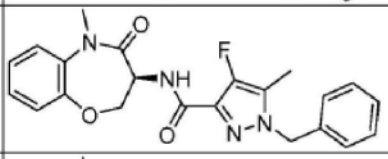
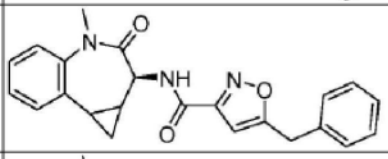
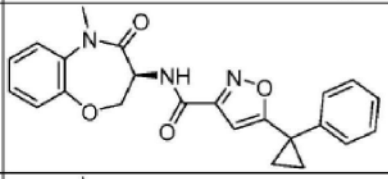
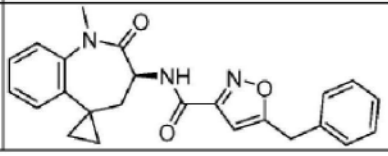
[1003] 表3

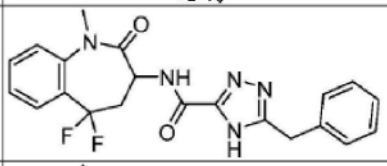
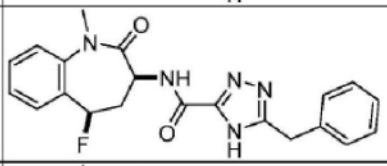
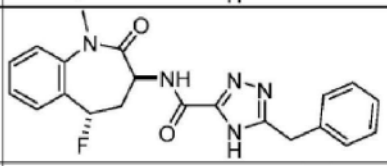
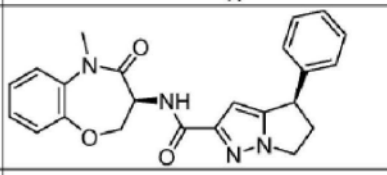
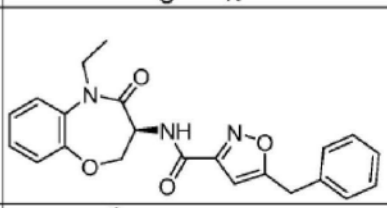
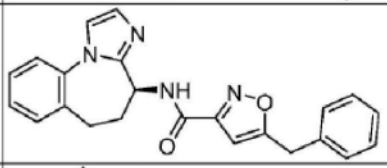
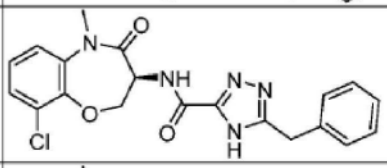
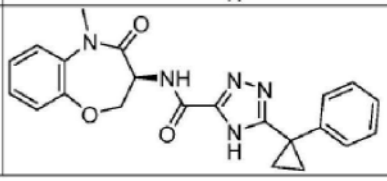
[1004]

编号	结构
14	
15	
18	
20	
23	
24	
25	
26	

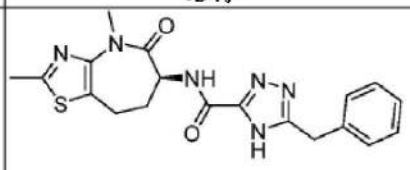
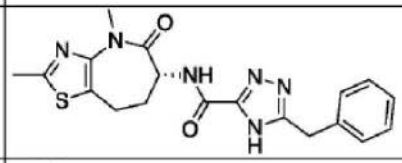
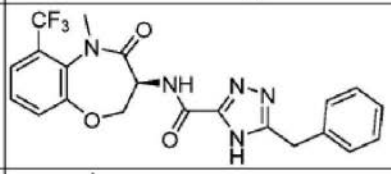
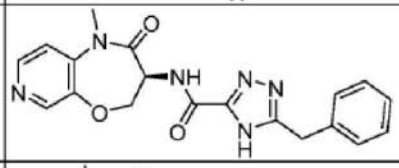
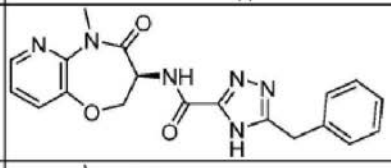
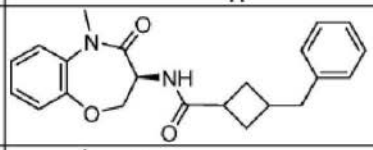
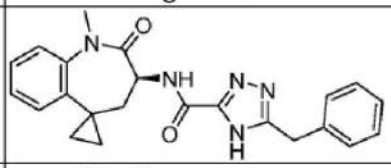
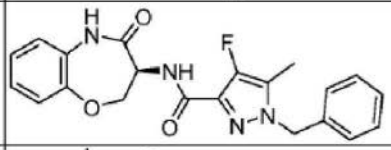
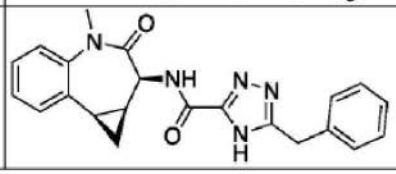
[1005] 表4

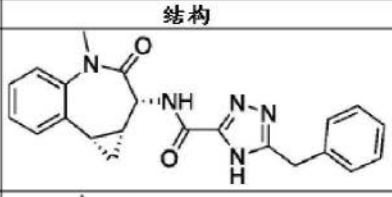
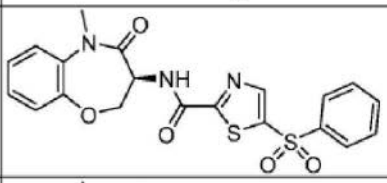
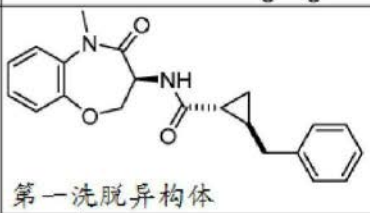
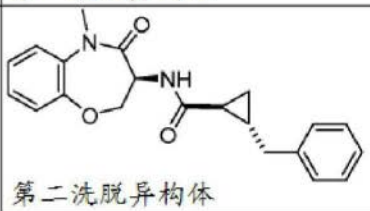
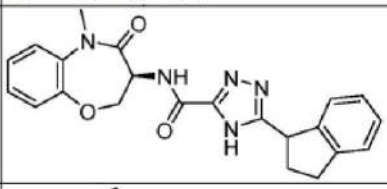
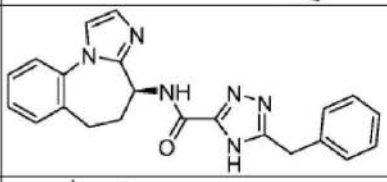
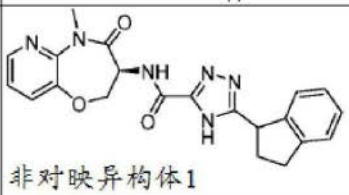
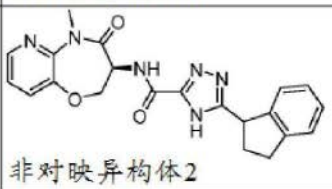
[1006]

编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

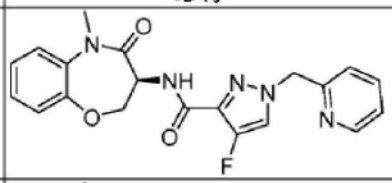
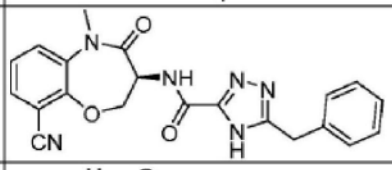
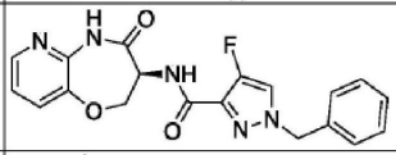
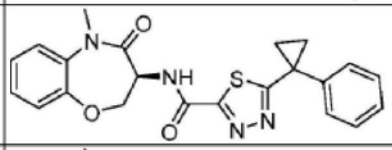
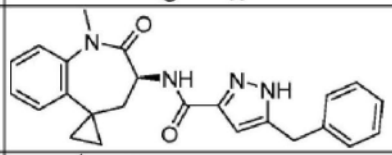
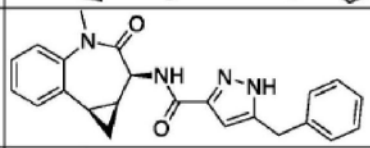
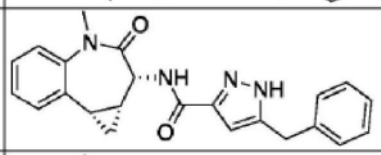
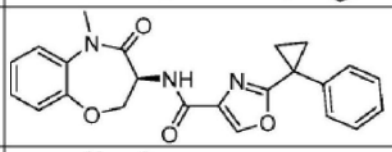
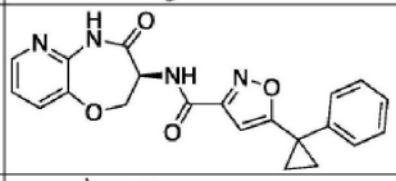
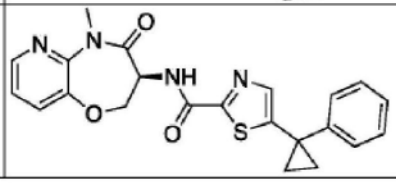
编号	结构
10	
11	
12	
13	
19	
30	
32	
35	

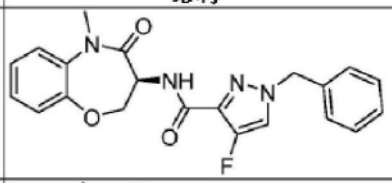
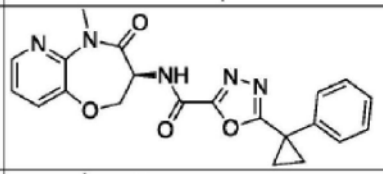
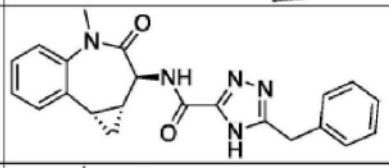
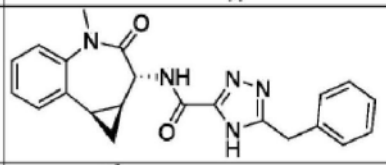
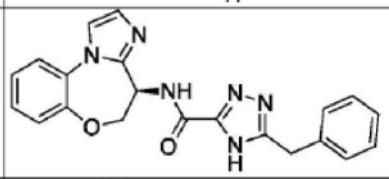
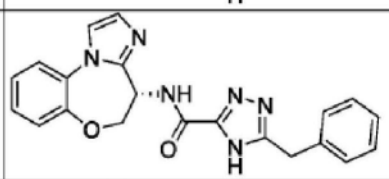
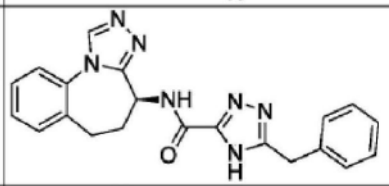
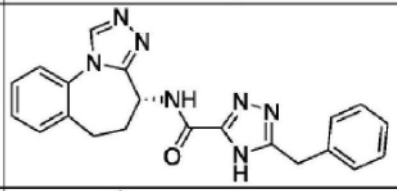
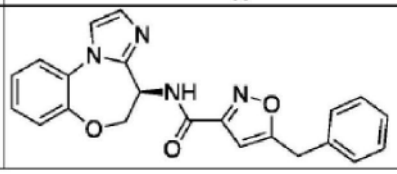
[1007]

编号	结构
38A	
38B	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46A	

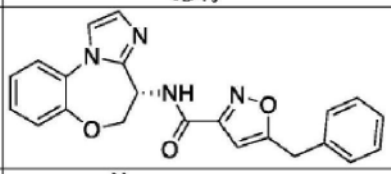
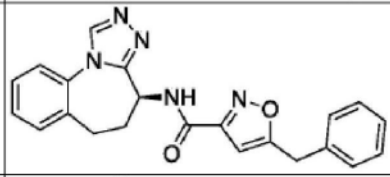
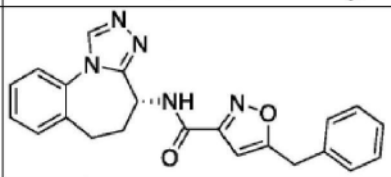
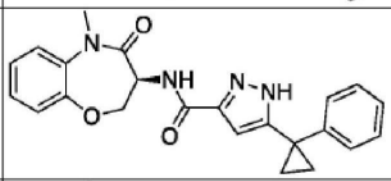
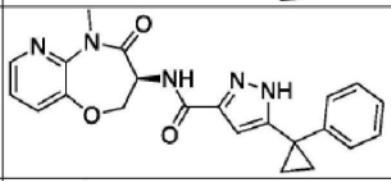
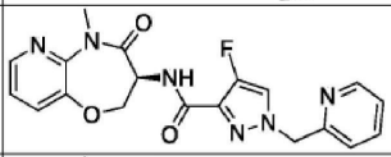
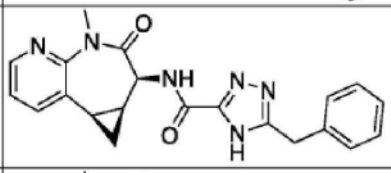
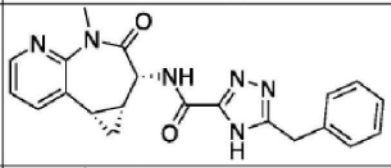
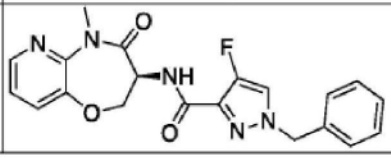
编号	结构
46B	
49	
50A	 第一洗脱异构体
50B	 第二洗脱异构体
51	
52	
54A	 非对映异构体1
54B	 非对映异构体2

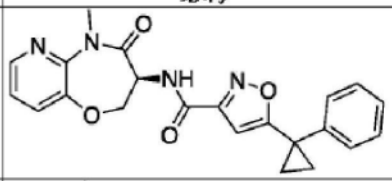
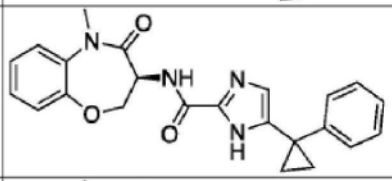
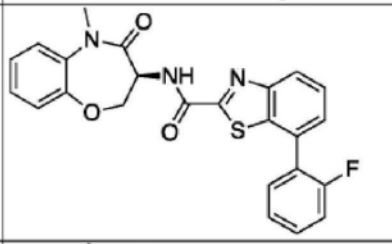
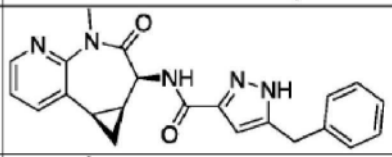
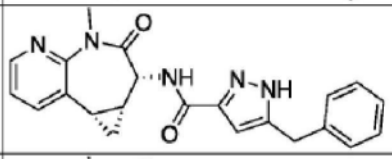
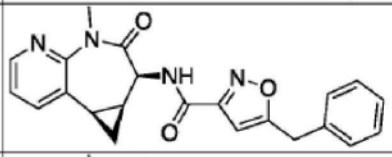
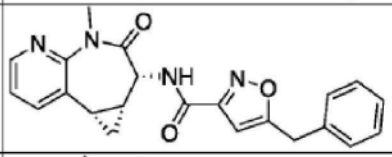
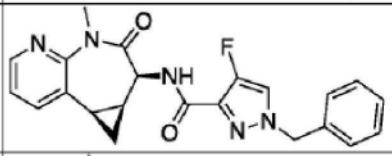
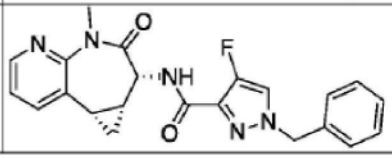
[1008]

编号	结构
55	
56	
57	
58	
59	
60A	
60B	
61	
62	
63	

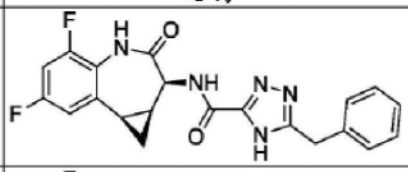
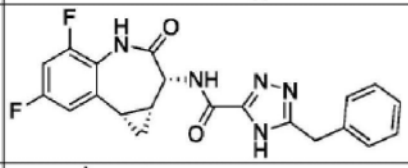
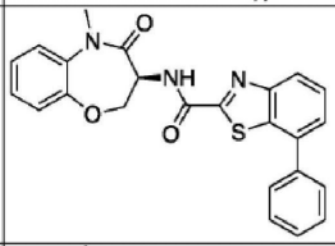
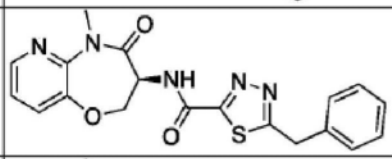
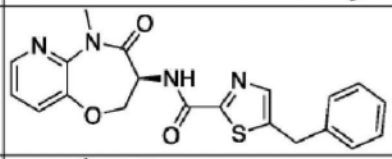
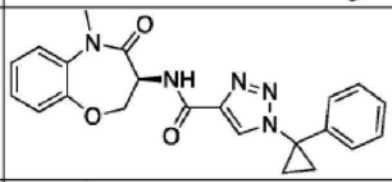
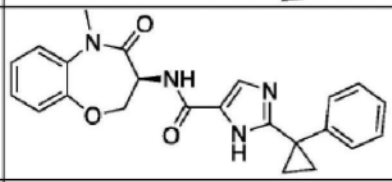
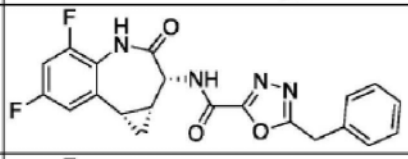
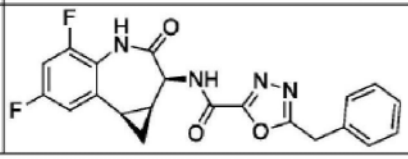
编号	结构
64	
66	
67A	
67B	
68A	
68B	
69A	
69B	
70A	

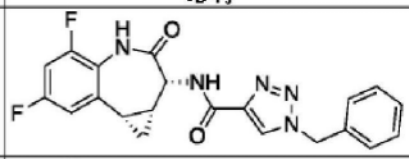
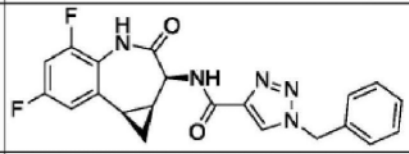
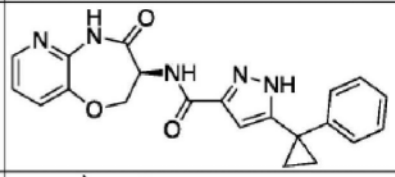
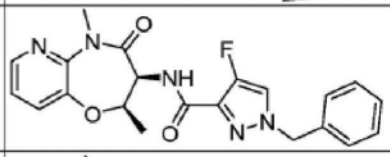
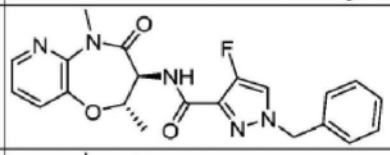
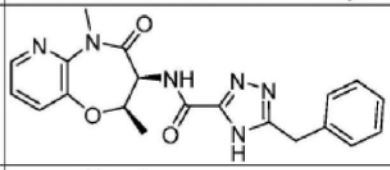
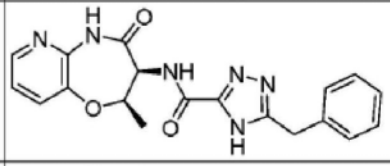
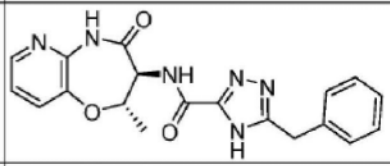
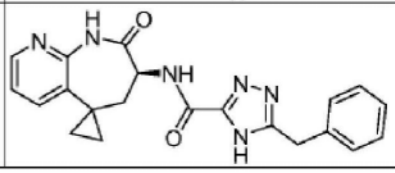
[1009]

编号	结构
70B	
71A	
71B	
72	
73	
74	
75A	
75B	
76	

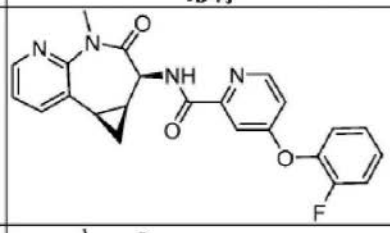
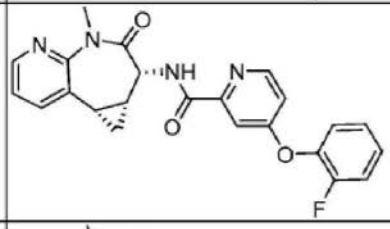
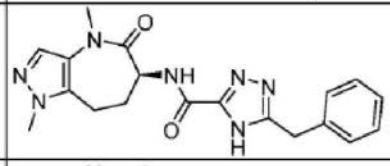
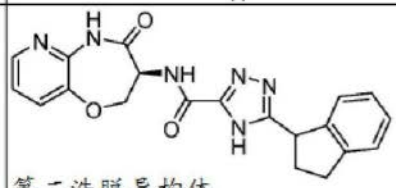
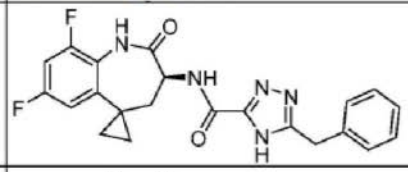
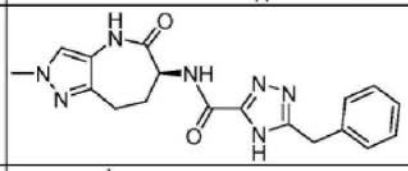
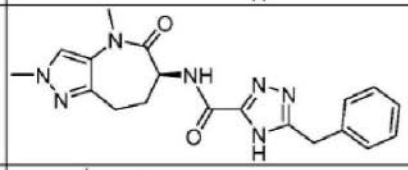
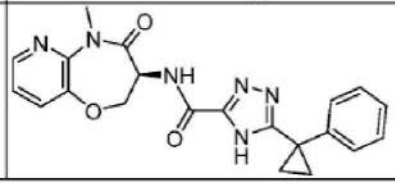
编号	结构
77	
78	
79	
80A	
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	

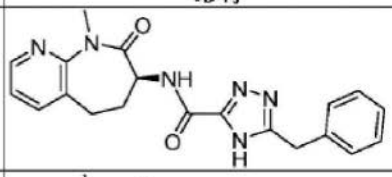
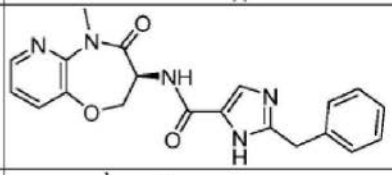
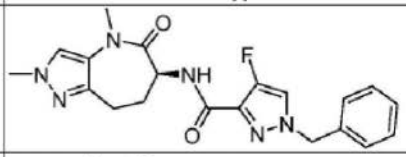
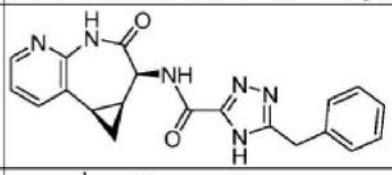
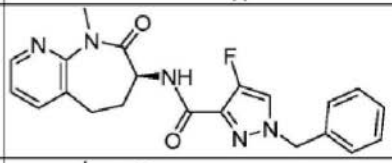
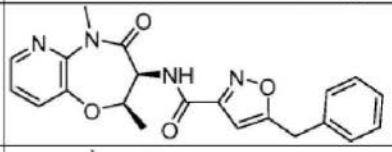
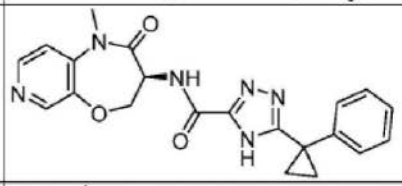
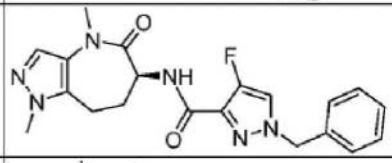
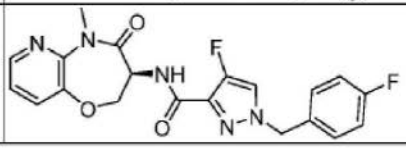
[1010]

编号	结构
83A	
83B	
84	
85	
86	
87	
88	
89A	
89B	

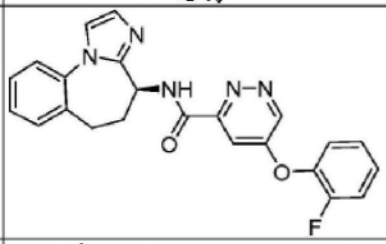
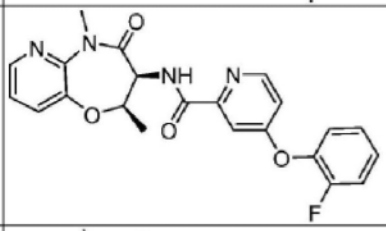
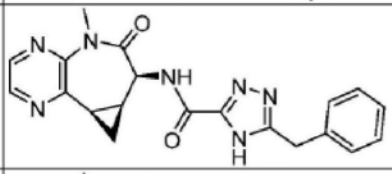
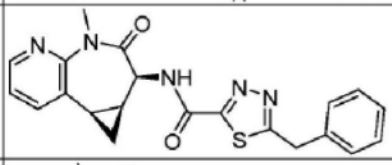
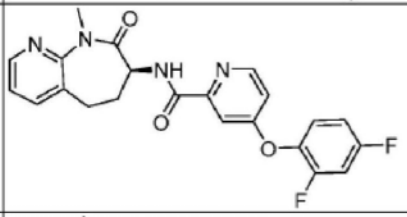
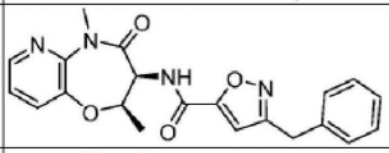
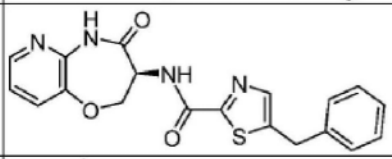
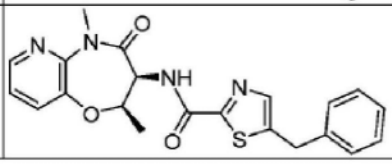
编号	结构
90A	
90B	
91	
92	
93	
94	
96	
97	
98B	

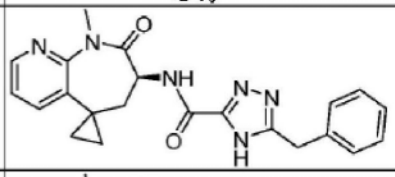
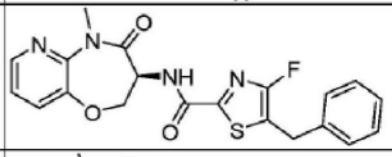
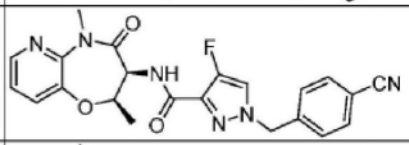
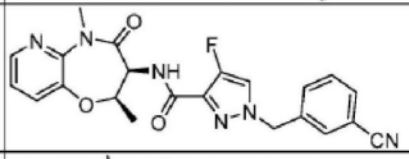
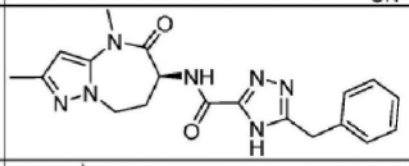
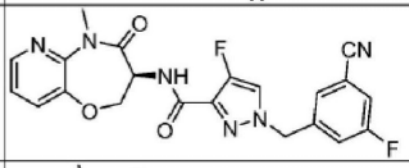
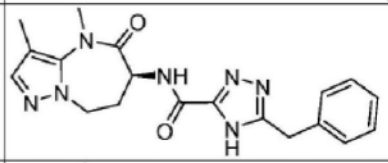
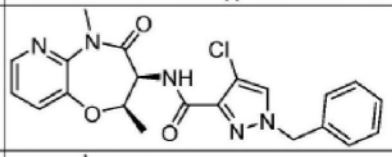
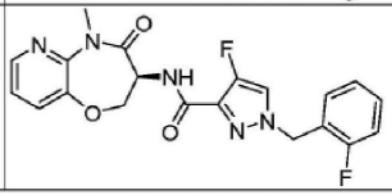
[1011]

编号	结构
100A	
100B	
101B	
102B	 第二洗脱异构体
103B	
104B	
105A	
106	

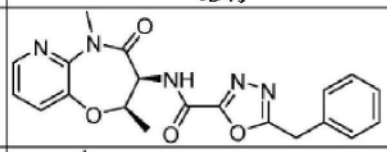
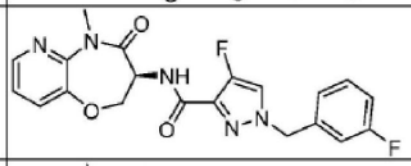
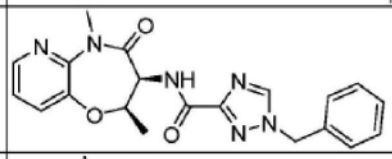
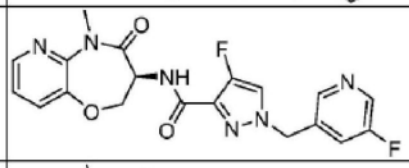
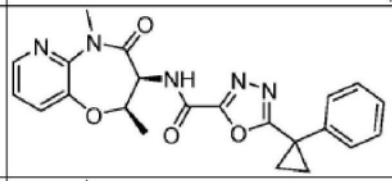
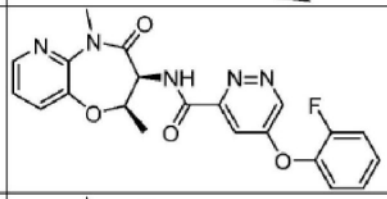
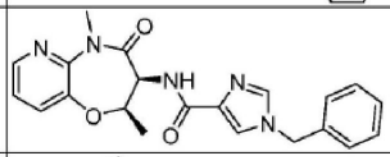
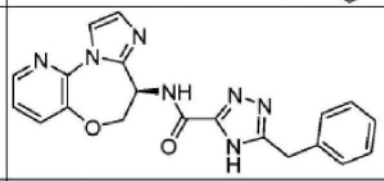
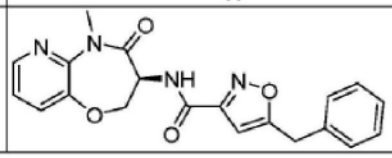
编号	结构
107B	
108	
109A	
110B	
111B	
112	
113	
114A	
115	

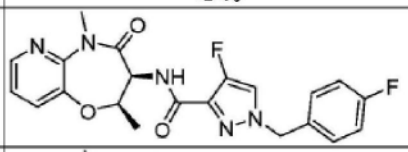
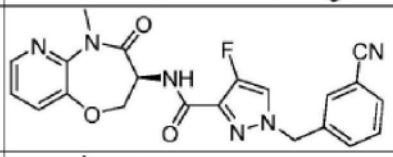
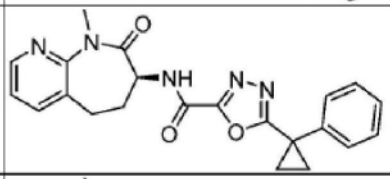
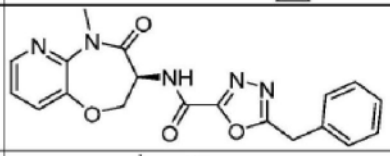
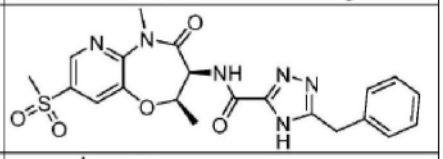
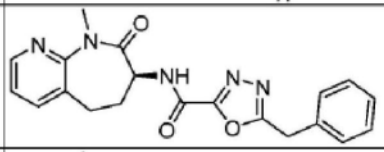
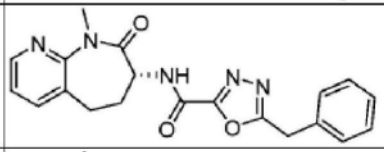
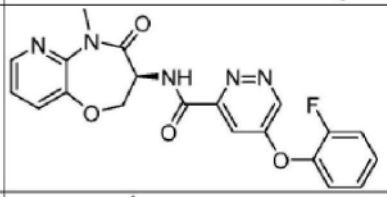
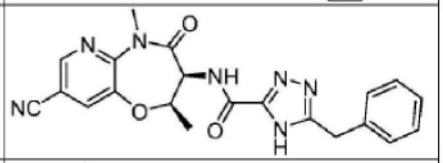
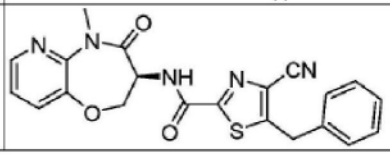
[1012]

编号	结构
116	
117	
119B	
120A	
121B	
122	
123	
124	

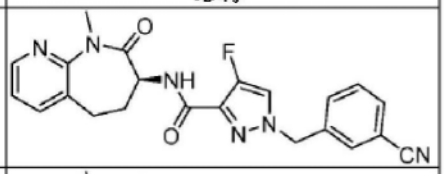
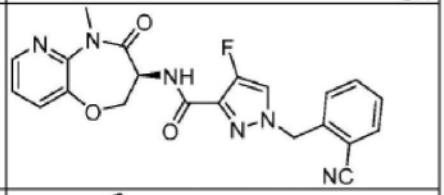
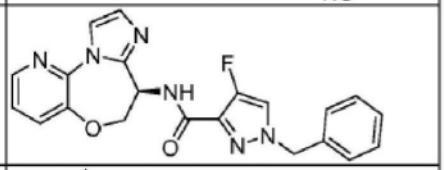
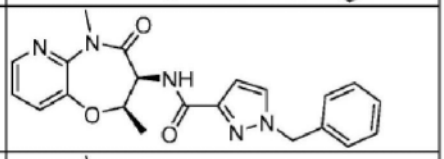
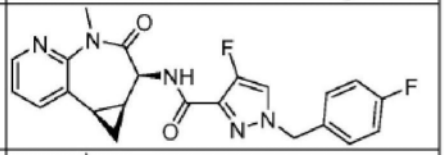
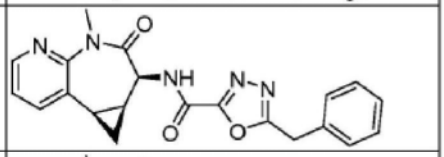
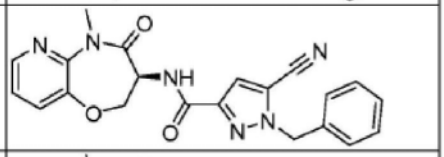
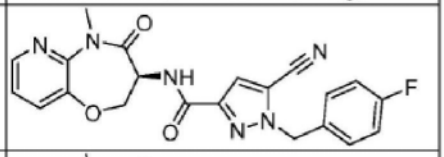
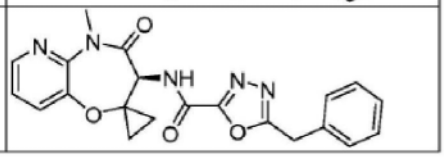
编号	结构
125B	
126	
127	
128	
129A	
130	
131A	
132	
133	

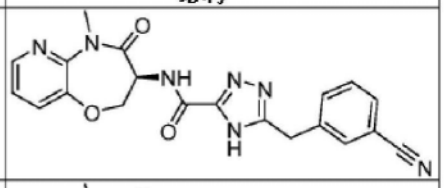
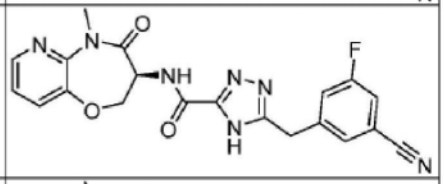
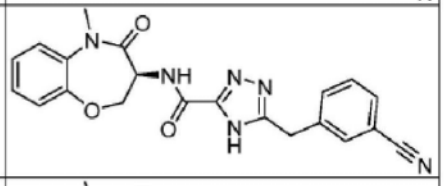
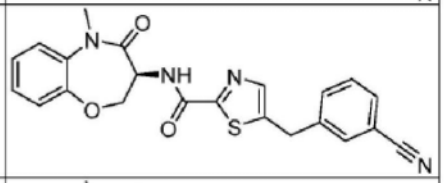
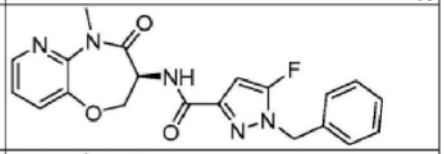
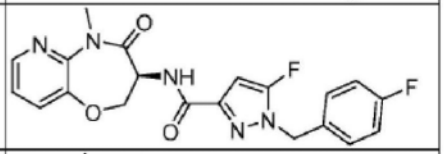
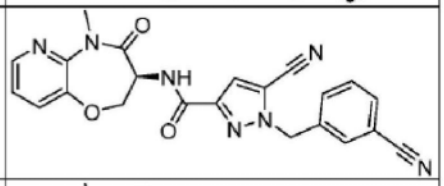
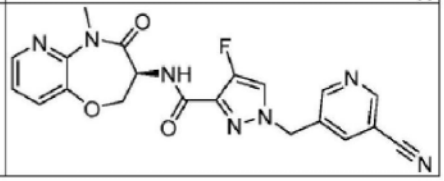
[1013]

编号	结构
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141B	
142	

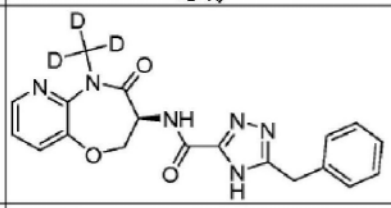
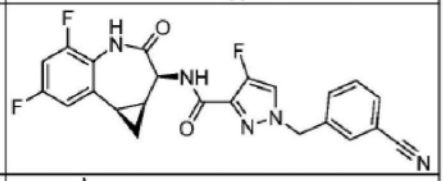
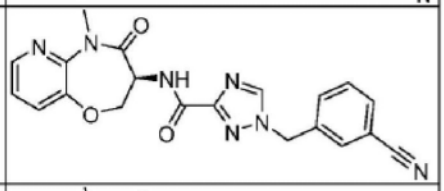
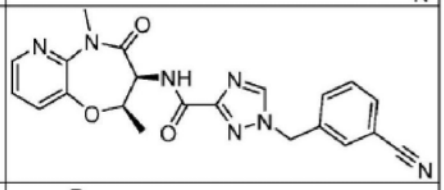
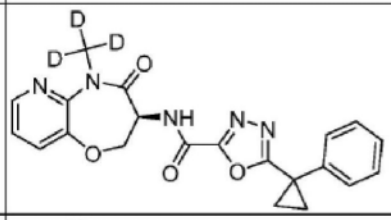
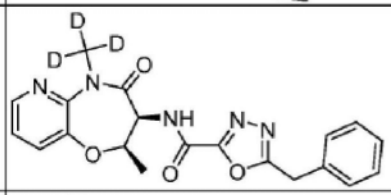
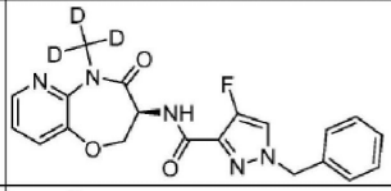
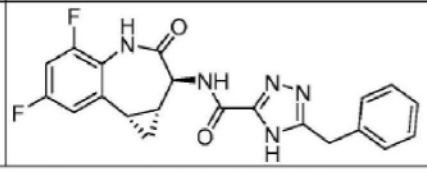
编号	结构
143	
144	
145A	
146	
147	
148A	
148B	
149	
150	
151	

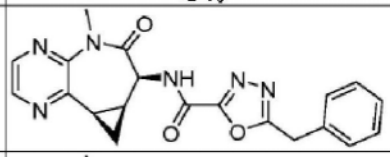
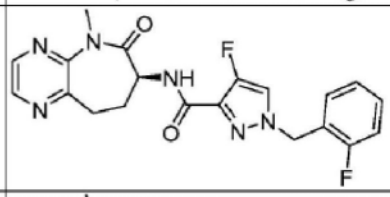
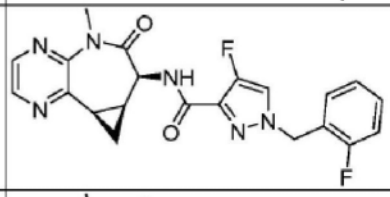
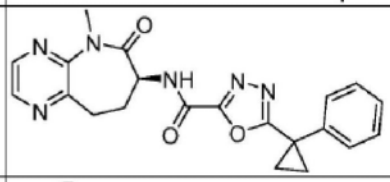
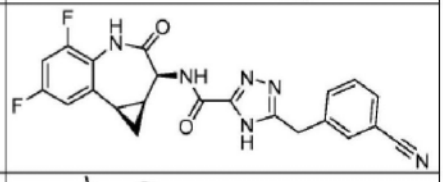
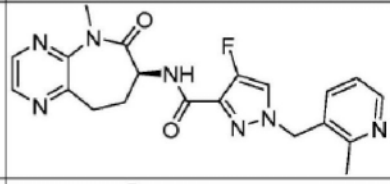
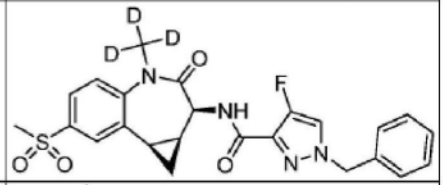
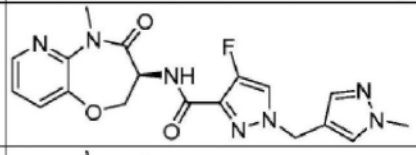
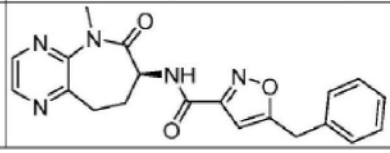
[1014]

编号	结构
152B	
153	
154B	
155	
156B	
157B	
158	
159	
160A	

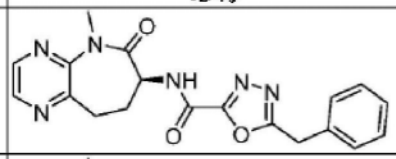
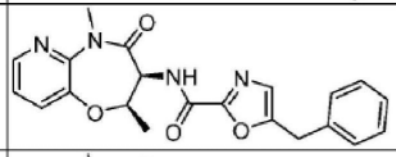
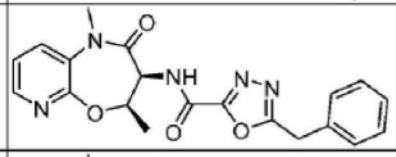
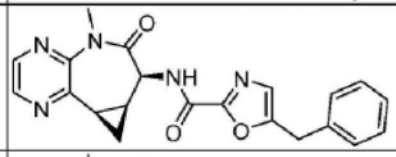
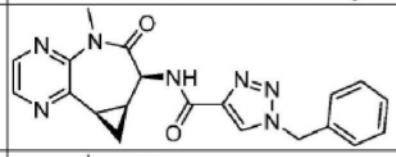
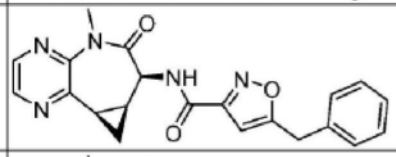
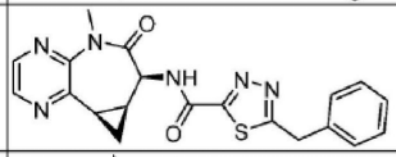
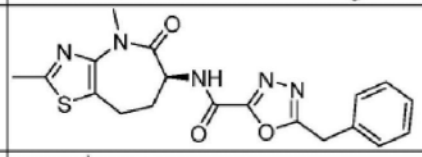
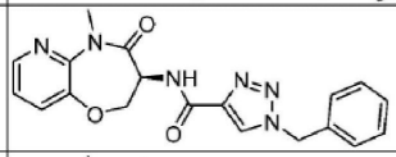
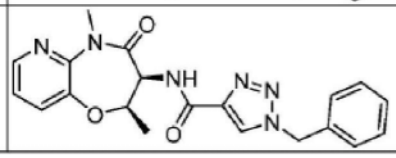
编号	结构
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

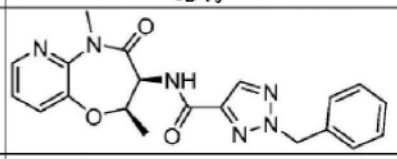
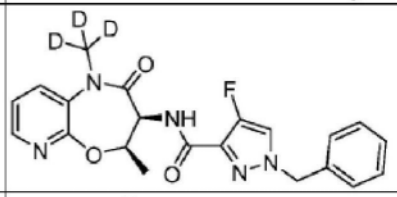
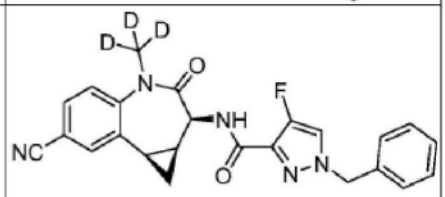
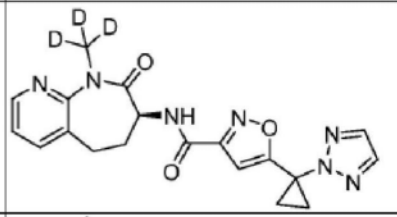
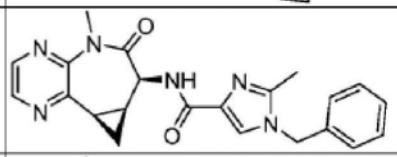
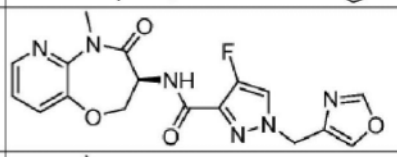
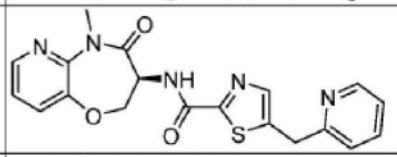
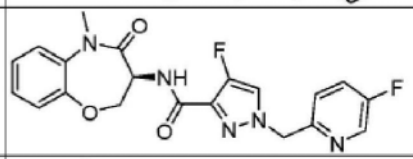
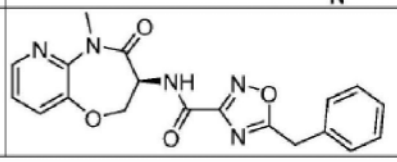
[1015]

编号	结构
169	
170A	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

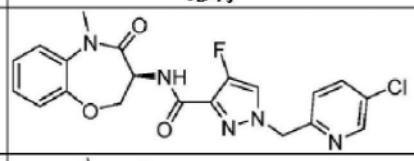
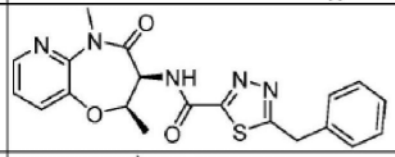
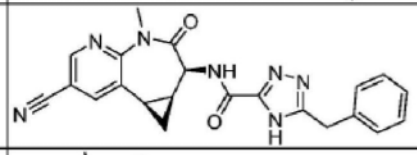
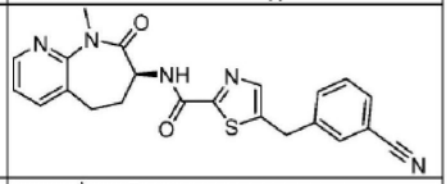
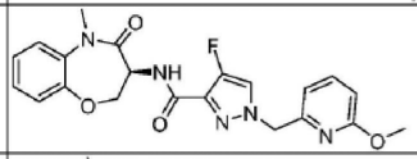
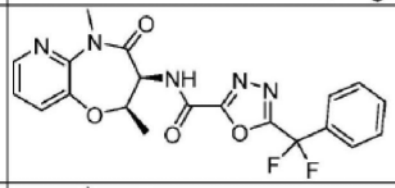
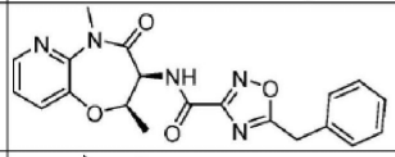
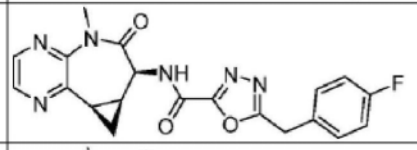
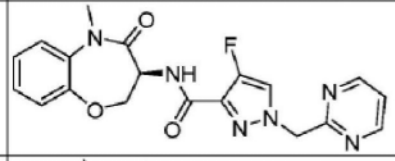
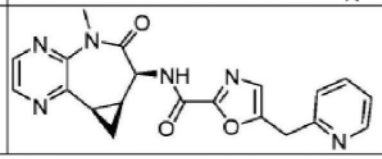
编号	结构
177A	
178A	
179A	
180A	
181B	
182B	
183B	
184	
188	

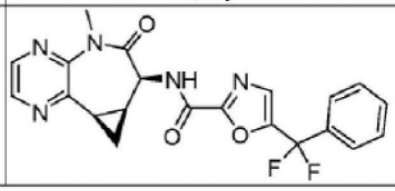
[1016]

编号	结构
190	
192	
193	
194	
195	
197	
198	
200	
201	
203	

编号	结构
204	
205	
206	
207	
208	
209	
213	
214	
215	

[1017]

编号	结构
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
226	

编号	结构
227	

[1018] 4.治疗方法和用途

[1019] “治疗(treatment或treating)”为用于获得有利或期望结果(包括临床结果)的途径。有利或期望临床结果可包括以下各者中的一者或多者:a)抑制所述疾病或病状(例如,减少由所述疾病或病状产生的一种或多种症状和/或减轻所述疾病或病状的程度);b)减缓或停止与所述疾病或病状相关的一种或多种临床症状的发展(例如,使所述疾病或病状稳

定、预防或延迟所述疾病或病状的恶化或进展和/或预防或延迟所述疾病或病状的扩散(例如转移));和/或c)减轻所述疾病,即使临床症状消退(例如,改善疾病病状、提供所述疾病或病状的部分或总体缓解、增强另一药物疗法的作用、延迟所述疾病的进展、提高生活质量和/或延长存活期)。

[1020] "预防(prevention或preventing)"意谓疾病或病状的促使所述疾病或病状的临床症状不发展的任何治疗。在一些实施方案中,化合物可向具有所述疾病或病状的风险或具有所述疾病或病状的家族史的受试者(包括人)施用。

[1021] "受试者"是指已成为或将成为治疗、观察或实验的对象的动物,诸如哺乳动物(包括人)。本文中所述的方法可适用于人类疗法和/或兽医学应用。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物。在一个实施方案中,受试者为人。

[1022] 本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体混合物、前药或氘化类似物的术语"治疗有效量"或"有效量"意谓当向受试者施用时足以实现治疗以提供治疗效益(诸如改善症状或减缓疾病进展)的量。举例来说,治疗有效量可为足以减轻如本文所述的疾病或病状的症状的量。治疗有效量可视待治疗的受试者和疾病或病状、受试者的体重和年龄、疾病或病状的严重程度和施用方式而改变,其可容易地由普通技术人员判定。

[1023] 如本文所用的术语"创伤"是指由暴力、事故、骨折等引起的身体的任何物理损伤。术语"局部缺血"是指特征在于通常归因于导致组织中的低氧的动脉血液供应阻塞或血流不足的低氧状态的心血管病症。术语"中风"是指由大脑中的血凝块或出血引起,最通常由来自阻断血管的凝块的大脑中的血液流动的中断引起的心血管病症,且在本公开的某些实施方案中,术语中风是指缺血性中风或出血性中风。术语"心肌梗塞"是指特征在于产生于血液供应的阻塞的局部坏死的心血管病症。

[1024] 本文中所述的方法可应用于体内或离体细胞群体。"体内"意指在活的个体内,如在动物或人内。在此情况下,可在个体中在治疗学上使用本文中所述的方法。"离体"意指在活的个体外部。离体细胞群体的实例包括体外细胞培养物和生物样品,包括从个体获得的体液或组织样品。此类样品可通过本领域中熟知的方法获得。例示性生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿液和唾液。在此上下文中,本文中所描述的化合物和组合物可用于多种目的,包括治疗性和实验目的。举例来说,可离体使用本文所述的化合物和组合物以测定就给定适应症、细胞类型、个体和其他参数而言的本公开化合物的最优施用排程和/或剂量。从此类用法搜集的信息可用于实验目的或临床中以设定体内治疗方案。本文中所描述的化合物和组合物可能适合的其他离体用途描述于下文中或将对本领域技术人员变得显而易见。可对所选化合物进一步表征以检查在人类或非人类受试者中的安全性或耐受剂量。此类特性可使用本领域技术人员通常已知的方法检查。

[1025] 通过基因敲除动物模型和坏死抑素1(一种受体相互作用蛋白激酶1抑制剂)的实验已展示受体相互作用蛋白激酶1抑制在保护组织免于炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、银屑病、视网膜脱离诱发的感光体坏死、色素性视网膜炎、蓝皮素诱发的急性胰腺炎和败血症/全身性发炎反应综合征(SIRS)和缓解缺血性脑损伤、视网膜局部缺血/再灌注损伤、亨廷顿氏病、肾局部缺血再灌注损伤、顺铂诱发的肾损伤、创伤性脑损伤、血液和实体器官恶性肿瘤、细菌感染和病毒感染(例如肺结核和流感)和溶酶体贮积症中的有效性。

[1026] 本公开的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂因此适用于治疗由受体相互作用蛋白激酶1介导的疾病和病状,包括(但不限于)炎性疾病或病症、坏死性细胞疾病、神经退化性疾病、中枢神经系统(CNS)疾病、眼部疾病、感染和恶性肿瘤。在某些实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可抑制发炎,保护组织或细胞免于损害或不希望的细胞死亡(例如坏死或细胞凋亡),改善症状,和改善罹患指定疾病或病状中的任一种的患者的免疫反应或神经元功能。此外,化合物可适合于治疗免疫介导性疾病,诸如(但不限于)变应性疾病、自体免疫疾病和预防移植排斥反应。

[1027] 本发明提供用于药物的化合物和组合物。在某些实施方案中,所述化合物和组合物用于治疗受体相互作用蛋白激酶1介导的疾病或病症。本发明还提供一种治疗受体相互作用蛋白激酶1介导的疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,所述疾病或病症为与A20 SNP相关的发炎疾病。

[1028] 下文描述各种特定疾病和病症。在某些实施方案中,所述疾病或病症为坏死性小肠结肠炎、结节性硬化症、丹吉尔氏病(Tangier's Disease)、沃尔曼氏综合征(Wohlman's Syndrome)、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、银屑病、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎(例如急性胰腺炎)、异位性皮炎、类风湿性关节炎、脊椎关节炎、痛风、SoJIA、系统性红斑狼疮、肖格伦氏综合征、系统性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自体免疫性肝炎、自体免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自体免疫性ITP、移植排斥反应、实体器官的局部缺血性再灌注损伤、败血症、全身性发炎反应综合征、脑血管意外、心肌梗塞、亨廷顿氏病、阿兹海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、异位性皮炎、多发性硬化症、I型糖尿病、韦格纳氏肉芽肿病、肺类肉瘤病、贝歇氏病、介白素-1转化酶相关发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征、牙周炎、细菌感染、葡萄球菌感染、分支杆菌感染、色素性视网膜炎、流感、移植排斥反应、烧伤或低氧症。在某些实施方案中,所述疾病或病症为创伤、局部缺血、中风、心肌梗塞、感染、溶酶体贮积症、尼曼-匹克病、高歇氏病、克拉伯病、败血症、帕金森氏病、阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS/葛雷克氏病)、亨廷顿氏病、HIV相关性痴呆、脑病、视网膜退化疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎或炎性肠病。在某些实施方案中,所述疾病或病症为阿兹海默氏病、ALS、弗里德希氏共济失调、亨廷顿氏病、路易体病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病变、多聚谷氨酰胺(polyQ)病、中风、法尔病、门克氏病、威尔逊氏病、大脑缺血、溶酶体贮积症或朊病毒病症。在某些实施方案中,疾病为ALS。在某些实施方案中,疾病为阿兹海默氏病。在某些实施方案中,疾病为溶酶体贮积症。在某些实施方案中,疾病为帕金森氏病。在某些实施方案中,病症为包括(但不限于)大脑、心脏、肾脏和肝脏的器官的缺血性疾病。在一些不同实施方案中,病症为诸如视网膜退化疾病、青光眼或年龄相关性黄斑变性的眼部疾病。在一些不同实施方案中,病症为中枢神经系统(CNS)病症。

[1029] 在某些实施方案中,所述化合物和组合物适用于治疗银屑病。

[1030] 在某些实施方案中,病症为炎性肠疾病,诸如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎(两者一般共同称为炎性肠病)。在某些实施方案中,哺乳动物为灵长类动物、犬科动物或猫科动物受试者。在某些实施方案中,哺乳动物为人类受试者。尽管不希望受理论束缚,认为受体相

互作用蛋白激酶1通过现在公开的化合物的抑制至少部分对其消炎活性负责。因此,本公开的实施方案还包括抑制体外或有需要受试者中的受体相互作用蛋白激酶1的方法,所述方法包括使受体相互作用蛋白激酶1与本文所公开化合物接触。在这些实施方案中的一些中,抑制受体相互作用蛋白激酶1有效地阻断(部分或完全)炎性介质,诸如TNF和/或IL6的释放。

[1031] 在某些实施方案中,提供治疗选自由类风湿性关节炎、全身型幼年特发性关节炎(SoJIA)、脊椎关节炎、骨关节炎、银屑病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎和多发性硬化症组成的组的疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所提供的化合物。在某些实施方案中,提供一种治疗选自由自体免疫性肝炎、动脉粥样硬化、嗜中性皮肤病或通过A20、NEMO和/或LUBAC突变驱动的罕见病组成的组的疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所提供的化合物。在某些实施方案中,化合物具有式I(或本文所述的任何式或其互变异构体),其中A为三唑。在某些实施方案中,化合物具有式V或Va。在某些实施方案中,所述方法包括施用化合物42或其互变异构体。

[1032] 炎性疾病或病症

[1033] 本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于治疗炎性疾病和病症。炎性疾病和病症通常表现为高程度的结缔组织发炎,或这些组织的变性。

[1034] 炎性疾病和病症的非限制性实例包括阿兹海默氏病、僵直性脊椎炎、关节炎(包括骨关节炎、类风湿性关节炎(RA))、银屑病、哮喘、动脉粥样硬化、克罗恩氏病、结肠炎、皮炎、憩室炎、纤维肌痛、肝炎、肠道易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、系统性红斑狼疮(SLE)、肾炎、帕金森氏病和溃疡性结肠炎。

[1035] 在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗类风湿性关节炎(RA)。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗溃疡性结肠炎。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗银屑病。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗银屑病或银屑病性关节炎。在某些实施方案中,疾病为脊椎关节炎。

[1036] 坏死性细胞疾病

[1037] 本文所描述的化合物可用于治疗引起坏死或以其他方式与坏死相关的疾病/病症。术语“坏死性细胞疾病”是指与细胞坏死相关或由细胞坏死引起的疾病,例如创伤、局部缺血、中风、心肌梗塞、感染、高歇氏病、克拉伯病、败血症、帕金森氏病、阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病、HIV相关性痴呆、视网膜退化疾病、青光眼、年龄相关性黄斑变性、类风湿性关节炎、银屑病、银屑病性关节炎或炎性肠病。

[1038] 坏死性细胞疾病可为急性疾病,诸如创伤、局部缺血、中风、心肌梗塞、炭疽致死毒素诱发的败血性休克、败血症、由LPS诱发的细胞死亡和导致免疫缺陷的HIV诱发的T细胞死亡。坏死性细胞疾病还包括慢性神经退化性疾病,诸如帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌肉萎缩性侧索硬化、阿兹海默氏病、感染性脑病和痴呆,诸如HIV相关性痴呆。

[1039] 神经退化性和CNS疾病

[1040] 本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂还可用于治疗神经退化性疾病。神经退化性疾病可影响许多身体活动,诸如平衡、移动、交谈、呼吸和心脏功能。神经退化性疾病可为遗传性的或由诸如酒精中毒、肿瘤、中风、毒素、化学品和病毒的医学病状引起。

[1041] 神经退化性疾病的非限制性实例包括阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、

弗里德希氏共济失调、亨廷顿氏病、路易体病、帕金森氏病和脊髓性肌萎缩。在某些实施方案中,神经退化性疾病和CNS疾病包括C1型尼曼-匹克病(NPC1)、阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、弗里德希氏共济失调、亨廷顿氏病、路易体病、帕金森氏病和脊髓性肌萎缩。

[1042] 在某些实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于经由抑制造成神经元缺失的坏死性凋亡来治疗NPC1。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗阿兹海默氏病。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗帕金森氏病。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)。

[1043] 更通常,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于保留神经元活力且促进中枢神经系统(CNS)内的轴突生长和神经功能。因此,所述化合物可用于通过保留神经元活力和/或促进轴突再生和/或神经功能而减少或甚至逆转与CNS疾病或病症相关的认知功能、运动功能和感觉功能丧失。

[1044] 本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于促进CNS神经元,诸如CNS感觉神经元、运动神经元、皮质神经元、小脑神经元、海马神经元和中脑神经元中的轴突再生的方法中。本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于在CNS神经元损伤之后促进神经功能或保留活力的方法中。在另一个实施方案中,这些化合物可用于促进在CNS疾病或病症中退化的CNS神经元中的轴突的再生。RIP受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可通过任何常规方法施用,诸如向神经元局部施用或者离体施用后再植入。

[1045] 因此,一方面,本公开提供一种治疗有需要受试者的CNS病症的方法,其中CNS病症的症状为CNS神经元内的轴突变性或损伤。所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物或组合物,由此促进受CNS病症影响的CNS神经元中的轴突的再生。在施用后,可测量神经功能,例如作为轴突再生的指标。还预期在施用化合物或组合物后,CNS神经元的神经元功能相对于施用之前的神经元功能得以保留或改进。

[1046] CNS疾病或病症的非限制性实例包括脑损伤、脊髓损伤、痴呆、中风、阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS/葛雷克氏病(Lou Gehrig's Disease))、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病变、多聚谷氨酰胺(polyQ)病、中风、法尔病、门克氏病、威尔逊氏病、大脑缺血和朊病毒病症。

[1047] 在例示性实施方案中,CNS病症为脑损伤或脊髓损伤。

[1048] 本发明还提供促进CNS中的神经元存活和轴突再生的方法。CNS病症是以轴突生长或轴突变性受损或失败为特征,其可起因于CNS神经元损伤(例如创伤、手术、神经压迫、神经挫伤、神经切断、神经毒性或对大脑或脊髓的其他物理损伤)或神经退化性CNS疾病,其中病症的症状为轴突变性(例如阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS/葛雷克氏病)、帕金森氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病变、多聚谷氨酰胺(polyQ)病、中风、法尔病、门克氏病、威尔逊氏病、大脑缺血、朊病毒病症(例如库贾氏病(Creutzfeldt-Jakob disease))。在某些实施方案中,CNS病症为脑损伤(例如创伤性脑损伤)或脊髓损伤(例如慢性、急性或创伤性脊髓损伤)。在某些实施方案中,CNS病症影响受试者至关重要的基本生命功能,诸如呼吸、心跳和血压,例如脑干损伤或脑干中的动脉瘤。

[1049] 在某些实施方案中,CNS疾病或病症影响受试者的认识能力。在某些实施方案中,

CNS疾病或病症影响受试者的运动和/或力量。在某些实施方案中,CNS疾病或病症影响受试者的协调性。

[1050] 在某些实施方案中,CNS病症影响受试者的认识能力,诸如大脑皮质的脑损伤或神经退化性CNS病症,诸如阿兹海默氏病、额颞叶型痴呆、路易体痴呆、皮质基底核退化症、进行性核上麻痹和朊病毒病症。

[1051] 在某些实施方案中,CNS病症影响受试者的运动和/或力量,诸如对于脑或脊髓的损伤或神经退化性CNS病症,诸如帕金森氏病、额颞叶型痴呆、路易体痴呆、皮质基底核退化症、进行性核上麻痹、亨廷顿氏病、多发性系统萎缩症、肌肉萎缩性侧索硬化和遗传性痉挛性轻瘫。

[1052] 在某些实施方案中,CNS病症影响受试者的协调性,诸如对小脑的脑损伤或神经退化性CNS病症,诸如脊髓小脑萎缩症、弗里德希氏共济失调和朊病毒病症。

[1053] 在各前述方法中,CNS病症包括(但不限于)脑损伤、脊髓损伤、阿兹海默氏病、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS/葛雷克氏病)、帕金森氏病、多发性硬化症、糖尿病性神经病变、多聚谷氨酰胺(polyQ)病、中风、法尔病、门克氏病、威尔逊氏病、大脑缺血、朊病毒病症(例如库贾氏病)、痴呆(例如额颞叶型痴呆、路易体痴呆)、皮质基底核退化症、进行性核上麻痹、多发性系统萎缩症、遗传性痉挛性后体轻瘫和脊髓小脑萎缩症。

[1054] 神经退化性疾病的非限制性实例包括阿兹海默氏病、溶酶体贮积症、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、弗里德希氏共济失调、亨廷顿氏病、路易体病、帕金森氏病和脊髓性肌萎缩。

[1055] 在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗阿兹海默氏病。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗帕金森氏病。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)。在某些实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗溶酶体贮积症。

[1056] 在某些实施方案中,病症为大脑病症,诸如(但不限于)阿兹海默氏病、ALS、额颞叶型痴呆、血管性痴呆、亨廷顿氏病、帕金森氏病、路易体性痴呆、进行性核上麻痹、多发性硬化症、视神经脊髓炎、缺血性脑损伤(中风)、缺氧性脑损伤、创伤性脑损伤、脊髓损伤、败血症诱发的脑损伤、CNS感染、CNS脓肿、多形性胶质母细胞瘤、癫痫症、神经性疼痛、严重抑郁症、双极性抑郁症、精神分裂症、自闭症、尼曼-匹克病、神经贝歇氏病。

[1057] 在某些实施方案中,提供一种治疗CNS疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所提供的化合物。在某些实施方案中,所述疾病或病症为阿兹海默氏病或肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)。在某些实施方案中,所述化合物具有式I(或任何本文所述的式),其中A不为三唑。在某些实施方案中,所述化合物具有式VI。

[1058] 眼部病状

[1059] 本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂还可用于治疗眼部病状,例如减少或预防感光体和/或视网膜色素上皮细胞活力的损失。

[1060] 在某些实施方案中,本公开提供一种保护患有眼部病状的受试者的眼睛的视功能的方法,其中所述眼部病状的症状为患有所述病状的眼睛的视网膜中的感光体细胞活力的损失。所述方法包括向所述受试者的眼睛施用有效量的本文所述的化合物或组合物,由此保护安置于眼睛的视网膜内的感光体细胞的活力。在施用之后,眼睛的视功能(例如视力)

可相对于施用之前的眼睛的视功能得以保留或改进。

[1061] 眼部病状可为选自由以下组成的组的病状:年龄相关性黄斑变性(AMD)、色素性视网膜炎(RP)、黄斑水肿、糖尿病性视网膜病变、中央晕轮状脉络膜萎缩、BEST病、成人卵黄状病、模式营养不良、近视性变性、中心性浆液性视网膜病变、斯特格特氏病(Stargardt's disease)、视锥-视杆细胞营养不良、北卡罗莱纳营养不良(North Carolina dystrophy)、感染性视网膜炎、炎性视网膜炎、葡萄膜炎、毒性视网膜炎和光诱发的毒性。AMD可为新生血管性AMD或AMD的干燥形式。视网膜脱离可为孔源性、浆液性和牵引性视网膜脱离。在某些实施方案中,眼部病状可为选自由地图状萎缩、青光眼和其他缺血性眼病组成的组的病状。

[1062] 在某些实施方案中,本公开提供一种通过施用本公开化合物而保留患有眼部病状的受试者的视网膜内的视网膜色素上皮(RPE)细胞的活力的方法。所治疗的受试者可具有患有病状的眼睛的视网膜中的视网膜色素上皮细胞的损失且眼部病状可选自由以下组成的组:年龄相关性黄斑变性(AMD)、BEST病、近视变性、斯特格特氏病、葡萄膜炎、成人小窝斑萎缩(adult foveomacular dystrophy)、眼底黄色斑点症、多发性一过性白点综合征、匍行性脉络膜病变、急性后部多灶性鳞状色素上皮病变(AMPPE)和其他葡萄膜炎病症。在某些实施方案中,所述方法包括向受试者的眼睛施用有效量的本文所述的化合物或组合物,由此保留视网膜色素上皮细胞的活力。

[1063] 在另一个实施方案中提供保留安置于患有眼部病状的受试者的视网膜内内的感光体细胞的活力的方法,所述眼部病状选自由以下组成的组:年龄相关性黄斑变性(AMD)、色素性视网膜炎(RP)、黄斑水肿、糖尿病性视网膜病变、中央晕轮状脉络膜萎缩、BEST病、成人卵黄状病、模式营养不良、近视性变性、中心性浆液性视网膜病变、斯特格特氏病、视锥-视杆细胞营养不良、北卡罗莱纳营养不良、感染性视网膜炎、炎性视网膜炎、葡萄膜炎、毒性视网膜炎和光诱发的毒性。因此,在某些实施方案中,所述方法包括向眼睛施用有效量的本文所述的化合物或组合物,由此保留安置于患有病状的受试者的视网膜内的感光体细胞的活力。

[1064] 在另一个实施方案中提供在视网膜脱离之后保留安置于哺乳动物眼睛的视网膜内的感光体细胞的活力的方法。视网膜脱离可为孔源性视网膜脱离、牵引性视网膜脱离或浆液性视网膜脱离。在其他实施方案中,视网膜脱离可因视网膜裂孔、视网膜母细胞瘤、黑素瘤或其他癌症、糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎、脉络膜新生血管、视网膜局部缺血、病理性近视或创伤而发生。在某些实施方案中,所述方法包括向其中视网膜区域已脱离的眼睛施用本文所述的化合物或组合物,施用的量足以保留安置于脱离视网膜的区域内的感光体细胞的活力。

[1065] 在另一个实施方案中提供保护患有眼部病状的受试者的眼睛的视功能的方法,所述眼部病状选自由以下组成的组:年龄相关性黄斑变性(AMD)、色素性视网膜炎(RP)、黄斑水肿、中央晕轮状脉络膜萎缩、视网膜脱离、糖尿病性视网膜病变、BEST病、成人卵黄状病、模式营养不良、近视性变性、中心性浆液性视网膜病变、斯特格特氏病、视锥-视杆细胞营养不良、北卡罗莱纳营养不良、感染性视网膜炎、炎性视网膜炎、葡萄膜炎、毒性视网膜炎和光诱发的毒性,其所述眼部病状的症状为眼睛的视网膜中的感光体细胞活力的损失,其中所述方法包括对受试者用本文所述的化合物或组合物治疗受试者。

[1066] 另一个方面,本公开提供一种保护患有眼部病状的受试者的眼睛的视功能的方

法,其中所述眼部病状的症状为眼睛的视网膜中的感光体细胞活力和/或RPE活力的损失,其中所述方法包括对受试者用本文所述的化合物或组合物治疗受试者。

[1067] 在某些实施方案中,提供保护患有眼部病状的受试者的眼睛的视功能的方法,其中所述眼部病状的症状为患有所述病状的眼睛的视网膜中的视网膜神经节细胞活力的损失。所述方法包括向受试者的眼睛施用有效量的化合物或组合物,由此保护安置于眼睛的视网膜内的视网膜神经节细胞的活力。在施用化合物或组合物之后,眼睛的视功能可相对于施用之前的眼睛的视功能得以保留或改进。另外,在施用之后,保留的视网膜神经节细胞能够支持轴突再生。

[1068] 与眼部病状相关的症状的非限制性实例包括眼睛视网膜中的视网膜神经节细胞活力的损失、青光眼、视神经损伤、视神经炎、光学神经病变、糖尿病性视网膜病变、中央视网膜动脉阻塞和中央视网膜静脉栓塞。

[1069] 本文所描述的化合物还可用于治疗视神经病变,如缺血性视神经病变(例如动脉炎性或非动脉炎性前部缺血性视神经病变和后部缺血性视神经病变)、压迫性视神经病变、浸润性视神经病变、创伤性视神经病变、粒线体视神经病变(例如莱伯氏视神经病变(Leber's optic neuropathy))、营养性视神经病变、毒性视神经病变和遗传性视神经病变(例如莱伯氏视神经病变、显性视神经萎缩、贝洱综合征(Behr's syndrome))。

[1070] 还公开了保护患有眼部病状的受试者的眼睛的视功能的方法,所述眼部病状选自由以下组成的组:青光眼、视神经损伤、视神经病变、糖尿病性视网膜病变、中央视网膜动脉阻塞和中央视网膜静脉栓塞。所述方法包括向受试者的眼睛施用有效量的本文所述的化合物或组合物,由此保护安置于眼睛的视网膜内的视网膜神经节细胞的活力和眼睛的视功能。

[1071] 另一个方面,本文公开了保护安置于哺乳动物眼睛的视网膜内的视网膜神经节细胞的活力的方法,所述哺乳动物眼睛受例如青光眼、视神经损伤、视神经炎、视神经病变、糖尿病性视网膜病变、中央视网膜动脉阻塞和中央视网膜静脉栓塞影响。所述方法包括向其中视网膜的区域已受影响的眼睛施用本文所述的化合物或组合物,所施用的量足以保留安置于受影响视网膜区域内的视网膜神经节细胞的活力。保留的视网膜神经节细胞能够支持轴突再生。

[1072] 还公开了促进患有眼部病状的受试者的眼睛中的轴突再生的方法,其中眼部病状的症状为患有所述病状的眼睛中的视网膜中的视网膜神经节细胞活力的损失。所述方法包括向受试者的眼睛施用有效量的本文所述的化合物或组合物,由此促进眼睛的视网膜内的视网膜神经节细胞的轴突再生。

[1073] 在各个前述实施方案中,应理解,本文所述的方法和组合物可用于在治疗潜在病状期间保留视网膜神经节细胞的活力和/或促进其轴突再生,所述潜在病状包括(但不限于)青光眼、视神经损伤、视神经炎、视神经病变、糖尿病性视网膜病变、中央视网膜动脉阻塞和中央视网膜静脉栓塞。

[1074] 组织损伤或损害

[1075] 本文所描述的化合物抑制发炎和细胞死亡的能力使其适合于改善组织损伤或损害。组织损伤或损害可为上文所述的疾病或病状中的任一种的结果。举例来说,所述化合物可用于改善缺血性脑损伤或创伤性脑损伤之后的脑组织损伤或损害,或用于改善心肌梗塞

之后的心脏组织损伤或损害,或用于改善与亨廷顿氏病、阿兹海默氏病或帕金森氏病相关的脑组织损伤或损害,或用于改善与非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自体免疫性肝炎、自体免疫性肝胆疾病或原发性硬化性胆管炎相关的肝组织损伤或损害,或用于改善与对乙酰氨基酚的过剂量相关的肝组织损伤或损害,或用于改善肾移植或肾毒性药物或物质施用之后的肾组织损伤或损害。在某些实施方案中,举例来说,所述化合物可用于改善肺损伤或损害之后的脑组织损伤或损害。

[1076] 脑损伤或损害的非限制性实例包括中风(例如出血性和非出血性)、创伤性脑损伤(TBI)、大脑出血、蛛膜下出血、因大脑动脉畸形继发的颅内出血、脑梗塞、围产期脑损伤、非创伤性脑损伤、阿兹海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化症、肌肉萎缩性侧索硬化、脑出血、脑感染、脑肿瘤、亚临床脑损伤、脊髓损伤、缺氧缺血性脑损伤、局灶性大脑。全脑缺血和低氧性缺氧。

[1077] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗腹膜组织损伤。腹膜组织损伤的非限制性实例包括腹膜恶化、腹膜硬化和腹膜癌。举例来说,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于治疗由腹膜透析流体(PDF)引起的腹膜损伤和PD相关副作用。

[1078] 肝损伤和疾病

[1079] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗肝损伤和疾病。肝损伤或损害的非限制性实例不仅包括由某一因素引起的损伤产生的肝薄壁细胞的变性或坏死,且还包括由针对损伤的生物反应引起的不希望的现象,诸如枯否氏细胞(Kupffer cell)、白血球及其类似细胞的活动化、浸润、活化,肝组织的纤维化等,所述反应单独或以组合形式出现。在某些实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于经由抑制肝细胞的受体相互作用蛋白激酶1活性依赖性细胞凋亡和肝癌发生来治疗脂肪性肝炎和肝细胞癌。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于治疗酒精性肝炎、自体免疫性肝炎、暴发性肝衰竭、急性胆汁郁积和肝损伤。

[1080] 肾损伤和疾病

[1081] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗肾损伤和疾病。肾病的非限制性实例包括慢性肾病(CKD)(例如肾小球疾病、小管间质性疾病、阻塞、多囊性肾病)、急性肾脏损伤(AKI)、糖尿病性肾病变、纤维化、肾小球肾炎、局灶性肾小球硬化、免疫复合肾病变、晶体性肾病变或狼疮性肾炎。肾病可由药物诱导的肾损伤或肾移植排斥反应引起。肾病可表征为肾病综合征或肾机能不全。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于经由抑制肾病的细胞死亡路径来治疗肾病(例如AKI)。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于经由抑制受体相互作用蛋白激酶3-MLKL介导的坏死性凋亡来治疗患有肾结石的患者和预防晶体诱导性细胞毒性和急性肾脏损伤。

[1082] 皮肤病

[1083] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗皮肤(dermal或skin)病,包括(但不限于)炎性皮肤病或嗜中性皮肤病。

[1084] 恶性肿瘤

[1085] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物适用于治疗恶性肿瘤/癌症,诸如癌瘤、肉瘤、黑素瘤、淋巴瘤或白血病。适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治

疗的恶性肿瘤的非限制性实例包括肺癌(例如非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、肝细胞癌、黑素瘤、胰腺癌、泌尿癌、膀胱癌、结肠直肠癌、结肠癌、乳癌、前列腺癌、肾癌、甲状腺癌、胆囊癌、腹膜癌、卵巢癌、子宫颈癌、胃癌、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、神经内分泌癌、CNS癌、脑肿瘤(例如神经胶质瘤、间变性少突神经胶质瘤、成人多形性胶质母细胞瘤和成人间变性星形细胞瘤)、骨癌、软组织肉瘤、视网膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、腹腔积液、恶性肋膜积液、间皮瘤、威尔姆斯肿瘤(Wilms tumor)、滋养层赘瘤、血管外皮细胞瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcomas)、粘液样癌、圆形细胞癌、鳞状细胞癌、食道鳞状细胞癌、口腔癌、外阴癌、肾上腺皮质癌、ACTH产生的肿瘤、淋巴瘤和白血病。

[1086] 感染性疾病

[1087] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗由病原体(包括致病性病毒、致病性细菌、真菌、原生动物、多细胞寄生虫和称为朊病毒的异常蛋白)的存在产生的感染性疾病。适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治疗的感染性疾病的非限制性实例包括病毒感染性疾病和细菌感染性疾病。病毒感染性疾病不受特定限制且包括例如因呼吸道感染性病毒所致的感染性疾病(例如由呼吸道感染性病毒,诸如流感病毒、鼻病毒、冠状病毒、副流感病毒、RS病毒、腺病毒、呼肠孤病毒及诸如此类所致的感染性疾病)、金黄色葡萄球菌(MRSA)肺炎、粘质沙雷氏菌出血性肺炎、由疱疹病毒引起的带状疱疹、由轮状病毒引起的腹泻、病毒性肝炎、AIDS及诸如此类。细菌感染性疾病不受特定限制且包括例如由蜡样芽胞杆菌(Bacillus cereus)、副溶血弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、肠出血性大肠杆菌(Enterohemorrhagic Escherichia coli)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、MRSA、沙门氏菌(Salmonella)、肉毒杆菌(Botulinus)、念珠菌(Candida)及诸如此类引起的感染性疾病。

[1088] 骨病

[1089] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗可由骨重建病症产生的骨病,由此移动骨骼形成与骨骼再吸收之间的平衡。骨重建病症的非限制性实例包括骨质疏松、佩吉特氏病(Paget's disease)、骨关节炎、类风湿性关节炎、软骨发育不全、骨软骨炎、甲状旁腺功能亢进、成骨不全、先天性低磷酸酶症、纤维瘤病变、纤维性结构不良、多发性骨髓瘤、异常骨转换、溶骨性骨病和牙周病。适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治疗的骨病的其他实例包括与创伤后骨手术、假体后关节手术、整形后骨手术、牙科后手术、骨化学疗法治疗或骨放射线疗法治疗相关的骨折、骨创伤或骨缺损病状。适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治疗的影响骨骼或骨关节的疾病的其他实例包括转移性骨癌、风湿性疾病(诸如类风湿性关节炎)、骨关节炎和其他炎性关节病变。在一个实施方案中,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于经由抑制骨细胞坏死性凋亡和骨小梁恶化来治疗停经后骨质疏松。

[1090] 心血管疾病

[1091] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗可与脆弱斑块病症、闭塞性病症和狭窄的心血管病症相关的心血管疾病。非限制性心血管疾病包括冠状动脉病症和周围动脉病症,尤其包括动脉粥样硬化、动脉阻塞、动脉瘤形成、血栓形成、创伤后动脉瘤形成、再狭窄和术后移植物闭塞。认为动脉粥样硬化由主要通过巨噬细胞驱动的适应不良发炎产生。因此,本公开的化合物和组合物可用于经由抑制巨噬细胞坏死性凋亡来治疗动

脉粥样硬化。

[1092] 移植

[1093] 在一个实施方案中,本公开的化合物和组合物可用于治疗移植患者。适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治疗的移植患者的非限制性实例包括具有实体和非实体器官和组织移植和移植体,诸如肝脏、心脏、肾脏以及异源和自体骨髓移植/移植体的患者。通常,免疫抑制疗法用于避免实体器官移植体的受体的移植排斥反应。骨髓移植体的受体通常在移植之前经历大量照射和化学疗法。认为染色细胞中的受体相互作用蛋白激酶1和NF-κB信号传导决定$CD8^+$T细胞的交叉致敏。因此,本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂可用于通过调节$CD8^+$T细胞的交叉致敏来治疗移植患者和避免移植排斥反应。

[1094] 其他疾病和病状

[1095] 适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治疗的疾病和病症的其他实例包括胰腺炎、异位性皮炎、脊椎关节炎、痛风、全身性幼年特发性关节炎(SoJIA)、系统性红斑狼疮(SLE)、肖格伦氏综合征、系统性硬皮病、抗磷脂综合征(APS)、血管炎、原发性硬化性胆管炎(PSC)、对乙酰氨基酚毒性、肾损害/损伤(肾炎、肾移植、手术、施用肾毒性药物(例如顺铂)、急性肾脏损伤(AKI))、乳糜泻、自体免疫特发性血小板减少性紫癜(自体免疫ITP)、脑血管意外(CVA、中风)、心肌梗塞(MI)、变应性疾病(包括哮喘)、糖尿病、韦格纳氏肉芽肿病、肺类肉瘤病、贝歇氏病、介白素-1转化酶(ICE/胱天蛋白酶-1)相关发热综合征、慢性阻塞性肺病(COPD)、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(TRAPS)、牙周炎、NEMO缺乏综合征(F-κ-B必需调节基因(也称为IKKγ或IKKG)缺乏综合征)、HOIL-1缺乏症((也称为RBCK1)血红素氧化的IRP2泛素连接酶-1缺乏症)、线性泛素链组装复合物(LUBAC)缺乏综合征、血液和实体器官恶性肿瘤、细菌感染和病毒感染(例如肺结核和流感)和溶酶体贮积症。适合通过本文所述的受体相互作用蛋白激酶1抑制剂治疗的疾病和病症的其他实例包括高歇氏病或器官衰竭。

[1096] 溶酶体贮积症的非限制性实例包括高歇氏病、GM2神经节苷脂贮积症、α-甘露糖苷贮积症、天冬氨酰葡萄糖胺尿症、胆固醇酯贮积症、慢性己糖苷酶A缺乏、胱氨酸症、达农病(Danon disease)、法布里病(Fabry disease)、法伯病(Farber disease)、岩藻糖苷贮积症、半乳糖唾液酸贮积症、GM1神经节苷脂贮积症、粘脂贮积症、婴儿游离唾液酸贮积症、幼年型己糖苷酶A缺乏、克拉伯病、溶酶体酸脂肪酶缺乏、异染性脑白质营养不良、粘多糖贮积症、多种硫酸酯酶缺乏、尼曼-匹克病、神经元蜡样脂褐质沉积症、蓬佩病(Pompe disease)、致密成骨不全症、山德霍夫氏病(Sandhoff disease)、辛德勒病(Schindler disease)、唾液酸贮积症、泰-萨克斯病(Tay-Sachs disease)和沃尔曼病(Wolman disease)。

[1097] 5.药盒

[1098] 本文还提供包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物,和适合包装的药盒。在某些实施方案中,药盒还包括使用说明书。一方面,药盒包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物,和使用化合物治疗本文所述的适应症(包括疾病或病状)的标签和/或说明书。

[1099] 本文还提供制品,其包括处于适合的容器中的本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体混合物、前药或氘化类似物。所述容器可

为小瓶、广口瓶、安瓿、预装载注射器和静脉内袋。

[1100] 6.药物组合物和施用模式

[1101] 本文中所提供的化合物通常以药物组合物形式施用。因此,本文还提供药物组合物,其含有本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体混合物、前药或氘化类似物中的一者或多者和一种或多种选自载体、佐剂和赋形剂的药学上可接受的媒介物。适合的药学上可接受的媒介物可包括例如惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。此类组合物以制药领域中熟知的方式制备。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,Mace Publishing Co.,Philadelphia,Pa.第17版(1985);和Modern Pharmaceutics,Marcel Dekker,Inc.第3版(G.S.Banker和C.T.Rhodes编)。

[1102] 药物组合物可以单一剂量或多个剂量施用。药物组合物可通过多种方法施用,包括例如经直肠、经颊、鼻内和经皮途径。在某些实施方案中,药物组合物可通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌肉内、皮下、经口、局部或以吸入剂形式施用。

[1103] 一种施用模式为肠胃外,例如通过注射。可并入本文中所述的药物组合物用于通过注射施用的形式包括例如水性或油性混悬液或乳液,其含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酏剂、甘露糖醇、右旋糖,或无菌水溶液,和类似药物媒介物。

[1104] 经口施用可为用于施用本文中所述的化合物的另一途径。举例来说,可经由胶囊或肠溶包衣片剂施用。在制造包含至少一种本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体混合物、前药或氘化类似物的药物组合物时,活性成分通常由赋形剂稀释和/或密封于可呈胶囊、药囊、纸张或其他容器形式的此类载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以呈固体、半固体或液体物质形式,其充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可呈以下形式:片剂、丸剂、散剂、口含锭、药囊、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液和无菌封装粉末。

[1105] 适合赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及调味剂。

[1106] 可通过采用本领域中已知的程序来配制包含至少一种本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体混合物、前药或氘化类似物的药物组合物以便在向受试者施用之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于经口施用的控制释放药物传递系统包括含有经聚合物涂布的贮囊或药物-聚合物基质制剂的渗透泵系统和溶解系统。另一种用于本文中所公开的方法中的制剂采用经皮递送装置("贴片")。此类经皮贴片可用于提供可控量的本文所述的化合物的连续或非连续输注且可构筑用于药剂的连续、脉动或按需递送。

[1107] 对于制备固体组合物(诸如片剂),可将主活性成分与药物赋形剂混合以形成固体预配制组合物,所述组合物含有本文中所描述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体混合物、前药或氘化类似物的均匀混合物。当提及这些预配制组合物为均匀组合物时,活性成分可均匀分散在整个组合物中,以便组合物可容易地再分

成同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。

[1108] 本文中所述的化合物的片剂或丸剂可经涂布或以其他方式混配以得到提供长效优点的剂型,或保护免受胃的酸性条件。举例来说,片剂或丸剂可包括内部剂量和外部剂量组分,后者呈前者上的包膜形式。两个组分可由肠衣层隔开,所述肠衣层用以阻止在胃中崩解且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放。此类肠溶性层或包衣可采用多种材料,此类材料包括多种多元酸和多元酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[1109] 用于吸入或吹入的组合物可包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液以及散剂。液体或固体组合物可含有如本文中所描述的适合的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,组合物通过经口或经鼻呼吸途径施用来达成局部或全身作用。在其他实施方案中,于药学上可接受的溶剂中的组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化溶液可直接从雾化装置吸入或雾化装置可连接至面罩托或间歇性正压呼吸机。可以适当方式从传递所述制剂的装置优选地经口或经鼻施用溶液、悬浮或粉末组合物。

[1110] 7.组合疗法

[1111] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物可与至少一种其他治疗活性剂组合施用。两种或大于两种药剂可共施用、共配制或分开施用。在某些实施方案中,另一治疗活性剂选自溶栓剂、组织纤溶酶原激活物、抗凝血剂、血小板凝集抑制剂、抗微生物剂(抗生素、广谱抗生素、内酰胺、抗分支杆菌剂、杀菌性抗生素、抗MRSA治疗剂)、长效β激动剂、吸入型皮质类固醇与长效β激动剂的组合、短效β激动剂、白三烯调节剂、抗IgE、甲基黄嘌呤支气管扩张剂、肥大细胞抑制剂、蛋白质酪氨酸激酶抑制剂、CRTH2/D前列腺素受体拮抗剂、肾上腺素吸入气溶胶、磷酸二酯酶抑制剂、磷酸二酯酶-3抑制剂与磷酸二酯酶-4抑制剂的组合、长效吸入型抗胆碱能药、蕈毒碱拮抗剂、长效蕈毒碱拮抗剂、低剂量类固醇、吸入型皮质类固醇、口服皮质类固醇、局部用皮质类固醇、抗胸腺细胞球蛋白、沙立度胺(thalidomide)、苯丁酸氮芥、钙通道阻断剂、局部用润肤剂、ACE抑制剂、血清素再吸收抑制剂、内皮素-1受体抑制剂、抗纤维化剂、质子-泵抑制剂、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白增效剂、粘液溶解剂、胰腺酶、支气管扩张剂、眼玻璃体内注射剂、抗血管内皮生长因子抑制剂、睫神经营养生长因子剂、三价(IIV3)灭活流感疫苗、四价(IIV4)灭活流感疫苗、三价重组流感疫苗、四价减毒活流感疫苗、抗病毒剂、灭活流感疫苗、睫神经营养生长因子、基因转移剂、局部用免疫调节剂、钙调磷酸酶抑制剂、干扰素γ、抗组织胺、单克隆抗体、多克隆抗T细胞抗体、马抗胸腺细胞γ球蛋白抗体、兔抗胸腺细胞球蛋白抗体、抗CD40拮抗剂、JAK抑制剂和抗TCR鼠类mAb。

[1112] 例示性其他治疗活性剂包括肝素、苄丙酮香豆素钠、氯吡格雷(clopidrogel)、双嘧达莫(dipyridamole)、盐酸噻氯匹啶(ticlopidine HCL)、依替巴肽(eptifibatide)、阿司匹林(aspirin)、万古霉素(vacomycin)、头孢吡肟(cefeprime)、哌拉西林(piperacillin)与他唑巴坦(tazobactam)的组合、亚胺培南(imipenem)、美罗培南(meropenem)、多尼培南(doripenem)、环丙沙星(ciprofloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、氢化可的松、维多珠单抗(vedolizumab)、阿利卡弗森(alicaforsen)、remestemcel-L、伊科奇单抗(ixekizumab)、替爪奇单抗(tildrakizumab)、塞库金单抗(secukinumab)、氯己定(chlorhexidine)、多西环素(doxycycline)、二甲胺四环素(minocycline)、氟替卡松(fluticasone)(丙酸氟替卡松(fluticasone proprionate)、糠酸氟替卡松(fluticasone furoate))、二丙酸倍氯米松

(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、曲安奈德(trimcinolone acetonide)、氟尼缩松(flunisolide)、糠酸莫米松(mometasone fuorate)、环索奈德(ciclesonide)、酒石酸阿福莫特罗(arformoterol tartrate)、富马酸福莫特罗(formoterol fumarate)、羟萘甲酸沙美特罗(salmeterol xinafoate)、沙丁胺醇(albuterol)(硫酸沙丁胺醇(albuterol sulfate))、酒石酸左旋沙丁胺醇(levalbuterol tartrate)、异丙托溴铵(ipratropium bromide)、孟鲁司特钠(montelukast sodium)、扎鲁司特(zafirlukast)、齐留通(zileuton)、奥马珠单抗(omalizumab)、茶碱、色甘酸钠(cromulyn sodium)、奈多罗米钠(nedocromil sodium)、马赛替尼(masitinib)、AMG 853、茚达特罗(indacaterol)、E004、瑞利珠单抗(reslizumab)、沙丁胺醇、噻托溴铵(tiotropium bromide)、VR506、雷布瑞奇单抗(lebrikizumab)、RPL554、阿柏西普(afibercept)、芜地溴铵(umeclidinium)、马来酸茚达特罗(indacterol maleate)、阿地溴铵(aclidinium bromide)、罗氟司特(roflumilast)、SCH527123、格隆溴铵(glycoprronium bromide)、奥达特罗(olodaterol)、糠酸氟替卡松与威兰特罗威兰特罗(vilanterol)的组合、丙酸氟替卡松与沙美特罗的组合、糠酸氟替卡松与丙酸氟替卡松的组合、丙酸氟替卡松与富马酸厄福莫特罗二水合物(eformoterol fumarate dihydrate)的组合、福莫特罗与布地奈德的组合、二丙酸倍氯米松与福莫特罗的组合、糠酸莫米松与富马酸福莫特罗二水合物的组合、芜地溴铵与威兰特罗的组合、异丙托溴铵与硫酸沙丁胺醇的组合、格隆溴铵与马来酸茚达特罗的组合、格隆溴铵与富马酸福莫特罗的组合、阿地溴铵与福莫特罗的组合、异烟肼、乙胺丁醇(ehambutol)、利福平(rifampin)、吡嗪酰胺、利福布汀(rifabutin)、利福喷丁(rifapentine)、卷曲霉素(capreomycin)、左氧氟沙星、莫西沙星(moxifloxicin)、氧氟沙星、乙硫异烟胺(ehionamide)、环丝氨酸(cycloserine)、卡那霉素(kanamycin)、链霉素(streptomycin)、紫霉素(viomycin)、富马酸贝达喹啉(bedaquiline fumarate)、PNU-100480、地依麦迪(delamanid)、伊马替尼(imatinib)、ARG201、托珠单抗(tocilizumab)、莫罗莫那-CD3(muromonab-CD3)、巴利昔单抗(basiliximab)、达利珠单抗(daclizumab)、利妥昔单抗(rituximab)、泼尼松龙(prednisolone)、抗胸腺细胞球蛋白、FK506(他克莫司(tacrolimus))、氨甲喋呤(methotrexate)、环孢菌素(cyclosporine)、西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、霉酚酸钠(mycophenolate sodium)、霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)、环磷酰胺、硫唑嘌呤、沙立度胺、苯丁酸氮芥、硝苯地平(nifedipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝化甘油、赖诺普利(lisinopril)、地尔硫䓬(diltaizem)、氟西汀(fluoxetine)、波生坦(bosentan)、依前列醇(epoprostenol)、秋水仙碱(colchicine)、对氨基苯甲酸、二甲亚砜、D-青霉胺、干扰素α、干扰素γ(INF-g))、奥美拉唑(omeprazole)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、兰索拉唑(lansoprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)、雷贝拉唑(rabeprazole)、伊马替尼、贝利单抗(belimumab)、ARG201、托珠单抗、依伐卡托(ivacftor)、α链道酶、胰脂肪酶、妥布霉素(tobramycin)、氨曲南(aztreonam)、粘菌素甲磺酸钠、头孢羟氨苄单水合物(cefadroxil monohydrate)、头孢唑林(cefazolin)、头孢氨苄(cephalexin)、头孢唑林、莫西沙星、左氧氟沙星、吉米沙星(gemifloxacin)、阿奇霉素(azithromycin)、庆大霉素(gentamicin)、头孢他啶(ceftazidime)、三甲氧苄二氨嘧啶与磺胺甲基异噁唑的组合、氯霉素(chloramphenicol)、依伐卡托与鲁玛卡托(lumacaftor)的组合、阿塔鲁伦(ataluren)、NT-

501-CNTF、编码肌球蛋白VIIA的基因转移剂(MYO7A)、兰比珠单抗(ranibizumab)、派加替尼钠(pegaptanib sodium)、NT501、人源化斯芬革单抗(sphingomab)、贝伐单抗(bevacizumab)、奥司他韦(oseltamivir)、扎那米韦(zanamivir)、金刚烷乙胺、金刚烷胺、萘夫西林(nafcillin)、磺胺甲异噁唑(sulfamethoxazolem)、三甲氧苄二氨嘧啶、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、乙酰基磺胺异噁唑、万古霉素、莫罗莫那-CD3、ASKP-1240、ASP015K、TOL101、吡美莫司(pimecrolimus)、氢化可的松(hydrocortizone)、倍他米松(betamethasone)、氟氢缩松(flurandrenolide)、曲安西龙(triamcinolone)、醋酸氟轻松(fluocinonide)、氯倍他索(clobetasol)、氢化可的松、甲泼尼松龙(methylprednisolone)、泼尼松龙、重组合成I型干扰素、干扰素α-2a、干扰素α-2b、羟嗪、苯海拉明(diphenhydramine)、氟氯西林(flucloxacillin)、双氯西林(dicloxacillin)和红霉素(erythromycin)。

[1113] 本文所描述的化合物可与用于任一以上适应症的其他消炎剂组合施用,包括口服或局部用皮质类固醇、抗TNF剂、5-氨基水杨酸和美沙拉嗪(mesalamine)制剂、羟基氯喹、巯基嘌呤、氨甲喋呤、环磷酰胺、环孢菌素、钙调磷酸酶抑制剂、霉酚酸、mTOR抑制剂、JAK抑制剂、Syk抑制剂、消炎生物剂,包括抗IL6生物制剂、抗-IL1剂、抗-IL1 7生物制剂、抗-CD22、抗整合素剂、抗-IFNa、抗-CD20或CD4生物制剂以及T细胞或B细胞受体或介白素的其他细胞因子抑制剂或生物制剂。

[1114] 在ALS治疗中,本文所描述的化合物可与利鲁唑(riluzole)组合施用。

[1115] 在帕金森氏病治疗中,本文所描述的化合物可与左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbodopa)或其组合、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼洛(ropinirole)、罗替戈汀(rotigotine)、司来吉兰(selegiline)、雷沙吉兰(rasagiline)、恩他卡朋(entacapone)、托卡朋(tolcapone)、苯扎托品(benztropine)、三己芬迪(trihexyphenidyl)或金刚烷胺组合施用。

[1116] 在阿兹海默氏病治疗中,本文所描述的化合物可与多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、美金刚(memantine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、抗Aβ(淀粉样蛋白β)治疗剂(包括阿度奴单抗(aducanumab)、克雷内珠单抗(crenezumab)、索拉珠单抗(solanezumab)和盖坦德单抗(gantenerumab))、BACE1的小分子抑制剂(包括维鲁斯特(verubecestat)、AZD3293(LY3314814)、爱伦斯特(elenbecestat)(E2609)、LY2886721、PF-05297909、JNJ-54861911、TAK-070、VTP-37948、HPP854、CTS-21166)或抗tau治疗剂(诸如LMTM(无色亚甲蓝-双(氢甲磺酸盐)))组合施用。

[1117] 在类风湿性关节炎治疗中,本文所描述的化合物可与布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、泼尼松(prednisone)、氨甲喋呤、来氟米特(leflunomide)、羟氯奎(hydroxychloroquine)、柳氮磺胺吡啶、阿巴西普(abatacept)、阿达木单抗(adalimumab)、阿那白滞素(anakinra)、赛妥珠单抗(certolizumab)、依那西普(etanercept)、戈利木单抗(golimumab)、英利昔单抗(infliximab)、利妥昔单抗、托珠单抗或托法替尼(tofacitinib)组合施用。

[1118] 在CVA治疗中,本文所描述的化合物可与溶栓剂(诸如组织纤溶酶原激活物(TPA®)、Activase®、Lanoteplase®、Reteplase®、

Staphylokinase®、Streptokinase®、Tenecteplase®、Urokinase®)、抗凝血剂(诸如肝素、苄丙酮香豆素钠、氯吡格雷(Plavix®))和血小板凝集抑制剂(诸如双嘧达莫(Persantine®)、盐酸噻氯匹啶(Ticlid®)、依替巴肽(Integrillin®)和/或阿司匹林)组合施用。

[1119] 在SIRS治疗中,本文所描述的化合物可与广谱抗生素(诸如万古霉素)或其他抗MRSA治疗剂(头孢吡肟(Maxipime®)、哌拉西林/他唑巴坦(Zosyn®)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、多尼培南)、喹诺酮(环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、莫西沙星等)和低剂量类固醇(诸如氢化可的松)组合施用。

[1120] 在炎性肠病(具体地,克罗恩氏病和/或溃疡性结肠炎)治疗中,本文所述的任何式的化合物可与维多珠单抗(Entyvio®)、阿利卡弗森或remestemcel-L(Prochymal®)组合施用。特定来说,在炎性肠病(具体地,克罗恩氏病和/或溃疡性结肠炎)治疗中,本文所描述的化合物可与阿利卡弗森或remestemcel-L(Prochymal®)组合施用。在银屑病治疗中,本文所描述的化合物可与伊科奇单抗、替爪奇单抗(MK-3222)或塞库金单抗(AIN457)组合施用。

[1121] 特定来说,在银屑病治疗中,本文所描述的化合物可与伊科奇单抗或替爪奇单抗(MK-3222)组合施用。在牙周炎治疗中,本文所述的任何式的化合物可与抗微生物剂(诸如氯己定(Peridex®、PerioChip®、PerioGard®等))或抗生素(诸如多西环素(Vibrox®、Periostat®、Monodox®、Oracea®、Doryx®等)或二甲胺四环素(Dynacin®、Minocin®、Arestin®、Dynacin®等)组合施用。

[1122] 在哮喘治疗中,本文所述的任何式的化合物可与吸入型皮质类固醇((ICS),诸如丙酸氟替卡松(Flovent®)、二丙酸倍氯米松(QVAR®)、布地奈德(Pulmicort)、曲安奈德(Azmacort®)、氟尼缩松(Aerobid®)、糠酸莫米松(Asmanex® Twisthaler®)或环索奈德(Alvesco®))、长效β激动剂((LABA),诸如富马酸福莫特罗(Foradil®)、羟萘甲酸沙美特罗(Serevent®))、ICS与LABA的组合(诸如糠酸氟替卡松和威兰特罗(Breo Ellipta®)、福莫特罗/布地奈德吸入剂(Symbicort®)、二丙酸倍氯米松/福莫特罗(Inuvair®)和丙酸氟替卡松/沙美特罗(Advair®))、短效β激动剂((SABA),诸如硫酸沙丁胺醇(ProAir®、Proventil HFA®、Ventolin HFA®、AccuNeb®吸入溶液)、酒石酸左旋沙丁胺醇(Xopenex® HFA)、异丙托溴铵/沙丁胺醇(Combivent® Respimat®)、异丙托溴铵(Atrovent® HFA)、白三烯调节剂(诸如孟鲁司特钠(Singulair®)、扎鲁司特(Accolate®)或齐留通(Zyflo®)和抗-IgE(诸如奥马珠单抗(Xolair®))、甲基黄嘌呤支气管扩张剂(诸如茶碱(Accurbron®、
Aerolate®、Aquaphyllin®、Asbron®、Bronkodyl®、Duraphyl®、
Elixicon®、Elixomin®、Elixophyllin®、Labid®、Lanophyllin®、Quibron-

T®、Slo-Bid®、Slo-Phyllin®、Somophyllin®、Sustaire®、Synophylate®、T-Phyll®、Theo-24®、Theo-Dur®、Theobid®、Theochron®、Theoclear®、Theolair®、Theolixir®、Theophyl®、Theovent®、Uni-dur®、Uniphyl®)、肥大细胞抑制剂(诸如色甘酸钠(Nasalcrom®)和奈多罗米钠(Tilade®))、长效蕈毒碱拮抗剂((LAMA),诸如糠酸莫米松/富马酸福莫特罗二水合物(Dulera®))组合施用。

[1123] 可适用于治疗哮喘的组合疗法的其他药剂包括蛋白质酪氨酸激酶抑制剂(马赛替尼)、CRTH2/D-前列腺素类受体拮抗剂(AMG 853)、茚达特罗(Arcapta® Neohaler®)、肾上腺素吸入气溶胶(E004)、糠酸氟替卡松/丙酸氟替卡松、威兰特罗吸入剂/糠酸氟替卡松散剂(Relovair™)、丙酸氟替卡松/富马酸厄福莫特罗二水合物(Flutiform®)、瑞利珠单抗、沙丁胺醇干粉吸入剂、噻托溴铵(Spiriva®HandiHaler®)、福莫特罗/布地奈德(Symbicort®SMART®)、糠酸氟替卡松(Veramyst®)、Vectura的VR506、雷布瑞奇单抗(RG3637)、磷酸二酯酶(PDE)-3与(PDE)-4抑制剂的组合(RPL554)。

[1124] 在COPD治疗中,本文所述的任何式的化合物可与LABA(诸如羟萘甲酸沙美特罗(Serevent)、芜地溴铵/威兰特罗(Anuro Ellipta®)、芜地溴铵(Incruse Ellipta®)、酒石酸阿福莫特罗(Brovana®)、富马酸福莫特罗吸入散剂(Foradil®)、马来酸茚达特罗(Arcapta® Neohaler®)或丙酸氟替卡松/富马酸厄福莫特罗脱水物(Flutiform®))、长效吸入型抗胆碱能药(或蕈毒碱拮抗剂,诸如噻托溴铵(Spiriva®)和阿地溴铵(Tudorza® Pressair®)、磷酸二酯酶(PDE-r)抑制剂(诸如罗氟司特、Daliresp®)、组合ICS/LABA(诸如糠酸氟替卡松和威兰特罗(Breo Ellipta®)、丙酸氟替卡松/沙美特罗(Advair®)、布地奈德/福莫特罗(Symbicort®)、莫米松/福莫特罗(Dulera®)、异丙托溴铵/硫酸沙丁胺醇(Duoneb®、Atrovent®)、沙丁胺醇/异丙托铵(Combivent Respimat®))、SABA(诸如异丙托溴铵(Atrovent®)和硫酸沙丁胺醇(ProAir®、Proventil®))和ICS(诸如布地奈德(Pulmicort®)和丙酸氟替卡松(Flovent®)、二丙酸倍氯米松(QVAR®)。

[1125] 可适用于COPD治疗的组合疗法中的其他药剂包括SCH527123(CXCR2拮抗剂)、格隆溴铵((NVA237)Seebri® Breezhaler®)、格隆溴铵和马来酸茚达特罗((QVA149)Ultibro® Breezhaler®)、格隆溴铵和富马酸福莫特罗(PT003)、马来酸茚达特罗(QVA149)、奥达特罗(Striverdi® Respimat®)、噻托铵(Spiriva®)/奥达特罗(Striverdi® Respimat®)和阿地溴铵/福莫特罗吸入剂。

[1126] 在分支杆菌感染(肺结核)治疗中,本文所述的任何式的化合物可与抗分支杆菌剂(诸如异烟肼(INH)、乙胺丁醇(Myambutol®)、利福平(Rifadin®)和吡嗪酰胺(PZA))、杀菌性抗生素(诸如利福布汀(Mycobutin®)或利福喷丁(Priftin®))、氨基糖苷(卷曲霉素)、

氟喹诺酮(fluorquinolone)(左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星)、硫酰胺(乙硫异烟胺)、环孢菌素(Sandimmune®)、对氨基水杨酸(Paser®)、环丝氨酸(Seromycin®)、卡那霉素(Kantrex®)、链霉素、紫霉素、卷曲霉素(Capastat®))、富马酸贝达喹啉(Sirturo®)、噁唑烷酮(Sutezolid®)或地依麦迪(OPC-67683)组合施用。

[1127] 特定来说,在分支杆菌感染(肺结核)治疗中,本文所描述的化合物可与抗分支杆菌剂(诸如异烟肼(INH)、乙胺丁醇(Myambutol®)、利福平(Rifadin®)和吡嗪酰胺(PZA))、杀菌性抗生素(诸如利福布汀(Mycobutin®)或利福喷丁(Priftin®))、氨基糖苷(Capreomycin®)、氟喹诺酮(左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星)、硫酰胺(乙硫异烟胺)、环丝氨酸(Seromycin®)、卡那霉素(Kantrex®)、链霉素、紫霉素、卷曲霉素(Capastat®))、富马酸贝达喹啉(Sirturo®)、噁唑烷酮(Sutezolid®)或地依麦迪(OPC-67683)组合施用。

[1128] 在系统性硬皮病治疗中,本文所述的任何式的化合物可与口服皮质类固醇(诸如泼尼松龙(Delatsone®、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flo-Pred)、免疫抑制剂(诸如氨甲喋呤(Rhuematrex®、Trexall®)、环孢菌素(Sandimmune®)、抗胸腺细胞球蛋白(Atgam®)、霉酚酸吗啉乙酯(CellCept®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、FK506(他克莫司)、沙立度胺(Thalomid®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、硫唑嘌呤(Imuran®、Azasan®))、钙通道阻断剂(诸如硝苯地平(Procardia®、Adalat®)或尼卡地平(Cardene®)、局部用润肤剂(硝化甘油软膏)、ACE抑制剂(诸如赖诺普利(Zestril®、Prinivil®)、地尔硫䓬(Cardizem®、CardizemSR®、CardizemCD®、Cardia®、Dilacor®、Tiazac®))、血清素再吸收抑制剂(诸如氟西汀(Prozac®))、内皮素-1受体抑制剂(诸如波生坦(Tracleer®)或依前列醇(Flolan®、Veletri®、Prostacyclin®))抗纤维化剂(诸如秋水仙碱(Colcrys®)、对氨基苯甲酸(PABA)、二甲亚砜(KMSO)和D-青霉胺(Cuprimine®、Depen®)、干扰素α和干扰素γ(INF-g))、质子泵抑制剂(诸如奥美拉唑(Prilosec®)、甲氧氯普胺(Reglan®)、兰索拉唑(Prevacid®)、埃索美拉唑(Nexium®)、泮托拉唑(Protonix®)、雷贝拉唑(Aciphex®))或伊马替尼(Gleevec®)、ARG201(arGentis Pharmaceutical)、贝利单抗(Benlysta®)、托珠单抗(Actema®)组合施用。

[1129] 特定来说,在系统性硬皮病治疗中,本文所述的任何式的化合物可与口服皮质类固醇(诸如泼尼松龙(Delatsone®、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flo-Pred)、抗胸腺细胞球蛋白(Atgam®)、FK506(他克莫司)、沙立度胺(Thalomid®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、钙通道阻断剂(诸如硝苯地平(Procardia®、Adalat®)或尼卡地平(Cardene®)、局部用润肤剂(硝化甘油软膏)、ACE抑制剂(诸如赖诺普利(Zestril®、

Prinivil®)、地尔硫䓬(Cardizem®、Cardizem SR®、Cardizem CD®、Cardia®、Dilacor®、Tiazac®))、血清素再吸收抑制剂(诸如氟西汀(Prozac®))、内皮素-1受体抑制剂(诸如波生坦(Tracleer®)或依前列醇(Flolan®、Veletri®、Prostacyclin®))、抗纤维化剂(诸如秋水仙碱(Colcrys®)、对氨基苯甲酸(PABA)、二甲亚砜(KMSO)和D-青霉胺(Cuprimine®、Depen®)、干扰素α和干扰素γ(INF-g))、质子泵抑制剂(诸如奥美拉唑(Prilosec®)、甲氧氯普胺(Reglan®)、兰索拉唑(Prevacid®)、埃索美拉唑(Nexium®)、泮托拉唑(Protonix®)、雷贝拉唑(Aciphex®))或伊马替尼(Gleevec®)、ARG201(arGentis Pharmaceutical)或托珠单抗(Actema®)组合施用。

[1130] 在囊性纤维化治疗中,如本文所述的化合物可与囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)增效剂(依伐卡托(Kalydeco®))粘液溶解剂(诸如α链道酶(Pulmozyme®))、胰腺酶(诸如胰脂肪酶(Creon®、Pancreaze®、Ultresa®、Zenpep®))、支气管扩张剂(诸如沙丁胺醇(AccuNeb®、ProAir®、Proventil HFA®、VoSpire ER®、Ventolin HFA®))、抗生素(包括吸入用抗生素、口服抗生素或肠胃外用抗生素,诸如妥布霉素吸入溶液(TOBI®、Bethkis®、TOBI Podhaler®)、吸入用氨曲南(Azactam®、Cayston®)、粘菌素甲磺酸钠(Coly-Mycin®)、头胞菌素(头孢羟氨苄单水合物(Duricef®)、头孢唑林(Kefzol®)、头孢氨苄(Keflex®)、头孢唑林(Ancef®等)、氟喹诺酮(莫西沙星、左氧氟沙星、吉米沙星等)、阿奇霉素(Zithromax®)、庆大霉素(Garamycin®)、哌拉西林/他唑巴坦(Zosyn®)、头孢氨苄(Keflex)、头孢他啶(Fortaz、Tazicef)、环丙沙星(Cipro XR、Proquin XR)、三甲氧苄二氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑(Bactrim DS、Septra DS)、氯霉素))或依伐卡托(Kalydeco®)/鲁玛卡托(VX-809)、阿塔鲁伦(Translarna®)或作为标准疗法的附加的噻托溴铵(Spiriva® Handihaler®)组合施用。

[1131] 在色素性视网膜炎治疗中,如本文所述的化合物可与睫状神经营养生长因子(NT-501-CNTF)或基因转移剂UshStat®组合施用。

[1132] 在黄斑变性治疗中,本文所述的任何式的化合物可与眼玻璃体内注射剂(阿柏西普(Eylea®))或抗血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂(诸如兰比珠单抗(Lucentis®)或派加替尼钠(Macugen®))、睫状神经营养生长因子剂(NT501)、iSONEP®或贝伐单抗(Avastin®)组合施用。

[1133] 在流感治疗中,如本文所述的化合物可与三价(IIV3)灭活流感疫苗(诸如Afluria®、Fluarix®、Flucelvax®、FluLaval®、Fluvirin®、Fluzone®)、四价

(IIV4)灭活流感疫苗(诸如四价Fluarix®、四价Flulaval®、四价Fluzone®)、三价重组流感疫苗(诸如FluBlok®)、四价减毒活流感疫苗(诸如四价FluMist®)、抗病毒剂(诸如奥司他韦(Tamiflu®)、扎那米韦(Relenza®)、金刚烷乙胺(Flumadine®)或金刚烷胺(Symmetrel®))、或Fluad®、Fludase、FluNhance®、Preflucel或VaxiGrip®组合施用。

[1134] 在葡萄球菌感染治疗中,本文所述的任何式的化合物可与抗生素(诸如a-内酰胺头孢菌素(Duricef®、Kefzol®、Ancef®、Biocef®等)、萘夫西林(Unipen®)、磺酰胺(磺胺甲基异噁唑和三甲氧苄二氨嘧啶(Bacrim®、Septra®)、柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)、乙酰基磺胺异噁唑(Gantrisin®)等)或万古霉素(Vancocin®))组合施用。

[1135] 在移植排斥反应治疗中,本文所述的任何式的化合物可与高剂量皮质类固醇(诸如泼尼松(Deltasone®)、甲泼尼松龙(SoluMedrol®)等)、钙调磷酸酶抑制剂(诸如环孢菌素(Sandimmune®、Neoral®、Gengraf®)、他克莫司(Prograf®、Astragraf XL®))、mTor抑制剂(诸如西罗莫司(Rapamune®)或依维莫司(Afinitor®))、抗增殖剂(诸如硫唑嘌呤(Imuran®、Azasan®)、霉酚酸吗啉乙酯(CellCept®)或霉酚酸钠(Myfortic®))、单克隆抗体(诸如莫罗莫那-CD3(Orthoclone OKT3®))、白细胞介素-2受体拮抗剂((Basiliximab®、Simulect®)、达利珠单抗(Zenapax®)或利妥昔单抗(Rituxan®))、多克隆抗T细胞抗体(诸如马抗胸腺细胞γ球蛋白(Atgam®)或兔抗胸腺细胞球蛋白(Thymoglobulin®))、抗-CD40拮抗剂(ASKP-1240)、JAK抑制剂(ASP015K)或抗TCR鼠类mAb(TOL101)组合施用。

[1136] 特定来说,在移植排斥反应治疗中,本文所述的任何式的化合物可与单克隆抗体(诸如莫罗莫那-CD3(Orthoclone OKT3®))、多克隆抗T细胞抗体(诸如马抗胸腺细胞γ球蛋白(Atgam®)或兔抗胸腺细胞球蛋白(Thymoglobulin®))、抗CD40拮抗剂(ASKP-1240)、JAK抑制剂(ASP015K)或抗TCR鼠类mAb(TOL101)组合施用。

[1137] 在异位性皮炎治疗中,本文所述的任何式的化合物可与局部用免疫调节剂或钙调磷酸酶抑制剂(诸如吡美莫司(Elidel®)或他克莫司软膏(Protopic®))、局部用皮质类固醇(诸如氢化可的松(Synacort®、Westcort®)、倍他米松(Diprolene®)、氟氢缩松(Cordan®)、氟替卡松(Cutivate®)、曲安西龙(Kenalog®)、醋酸氟轻松(Lidex®)和氯倍他索(Temovate®))、口服皮质类固醇(诸如氢化可的松(Cortef®)、甲泼尼松龙(Medrol®)或泼尼松龙(Pediapred®、Prelone®)、免疫抑制剂(诸如环孢菌素(Neoral®)或干扰素γ(Alferon N®、Infergen®、Intron A、Roferon- A®))、抗组织胺(用于发痒,诸如Atarax®、Vistaril®、Benadryl®)、抗生素(诸如青霉素衍生物氟氯西

林(Floxapen®)或双氯西林(Dynapen®)、红霉素(Eryc®、T-Stat®、Erythra-Derm®等))、非类固醇免疫抑制剂(诸如硫唑嘌呤(Imuran®、Azasan®)、氨甲喋呤(Rhuematrex®、Trexall®)、环孢菌素(Sandimmune®)或霉酚酸吗啉乙酯(CellCept®))组合施用。

[1138] 特定来说,在异位性皮炎治疗中,本文所述的任何式的化合物可与局部用免疫调节剂或钙调磷酸酶抑制剂(诸如吡美莫司(Elidel®)或他克莫司软膏(Protopic®))、局部用皮质类固醇(诸如氢化可的松(Synacort®、Westcort®)、倍他米松(Diprolene®)、氟氢缩松(Cordan®)、氟替卡松(Cutivate®)、曲安西龙(Kenalog®)、醋酸氟轻松(Lidex®)和氯倍他索(Temovate®))、口服皮质类固醇(诸如氢化可的松(Cortef®)、甲泼尼松龙(Medrol®)或泼尼松龙(Pediapred®、Prelone®)、干扰素γ(Alferon N®、Infergen®、Intron A、Roferon A®))、抗组织胺(用于发痒,诸如Atarax®、Vistaril®、Benadryl®)或抗生素(诸如青霉素衍生物氟氯西林(Floxapen®)或双氯西林(Dynapen®)、红霉素(Eryc®、T-Stat®、Erythra-Derm®等))组合施用。

[1139] 在烧伤,例如烧伤或烧伤休克治疗中,本文所述的任何式的化合物可单独或与抗微生物剂,通常局部用抗生素(乙酸磺胺米隆乳膏、磺胺嘧啶银乳膏)和/或镇痛药(类阿片镇痛剂,例如吗啡、羟考酮)组合施用。可适用于烧伤治疗的其他治疗剂包括类视色素和吡非尼酮(pirfenidone)。

[1140] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自溶栓剂剂、组织纤溶酶原激活物、抗凝血剂和血小板凝集抑制剂。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自肝素、苄丙酮香豆素钠、氯吡格雷、双嘧达莫、盐酸噻氯匹啶、依替巴肽和阿司匹林。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的激酶介导疾病或病症为脑血管意外。

[1141] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自广谱抗生素、抗MRSA治疗剂和低剂量类固醇。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自万古霉素、头孢吡肟、哌拉西林与他唑巴坦的组合、亚胺培南、美罗培南、多尼培南、环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星、莫西沙星和氢化可的松。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为全身性发炎反应综合征。

[1142] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂为阿利卡弗森或remestemcel-L。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

[1143] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂为伊科奇单抗或替瓜奇单抗。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的激酶介导疾病或病症为银屑病。

[1144] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂为抗微生物剂或抗生素。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自氯己定、多西环素和二甲胺四环素。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为牙周炎。

[1145] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自吸入型皮质类固醇、长效β激动

剂、吸入型皮质类固醇与长效β激动剂的组合、短效β激动剂、白三烯调节剂、抗-IgE、甲基黄嘌呤支气管扩张剂、肥大细胞抑制剂和长效蕈毒碱拮抗剂。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自丙酸氟替卡松、二丙酸倍氯米松、布地奈德、曲安奈德、氟尼缩松、糠酸莫米松或环索奈德、富马酸福莫特罗、羟萘甲酸沙美特罗、糠酸氟替卡松与威兰特罗的组合、福莫特罗与布地奈德的组合吸入剂、二丙酸倍氯米松与福莫特罗的组合、丙酸氟替卡松与沙美特罗的组合、硫酸沙丁胺醇、酒石酸左旋沙丁胺醇、异丙托溴铵与沙丁胺醇的组合、异丙托溴铵、孟鲁司特钠、扎鲁司特、齐留通、奥马珠单抗茶碱、色甘酸钠、奈多罗米钠与糠酸莫米松和富马酸福莫特罗二水合物的组合。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自蛋白质酪氨酸激酶抑制剂、CRTH2/D-前列腺素类受体拮抗剂、肾上腺素吸入气溶胶以及磷酸二酯酶-3抑制剂与磷酸二酯酶-4抑制剂的组合。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自马赛替尼、AMG 853、茚达特罗、E004、糠酸氟替卡松与丙酸氟替卡松的组合、温南特罗(vinanterol)与糠酸氟替卡松的组合、丙酸氟替卡松与富马酸厄福莫特罗二水合物的组合、瑞利珠单抗、沙丁胺醇、噻托溴铵、福莫特罗与布地奈德的组合、糠酸氟替卡松、VR506、雷布瑞奇单抗和RPL554。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的激酶介导的疾病或病症为哮喘。

[1146] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自长效β激动剂、长效吸入型抗胆碱能药或蕈毒碱拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂,吸入型皮质类固醇与长效β激动剂的组合、短效β激动剂和吸入型皮质类固醇。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自羟萘甲酸沙美特罗、芜地溴铵与威兰特罗的组合、芜地溴铵、酒石酸阿福莫特罗、富马酸福莫特罗、马来酸茚达特罗、丙酸氟替卡松与富马酸福莫特罗二水合物的组合、噻托溴铵、阿地溴铵、罗氟司特、糠酸氟替卡松与威兰特罗的组合、丙酸氟替卡松与沙美特罗的组合、布地奈德与福莫特罗的组合、莫米松与厄福莫特罗的组合、异丙托溴铵与硫酸盐沙丁胺醇的组合、沙丁胺醇与异丙托铵的组合、异丙托溴铵、硫酸沙丁胺醇、布地奈德、丙酸氟替卡松和二丙酸倍氯米松。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自SCH527123、格隆溴铵、格隆溴铵与马来酸茚达特罗的组合、格隆溴铵与富马酸福莫特罗的组合、马来酸茚达特罗、奥达特罗、噻托铵、奥达特罗以及阿地溴铵与福莫特罗的组合。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为COPD。

[1147] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂为抗分支杆菌剂或杀菌性抗生素。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自异烟肼、乙胺丁醇、利福平、吡嗪酰胺、利福布汀、利福喷丁、卷曲霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、乙硫异烟胺、环丝氨酸、卡那霉素、链霉素、紫霉素、富马酸贝达喹啉、PNU-100480和地依麦迪。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的激酶介导疾病或病症为分支杆菌感染。

[1148] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自口服皮质类固醇、抗胸腺细胞球蛋白、沙立度胺、苯丁酸氮芥、钙通道阻断剂、局部用润肤剂、ACE抑制剂、血清素再吸收抑制剂、内皮素-1受体抑制剂、抗纤维化剂、质子泵抑制剂或伊马替尼、ARG201和托珠单抗。在某些实施方案中,至少一种活性剂选自泼尼松龙、抗胸腺细胞球蛋白、FK506(他克莫司)、沙立度胺、苯丁酸氮芥、硝苯地平、尼卡地平、硝化甘油软膏、赖诺普利、地尔硫䓬、氟西汀、波生坦、依前列醇、秋水仙碱、对氨基苯甲酸、二甲亚砜、D-青霉胺、干扰素α、干扰素γ(INF-g))、奥美拉唑、甲氧氯普胺、兰索拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、伊马替尼、ARG201

和托珠单抗。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为系统性硬皮病。

[1149] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自囊性纤维化跨膜传导调节蛋白增效剂、粘液溶解剂、胰腺酶、支气管扩张剂、抗生素或依伐卡托/鲁玛卡托、阿塔鲁伦和噻托溴铵。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自依伐卡托、α链道酶、胰脂肪酶、沙丁胺醇、妥布霉素、氨曲南、粘菌素甲磺酸钠、头孢羟氨苄单水合物、头孢唑林、头孢氨苄、头孢唑林、莫西沙星、左氧氟沙星、吉米沙星、阿奇霉素、庆大霉素、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、环丙沙星、三甲氧苄二氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑、氯霉素或依伐卡托/鲁玛卡托、阿塔鲁伦和噻托溴铵。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为囊性纤维化。

[1150] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂为睫状神经营养生长因子或基因转移剂。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂为NT-501-CNTF或编码肌球蛋白VIIA的基因转移剂(MYO7A)。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为色素性视网膜炎。

[1151] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自眼玻璃体内注射剂、抗血管内皮生长因子抑制剂和睫状神经营养生长因子剂。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自阿柏西普、兰比珠单抗、派加替尼钠、NT501、人源化斯芬革单抗和贝伐单抗。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为黄斑变性。

[1152] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自三价(IIV3)灭活流感疫苗、四价(IIV4)灭活流感疫苗、三价重组流感疫苗、四价减毒活流感疫苗、抗病毒剂或灭活流感疫苗。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自奥司他韦、扎那米韦、金刚烷乙胺或金刚烷胺。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的激酶介导疾病或病症为流感。

[1153] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自β-内酰胺、萘夫西林、磺胺甲异噁唑、三甲氧苄二氨嘧啶、柳氮磺胺吡啶、乙酰基磺胺异噁唑和万古霉素。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为葡萄球菌感染。

[1154] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自单克隆抗体、多克隆抗T细胞抗体、马抗胸腺细胞γ球蛋白抗体、兔抗胸腺细胞球蛋白抗体、抗CD40拮抗剂、JAK抑制剂和抗TCR鼠类mAb。

[1155] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自莫罗单抗-CD3、ASKP-1240、ASP015K和TOL101。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为移植排斥反应。

[1156] 在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自局部用免疫调节剂或钙调磷酸酶抑制剂、局部用皮质类固醇、口服皮质类固醇、干扰素γ、抗组织胺或抗生素。在某些实施方案中,至少一种其他治疗活性剂选自吡美莫司、他克莫司、氢化可的松、倍他米松、氟氢缩松、氟替卡松、曲安西龙、醋酸氟轻松、氯倍他索、氢化可的松、甲泼尼松龙、泼尼松龙、干扰素α蛋白、重组合成I型干扰素、干扰素α-2a、干扰素α-2b、羟喹、苯海拉明、氟氯西林、双氯西林和红霉素。在某些实施方案中,用这些药剂治疗的疾病或病症为异位性皮炎。

[1157] 8.给药

[1158] 本申请的化合物用于任何特定受试者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所采用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄速率、药物组成以及进行治疗的受试者的特定疾病的严重程度。举例来说,剂量可表示为每公斤受试者体重的本文中所描述的化合物的毫克数(mg/kg)。介于约0.1mg/kg与150mg/kg

之间的剂量可为适当的。在某些实施方案中,约0.1mg/kg和100mg/kg可为适当的。在其他实施方案中,介于0.5mg/kg与60mg/kg之间的剂量可为适当的。当在体型大不相同的受试者之间调整剂量时,诸如当将药物用于儿童和成人时或当将非人类受试者诸如狗中的有效剂量转换成适用于人类受试者的剂量时所发生,根据受试者的体重标准化是特别适用的。

[1159] 日剂量也可描述为每剂或每天施用的本文中所公开的化合物的总量。本文所公开化合物的日剂量可在约1mg与4,000mg之间,在每天约2,000mg至4,000mg之间,在每天约1mg至2,000mg之间,在每天约1mg至1,000mg之间,在每天约10mg至500mg之间,在每天约20mg至500mg之间,在每天约50mg至300mg之间,在每天约75mg至200mg之间或在每天约15mg至150mg之间。

[1160] 当经口施用时,人类受试者的每日总剂量可在1mg与1,000mg之间,在每天约1,000-2,000mg之间,在每天约10-500mg之间,在每天约50-300mg之间,在每天约75-200mg之间或在每天约100-150mg之间。

[1161] 本申请的化合物或其组合物可使用上文所述的任何适合模式每天施用一次、两次、三次或四次。另外,用化合物施用或治疗可持续多天;举例来说,对于一个治疗周期,共同治疗将持续至少7天、14天或28天。治疗周期在癌症化学疗法中为熟知的,且常常与介于周期之间的约1至28天、通常约7天或约14天的休息期交替。在其他实施方案中,治疗周期也可为连续的。

[1162] 在某些实施方案中,所述方法包括向受试者施用初始日剂量为约1mg至800mg的本文中所描述的化合物并按增量增加剂量直至达成临床功效。可使用约5mg、10mg、25mg、50mg或100mg的增量来增加剂量。剂量可每天、每隔一天、每周两次或每周一次地增加。

[1163] 9.化合物的合成

[1164] 所述化合物可使用本文中所公开的方法和鉴于本文中的公开内容和本领域中熟知的方法将显而易见的其常规修改来制备。除本文中的教示内容之外,还可使用常规且熟知的合成方法。本文中所述的典型化合物的合成可如以下实施例中所述来实现。如果可行,则试剂可商购,例如购自Sigma Aldrich或其他化学品供应商。

[1165] 本发明化合物可使用本文中所公开的方法和鉴于本文中的公开内容和本领域中熟知的方法将显而易见的其常规修改来制备。除本文中的教示内容之外,还可使用常规且熟知的合成方法。可如以下实施例中所述实现本文所描述的典型化合物,例如具有由一个或多个本文所公开的式或化合物所描述的结构的化合物的合成。如果可行,则试剂可商购,例如购自Sigma Aldrich或其他化学品供应商。

[1166] 本发明的化合物可使用例如以下通用方法和程序来由可容易获得的起始物质制备。应了解,当给定典型或优选工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比率、溶剂、压力等)时,除非另外陈述,否则还可使用其他工艺条件。最优反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规最优化程序确定。

[1167] 此外,如本领域技术人员将显而易知,常规保护基可能是必要的,以防止某些官能基经历不希望的反应。用于各种官能基的适合保护基以及用于保护特定官能基和使特定官能基脱除保护基的适合条件在本领域中是众所周知的。举例来说,许多保护基描述于Wuts,P.G.M.、Greene,T.W.和Greene,T.W.(2006).Greene's protective groups in organic synthesis.Hoboken,N.J.,Wiley-Interscience,以及其中所引用的参考文献中。

[1168] 此外,本公开的化合物可含有一个或多个手性中心。因此,必要时,此类化合物可制备或分离为纯立体异构体,即制备或分离为个别对映异构体或非对映异构体,或制备或分离为立体异构体富集混合物。除非另外指示,否则所有此类立体异构体(和富集混合物)均包括于本公开的范围内。纯立体异构体(或富集混合物)可使用(例如)本领域中所熟知的光学活性起始物质或立体选择性试剂来制备。或者,此类化合物的外消旋混合物可使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂及诸如此类来分离。

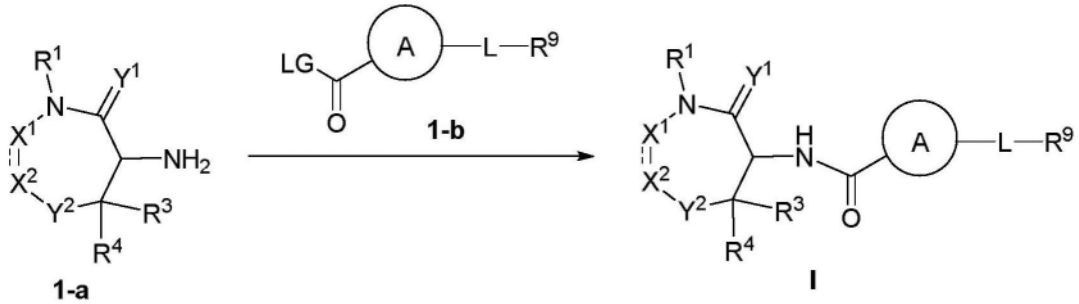
[1169] 以下反应的起始物质为通常已知的化合物或可通过已知程序或其明显修改来制备。举例来说,许多起始物质可获自商业供应商,诸如Aldrich Chemical Co.(Milwaukee,Wisconsin,USA)、Bachem(Torrance,California,USA)、Emka-Chemce或Sigma(St.Louis,Missouri,USA)。其他可通过描述于标准参考文本中的程序或其明显修改来制备,标准参考文本诸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-15卷(John Wiley,and Sons,1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989)organic Reactions,第1-40卷(John Wiley,and Sons,1991)、March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley,and Sons,第5版,2001)和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

[1170] 术语"溶剂"、"惰性有机溶剂"或"惰性溶剂"是指在与其一起描述的反应条件下为惰性的溶剂(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃("THF")、二甲基甲酰胺("DMF")、氯仿、二氯甲烷(methylene chloride/dichloromethane)、乙醚、甲醇、吡啶及诸如此类)。除非相反地说明,否则本公开的反应中所使用的溶剂为惰性有机溶剂,且反应在惰性气体、优选氮气下进行。

[1171] 术语"足量(q.s.)"意谓添加足以达成所述功能,例如使溶液达到所要体积(即100%)的数量。

[1172] 流程1显示式I化合物的合成,其中LG为离去基且X^1、X^2、Y^1、Y^2、A、L、R^2、R^3、R^4和R^9如本文中所定义。

[1173] 流程1

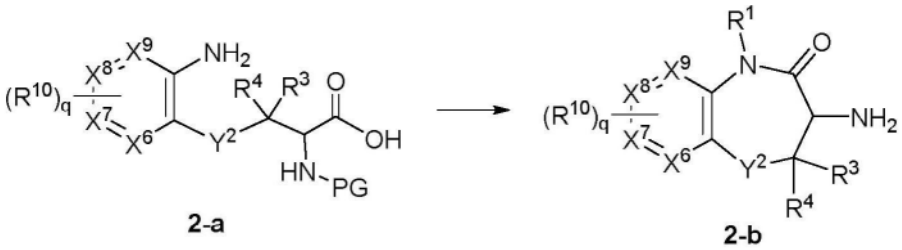
[1174] 

[1175] 如流程1中所描绘,式I化合物可通过使经适合取代的1-a与化合物1-b在标准酰胺键形成反应条件下接触来制备。如通常在肽偶合反应中,可使用活化剂促进反应。适合的偶合剂(或活化剂)为本领域中已知的且包括例如碳化二亚胺(例如N,N'-二环已基碳化二亚胺(DCC)、N,N'-二环戊基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳化二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)、N-叔丁基-N-甲基碳化二亚胺(BMC)、N-叔丁基-N-乙基碳化二亚胺(BEC)、1,3-双(2,2-二甲基-1,3-二氧环戊-4-基甲基)碳化二亚胺(BDDC)等)、酸酐

(例如对称、混合或环状酸酐)、活化酯(例如苯基活化酯衍生物、对异羟肟酸活化酯、六氟丙酮(HFA)等)、酰基唑(使用CDI的酰基咪唑、酰基苯并三唑等)、酰基叠氮化合物、酰卤、鏻盐(HOBt、PyBOP、HOAt等)、铵/脲鎓盐(例如四甲基铵盐、双吡咯烷铵盐、双哌啶铵盐、咪唑鎓脲鎓盐、嘧啶鎓脲鎓盐、衍生自N,N,N'-三甲基-N'-苯基脲的脲鎓盐、基于吗啉代的铵/脲鎓偶合试剂、锑酸化物脲鎓盐等)、有机磷试剂(例如次磷酸和磷酸衍生物)、有机硫试剂(例如磺酸衍生物)、三嗪偶合试剂(例如2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4甲基吗啉鎓氯化物、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4甲基吗啉鎓四氟硼酸盐等)、吡啶鎓偶合试剂(例如向山试剂(Mukaiyama's reagent)、吡啶鎓四氟硼酸盐偶合试剂等)、负载聚合物的试剂(例如聚合物结合的碳化二亚胺、聚合物结合的TBTU、聚合物结合的2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪、聚合物结合的HOBt、聚合物结合的HOSu、聚合物结合的IIDQ、聚合物结合的EEDQ等)及诸如此类(参见例如El-Faham等人Chem.Rev.,2011,111(11):6557-6602;Han等人Tetrahedron,2004,60:2447-2467)。用于流程1的式1-a和1-b化合物可如本文提供的流程和实施例中所述或由本领域中已知的常规合成方法使用适当起始物质获得。

[1176] 流程2显示含有6,7-稠环且其中Y^1为O的化合物的例示性合成。在流程2中,PG为保护基(例如BOC)且X^6、X^7、X^8、X^9、Y^2、q、R^1、R^3、R^4和R^{10}如本文中所定义。

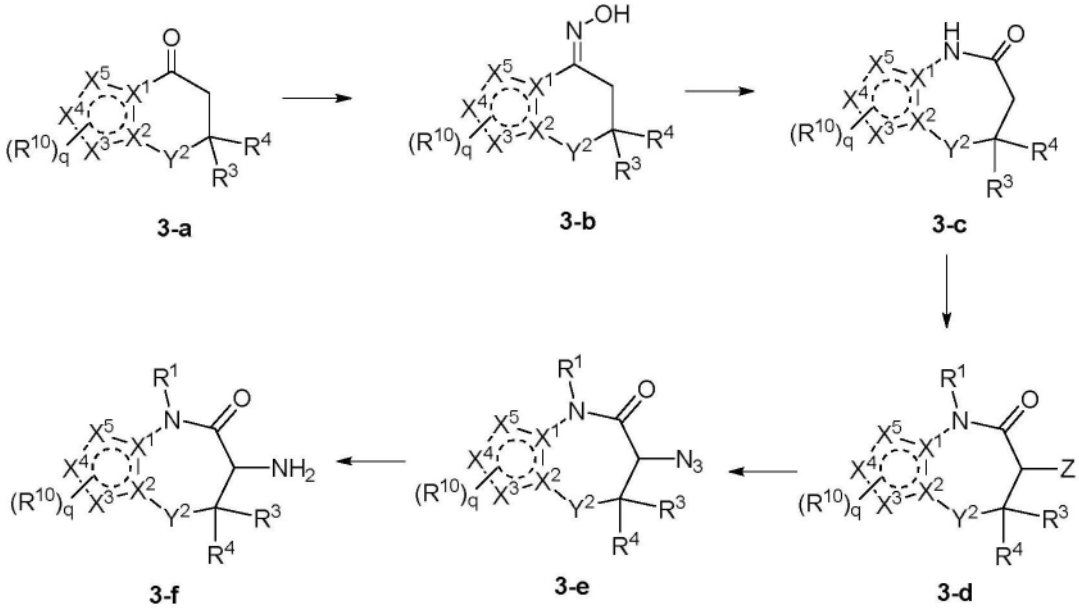
[1177] 流程2

[1178] 

[1179] 在流程2中,可使经适当取代的2-a在标准酰胺键形成反应条件(例如如上文所述)下环化。式2-a化合物可获自商业来源,或如本文提供的实施例中所描述或由本领域中已知的常规合成方法使用适当起始物质制备。另外,Y^2、R^1、R^3、R^4和R^{10}处的所需官能基可通过采用本领域中已知的常规合成方法(例如卤化、还原、氧化、烯化、烷基化等)在环化之前或之后引入。

[1180] 流程3显示含有5,7-稠环且其中Y^1为O的化合物的例示性合成。在流程3中,Z为卤基且X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、Y^2、q、R^1、R^3、R^4和R^{10}如本文中所定义。

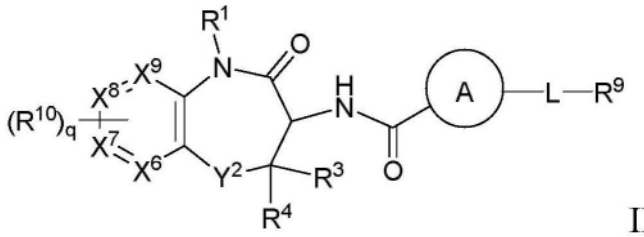
[1181] 流程3



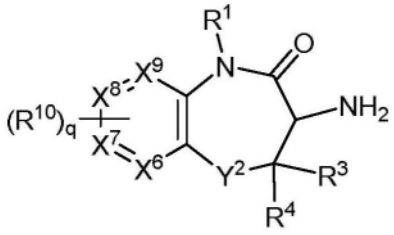
[1182]

[1183] 在流程3中,可使经适当取代的3-a与羟胺盐酸盐在足以提供3-b反应条件下接触。可通过使肟3-b与五氧化磷接触进行3-b的扩环以得到内酰胺3-c。或者,可通过使3-a与叠氮化钠在硫酸存在下接触以提供内酰胺3-c。使用适合的试剂(例如NBS、三甲基碘硅烷等)对3-c进行α-卤化并任选地用式R^1-LG化合物(其中LG为适合的离去基(例如卤基))对氮杂环庚酮的氮进行N-烷基化以提供3-d。使3-d与叠氮化钠接触来产生3-e。使3-e中的叠氮化物还原(例如氢化、三苯基膦等)而提供3-f。式3-a化合物可获自商业来源,或如本文提供的实施例中所描述或由本领域中已知的常规合成方法使用适当起始物质制备。另外,替代官能基可通过采用本领域中已知的常规合成方法(例如卤化、还原、氧化、烯化、烷基化等)在流程3中所示步骤之前、期间或之后的任何时刻引入。

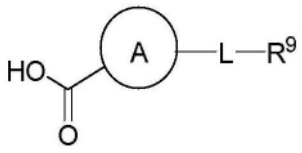
[1184] 本发明还提供一种制备式II化合物:

[1185] 
II

[1186] 或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的方法,其包括使式XVI化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物:

[1187] 
XVI

[1188] 和使式XVI化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物与式XVII化合物:

[1189] 

XVII

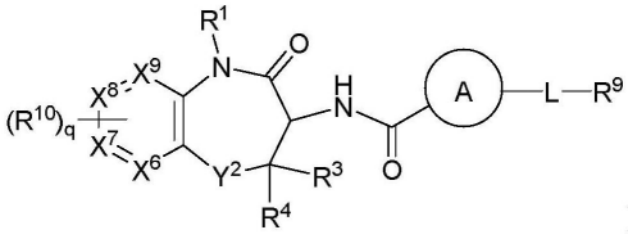
[1190] 在足以提供式II化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的反应条件下接触,其中

[1191] Y^2为-O-、-S-或-NR^5-;

[1192] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;且

[1193] L、环A、q、R^1、R^3、R^4、R^9、R^{10}、X^6、X^7、X^8和X^9如本文中所定义。

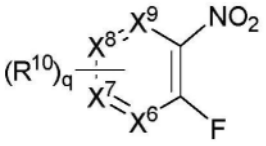
[1194] 在某些实施方案中,提供一种制备式II化合物:

[1195] 

II

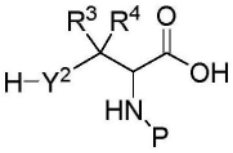
[1196] 或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的方法,其包括:

[1197] (a)使式X化合物:

[1198] 

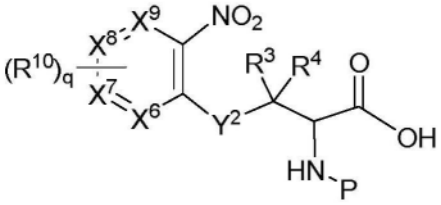
X

[1199] 或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物与式XI化合物:

[1200] 

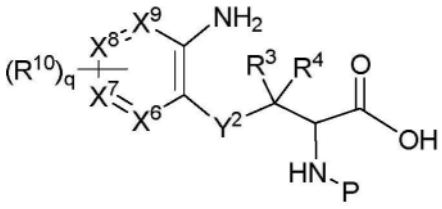
XI

[1201] 在足以提供式XII化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的反应条件下接触:

[1202] 

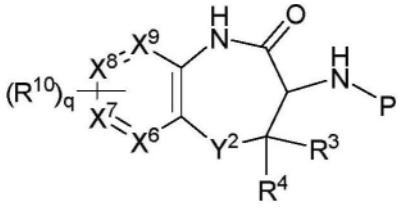
XII

[1203] (b)使式XII化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物在足以提供式(XIII)化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的反应条件下接触:

[1204] 

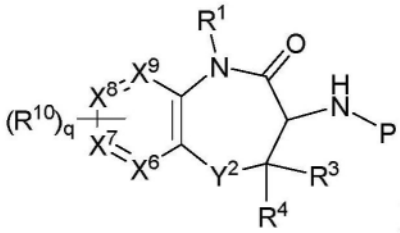
XIII

[1205] (c)使式XIII化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物在足以提供式XIV化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的反应条件下接触：

[1206] 

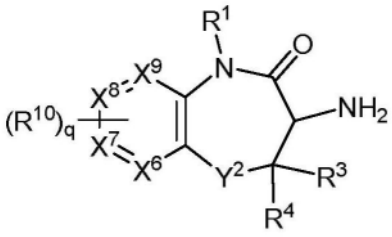
XIV

[1207] (d)任选地使式XIV化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物与烷化剂在足以提供式XV化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的反应条件下接触：

[1208] 

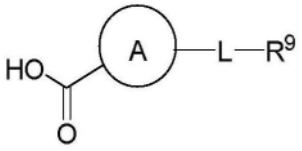
XV

[1209] (e)在足以提供式XVI化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的反应条件下对式XV化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物脱除保护基：

[1210] 

XVI

[1211] 和使式XVI化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物与式XVII化合物：

[1212] 

XVII

[1213] 在足以提供式II化合物或其盐、互变异构体、立体异构体或立体异构体的混合物的反应条件下接触,其中

[1214] P为保护基；

[1215] Y^2为-O-、-S-或-NR^5-；

[1216] R^5为H或任选取代的C_1-C_6烷基;且

[1217] L、环A、q、R^1、R^3、R^4、R^9、R^{10}、X^6、X^7、X^8和X^9如本文中所定义。

[1218] 在上文所述的方法的某些实施方案中,X^7或X^9中的至少一者为N。在上文所述的方法的某些实施方案中,X^7为N且X^6、X^8和X^9为CH。在上文所述的方法的某些实施方案中,X^9为N且X^6、X^7和X^8为CH。在上文所述的方法的某些实施方案中,R^1为甲基。在上文所述的方法的某些实施方案中,Y^2为-O-。

[1219] 在上文所述的方法的某些实施方案中,P为叔丁氧基羰基。在上文所述的方法的某些实施方案中,步骤(b)的反应条件包括氢气。在上文所述的方法的某些实施方案中,步骤(c)的反应条件包括肽偶合剂。在上文所述的方法的某些实施方案中,步骤(d)的烷化剂为碘甲烷。

[1220] 还应理解,在以上流程中的每一个中,添加任何取代基可导致产生多种异构产物(包括(但不限于)对映异构体或一种或多种非对映异构体),其中的任一者或全部可使用常规技术分离和纯化。当需要对映异构纯或富集的化合物时,可如本领域常规使用地或如实施例中所述地采用手性色谱法和/或对映异构纯或富集的起始物质。

实施例

[1221] 包括以下实施例以展现本公开的特定实施方案。本领域技术人员应了解,以下实施例中所公开的技术代表在实践本公开中良好运行的技术,且因此可视为构成其实践的特定模式。然而,本领域技术人员根据本公开应了解,在不背离本公开的精神和范围的情况下可对所公开的特定实施方案作出许多改变且仍获得相同或相似结果。

[1222] 通用程序

[1223] 液相色谱法-质谱法方法A:总离子流(TIC)和DAD UV色谱法图录连同与峰相关的MS和UV光谱是在装备有PDA检测器且偶合至以交替正负电喷雾电离模式操作的Waters单四极质谱仪的UPLC/MS Acquity™系统上获取。[LC/MS-ES(+/-):使用Acquity UPLC™ CSH,C18柱(50×2.1mm,1.7μm粒度)进行分析,柱温度40℃,移动相:A-水+0.1%HCOOH/B-CH_3CN+0.1%HCOOH,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0min,梯度:t=0min 3%B,t=1.5min 99.9%B,t=1.9min99.9%B,t=2.0min 3%B,停止时间2.0min。正ES 100-1000,负ES100-1000,UV检测DAD 210-350nm。

[1224] 液相色谱法-质谱法方法B:总离子流(TIC)和DAD UV色谱法图录连同与峰相关的MS和UV光谱是在装备有PDA检测器且偶合至以交替正负电喷雾电离模式操作的Waters单四极质谱仪的UPLC/MS Acquity™系统上获取。[LC/MS-ES(+/-):使用Acquity UPLC™ BEH,C18柱(50×2.1mm,1.7μm粒度)进行分析,柱温度40℃,移动相:A-0.1%v/v氨水溶液pH 10/B-CH_3CN,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0min,梯度:t=0min 3%B,t=1.5min99.9%B,t=1.9min 99.9%B,t=2.0min 3%B,停止时间2.0min。正ES 100-1000,负ES 100-1000,UV检测DAD 210-350nm。

[1225] 液相色谱法-质谱法方法C:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Shim-pack XR-ODS,2.2μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A

(A:0.05％TFA于水中)且结束于100％B(B:0.05％TFA于MeCN中),经2.2min,总运行时间为2.6min。柱温度是在40℃下,流速为1.0mL/min。

[1226] 液相色谱法-质谱法方法D:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Shim-pack XR-ODS,2.2μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95％A(A:0.05％TFA于水中)且结束于100％B(B:0.05％TFA于MeCN中),经3.2min,总运行时间为3.6min。柱温度是在40℃下,流速为1.0mL/min。

[1227] 液相色谱法-质谱法方法E:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95％A(A:0.05％TFA于水中)且结束于100％B(B:0.05％TFA于MeCN中),经1.8min,总运行时间为2.0min。柱温度是在45℃下,流速为1.5mL/min。

[1228] 液相色谱法-质谱法方法F:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95％A(A:0.05％TFA于水中)且结束于100％B(B:0.05％TFA于MeCN中),经2.8min,总运行时间为3.0min。柱温度是在45℃下,流速为1.5mL/min。

[1229] 液相色谱法-质谱法方法G:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Kinetex EVO,2.6μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其起始于90％A(A:0.05％NH_4HCO_3于水中)且结束于95％B(B:MeCN),经1.7min,总运行时间为2.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.3mL/min。

[1230] 液相色谱法-质谱法方法H:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Kinetex EVO,2.6μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其起始于90％A(A:0.05％NH_4HCO_3于水中)且结束于95％B(B:MeCN),经2.7min,总运行时间为3.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.3mL/min。

[1231] 液相色谱法-质谱法方法I:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,2.1×50mm。应用线性梯度,其开始于90％A(A:0.10％甲酸于水中)且结束于100％B(B:0.10％甲酸于MeCN中),经1.70min,总运行时间为2.0min。柱温度是在45℃下,流速为1.0mL/min。

[1232] 液相色谱法-质谱法方法J:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的

SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,2.1×50mm。应用线性梯度,其开始于90%A(A:0.10%甲酸于水中)且结束于95%B(B:0.10%甲酸于MeCN中),经2.70min,总运行时间为3.0min。柱温度是在45℃下,流速为1.0mL/min。

[1233] 液相色谱法-质谱法方法K:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经1.6min,总运行时间为2.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1234] 液相色谱法-质谱法方法L:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经2.6min,总运行时间为3.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1235] 液相色谱法-质谱法方法M:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Kinetex XB-C18,2.6μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经2.8min,总运行时间为3.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1236] 液相色谱法-质谱法方法N:在由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成的SHIMADZU LCMS上进行LCMS分析。从190-400nm扫描二极管阵列检测器。质谱仪装备有以正模式或负模式操作的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间以0.5至1.0s的扫描时间扫描。使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经1.7min,总运行时间为2.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1237] 液相色谱法-质谱法方法O:使用的柱为Agilent Poroshell HPH-C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%NH_4HCO_3于水中)且结束于95%B(B:0.05%NH_4HCO_3于MeCN中),经2.7min,总运行时间为3min。柱温度是在45℃下,流速为1.5mL/min。

[1238] 液相色谱法-质谱法方法P:使用的柱为Ascentis Express C18,3.5μm,4.6×50mm。应用线性梯度,其开始于90%A(A:0.05%NH_4HCO_3于水中)且结束于95%B(B:0.05%NH_4HCO_3于MeCN中),经5.2min,总运行时间为5.6min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1239] 液相色谱法-质谱法方法Q:使用的柱为Agilent Poroshell HPH-C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%NH_4HCO_3于水中)且结束于95%B(B:0.05%NH_4HCO_3于MeCN中,经4.7min,总运行时间为5.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1240] 液相色谱法-质谱法方法R:使用的柱为Agilent Poroshell HPH-C18,2.7μm,3.0

×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%NH_4HCO_3于水中)且结束于95%B(B:0.05%NH_4HCO_3于MeCN中),经1.8min,总运行时间为2.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1241] 液相色谱法-质谱法方法S:使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经1.8min,总运行时间为2.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1242] 液相色谱法-质谱法方法T:使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经2.7min,总运行时间为3.0min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1243] 液相色谱法-质谱法方法U:使用的柱为Acquity UPLCTM BEH,C18柱(50×2.1mm,1.7μm粒度),柱温度40℃,移动相:A-用氨水溶液调节至pH 10的10mM碳酸氢铵水溶液/B-CH3CN,流速:1.0mL/min,运行时间=2.0min,梯度:t=0min3%B,t=1.5min 99.9%B,t=1.9min99.9%B,t=2.0min 3%B,停止时间2.0min。正ES 100-1000,负ES 100-1000,UV检测DAD 210-350nm。

[1244] 液相色谱法-质谱法方法V:使用的柱为Shim-pack XR-ODS,2.2μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经4.2min,总运行时间为5.3min。柱温度是在40℃下,流速为1.0mL/min。

[1245] 液相色谱法-质谱法方法W:使用的柱为Shim-pack XR-ODS,2.2μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于100%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经4.2min,总运行时间为5.3min。柱温度是在40℃下,流速为1.0mL/min。

[1246] 液相色谱法-质谱法方法X:使用的柱为Ascentis Express C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于95%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经4.1min,总运行时间为5.3min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。

[1247] 液相色谱法-质谱法方法Y:使用的柱为Poroshell HPH-C18,2.7μm,3.0×50mm。应用线性梯度,其开始于95%A(A:0.05%NH_4HCO_3于水中)且结束于95%B(B:0.05%NH_4HCO_3于MeCN中),经1.8min,总运行时间为2min。柱温度是在45℃下,流速为1.5mL/min。

[1248] HPLC分析是在具有两个LC20 AD泵和SPD-M20A光电二极管阵列检测器的SHIMADZU UFLC上进行。使用的柱为XBridge C18,3.5μm,4.6×100mm。应用线性梯度,其开始于90%A(A:0.05%TFA于水中)且结束于95%B(B:0.05%TFA于MeCN中),经10min,总运行时间为15min。柱温度是在40℃下,流速为1.5mL/min。从200-400nm扫描二极管阵列检测器。

[1249] 在来自Mancherey-Nagel的Alugram®(硅胶60F254)上进行薄层色谱法(TLC)且UV通常用于使斑点可视化。在一些情况下还采用其他可视化方法。在这些情况下,用碘(通过添加大致1g I_2至10g硅胶并充分混合来产生)、茚三酮(商购自Aldrich)或Magic Stain(通过在450mL水和50mL浓H_2SO_4中充分混合25g$(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_2O$、5g$(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$来产生)对TLC板显影以使化合物可视化。使用来自Silicycle的40-63μm(230-400网目)硅胶遵循与Still,W.C.;Kahn,M;和Mitra,M.Journal of Organic Chemistry,1978,43,2923中所公开的技术类似的技术进行急骤色谱法。用于急骤色谱法或薄层色谱法的典型溶剂为氯仿/甲醇、二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

[1250] 分析方法

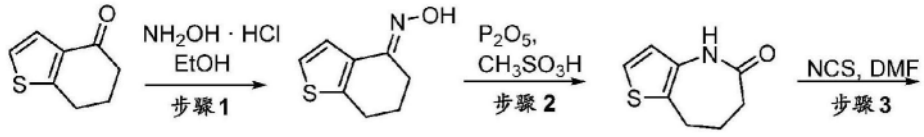
[1251] 使用在300MHz下操作的装备有BBFO 300MHz探针的Bruker Avance III或以下仪

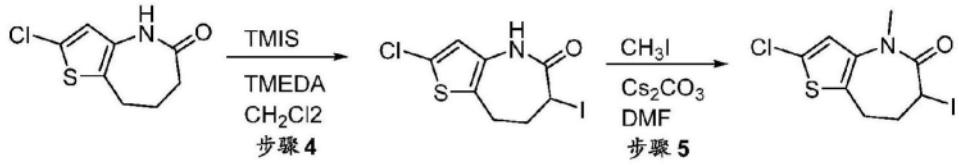
器中的一者进行^{1}H核磁共振(NMR)光谱法:装备有探针DUAL 400MHz S1的Bruker Avance 400仪器、装备有探针6S1 400MHz 5mm^{1}H-^{13}C ID的Bruker Avance 400仪器、具有装备有直接探针Broadband BBFO 5mm的nanobay的Bruker Avance III 400仪器、装备有Bruker 400BBO探针的Bruker Mercury Plus 400NMR光谱仪(全部在400MHz下操作)。除非另行说明,否则在大致室温下在所述溶剂中获得光谱。在所有情况下,NMR数据与提出的结构一致。使用来自Silicycle的40-63μm(230-400网目)硅胶遵循与Still,W.C.;Kahn,M.;和Mitra,M.Journal of Organic Chemistry,1978,43,2923中所公开的技术类似的技术进行急骤色谱法。

[1252] 化合物制备

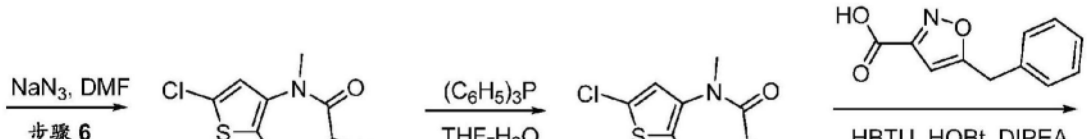
[1253] 当不描述起始物质制备时,这些为起始物质可商购的、文献中已知的或可易于由本领域技术人员使用标准程序获得。当陈述化合物与早先实施例或中间物类似地制备时,技术人员应了解,反应时间、试剂当量数目和温度可针对各特定反应修改且可能需要或合意的是采用不同处理或纯化技术。当使用微波照射进行反应时,使用的微波为Biotage Initiator。供应的实际功率在反应过程期间变化以维持恒定温度。

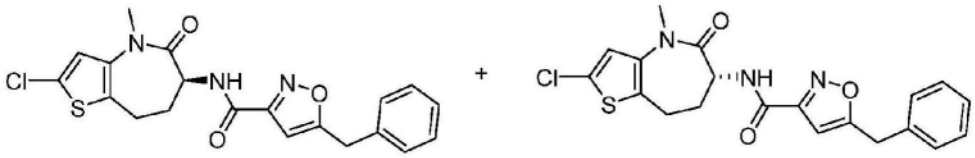
[1254] 实施例1:5-苯甲基-N-(2-氯-4-甲基-5-氧代-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-6-基)-1,2-噁唑-3-甲酰胺





[1255]





[1256] 步骤1:N-[4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-4-亚基]羟胺的制备

[1257] 将羟胺盐酸盐(4.56g,65.7mmol)于5N乙酸钠溶液(120mL)中的溶液添加至6,7-二氢-1-苯并噻吩-4(5H)-酮(2.00g,13.1mmol)于EtOH(200mL)中的溶液中。将反应混合物加热至100℃且搅拌2h。在减压下移除挥发物且将粗产物溶解于水中且用EtOAc萃取。将有机部分用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷-EtOAc,100:0至50:50)纯化粗产物,得到标题化合物(1.10g,51%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76-7.42

(m,1H),7.30(d,J=5.3Hz,1H),7.09(d,J=5.3Hz,1H),2.89(t,J=6.1Hz,2H),2.82-2.77(m,2H),2.02(quin,J=6.3Hz,2H)。LC-MS(方法A):m/z=168.0[M+H]$^+$,0.83min。

[1258] 步骤2:4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮的制备

[1259] 将五氧化磷(11.3g,79.5mmol)添加至甲磺酸(10.9g,113.6mmol)中且搅拌混合物2h。接着将N-[4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-4-亚基]羟胺(1.10g,6.58mmol)添加至上述经搅拌溶液,其已预先升温至100℃。在110℃下搅拌4h之后,冷却反应物且通过添加饱和$NaHCO_3$溶液小心地淬灭。用氯仿萃取混合物。用饱和$NaHCO_3$溶液和水洗涤合并的有机部分,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷-EtOAc,80:20至0:100)纯化粗产物,得到所需化合物(450mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90-7.69(m,1H),7.08(d,J=5.3Hz,1H),6.64(d,J=5.3Hz,1H),3.00(t,J=6.9Hz,2H),2.67-2.60(m,2H),2.26-2.14(m,2H)。

[1260] 步骤3:2-氯-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮的制备

[1261] 将N-氯丁二酰亚胺(356mg,2.68mmol)添加至4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮(450mg,2.69mmol)于DMF(10mL)中的溶液中。将反应物升温至50℃且在此温度下搅拌16h。用EtOAc稀释反应物,用饱和NH_4Cl溶液洗涤两次,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷/EtOAc,100:0至0:100)纯化粗产物,得到标题化合物(190mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73(br.s,1H),6.50(s,1H),2.89(t,J=6.9Hz,2H),2.66-2.59(m,2H),2.23-2.13(m,2H)。LC-MS(方法A):m/z=202.1[M+H]$^+$,0.84min。

[1262] 步骤4:2-氯-6-碘-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮的制备

[1263] 将三甲基碘硅烷(264μL,0.189mmol)添加至已预先冷却至-10℃的2-氯-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮(190mg,0.945mmol)和TMEDA(430μL,22.8mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的溶液中。在-10℃下搅拌反应物30min。添加粉末状碘(360mg,1.42mmol)。在-10℃下搅拌混合物1h,经1.5h使其达到室温,再搅拌30min且用1M $Na_2S_2O_3$溶液淬灭。分离各层且用CH_2Cl_2萃取水性部分两次。合并的有机部分经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。用CH_2Cl_2湿磨粗产物以产生标题化合物(135mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.03(s,1H),6.69(s,1H),4.99-4.91(m,1H),3.15-3.06(m,1H),2.95(ddd,J=17.4,11.9,5.5Hz,1H),2.19-208(m,1H),1.88(dddd,J=14.9,11.9,5.1,2.0Hz,1H)。

[1264] 步骤5:2-氯-6-碘-4-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮的制备

[1265] 将碘甲烷(29μL,0.460mmol)添加至2-氯-6-碘-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮(135mg,0.418mmol)和Cs_2CO_3(205mg,0.627mmol)于DMF(6mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应物4h,冷却至4℃且在此温度下搅拌36h。添加另外的碘甲烷(29μL,0.460mmol)且在室温下搅拌混合物5h。添加EtOAc且用0.5M HCl溶液洗涤有机部分两次,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷/EtOAc,100:0至50:50)纯化粗产物,得到标题化合物(72mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.28(s,1H),4.82(dd,J=9.2,6.7Hz,1H),3.17(s,3H),2.90-2.56(m,4H)。LC-MS(方法A):m/z=342.0[M+H]$^+$,1.10min。

[1266] 步骤6:6-叠氮基-2-氯-4-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮的制备

[1267] 在33℃下搅拌2-氯-6-碘-4-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三

烯-5-酮(70mg,0.205mmol)和NaN_3(20mg,0.307mmol)于DMF(2mL)中的混合物2h。添加EtOAc且用0.5M HCl溶液洗涤有机部分两次,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩以获得标题化合物(52mg),其直接进展至下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.28(s,1H),4.11(dd,J=11.7,7.4Hz,1H),3.20(s,3H),2.88-2.77(m,2H),2.53-2.40(m,1H),2.28-2.13(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=257.1[M+H]$^+$,1.04min。

[1268] 步骤7:6-氨基-2-氯-4-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮的制备

[1269] 将6-叠氮基-2-氯-4-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮(52mg)和三苯基膦(60mg,0.229mg)于3:1THF-H_2O(2mL)中的混合物在室温下搅拌18h。用EtOAc稀释反应物且用水洗涤两次。经Na_2SO_4干燥有机部分,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷/EtOAc,60:40)纯化粗产物,获得标题化合物(37mg,85%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.25(s,1H),3.37-3.28(m,1H),3.16(s,3H),2.71-2.64(m,2H),2.37-2.26(m,1H),1.90-1.77(m,1H),1.66(br.s,2H)。LC-MS(方法A):m/z=231.1[M+H]$^+$,0.41min。

[1270] 酰胺偶合程序A

[1271] 步骤8:5-苯甲基-N-(2-氯-4-甲基-5-氧代-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-6-基)-1,2-噁唑-3-甲酰胺的制备和分离

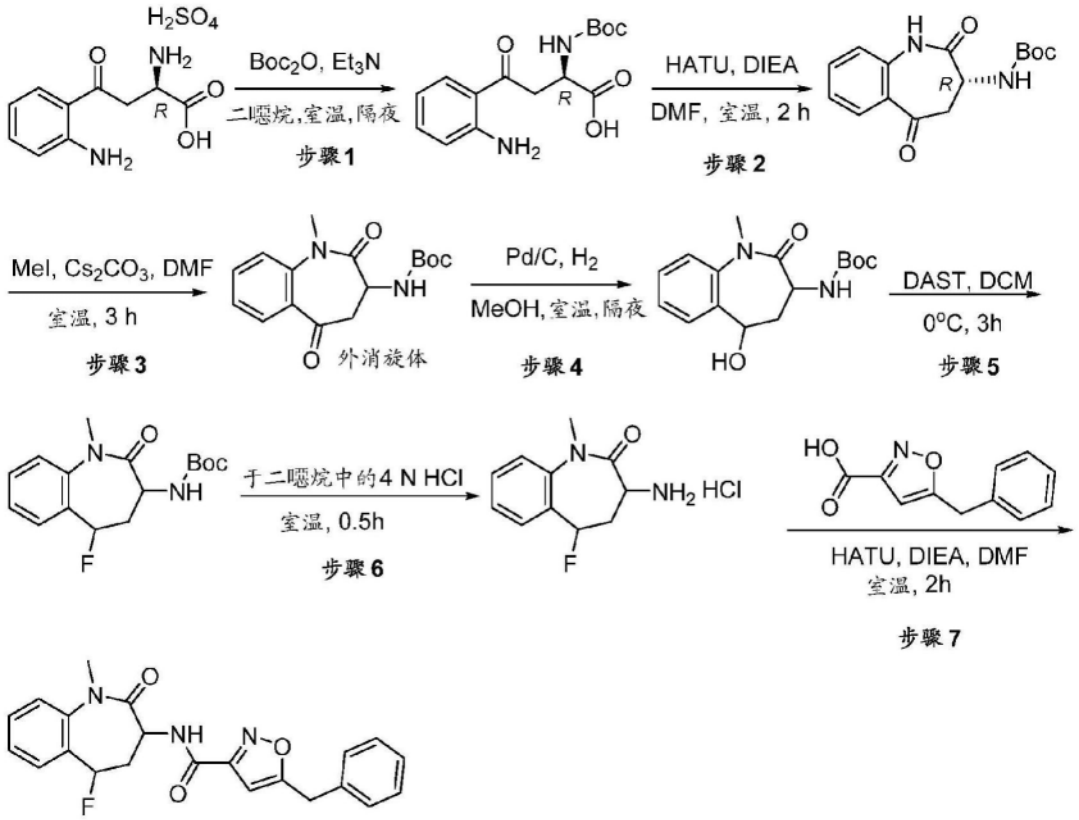
[1272] 将6-氨基-2-氯-4-甲基-4H,5H,6H,7H,8H-噻吩并[3,2-b]氮杂环庚三烯-5-酮(27mg,约85%纯度)、HBTU(39.6mg,0.104mmol)、1-羟基苯并三唑(14mg,0.104mmol)、DIPEA(45μL,0.261mmol)和5-苯甲基-1,2-噁唑-3-甲酸(19mg,0.092mmol)于DMF(3.5mL)中的溶液在室温下搅拌4h。添加EtOAc且用NH_4Cl饱和溶液洗涤有机部分两次,经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷/EtOAc,100:0至50:50)纯化粗产物,得到呈对映异构体的混合物形式的标题化合物。此混合物通过在Whelk O-1(R,R)(25×2.0cm),10μm柱上使用正己烷/(EtOH/MeOH/CH_2Cl_2 45/45/10+0.1%异丙胺)20/80%v/v的移动相进行手性HPLC来拆分,获得呈分离对映异构体形式的两种标题化合物。

[1273] 第一洗脱对映异构体,对映异构体1:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.76(d,J=7.5Hz,1H),7.42-7.20(m,5H),6.80(s,1H),6.34(s,1H),4.81(dt,J=11.2,7.2Hz,1H),4.13(s,2H),3.31(s,3H),3.02-2.78(m,2H),2.77-2.66(m,1H),2.23-2.09(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=416.2[M+H]$^+$,1.16min。e.e.>99.5%,如使用正己烷/(EtOH/MeOH/$CH_2Cl_2$45/45/10+0.1%异丙胺)20/80%v/v的移动相在Whelk O-1(R,R)(25×2.0cm),10μm柱上测定。

[1274] 第二洗脱对映异构体,对映异构体2:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82-7.71(m,1H),7.39-7.23(m,5H),6.80(s,1H),6.34(s,1H),4.81(dt,J=11.2,7.1Hz,1H),4.13(s,2H),3.31(s,3H),3.00-2.78(m,2H),2.76-2.66(m,1H),2.21-2.10(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=416.2[M+H]$^+$,1.16min。e.e.=98.4%,如使用正己烷/(EtOH/MeOH/$CH_2Cl_2$45/45/10+0.1%异丙胺)20/80%v/v的移动相在Whelk O-1(R,R)(25×2.0cm),10μm柱上测定。

[1275] 实施例2:5-苯甲基-N-(5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1276]



[1277] 步骤1:(2R)-4-(2-氨基苯基)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-氧代丁酸的制备

[1278] 在氮气氛围下在搅拌下将二碳酸二叔丁酯(7.19g,32.9mmol)添加至(2R)-2-氨基-4-(2-氨基苯基)-4-氧代丁酸的硫酸盐(9.18g,29.9mmol)和三乙胺(12.1g,119.6mmol)于二噁烷(50mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌隔夜。在真空下浓缩反应混合物以获得标题化合物(9.18g粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=309.1[M+H]$^+$,1.307min。

[1279] 步骤2:(R)-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1280] 将2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(13.6g,35.9mmol)和乙基二异丙胺(11.6g,89.7mmol)添加至(2R)-4-(2-氨基苯基)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-氧代丁酸(9.21g,29.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌所得溶液2小时。用水(50mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得标题化合物(2.2g,25%)。LC-MS(方法C):m/z=291.1[M+H]$^+$,1.298min。

[1281] 步骤3:(1-甲基-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1282] 在搅拌下向(R)-(2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(2.01g,6.89mmol)和碳酸铯(2.47g,7.58mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加碘甲烷(1.08g,7.60mmol)。在室温下搅拌所得溶液3小时。添加水(10mL)以淬灭反应物。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取反应混合物。真空浓缩合并的有机层。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,获得标题化合物(1.20g,57%)。LC-MS

(方法G):m/z＝305.0[M+H]$^+$,1.004min。

[1283] 步骤4:(5-羟基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1284] 将含(1-甲基-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(506.0mg,1.66mmol)的甲醇(20mL)在10％钯/碳(50.0mg)存在下在氢气氛围(2-3个大气压)下氢化。在室温下搅拌所得溶液隔夜。通过过滤移除固体且在真空下蒸发滤液,获得标题化合物(0.5g粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝307.2[M+H]$^+$,1.273min。

[1285] 步骤5:N-[5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1286] 在氮气氛围下在0℃下将三氟化二乙基氨基硫(40.3mg,0.25mmol)添加至(5-羟基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(30.6mg,0.10mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中。在0℃下搅拌所得溶液3小时。用饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)淬灭反应物且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得标题化合物(25mg,81％)。LC-MS(方法K):m/z＝208.9[M-Boc+H]$^+$,0.946min。

[1287] 步骤6:3-氨基-5-氟-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮盐酸盐的制备

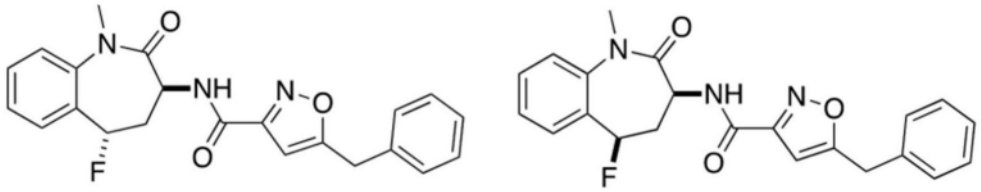
[1288] 将N-[5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯(25.0mg,0.08mmol)于含4N氯化氢的二噁烷(2mL)中的溶液在室温下搅拌0.5小时。在真空下浓缩所得混合物,获得标题化合物(20mg粗制物)。LC-MS(方法K):m/z＝208.9[M+H]$^+$,0.555min

[1289] 步骤7:5-苯甲基-N-(5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

[1290] 将5-苯甲基-1,2-噁唑-3-甲酸(16.0mg,0.08mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加至2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(45.6mg,0.12mmol)、乙基二异丙胺(38.7mg,0.30mmol)、3-氨基-5-氟-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮盐酸盐(20.0mg,0.08mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的经搅拌溶液中。在室温下搅拌所得溶液2小时且接着用水(10mL)稀释。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取反应混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过反相色谱法使用Xbridge Phenyl OBD5μm,19×150mm柱;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内50.0％ACN至70.0％)纯化粗产物,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.85(d,J＝7.6Hz,1H),7.59-7.52(m,2H),7.44-7.26(m,7H),6.54(s,1H),5.76(dd,J＝4.4,48.8Hz,1H),4.52-4.45(m,1H),4.22(s,2H),3.25(s,3H),2.74-2.71(m,1H),2.66-2.61(m,1H)。LC-MS(方法L):m/z＝394.1[M+H]$^+$,1.482min。

[1291] 酰胺偶合程序B

[1292] 步骤8:5-苯甲基-N-(5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体,实施例2A)和5-苯甲基-N-(5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体,实施例2B)的制备

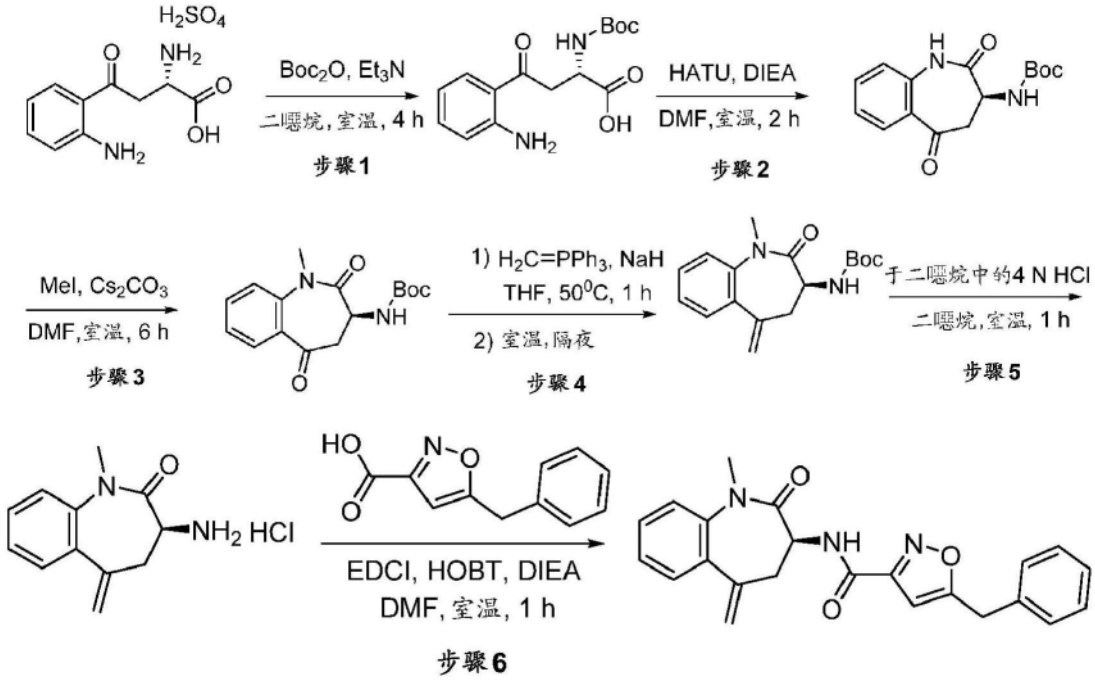
[1293] 

[1294] 将3-氨基-5-氟-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮(30mg,0.140mmol)添加至5-苯甲基-1,2-噁唑-3-甲酸(32.3mg,0.159mmol)、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(65.7mg,0.173mmol)和N,N-二异丙基乙胺(55.7mg,0.432mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌3小时之后,用水(10mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。以下列条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(0.05%TFA)和ACN(经7min45.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254/220nm,获得标题化合物:

[1295] 实施例2A:第一洗脱异构体:^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD)δ8.53(d,J=6.9Hz,1H),7.55-7.50(m,1H),7.50-7.42(m,1H),7.40-7.14(m,7H),6.36(s,1H),5.79-5.28(m,1H),4.73-4.48(m,1H),4.13(s,2H),3.32(s,3H),2.91-2.72(m,1H),2.64-2.40(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=394.1[M+H]$^+$,2.075min。

[1296] 实施例2B,第二洗脱异构体:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.84(d,J=7.5Hz,1H),7.51-7.39(m,4H),7.38-7.25(m,5H),6.52(s,1H),5.98-5.28(m,1H),4.34-4.25(m,1H),4.21(s,2H),3.29(s,3H),2.91-2.83(m,1H),2.42-2.32(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=394.1[M+H]$^+$,2.164min。

[1297] 实施例3:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-5-亚甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1298] 

[1299] 步骤1:(2S)-4-(2-氨基苯基)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-氧代丁酸的制备

[1300] 在氮气氛围下在搅拌下将二碳酸二叔丁酯(0.96g,4.39mmol)添加至(2S)-2-氨

基-4-(2-氨基苯基)-4-氧代丁酸的硫酸盐(1.22g,4.00mmol)和三乙胺(1.21g,11.98mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物4小时。在真空下浓缩反应混合物以获得标题化合物(1.22g粗制物)。LC-MS(方法K):m/z＝309.1[M+H]$^+$,1.549min。

[1301] 步骤2:N-[(3S)-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1302] 将2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.82g,4.80mmol)和乙基二异丙胺(1.55g,11.99mmol)添加至(2S)-4-(2-氨基苯基)-2-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-氧代丁酸(1.23g,4.00mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的经搅拌溶液中。在室温下搅拌所得溶液2小时。用水(10mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。经无水硫酸钠干燥合并的有机部分,过滤且在减压下浓缩,获得标题化合物(850mg)。LC-MS(方法K):m/z＝291.1[M+H]$^+$,0.850min。

[1303] 步骤3:N-[(3S)-1-甲基-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1304] 将碘甲烷(118mg,0.83mmol)逐滴添加至N-[(3S)-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯(220.0mg,0.76mmol)和碳酸铯(272mg,0.83mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物6小时,随后添加水(10mL)以淬灭反应物。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取反应混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,得到标题化合物(130mg,56%)。LC-MS(方法K):m/z＝305.0[M+H]$^+$,0.907min。

[1305] 步骤4:N-[(3S)-1-甲基-5-亚甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1306] 在氮气氛围下在50℃下搅拌甲基三苯基溴化鏻(382mg,1.07mmol)和氢化钠(20.0mg,0.83mmol)于四氢呋喃(2mL)中的悬浮液1h。接着在搅拌下将N-[(3S)-1-甲基-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯(101.0mg,0.33mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液逐滴添加至反应混合物。在室温下搅拌所得溶液隔夜。反应接着通过添加饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取所得溶液且合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,得到标题化合物(75mg,75%)。LC-MS(方法C):m/z＝303.2[M+H]$^+$,1.531min。

[1307] 步骤5:(S)-3-氨基-1-甲基-5-亚甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮盐酸盐的制备

[1308] 在室温下将N-[(3S)-1-甲基-5-亚甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯(40.0mg,0.13mmol)于含氯化氢的二噁烷中的溶液(4N,6mL)搅拌1小时。在真空下浓缩反应混合物,获得标题化合物(25.2mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝203.2[M+H]$^+$,0.635min。

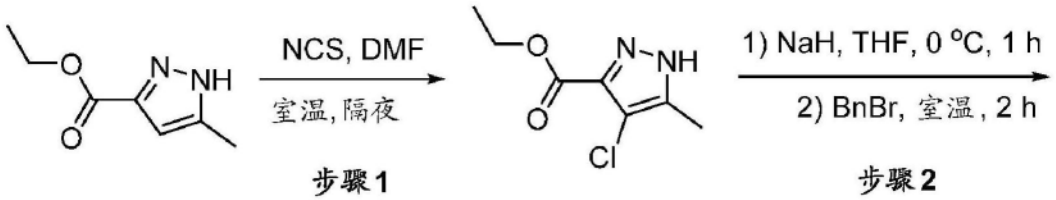
[1309] 酰胺偶合程序C

[1310] 步骤6:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-5-亚甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

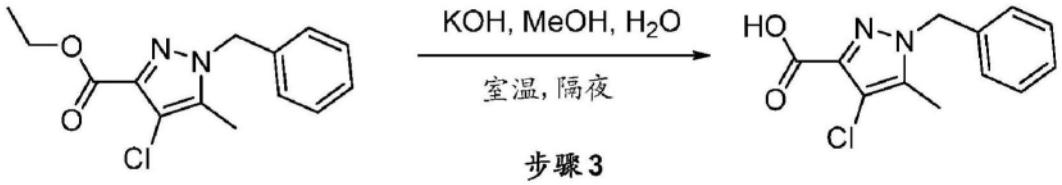
[1311] 将(S)-3-氨基-1-甲基-5-亚甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮

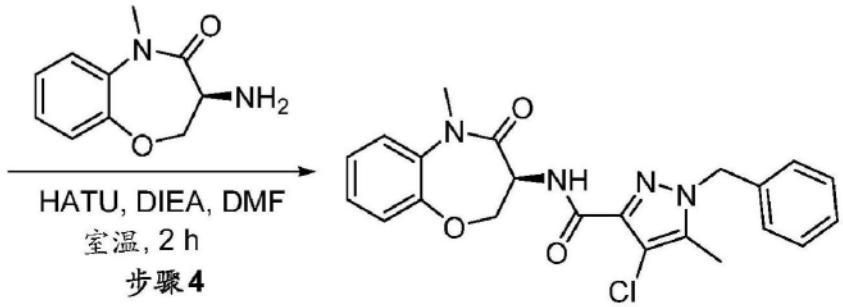
盐酸盐(25.4mg,0.10mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加至5-苯甲基-1,2-噁唑-3-甲酸(20mg,0.10mmol)、1-羟基苯并三唑(16mg,0.12mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(23mg,0.12mmol)、乙基二异丙胺(39mg,0.30mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的经搅拌溶液中。在室温下搅拌所得溶液1小时。用水(5mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过反相色谱法使用Xbridge Phenyl OBD 5μm,19×150mm柱;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内50.0%ACN至70.0%)纯化粗产物,获得呈白色固体状的标题化合物(17.8mg,44%)。此化合物通过在Chiralpak AS-H(25×2.0cm),5μm柱上使用正己烷/(2-丙醇/MeOH1/1+0.1%异丙胺)60/40%v/v的移动相进行手性HPLC来进一步纯化,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,J=6.8Hz,1H),7.44-7.22(m,8H),7.18(d,J=7.8Hz,1H),6.33(s,1H),5.25-5.20(m,1H),5.14-5.08(m,1H),4.91(td,J=6.9,12.1Hz,1H),4.13(s,2H),3.55(tdd,J=2.9,6.5,15.7Hz,1H),3.39(s,3H),2.84(dd,J=12.0,15.6Hz,1H)。LC-MS(方法A):m/z=388.1[M+H]$^+$,1.21min。e.e.>99.5%,如在Chiralpak AS-H(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(2-丙醇/MeOH1/1+0.1%异丙胺)60/40%v/v的移动相测定。

[1312] 实施例4:(S)-1-苯甲基-4-氯-5-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[1313]





[1314] 步骤1:4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1315] 将N-氯丁二酰亚胺(0.81g,5.99mmol)添加至5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.01g,6.49mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得溶液隔夜。用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得标题化合物(0.81g,65%)。LC-MS(方法C):m/z=230.1[M+CH_3CN+H]$^+$,1.240min。

[1316] 步骤2:1-苯甲基-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1317] 将氢化钠(108mg,4.50mmol)添加至4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(600mg,3.18mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中。在0℃下搅拌1h之后,添加苯甲基溴(550mg,3.22mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。在用水(3mL)淬灭之后,用乙酸乙酯(2×3mL)萃取反应混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化残余物,获得标题化合物(500mg,56%)。LC-MS(方法E):m/z=278.9[M+H]$^+$,0.986min。

[1318] 步骤3:1-苯甲基-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸的制备

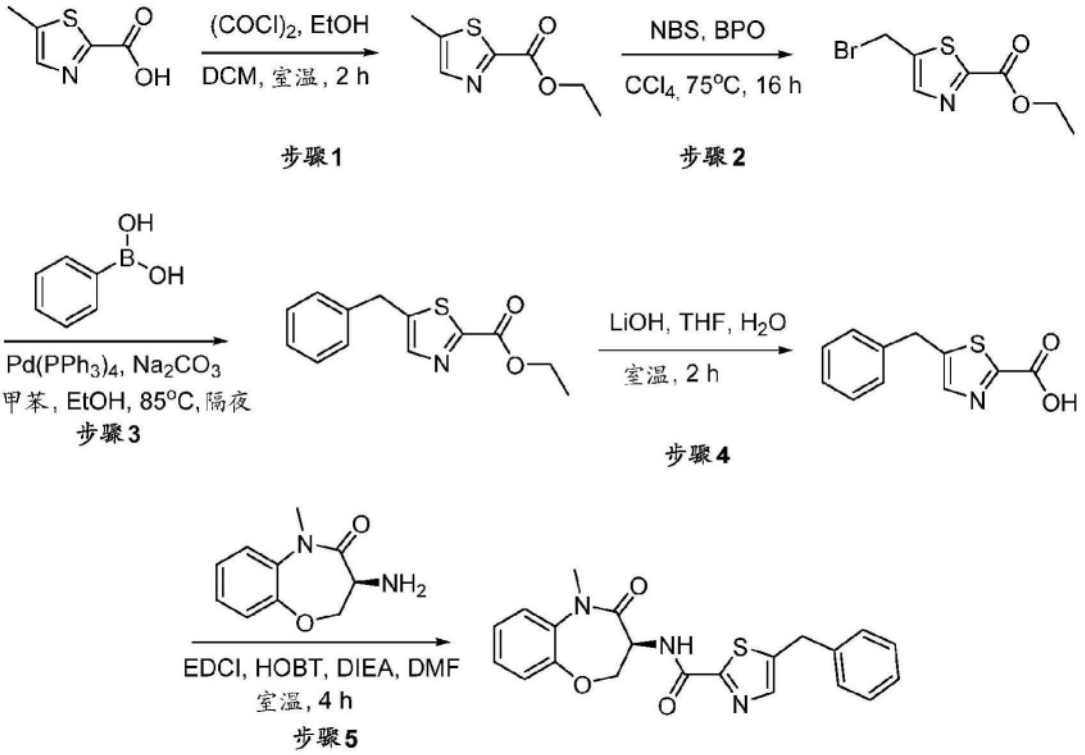
[1319] 将氢氧化钾(80mg,1.43mmol)添加至1-苯甲基-4-氯-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(120mg,0.43mmol)于甲醇(1.5mL)和水(0.5mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得溶液隔夜。真空浓缩反应混合物且用水(5mL)稀释。添加3N盐酸以将pH调节至3。通过过滤收集所得固体以获得标题化合物(110mg)。LC-MS(方法F):m/z=251.0[M+H]$^+$,1.323min。

[1320] 步骤4:(S)-1-苯甲基-4-氯-5-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1321] 通过反相色谱法使用Xbridge制备型C18 5μm,19×150mm柱;移动相:相A:碳酸氢铵水溶液(0.05%);相B:乙腈;(在12min内20%至80%)纯化使用酰胺偶合程序B获得的粗物质,获得标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=7.9Hz,1H),7.50(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.43-7.14(m,8H),5.46(s,2H),4.83(dt,J=11.5,7.8Hz,1H),4.56(dd,J=11.5,9.8Hz,1H),4.42(dd,J=9.8,7.7Hz,1H),3.32(s,3H),2.20(s,3H)。LC-MS(方法E):m/z=425.0[M+H]$^+$,1.488min。

[1322] 实施例5:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺

[1323]



[1324] 步骤1:5-甲基噻唑-2-甲酸乙酯的制备

[1325] 将乙二酰氯(5mL,50.0mmol)添加至5-甲基噻唑-2-甲酸(1.43g,10.0mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌所得溶液2小时且在真空下浓缩。通过添加乙醇(50mL)淬灭残余物且在真空下浓缩。残余物用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(1.6g,90%)。LC-MS(方法E):m/z=172[M+H]$^+$,0.607min。

[1326] 步骤2:5-(溴甲基)噻唑-2-甲酸乙酯的制备

[1327] 将N-溴代丁二酰亚胺(900mg,5.0mmol)添加至5-甲基噻唑-2-甲酸乙酯(850mg,5.0mmol)于四氯化碳(20mL)中的溶液中。通过过氧化苯甲酰(1mg)开始反应且接着在75℃下加热且搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃且通过过滤移除固体。用水(20mL)稀释滤液且接着用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(乙酸乙酯/己烷,1/20),获得标题化合物(1.0g,80%)。LC-MS(方法F):m/z=250,252[M+H]$^+$,1.490min。

[1328] 步骤3:5-苯甲基噻唑-2-甲酸乙酯的制备

[1329] 以5-(溴甲基)噻唑-2-甲酸乙酯(300mg,1.38mmol)、甲苯(10mL)、乙醇(5mL)、苯基硼酸(100mg,2.00mmol)和碳酸钠(372mg,5.52mmol)填充50-mL圆底烧瓶。在氮气氛围下置放反应混合物且添加四(三苯基膦)钯(147mg,0.13mmol)。在85℃下在氮气氛围下搅拌所得溶液隔夜且接着通过添加水(20mL)来淬灭。用乙酸乙酯(3×40mL)萃取所得溶液。用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/己烷,1/15)纯化残余物,获得标题化合物(250mg,56%)。LC-MS(方法C):m/z=248[M+H]$^+$,1.971min。

[1330] 步骤4:5-苯甲基噻唑-2-甲酸的制备

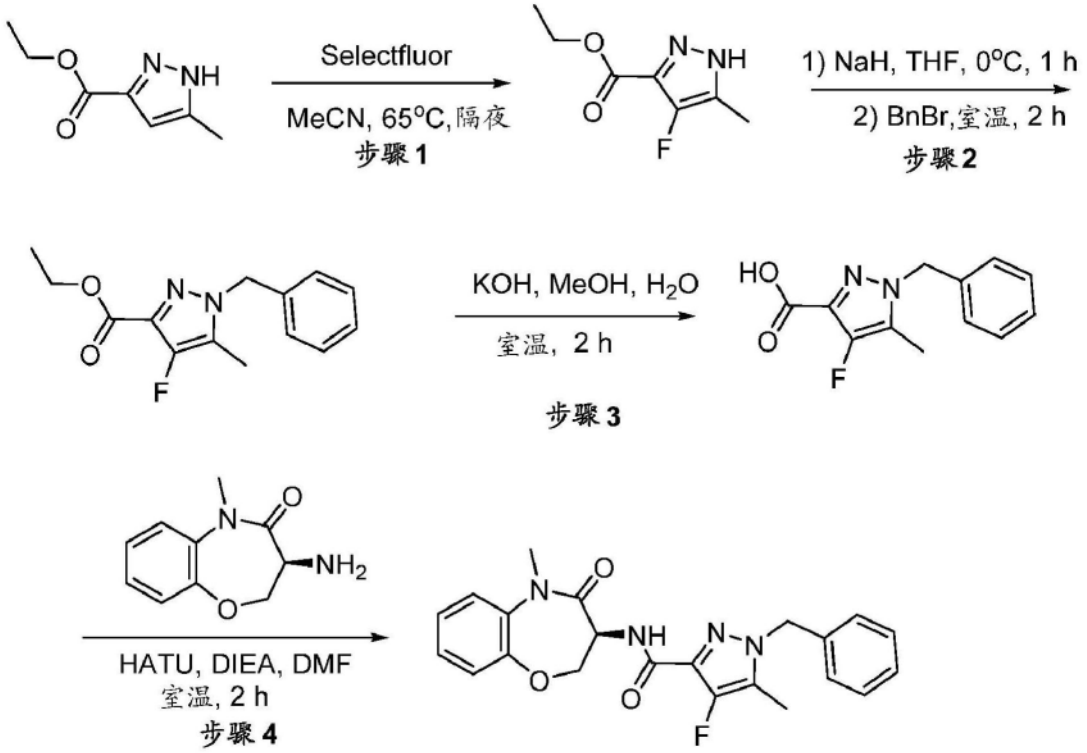
[1331] 将氢氧化锂(5.4mg,2.02mmol)于水(3mL)中的溶液添加至5-苯甲基噻唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.405mmol)于四氢呋喃(9mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得溶液2小时且用水(10mL)稀释。溶液的pH值用1N氯化氢水溶液调节至3-4。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取所得溶液且合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得标题化合物(80mg,76%)。LC-MS(方法F):m/z=220[M+H]$^+$,0.790min。

[1332] 步骤5:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺的制备

[1333] 通过反相色谱法使用Xbridge制备型C18 5μm,19×150mm柱;移动相:相A:碳酸氢铵水溶液(0.05%);相B:乙腈;(在12min内20%至80%)纯化使用酰胺偶合程序C获得的粗物质,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.12(d,J=7.3Hz,1H),7.62(s,1H),7.41-7.16(m,9H),5.12-4.95(m,1H),4.81-4.69(m,1H),4.37-4.21(m,1H),4.19(s,2H),3.46(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=394[M+H]$^+$,2.232min。

[1334] 实施例6:(S)-1-苯甲基-4-氟-5-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1335]



[1336] 步骤1:4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1337] 将Selectfluor(3.5g,9.9mmol)添加至5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.01g,6.49mmol)于乙腈(10mL)中的溶液中。于油浴中在65℃下搅拌所得溶液隔夜。将反应混合物冷却至室温且在真空下浓缩。残余物用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化残余物,获得标题化合物(660mg,59%)。LC-MS(方法E):m/z=172.9[M+H]$^+$,0.607min。

[1338] 步骤2:1-苯甲基-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1339] 将氢化钠(118mg,4.92mmol)添加至4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(600mg,3.49mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中。在0℃下搅拌1小时之后,添加苯甲基溴(595mg,3.48mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。反应混合物随后用水(20mL)淬灭且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化残余物,获得标题化合物(240mg,26%)。LC-MS(方法C):m/z=263.1[M+H]$^+$,1.490min。

[1340] 步骤3:1-苯甲基-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸的制备

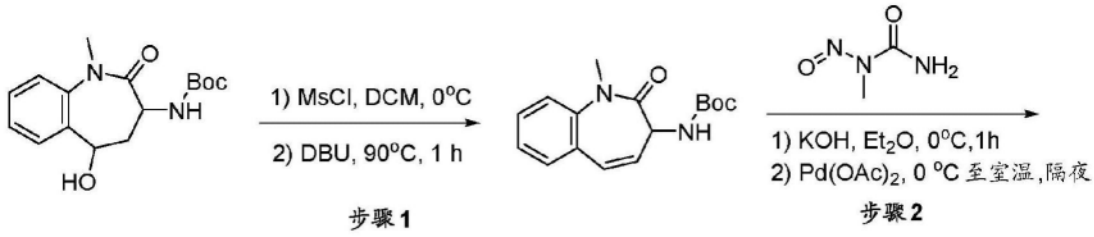
[1341] 将氢氧化钾(80mg,1.43mmol)添加至1-苯甲基-4-氟-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(113mg,0.43mmol)于甲醇(1.5mL)和水(0.5mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物且用水(1.5mL)稀释残余物。添加盐酸(3N)以将pH调节至3。通过过滤收集所得固体以获得标题化合物(110mg)。LC-MS(方法E):m/z=235.1[M+H]$^+$,1.257min。

[1342] 步骤4:(S)-1-苯甲基-4-氟-5-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

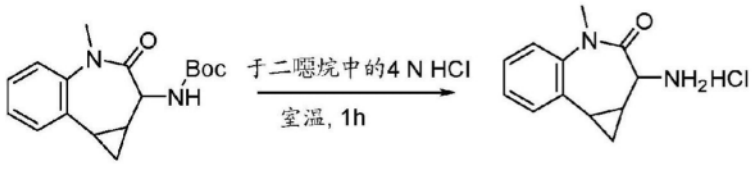
[1343] 通过反相色谱法使用Xbridge制备型C18 5μm,19×150mm柱;移动相:相A:碳酸氢铵水溶液(0.05%);相B:乙腈;(20%至80%,12min)纯化使用酰胺偶合程序B获得的粗物

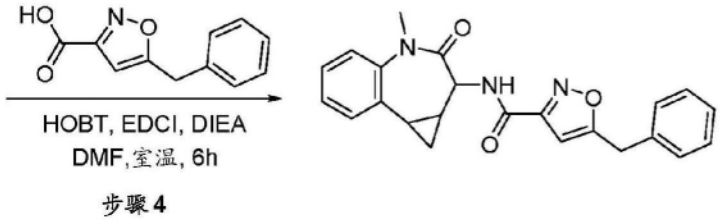
质,获得标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.50(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.43-7.20(m,6H),7.20-7.13(m,2H),5.39(s,2H),4.83(dt,J=11.4,7.8Hz,1H),4.56(dd,J=11.5,9.8Hz,1H),4.42(dd,J=9.8,7.7Hz,1H),3.32(s,3H),2.16(d,J=1.4Hz,3H)。LC-MS(方法F):m/z=409.1[M+H]$^+$,1.412min。

[1344] 实施例7:5-苯甲基-N-((2S)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺



[1345]





[1346] 步骤1:(Z)-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1347] 在0℃下向(5-羟基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(918.0mg,3.00mmol)和三乙胺(909.0mg,9.00mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(687mg,6.00mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液。在室温下搅拌隔夜之后,通过添加水(10mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩。将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯在搅拌下添加至粗固体。在90℃下搅拌所得溶液1小时。添加水(20mL)以淬灭反应物。用乙酸乙酯(3×40mL)萃取反应混合物。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得标题化合物(0.3g粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=289.0[M+H]$^+$,1.494min。

[1348] 步骤2:N-[7-甲基-6-氧代-7-氮杂三环[6.4.0.0-[2,4]]十二-1(8),9,11-三烯-5-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1349] 在搅拌下在0℃下将1-甲基-1-亚硝基脲(1.073g,10.41mmol)于乙醚(10mL)中的溶液逐滴添加至氢氧化钾(1.166g,20.78mmol)于水(1.75mL)中的溶液中。在0℃下搅拌1小时之后,分离有机相,得到重氮甲烷溶液(10mL)。在搅拌下在0℃下向(Z)-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300.0mg,1.04mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液中添加所述重氮甲烷溶液(10mL)。在搅拌下在0℃下向此混合物中逐滴添

加二乙酸钯(23.3mg,0.10mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌隔夜。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得标题化合物(50mg,16%)。LC-MS(方法N):m/z=303.1[M+H]$^+$,1.043min。

[1350] 步骤3:5-氨基-7-甲基-7-氮杂三环[6.4.0.0-[2,4]]十二-1(8),9,11-三烯-6-酮盐酸盐的制备

[1351] 在室温下持续1小时用含4N氯化氢的二噁烷(10mL)处理N-[7-甲基-6-氧代-7-氮杂三环[6.4.0.0-[2,4]]十二-1(8),9,11-三烯-5-基]氨基甲酸叔丁酯溶液(151.0mg,0.50mmol)。在真空下浓缩反应混合物,得到标题化合物(50mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=203.1[M+H]$^+$,1.043min。

[1352] 步骤4:5-苯甲基-N-((2S)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

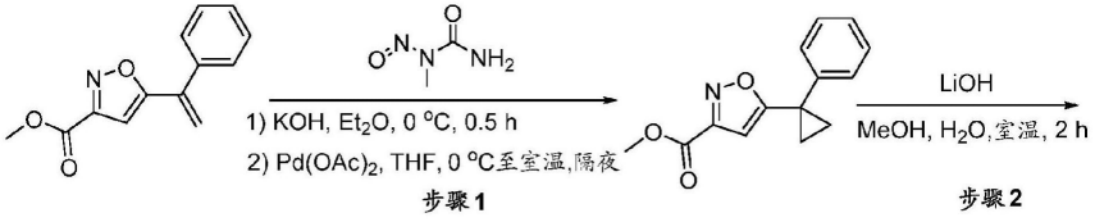
[1353] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过反相色谱法使用Xbridge Phenyl OBD 5μm,19×150mm柱;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内50.0%ACN至70.0%)纯化,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=7.5Hz,1H),7.47(d,J=7.5Hz,1H),7.39-7.20(m,8H),6.60(s,1H),4.45(d,J=7.5Hz,1H),4.22(s,2H),3.22(s,3H),2.30-2.21(m,1H),1.92-1.84(m,1H),1.08-1.01(m,2H)。LC-MS(方法H):m/z=388.1[M+H]$^+$,1.700min。

[1354] 此混合物通过使用正己烷/(乙醇/甲醇/二氯甲烷45/45/10+0.1%异丙胺)60/40%v/v的移动相以18mL/min的流速在Chiralpak IB(25×2.0cm),5μm柱上进行手性HPLC来拆分,获得两种分离的对映异构体。

[1355] 第一洗脱对映异构体(6.3min),对映异构体1:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.13(d,J=7.0Hz,1H),7.40-7.16(m,8H),7.10(dd,J=7.8,1,4Hz,1H),6.35(s,1H),4.76(d,J=7.2Hz,1H),4.12(s,2H),3.35(s,3H),2.17-2.08(m,1H),2.02(td,J=8.7,4.9Hz,1H),1.22(q,J=5.3Hz,1H),1.05(td,J=8.5,6.5Hz,1H)。LC-MS(方法A):m/z=388.3[M+H]$^+$,1.17min。e.e.>99.9%,如在Chiralpak IB(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(乙醇/甲醇/二氯甲烷45/45/10+0.1%异丙胺)60/40%v/v的移动相以1mL/min的流速测定。

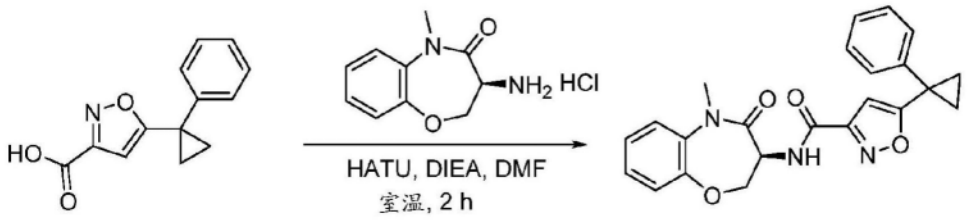
[1356] 第二洗脱对映异构体(7.9min),对映异构体2:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.14(d,J=7.3Hz,1H),7.41-7.17(m,8H),7.12(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),6.37(s,1H),4.78(d,J=7.0Hz,1H),4.14(s,2H),3.36(s,3H),2.14(td,J=9.2,5.4Hz,1H),2.03(td,J=8.7,5.0Hz,1H),1.23(q,J=5.3Hz,1H),1.07(td,J=8.5,6.3Hz,1H)。LC-MS(方法A):m/z=388.3[M+H]$^+$,1.17min。e.e.>99.9%,如在Chiralpak IB(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(乙醇/甲醇/二氯甲烷45/45/10+0.1%异丙胺)60/40%v/v的移动相以1mL/min的流速测定。

[1357] 实施例8:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酰胺



步骤1 步骤2

[1358]



步骤3

[1359] 步骤1:5-(1-苯基环丙基)-1,2-噁唑-3-甲酸甲酯的制备

[1360] 在搅拌下在0℃下向氢氧化钾(359.1mg,6.40mmol)于水(0.54mL)中的溶液中逐滴添加1-甲基-1-亚硝基脲(449.8mg,4.36mmol)于乙醚(10mL)中的溶液。在0℃下搅拌0.5小时之后,分离有机相,得到重氮甲烷溶液(10mL)。在搅拌下在0℃下向5-(1-苯基乙烯基)-1,2-噁唑-3-甲酸乙酯(50.0mg,0.21mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中添加所述重氮甲烷溶液(10mL),接着在搅拌下在0℃下逐滴添加二乙酸钯(4.7mg,0.02mmol)于四氢呋喃(1mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液隔夜。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(30mg,57%)。LC-MS(方法C):m/z=244.0[M+H]$^+$,1.519min。

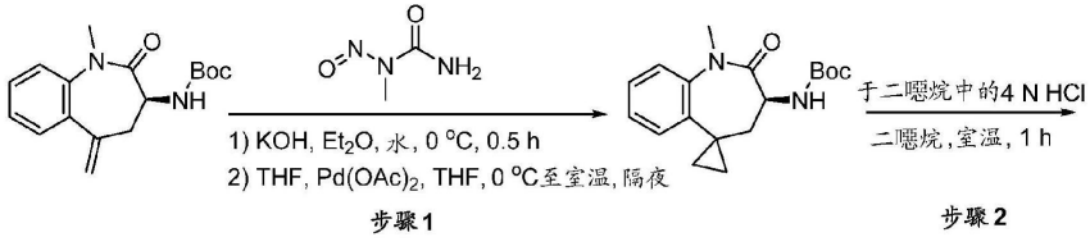
[1361] 步骤2:5-(1-苯基环丙基)-1,2-噁唑-3-甲酸的制备

[1362] 将5-(1-苯基环丙基)-1,2-噁唑-3-甲酸甲酯(25.0mg,0.10mmol)和氢氧化锂(4.8mg,0.20mmol)于甲醇/水=3/1(2mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。用1N盐酸将溶液的pH值调节至6-7。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取所得溶液且合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得标题化合物(20mg粗制物)。LC-MS(方法G):m/z=230[M+H]$^+$,0.700min。

[1363] 步骤3:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

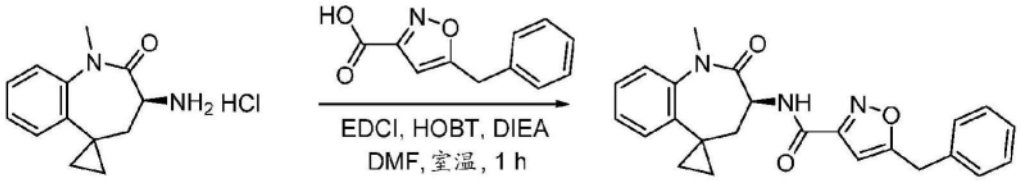
[1364] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过反相色谱法使用Xbridge Phenyl OBD 5μm,19×150mm柱;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内50.0%ACN至70.0%)纯化,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=8.1Hz,1H),7.52-7.48(m,1H),7.38-7.25(m,7H),7.24-7.20(m,1H),6.36(s,1H),4.87-4.77(m,1H),4.55(dd,J=9.9,11.7Hz,1H),4.38(dd,J=8.1,9.9Hz,1H),3.30(s,3H),1.57-1.52(m,2H),1.45-1.41(m,2H)。LC-MS(方法H):m/z=404.2[M+H]$^+$,1.766min。

[1365] 实施例9:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)异噁唑-3-甲酰胺



步骤1　　步骤2

[1366]



步骤3

[1367] 步骤1:N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-3-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1368] 在搅拌下在0℃下向氢氧化钾(278mg,4.96mmol)于水(0.4mL)中的溶液中逐滴添加1-甲基-1-亚硝基脲(255.8mg,2.48mmol)于乙醚(10mL)中的溶液。在0℃下搅拌0.5小时之后,分离有机相,得到重氮甲烷溶液(10mL)。在搅拌下在0℃下向N-[(3R)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯(75.0mg,0.25mmol)于四氢呋喃(1.5mL)中的溶液中逐滴添加所述重氮甲烷溶液(10mL),接着逐滴添加二乙酸钯(5.5mg,0.02mmol)于四氢呋喃(0.5mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液隔夜。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得标题化合物(55mg,70%)。LC-MS(方法C):m/z=317.2$[M+H]^+$,1.531min。

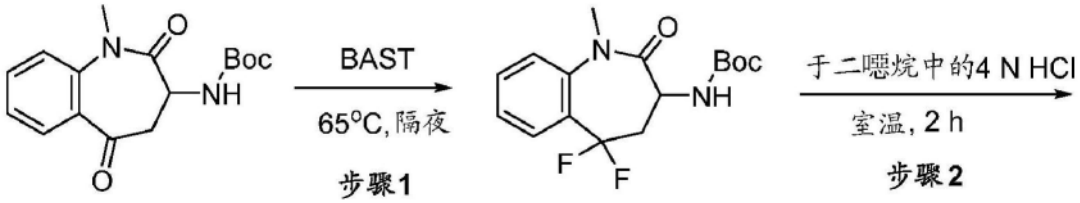
[1369] 步骤2:(3S)-3-氨基-1-甲基-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-2-酮盐酸盐的制备

[1370] 在室温下用含4N氯化氢的二噁烷(6mL)处理N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-3-基]氨基甲酸叔丁酯(40.0mg,0.13mmol)1小时。在真空下浓缩所得混合物,获得呈黄色固体状的标题化合物(25.2mg)。LC-MS(方法K):m/z=217.2$[M+H]^+$,0.635min。

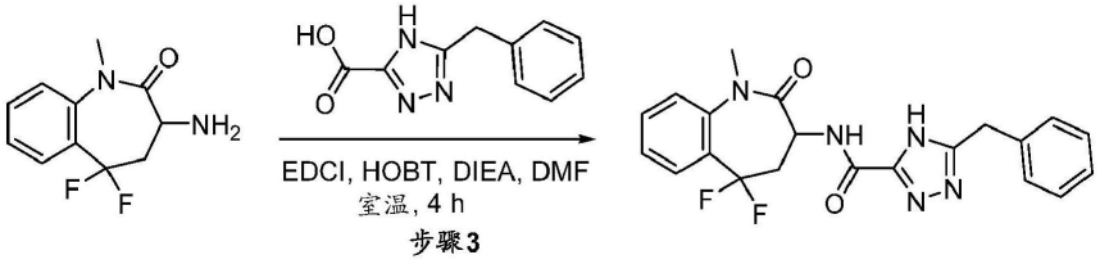
[1371] 步骤3:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

[1372] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过反相色谱法使用Xbridge Phenyl OBD 5μm,19×150mm柱;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内50%至70%)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物(17.8mg,44%)。此化合物通过使用正己烷/(2-丙醇/MeOH 1/1+0.1%异丙胺)60/40%v/v的移动相在Chiralpak AS-H(25×2.0cm),5μm柱上进行手性HPLC来进一步纯化,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.78(d,J=7.0Hz,1H),7.39-7.19(m,9H),6.31(s,1H),4.69(td,J=7.6,10.9Hz,1H),4.11(s,2H),3.43(s,3H),3.13(dd,J=12.3,8.3Hz,1H),1.33(dd,J=12.5,11.0Hz,1H),1.16-1.08(m,1H),0.88(ddd,J=9.3,5.5,4.3Hz,1H),0.71(td,J=5.5,9.3Hz,1H),0.51-0.42(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=402.2$[M+H]^+$,1.21min。e.e.>99.5%,如在Chiralpak AS-H(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(2-丙醇/MeOH1/1+0.1%异丙胺)60/40%v/v的移动相测定。

[1373] 实施例10:5-苯甲基-N-(5,5-二氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[1374]



[1375] 步骤1:(5,5-二氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1376] 将(1-甲基-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.658mmol)于双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(6mL)中的溶液加热至65℃且搅拌隔夜。使反应混合物冷却至环境温度,用水(30mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。用饱和碳酸钠水溶液和盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/己烷,1/20)纯化残余物,获得标题化合物(60mg,30%)。LC-MS(方法E):m/z=327[M+H]$^+$,1.035min。

[1377] 步骤2:3-氨基-5,5-二氟-1-甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮的制备

[1378] 将(5,5-二氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.184mmol)添加至(4N)氯化氢于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中。在环境温度下搅拌所得溶液2小时且在真空下浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(50mg粗制物)。LC-MS(方法N):m/z=227[M+H]$^+$,0.995min。

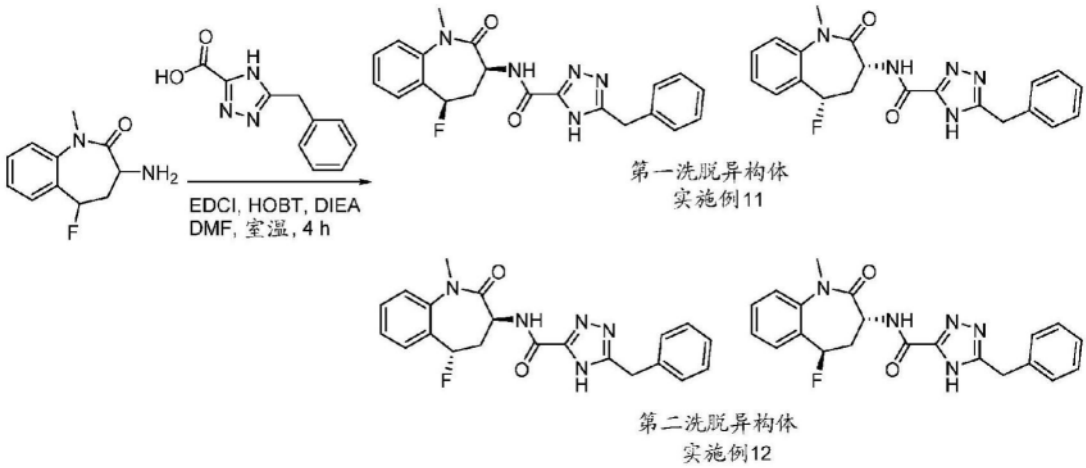
[1379] 步骤3:5-苯甲基-N-(5,5-二氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1380] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过反相色谱法使用Xbridge制备型C18 5μm,19×150mm柱;移动相:相A:碳酸氢铵水溶液(0.05%);相B:乙腈;(在12min内20%至80%)纯化,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.25(s,1H),8.59(s,1H),7.63(m3H),7.44(t,J=7.5Hz,1H),7.35-7.18(m,5H),4.52(dt,J=11.8,7.8Hz,1H),4.10(s,2H),3.26(s,3H),3.15-2.81(m,2H)。LC-MS(方法L):m/z=412.1[M+H]$^+$,1.309min。

[1381] 实施例11和12:5-苯甲基-N-((3S,5R)-5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((3R,5S)-5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例11)和5-苯甲基-N-((3S,5S)-5-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((3R,5R)-5-氟-1-甲基-2-氧

代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例12)

[1382]



[1383] 使用酰胺偶合程序A获得的粗产物通过反相柱色谱法使用Xbridge Phenyl OBD 5μm,19×150mm柱;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内25.0%至55.0%)纯化,获得标题化合物:

[1384] 实施例11,第一洗脱异构体:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.41(s,1H),8.41(s,1H),7.65-7.49(m,2H),7.45(dt,J=7.7,1.7Hz,1H),7.40-7.20(m,6H),5.76(dd,J=47.0,4.8Hz,1H),4.47(dt,J=11.4,7.5Hz,1H),4.12(s,2H),3.27(s,3H),2.94-2.56(m,2H)。LC-MS(方法F):m/z=394.1[M+H]$^+$,1.085min。

[1385] 实施例12,第二洗脱异构体:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.37(s,1H),8.41(s,1H),7.58-7.38(m,4H),7.38-7.20(m,5H),5.92(ddd,J=46.6,10.5,8.1Hz,1H),4.30(dt,J=11.4,7.9Hz,1H),4.12(s,2H),3.31(s,3H),2.96-2.78(m,1H),2.41-2.30(m,1H)。LC-MS(方法F):m/z=394.1[M+H]$^+$,1.156min。

[1386] 实施例11:手性分离

[1387] 此混合物通过使用正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺)30/70%v/v的移动相以18mL/min的流速在Whelk O-1(R,R)(25×2.0cm),10μm柱上进行手性HPLC来拆分,获得两种分离的对映异构体。

[1388] 第一洗脱对映异构体(6.8min),对映异构体1:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(d,J=6.8Hz,1H),7.35(m,9H),5.51(m,1H),4.74(dt,J=11.0,7.1Hz,1H),4.15(s,2H),3.41(s,3H),3.07(m,1H),2.44(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=394.3[M+H]$^+$,0.87min。e.e.>99.9%,如在Whelk O-1(R,R)(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺)30/70%v/v的移动相以1mL/min的流速测定。

[1389] 第二洗脱对映异构体(8.9min),对映异构体2:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(d,J=6.8Hz,1H),7.35(m,9H),5.51(m,1H),4.74(dt,J=11.0,7.1Hz,1H),4.15(s,2H),3.41(s,3H),3.07(m,1H),2.44(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=394.3[M+H]$^+$,0.86min。e.e.>99.9%,如在Whelk O-1(R,R)(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺)30/70%v/v的移动相以1mL/min的流速测定。

[1390] 实施例12:手性分离

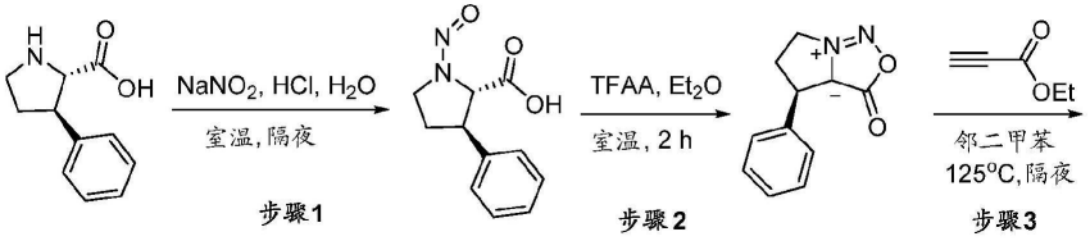
[1391] 此混合物通过使用正己烷/(乙醇/甲醇1/1+0.1%异丙胺)30/70%v/v的移动相以18mL/min的流速在Chiralcel OJ-H(25×2.0cm),5μm柱上进行手性HPLC来拆分,获得两种

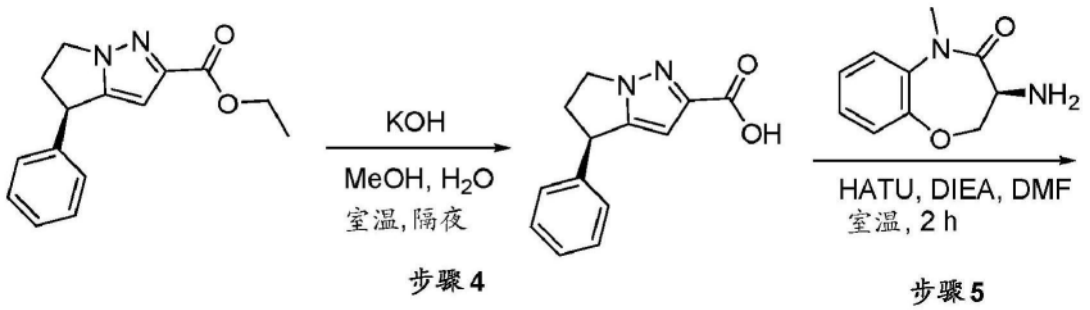
分离的对映异构体。

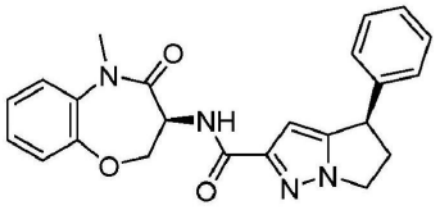
[1392] 第一洗脱对映异构体(4.8min),对映异构体1:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.14(d,J=6.1Hz,1H),7.62-7.14(m,9H),5.87-5.64(m,1H),4.67-4.54(m,1H),4.17(s,2H),3.44(s,3H),3.03-2.85(m,1H),2.66-2.53(m,1H)。LC-MS(方法U):m/z=394.2[M+H]$^+$,0.75min。e.e.>99.9%,如在Chiralcel OJ-H(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(乙醇/甲醇1/1+0.1%异丙胺)50/50%v/v的移动相以1mL/min的流速测定。

[1393] 第二洗脱对映异构体(7.0min),对映异构体2:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.14(d,J=6.3Hz,1H),7.62-7.15(m,10H),5.86-5.63(m,1H),4.66-4.53(m,1H),4.12(s,2H),3.42(s,3H),3.00-2.82(m,1H),2.64-2.52(m,1H)。LC-MS(方法U):m/z=394.2[M+H]$^+$,0.74min。e.e.>99.9%,如在Chiralcel OJ-H(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(乙醇/甲醇1/1+0.1%异丙胺)50/50%v/v的移动相以1mL/min的流速测定。

[1394] 实施例13:(R)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-苯基-5,6-二氢-4H吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺

[1395] 

[1396] 



[1397] 步骤1:(2S,3R)-1-亚硝基-3-苯基吡咯烷-2-甲酸的制备

[1398] 将(2S,3R)-3-苯基吡咯烷-2-甲酸(1.01g,5.23mmol)添加至亚硝酸钠(800mg,11.59mmol)于水(5mL)中的溶液中。在0℃下添加浓盐酸(5mL)。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,获得标题化合物(700mg粗制物)。LC-MS(方法I):m/z=220.95[M+H]$^+$,0.741min。

[1399] 步骤2:(R)-3-氧代-4-苯基-3,4,5,6-四氢吡咯并[1,2c][1,2,3]噁二唑-7-鎓-3a-化物的制备

[1400] 在0℃下向(2S,3R)-1-亚硝基-3-苯基吡咯烷-2-甲酸(700mg,3.18mmol)于乙醚

(7mL)中的溶液中逐滴添加三氟乙酸酐(1.01g,4.76mmol)。在室温下搅拌所得溶液2小时。真空浓缩反应混合物且用水(50mL)稀释。用碳酸钾(0.5M)将溶液的pH值调节至8。所得溶液用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1:1)纯化残余物,获得标题化合物(380mg,59%)d。LC-MS(方法I):m/z=202.9[M+H]$^+$,0.725min。

[1401] 步骤3:(4R)-4-苯基-4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1402] 向用氮气的惰性氛围净化且维持的(R)-3-氧代-4-苯基-3,4,5,6-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,3]噁二唑-7-鎓-3a-化物(380mg,1.88mmol)于邻二甲苯(6mL)中的溶液中逐滴添加丙-2-炔酸乙酯(240mg,2.45mmol)。在油浴中在125℃下搅拌所得溶液隔夜。真空浓缩所得混合物。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1:1)纯化残余物,获得标题化合物(100mg,21%)。LC-MS(方法J):m/z=257.1[M+H]$^+$,1.367min。

[1403] 步骤4:(4R)-4-苯基-4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸的制备

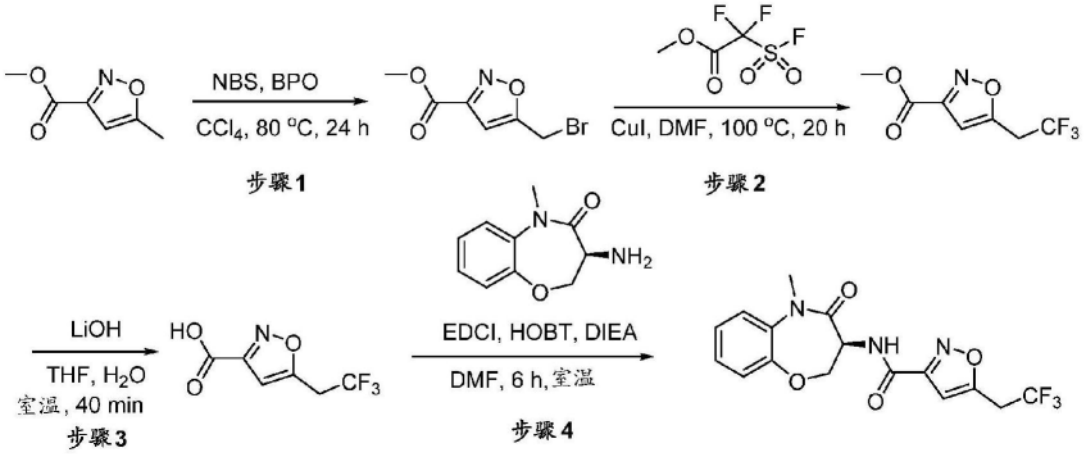
[1404] 向(4R)-4-苯基-4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.39mmol)于甲醇(2.1mL)和水(0.7mL)中的溶液中添加氢氧化钾(67mg,1.19mmol)。在室温下搅拌所得溶液隔夜,在真空下浓缩且用水稀释所得残余物。用3N盐酸将溶液的pH值调节至3。通过过滤收集所得固体,获得标题化合物(80mg,90%)。LC-MS(方法I):m/z=228.9[M+H]$^+$,0.804min。

[1405] 步骤5:(R)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺的制备

[1406] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过反相色谱法使用Xbridge Phenyl OBD 5μm,19×150mm柱;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内25.0%至55.0%)纯化,获得标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=8.1Hz,1H),7.51(dd,J=7.5,1.9Hz,1H),7.39-7.20(m,8H),6.32(d,J=0.9Hz,1H),4.84(dt,J=11.5,7.9Hz,1H),4.61-4.48(m,2H),4.45-4.31(m,2H),4.22(dt,J=11.0,7.7Hz,1H),3.32(s,3H),3.09(dtd,J=12.7,8.3,4.2Hz,1H),2.51-2.41(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=403.2[M+H]$^+$,1.499min。

[1407] 实施例14:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-甲酰胺

[1408]



[1409] 步骤1:5-(溴甲基)异噁唑-3-甲酸甲酯的制备

[1410] 向5-甲基异噁唑-3-甲酸甲酯(4.65g,30mmol)和N-溴代丁二酰亚胺于四氯化碳

(250mL)中的溶液中添加过氧化苯甲酰(2mg,0.1mol%)。所得混合物在80℃下回流24小时。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/己烷,1/5)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(1.6g,23%)。LC-MS(方法C):m/z=221.7[M+H]$^+$,0.746min。

[1411] 步骤2:5-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-甲酸甲酯的制备

[1412] 向5-(溴甲基)异噁唑-3-甲酸甲酯(350mg,1.59mmol)和碘化亚铜(570mg,3.00mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(1.44g,7.50mmol)。在100℃下加热所得混合物20小时。在冷却至室温后,用水(25mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/己烷,1/5)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(125mg,37%)。LC-MS(方法C):m/z=209.9[M+H]$^+$,0.788min。

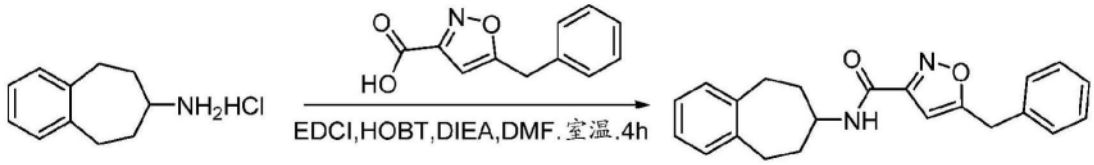
[1413] 步骤3:5-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-甲酸的制备

[1414] 向5-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-甲酸甲酯(90mg,0.43mmol)于4:1THF:H_2O(2.5mL)中的溶液中添加氢氧化锂(72mg,3mmol)。在室温下搅拌所得溶液40分钟。在完成反应后,在减压下蒸发溶剂且向所得残余物中添加水(25mL)。用乙酸乙酯(3×50mL)洗涤此溶液。用1N盐酸将水层酸化至pH约3-4且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。来自此萃取的合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,获得标题化合物(43mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LC-MS(方法D):m/z=196.9[M+H]$^+$,0.290min。

[1415] 步骤4:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

[1416] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过结晶(乙醇/正己烷)纯化,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.80(d,J=7.0Hz,1H),7.26-7.19(m,4H),6.71(s,1H),5.04(dt,J=11.1,7.1Hz,1H),4.76(dd,J=9.8,7.4Hz,1H),4.28(dd,J=11.1,9.7Hz,1H),3.69(q,J=9.7Hz,2H),3.46(s,3H)。LC-MS(方法E):m/z=370.2[M+H]$^+$,2.462min。

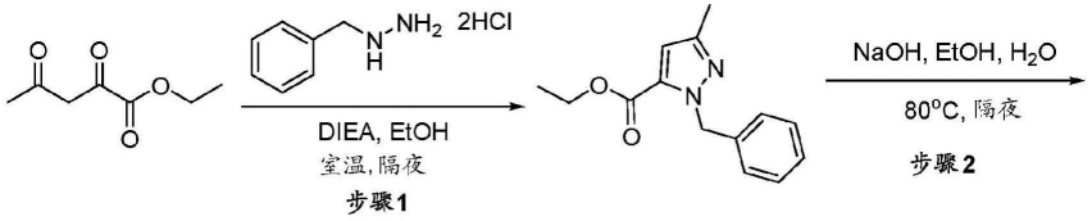
[1417] 实施例15:5-苯甲基-N-(6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-7-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1418] 

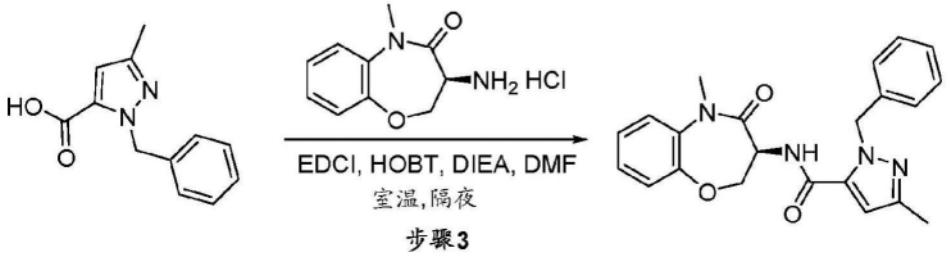
[1419] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 50.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=8.4Hz,1H),7.25-7.14(m,5H),7.15-7.07(m,4H),6.52(s,1H),4.19(s,2H),4.17-4.04(m,1H),2.89-2.69(m,4H),2.02-1.97(m,2H),1.43-1.23(m,2H)。LC-MS(方法F):m/z=347.1[M+H]$^+$,1.652min。

[1420] 实施例16:(S)-1-苯甲基-3-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并

[1421] [b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺



[1422]



[1423] 步骤1:1-苯甲基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的制备

[1424] 向2,4-二氧代戊酸乙酯(0.5g,3.20mmol)和苯甲基盐酸肼(0.75g,3.84mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.2g,9.60mmol)。在室温下搅拌隔夜之后,用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(0.5g,65%)。LC-MS(方法S):m/z=245.2[M+H]$^+$,1.070min。

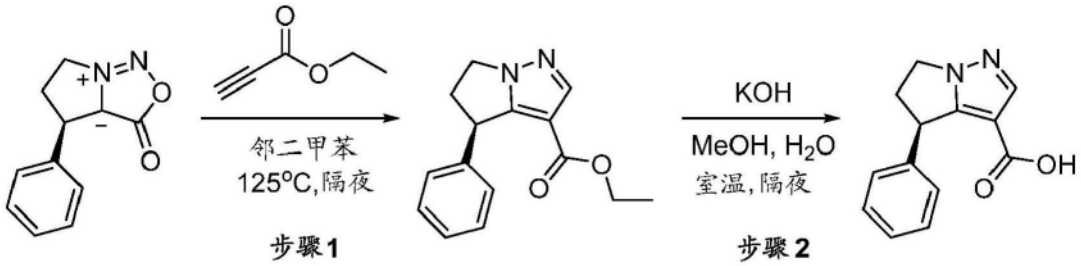
[1425] 步骤2:1-苯甲基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸的制备

[1426] 将氢氧化钠(0.25g,6.02mmol)于水(1mL)中的溶液添加至1-苯甲基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(0.5g,2.01mmol)于乙醇(2mL)中的经搅拌溶液中。将所得混合物在80℃下搅拌隔夜。在冷却至室温后,反应混合物用盐酸水溶液(1N,20mL)调节至pH=3-4且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(0.4g,90%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法C):m/z=217.2[M+H]$^+$,1.219min。

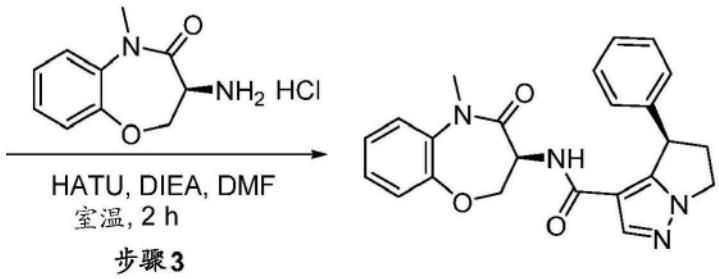
[1427] 步骤3:(S)-1-苯甲基-3-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的制备

[1428] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 50.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(d,J=8.4Hz,1H),7.53-7.47(m,1H),7.35-7.19(m,6H),7.11-7.07(m,2H),6.82(s,1H),5.64-5.51(m,2H),4.88-4.81(m,1H),4.55-4.49(m,1H),4.40-4.35(m,1H),3.30(s,3H),2.20(s,3H)。LC-MS(方法L):m/z=391.1[M+H]$^+$,1.437min。

[1429] 实施例17:(R)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酰胺



[1430]



[1431] 步骤1:(4R)-4-苯基-4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1432] 在氮气氛围下向(R)-3-氧代-4-苯基-3,4,5,6-四氢吡咯并[1,2-c][1,2,3]噁二唑-7-鎓-3a-化物(380mg,1.88mmol)于邻二甲苯(6mL)中的搅拌溶液中添加丙-2-炔酸乙酯(240mg,2.45mmol)。将所得混合物加热至125℃且于油浴中搅拌隔夜。将反应混合物冷却至室温,在减压下浓缩且通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)来纯化所得残余物,获得呈淡黄色油状的标题化合物(120mg,25%)。LC-MS(方法J):m/z=257.0[M+H]$^+$,1.323min。

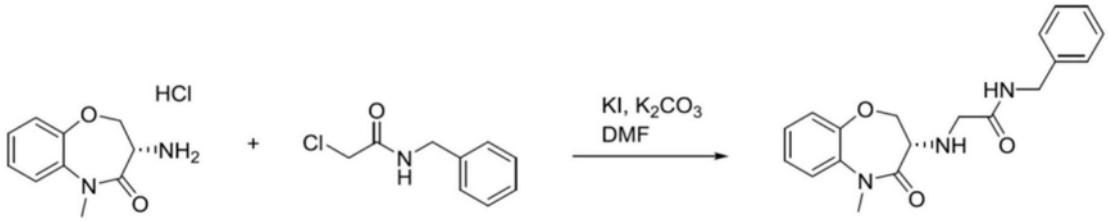
[1433] 步骤2:(4R)-4-苯基-4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酸的制备

[1434] 将氢氧化钾(67mg,1.19mmol)于水(7mL)中的溶液添加至(4R)-4-苯基-4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酸乙酯(100mg,0.39mmol)于甲醇(2.1mL)中的溶液中。在室温下搅拌隔夜之后,在减压下浓缩反应混合物且用水稀释。用盐酸(3N,20mL)将溶液的pH值调节至3。通过过滤收集沉淀,获得呈黄色固体状的标题化合物(50mg,47%)。LC-MS(方法I):m/z=228.9[M+H]$^+$,0.738min。

[1435] 步骤3:(R)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-甲酰胺的制备

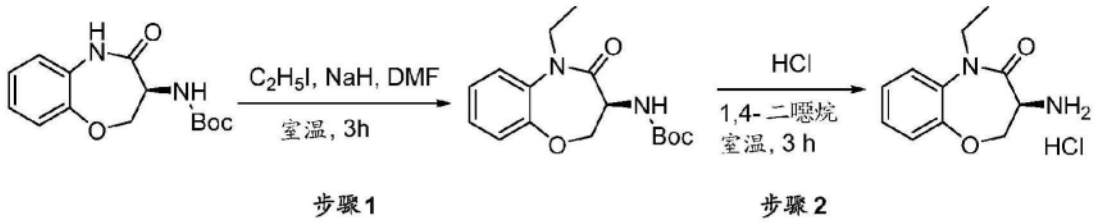
[1436] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 25.0%ACN至55.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(s,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.44(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.34-7.14(m,6H),7.10-7.02(m,2H),4.77-4.58(m,2H),4.35-4.23(m,1H),4.22-4.03(m,3H),3.26(s,3H),3.19-3.05(m,1H),2.39(dq,J=8.8,4.3Hz,1H)。LC-MS(方法0):m/z=403.0[M+H]$^+$,1.334min。

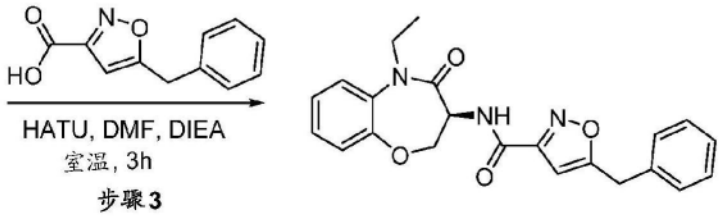
[1437] 实施例18:(S)-N-苯甲基-2-((5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基)乙酰胺

[1438] 

[1439] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-4-酮盐酸盐(40mg,0.175mmol,e.e.=90%)、N-苯甲基-2-氯乙酰胺(18mg,0.097mmol)、K_2CO_3(27mg,0.195mmol)和KI(32mg,0.195mmol)于DMF(3mL)中的混合物在30℃下搅拌16h。用EtOAc稀释混合物且用NH_4Cl饱和溶液洗涤两次。用EtOAc萃取水性部分。合并的有机部分经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷-EtOAc,80:20至0:100)纯化粗产物,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.08(m,10H),4.51-4.37(m,2H),4.33(dd,J=10.2,7.4Hz,1H),4.12(t,J=10.8Hz,1H),3.61-3.43(m,3H),3.41(s,3H),3.06-2.97(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=340.0$[M+H]^+$,0.70min。e.e.=88%,如在Chiralcel OD-H(25×0.46cm),5μm柱上使用正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺)35/65%v/v的移动相测定。

[1440] 实施例19:(S)-5-苯甲基-N-(5-乙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺



[1441] 

[1442] 步骤1:N-((3S)-5-乙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1443] 将氢化钠(8.64mg,0.22mmol)添加至N-((3S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.18mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌所得混合物1小时。逐滴添加碘乙烷(33.7mg,0.21mmol)。在室温下搅拌3小时之后,用水(10mL)淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)来纯化所得残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(40mg,73%)。LC-MS(方法S):m/z=307.2$[M+H]^+$,1.021min。

[1444] 步骤2:(3S)-3-氨基-5-乙基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-4-酮盐酸盐的制备

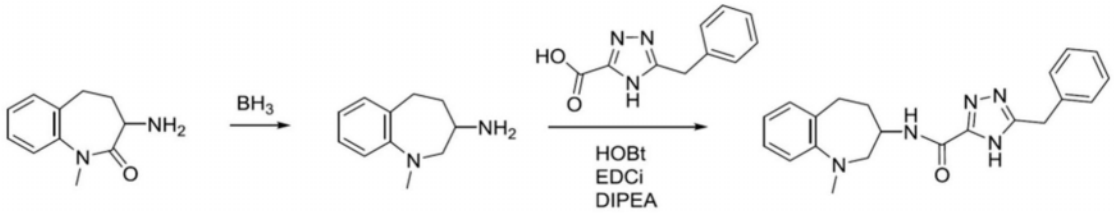
[1445] 将N-((3S)-5-乙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基

甲酸叔丁酯(40mg,0.13mmol)添加至氯化氢于二噁烷中的溶液(4M,10mL)中。在室温下搅拌反应混合物3小时且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(30mg),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法D):m/z＝207.1[M+H]$^+$,0.930min。

[1446] 步骤3:(S)-5-苯甲基-N-(5-乙基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

[1447] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(0.05%TFA)和ACN(经7min 45.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J＝7.8Hz,1H),7.54-7.51(m,1H),7.38-7.21(m,8H),6.54(s,1H),4.84-4.75(m,1H),4.56(t,J＝11.4Hz,1H),4.39-4.33(m,1H),4.21(s,2H),4.10-4.03(m,1H),3.67-3.60(m,1H),1.02(t,J＝7.2Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝392.2[M+H]$^+$,2.181min。

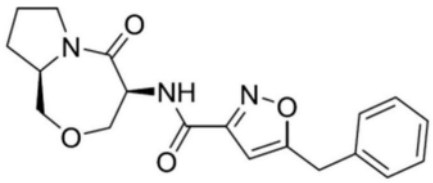
[1448] 实施例20:5-苯甲基-N-(1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1449] 

[1450] 向预冷却至0℃的3-氨基-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮(50mg,0.26mmol)于THF(1mL)中的溶液中逐滴添加硼烷四氢呋喃复合物(1M溶液于THF中,570μL,0.570mmol)。使反应物逐渐升温至室温且搅拌18h,随后用1M HCl溶液淬灭。在室温下搅拌所得混合物3h。在减压下移除挥发物。通过离子交换色谱法在SCX滤筒(MeOH,接着为含7M NH_3的MeOH)上纯化粗产物,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.14-7.02(m,2H),6.93-6.85(m,1H),6.84-6.74(m,1H),3.10-2.85(m,2H),2.84-2.68(m,4H),2.66-2.54(m,1H),2.48-2.36(m,1H),1.89-1.77(m,1H),1.75-1.55(m,2H),1.33-1.06(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z＝177.2[M+H]$^+$,0.40min。

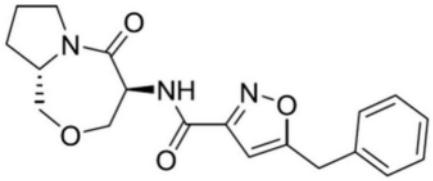
[1451] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过柱色谱法(CH_2Cl_2-MeOH,95:5至80:20)且接着通过反相色谱法(水-CH_3CN,100:0至50:50)来纯化,获得呈对映异构体的混合物形式的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.61-14.37(m,1H),8.37-8.25(m,1H),7.35-7.10(m,7H),6.99-6.93(m,1H),6.85(td,J＝7.3,1.1Hz,1H),4.19-4.11(m,1H),4.08(s,2H),3.05-2.98(m,1H),2.84(s,3H),2.81-2.73(m,2H),2.65-2.58(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.68-1.55(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z＝362.4[M+H]$^+$,1.02min。

[1452] 实施例21:5-苯甲基-N-((4S,9aR)-5-氧代六氢-1H,3H-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺

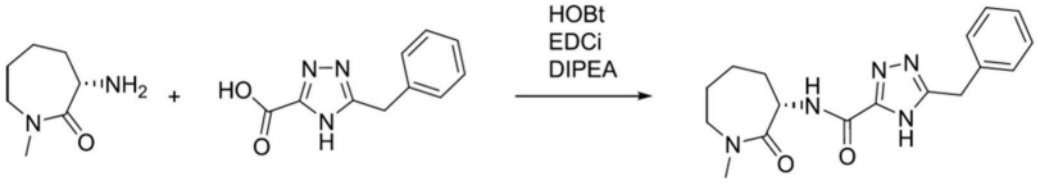
[1453] 

[1454] 实施例22:5-苯甲基-N-((4S,9aS)-5-氧代六氢-1H,3H-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮

杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺

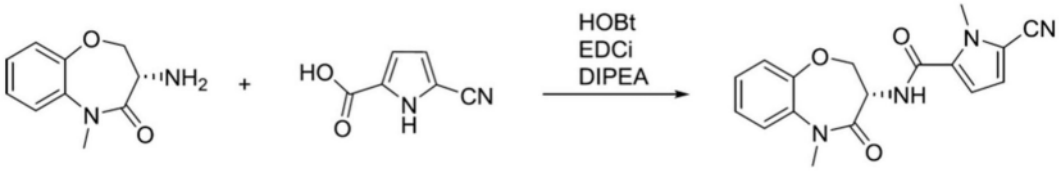
[1455] 

[1456] 实施例23:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代氮杂环庚烷-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1457] 

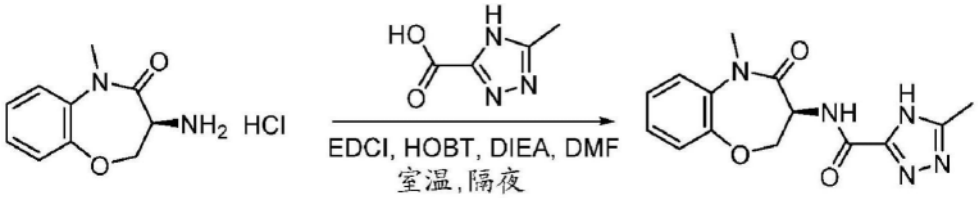
[1458] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOH9:1),接着通过KP-NH改质硅胶上的柱色谱法(EtOAc/MeOH 9:1)且接着通过反相色谱法水-CH_3CN,70:30)来纯化,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.44(s,1H),8.34(d,J=6.2Hz,1H),7.37-7.20(m,5H),4.75-4.65(m,1H),4.11(s,2H),3.68(dd,J=15.4,11.4Hz,1H),3.23(dd,J=15.3,5.2Hz,1H),2.94(s,3H),2.01-1.93(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.81-1.67(m,2H),1.45-1.28(m,2H)。LC-MS(方法A):m/z=328.3[M+H]$^+$,0.74min。

[1459] 实施例24:(S)-5-氰基-1-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[1460] 

[1461] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过柱色谱法(环己烷-EtOAc,100:0至70:30)来纯化,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32-7.19(m,4H),7.11(d,J=6.6Hz,1H),6.77(d,J=4.3Hz,1H),6.69(d,J=4.3Hz,1H),5.00(dt,J=11.2,6.9Hz,1H),4.77(dd,J=9.7,7.4Hz,1H),4.25(dd,J=11.1,9.7Hz,1H),4.00(s,3H),3.47(s,3H)。LC-MS(方法A):m/z=325.0[M+H]$^+$,0.93min。

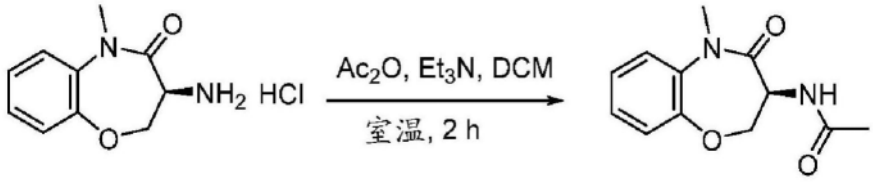
[1462] 实施例25:(S)-5-甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1463] 

[1464] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 50.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.2(br.s,1H),8.43(d,J=6.8Hz,1H),7.54-7.45(m,1H),7.22-7.18(m,3H),4.90-4.75(m,1H),4.58

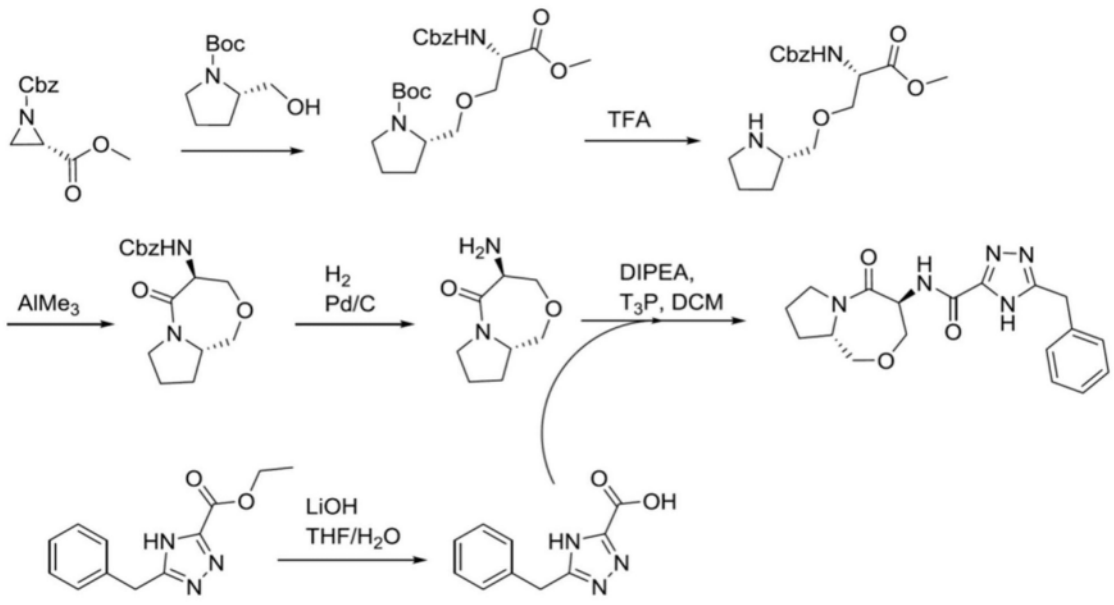
(t,J＝10.0Hz,1H),4.47-4.35(m,1H),4.39(s,3H),2.39(s,3H)。LC-MS(方法L):m/z＝302.0[M+H]$^+$,0.885min。

[1465] 实施例26:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)乙酰胺

[1466] 

[1467] 将乙酸酐(20.5mg,0.20mmol)添加至(3S)-3-氨基-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-4-酮盐酸盐(45.6mg,0.20mmol)和三乙胺(40mg,0.40mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中。在室温下搅拌2小时之后,用水(5mL)稀释反应混合物,且用二氯甲烷(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 50.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.25(d,J＝8.4Hz,1H),7.50-7.45(m,1H),7.36-7.15(m,3H),4.76-4.65(m,1H),4.38-4.15(m,2H),3.29(s,3H),1.84(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝235.1[M+H]$^+$,1.340min。

[1468] 实施例27:5-苯甲基-N-((4S,9aS)-5-氧代六氢-1H,3H-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1469] 

[1470] 步骤1:(2S)-2-{[(2S)-2-{[(苯甲氧基)羰基]氨基}-3-甲氧基-3-氧代丙氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1471] 在-30℃下在氮气氛围下将三氟化硼乙醚(0.52mL,4.25mmol)添加至(2S)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸1-苯甲酯2-甲酯(2.00g,8.50mmol)和N-Boc-L-脯氨醇(6.85g,34.03mmol)于无水$CHCl_3$(20mL)中的溶液中。使溶液在室温下搅拌隔夜,接着用CH_2Cl_2(20mL)稀释且伴以反萃取用水(3×10mL)洗涤。合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(环己烷-二乙醚,50:50)纯化粗产物,获得呈无色油状的标题产

物(3.30g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.30(m,5H),5.97-5.50(m,1H),5.23-5.08(m,2H),4.49(br.s.,1H),4.07-3.21(m,10H),1.97-1.73(m,4H),1.49-1.38(m,9H)。LC-MS(方法A):m/z=437.5[M+H]$^+$,1.18min。

[1472] 步骤2:(2S)-2-{[(苯甲氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]丙酸甲酯的制备

[1473] 将(2S)-2-{[(2S)-2-{[(苯甲氧基)羰基](甲基)氨基}-3-甲氧基-3-氧代丙氧基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.03mmol)于CH_2Cl_2(5mL)和TFA(5mL)中的溶液在0℃下搅拌3h。在减压下浓缩反应混合物且通过KP-NH改质二氧化硅上的柱色谱法(环己烷-EtOAc,80:20至60:40,接着为纯MeOH)纯化粗产物,获得呈无色油状的标题化合物(313mg,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.29(m,5H),6.23(br.s.,1H),5.22-5.10(m,2H),4.50(br.s.,1H),3.96(dd,J=9.9,3.1Hz,1H),3.78(s,3H),3.72(dd,J=9.8,3.3Hz,1H),3.51-3.44(m,1H),3.39-3.32(m,1H),3.25(dq,J=4.5,7.0Hz,1H),3.02-2.93(m,1H),2.91-2.81(m,1H),1.87-1.63(m,3H),1.44-1.32(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=337.3[M+H]$^+$,0.49min。

[1474] 步骤3:N-[(4S,9aS)-5-氧代-八氢吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基]氨基甲酸苯甲酯的制备

[1475] 在-30℃下向(2S)-2-{[(苯甲氧基)羰基]氨基}-3-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]丙酸甲酯(313mg,0.93mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加三甲基铝溶液(2M于庚烷中,0.56mL,1.12mmol)。使溶液升温至室温且使其在室温下搅拌1h。使反应物冷却至0℃且添加1N HCl水溶液(4.63mL,4.63mmol)和水(5mL)。分离各相且用CH_2Cl_2萃取水性馏份两次,经由疏水性玻璃料(相分离器)过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(CH_2Cl_2-MeOH,95:5)纯化粗产物,得到呈无色油状的标题化合物(217mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.45-7.29(m,5H),5.73(br.s.,1H),5.14(br.s.,2H),4.41(br.s.,1H),4.18-3.89(m,3H),3.82-3.58(m,2H),3.54-3.19(m,2H),2.18-2.04(m,1H),1.97-1.83(m,1H),1.81-1.64(m,1H),1.56-1.39(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=305.3[M+H]$^+$,0.74min。

[1476] 步骤4:(4S,9aS)-4-氨基-八氢吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-5-酮的制备

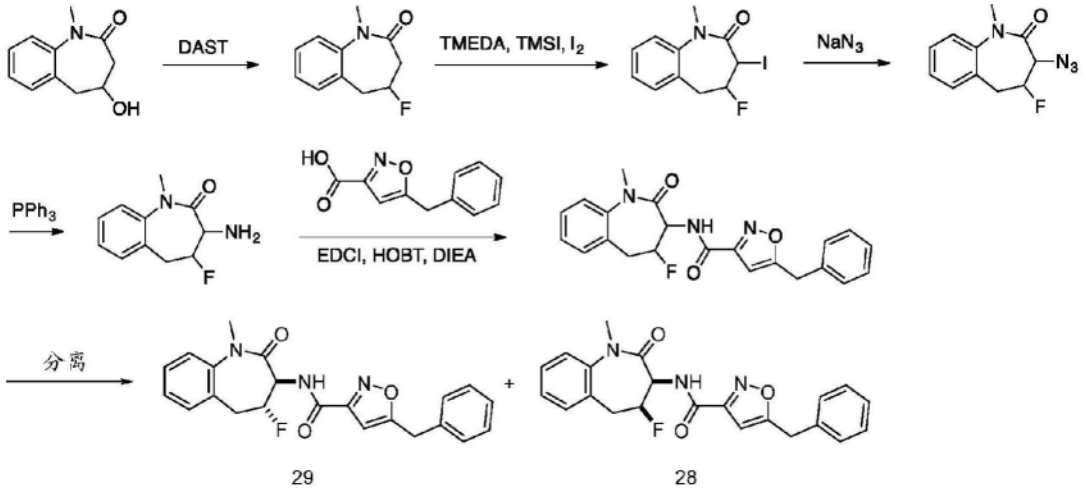
[1477] 在氮气氛围下将钯/碳(10%,75mg)添加至N-[(4S,9aS)-5-氧代-八氢吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基]氨基甲酸苯甲酯(215mg,0.71mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中。用氢气氛围置换氮气氛围且搅拌反应物15h。通过经由硅藻土塞的过滤淬灭反应物,用大量MeOH洗涤。在减压下浓缩滤液,得到标题化合物(116mg,96%),其直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.23-4.11(m,1H),4.02(dd,J=12.5,1.3Hz,1H),3.93(dd,J=12.8,4.5Hz,1H),3.80-3.68(m,2H),3.64(dd,J=4.4,0.9Hz,1H),3.41(ddd,J=11.9,10.4,6.8Hz,1H),3.23(dd,J=12.7,9.4Hz,1H),2.18-2.08(m,1H),2.00-1.87(m,1H),1.86-1.68(m,1H),1.57-1.44(m,1H)。LC-MS(方法B):m/z=171.1[M+H]$^+$,0.35min。

[1478] 步骤5:5-苯甲基-N-((4S,9aS)-5-氧代六氢-1H,3H-吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

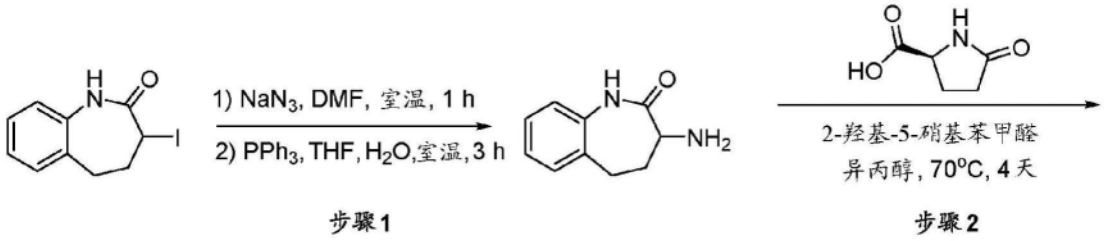
[1479] 向5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(50mg,0.246mmol)和(4S,9aS)-4-氨基-八氢吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-5-酮(42mg,0.246mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的悬浮液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.107mL,0.49mmol)。搅拌反应混合物10分钟,且接着添加T3P溶液(50重量%于EtOAc中,0.22mL,0.37mmol)。在40分钟之后,通过添加水淬灭反应混合物且将

两种相分离。用0.5N HCl溶液、饱和$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤有机相且在减压下浓缩。通过柱色谱法(CH_2Cl_2-MeOH,90:10至70:30)纯化粗产物,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.05(d,J=6.3Hz,1H),7.40-7.17(m,5H),4.72(dd,J=6.9,4.9Hz,1H),4.33-4.03(m,5H),3.84(d,J=12.8Hz,1H),3.75-3.62(m,1H),3.43(dt,J=6.8,11.2Hz,1H),3.31(dd,J=12.8,9.5Hz,1H),2.21-2.08(m,1H),1.95-1.83(m,1H),1.81-1.64(m,1H),1.58-1.43(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z=356.3$[M+H]^+$,0.67min。

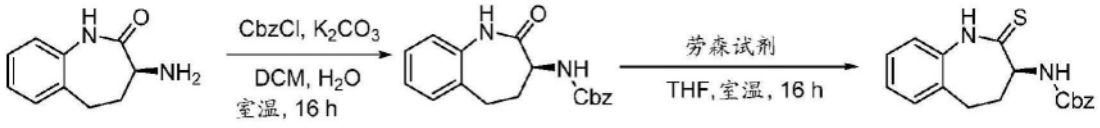
[1480] 实施例28和29:5-苯甲基-N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺(28);以及5-苯甲基-N-((3R,4R)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((3S,4S)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺(29)

[1481] 

[1482] 实施例30:(S)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺

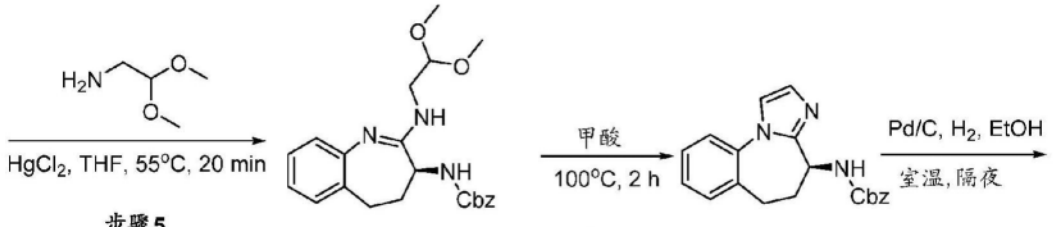


步骤1 步骤2

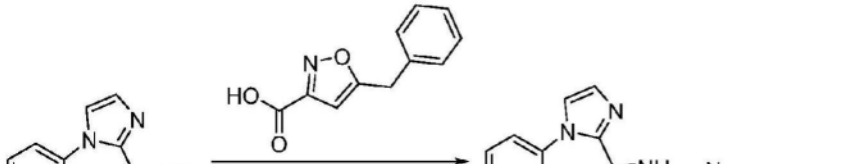


步骤3 步骤4

[1483]



步骤5 步骤6 步骤7



步骤8

[1484] 步骤1:3-氨基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮的制备

[1485] 向3-碘-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮(4.50g,15.7mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中添加叠氮化钠(1.23g,18.8mmol)且在室温下搅拌反应混合物。在30分钟后形成沉淀。用水(300mL)稀释反应混合物。更多固体沉淀且再搅拌混合物10分钟。通过过滤收集固体,用水(20mL)洗涤,且在真空中干燥。将粗产物溶解于四氢呋喃(30mL)和水(0.5mL)中。添加三苯基膦(4.50g,17.2mmol)且在室温下搅拌反应混合物3小时。通过过滤移除固体。经无水硫酸钠干燥滤液且浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(2.00g,72%)。LC-MS(方法E):m/z=177.0[M+H]$^+$,0.413min。

[1486] 步骤2:(3S)-3-氨基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮的制备

[1487] 在70℃下向3-氨基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮(1.85g,11.0mmol)于异丙醇(200mL)中的溶液中添加L-焦谷氨酸(1.42g,11.0mmol),接着添加2-羟基-5-硝基苯甲醛(0.06g,0.33mmol)。在70℃下搅拌反应混合物4天。在冷却至室温后,通过过滤收集固体,用异丙醇冲洗且用氢氧化铵(28%,10mL)使滤液碱化。所得溶液用二氯甲烷(4×100mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥且浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(0.91g,49%)。LC-MS(方法E):m/z=177.0[M+H]$^+$,0.421min。

[1488] 步骤3:N-((3S)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸

苯甲酯的制备

[1489] 将碳酸钾(2.00g,15mmol)于水(4mL)中的溶液添加至(3S)-3-氨基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮(0.5g,3mmol)于二氯甲烷(30mL)中的溶液中且接着添加氯甲酸苯甲酯(0.77g,4.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。分离有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(0.87g,99%)。LC-MS(方法E):m/z=311.0[M+H]$^+$,0.838min。

[1490] 步骤4:N-((3S)-2-亚硫基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸苯甲酯的制备

[1491] 将劳森试剂(1.05g,2.6mmol)添加至N-((3S)-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸苯甲酯(0.80g,2.6mmol)于四氢呋喃(40mL)中的溶液中且在氮气氛围下在室温下搅拌反应混合物16小时。通过过滤移除沉淀物。在减压下浓缩滤液。用水(50mL)稀释所得残余物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈白色固体状的粗标题化合物(0.82g,98%)。LC-MS(方法E):m/z=349.1[M+Na]$^+$,0.946min。

[1492] 步骤5:N-((3S)-2-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-4,5-二氢-3H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸苯甲酯的制备

[1493] 将2,2-二甲氧基乙胺(1.06g,10.1mmol)添加至N-((3S)-2-亚硫基-2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸苯甲酯(0.81g,2.5mmol)和二氯化汞(0.89g,3.3mmol)于四氢呋喃(25mL)中的混合物中。在55℃下加热所得混合物20分钟。在冷却至室温后,通过过滤移除固体且在减压下浓缩滤液。用水(20mL)稀释所得残余物且用二氯甲烷(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(0.89g,90%)。LC-MS(方法C):m/z=398.2[M+H]$^+$,1.182min。

[1494] 步骤6:(S)-(5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯的制备

[1495] 在100℃下加热N-((3S)-2-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-4,5-二氢-3H-1-苯并氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸苯甲酯(0.85g,3mmol)于甲酸(8mL,96%)中的溶液2小时。通过过滤移除黑色沉积物且减压浓缩滤液。用水(50mL)稀释所得残余物,用氢氧化钠水溶液(1N,30mL)碱化且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.68g,95%)。LC-MS(方法E):m/z=334.0[M+H]$^+$,0.671min。

[1496] 步骤7:(S)-5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-胺的制备

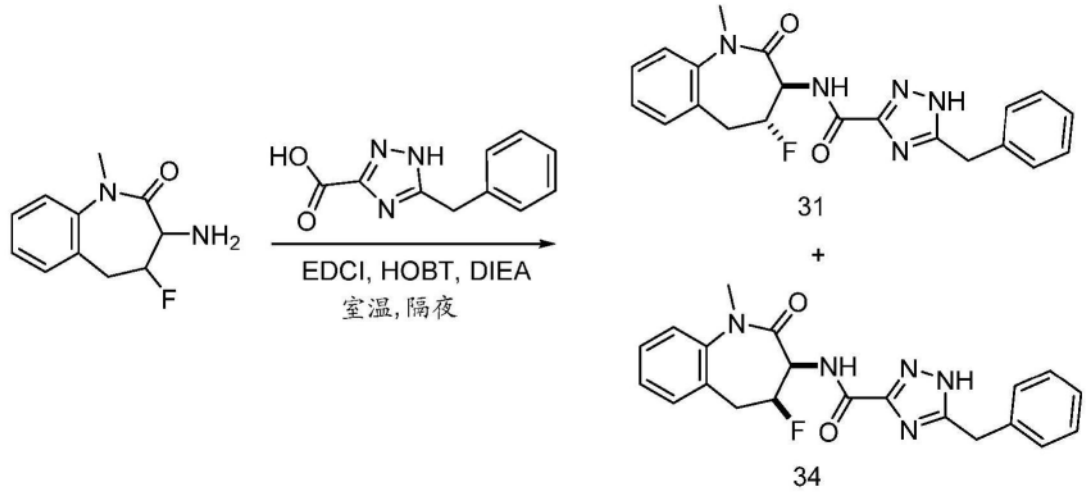
[1497] (S)-(5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯(0.68g,2mmol)于乙醇(20mL)中的溶液在钯/碳(10%,0.5g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下陈置隔夜。反应混合物经由硅藻土过滤且在减压下浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(0.40g,99%)。LC-MS(方法C):m/z=200.1[M+H]$^+$,0.915min。

[1498] 步骤8:(S)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

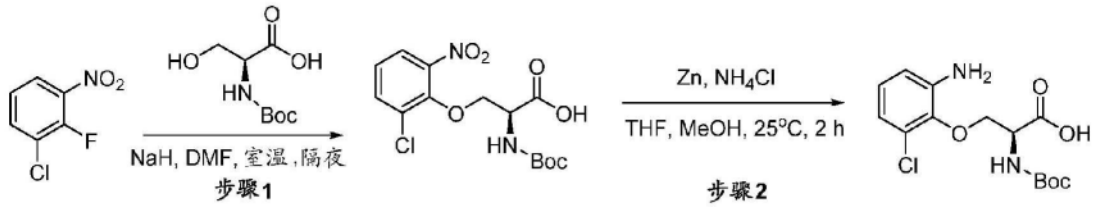
[1499] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge

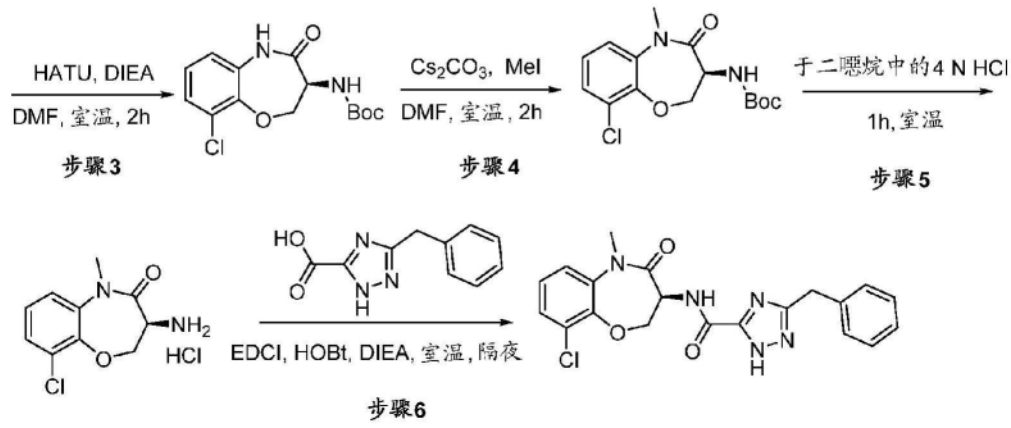
制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(0.1%甲酸)和ACN(经7min 45.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254/220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.00(d,J=7.8Hz,1H),7.49(d,J=1.5Hz,1H),7.46-7.41(m,3H),7.40-7.21(m,6H),6.96(d,J=1.5Hz,1H),6.53(s,1H),4.80(dd,J=10.2,7.5Hz,1H),4.18(s,2H),2.72(dd,J=11.7,6.0Hz,1H),2.45-2.27(m,3H)。LC-MS(方法0):m/z=385.0[M+H]$^+$,1.587min。

[1500] 实施例31和34:5-苯甲基-N-((3R,4R)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((3S,4S)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(31);以及5-苯甲基-N-((3R,4S)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((3S,4R)-4-氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(34)

[1501] 

[1502] 实施例32:(S)-5-苯甲基-N-(9-氯-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[1503] 

[1504] 步骤1:(2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-(2-氯-6-硝基苯氧基)丙酸的制备

[1505] 在氮气氛围下将氢化钠(60%,0.39g,97.6mmol)添加至(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟丙酸(10.0g,48.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中。在0℃下搅拌2小时之后,添加1-氯-2-氟-3-硝基苯(8.6g,48.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用盐酸(0.5M,50mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过反相柱色谱法使用RP-C18柱(乙腈/水,7/3)纯化所得残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(5.5g,31%)。LC-MS(方法G):m/z=361.0[M+H]$^+$,0.665min。

[1506] 步骤2:(2S)-3-(2-氨基-6-氯苯氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸的制备

[1507] 将锌(8.13g,125mmol)和氯化铵(6.70g,125mmol)添加至(2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-(2-氯-6-硝基苯氧基)丙酸(4.5g,12.5mmol)于甲醇/四氢呋喃(100mL,1/1)中的经搅拌溶液中。在25℃下搅拌所得混合物2小时。通过过滤移除固体且在减压下浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(4g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法G):m/z=331.0[M+H]$^+$,0.704min。

[1508] 步骤3:N-((3S)-9-氯-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1509] 将2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.1g,2.91mmol)和乙基二异丙胺(0.94g,7.26mmol)添加至(2S)-3-(2-氨基-6-氯苯氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸(0.80g,2.42mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的经搅拌溶液中。在室温下搅拌2小时之后,用水(50mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(0.18g,24%)。LC-MS(方法G):m/z=313.0[M+H]$^+$,1.006min。

[1510] 步骤4:N-((3S)-9-氯-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1511] 将碘甲烷(82mg,0.58mmol)逐滴添加至N-((3S)-9-氯-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.58mmol)和碳酸铯(188mg,0.58mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌2小时之后,用水(50mL)淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(120mg,64%)。LC-MS(方法G):m/z=327.0[M+H]$^+$,1.045min。

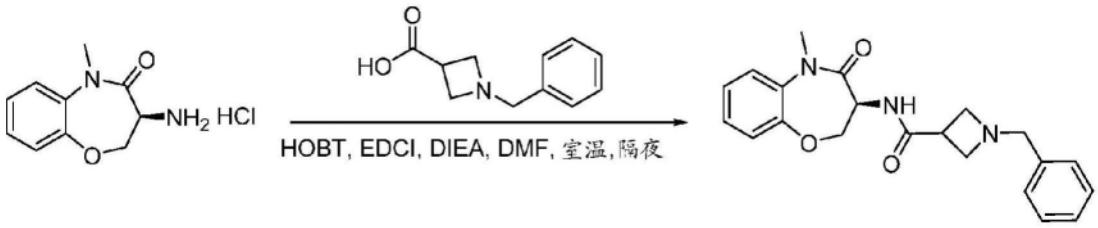
[1512] 步骤5:(3S)-3-氨基-9-氯-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-4-酮盐酸盐的制备

[1513] 将N-((3S)-9-氯-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.37mmol)添加至氯化氢于二噁烷中的溶液(4M,10mL)中。在室温下搅拌反应混合物1小时且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(83mg粗制物)。LC-MS(方法G):m/z=227.0[M+H]$^+$,0.772min。

[1514] 步骤6:(S)-5-苯甲基-N-(9-氯-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

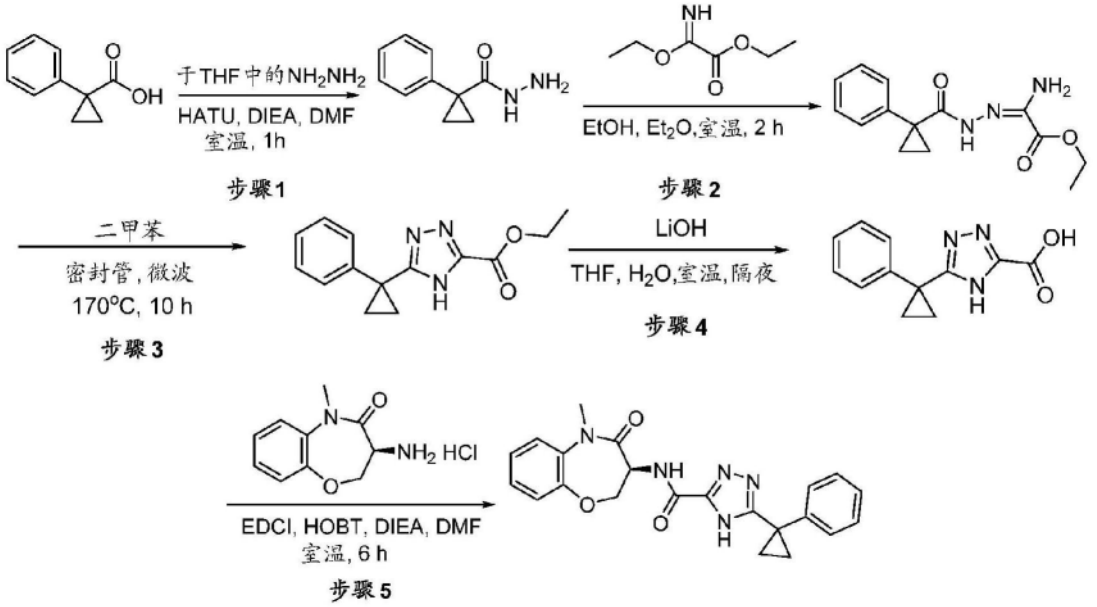
[1515] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 50.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.44-7.20(m,8H),4.98(dd,J=15.2,10.0Hz,1H),4.68(dd,J=13.2,10.0Hz,1H),4.46(dd,J=15.2,13.2Hz,1H),4.17(s,2H),3.42(s,3H)。LC-MS(方法Q):m/z=412.2$[M+H]^+$,1.336min。

[1516] 实施例33:(S)-1-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺

[1517] 

[1518] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 30.0%ACN至60.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29(s,4H),7.19(m,4H),7.06(d,J=6.9Hz,1H),4.95-4.80(m,1H),4.67(dd,J=9.6,7.5Hz,1H),4.14(dd,J=11.1,9.6Hz,1H),3.65(s,2H),3.57(s,2H),3.51(s,3H),3.34(m,2H),3.22-3.02(m,1H)。LC-MS(方法O):m/z=365.9$[M+H]^+$,1.215min。

[1519] 实施例35:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1520] 

[1521] 步骤1:1-苯基环丙烷-1-甲酰肼的制备

[1522] 将肼于四氢呋喃中的溶液(1M,30mL)添加至1-苯基环丙烷-1-甲酸(0.48g,3.00mmol)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.37g,3.60mmol)和乙基二异丙胺(1.16g,8.98mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时之后,用水(20mL)稀释反应混合物,且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石

油醚,1/2)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(0.53g,98%)。LC-MS(方法R:m/z=177.2[M+H]$^+$,0.670min。

[1523] 步骤2:2-氨基-2-(((1-苯基环丙基)甲酰胺基)亚氨基)乙酸乙酯的制备

[1524] 将2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(452mg,3.11mmol)添加至1-苯基环丙烷-1-甲酰肼(528mg,3.00mmol)于乙醇/醚(12mL,1/3)中的经搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过过滤收集黄色固体,获得标题化合物(300mg,36%)。LC-MS(方法S:m/z=276.2[M+H]$^+$,0.663min。

[1525] 步骤3:5-(1-苯基环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯的制备

[1526] 将2-氨基-2-(((1-苯基环丙基)甲酰胺基)亚氨基)乙酸乙酯(275mg,1.00mmol)于二甲苯(10mL)中的溶液在170℃下用微波辐射照射10小时。减压浓缩反应混合物。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(100mg,39%)。LC-MS(方法C):m/z=258.1[M+H]$^+$,1.641min。

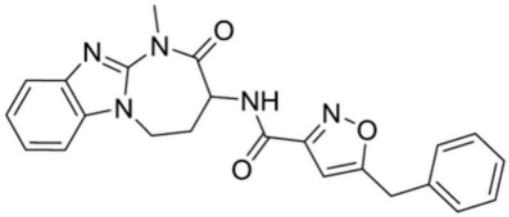
[1527] 步骤4:5-(1-苯基环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸的制备

[1528] 将氢氧化锂(28mg,1.17mmol)于水(1mL)中的溶液添加至5-(1-苯基环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(100mg,0.39mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中且将所得混合物在室温下搅拌隔夜。在用盐酸水溶液(1N,20mL)将pH调节至6-7之后,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取反应混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(90mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法R):m/z=230.2[M+H]$^+$,0.530min。

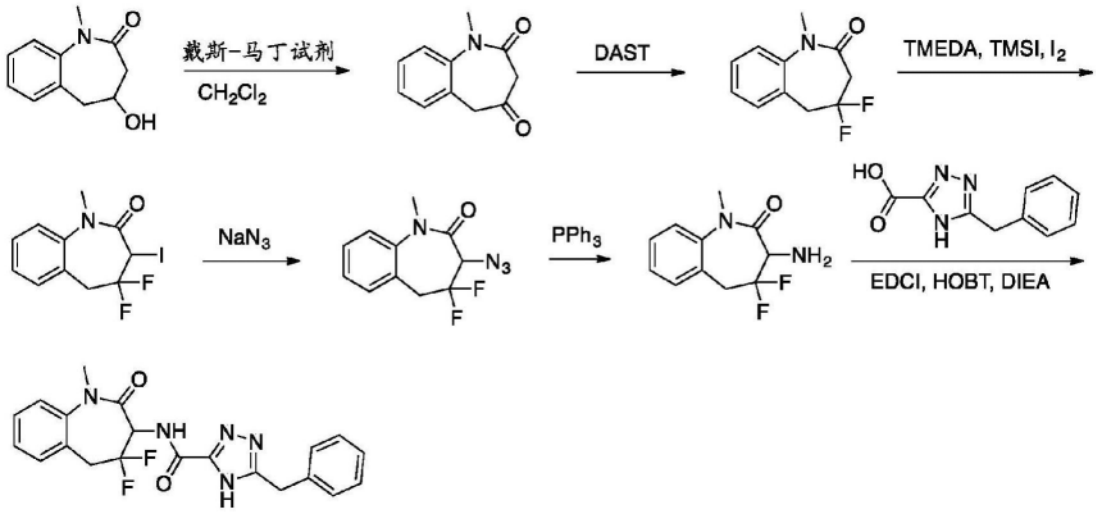
[1529] 步骤5:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1530] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(经7min 50.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.44-7.20(m,9H),4.99(dd,J=11.6,7.6Hz,1H),4.58(dd,J=9.6,7.6Hz,1H),4.39(dd,J=11.6,10.0Hz,1H),3.57(s,3H),1.67-1.56(m,2H),1.46-1.29(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=404.1[M+H]$^+$,1.966min。

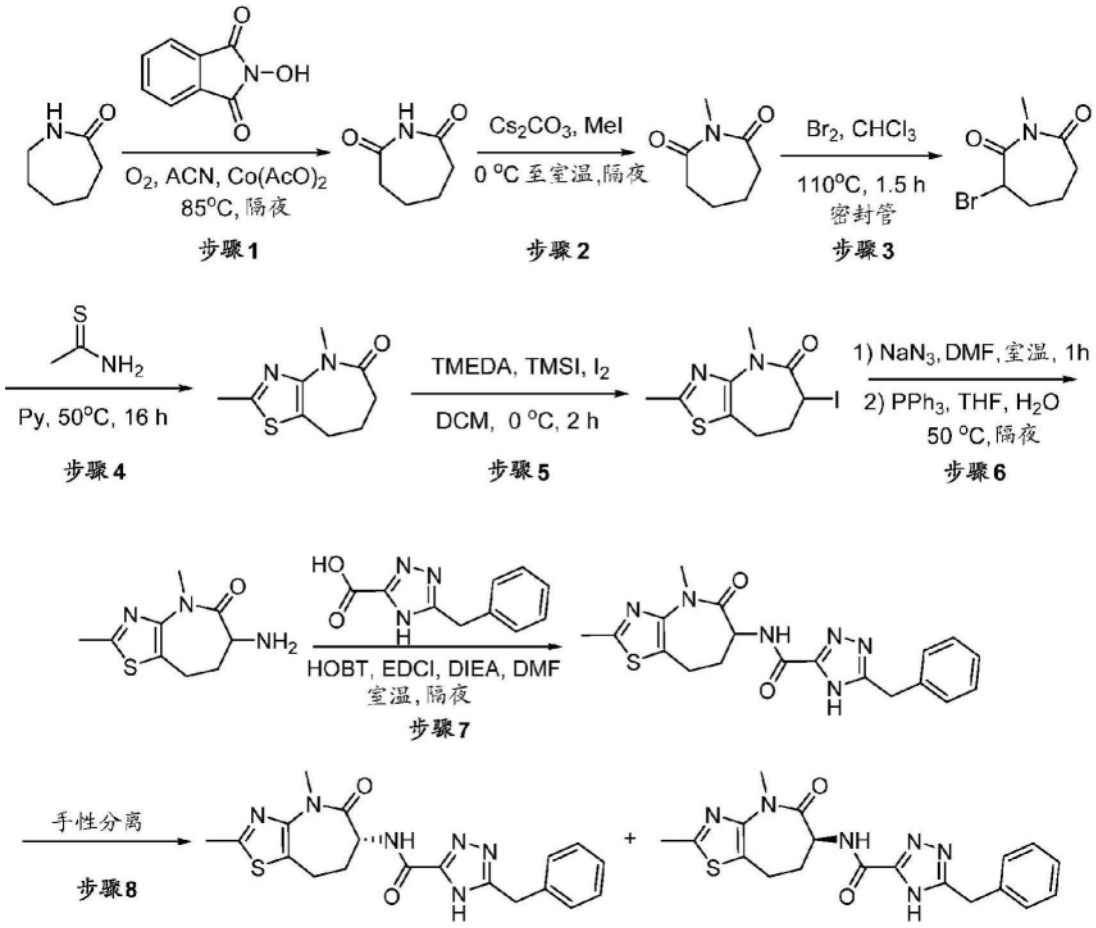
[1531] 实施例36:5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-a][1,3]二氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1532] 

[1533] 实施例37:(R)-5-苯甲基-N-(4,4-二氟-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1534] 

[1535] 实施例38A和38B:(S)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1536] 

[1537] 步骤1:氮杂环庚烷-2,7-二酮的制备

[1538] 用氧气(气球)冲洗氮杂环庚烷-2-酮(11.3g,100mmol)、2-羟基异吲哚啉-1,3-二酮(1.63g,10mmol)和乙酸钴(88.5mg,0.5mmol)于乙腈(100mL)中的搅拌溶液。在85℃下在氧气氛围下加热反应混合物隔夜。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法

(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(3.70g,29.1%)。LC-MS(方法C):m/z=128.2[M+H]$^+$,0.683min。

[1539] 步骤2:1-甲基氮杂环庚烷-2,7-二酮的制备

[1540] 在0℃下将碘甲烷(1.68g,11.8mmol)逐滴添加至氮杂环庚烷-2,7-二酮(1.50g,11.8mmol)和碳酸铯(3.85g,5.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(1.1g,66.1%)。LC-MS(方法C):m/z=142.1[M+H]$^+$,0.863min。

[1541] 步骤3:3-溴-1-甲基氮杂环庚烷-2,7-二酮的制备

[1542] 将溴(632mg,4.00mmol)添加至1-甲基氮杂环庚烷-2,7-二酮(564mg,4.0mmol)于氯仿(10mL)中的搅拌溶液中。在110℃下在密封管中搅拌反应混合物1.5小时。在高真空下浓缩反应混合物,获得呈棕色油状的标题化合物(600mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=220.1[M+H]$^+$,0.940min。

[1543] 步骤4:2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[1544] 将乙硫酰胺(300mg,4.0mmol)添加至3-溴-1-甲基氮杂环庚烷-2,7-二酮(600mg,4.0mmol)于吡啶(10mL)中的溶液中。在50℃下搅拌反应混合物16小时,通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(70mg,9%)。LC-MS(方法C):m/z=197.1[M+H]$^+$,0.981min。

[1545] 步骤5:6-碘-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[1546] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(124mg,1.07mmol)添加至2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(70mg,0.36mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中,接着添加三甲基碘硅烷(214mg,1.07mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。在添加碘(137.2mg,0.54mmol)之后,在0℃下再搅拌反应混合物2小时且用硫代硫酸钠水溶液(5%,15mL)淬灭。再搅拌所得溶液15分钟且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(61mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法R):m/z=323.2[M+H]$^+$,0.820min。

[1547] 步骤6:6-氨基-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[1548] 向6-碘-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(61mg,0.19mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中添加叠氮化钠(37.1mg,0.57mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时且在减压下浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(3mL)和水(1mL)中且一次性添加三苯基膦(149.3mg,0.57mmol)。在50℃下搅拌反应混合物隔夜,用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(33mg,83%)。LC-MS(方法C):m/z=212.1[M+H]$^+$,0.735min。

[1549] 步骤7:5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1550] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X bridge制备型C18,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN(经12min 20%至80%);检测器,UV 220和254nm,获得标题化合物。LC-MS(方法R):m/z=397.1[M+H]$^+$,1.095min。

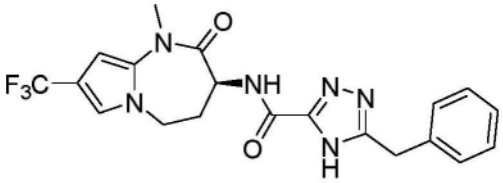
[1551] 步骤8:(R)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(S)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[1552] 5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的对映异构体(24mg,0.06mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:50%B至50%B,经17.5min;UV 220和254nm;RT 1:10.18min;RT 2:15.13min,获得标题化合物:

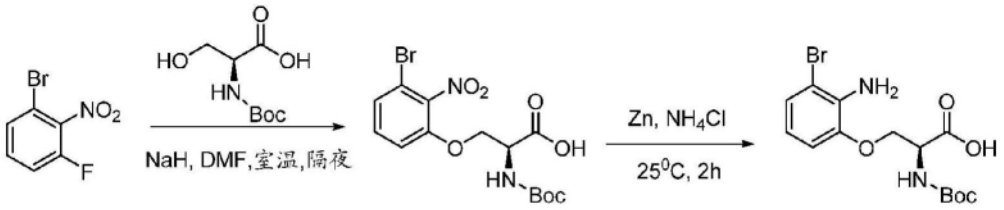
[1553] 实施例38B(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.36-7.25(m,5H),4.73-4.69(m,1H),4.18(s,2H),3.39(s,3H),3.05-2.88(m,2H),2.73-2.64(m,4H),2.36-2.27(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=397.1[M+H]$^+$,1.623min。

[1554] 实施例38A(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.36-7.24(m,5H),4.73-4.68(m,1H),4.18(s,2H),3.39(s,3H),3.06-2.87(m,2H),2.73-2.63(m,4H),2.36-2.27(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=397.1[M+H]$^+$,1.623min。

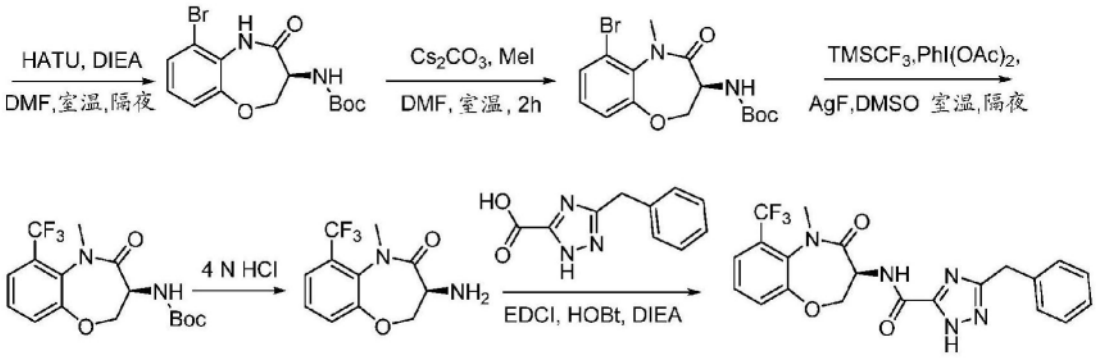
[1555] 实施例39:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-8-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[1,2-a][1,3]二氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1556] 

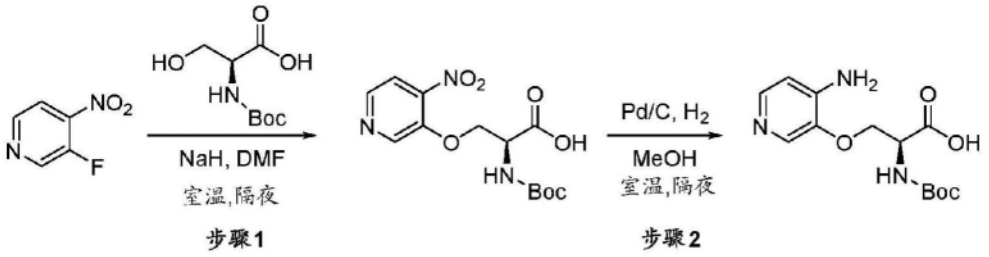
[1557] 实施例40:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-6-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



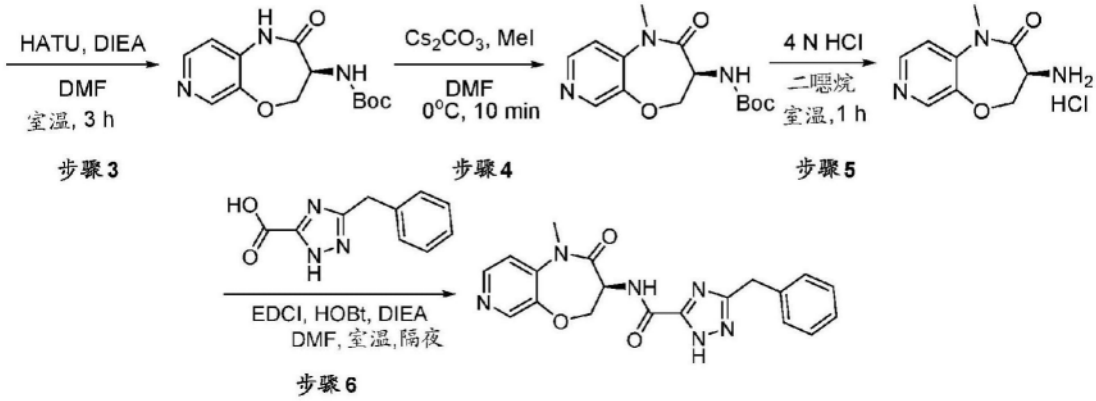
[1558]



[1559] 实施例41:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[1560]



[1561] 步骤1:(2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-((4-硝基吡啶-3-基)氧基)丙酸的制备

[1562] 在氮气氛围下在0℃下将氢化钠(60%,1.92g,80.1mmol)添加至(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丙酸(8.21g,40.0mmol)于二甲基甲酰胺(30mL)中的经搅拌溶液中。在0℃下搅拌2小时之后,逐滴添加3-氟-4-硝基吡啶(5.52g,40.0mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(10mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物通过反相CombiFlash使用RP-C18柱(乙腈/水,1/4)纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物

(2.41g,18%)。LC-MS(方法S):m/z=328.1[M+H]$^+$,0.829min。

[1563] 步骤2:(2S)-3-((4-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸的制备

[1564] 将含(2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-((4-硝基吡啶-3-基)氧基)丙酸(2.41g,7.34mmol)的甲醇(20mL)在室温下在钯/碳(10%,345mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下陈置隔夜。反应混合物经由硅藻土过滤且在减压下浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.8g,83%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法S):m/z=298.1[M+H]$^+$,0.601min。

[1565] 步骤3:N-((3S)-2-氧代-1H,2H,3H,4H-吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1566] 将2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.5g,4.04mmol)和乙基二异丙胺(1.30g,10.1mmol)添加至(2S)-3-((4-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸(1.01g,3.37mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(13mL)中的经搅拌溶液中。在室温下搅拌3小时之后,用水(15mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。所得残余物通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物(0.4g,83%)。LC-MS(方法S):m/z=280.1[M+H]$^+$,0.604min。

[1567] 步骤4:N-((3S)-1-甲基-2-氧代-1H,2H,3H,4H-吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1568] 将碘甲烷(203mg,1.43mmol)逐滴添加至N-((3S)-2-氧代-1H,2H,3H,4H-吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.43mmol)和碳酸铯(467mg,1.43mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的混合物中。在0℃下搅拌10分钟之后,用水(15mL)稀释反应混合物,且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)来纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(300mg,72%)。LC-MS(方法S):m/z=294.1[M+H]$^+$,0.650min。

[1569] 步骤5:(3S)-3-氨基-1-甲基-1H,2H,3H,4H-吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-2-酮盐酸盐的制备

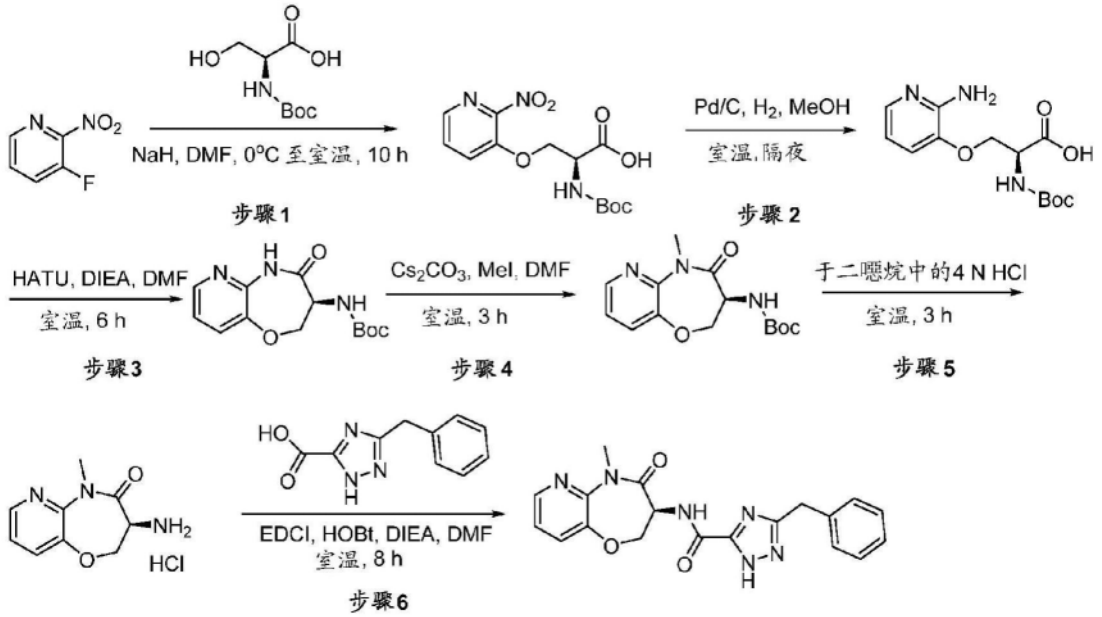
[1570] 将氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4M,5mL,20mmol)添加至N-((3S)-1-甲基-2-氧代-1H,2H,3H,4H-吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.02mmol)于1,4-二噁烷(7mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时且浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(215mg,92%)。LC-MS(方法S):m/z=194.1[M+H]$^+$,0.184min。

[1571] 步骤6:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1572] 将(3S)-3-氨基-1-甲基-1H,2H,3H,4H-吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-2-酮盐酸盐(115mg,0.50mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加至5-苯甲基-2H-1,2,4-三唑-3-甲酸(102mg,0.50mmol)、乙基二异丙胺(129mg,1.00mmol)、N^1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(115mg,0.60mmol)和1-羟基苯并三唑(92mg,0.60mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜且在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×

150mm 5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:15%B至45%B,经10min;254nm。合并收集的洗脱份且在减压下浓缩,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.34(s,1H),8.54-8.46(m,2H),8.06(d,J=7.3Hz,1H),7.36-7.29(m,5H),7.16(d,J=5.2Hz,1H),5.09(m,1H),4.77(dd,J=10.0,3.2Hz,1H),4.41(dd,J=11.6,10.0Hz,1H),4.20(s,2H),3.46(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=379.2[M+H]$^+$,0.888min。

[1573] 实施例42:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1574] 

[1575] 步骤1:(2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)丙酸的制备

[1576] 将氢化钠(60%,2g,50mmol)添加至(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丙酸(5g,25.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的搅拌溶液中。在0℃搅拌所得混合物2小时。添加3-氟-2-硝基吡啶(3.6g,25.3mmol)且在室温下再搅拌反应混合物8小时,随后用盐酸(3N,5mL)淬灭。在用盐酸(3N,20mL)将pH调节至3-4之后,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过反相色谱法用RP-C18柱(乙腈/水,1/2)纯化,获得呈淡黄色油状的标题化合物(3.2g,39%)。LC-MS(方法C):m/z=272.1[M+H-(t-BuO)]$^+$,1.269min。

[1577] 步骤2:(2S)-3-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸的制备

[1578] 将含(2S)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)丙酸(0.45g,1.4mmol)的甲醇(20mL)在室温下在钯/碳(10%,0.5g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下陈置隔夜。反应混合物经由硅藻土过滤且在减压下浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(0.32g,78%)。LC-MS(方法C):m/z=298.1[M+H]$^+$,0.982min。

[1579] 步骤3:N-((3S)-4-氧代-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1580] 将N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(0.73g,1.92mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.25g,1.93mmol)添加至(2S)-3-((2-氨基吡啶-3-基)氧

基)-2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)丙酸(0.45g,1.51mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌6小时之后,通过添加水(20mL)来淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化所得残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.11g,26%)。LC-MS(方法C):m/z=280.1[M+H]$^+$,1.248min。

[1581] 步骤4:N-((3S)-5-甲基-4-氧代-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1582] 将碘甲烷(50mg,0.35mmol)逐滴添加至N-((3S)-4-氧代-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.36mmol)和碳酸铯(120mg,0.36mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌3小时之后,用水(20mL)稀释反应混合物,且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(90mg,86%)。LC-MS(方法C):m/z=294.1[M+H]$^+$,1.333min。

[1583] 步骤5:(3S)-3-氨基-5-甲基-2H,3H,4H,5H-吡啶并-[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-酮盐酸盐的制备

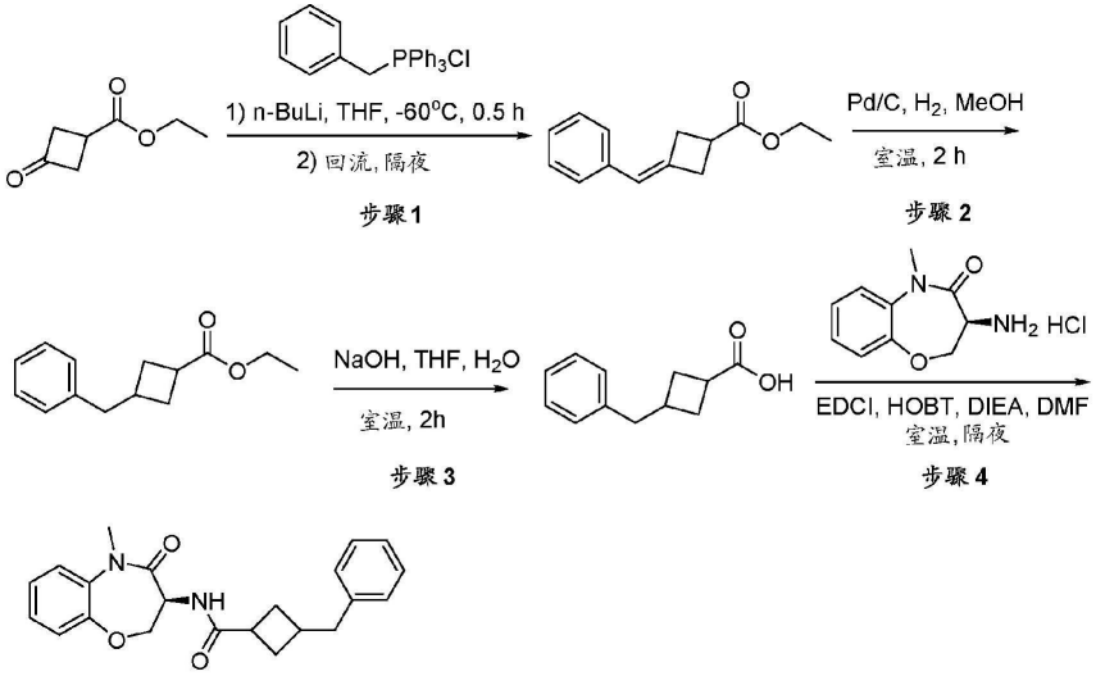
[1584] 将N-((3S)-5-甲基-4-氧代-2H,3H,4H,5H-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.31mmol)添加至氯化氢于二噁烷中的溶液(4M,10mL)中。在室温下搅拌反应混合物3小时且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(65mg,93%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法C):m/z=194.1[M+H]$^+$,0.847min。

[1585] 步骤6:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1586] 将(3S)-3-氨基-5-甲基-2H,3H,4H,5H-吡啶并-[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-酮盐酸盐(55mg,0.24mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液添加至5-苯甲基-2H-1,2,4-三唑-3-甲酸(80mg,0.40mmol)、1-羟基-苯并三唑(70mg,0.53mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(100mg,0.52mmol)和N,N-二异丙基乙胺(160mg,1.21mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌8小时之后,通过添加水(20mL)来淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。所得残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(0.1%甲酸)和ACN(经7min 30.0%ACN至60.0%);检测器,UV254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.45(s,1H),8.67(d,J=7.2Hz,1H),8.37(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.71(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.37-7.21(m,6H),4.92-4.82(m,1H),4.73(dd,J=11.4,9.6Hz,1H),4.53(dd,J=9.6,7.5Hz,1H),4.14(s,2H),3.37(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=379.1[M+H]$^+$,1.611min。

[1587] 实施例43:3-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)环丁烷-1-甲酰胺

[1588]



[1589] 步骤1:3-(苯基亚甲基)环丁烷-1-甲酸乙酯的制备

[1590] 在-60℃下将正丁基锂于己烷中的溶液(2.5M,3.4mL,8.5mmol)逐滴添加至苯甲基三苯基氯化鏻(3.3g,8.5mmol)于无水四氢呋喃(50mL)中的悬浮液中。在-60℃下搅拌所得混合物0.5小时且接着使其升温至室温。添加3-氧代丁烷甲酸乙酯(1.2g,8.5mmol)且将反应混合物在回流下加热且搅拌隔夜。在冷却至室温后,用水(50mL)淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/20)来纯化所得残余物,获得呈淡黄色油状的标题化合物(0.14g,8%)。LC-MS(方法S):m/z=217.2[M+H]$^+$,1.144min。

[1591] 步骤2:3-苯甲基环丁烷-1-甲酸乙酯的制备:

[1592] 含3-(苯基亚甲基)环丁烷-1-甲酸乙酯(130mg,0.6mmol)的乙醇(5mL)在钯/碳(10%,15mg)存在下在氢气氛围下氢化。在室温下搅拌2小时之后,反应混合物经由硅藻土过滤且在减压下浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(100mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法S):m/z=219.3[M+H]$^+$,1.160min。

[1593] 步骤3:3-苯甲基环丁烷-1-甲酸的制备:

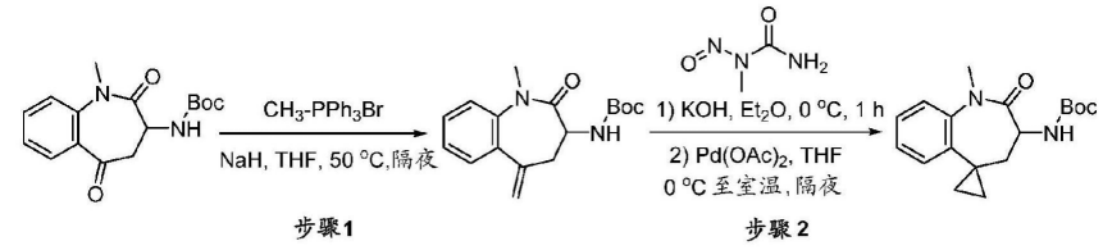
[1594] 将氢氧化钠(60mg,1.5mmol)于水(1mL)中的溶液添加至3-苯甲基环丁烷-1-甲酸乙酯(100mg,0.5mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中。在室温下搅拌2小时之后,用水(10mL)稀释反应混合物,用盐酸水溶液(3N,10mL)调节至pH=3且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,获得呈黄色油状物的粗标题化合物(85mg,97%)。LC-MS(方法I):m/z=190.9[M+H]$^+$,0.954min。

[1595] 步骤4:3-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)环丁烷-1-甲酰胺的制备

[1596] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(0.05%NH_3H_2O),ACN(经7min 25%ACN至55%B);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.29-7.13(m,9H),

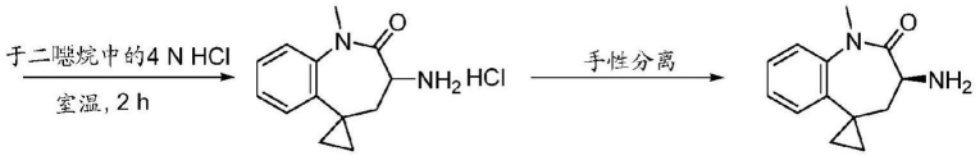
6.41(d,J＝6.0Hz,1H),4.93-4.86(m,1H),4.69(t,J＝7.6Hz,1H),4.12(t,J＝10.0Hz,1H),3.44(s,3H),2.88-2.69(m,3H),2.48(q,J＝7.6Hz,1H),2.35-2.24(m,2H),2.09-1.91(m,2H)。LC-MS(方法0):m/z＝365.0[M+H]$^+$,1.585min。

[1597] 实施例44:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

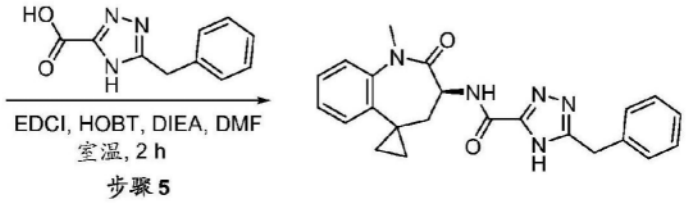


步骤1 步骤2

[1598]



步骤3 步骤4



步骤5

[1599] 步骤1:1-甲基-5-亚甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[1600] 向甲基三苯基溴化鏻(4.4g,12.3mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物中添加氢化钠(60%,0.30g,12.3mmol)。在50℃下在氮气氛围下搅拌所得混合物1小时。在50℃下向此混合物中逐滴添加1-甲基-2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.50g,4.93mmol)于四氢呋喃(20mL)中的溶液。在50℃下搅拌隔夜之后,用饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(600mg,40%)。LC-MS(方法C):m/z＝303.2[M+H]$^+$,1.531min。

[1601] 步骤2:N-[7-甲基-6-氧代-7-氮杂三环[6.4.0.0-[2,4]]十二-1(8),9,11-三烯-5-基]氨基甲酸叔丁酯的制备

[1602] 在0℃下向氢氧化钾(2.23g,39.7mmol)于水(3.3mL)中的溶液中逐滴添加1-甲基-1-亚硝基脲(2.05g,19.7mmol)于乙醚(100mL)中的溶液。在0℃下搅拌所得混合物1小时且接着分离有机相,获得重氮甲烷溶液(100mL)。向1-甲基-5-亚甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.6g,1.99mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中逐滴添加所述重氮甲烷溶液(100mL),接着在0℃下逐滴添加二乙酸钯(45mg,0.20mmol)于四氢呋喃(1mL)中的混合物。在室温下搅拌反应混合物隔夜。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,获得呈黄色

固体状的标题化合物(0.15g,24%)。LC-MS(方法C):m/z=317.2[M+H]$^+$,1.531min。

[1603] 步骤3:3-氨基-1-甲基-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-2-酮盐酸盐的制备

[1604] 将氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4N,10mL)添加至N-[7-甲基-6-氧代-7-氮杂三环[6.4.0.0-[2,4]]十二-1(8),9,11-三烯-5-基]氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.60mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时且在真空下浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(95mg粗制物)。LC-MS(方法K):m/z=217.2[M+H]$^+$,0.635min。

[1605] 步骤4:(3S)-3-氨基-1-甲基-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-2-酮(第一洗脱异构体)和(3R)-3-氨基-1-甲基-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-2-酮(第二洗脱异构体)的制备

[1606] 3-氨基-1-甲基-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-2-酮盐酸盐(90mg粗制物)由制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Phenomenex Lux Cellulose-4,AXIA Packed,2.12×25cm,5μm;移动相A:己烷(0.1%DEA),移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:35%B至35%B,经17.5min;220/254nm;RT1:11.24min;RT2:13.82min,获得标题化合物。

[1607] 第一洗脱异构体:(36mg,38%),呈白色固体状。LC-MS(方法D):m/z=217.2[M+H]$^+$,1.096min。

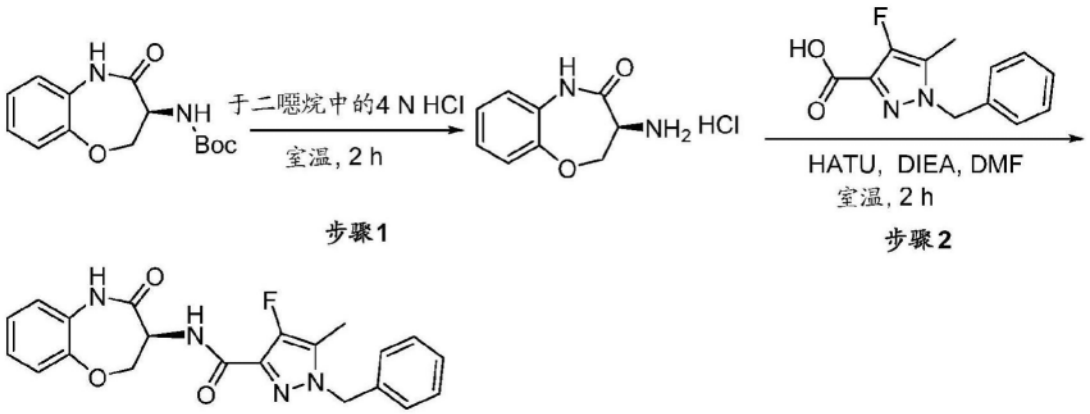
[1608] 第二洗脱异构体:(46mg,48%),呈白色固体状。LC-MS(方法D):m/z=217.2[M+H]$^+$,1.089min。

[1609] 步骤5:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1610] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内50.0%ACN至70.0%);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.20(d,J=7.5Hz,1H),7.45-7.32(m,2H),7.35-7.20(m,7H),4.46-4.36(m,1H),4.07(s,2H),3.30(s,3H),2.71-2.65(m,1H),1.57(t,J=12.6Hz,1H),1.10-1.07(m,1H),0.75-0.63(m,2H),0.42-0.37(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=402.2[M+H]$^+$,1.871min。

[1611] 实施例45:(S)-1-苯甲基-4-氟-5-甲基-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1612]



[1613] 步骤1:(3S)-3-氨基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-4-酮盐酸盐的制

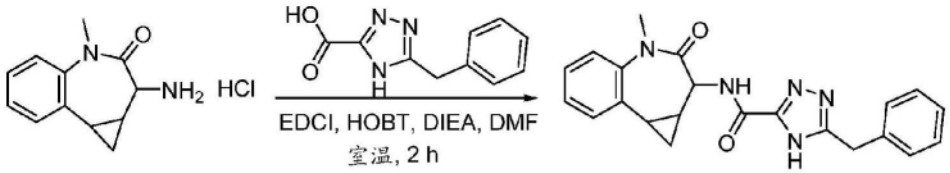
备

[1614] 将N-((3S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.36mmol)添加至氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4M,5mL)中。在室温下搅拌反应混合物2小时且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(100mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法E):m/z=178.9[M+H]$^+$,0.397min。

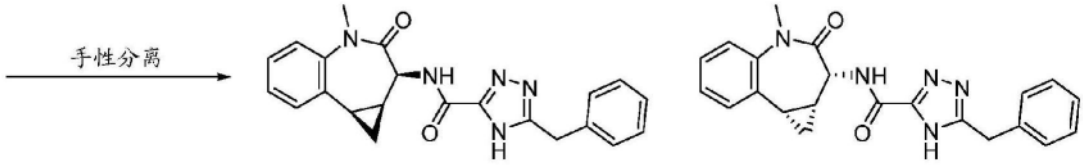
[1615] 步骤2:(S)-1-苯甲基-4-氟-5-甲基-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1616] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:在10min内15%B至45%B;254nm。合并收集的洗脱份且在减压下浓缩,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.15(s,1H),8.09(d,J=7.6Hz,1H),7.43-7.28(m,3H),7.20-7.09(m,6H),5.39(s,2H),4.80(dt,J=10.0,7.3Hz,1H),4.53-4.39(m,2H),2.17(d,J=1.4Hz,3H)。LC-MS(方法F):m/z=395.0[M+H]$^+$,2.860min。

[1617] 实施例46:5-苯甲基-N-((2S)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[1618]



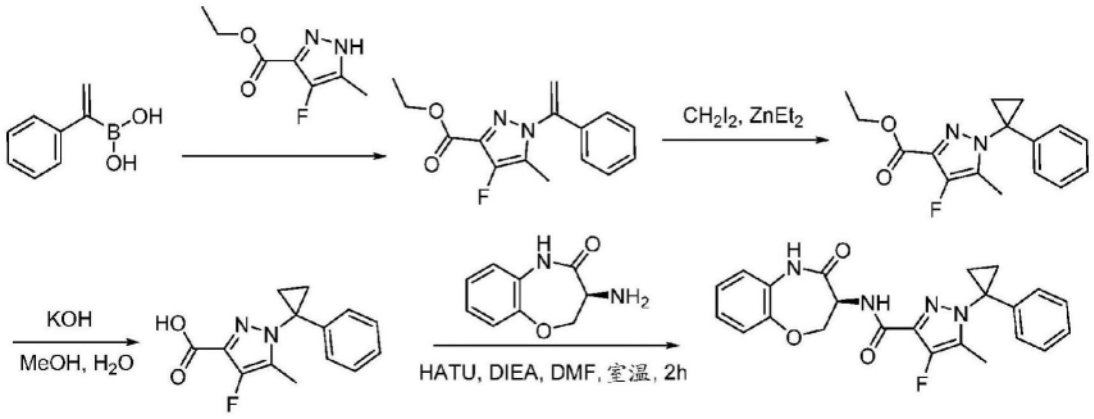
[1619] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至65%B,经7min;254/220nm,获得标题化合物。LC-MS(方法J):m/z=388.2[M+H]$^+$,1.305min。

[1620] 5-苯甲基-N-{7-甲基-6-氧代-7-氮杂三环[6.4.0.0^{2,4}]十二-1(8),9,11-三烯-5-基}-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的对映异构体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IC,2.0cm×25cm(5μm);移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经30min;254/220nm;RT1:10.478min;RT2:13.826min,获得标题化合物:

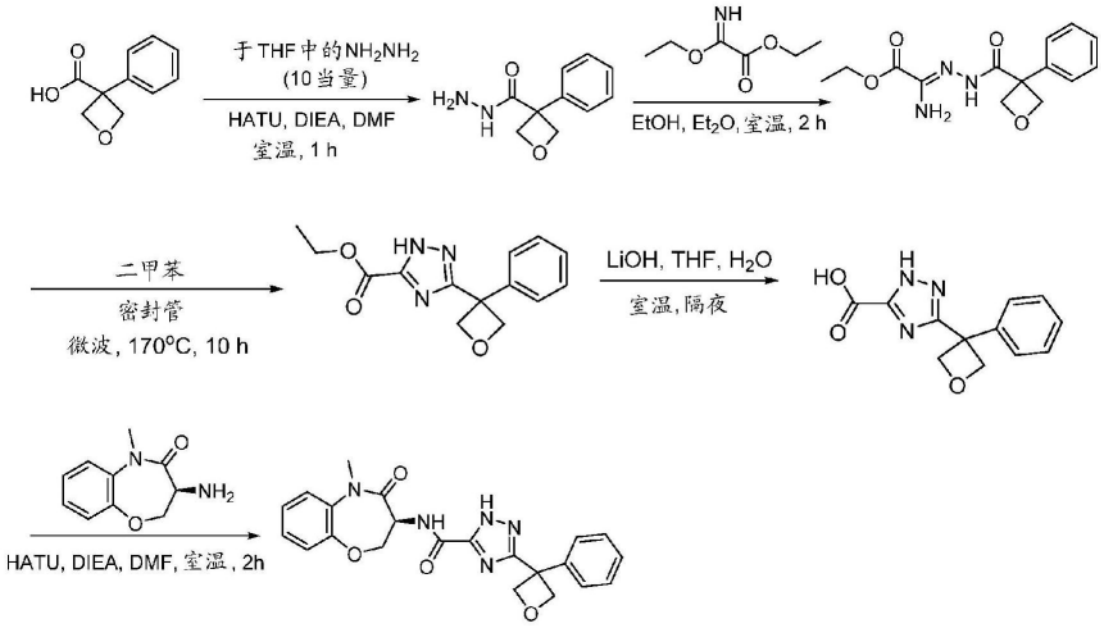
[1621] 实施例46A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.54(d,J=7.1Hz,1H),7.39-7.17(m,8H),7.11(d,J=7.5Hz,1H),4.80(d,J=7.0Hz,1H),4.22(s,2H),3.35(s,3H),2.28-1.80(m,2H),1.21(m,1H),1.04(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=388.2[M+H]+,1.302min。

[1622] 实施例46B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.53(d,J=7.1Hz,1H),7.39-7.18(m,8H),7.12(d,J=7.7Hz,1H),4.80(d,J=7.0Hz,1H),4.23(s,2H),3.35(s,3H),2.09(m,1H),2.02(m,1H),1.21(m,1H),1.05(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=388.2[M+H]$^+$,1.306min。

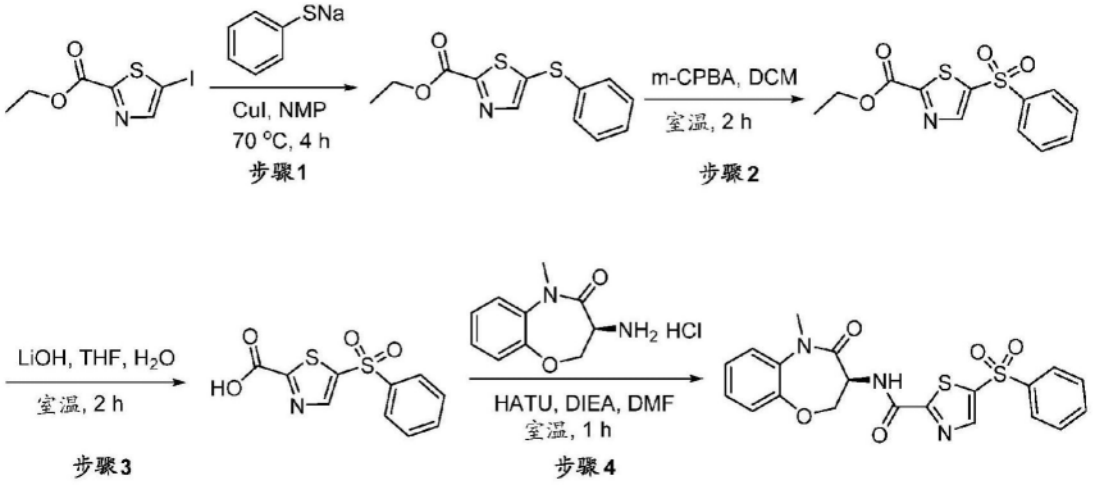
[1623] 实施例47:(S)-4-氟-5-甲基-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1624] 

[1625] 实施例48:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1626] 

[1627] 实施例49:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(苯磺酰基)噻唑-2-甲酰胺

[1628] 

[1629] 步骤1:5-(苯硫基)噻唑-2-甲酸乙酯的制备

[1630] 在氩气氛围下向5-碘-1,3-噻唑-2-甲酸乙酯(300mg,1.06mmol)、苯硫醇钠(220mg,1.66mmol)于1-甲基-2-吡咯烷酮(10mL)中的搅拌混合物中添加碘化亚铜(40mg,0.21mmol)。在70℃下搅拌所得溶液4小时,用水(20mL)淬灭且用乙酸乙酯(4×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,5/1)纯化,获得呈黄色油状物的标题化合物(120mg,43%)。LC-MS(方法S):m/z=266.0$[M+H]^+$,1.040min。

[1631] 步骤2:5-(苯磺酰基)噻唑-2-甲酸乙酯的制备

[1632] 向5-(苯硫基)噻唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.38mmol)于二氯甲烷(4mL)中的搅拌混合物中添加3-氯过氧苯甲酸(167mg,0.97mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时且在真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(100mg,88%)。LC-MS(方法S):m/z=298.0$[M+H]^+$,0.931min。

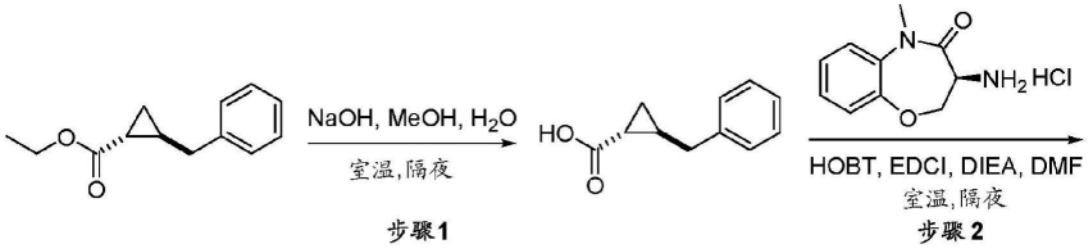
[1633] 步骤3:5-(苯磺酰基)噻唑-2-甲酸的制备

[1634] 向5-(苯磺酰基)噻唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.34mmol)于四氢呋喃(3mL)和水(1mL)中的搅拌混合物中添加氢氧化锂(12mg,0.50mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时且在真空下浓缩。残余物用水(10mL)稀释且用盐酸水溶液(1N,10mL)调节至pH=6。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液以获得呈白色油状的标题化合物(90mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法E):m/z=270.0$[M+H]^+$,0.635min。

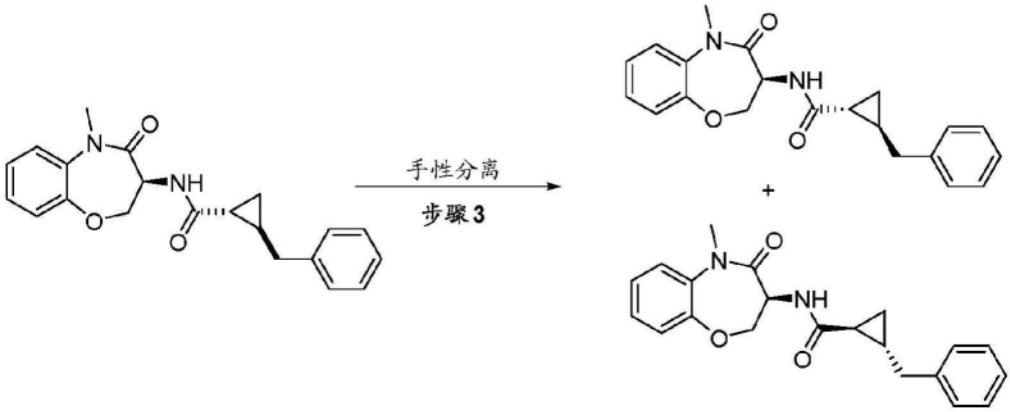
[1635] 步骤4:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(苯磺酰基)噻唑-2-甲酰胺的制备

[1636] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Xbridge制备型C18,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN(20%至80%,经12min);检测器,UV 220和254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.24(br.s,1H),8.76(s,1H),8.10-8.01(m,2H),7.82-7.63(m,3H),7.52-7.44(m,1H),7.38-7.17(m,3H),4.83-4.70(m,1H),4.71-4.59(m,1H),4.45-4.32(m,1H),3.30(s,3H)。LC-MS(方法0):m/z=443.9$[M+H]^+$,1.594min。

[1637] 实施例50:(1R,2S)-2-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)环丙烷-1-甲酰胺



[1638]



[1639] 步骤1:(±)-反-2-苯甲基环丙烷甲酸的制备

[1640] 将氢氧化钠(60%,74mg,1.84mmol)添加至2-苯甲基环丙烷甲酸(±)-反-乙酯(200mg,0.74mmol)于甲醇(12mL)和水(6mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜。在减压下移除甲醇之后,用盐酸水溶液(1N,10mL)将溶液的pH值调节至6。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(95mg,73%)。LC-MS(方法I):m/z=177.0[M+H]$^+$,0.877min。

[1641] 步骤2:反-2-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)环丙烷甲酰胺的制备

[1642] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(40.0%ACN至65.0%,经8min);检测器,UV 254nm,获得标题化合物。LC-MS(方法J):m/z=351.1[M+H]$^+$,2.116min。

[1643] 步骤3:(1R,2S)-2-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)环丙烷甲酰胺和(1S,2R)-2-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)环丙烷甲酰胺的制备

[1644] 反2-苯甲基-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)环丙烷甲酰胺的非对映异构体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Phenomenex Lux Cellulose-4,AXIA Packed,2.12×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:30%B至30%B,经12min;254/220nm;RT1:7.474min;RT2:8.916min,获得标题化合物:

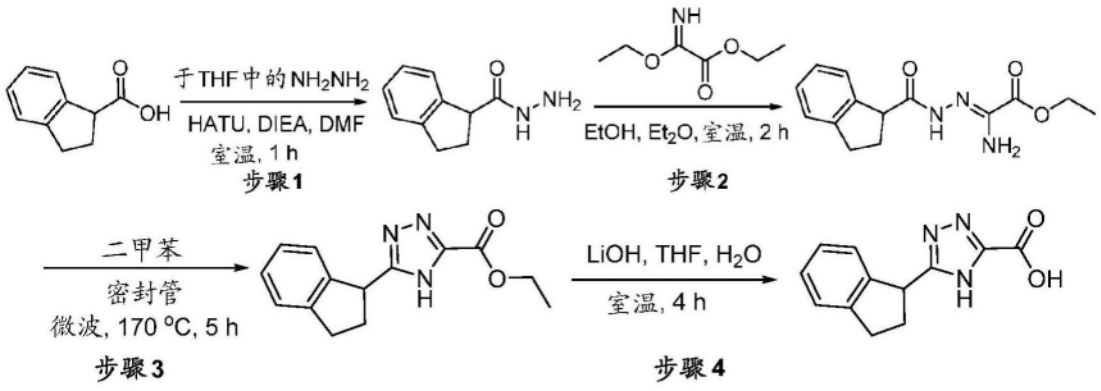
[1645] 实施例50A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.31-7.23(m,2H),7.24-7.11(m,7H),6.65(d,J=6.4Hz,1H),4.94-4.85(m,1H),4.69-4.61(m,1H),4.18-4.09(m,1H),3.44(s,3H),2.79-2.71(m,1H),2.58-2.50(m,1H),1.57(s,1H),1.37-1.33(m,1H),1.20-1.16(m,1H),0.80-0.75(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=351.1[M+H]$^+$,2.116min。

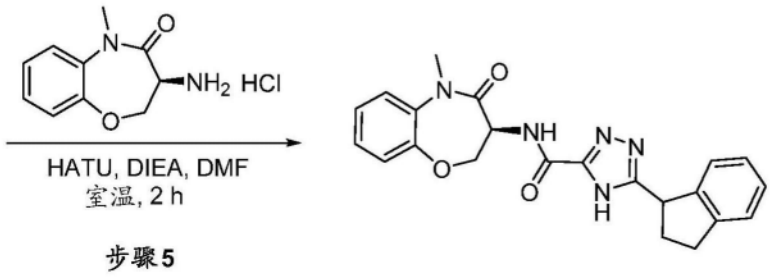
[1646] 实施例50B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.31-7.26(m,2H),7.21-

7.13(m,7H),6.59(d,J＝6.4Hz,1H),4.95-4.84(m,1H),4.69-4.58(m,1H),4.16-4.09(m,1H),3.43(s,3H),2.79-2.70(m,1H),2.63-2.54(m,1H),1.67-1.57(m,1H),1.37-1.32(m,1H),1.17-1.13(m,1H),0.78-0.73(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z＝351.1[M+H]$^+$,1.451min。

[1647] 实施例51:5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1648]





[1649] 步骤1:2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰肼的制备

[1650] 将肼于四氢呋喃中的溶液(1M,31mL,31mmol)添加至2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸(1.0g,6.2mmol)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(2.8g,7.4mmol)和乙基二异丙胺(2.4g,18.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时之后,用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.87g,80%)。LC-MS(方法E):m/z＝177.0[M+H]$^+$,0.506min。

[1651] 步骤2:2-氨基-2-(2-(2,3-二氢-1H-茚-1-叉基)亚肼基)乙酸乙酯的制备

[1652] 将2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(412mg,2.8mmol)添加至2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰肼(500mg,2.8mmol)于乙醇(5mL)和二乙醚(5mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得悬浮液2小时。通过过滤移除固体且在真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(600mg,78%)。LC-MS(方法S):m/z＝276.2[M+H]$^+$,0.709min。

[1653] 步骤3:5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯的制备

[1654] 将2-氨基-2-(2-(2,3-二氢-1H-茚-1-叉基)亚肼基)乙酸乙酯(600mg,2.2mmol)添加至密封管中的二甲苯(10mL)中。在通过微波照射的170℃下加热反应混合物5小时。在高真空下浓缩之后,通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物以获得呈黄色油状物的标题化合物(340mg,60%)。LC-MS(方法I):m/z＝258.1[M+H]$^+$,0.848min。

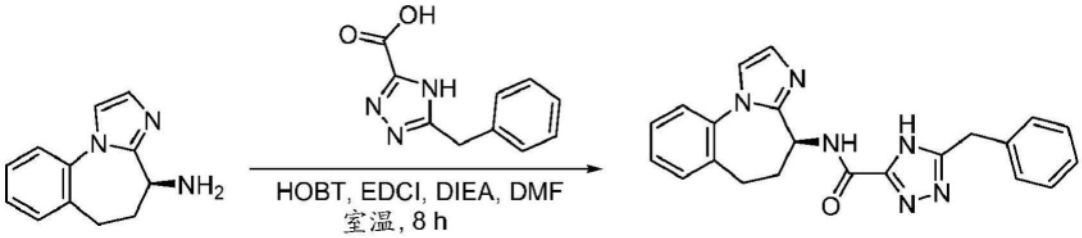
[1655] 步骤4:5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸的制备

[1656] 将氢氧化锂(95.3mg,4.0mmol)添加至5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(340mg,1.3mmol)于四氢呋喃(6mL)和水(3mL)中的溶液中。在室温下搅拌4小时且在减压下移除四氢呋喃之后,用水(20mL)稀释反应混合物,用盐酸水溶液(1N,20mL)将pH调节至2,且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(140mg,47%)。LC-MS(方法E):m/z=229.9[M+H]$^+$,0.642min。

[1657] 步骤5:5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1658] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经10min;254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.12(d,J=7.2Hz,1H),7.33(d,J=7.2,1H),7.29-7.19(m,6H),5.17-5.06(m,1H),4.77-4.67(m,2H),4.34-4.27(m,1H),3.45(s,3H),3.16-3.01(m,2H),2.68-2.63(m,1H),2.46-2.39(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=404.3[M+H]$^+$,1.332min。

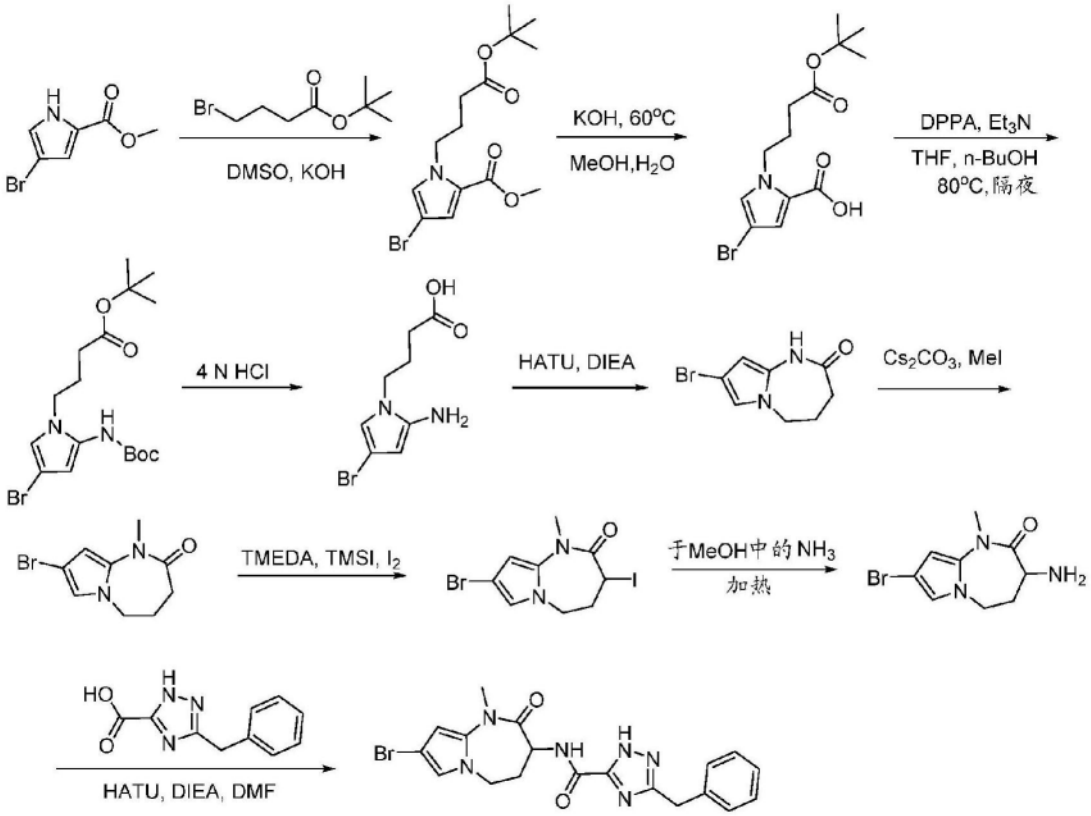
[1659] 实施例52:(S)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1660] 

[1661] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(0.05%TFA)和ACN(10.0%ACN至40.0%,经7min);检测器,UV 220和254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.43(s,1H),8.67(s,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.53-7.47(m,3H),7.46-7.22(m,6H),7.04(d,J=1.5Hz,1H),4.87-4.77(m,1H),4.14(s,2H),2.80-2.73(m,1H),2.67-2.56(m,1H),2.46-2.32(m,2H)。LC-MS(方法O):m/z=385.0[M+H]$^+$,1.229min。

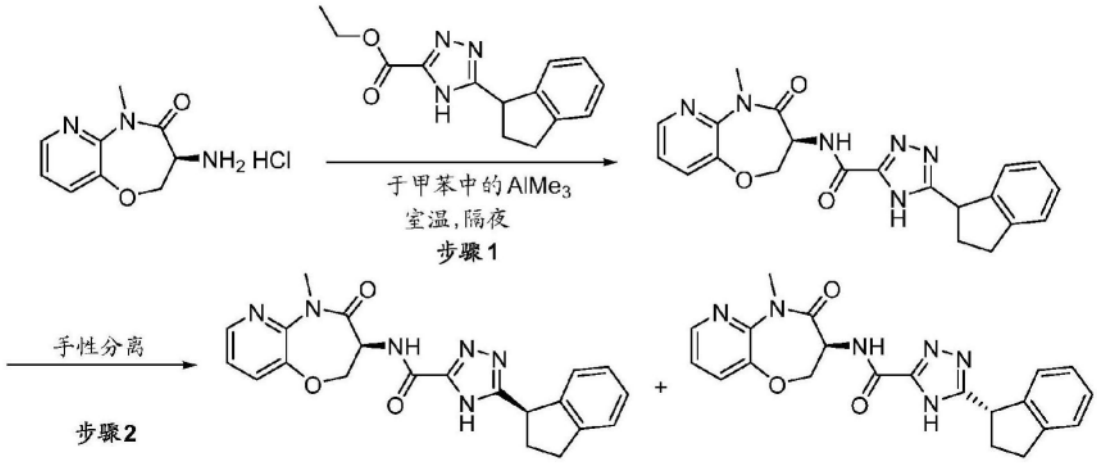
[1662] 实施例53:3-苯甲基-N-(8-溴-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[1,2-a][1,3]二氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

[1663]



[1664] 实施例54A和54B:5-((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-((S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1665]



[1666] 步骤1:5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1667] 在0℃下将三甲基铝于甲苯中的溶液(2M,0.6mL,1.2mmol)逐滴添加至(S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐(60mg,0.26mmol)于甲苯(2mL)中的混合物中。将所得溶液升温至室温且搅拌30分钟。将5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(108mg,0.42mmol)于甲苯(2mL)中的溶液逐滴添加至所得溶液中。在室温下搅拌所得溶液隔夜。接着用水(10mL)淬灭溶液且用乙酸乙

酯(3×50mL)萃取。合并有机层且在真空下浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型苯基OBD柱19×150mm,5mm;移动相A:水(0.05%NH_3H_2O),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经7min;254nm;Rt:6min,获得呈白色固体状的标题化合物(25mg,23.8%)。LC-MS(方法D):m/z=405.1[M+H]$^+$,1.759min。

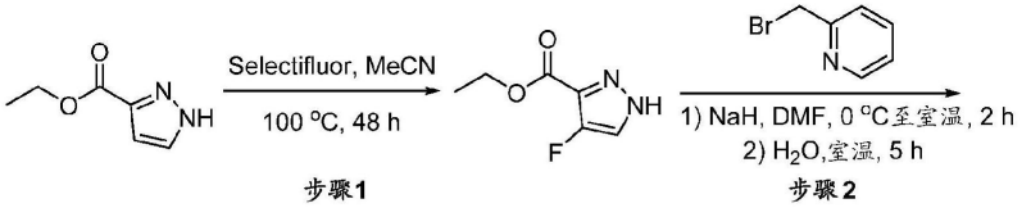
[1668] 步骤2:5-((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-((S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1669] 5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(25mg)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,2×25cm,5μm;移动相A:已烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,经40min;220/254nm;RT1:9.716min;RT2:29.084min,获得标题化合物:

[1670] 54A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.36-8.35(m,1H),7.70-7.68(m,1H),7.34-7.31(m,2H),7.25-7.24(m,1H),7.22-7.19(m,1H),7.16-7.07(m,1H),5.07-5.02(m,1H),4.72-4.65(m,2H),4.55-4.50(m,1H),3.49(s,3H),3.18-3.15(m,1H),3.07-3.05(m,1H),2.65-2.62(m,1H),2.43-2.38(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=405.3[M+H]$^+$,1.296min。

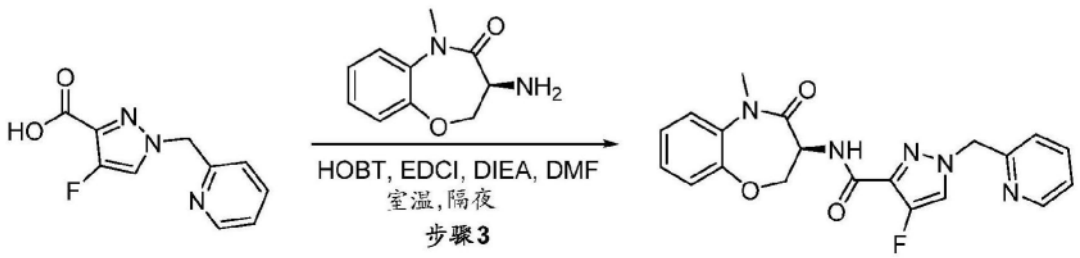
[1671] 54B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.36-8.35(m,1H),7.70-7.68(m,1H),7.34-7.31(m,2H),7.25-7.24(m,1H),7.22-7.19(m,1H),7.16-7.07(m,1H),5.07-5.02(m,1H),4.72-4.65(m,2H),4.55-4.50(m,1H),3.49(s,3H),3.18-3.15(m,1H),3.07-3.05(m,1H),2.65-2.62(m,1H),2.43-2.38(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=405.3[M+H]$^+$,1.301min。

[1672] 实施例55:(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



步骤1 步骤2

[1673]



步骤3

[1674] 步骤1:4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1675] 将1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮鎓-双环[2.2.2]辛烷四氟硼酸盐(14g,39.5mmol)添加至1H-吡唑-3-甲酸乙酯(5g,35.7mmol)于乙腈(50mL)中的混合物中。在100℃下搅拌所

得混合物48小时。在冷却至室温后,通过过滤移除固体且在真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(2.4g)。LC-MS(方法S):m/z=159.2[M+H]$^+$,0.639min。

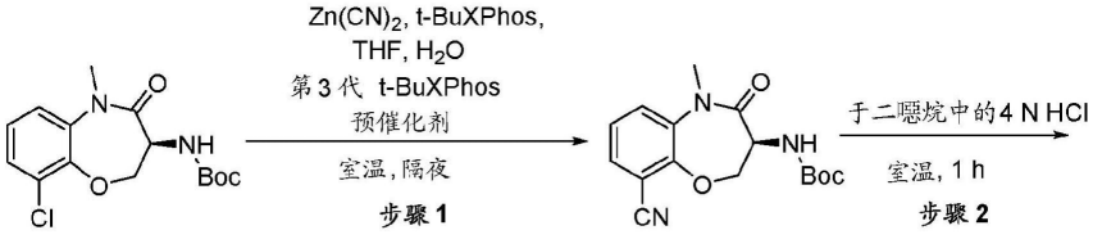
[1676] 步骤2:4-氟-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[1677] 在0℃下将氢化钠(60%,506mg,12.7mmol)添加至4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(500mg,3.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物0.5小时,随后添加2-(溴甲基)吡啶(600mg,3.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物1.5小时且通过添加水(10mL)淬灭。在室温下搅拌所得溶液5小时。用盐酸水溶液(1N,10mL)将pH调节至7。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得标题化合物(360mg,72%)。LC-MS(方法I):m/z=221.9[M+H]$^+$,0.320min。

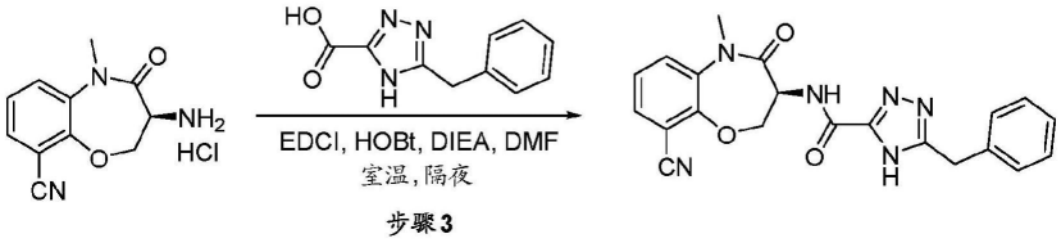
[1678] 步骤3:(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1679] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至45%B,经7min;254/220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56-8.55(m,1H),8.16-8.15(d,J=4.4Hz,1H),8.11-8.09(m,1H),7.83-7.82(m,1H),7.51-7.49(m,1H),7.34-7.28(m,3H),7.24-7.20(m,2H),5.46(s,2H),4.91-4.78(m,1H),4.58-4.53(m,1H),4.41-4.37(m,1H),3.33(s,3H)。LC-MS(方法F):m/z=396.1[M+H]$^+$,0.924min。

[1680] 实施例56:(S)-5-苯甲基-N-(9-氰基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-2H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[1681]



[1682] 步骤1:(S)-9-氰基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯

[1683] 在氮气氛围下向(S)-9-氯-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.61mmol)和氰化锌(300mg,2.59mmol)于四氢呋喃(2mL)和水(10mL)的混合物中添加第3代t-BuXPhos预催化剂(244mg,0.31mmol)和t-BuXPhos(130mg,0.31mmol)。在室温下搅拌反应混合物隔夜且用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓

缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(150mg,78%)。LC-MS(方法E):m/z＝262.0[M+H-56]$^+$,0.853min。

[1684] 步骤2:(S)-3-氨基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-9-甲腈盐酸盐的制备

[1685] 将氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4N,10mL)添加至(S)-9-氰基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.28mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时且在真空下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(55mg)。LC-MS(方法E):m/z＝218.0[M+H]$^+$,0.551min。

[1686] 步骤3:(S)-5-苯甲基-N-(9-氰基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

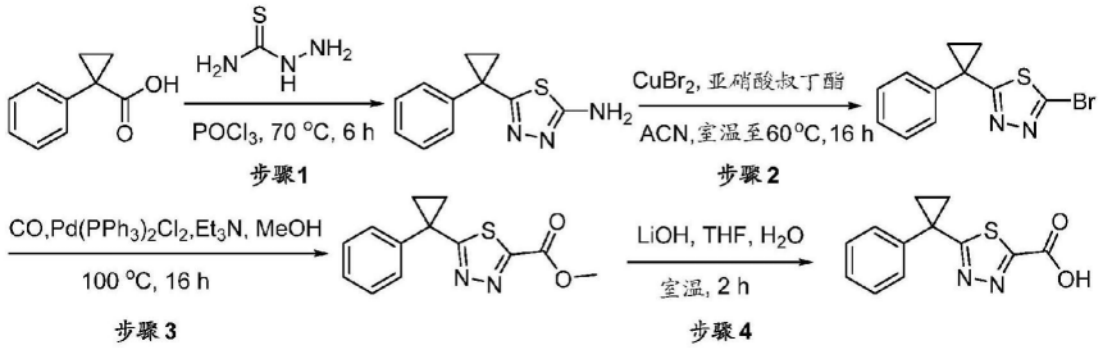
[1687] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(50.0%ACN至70.0%,经7min);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.20(s,1H),8.55(s,1H),7.81(dd,J＝8.2,1.5Hz,1H),7.72(dd,J＝7.8,1.5Hz,1H),7.44(t,J＝8.0Hz,1H),7.35-7.14(m,5H),4.94-4.74(m,2H),4.58-4.47(m,1H),4.10(s,2H),3.30(s,3H)。LC-MS(方法F):m/z＝403.0[M+H]$^+$,1.069min。

[1688] 实施例57:(S)-1-苯甲基-4-氟-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

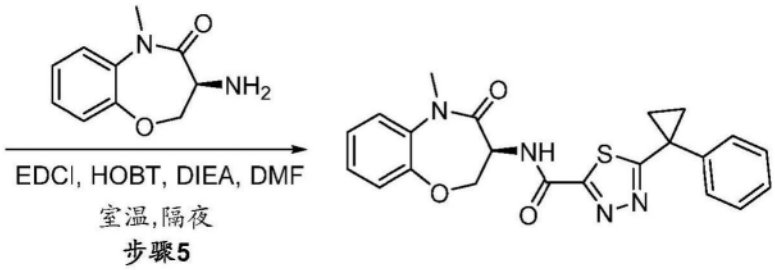
[1689]

[1690] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至60%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.55(s,1H),8.23(d,J＝7.6Hz,1H),8.17-8.13(m,2H),7.56(dd,J＝7.6,1.2Hz,1H),7.41-7.31(m,3H),7.30-7.27(m,2H),7.19-7.15(m,1H),5.35(s,2H),4.83-4.77(m,1H),4.53-4.42(m,2H)。LC-MS(方法V):m/z＝382.1[M+H]$^+$,2.321min。

[1691] 实施例58:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺



[1692]



[1693] 步骤1:5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺的制备

[1694] 将1-苯基环丙烷甲酸(1.6g,10mmol)和N-氨基硫脲(0.91g,10mmol)于磷酰三氯(10mL)中的混合物在70℃下加热1小时且接着冷却至室温。添加水(100mL)。将反应混合物加热至70℃且搅拌5小时。用氢氧化钠饱和水溶液(30mL)将所得溶液的pH值调节至8。通过过滤收集固体,获得呈白色固体状的标题化合物(1.9g,87%)。LC-MS(方法Q):m/z=218.1 $[M+H]^+$,0.817min。

[1695] 步骤2:2-溴-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑的制备

[1696] 向5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(1.1g,5.0mmol)于乙腈(20mL)中的混合物中添加溴化铜(2.2g,10mmol)。在室温下搅拌所得混合物15分钟,随后在室温下经15分钟的时段逐滴添加亚硝酸叔丁酯(1.5mL,10mmol)至混合物中。在60℃下加热反应混合物且搅拌16小时,随后添加水(50mL)。通过过滤移除固体且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取滤液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.0g,70%)。LC-MS(方法K):m/z=281.0$[M+H]^+$,1.107min。

[1697] 步骤3:5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯的制备

[1698] 将双(三苯基膦)氯化钯(II)(277mg,0.395mmol)添加至2-溴-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑(1.0g,3.57mmol)和三乙胺(879mg,8.70mmol)于甲醇(20mL)中的混合物中。在100℃下在一氧化碳氛围(50atm)下搅拌16小时之后,用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/20)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(600mg,61%)。LC-MS(方法E):m/z=261.1$[M+H]^+$,0.923min。

[1699] 步骤4:5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸的制备

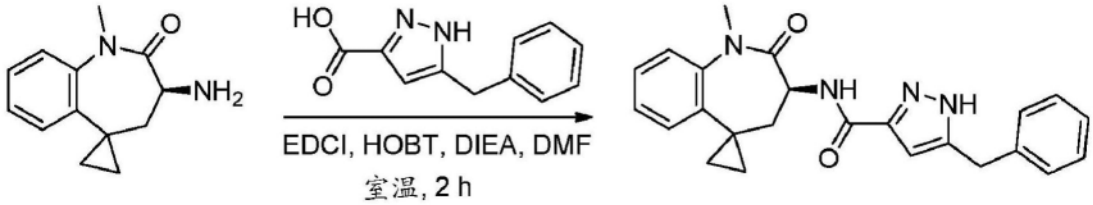
[1700] 将氢氧化锂(5.4mg,2.0mmol)添加至5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.41mmol)于四氢呋喃(9mL)和水(3mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物2小时。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,20mL)将溶液的pH值调节至3-4。用乙

酸乙酯(3×10mL)萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(80mg,76%)。LC-MS(方法C):m/z=247.0[M+H]$^+$,1.288min。

[1701] 步骤5:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺的制备

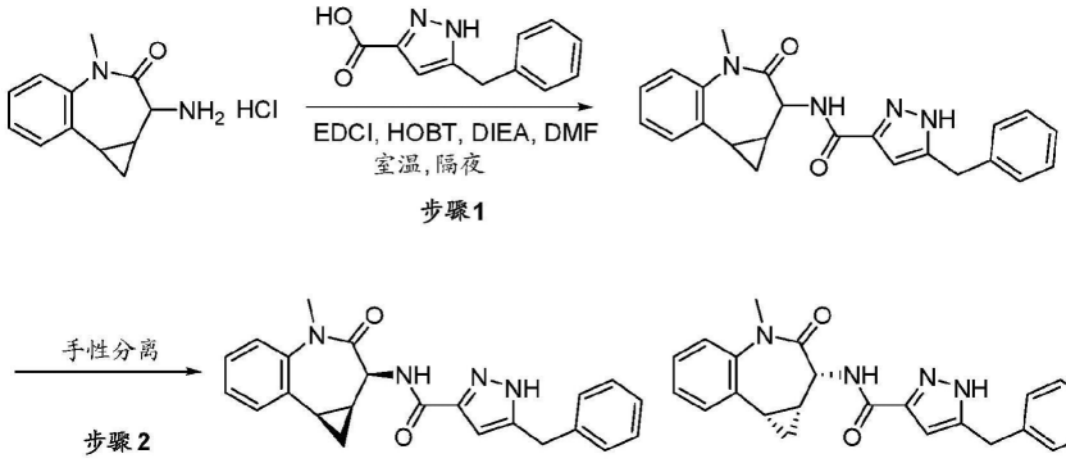
[1702] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Xbridge制备型C18,19×150mm5μm;移动相:水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(20%至80%,经12min);检测器,UV220和254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),7.49-7.18(m,9H),4.77-4.75(m,1H),4.69-4.62(m,1H),4.41-4.35(m,1H),3.27(s,3H),1.82-1.76(m,2H),1.66-1.57(m,2H)。LC-MS(方法V):m/z=421.1[M+H]$^+$,3.918min。

[1703] 实施例59:5-苯甲基-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[1-苯并氮杂环庚三烯-5,1-环丙烷]-3-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1704] 

[1705] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,Xbridge Phenyl OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(50.0%ACN至70.0%,经7min);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.15(s,1H),7.88(d,J=8.1Hz,1H),7.45-7.36(m,2H),7.35-7.18(m,7H),6.34(s,1H),4.46-4.36(m,1H),3.97(s,2H),3.29(s,3H),2.72-2.64(m,1H),1.51(t,J=12.0Hz,1H),1.10-1.04(m,1H),0.74-0.66(m,2H),0.43-0.37(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=401.2[M+H]$^+$,1.994min。

[1706] 实施例60A和60B:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(60A)和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(60B)

[1707] 

[1708] 步骤1:5-苯甲基-N-(4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂

环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1709] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至65%B,经7min;254/220nm,获得标题化合物。LC-MS(方法I):m/z=387.2[M+H]$^+$,1.405min。

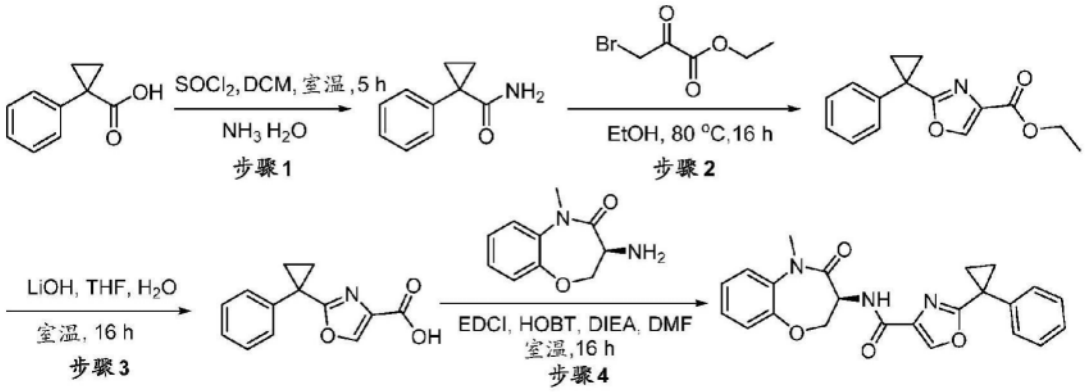
[1710] 步骤2:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[1711] 5-苯甲基-N-{7-甲基-6-氧代-7-氮杂三环[6.4.0.0^{2,4}]十二-1(8),9,11-三烯-5-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺(30mg,0.077mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IC,2.0cm×25cm(5μm);移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经30min;254/220nm;RT1:10.478min;RT2:13.826min,获得标题化合物:

[1712] 实施例60A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.47(d,J=7.7Hz,1H),7.41-7.08(m,9H),6.57(s,1H),4.85(d,J=7.6Hz,1H),4.04(s,2H),3.32(s,3H),2.18-1.92(m,2H),1.16-0.88(m,2H)。LC-MS(方法J):m/z=387.2[M+H]$^+$,2.043min。

[1713] 实施例60B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.29(s,1H),7.39-7.05(m,9H),6.53(s,1H),4.85(d,J=7.6Hz,1H),4.04(s,2H),3.31(s,3H),2.18-1.92(m,2H),1.16-1.07(m,1H),1.02-0.89(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=387.2[M+H]$^+$,1.409min。

[1714] 实施例61:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-2-(1-苯基环丙基)噁唑-4-甲酰胺

[1715] 

[1716] 步骤1:1-苯基环丙烷甲酰胺的制备

[1717] 在0℃下向1-苯基环丙烷甲酸(1.62g,10.0mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加亚硫酰氯(6g,50.0mmol)。在室温下搅拌所得溶液5小时且在高真空下浓缩反应混合物。接着在0℃下将残余物逐滴添加至氢氧化铵(28%,50mL)。用水(50mL)稀释所得溶液且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.50g,93%)。LC-MS(方法I):m/z=162.1[M+H]$^+$,0.725min。

[1718] 步骤2:2-(1-苯基环丙基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备

[1719] 将3-溴-2-氧代丙酸乙酯(970mg,5.0mmol)和1-苯基环丙烷甲酰胺(810mg,

5.0mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在80℃下在氮气氛围下加热16小时。在冷却至室温后,通过添加水(50mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用饱和碳酸钠水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(420mg,33%)。LC-MS(方法C):m/z=258.1[M+H]$^+$,1.527min。

[1720] 步骤3:2-(1-苯基环丙基)噁唑-4-甲酸的制备

[1721] 将氢氧化锂(5.4mg,2.02mmol)添加至2-(1-苯基环丙基)噁唑-4-甲酸乙酯(100mg,0.39mmol)于四氢呋喃(9mL)和水(3mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物16小时。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,5mL)将溶液的pH值调节至6。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(67mg,76%)。LC-MS(方法C):m/z=230.1[M+H]$^+$,1.291min。

[1722] 步骤4:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-2-(1-苯基环丙基)噁唑-4-甲酰胺的制备

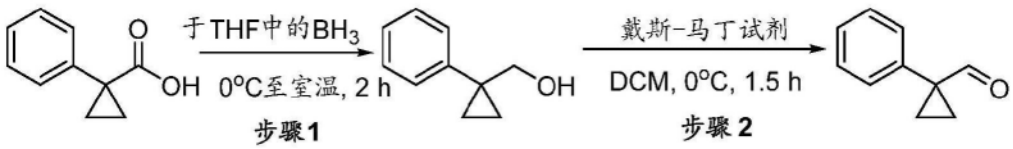
[1723] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Xbridge制备型C18,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN(20%至80%,经12min);检测器,UV220和254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,1H),8.11(d,J=7.8Hz,1H),7.49-7.19(m,9H),4.85-4.76(m,1H),4.57-4.50(m,1H),4.39-4.33(m,1H),3.29(s,3H),1.61-1.58(m,2H),1.42-1.38(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=404.2[M+H]$^+$,2.148min。

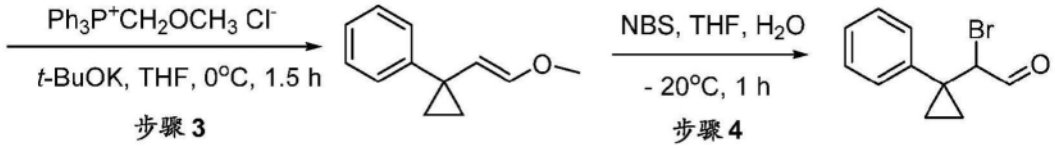
[1724] 实施例62:(S)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酰胺

[1725]

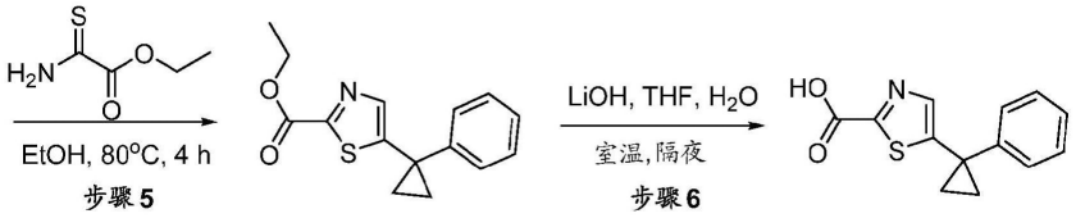
[1726] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Select CSH制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至70%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),8.93(d,J=8.0Hz,1H),8.15(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),7.55(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.41-7.29(m,5H),7.17(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),6.41(s,1H),4.85-4.78(m,1H),4.53-4.42(m,2H),1.58-1.43(m,4H)。LC-MS(方法D):m/z=391.1[M+H]$^+$,1.981min。

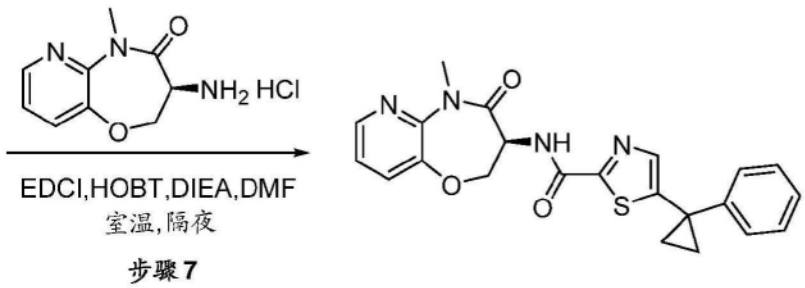
[1727] 实施例63:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)噻唑-2-甲酰胺





[1728]





[1729] 步骤1:(1-苯基环丙基)甲醇的制备

[1730] 在0℃下将硼烷于四氢呋喃中的溶液(1M,60mL,60mmol)缓慢添加至1-苯基环丙烷甲酸(6.5g,40mmol)于四氢呋喃(40mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时,用水(50mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈无色油状的标题化合物(5.5g,93%)。LC-MS(方法C):m/z=131.2[M-H_2O+H]$^+$,1.125min。

[1731] 步骤2:1-苯基环丙烷甲醛的制备

[1732] 在0℃下将戴斯-马丁(Dess-Martin)高碘烷(35.6g,84mmol)添加至(1-苯基环丙基)甲醇(5.4g,42mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中。在0℃下搅拌所得混合物1.5小时。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)来纯化所得残余物,获得呈无色油状的标题化合物(4.4g,72%)。LC-MS(方法C):m/z=147.2[M+H]$^+$,1.215min。

[1733] 步骤3:(E)-(1-(2-甲氧基乙烯基)环丙基)苯的制备

[1734] 在0℃下向(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(22.4g,65mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中添加2-甲基丙-2-醇化钾于四氢呋喃中的溶液(1M,65mL,65mmol)。在0℃下搅拌所得混合物0.5小时,接着添加1-苯基环丙烷甲醛(4.2g,29mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时,通过添加水(100mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机相,

经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩以获得呈黄色油状物的标题化合物(20g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1735] 步骤4:2-溴-2-(1-苯基环丙基)乙醛的制备

[1736] 在-20℃下向(E)-(1-(2-甲氧基乙烯基)环丙基)苯(3.8g,22mmol)于四氢呋喃(20mL)和水(2mL)中的溶液中添加N-溴代丁二酰亚胺(4.3g,24mmol)。在-20℃下搅拌溶液1小时且浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(8g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1737] 步骤5:5-(1-苯基环丙基)噻唑-2-甲酸乙酯的制备

[1738] 向2-溴-2-(1-苯基环丙基)乙醛(2g,8mmol)于乙醇(20mL)中的溶液中添加2-氨基-2-硫酮基乙酸乙酯(1.1g,8mmol)。在80℃下搅拌反应混合物4小时且在真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(310mg,14%)。LC-MS(方法I):m/z=274.0$[M+H]^+$,1.034min。

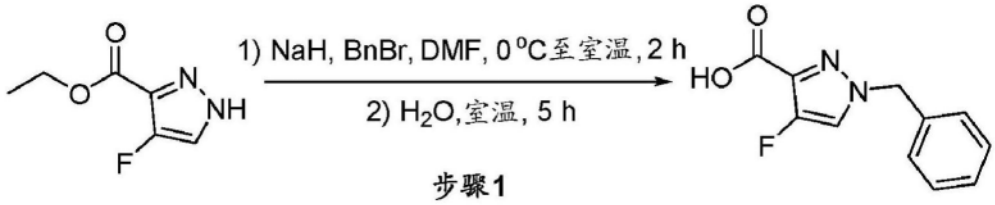
[1739] 步骤6:5-(1-苯基环丙基)噻唑-2-甲酸的制备

[1740] 将氢氧化锂(52.8mg,2.2mmol)添加至5-(1-苯基环丙基)噻唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.36mmol)于四氢呋喃(2mL)和水(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,在减压下浓缩且用水(10mL)稀释。用盐酸水溶液(1N,10mL)将所得混合物调节至pH=5且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(49mg,56%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法C):m/z=246.1$[M+H]^+$,1.200min。

[1741] 步骤7:S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)噻唑-2-甲酰胺

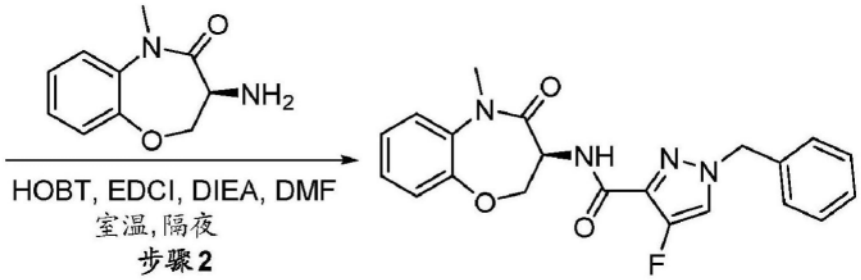
[1742] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Xbridge制备型C18,19×250mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN(45%至65%,经7min);检测器,UV220和254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.95(d,J=7.5Hz,1H),8.36(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),7.74(s,1H),7.70(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.40-7.23(m,6H),4.88-4.71(m,2H),4.52(dd,J=9.1,6.7Hz,1H),3.35(s,3H),1.47(s,4H)。LC-MS(方法T):m/z=421.3$[M+H]^+$,1.729min。

[1743] 实施例64:(S)-1-苯甲基-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



步骤1

[1744]



步骤2

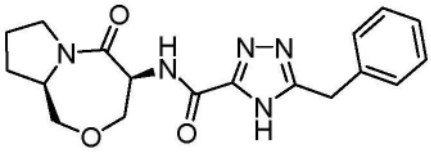
[1745] 步骤1:1-苯甲基-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[1746] 在0℃下将氢化钠(60％,1g,25mmol)添加至4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.2g,7.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物0.5小时,接着添加苯甲基溴(1.36g,8.0mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。逐滴添加水(20mL)。随后在室温下搅拌所得溶液5小时。用盐酸水溶液(1N,20mL)将溶液的pH值调节至7。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物接着通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1％甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30％B至60％B,经7min;254nm,获得呈白色固体状的标题化合物(370mg,22％)。LC-MS(方法D):m/z＝221.1[M+H]$^+$,1.206min。

[1747] 步骤2:(S)-1-苯甲基-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1748] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm,5μm;移动相A:水(0.05％NH_3H_2O),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25％B至55％B,经7min;检测器,UV220和254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.66(d,J＝6.8Hz,1H),7.43-7.40(m,3H),7.39-7.21(m,6H),5.26(s,2H),5.13-5.07(m,1H),4.83-4.81(m,1H),4.31-4.26(m,1H),3.47(s,3H)。LC-MS(方法J):m/z＝395.2[M+H]$^+$,1.474min。

[1749] 实施例65:N-[(4S,9aR)-5-氧代-八氢吡咯并[2,1-c][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基]-5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1750] 

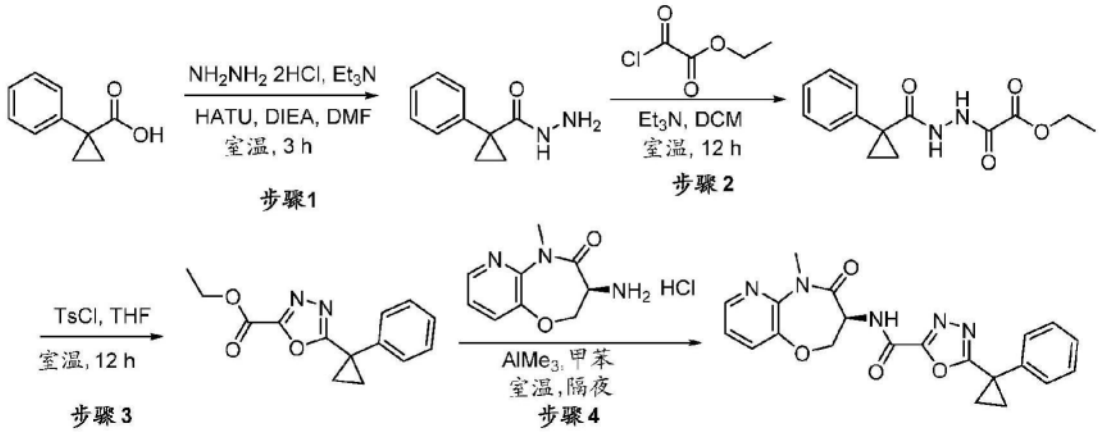
[1751] 使用实施例27中所述的程序由N-Boc-D-脯氨醇制备标题化合物。

[1752] 通过KP-NH改质硅胶上的柱色谱法(CH_2Cl_2-MeOH,97:3至90:10)纯化粗产物,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J＝6.3Hz,1H),7.37-7.23(m,5H),4.90(ddd,J＝9.3,6.3,2.8Hz,1H),4.21(s,2H),4.17(dd,J＝11.7,2.6Hz,1H),4.09(q,J＝8.8Hz,1H),

3.98(d,J＝12.5Hz,1H),3.93-3.82(m,1H),3.52-3.39(m,2H),3.24(dd,J＝12.8,9.3Hz,1H),2.33-2.17(m,1H),2.01-1.90(m,1H),1.87-1.70(m,1H),1.66-1.51(m,1H)。LC-MS(方法A):m/z＝356.4[M+H]$^+$,0.71min。

[1753] 实施例66:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[1754]



[1755] 步骤1:1-苯基环丙烷甲酰肼的制备

[1756] 将三乙胺(93.5g,925.5mmol)添加至二盐酸肼(32.1g,308.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的搅拌混合物中。将所得混合物添加至1-苯基环丙烷甲酸(10.0g,61.7mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(28.2g,74.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(23.9g,185.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时,用水(500mL)稀释且用乙酸乙酯(5×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(6g,55.2%)。LC-MS(方法E):m/z＝177.0[M+H]$^+$,1.139min。

[1757] 步骤2:2-氧代-2-(2-(1-苯基环丙烷酰基)肼基)乙酸乙酯的制备

[1758] 在室温下将2-氯-2-氧代乙酸乙酯(1.56g,11.4mmol)添加至1-苯基环丙烷甲酰肼(2.00g,11.4mmol)和三乙胺(3.44g,34.1mmol)于二氯甲烷(40mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物12小时,通过添加水(40mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(3g,96.7%)。LC-MS(方法E):m/z＝277.0[M+H]$^+$,0.676min。

[1759] 步骤3:5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯的制备

[1760] 将甲苯磺酰氯(0.80g,3.62mmol)添加至2-氧代-2-(2-(1-苯基环丙烷酰基)肼基)乙酸乙酯(1.0g,3.62mmol)和三乙胺(1.1g,6.6mmol)于二氯甲烷(25mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物12小时,通过添加水(20mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×25mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(0.80g,85.6%)。LC-MS(方法C):m/z＝259.0[M+H]$^+$,1.457min。

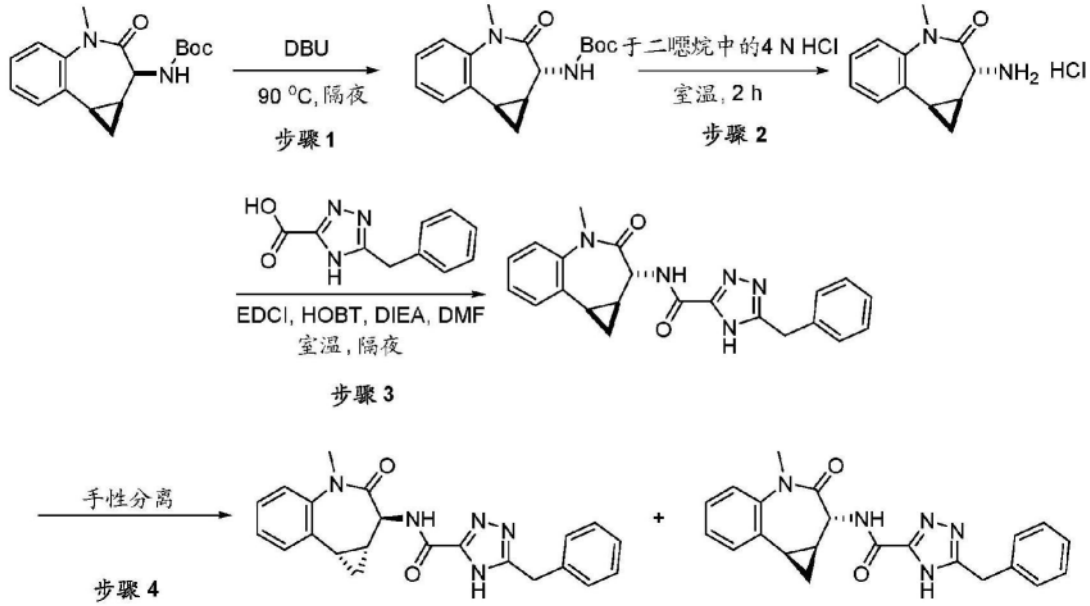
[1761] 步骤4:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三

烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

[1762] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3),ACN(40%ACN至70%B,经7min);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.49(s,1H),8.37-8.35(m,1H),7.71-7.69(m,1H),7.42-7.30(m,6H),4.82-4.80(m,1H),4.75-4.73(m,1H),4.54-4.50(m,1H),3.33(s,3H),1.70-1.69(m,2H),1.54-1.50(m,2H)。LC-MS(方法T):m/z=406.3$[M+H]^+$,2.463min。

[1763] 实施例67A和67B:5-苯甲基-N-((1aR,2S,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(67A)和5-苯甲基-N-((1aS,2R,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(67B)

[1764]



[1765] 步骤1:(反-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[1766] 将(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.33mmol)于1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯中的溶液在90℃下搅拌隔夜。通过TLC(乙酸乙酯/石油醚,1/8)纯化溶液,获得呈黄色固体状的标题化合物(60mg,60%)。LC-MS(方法E):m/z=325.0$[M+Na]^+$,0.930min。

[1767] 步骤2:反-2-氨基-4-甲基-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮盐酸盐的制备

[1768] 向(反-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.20mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4M,5mL,20mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时且在高真空下浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(40mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法S):m/z=203.3$[M+H]^+$,0.592min。

[1769] 步骤3:反-5-苯甲基-N-(4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1770] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至65%B,经7min;254/220nm,获得标题化合物。LC-MS(方法J):m/z=388.2 $[M+H]^+$,1.305min。

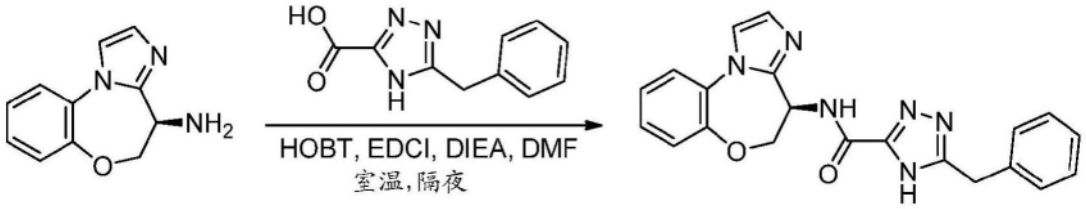
[1771] 步骤7:5-苯甲基-N-((1aR,2S,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和5-苯甲基-N-((1aS,2R,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[1772] 反-5-苯甲基-N-(4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的对映异构体(25mg,0.065mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak ID-2,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:17mL/min;梯度:50%B至50%B,经22min;UV 254和220nm;RT 1:11.72min;RT 2:18.02min,获得标题化合物。

[1773] 实施例67A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.42-7.19(m,9H),4.23-4.13(m,3H),3.43(s,3H),2.25-2.15(m,1H),1.72-1.58(m,1H),1.25-1.13(m,1H),0.79-0.65(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=388.2 $[M+H]^+$,1.806min。

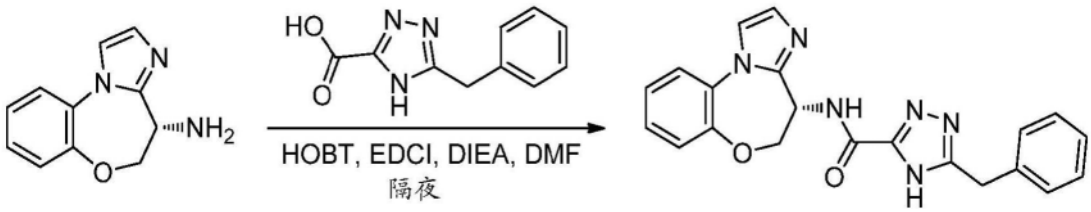
[1774] 实施例67B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.42-7.19(m,9H),4.23-4.13(m,3H),3.43(s,3H),2.25-2.15(m,1H),1.72-1.58(m,1H),1.25-1.13(m,1H),0.79-0.65(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=388.2 $[M+H]^+$,1.812min。

[1775] 实施例68A:(R)-5-苯甲基-N-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1776] 

[1777] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.42(s,1H),8.80(br.s,1H),7.70-7.64(m,2H),7.43-7.25(m,8H),7.07(d,J=1.2Hz,1H),5.40-5.29(m,1H),4.64-4.49(m,2H),4.14(s,2H)。LC-MS(方法D):m/z=387.1 $[M+H]^+$,1.322min。

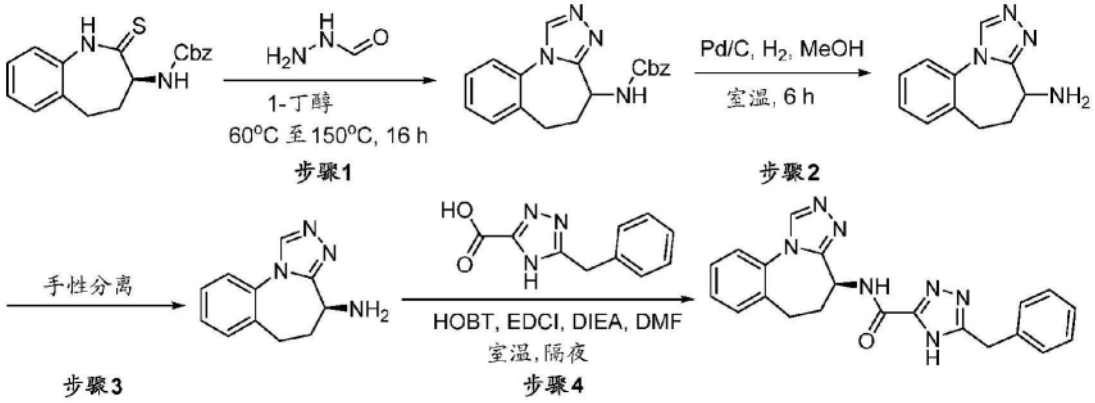
[1778] 实施例68B:(S)-5-苯甲基-N-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1779] 

[1780] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.39(s,1H),8.80(s,1H),7.70-7.65(m,2H),7.41-7.22(m,8H),7.07(d,J=1.2Hz,1H),5.40-5.31(m,1H),4.64-4.49(m,2H),4.14(s,2H)。LC-MS(方法D):m/z=387.1 $[M+H]^+$,1.325min。

[1781] 实施例69A和69B:(S)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(69A)和(R)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(69B)

[1782]



[1783] 步骤1:(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯的制备

[1784] 将甲酰肼(0.54g,9mmol)添加至(S)-(2-硫酮基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸苯甲酯(1.00g,3mmol)于1-丁醇(15mL)中的搅拌溶液中。在60℃下搅拌1小时且在150℃下搅拌15小时之后,在高真空下浓缩反应混合物,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.64g,63%)。LC-MS(方法E):m/z=335.1 $[M+H]^+$,0.746min。

[1785] 步骤2:5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-胺的制备

[1786] 将含(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯(0.63g,1.9mmol)的甲醇(20mL)在钯/碳(10%,0.2g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌反应混合物6小时。通过过滤移除固体且在高真空下浓缩滤液,获得呈无色油状的标题化合物(0.36g,95%)。LC-MS(方法C):m/z=201.1 $[M+H]^+$,0.848min。

[1787] 步骤3:(S)-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-胺和(R)-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-胺的制备

[1788] 5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-胺的对映异构体(0.36g,1.8mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;移动相A:MTBE,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:60%B至60%B,经23min;220/254nm;RT 1:12.04min;RT 2:20.81min,获得标题化合物。

[1789] (S)-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-胺(第一洗脱

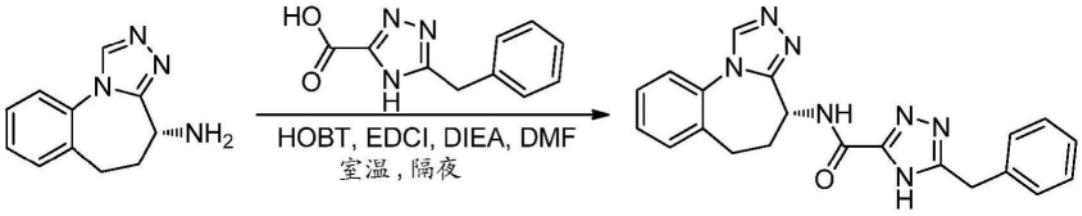
异构体):110mg(62%),呈白色固体状。LC-MS(方法C):m/z=201.1[M+H]$^+$,0.848min。

[1790] (R)-5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-胺(第二洗脱异构体):110mg(62%),呈白色固体状。LC-MS(方法C):m/z=201.1[M+H]$^+$,0.848min。

[1791] 步骤4:(S)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1792] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至40%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.39(s,1H),8.93(m,2H),7.62-7.59(m,1H),7.56-7.43(m,3H),7.38-7.23(m,5H),5.02-4.92(m,1H),4.14(s,2H),2.84-2.77(m,1H),2.60-2.55(m,1H),2.48-2.40(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=386.2[M+H]$^+$,1.489min。

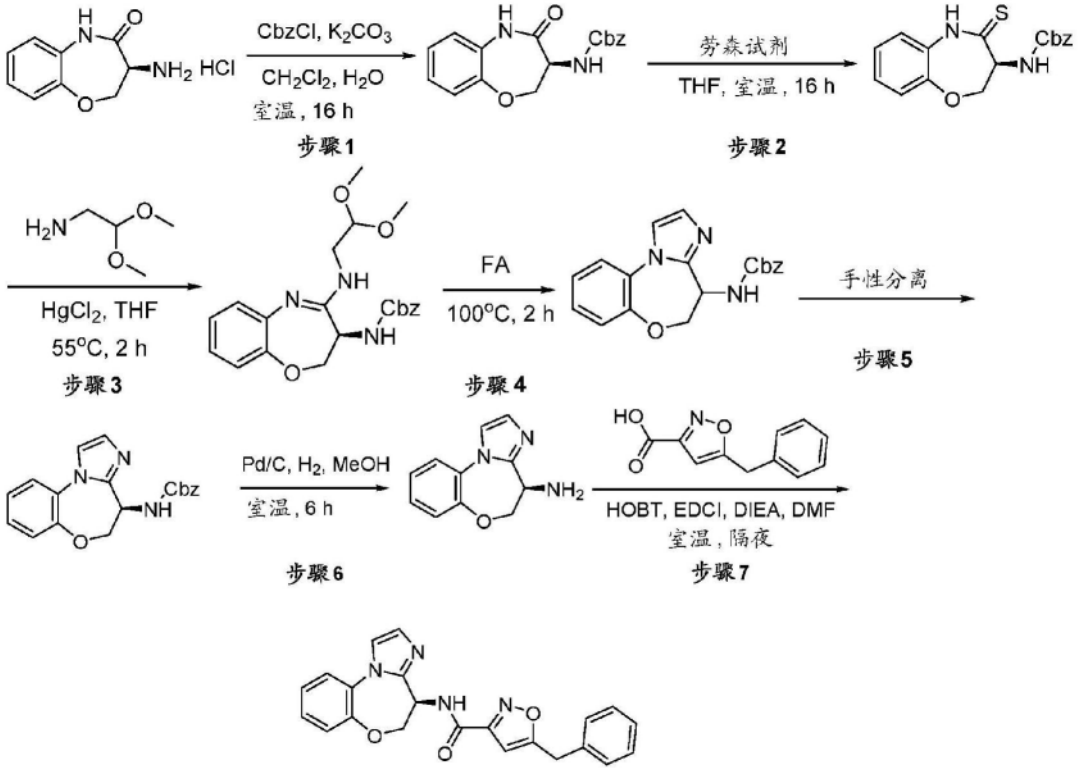
[1793] 实施例69B:(R)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1794] 

[1795] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至40%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.39(s,1H),8.93(m,2H),7.62-7.59(m,1H),7.56-7.43(m,3H),7.37-7.22(m,5H),5.02-4.92(m,1H),4.14(s,2H),2.84-2.73(m,1H),2.58-2.54(m,1H),2.48-2.41(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=386.2[M+H]$^+$,1.486min。

[1796] 实施例70A:(R)-5-苯甲基-N-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1797]



[1798] 步骤1:(S)-(4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸苯甲酯的制备

[1799] 将碳酸钾(4.8g,35mmol)于水(9mL)中的溶液添加至(S)-3-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐(1.5g,7mmol)于二氯甲烷(70mL)中的溶液中,且接着添加氯甲酸苯甲酯(1.8g,10.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。通过过滤收集沉淀,用水(20mL)洗涤且在高真空下干燥,获得呈白色固体状的标题化合物(1.44g,66%)。LC-MS(方法C):m/z=313.1$[M+H]^+$,1.365min。

[1800] 步骤2:(S)-4-硫酮基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸苯甲酯的制备

[1801] 将劳森试剂(2.43g,6mmol)添加至(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸苯甲酯(1.9g,6mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液中且在氮气氛围下在室温下搅拌反应混合物16小时。通过过滤移除沉淀且在减压下浓缩滤液。用水(50mL)稀释所得残余物且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(1.85g粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=351.0$[M+Na]^+$,0.946min。

[1802] 步骤3:(R)-4-(2,2-二甲氧基乙氨基2,3-二氢苯并[b][1,4]-氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸苯甲酯的制备

[1803] 将2,2-二甲氧基乙胺(2.37g,22.6mmol)添加至(S)-4-硫酮基-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸苯甲酯(1.85g,5.65mmol)和二氯化汞(2.0g,7.35mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液中。在55℃下搅拌反应混合物2小时且冷却至室温。通过过滤移除固体且在减压下浓缩滤液。用水(100mL)稀释残余物且用二氯甲烷(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩,得到呈淡黄色

油状的标题化合物(2.20g,98%)。LC-MS(方法C):m/z=400.2[M+H]$^+$,1.157min。

[1804] 步骤4:(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯的制备

[1805] 将(R)-4-(2,2-二甲氧基乙氨基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]-氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸苯甲酯(2.2g,5.5mmol)于甲酸(15mL,96%)中的溶液在100℃下搅拌2小时。通过过滤移除黑色沉积物且减压浓缩滤液。用水(50mL)稀释所得残余物,用氢氧化钠水溶液(1N,30mL)碱化至pH=6且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.45g,24%)。LC-MS(方法E):m/z=336.0[M+H]$^+$,0.655min。

[1806] 步骤5:(S)-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯(第一洗脱异构体)和(R)-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯(第二洗脱异构体)的制备

[1807] (4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯的对映异构体(450mg,1.35mmol)通过SFC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK-IC-SFC,5cm×25cm(5μm);移动相A:CO_2 50%,移动相B:MeOH:50%;流速:150mL/min;220nm;RT 1:5.65min;RT 2:6.91min,获得标题化合物:

[1808] (S)-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯:(250mg,56%),呈白色固体状。LC-MS(方法E):m/z=336.0[M+H]$^+$,0.655min。

[1809] (R)-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯(第二洗脱异构体):(200mg,45%),呈白色固体状。LC-MS(方法E):m/z=336.0[M+H]$^+$,0.655min。

[1810] 步骤6:(R)-4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-胺的制备

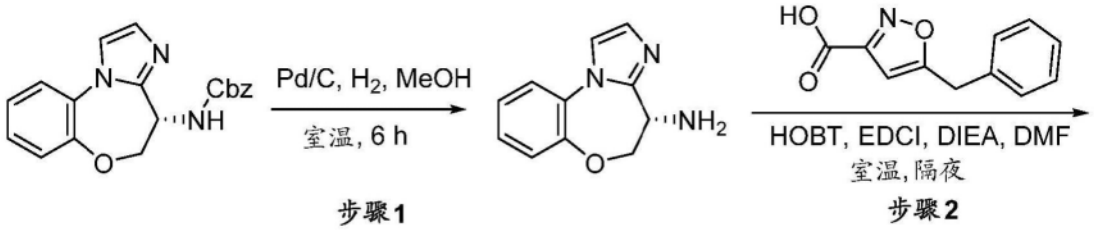
[1811] 将含(R)-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯(0.25g,0.75mmol)的甲醇(20mL)在钯/碳(10%,0.5g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌反应混合物6小时。通过过滤移除固体且在高真空下浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(0.14g,93%)。LC-MS(方法C):m/z=202.1[M+H]$^+$,0.758min。

[1812] 步骤7:(R)-5-苯甲基-N-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

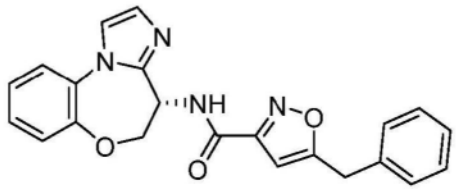
[1813] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至65%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.24(d,J=8.7Hz,1H),7.71-7.65(m,2H),7.40-7.28(m,8H),7.07(d,J=1.2Hz,1H),6.59(s,1H),5.43-5.34(m,1H),4.61-4.46(m,2H),4.24(s,2H)。LC-MS(方法D):m/z=387.1[M+H]$^+$,1.579min。

[1814] 实施例70B:(S)-5-苯甲基-N-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1815]



步骤1 步骤2



[1816] 步骤1:(S)-4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-胺的制备

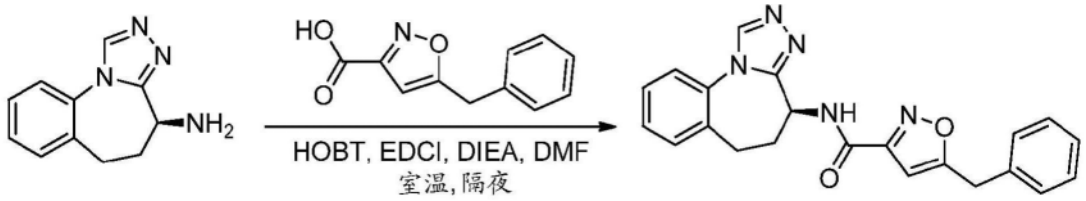
[1817] 将含(S)-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)氨基甲酸苯甲酯(0.2g,0.6mmol)的甲醇(20mL)在钯/碳(10%,0.2g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌反应混合物6小时。通过过滤移除固体且在高真空下浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(0.11g,92%)。LC-MS(方法C):m/z=202.1[M+H]$^+$,0.758min。

[1818] 步骤2:(S)-5-苯甲基-N-(4,5-二氢苯并[b]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

[1819] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:45%B至57%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.24(d,J=8.4Hz,1H),7.71-7.65(m,2H),7.42-7.28(m,8H),7.07(d,J=1.5Hz,1H),6.59(s,1H),5.43-5.34(m,1H),4.62-4.45(m,2H),4.24(s,2H)。LC-MS(方法V):m/z=387.1[M+H]$^+$,2.491min。

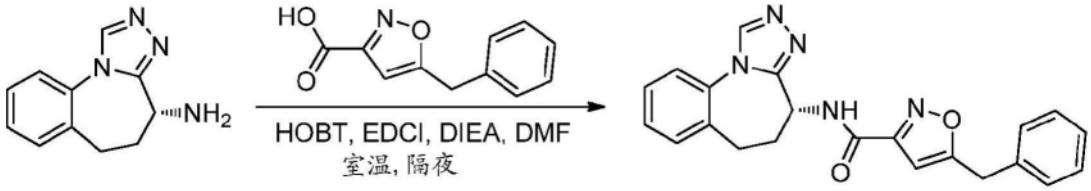
[1820] 实施例71A:(S)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1821]



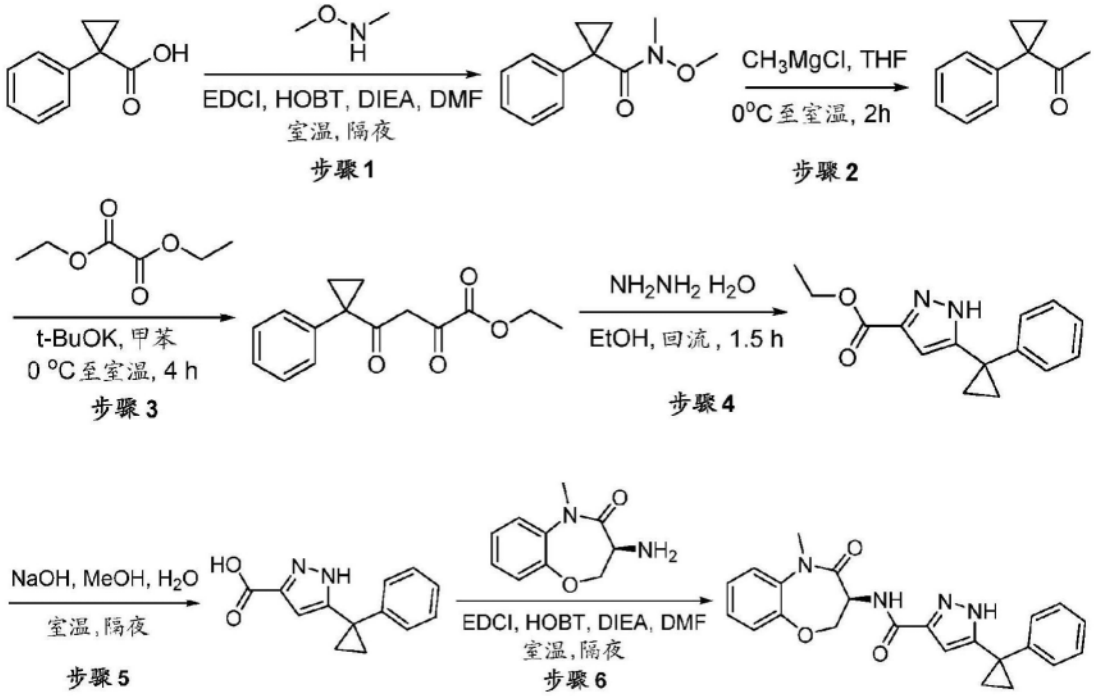
[1822] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至58%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.36(d,J=8.4Hz,1H),8.93(s,1H),7.62-7.59(m,1H),7.55-7.43(m,3H),7.40-7.26(m,5H),6.58(s,1H),5.01-4.92(m,1H),4.24(s,2H),2.86-2.77(m,1H),2.49-2.39(m,3H)。LC-MS(方法D):m/z=386.2[M+H]$^+$,1.805min。

[1823] 实施例71B:(R)-5-苯甲基-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂环庚三烯-4-基)异噁唑-3-甲酰胺

[1824] 

[1825] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至60%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.36(d,J=8.1Hz,1H),8.93(s,1H),7.63-7.59(m,1H),7.55-7.43(m,3H),7.40-7.26(m,5H),6.58(s,1H),5.01-4.92(m,1H),4.24(s,2H),2.86-2.77(m,1H),2.49-2.38(m,3H)。LC-MS(方法D):m/z=386.2[M+H]$^+$,1.809min。

[1826] 实施例72:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1827] 

[1828] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-1-苯基环丙烷甲酰胺的制备

[1829] 将N,N-二异丙基乙胺(47.2g,219.6mmol)添加至1-苯基环丙烷甲酸(10.0g,61.7mmol)、O,N-二甲基羟胺盐酸盐(6.5g,67.8mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基))-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(14.2g,73.9mmol)和1-羟基苯并三唑(10.0g,73.9mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌隔夜,用水(300mL)稀释且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/20)来纯化残余物,获得呈无色油状的标题化合物(11.2g,89.6%)。LC-MS(方法K):m/z=206.0[M+H]$^+$,1.489min。

[1830] 步骤2:1-(1-苯基环丙基)乙酮的制备

[1831] 在0℃下向甲基溴化镁(3M,14mL,42mmol)于四氢呋喃中的溶液中添加N-甲氧基-N-甲基-1-苯基环丙烷甲酰胺(11.2g,24.4mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌隔夜,用饱和氯化铵(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。用盐水洗涤

合并的有机层,用硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/20)来纯化残余物,获得呈无色油状的标题化合物(7.4g,85%)。LC-MS(方法E):m/z=161.0[M+H]$^+$,0.889min。

[1832] 步骤3:2,4-二氧代-4-(1-苯基环丙基)丁酸乙酯的制备

[1833] 在0℃下向1-(1-苯基环丙基)乙酮(1.92g,12mmol)和乙二酸二乙酯(2.1g,14.4mmol)于甲苯(8mL)中的混合物中添加2-甲基丙-2-醇化钾(1.7g,15.6mmol)。在室温下搅拌所得混合物4小时且在真空下浓缩。用水(20mL)稀释残余物。用盐酸水溶液(1N)将所得混合物中和至pH 6且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.95g,61%)。LC-MS(方法S):m/z=261.2[M+H]$^+$,1.076min。

[1834] 步骤4:5-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[1835] 向2,4-二氧代-4-(1-苯基环丙基)丁酸乙酯(800mg,3.0mmol)于乙醇(8mL)中的溶液中添加水合肼(80%水溶液,200mg,3.0mmol)。在80℃下搅拌反应混合物1.5小时且在真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)来纯化所得残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(550mg,70%)。LC-MS(方法K):m/z=256.7[M+H]$^+$,1.640min。

[1836] 步骤5:5-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[1837] 向5-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(470mg,1.8mmol)于甲醇(4.5mL)和水(1.5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(432mg,10.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物隔夜且在真空下浓缩。用水(20mL)稀释残余物且使用盐酸水溶液(1N)调节至pH=5且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(280mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法K):m/z=228.7[M+H]$^+$,1.434min。

[1838] 步骤6:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1839] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3),ACN(40%ACN至65%B,经7min);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)13.16(s,1H),8.06(d,J=8.1Hz,1H),7.55-7.46(m,1H),7.38-7.17(m,8H),6.34(s,1H),4.93-4.75(m,1H),4.60-4.28(m,2H),3.31(s,3H),1.39-1.16(m,4H)。LC-MS(方法O):m/z=403.05[M+H]$^+$,1.511min。

[1840] 实施例73:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1841]

[1842] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge

C18 OBD制备型柱,100Å,5μm,19×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至50%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.18(s,1H),8.38-8.35(m,1H),8.24(d,J=7.5Hz,1H),7.73-7.69(m,1H),7.36-7.20(m,6H),6.54-6.35(m,1H),4.90-4.80(m,1H),4.70-4.62(m,1H),4.53-4.46(m,1H),3.35(s,3H),1.34-1.30(m,4H)。LC-MS(方法D):m/z=404.2[M+H]$^+$,1.872min。

[1843] 实施例74:(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

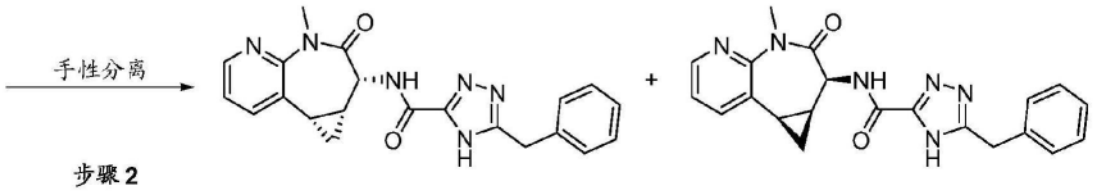
[1844]

[1845] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:5%B至57%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(d,J=4.8Hz,1H),8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.27(d,J=7.6Hz,1H),8.16(d,J=4.4Hz,1H),7.87-7.77(m,1H),7.70(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.38-7.31(m,2H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),5.47(s,2H),4.88-4.80(m,1H),4.71-4.64(m,1H),4.52-4.47(m,1H),3.35(s,3H)。LC-MS(方法V):m/z=397.1[M+H]$^+$,2.159min。

[1846] 实施例75A和75B:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(75A)和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(75B)

步骤1

[1847]



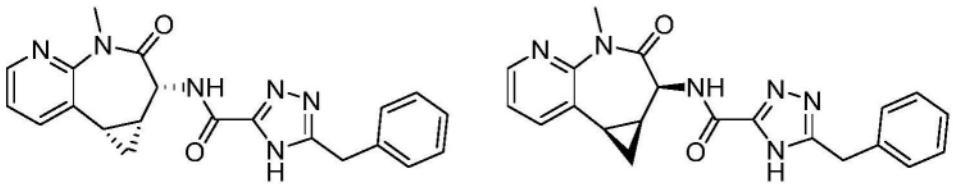
步骤2

[1848] 步骤1:5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[1849] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X bridge制备型C18,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN(20%至80%,经12min);检测器,UV 220和254nm,获得呈白色固体状的标题化合物(55mg,44.3%)。LC-MS

(方法C):m/z＝389.2[M+H]$^+$,1.111min。

[1850] 步骤2:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

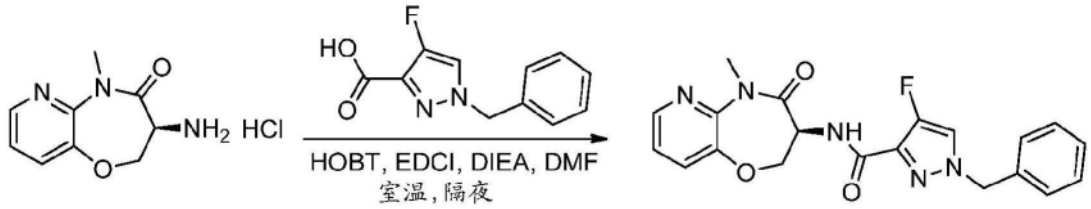
[1851] 

[1852] 5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的对映异构体(55mg,0.14mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:19mL/min;梯度:35%B至35%B,经18.5min;UV 220和254nm;RT 1:13.00min;RT 2:15.67min,获得标题化合物:

[1853] 实施例75B(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.37(s,1H),8.46(d,J＝7.2Hz,1H),8.40-8.38(m,1H),8.02-7.98(m,1H),7.35-7.25(m,6H),4.46(d,J＝7.2Hz,1H),4.16(s,2H),3.30(s,3H),2.33-2.26(m,1H),2.05-1.99(m,1H),1.21-1.14(m,1H),1.11-1.04(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝389.2[M+H]$^+$,1.651min。

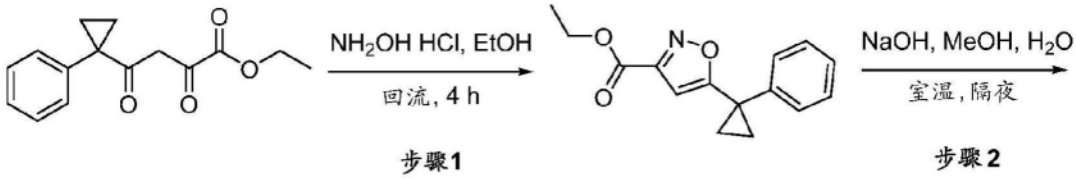
[1854] 实施例75A(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J＝7.2Hz,1H),8.40-8.38(m,1H),8.02-7.98(m,1H),7.38-7.23(m,6H),4.46(d,J＝7.2Hz,1H),4.14(s,2H),3.30(s,3H),2.32-2.26(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.20-1.15(m,1H),1.10-1.04(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝389.2[M+H]$^+$,1.656min。

[1855] 实施例76:(S)-1-苯甲基-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1856] 

[1857] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:32%B至54%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.37(dd,J＝4.5,1.5Hz,1H),8.26(d,J＝7.5Hz,1H),8.15(d,J＝4.5Hz,1H),7.71(dd,J＝8.1,1.8Hz,1H),7.43-7.27(m,6H),5.36(s,2H),4.90-4.80(m,1H),4.73-4.65(m,1H),4.55-4.48(m,1H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝396.1[M+H]$^+$,1.893min。

[1858] 实施例77:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酰胺



步骤1 步骤2

[1859]

步骤3

[1860] 步骤1:5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酸乙酯的制备

[1861] 向2,4-二氧代-4-(1-苯基环丙基)丁酸乙酯(970mg,3.7mmol)于乙醇(10mL)中的混合物中添加羟胺盐酸盐(255mg,3.7mmol)。在回流下加热反应混合物且搅拌4小时。在减压浓缩后,通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(260mg,27%)。LC-MS(方法K):m/z=258.1[M]$^+$,1.603min。

[1862] 步骤2:5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酸的制备

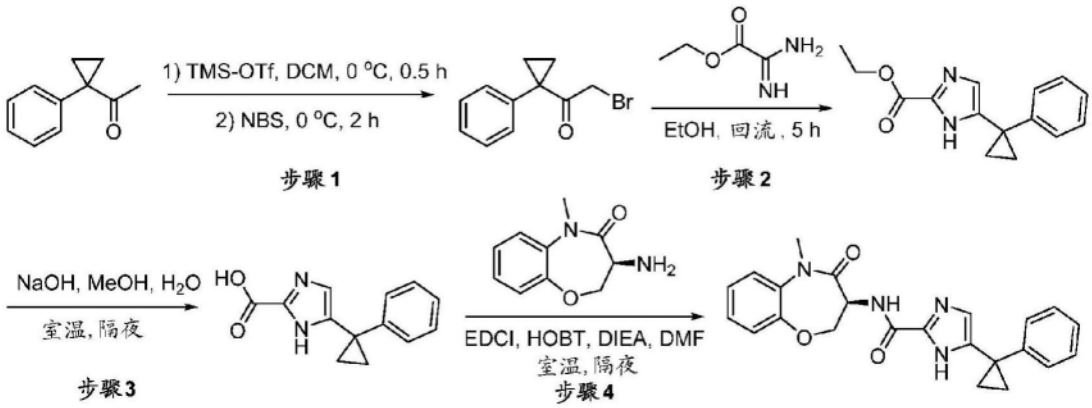
[1863] 向5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酸乙酯(100mg,0.39mmol)于甲醇(3mL)和水(1mL)中的溶液中添加氢氧化钠(93mg,2.33mmol)。将所得混合物在室温下搅拌隔夜,浓缩至干燥且用水(10mL)稀释。用盐酸水溶液(1N,10mL)将反应混合物调节至pH=5,且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(80mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=229.9[M+H]$^+$,0.840min。

[1864] 步骤3:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

[1865] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40%B至75%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(d,J=8.1Hz,1H),8.37(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.70(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.43-7.29(m,6H),6.38(s,1H),4.90-4.80(m,1H),4.70-4.62(m,1H),4.55-4.48(m,1H),3.35(s,3H),1.58-1.51(m,2H),1.50-1.42(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=405.1[M+H]$^+$,2.134min。

[1866] 实施例78:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-2-甲酰胺

[1867]



[1868] 步骤1:2-溴-1-(1-苯基环丙基)乙酮的制备

[1869] 在0℃下向1-(1-苯基环丙基)乙酮(4.0g,25.0mmol)和三乙胺(5.0g,50mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(5.55g,25.0mmol)。在搅拌0.5小时之后,在0℃下逐份添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(4.9g,27.5mmol)。再搅拌反应混合物2小时,用100mL水淬灭且用二氯甲烷(3×80mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/20)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(3.4g,57%)。LC-MS(方法E):m/z=238.8$[M+H]^+$,0.971min。

[1870] 步骤2:5-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-2-甲酸乙酯的制备

[1871] 将2-溴-1-(1-苯基环丙基)乙酮(3.4g,14.2mmol)、2-氨基-2-亚氨基乙酸乙酯(1.65g,14.2mmol)和三乙胺(4.3g,42.6mmol)于乙醇(50mL)中的溶液在回流下加热5小时。在减压浓缩后,通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)来纯化所得残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(520mg,14%)。LC-MS(方法C):m/z=257.0$[M+H]^+$,1.000min。

[1872] 步骤3:5-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-2-甲酸的制备

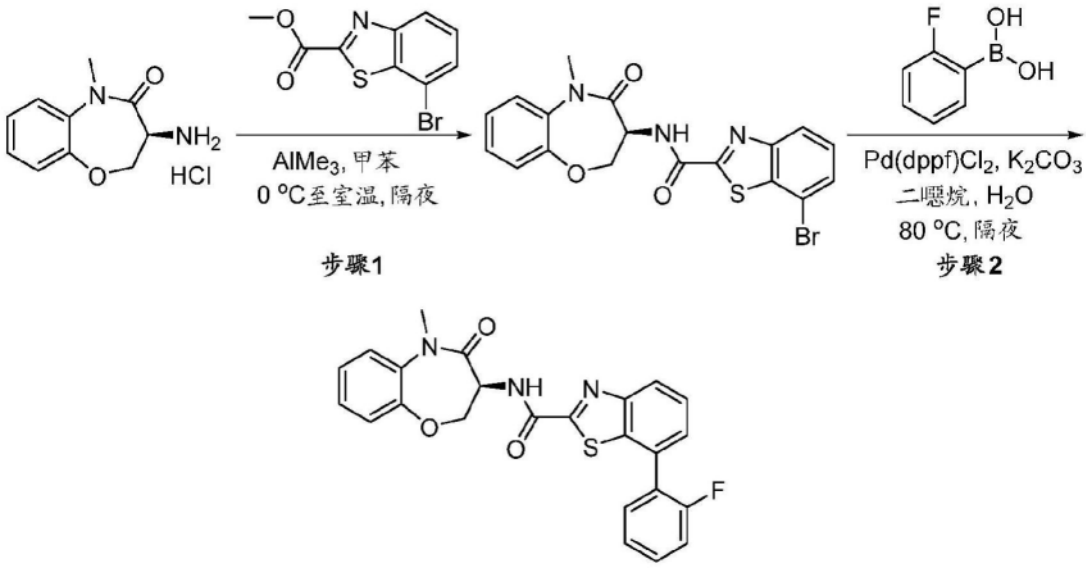
[1873] 向5-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-2-甲酸乙酯(300mg,1.2mmol)于甲醇(9mL)和水(3mL)中的溶液中添加氢氧化钠(288mg,7.2mmol)。将混合物在室温下搅拌隔夜。将溶液调节至pH=5,且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(130mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=229.1$[M+H]^+$,0.906min。

[1874] 步骤4:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-2-甲酰胺的制备

[1875] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3),ACN(40%ACN至70%B,经7min);检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.11-12.79(m,1H),8.32-8.17(m,1H),7.51(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.37-7.16(m,8H),6.85-6.44(m,1H),4.88-4.74(m,1H),4.66-4.50(m,1H),4.45-4.35(m,1H),3.32(s,3H),1.38-1.27(m,2H),1.25-1.12(m,2H)。LC-MS(方法Q):m/z=403.3$[M+H]^+$,1.533min。

[1876] 实施例79:(S)-7-(2-氟苯基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺

[1877]



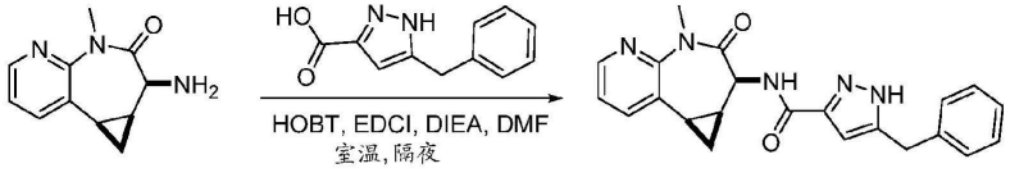
[1878] 步骤1:(S)-7-溴-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺的制备

[1879] 使用实施例54中所述的程序获得呈黄色固体状的标题化合物(370mg),其不经纯化即用于下一步骤中。LC-MS(方法S):m/z=432.2[M+H]$^+$,1.102min。

[1880] 步骤2:7-(2-氟苯基)-N-((S)-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺的制备

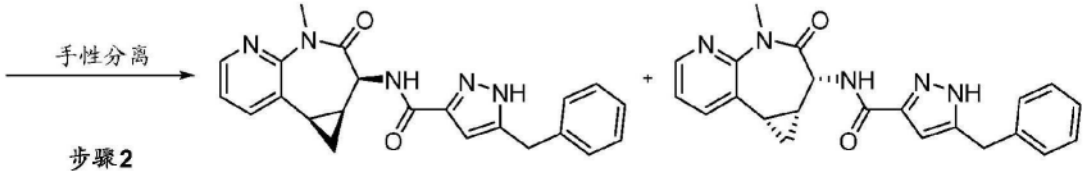
[1881] 在氮气氛围下将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(29mg,0.04mmol)添加至(S)-7-溴-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺(170mg,0.39mmol)、2-氟苯基硼酸(85mg,0.59mmol)和碳酸钾(109mg,0.79mmol)于二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的混合物中。在80℃下搅拌所得混合物隔夜。通过过滤移除固体且在减压下浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:3%B至38%B,经7min;254和220nm;Rt:6.33min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.31-9.29(d,J=7.5Hz,1H),8.29-8.26(d,J=8.1Hz,1H),7.79-7.77(m,1H),7.68-7.60(m,2H),7.60-7.51(m,2H),7.43-7.26(m,5H),4.89-4.72(m,2H),4.50-4.44(m,1H),3.33(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=448.3[M+H]$^+$,1.884min。

[1882] 实施例80A和80B:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(80A)和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(80B)



步骤1

[1883]



步骤2

[1884] 步骤1:5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1885] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge C18 OBD制备型柱,100Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至50%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。LC-MS(方法D):m/z=388.2[M+H]$^+$,1.757min。

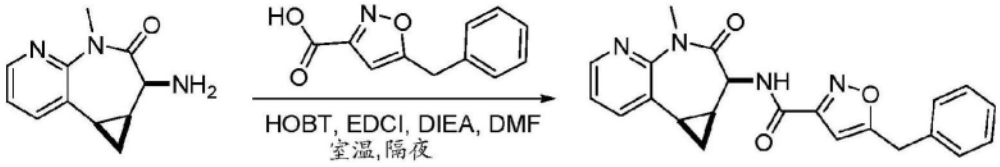
[1886] 步骤2:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[1887] 5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(60mg,0.16mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL IC,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:60%B至60%B,经16.5min;UV 254和220nm;RT 1:8.27min;RT 2:13.00min,获得标题化合物:

[1888] 实施例80A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.38(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.94(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.35-7.21(m,6H),6.52(s,1H),4.65(s,1H),4.05(s,2H),3.40(s,3H),2.31-2.23(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.32-1.26(m,1H),1.22-1.13(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=388.2[M+H]$^+$,1.757min。

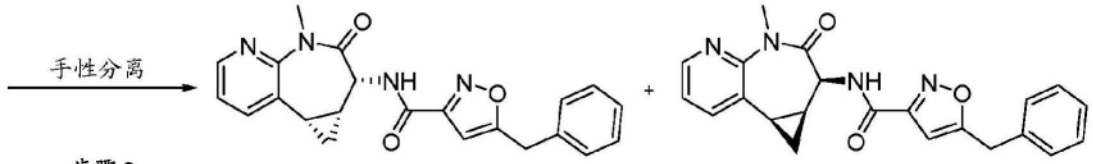
[1889] 方法80B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.38(dd,J=4.5,1.8Hz,1H),7.94(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.35-7.21(m,6H),6.52(s,1H),4.65(s,1H),4.06(s,2H),3.40(s,3H),2.31-2.23(m,1H),2.12-2.04(m,1H),1.33-1.26(m,1H),1.22-1.13(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=388.2[M+H]$^+$,1.757min。

[1890] 实施例81A和81B:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺(81A)和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺(81B)



步骤1

[1891]



步骤2

[1892] 步骤1:5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺的制备

[1893] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。LC-MS(方法D):m/z=389.1$[M+H]^+$,2.036min。

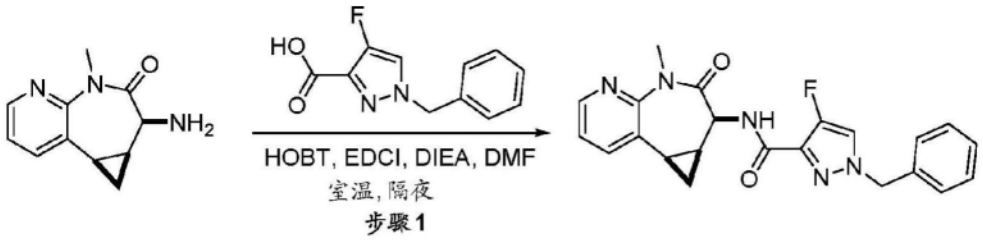
[1894] 步骤2:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[1895] 5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)异噁唑-3-甲酰胺的外消旋体(60mg,0.15mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;移动相A:已烷,移动相B:EtOH;流速:18mL/min;梯度:50%B至50%B,经17min;UV 254和220nm;RT 1:12.098min;RT 2:14.358min,获得标题化合物:

[1896] 实施例81B(第一洗脱异构体):^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.98(d,J=7.5Hz,1H),8.40(dd,J=4.5,1.8Hz,1H),7.98(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.40-7.26(m,6H),6.62(s,1H),4.45(d,J=7.2Hz,1H),4.24(s,2H),3.29(s,3H),2.34-2.25(m,1H),2.02-1.94(m,1H),1.25-1.06(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=389.1$[M+H]^+$,2.036min。

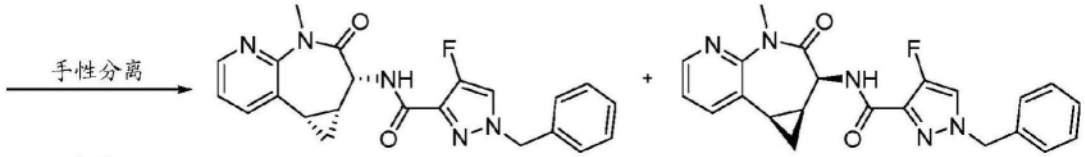
[1897] 实施例81A(第二洗脱异构体):^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.98(d,J=7.2Hz,1H),8.40(dd,J=4.5,1.8Hz,1H),7.98(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.40-7.26(m,6H),6.62(s,1H),4.45(d,J=7.2Hz,1H),4.24(s,2H),3.29(s,3H),2.34-2.25(m,1H),2.02-1.94(m,1H),1.22-1.06(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=389.1$[M+H]^+$,2.027min。

[1898] 实施例82A和82B:1-苯甲基-4-氟-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(82A)和1-苯甲基-4-氟-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(82B)



步骤1

[1899]



步骤2

[1900] 步骤1:1-苯甲基-4-氟-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[1901] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge C18 OBD制备型柱,100Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至65%B,经7min;UV 254和220nm,获得呈白色固体状的标题化合物(58mg,50%)。LC-MS(方法V):m/z=406.1[M+H]$^+$,2.852min。

[1902] 步骤2:1-苯甲基-4-氟-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和1-苯甲基-4-氟-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

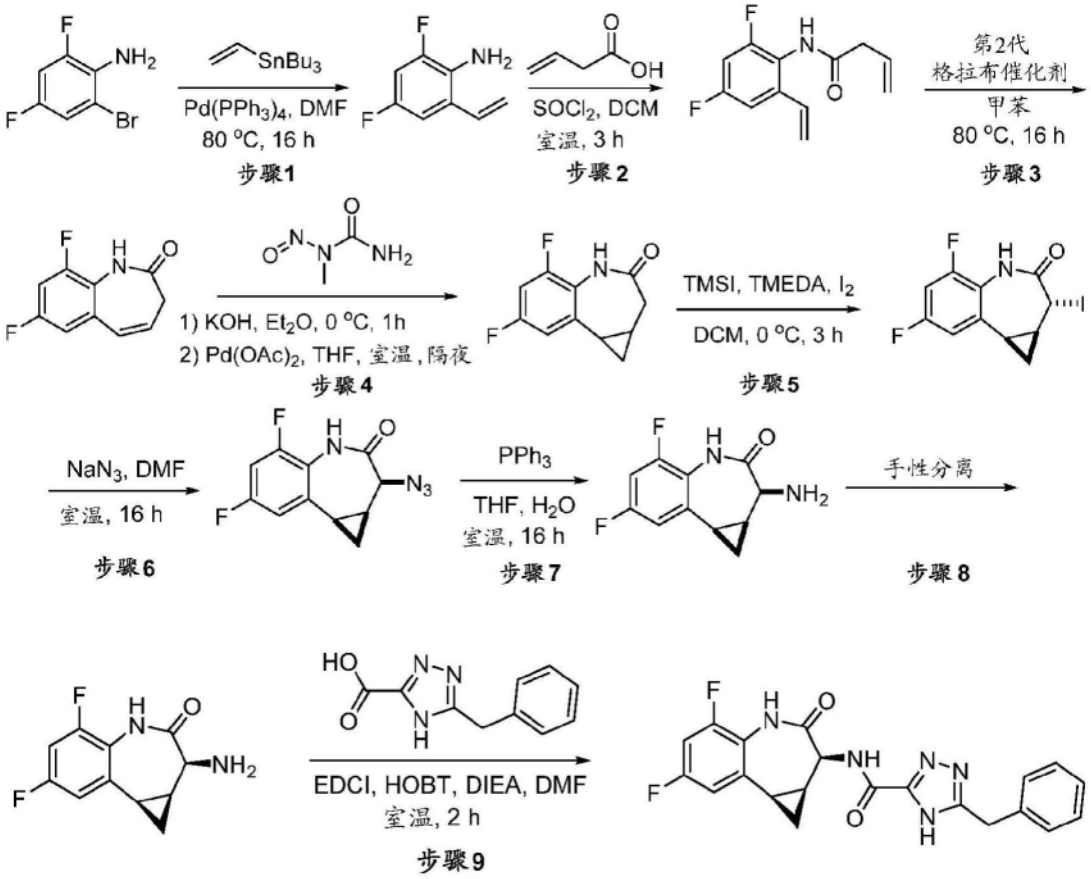
[1903] 1-苯甲基-4-氟-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(58mg,0.15mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;移动相A:已烷,移动相B:EtOH;流速:18mL/min;梯度:50%B至50%B,经23min;UV 254和220nm;RT 1:10.936min;RT 2:16.976min,获得标题化合物:

[1904] 实施例82B(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.39(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),8.17-8.12(m,2H),8.00(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.44-7.28(m,6H),5.36(s,2H),4.46(d,J=6.9Hz,1H),3.30(s,3H),2.33-2.24(m,1H),2.06-1.98(m,1H),1.26-1.14(m,1H),1.12-1.03(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z=406.1[M+H]$^+$,2.852min。

[1905] 实施例82A(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.38(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.94(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.77(d,J=4.5Hz,1H),7.44-7.27(m,6H),5.35(s,2H),4.66(s,1H),3.41(s,3H),2.32-2.23(m,1H),2.15-2.03(m,1H),1.33-1.26(m,1H),1.22-1.14(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=406.1[M+H]$^+$,1.932min。

[1906] 实施例83A:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1907]



[1908] 步骤1:2,4-二氟-6-乙烯基苯胺的制备

[1909] 在氮气氛围下向2-溴-4,6-二氟苯胺(10.0g,48.0mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加三丁基(乙烯基)锡烷(18.0g,56.7mmol)和四(三苯基膦)钯(2.2g,1.90mmol)。在80℃下搅拌所得混合物16小时。在冷却至室温后,通过添加水(200mL)来淬灭反应混合物且用二氯甲烷(3×200mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,3/17)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(6.0g,80%)。LC-MS(方法C):m/z=156.0[M+H]$^+$,1.216min。

[1910] 步骤2:N-(2,4-二氟-6-乙烯基苯基)丁-3-烯酰胺的制备

[1911] 将亚硫酰氯(9.3g,46.46mmol)逐滴添加至丁-3-烯酸(4.0g,46.46mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时之后,将所得混合物添加至三乙胺(11.8g,116.6mmol)和2-乙烯基-4,6-二氟苯胺(6.0g,38.67mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物3小时,通过添加水(50mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,3/17)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(5.7g,66%)。LC-MS(方法C):m/z=224.0[M+H]$^+$,1.145min。

[1912] 步骤3:(Z)-7,9-二氟-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮的制备

[1913] 将[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑烷-2-亚基]二氯(苯基亚甲基)钌三环己基膦(3.4g,4.0mmol)添加至N-(5-乙烯基-2,4-二氟苯基)丁-3-烯酰胺(4.4g,19.9mmol)于甲苯(150mL)中的溶液中。在80℃下搅拌所得溶液16小时且接着在真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(2.8g,69%)。LC-MS

(方法S):m/z＝196.0[M+H]$^+$,0.754min。

[1914] 步骤4:5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[1915] 在0℃下在氮气氛围下向氢氧化钾(40g,714mmol)于水(60mL)中的溶液中逐滴添加1-甲基-1-亚硝基脲(20.6g,199.8mmol)于乙醚(150mL)中的溶液。在0℃下搅拌所得混合物1小时且接着分离有机相,获得重氮甲烷溶液(150mL)。向7,9-二氟-2,3-二氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-2-酮(2.0g,10.25mmol)于四氢呋喃(60mL)中的溶液中逐滴添加所述重氮甲烷溶液(150mL),接着在0℃下逐滴添加二乙酸钯(224.5mg,1.00mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物。在室温下搅拌反应混合物隔夜。通过过滤移除固体且在真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(1.2g粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝210.0[M+H]$^+$,1.117min。

[1916] 步骤5:反-5,7-二氟-2-碘-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[1917] 在0℃下向5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(1.2g,6.0mmol)于二氯甲烷(60mL)中的混合物中添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺(2.1g,18.0mmol),接着添加三甲基碘硅烷(3.6g,18.0mmol)。在0℃下搅拌2小时之后,添加碘(2.3g,9.0mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时,用硫代硫酸钠水溶液(5%,40mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(1.32g粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝336.0[M+H]$^+$,1.213min。

[1918] 步骤6:顺-2-叠氮基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[1919] 将叠氮化钠(250mg,3.84mmol)添加至反-5,7-二氟-2-碘-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(860mg,2.56mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物16小时,通过添加水(50mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(520mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝251.0[M+H]$^+$,1.176min。

[1920] 步骤7:顺-2-氨基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[1921] 将三苯基膦(629mg,2.40mmol)添加至顺-2-叠氮基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(400mg,1.60mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物16小时,用水(50mL)稀释且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,3/97)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(310mg,86%)。LC-MS(方法C):m/z＝225.0[M+H]+,0.776min。

[1922] 步骤8:(1aR,2R,8bS)-2-氨基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(第一洗脱异构体)和(1aS,2S,8bR)-2-氨基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(第二洗脱异构体)的制备

[1923] 顺-2-氨基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的外消旋体(310mg,1.38mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,2

×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:50%B至50%B,经28min;254/220nm;RT1:10.247min;RT2:20.789min,获得标题化合物:

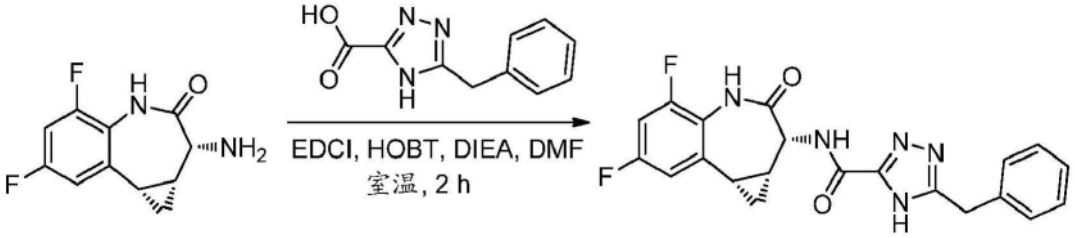
[1924] (1aR,2R,8bS)-2-氨基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(第一洗脱异构体):(150mg,48%),呈白色固体状。LC-MS(方法C):m/z=225.0 $[M+H]^+$,0.776min。

[1925] (1aS,2S,8bR)-2-氨基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(第二洗脱异构体):(140mg,45%),呈白色固体状。LC-MS(方法C):m/z=225.0 $[M+H]^+$,0.776min。

[1926] 步骤9:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

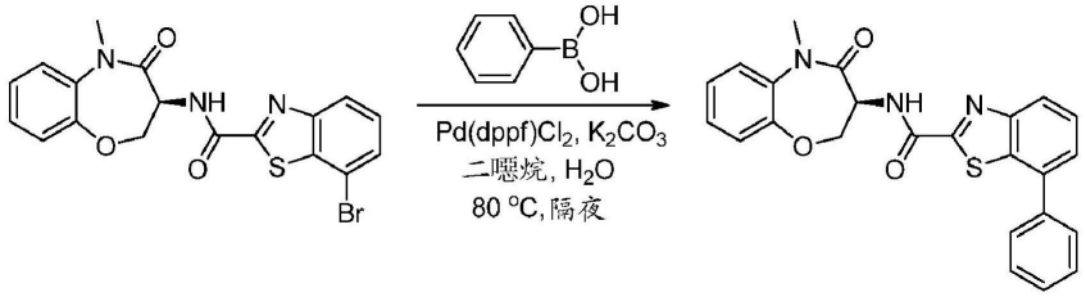
[1927] 将N,N-二异丙基乙胺(50mg,0.39mmol)添加至(1aS,2S,8bR)-2-氨基-5,7-二氟-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(30mg,0.13mmol)、5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(32mg,0.16mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(31mg,0.16mmol)和1-羟基苯并三唑(22mg,0.16mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物2小时,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(30.0%ACN至60.0%,经7min);检测器,UV 254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.30(br.s,1H),9.96(br.s,1H),8.43(d,J=6.8Hz,1H),7.36-7.19(m,7H),4.61(d,J=6.8Hz,1H),4.14(s,2H),2.32-2.26(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.43-1.39(m,1H),1.12-1.07(m,1H)。LC-MS(方法Q):m/z=410.3 $[M+H]^+$,1.144min。

[1928] 实施例83B:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[1929] 

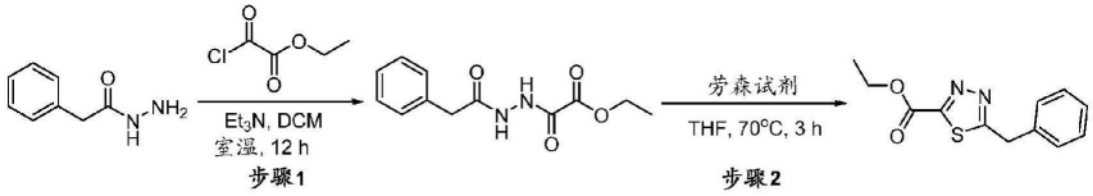
[1930] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内30.0%ACN至60.0%);检测器,UV 254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.41(s,1H),9.95(s,1H),8.42(d,J=6.8Hz,1H),7.35-7.19(m,7H),4.61(d,J=6.8Hz,1H),4.14(s,2H),2.32-2.26(m,1H),2.07-2.01(m,1H),1.43-1.39(m,1H),1.12-1.07(m,1H)。LC-MS(方法Q):m/z=410.30 $[M+H]^+$,1.143min。

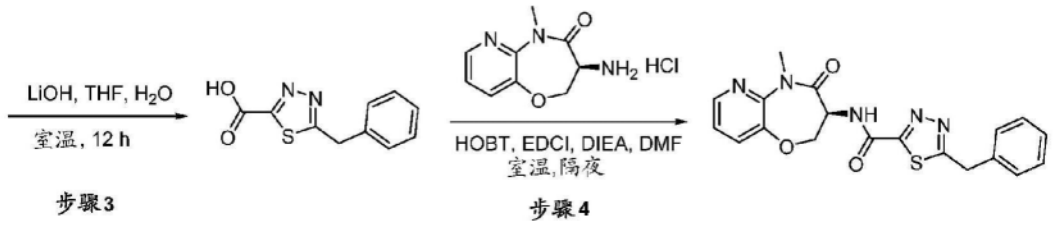
[1931] 实施例84:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-7-苯基苯并[d]噻唑-2-甲酰胺

[1932] 

[1933] 在氮气氛围下将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(34mg,0.05mmol)添加至(S)-7-溴-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺(200mg,0.47mmol)、苯基硼酸(85mg,0.70mmol)和碳酸钾(128mg,0.93mmol)于二噁烷(2mL)和水(0.5mL)中的混合物中。将所得混合物在80℃下搅拌隔夜。通过过滤移除固体且在减压下浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:3%B至38%B,经7min;254和220nm;Rt:6.33min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.30(d,J=7.8Hz,1H),8.23(d,J=7.8Hz,1H),7.79-7.60(m,4H),7.60-7.49(m,4H),7.34-7.26(m,3H),4.96-4.68(m,2H),4.50-4.45(m,1H),3.33(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=430.3[M+H]$^+$,1.906min。

[1934] 实施例85:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺



[1935] 

[1936] 步骤1:2-氧代-2-(2-(2-苯乙酰基)肼基)乙酸乙酯的制备

[1937] 在0℃下向2-苯基乙酰肼(2g,13.3mmol)和三乙胺(4.04g,39.9mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯(1.8g,13.4mmol)。在室温下搅拌所得溶液12小时,用水(20mL)稀释且用二氯甲烷(5×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(1.2g,36%)。LC-MS(方法I):m/z=251.0[M+H]$^+$,0.944min。

[1938] 步骤2:5-苯甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯的制备

[1939] 向2-氧代-2-(2-(2-苯乙酰基)肼基)乙酸乙酯(0.65g,2.6mmol)于四氢呋喃(8mL)中的混合物中添加劳森试剂(1.89g,4.7mmol)。在70℃下搅拌所得混合物3小时。在冷却至

室温后,用乙酸乙酯(30mL)稀释反应混合物。分离各相且用碳酸氢钠水溶液(10%,3×20mL)和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(500mg,78%)。LC-MS(方法I):m/z=249.0[M+H]$^+$,0.991min。

[1940] 步骤3:5-苯甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸的制备

[1941] 向5-苯甲基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯(500mg,2.01mmol)于四氢呋喃(6mL)和水(2mL)中的混合物中添加氢氧化锂(97mg,4.04mmol)。在室温下搅拌所得溶液12小时且在真空下浓缩。残余物用水(10mL)稀释且用盐酸水溶液(1N,10mL)将溶液的pH值调节至6。用乙酸乙酯(3×15mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(250mg粗制物)。LC-MS(方法I):m/z=221.0[M+H]$^+$,0.574min。

[1942] 步骤4:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺的制备

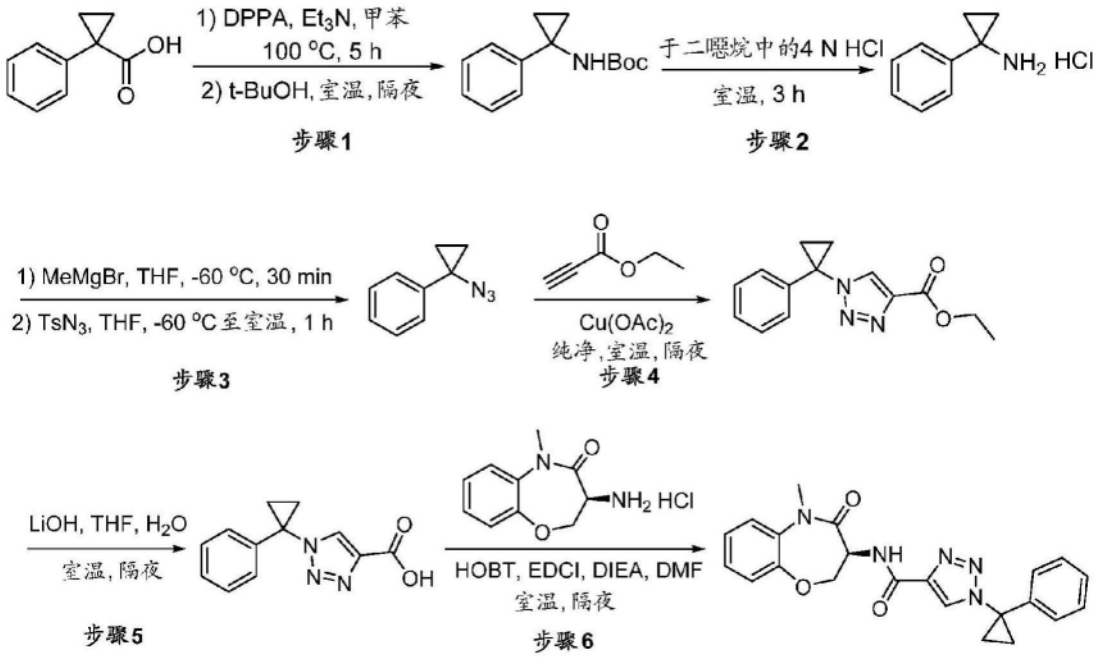
[1943] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:38%B至70%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.46(d,J=6.6Hz,1H),8.37(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.71(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.38-7.26(m,6H),4.91-4.75(m,2H),4.58-4.52(m,3H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=396.1[M+H]$^+$,1.912min。

[1944] 实施例86:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺

[1945]

[1946] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:38%B至70%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(d,J=7.2Hz,1H),8.37(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.88(s,1H),7.71(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.37-7.23(m,6H),4.89-4.72(m,2H),4.56-4.50(m,1H),4.28(s,2H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=395.1[M+H]$^+$,2.096min。

[1947] 实施例87:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(1-苯基环丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1948] 

[1949] 步骤1:1-苯基环丙基氨基甲酸叔丁酯的制备

[1950] 向1-苯基环丙烷甲酸(10.0g,61.7mmol)和叠氮磷酸二苯酯(17.0g,61.7mmol)于甲苯(100mL)中的搅拌混合物中添加三乙胺(18.6g,185mmol)。在100℃下搅拌反应混合物5小时,冷却至室温且接着添加2-甲基丙-2-醇(33.7mg,0.216mmol)。在室温下搅拌反应混合物隔夜且在高真空下浓缩。用水(100mL)稀释残余物且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(4.00g,28%)。LC-MS(方法C):m/z=234.2[M+H]$^+$,1.345min。

[1951] 步骤2:1-苯基环丙胺盐酸盐的制备

[1952] 将1-苯基环丙基氨基甲酸叔丁酯(4.0g,17.2mmol)添加至氯化氢于二噁烷中的溶液(4N,50mL,200mmol)中。在室温下搅拌反应混合物3小时且在高真空下浓缩以获得呈白色固体状的标题化合物(2.00g,88%)。LC-MS(方法C):m/z=134.2[M+H]$^+$,0.775min。

[1953] 步骤3:(1-叠氮基环丙基)苯的制备

[1954] 在-60℃下在氩气氛围下向1-苯基环丙胺盐酸盐(320mg,1.89mmol)于乙醚(10mL)中的搅拌溶液中添加甲基溴化镁于乙醚中的溶液(3M,1.89mL,5.67mmol)。在-60℃下搅拌30分钟之后,添加4-甲基苯磺酰基叠氮化物(745mg,3.78mmol)。在-60℃下搅拌反应混合物1小时,用水(20mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(500mg粗制物)。

[1955] 步骤4:1-(1-苯基环丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯的制备

[1956] 将乙酸铜(468mg,3.14mmol)添加至(1-叠氮基环丙基)苯于丙炔酸乙酯中的溶液(5mL)中。在室温下搅拌反应混合物隔夜且在高真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(100mg,12%)。LC-MS(方法C):m/z=258.1[M+H]$^+$,1.250min。

[1957] 步骤5:1-(1-苯基环丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸的制备

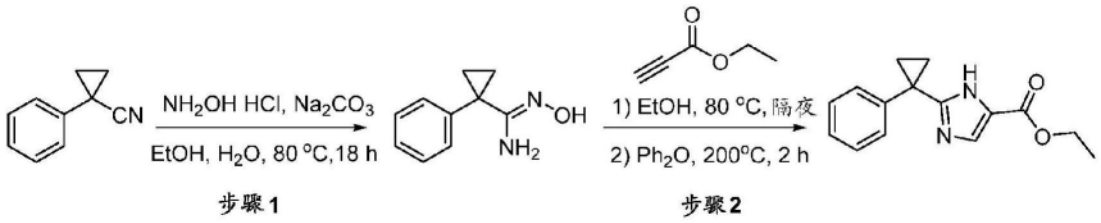
[1958] 将氢氧化锂(18.7mg,0.78mmol)添加至1-(1-苯基环丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲

酸乙酯(100mg,0.39mmol)于四氢呋喃(3mL)和水(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得溶液隔夜,在真空下浓缩且用水(5mL)稀释。用盐酸水溶液(1N,5mL)将溶液的pH调节至5。用乙酸乙酯(3×5mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(30mg粗制物)。LC-MS(方法D):m/z=230.2[M+H]$^+$,0.532min。

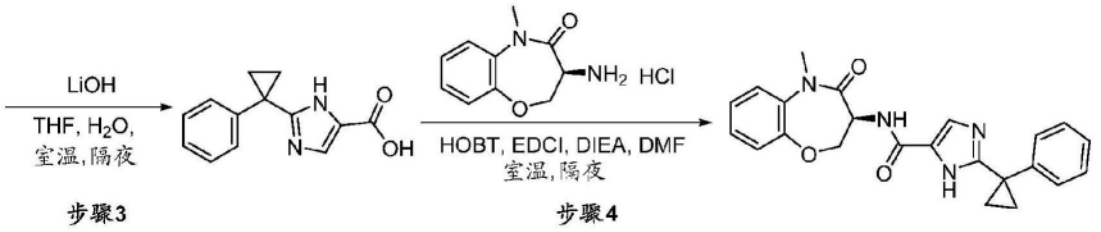
[1959] 步骤6:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(1-苯基环丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的制备

[1960] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至65%B,经7min;220nm;Rt:6min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.88(s,1H),8.58(d,J=8.1Hz,1H),7.53-7.49(m,1H),7.39-7.20(m,5H),7.07-7.04(m,2H),4.89-4.81(m,1H),4.65-4.55(m,1H),4.43-4.30(m,1H),3.32(s,3H),1.79-1.78(m,2H),1.73-1.64(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=404.1[M+H]$^+$,1.992min。

[1961] 实施例88:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-2-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



[1962]



[1963] 步骤1:(Z)-N'-羟基-1-苯基环丙烷甲脒的制备

[1964] 将羟胺盐酸盐(1.4g,20.3mmol)添加至1-苯基环丙烷甲腈(1.5g,10.5mmol)和碳酸钠(2.2g,20.7mmol)于乙醇(20mL)和水(10mL)中的混合物中。在80℃下搅拌所得混合物18小时。在冷却至室温后,用水(50mL)稀释反应混合物且用二氯甲烷(3×80mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/20)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(1.2g,68%)。LC-MS(方法E):m/z=176.8[M+H]$^+$,0.371min。

[1965] 步骤2:2-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯的制备

[1966] 将(Z)-N'-羟基-1-苯基环丙烷甲脒(1.2g,6.8mmol)和丙炔酸乙酯(1.0g,10.2mmol)于乙醇(50mL)中的溶液在80℃下搅拌隔夜且在真空下浓缩。将残余物溶解于二苯醚(20mL)中且在200℃下搅拌混合物2小时。浓缩所得混合物且通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)来纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物(0.7g,40%)。LC-MS(方法C):m/z=257.0[M+H]$^+$,1.200min。

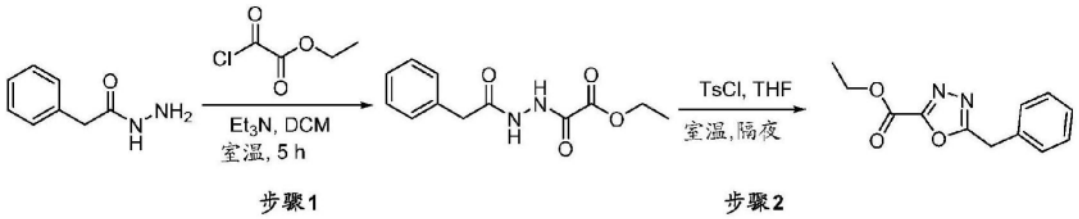
[1967] 步骤3:2-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-5-甲酸的制备

[1968] 将氢氧化锂(288mg,7.2mmol)添加至2-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-5-甲酸酯(300mg,1.2mmol)于四氢呋喃(9mL)和水(3mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(20mL)稀释,用盐酸水溶液(1N,10mL)将pH调节至5且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(130mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=229.1[M+H]$^+$,0.906min。

[1969] 步骤4:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-2-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-5-甲酰胺的制备

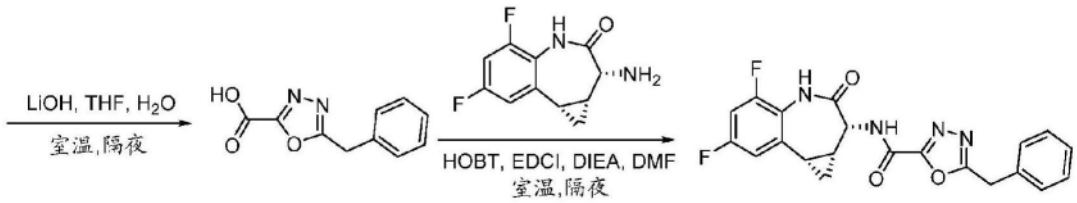
[1970] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至60%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.28(s,1H),7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.52-7.49(m,2H),7.37-7.19(m,8H),4.89-4.79(m,1H),4.54-4.38(m,2H),3.33(s,3H),1.48-1.40(m,2H),1.28-1.20(m,2H)。LC-MS(方法O):m/z=403.1[M+H]$^+$,1.389min。

[1971] 实施例89A:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



步骤1 步骤2

[1972]



步骤3 步骤4

[1973] 步骤1:2-氧代-2-(2-(2-苯乙酰基)肼基)乙酸乙酯的制备

[1974] 将2-氯-2-氧代乙酸乙酯(603mg,4.4mmol)添加至2-苯基乙酰肼(660mg,4.4mmol)和三乙胺(1.33g,13.2mmol)于二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物5小时,通过添加水(20mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×25mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(550mg,50%)。LC-MS(方法S):m/z=251.0[M+H]$^+$,0.679min。

[1975] 步骤2:5-苯甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯的制备

[1976] 将甲苯磺酰氯(840mg,4.4mmol)添加至2-氧代-2-(2-(2-苯乙酰基)肼基)乙酸乙酯(666mg,6.6mmol)于四氢呋喃(25mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(20mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×25mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄

色油状物的标题化合物(500mg,98%)。LC-MS(方法C):m/z=233.0[M+H]$^+$,1.200min。

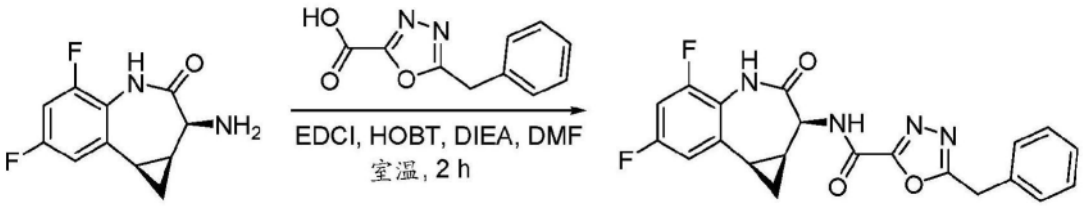
[1977] 步骤3:5-苯甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸的制备

[1978] 将氢氧化锂(103mg,4.3mmol)添加至5-苯甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸乙酯(500mg,2.15mmol)于四氢呋喃(5mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,在真空下浓缩且用水(20mL)稀释。用盐酸水溶液(1N,10mL)将混合物的pH值调节至pH=6。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色半固体状的标题化合物(250mg粗制物)。LC-MS(方法I):m/z=205.0[M+H]$^+$,0.058min。

[1979] 步骤4:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

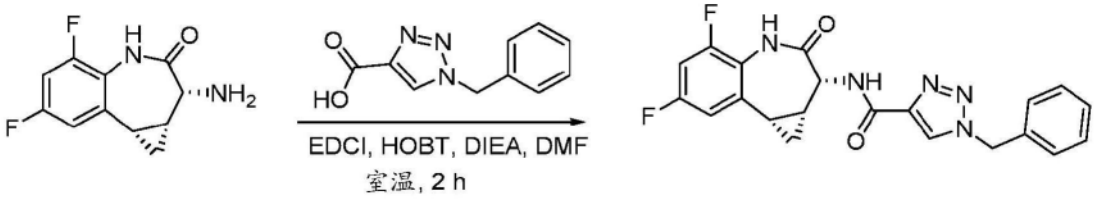
[1980] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(30.0%ACN至60.0%,经7min);检测器,UV 254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.38-7.29(m,5H),7.12-7.08(m,1H),6.98-6.93(m,1H),4.82(d,J=0.8Hz,1H),4.36(s,2H),2.31-2.25(m,1H),2.12-2.07(m,1H),1.67-1.63(m,1H),1.23-1.17(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z=411.05[M+H]$^+$,2.915min。

[1981] 实施例89B:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[1982] 

[1983] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(30.0%ACN至60.0%,经7min);检测器,UV 254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.39-7.28(m,5H),7.11-7.08(m,1H),6.98-6.93(m,1H),4.81(d,J=0.8Hz,1H),4.36(s,2H),2.31-2.25(m,1H),2.12-2.07(m,1H),1.67-1.63(m,1H),1.23-1.17(m,1H)。LC-MS(方法Q):m/z=411.30[M+H]$^+$,0.965min。

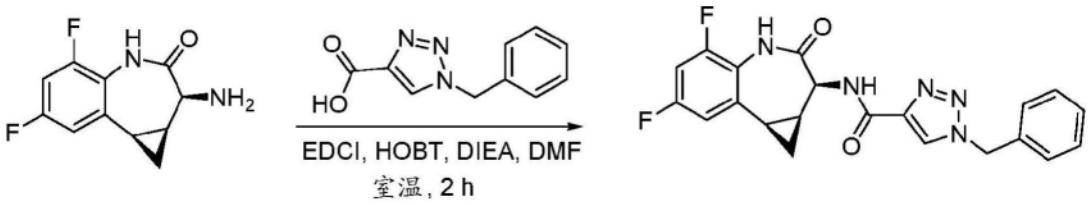
[1984] 实施例90A:1-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1985] 

[1986] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(30.0%ACN至60.0%,经7min);检测器,UV 254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.90(br.s,1H),8.77(s,1H),8.51(d,J=7.0Hz,1H),7.43-7.33(m,5H),7.32-7.26(m,1H),

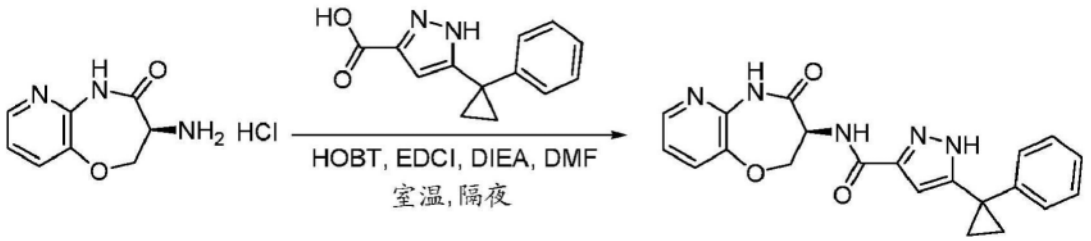
7.24-7.19(m,1H),5.67(s,2H),4.63(d,J＝6.9Hz,1H),2.32-2.26(m,1H),2.06-2.00(m,1H),1.44-1.40(m,1H),1.14-1.08(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝410.10[M+H]$^+$,1.876min。

[1987] 实施例90B:1-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1988] 

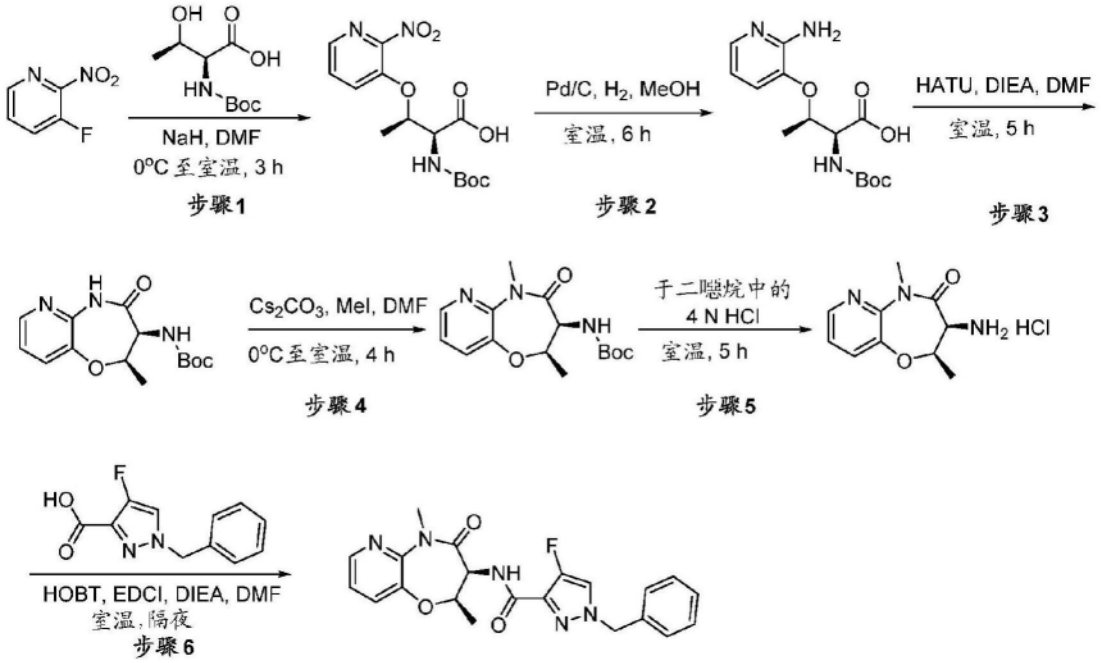
[1989] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(30.0%ACN至60.0%,经7min);检测器,UV 254nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.90(s,1H),8.77(s,1H),8.51(d,J＝7.0Hz,1H),7.46-7.33(m,5H),7.30-7.26(m,1H),7.24-7.19(m,1H),5.67(s,2H),4.63(d,J＝6.9Hz,1H),2.32-2.26(m,1H),2.05-2.00(m,1H),1.45-1.40(m,1H),1.14-1.08(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z＝410.15[M+H]$^+$,1.269min。

[1990] 实施例91:(S)-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1991] 

[1992] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型苯基OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至60%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.18(s,1H),10.53(s,1H),8.24-8.14(m,2H),7.56(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),7.34-7.15(m,6H),6.38(s,1H),4.84-4.77(m,1H),4.52-4.41(m,2H),1.35-1.30(m,4H)。LC-MS(方法D):m/z＝390.1[M+H]$^+$,1.537min。

[1993] 实施例92:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

[1994] 

[1995] 步骤1:(2S,3R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(2-硝基吡啶-3-基氧基)-丁酸的制备

[1996] 将氢化钠(60%,9.2g,230mmol)添加至(2S,3R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丁酸(25g,115mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的搅拌溶液中且在0℃下搅拌反应混合物1小时。在添加3-氟-2-硝基吡啶(16.4g,115mmol)之后,在室温下再搅拌反应混合物2小时且接着通过添加盐酸(3N,20mL)淬灭。用氯化氢(3N,20mL)将反应溶液的pH值调节至3-4。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取所得溶液。合并有机层,经无水硫酸钠干燥且在减压下浓缩。残余物通过反相柱色谱法(乙腈/水,1/2)纯化,获得呈淡黄色油状的标题化合物(3.8g,10%)。LC-MS(方法C):m/z=286.1[M+H-56]$^+$,1.167min。

[1997] 步骤2:(2S,3R)-3-(2-氨基吡啶-3-基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)-丁酸的制备

[1998] 将含(2S,3R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(2-硝基吡啶-3-基氧基)丁酸(3.77g,11mmol)的甲醇(30mL)在钯碳(10%,1.0g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下搅拌反应混合物6小时。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液,获得呈无色油状的标题化合物(3.12g,91%)。LC-MS(方法C):m/z=312.1[M+H]$^+$,0.887min。

[1999] 步骤3:(2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[2000] 将N,N-二异丙基乙胺(1.43g,11mmol)添加至(2S,3R)-3-(2-氨基吡啶-3-基氧基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(3.0g,10mmol)和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(4.18g,11mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物5小时,通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/20)来纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(2.2g,78%)。LC-MS(方法C):m/z=294.1[M+H]$^+$,1.136min。

[2001] 步骤4:(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[2002] 将碘甲烷(388mg,2.73mmol)逐滴添加至(2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢

吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(800mg,2.73mmol)和碳酸铯(890mg,2.73mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的搅拌溶液中。在0℃下搅拌反应混合物1小时且在室温下搅拌3小时,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(670mg,80%)。LC-MS(方法C):m/z=308.2[M+H]$^+$,1.250min。

[2003] 步骤5:(2R,3S)-3-氨基-2,5-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐的制备

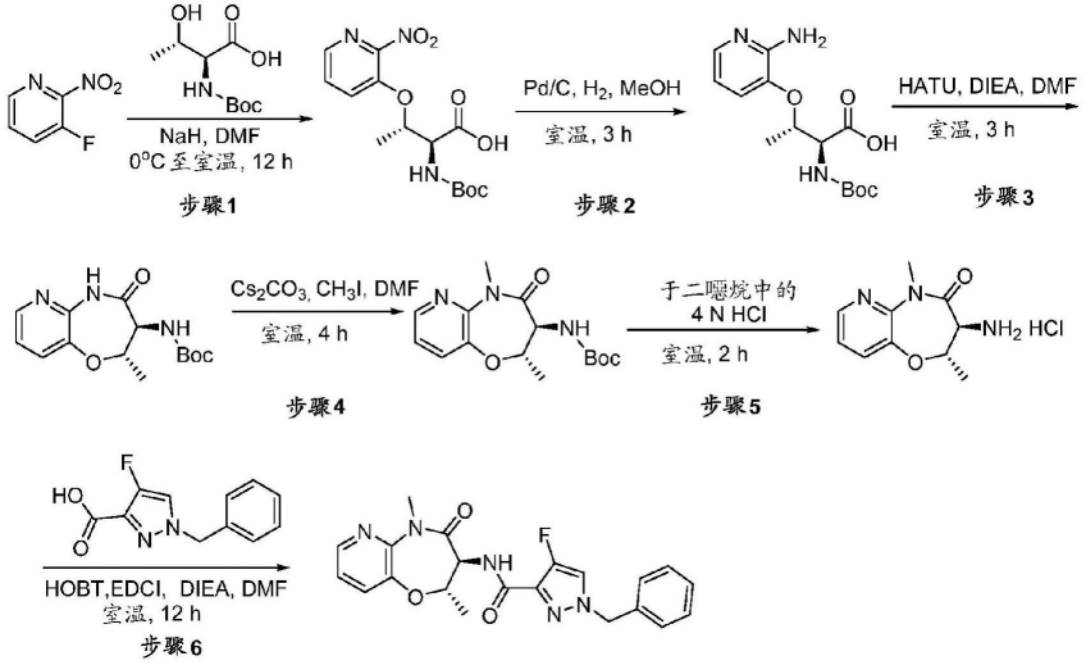
[2004] 将(2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(670mg,2.18mmol)添加至氯化氢于二噁烷中的溶液(4M,10mL,40mmol)中。在室温下搅拌反应混合物5小时且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(460mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=207.90[M+H]$^+$,0.432min。

[2005] 步骤6:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2006] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在7min内40%B至60%B;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(dd,J=4.4,1.6Hz,1H),8.15(d,J=4.4Hz,1H),7.76(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.61(d,J=6.4Hz,1H),7.42-7.31(m,4H),7.31-7.27(m,2H),5.37(s,2H),5.00-4.93(m,1H),4.92-4.88(m,1H),3.40(s,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法F):m/z=409.9[M+H]$^+$,1.336min。

[2007] 实施例93:1-苯甲基-N-((2S,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

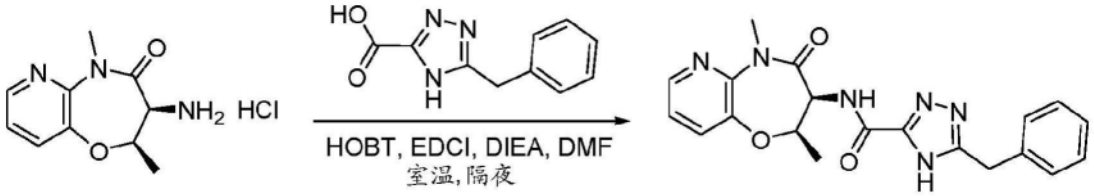
[2008]



[2009] 使用实施例92中所述的程序由(2S,3S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-羟基丁酸制备标题化合物。

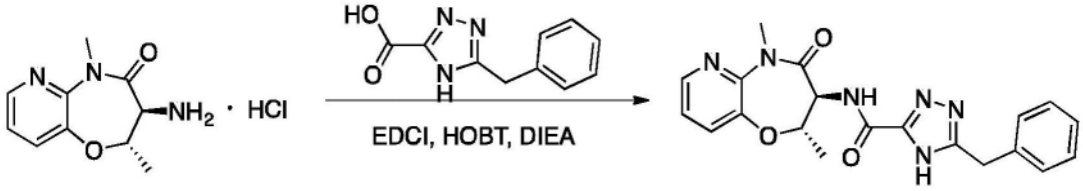
[2010] 获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱19×150mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=8.4Hz,1H),8.38(dd,J=4.8,1.2Hz,1H),8.14(d,J=4.4Hz,1H),7.63(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.42-7.27(m,6H),5.36(s,2H),5.10-5.01(m,1H),4.45-4.40(m,1H),3.34(s,3H),1.26(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=410.1[M+H]$^+$,1.923min。

[2011] 实施例94:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2012] 

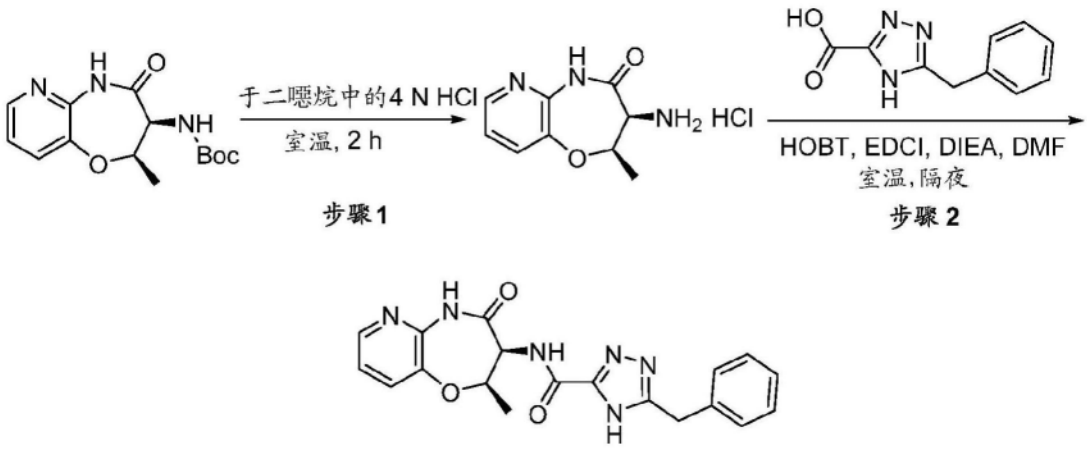
[2013] 将N,N-二异丙基乙胺(95mg,0.73mmol)添加至5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(50mg,0.24mmol)、(2R,3S)-3-氨基-2,5-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐(50mg,0.24mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基))-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(60mg,0.32mmol)和1-羟基苯并三唑(43mg,0.32mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:5%B至5%B,经4min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.46(s,1H),8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.98(d,J=6.0Hz,1H),7.76(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.38-7.23(m,6H),5.01-4.94(m,1H),4.93-4.89(m,1H),4.14(s,2H),3.40(s,3H),1.31(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=393.1[M+H]$^+$,1.725min。

[2014] 实施例95:5-苯甲基-N-((2S,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2015] 

[2016] 实施例96:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2017]



[2018] 步骤1:(2R,3S)-3-氨基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐的制备

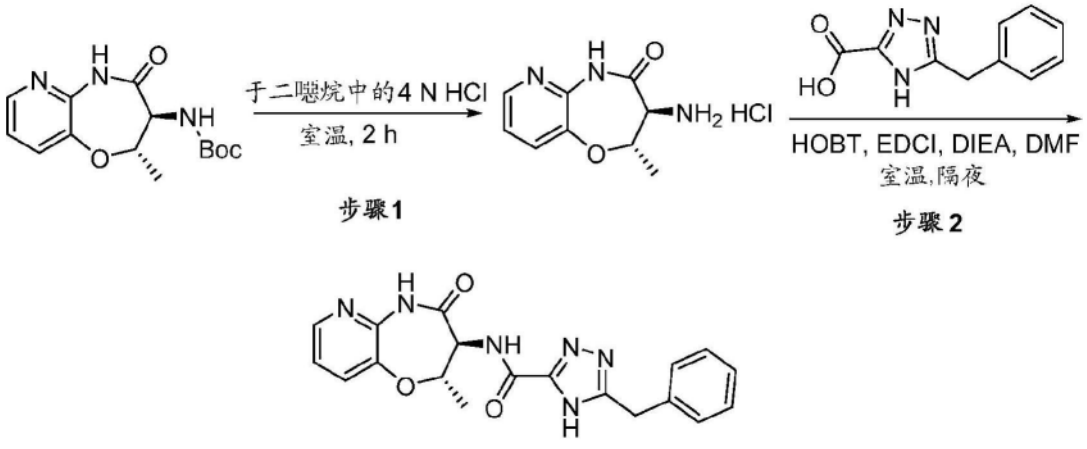
[2019] 将(2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.34mmol)添加至氯化氢于二噁烷中的溶液(4M,5mL)中。在室温下搅拌反应混合物2小时且在减压下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(100mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=194.0[M+H]$^+$,0.432min。

[2020] 步骤2:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2021] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge C18 OBD制备型柱,10μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%至35%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.41(s,1H),10.84(s,1H),8.19-8.08(m,2H),7.62(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),7.37-7.20(m,6H),4.98-4.86(m,2H),4.15(s,2H),1.30(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=379.1[M+H]$^+$,1.546min。

[2022] 实施例97:5-苯甲基-N-((2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2023]



[2024] 步骤1:(2S,3S)-3-氨基-2-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐的制备

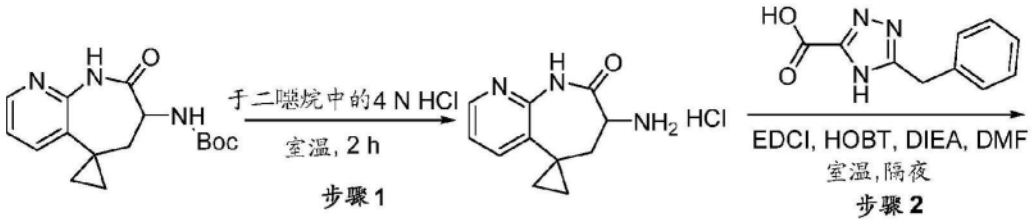
[2025] 将(2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.17mmol)添加至氯化氢于二噁烷中的溶液(4M,5mL,20mmol)

中。在室温下搅拌反应混合物2小时且在真空下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(35mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=194.0[M+H]$^+$,0.432min。

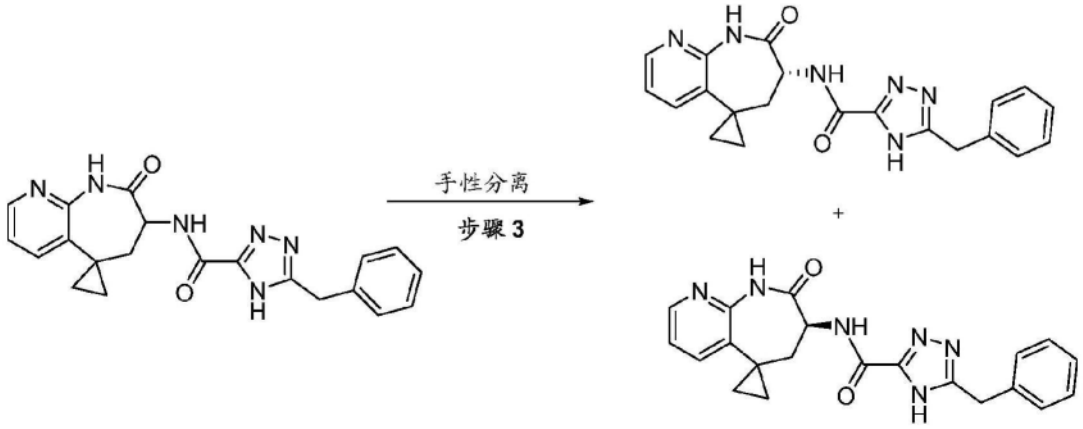
[2026] 步骤2:5-苯甲基-N-((2S,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2027] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Select CSH制备型C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:15%B至60%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.36(s,1H),10.56(s,1H),8.68(d,J=8.8Hz,1H),8.23-8.20(m,1H),7.56(d,J=8.8Hz,1H),7.39-7.17(m,6H),5.11-4.90(m,1H),4.44(m,1H),4.16(s,2H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法F):m/z=378.95[M+H]$^+$,0.932min。

[2028] 实施例98A和98B:(R)-5-苯甲基-N-(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(98A)和(S)-5-苯甲基-N-(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(98B)



[2029]



[2030] 步骤1:7'-氨基-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-8'(9'H)-酮盐酸盐的制备

[2031] 将氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4N,10mL,40mmol)添加至(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.34mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时且在高真空下浓缩以获得呈白色固体状的标题化合物(80mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=204.1[M+H]$^+$,0.677min。

[2032] 步骤2:5-苯甲基-N-(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2033] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge

制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:waters(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至65%B,经7min;254/220nm,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,56%)。LC-MS(方法V):m/z=389.2[M+H]$^+$,0.982min。

[2034] 步骤2:(R)-5-苯甲基-N-(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(S)-5-苯甲基-N-(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[2035] 5-苯甲基-N-(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(50mg,0.128mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak ID-2,2×25cm,5μm;移动相A:己烷/DCM 4.5:1,移动相B:EtOH;流速:17mL/min;梯度:50%B至50%B,经22min;UV 254和220nm;RT 1:11.72min;RT 2:18.02min,获得标题化合物:

[2036] 实施例98A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.28(s,1H),10.37(s,1H),8.27(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.69(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.34-7.08(m,6H),4.42-4.33(m,1H),3.30(s,3H),2.82-2.68(m,1H),1.72(s,1H),1.23-1.05(m,1H),0.88-0.78(m,1H),0.70-0.65(m,1H),0.40-0.25(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=389.2[M+H]$^+$,1.499min。

[2037] 实施例98B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.38(d,J=2.8Hz,1H),8.37-8.22(m,2H),7.71-7.67(m,1H),7.44-7.08(m,6H),4.43-4.34(m,1H),4.06(s,2H),2.78-2.71(m,1H),1.73(t,J=12.3Hz,1H),1.23-1.05(m,2H),0.86-0.79(m,1H),0.71-0.64(m,1H),0.27(s,1H)。LC-MS(方法D):m/z=389.2[M+H]$^+$,1.503min。

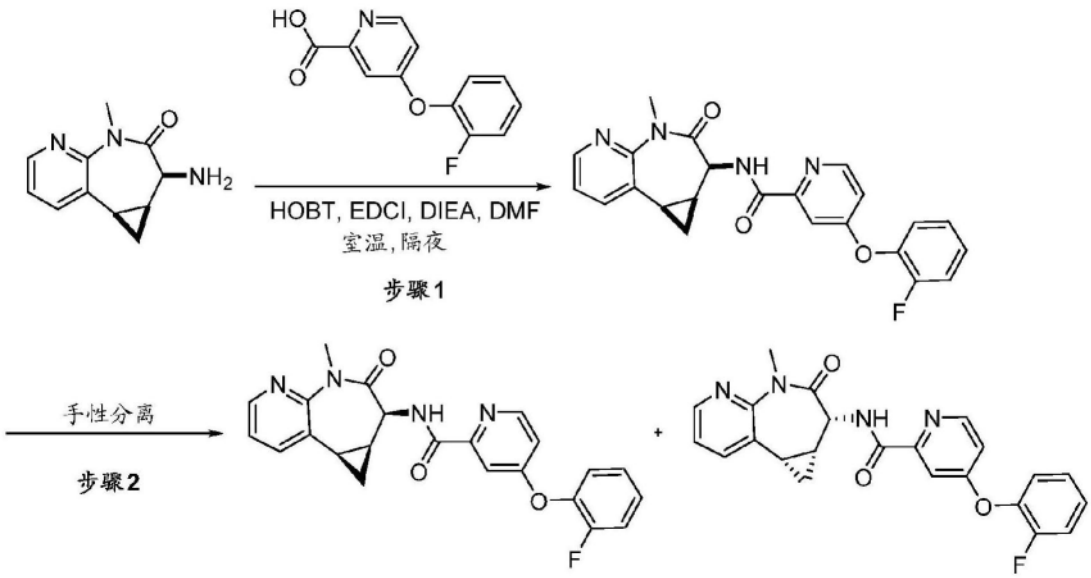
[2038] 实施例99:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1H-咪唑-2-甲酰胺

[2039]

[2040] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X bridge制备型C18,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;检测器,UV 220和254nm;Rt:6.32min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.80(s,1H),8.50-8.32(m,2H),7.72-7.70(m,1H),7.39-7.15(m,6H),6.78-6.65(m,1H),4.92-4.63(m,2H),4.52-4.48(m,1H),3.36(s,3H),1.35-1.30(m,2H),1.28-1.11(m,2H)。LC-MS(方法O):m/z=404.0[M+H]$^+$,1.412min。

[2041] 实施例100A和100B:4-(2-氟苯氧基)-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)吡啶甲酰胺(100A)和4-(2-氟苯氧基)-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)吡啶甲酰胺(100B)

[2042]



[2043] 步骤1:4-(2-氟苯氧基)-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)吡啶甲酰胺的制备

[2044] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化,获得标题外消旋化合物。LC-MS(方法J):m/z=419.1[M+H]$^+$,1.330min。

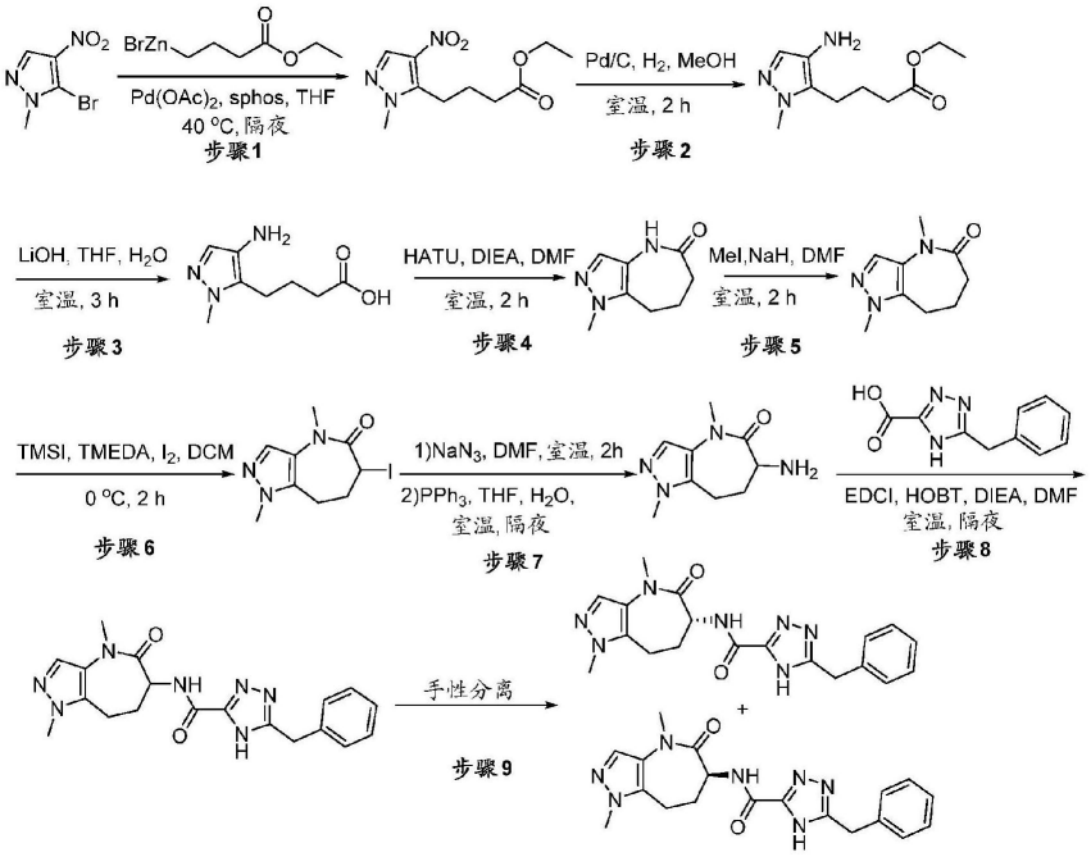
[2045] 步骤2:4-(2-氟苯氧基)-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)吡啶甲酰胺(第一洗脱异构体)和4-(2-氟苯氧基)-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)吡啶甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[2046] 4-(2-氟苯氧基)-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)吡啶甲酰胺的外消旋体(25mg,0.096mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,经19min;220/254nm;RT1:13.609min;RT2:15.738min,获得标题化合物:

[2047] 实施例100A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.59(d,J=5.6Hz,1H),8.39(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.95(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.55(d,J=2.5Hz,1H),7.42-7.27(m,5H),7.15(dd,J=5.6,2.6Hz,1H),4.66(s,1H),3.42(s,3H),2.32-2.26(m,1H),2.17-2.06(m,1H),1.36-1.32(m,1H),1.23-1.14(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=419.2[M+H]$^+$,1.467min。

[2048] 实施例100B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.58(d,J=5.6Hz,1H),8.38(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),7.95(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.55(d,J=2.6Hz,1H),7.41-7.28(m,5H),7.14(dd,J=5.6,2.6Hz,1H),4.65(s,1H),3.42(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.15-2.03(m,1H),1.37-1.25(m,1H),1.24-1.16(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=419.3[M+H]$^+$,2.774min。

[2049] 实施例101A和101B:(R)-5-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(101A)和(S)-5-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(101B)

[2050] 

[2051] 步骤1:4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)丁酸乙酯的制备

[2052] 在搅拌下在氮气氛围下向5-溴-1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(2.0g,9.76mmol)、(4-乙氧基-4-氧代丁基)溴化锌(II)(0.5M于四氢呋喃中)(29.2mL,14.6mmol)和二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(402.3mg,0.98mmol)于四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加二乙酸钯(109.8mg,0.49mmol)于四氢呋喃中的溶液。在40℃下加热所得混合物隔夜。在高真空下浓缩反应混合物且通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/99)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(445mg,18.9%)。LC-MS(方法C):m/z=242.1[M+H]$^+$,1.156min。

[2053] 步骤2:4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)丁酸乙酯的制备

[2054] 将4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)丁酸乙酯(405mg,1.68mmol)在钯/碳(10%,41mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下于甲醇(20mL)中氢化。在室温下搅拌反应混合物2小时。接着通过过滤移除固体且在真空下蒸发溶剂,获得呈黄色固体状的标题化合物(320mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=212.2[M+H]$^+$,0.768min。

[2055] 步骤3:4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)丁酸的制备

[2056] 将4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)丁酸乙酯(320mg,1.51mmol)和氢氧化锂(108.9mg,4.53mmol)于四氢呋喃/水=3/1(4mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。用盐酸(1N)将溶液的pH值调节至6-7。在真空下浓缩所得溶液,获得呈黄色固体状的标题化合物(220mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=184.1[M+H]$^+$,0.318min。

[2057] 步骤4:1-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(1H,4H,6H)-酮的制备

[2058] 将N,N-二异丙基乙胺(465.2mg,3.6mmol)添加至4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)丁酸(220mg,1.2mmol)和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(548.2mg,1.44mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混

合物2小时,用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(160mg,80.8%)。LC-MS(方法C):m/z=166.2[M+H]$^+$,0.751min。

[2059] 步骤5:1,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(1H,4H,6H)-酮的制备

[2060] 在搅拌下将碘甲烷(150.5mg,1.06mmol)逐滴添加至1-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(1H,4H,6H)-酮(160mg,0.96mmol)和氢化钠(60%)(42.4mg,1.06mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的经搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时,用水(10mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯,3/1)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(140mg,81.5%)。LC-MS(方法C):m/z=180.2[M+H]$^+$,0.816min。

[2061] 步骤6:6-碘-1,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(1H,4H,6H)-酮的制备

[2062] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(271.4mg,2.34mmol)添加至1,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(1H,4H,6H)-酮(140mg,0.78mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液中,接着添加三甲基碘硅烷(468mg,2.34mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。在添加碘(137.2mg,0.54mmol)之后,在0℃下再搅拌反应混合物1小时且用硫代硫酸钠水溶液(5%,15mL)淬灭。再搅拌反应混合物15分钟且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(214mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法C):m/z=306.0[M+H]$^+$,0.953min。

[2063] 步骤7:6-氨基-1,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(1H,4H,6H)-酮的制备

[2064] 向6-碘-1,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(1H,4H,6H)-酮(214mg,0.70mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中添加叠氮化钠(136.9mg,2.1mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时且在减压下浓缩。将残余物溶解于四氢呋喃(6mL)和水(2mL)中且一次性添加三苯基膦(551.8mg,2.1mmol)。在50℃下搅拌反应混合物隔夜,用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(100mg,73.6%)。LC-MS(方法C):m/z=195.1[M+H]$^+$,0.386min。

[2065] 步骤8:5-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2066] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X bridge制备型C18,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN(20%至80%,经12min);检测器,UV 220和254nm,获得标题化合物。LC-MS(方法C):m/z=380.2[M+H]$^+$,1.290min。

[2067] 步骤9:(R)-5-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(S)-5-苯甲基-N-(1,

4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

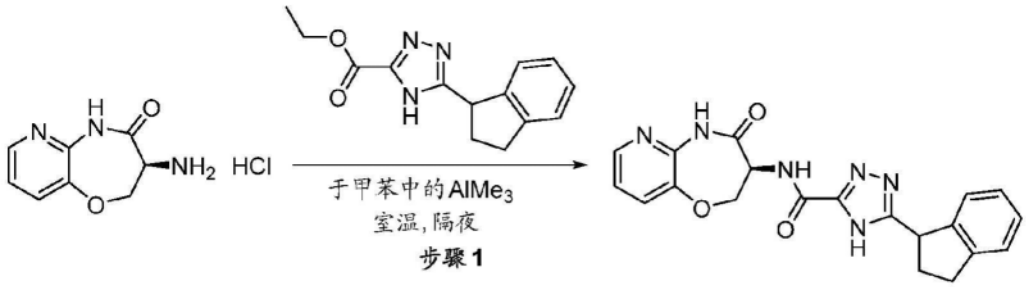
[2068] 5-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.13mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,2×25cm,5μm;移动相A:已烷,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:60%B至60%B,经21min;220/254nm;RT1:12.12min;RT2:18.44min。

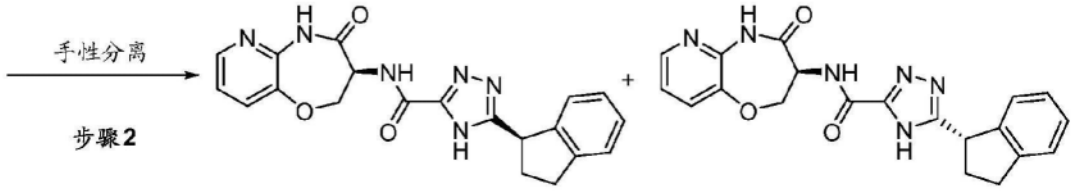
[2069] 实施例101A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.51(s,1H),7.34-7.22(m,5H),4.60(dd,J=2.0,10.0Hz,1H),4.17(s,2H),3.80(s,3H),3.36(s,3H),3.20-3.11(m,1H),2.99-2.91(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.25-2.14(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z=380.1[M+H]$^+$,2.240min。

[2070] 实施例101B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.51(s,1H),7.35-7.22(m,5H),4.60(dd,J=2.4,10.4Hz,1H),4.17(s,2H),3.80(s,3H),3.36(s,3H),3.20-3.11(m,1H),2.99-2.91(m,1H),2.49-2.41(m,1H),2.25-2.14(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=380.2[M+H]$^+$,1.471min。

[2071] 实施例102A和102B:5-((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-((S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2072]





[2073] 步骤1:5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2074] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至36%B,经7min;254nm;Rt:7min,获得标题化合物。LC-MS(方法D):m/z=391.1[M+H]$^+$,1.593min。

[2075] 步骤2:5-((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-((S)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,

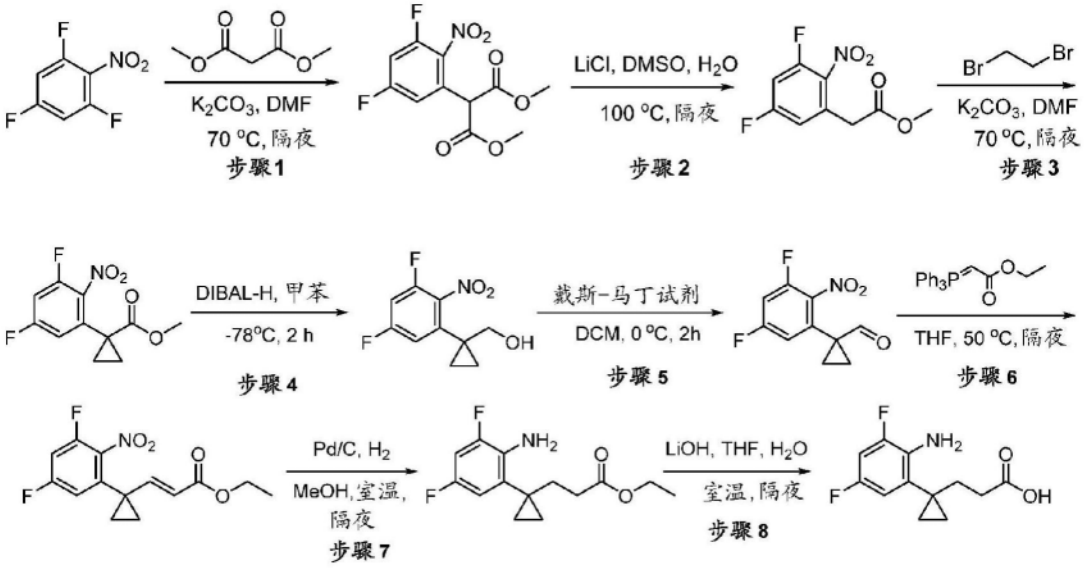
2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2076] 5-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N-((S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(10mg)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2.12×15cm,5μm;移动相A:己烷:DCM 4.5:1,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经17.5min;220/254nm;RT1:10.95min;RT2:15.02min,获得标题化合物。

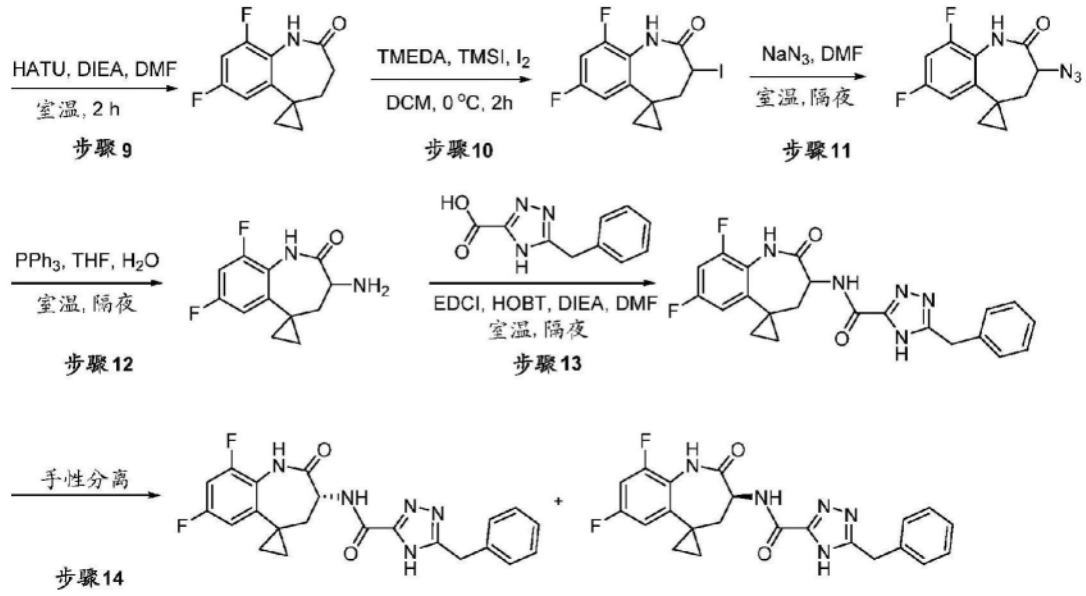
[2077] 实施例102A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.14-8.13(m,1H),7.57-7.55(m,1H),7.33-7.31(m,1H),7.31-7.10(m,3H),7.09-7.07(m,1H),5.04-4.91(m,1H),4.69-4.61(m,2H),4.47-4.42(m,1H),3.18-3.15(m,1H),3.07-3.03(m,1H),2.65-2.63(m,1H),2.44-2.39(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=391.3[M+H]$^+$,1.133min。

[2078] 实施例102B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.14-8.13(m,1H),7.57-7.55(m,1H),7.33-7.31(m,1H),7.31-7.10(m,3H),7.09-7.07(m,1H),5.04-4.91(m,1H),4.69-4.61(m,2H),4.47-4.42(m,1H),3.18-3.15(m,1H),3.07-3.03(m,1H),2.65-2.63(m,1H),2.44-2.39(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=391.3[M+H]$^+$,1.135min。

[2079] 实施例103A和103B:(R)-5-苯甲基-N-(7,9-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(S)-5-苯甲基-N-(7,9-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2080]



[2081] 步骤1:2-(3,5-二氟-2-硝基苯基)丙二酸二甲酯的制备

[2082] 将丙二酸二甲酯(15g,114mmol)逐滴添加至1,3,5-三氟-2-硝基苯(10g,56mmol)和碳酸钾(23g,168mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的搅拌混合物中。反应混合物在70℃下搅拌隔夜且通过添加水(50mL)来淬灭。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/8)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(15g,92%)。LC-MS(方法C):m/z=290.0[M+H]$^+$,1.235min。

[2083] 步骤2:2-(3,5-二氟-2-硝基苯基)乙酸甲酯的制备

[2084] 将氯化锂(6.3g,150mmol)于水(20mL)中的溶液添加至2-(3,5-二氟-2-硝基苯基)丙二酸二甲酯(15g,52mmol)于二甲亚砜(50mL)中的溶液中。反应混合物在100℃下搅拌隔夜且通过添加水(250mL)来淬灭。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(11g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[2085] 步骤3:1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙烷甲酸甲酯的制备

[2086] 将1,2-二溴乙烷(13g,70mmol)逐滴添加至2-(3,5-二氟-2-硝基苯基)乙酸甲酯(11g,48mmol)和碳酸钾(20g,145mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的搅拌溶液中。反应混合物在70℃下搅拌隔夜且通过添加水(250mL)来淬灭。用乙酸乙酯(3×250mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/8)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(1.1g,9%)。LC-MS(方法C):m/z=258.1[M+H]$^+$,1.291min。

[2087] 步骤4:(1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙基)甲醇的制备

[2088] 在-78℃下在氮气氛围下将二异丁基氢化铝于甲苯中的溶液(1M,9.4mL,9.4mmol)逐滴添加至1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙烷甲酸甲酯(1.1g,4.3mmol)于甲苯(30mL)中的搅拌溶液中。在-78℃下搅拌反应混合物2小时,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(0.92g,94%)。LC-MS(方法C):m/z=230.1[M+H]$^+$,1.192min。

[2089] 步骤5:1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙烷甲醛的制备

[2090] 将戴斯-马丁高碘烷(3.4g,8mmol)添加至(1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙基)甲醇(0.92g,4mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中。在0℃下搅拌反应混合物2小时,通过添加水(50mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(0.85mg,92%)。

[2091] 步骤6:(E)-3-(1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙基)丙烯酸乙酯的制备

[2092] 将(三苯基膦烯)乙酸乙酯(1.5g,4.3mmol)添加至1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙烷甲醛(800mg,3.5mmol)于四氢呋喃(50mL)中的搅拌溶液中。反应混合物在50℃下搅拌隔夜,通过添加水(100mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/8)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(0.64g,61%)。LC-MS(方法C):m/z=298.0[M+H]$^+$,1.382min。

[2093] 步骤7:3-(1-(2-氨基-3,5-二氟苯基)环丙基)丙酸乙酯的制备

[2094] 将含(E)-3-(1-(3,5-二氟-2-硝基苯基)环丙基)丙烯酸乙酯(640mg,2.2mmol)的甲醇(30mL)在钯/碳(10%,65mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌隔夜之后,经由硅藻土过滤反应混合物。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(400mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=270.1[M+H]$^+$,1.361min。

[2095] 步骤8:3-(1-(2-氨基-3,5-二氟苯基)环丙基)丙酸的制备

[2096] 将氢氧化锂(180mg,7.5mmol)添加至3-(1-(2-氨基-3,5-二氟苯基)环丙基)丙酸乙酯(400mg,1.5mmol)于四氢呋喃(30mL)和水(10mL)中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌隔夜。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,10mL)将所得溶液调节至pH=7。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(320mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=242.1[M+H]$^+$,1.143min。

[2097] 步骤9:7,9-二氟-3,4-二氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-2(1H)-酮的制备

[2098] 将N,N-二异丙基乙胺(515mg,4.0mmol)添加至3-(1-(2-氨基-3,5-二氟苯基)环丙基)丙酸(320mg,1.3mmol)和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(608mg,1.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时且通过添加水(50mL)来淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(270mg,91%)。LC-MS(方法C):m/z=224.1[M+H]$^+$,1.303min。

[2099] 步骤10:7,9-二氟-3-碘-3,4-二氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-2(1H)-酮的制备

[2100] 在0℃下将N,N,N',N'-四甲基乙二胺(418mg,3.6mmol)添加至7,9-二氟-3,4-二氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-2(1H)-酮(270mg,1.2mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中,接着经20min添加逐滴三甲基碘硅烷(720mg,3.6mmol)。在0℃下搅拌混合物1小时,接着将碘(457mg,1.8mmol)添加至混合物中。在0℃下再搅拌1小时之后,通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,20mL)淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(410mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=350.1[M+H]$^+$,1.262min。

[2101] 步骤11:3-叠氮基-7,9-二氟-3,4-二氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-2(1H)-酮的制备

[2102] 将叠氮化钠(117mg,1.8mmol)添加至7,9-二氟-3-碘-3,4-二氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-2(1H)-酮(410mg,1.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌隔夜且通过添加水(40mL)来淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(260mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=265.1[M+H]$^+$,0.875min。

[2103] 步骤12:3-氨基-7,9-二氟-3,4-二氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-2(1H)-酮的制备

[2104] 将三苯基膦(393mg,1.5mmol)添加至3-叠氮基-7,9-二氟-3,4-二氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-2(1H)-酮(260mg,1.0mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌隔夜,用水(20mL)稀释且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,5/1)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(210mg,90%)。LC-MS(方法C):m/z=239.1[M+H]$^+$,0.814min。

[2105] 步骤13:5-苯甲基-N-(7,9-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2106] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm,获得呈白色固体状的标题化合物(30mg,26%)。LC-MS(方法0):m/z=423.9[M+H]$^+$,1.204min。

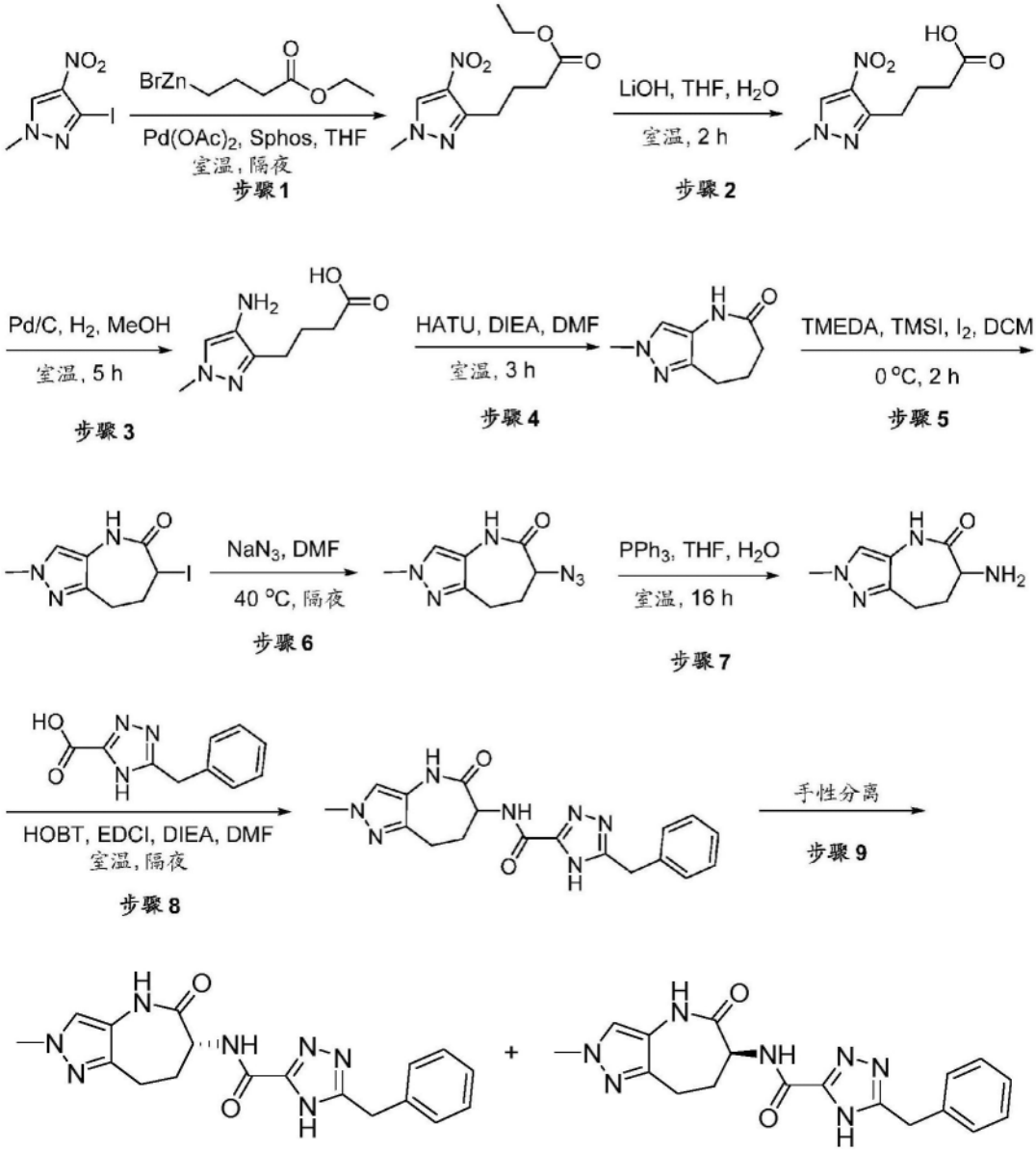
[2107] 步骤14:(R)-5-苯甲基-N-(7,9-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例103A)和(S)-5-苯甲基-N-(7,9-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例103B)的制备

[2108] 5-苯甲基-N-(7,9-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢螺[苯并[b]氮杂环庚三烯-5,1'-环丙]-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:55%B至55%B,经27min;UV 220和254nm;Rt1:13.94min;Rt2:21.44min,获得两种标题化合物。

[2109] 实施例103A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.33-7.26(m,5H),7.10-6.99(m,2H),4.72-4.62(m,1H),4.17(s,2H),3.08-2.99(m,1H),1.63-1.57(m,1H),1.25-1.18(m,1H),1.07-1.01(m,1H),0.85-0.77(m,1H),0.59-0.52(m,1H)。LC-MS(方法O):m/z=423.9$[M+H]^+$,1.204min。

[2110] 实施例103B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.36-7.23(m,5H),7.07-6.98(m,2H),4.73-4.64(m,1H),4.23(s,2H),3.07-2.96(m,1H),1.68-1.53(m,1H),1.25-1.18(m,1H),1.06-0.99(m,1H),0.84-0.77(m,1H),0.59-0.52(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z=424.2$[M+H]^+$,2.031min。

[2111] 实施例104A和104B:(R)-5-苯甲基-N-(2-甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(S)-5-苯甲基-N-(2-甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2112] 

[2113] 步骤1:4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)丁酸乙酯的制备

[2114] 在氮气氛围下将(4-乙氧基-4-氧代丁基)溴化锌(II)于四氢呋喃中的溶液(0.5M,41.5mL,20.7mmol)添加至3-碘-1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(4.32g,17.1mmol)和二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦(864mg,2.1mmol)于四氢呋喃(50mL)中的搅拌混合物中,接着逐滴添加二乙酸钯(432mg,1.9mmol)于四氢呋喃中的混合物。将所得混合物在室温下搅拌隔夜且在高真空下浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/99)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(1.7g,41.3%)。LC-MS(方法E):m/z=242.1[M+H]$^+$,0.852min。

[2115] 步骤2:4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)丁酸的制备

[2116] 将氢氧化锂(339mg,14.1mmol)添加至4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)丁酸乙酯(1.7g,7.05mmol)于四氢呋喃(30mL)和水(10mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,20mL)将溶液的pH值调节至6-7。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。在高真空下浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.2g粗制物)。LC-MS(方法E):

m/z＝213.9[M+H]$^+$,0.617min。

[2117] 步骤3:4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)丁酸的制备

[2118] 将4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)丁酸(1.2g,5.61mmol)于甲醇(20mL)中的溶液在钯/碳(10％,120mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌5小时之后,经由硅藻土过滤反应混合物。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(1g粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝184.1[M+H]$^+$,0.304min。

[2119] 步骤4:2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮的制备

[2120] 将N,N-二异丙基乙胺(2.2g,17.05mmol)添加至4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)丁酸(1.0g,5.46mmol)和N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(2.5g,6.58mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物3小时且用水(50mL)稀释。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(560mg,62.1％)。LC-MS(方法C):m/z＝166.2[M+H]$^+$,0.331min。

[2121] 步骤5:6-碘-2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮的制备

[2122] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(1.01g,8.73mmol)添加至2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮(0.48g,2.91mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌混合物中,接着经20min逐滴添加三甲基碘硅烷(1.16g,5.82mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。将碘(1.11g,4.37mmol)添加至混合物中。在0℃下再搅拌反应混合物1小时且通过添加硫代硫酸钠水溶液(5％,20mL)淬灭。搅拌所得溶液15分钟且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(550mg粗制物)。LC-MS(方法I):m/z＝291.9[M+H]$^+$,0.522min。

[2123] 步骤6:6-叠氮基-2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮的制备

[2124] 将叠氮化钠(246mg,3.78mmol)添加至6-碘-2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮(550mg,1.89mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中。在40℃下搅拌反应混合物隔夜,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈褐色固体状的标题化合物(480mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法I):m/z＝207.0[M+H]$^+$,0.481min。

[2125] 步骤7:6-氨基-2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮的制备

[2126] 将三苯基膦(1.5g,7.28mmol)添加至6-叠氮基-2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮(0.48g,2.18mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物16小时,用水(50mL)稀释且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,3/97)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(300mg,70.9％)。LC-MS(方法R):m/

z＝181.3[M+H]$^+$,0.655min。

[2127] 步骤8:5-苯甲基-N-(2-甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2128] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05％TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:5％B至47％B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.22min,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,26.8％)。LC-MS(方法Y):m/z＝366.0[M+H]$^+$,0.779min。

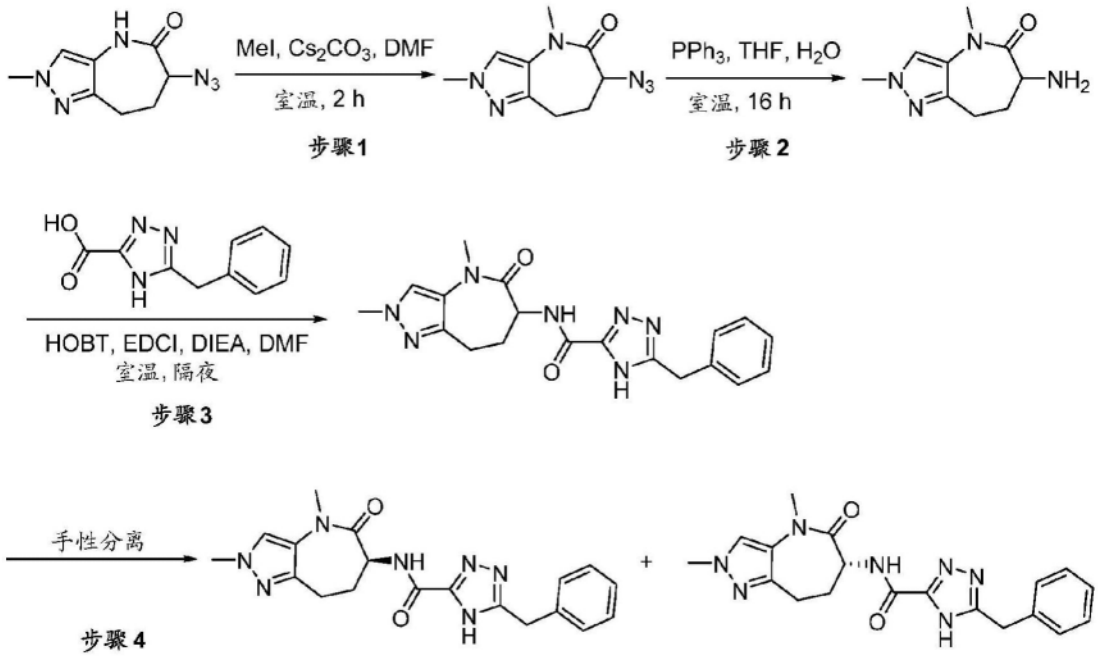
[2129] 步骤9:(R)-5-苯甲基-N-(2-甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例104A)和(S)-5-苯甲基-N-(2-甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例104B)的制备

[2130] 5-苯甲基-N-(2-甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.13mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:i-PrOH;流速:20mL/min;梯度:50％B至50％B,经21min;UV 254和220nm;Rt1:9.68min;Rt2:14.84min,获得标题化合物:

[2131] 实施例104A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.37(br.s,1H),9.86(s,1H),8.39(br.s,1H),7.40(s,1H),7.34-7.22(m,5H),4.40-4.35(m,1H),4.11(s,2H),3.74(s,3H),2.90-2.81(m,2H),2.26-2.20(m,1H),2.11-1.97(m,1H)。LC-MS(方法X):m/z＝366.2[M+H]$^+$,2.165min。

[2132] 实施例104B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.37(br.s,1H),9.86(s,1H),8.39(br.s,1H),7.40(s,1H),7.34-7.22(m,5H),4.40-4.35(m,1H),4.11(s,2H),3.74(s,3H),2.89-2.84(m,2H),2.25-2.21(m,1H),2.11-1.97(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z＝366.3[M+H]$^+$,0.858min。

[2133] 实施例105A和105B:(S)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2134] 

[2135] 步骤1:6-叠氮基-2,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮的制备

[2136] 将碘甲烷(664mg,4.68mmol)逐滴添加至6-叠氮基-2-甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮(480mg,2.33mmol)和碳酸铯(1.5g,4.66mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时且通过添加水(50mL)来淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机相,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈褐色固体状的标题化合物(480mg粗制物)。LC-MS(方法I):m/z=221.0$[M+H]^+$,0.565min。

[2137] 步骤2:6-氨基-2,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮的制备

[2138] 将三苯基膦(2.44g,9.31mmol)添加至6-叠氮基-2,4-二甲基-7,8-二氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-5(2H,4H,6H)-酮(480mg,2.18mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物16小时,用水(50mL)稀释且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,3/97)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(300mg,71%)。LC-MS(方法I):m/z=195.0$[M+H]^+$,0.168min。

[2139] 步骤3:5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2140] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:15%B至30%B,经10min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,26.8%)。LC-MS(方法Q):m/z=380.4$[M+H]^+$,0.786min。

[2141] 步骤4:(S)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例105A)和(R)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-

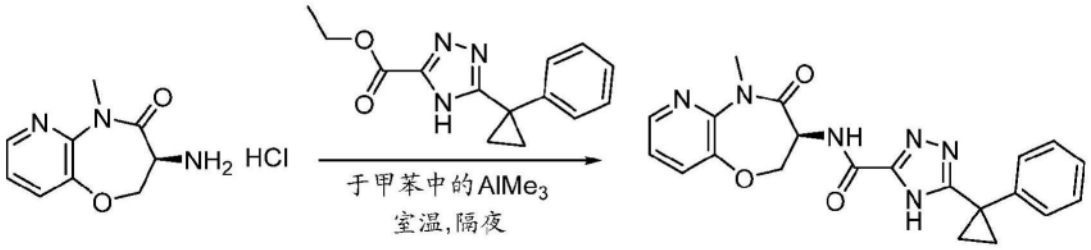
甲酰胺(实施例105B)的制备

[2142] 5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.13mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IC,2×25cm,5μm;移动相A:己烷:DCM=4.5:1,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,经21min;UV 220和254nm;Rt1:8.88min;Rt2:16.76min,获得标题化合物:

[2143] 实施例105A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.35(br.s,1H),8.32(br.s,1H),7.83(s,1H),7.34-7.22(m,5H),4.53-4.45(m,1H),4.11(s,2H),3.79(s,3H),3.19(s,3H),2.85-2.66(m,2H),2.35-2.31(m,1H),2.30-2.26(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=380.2[M+H]$^+$,0.958min。

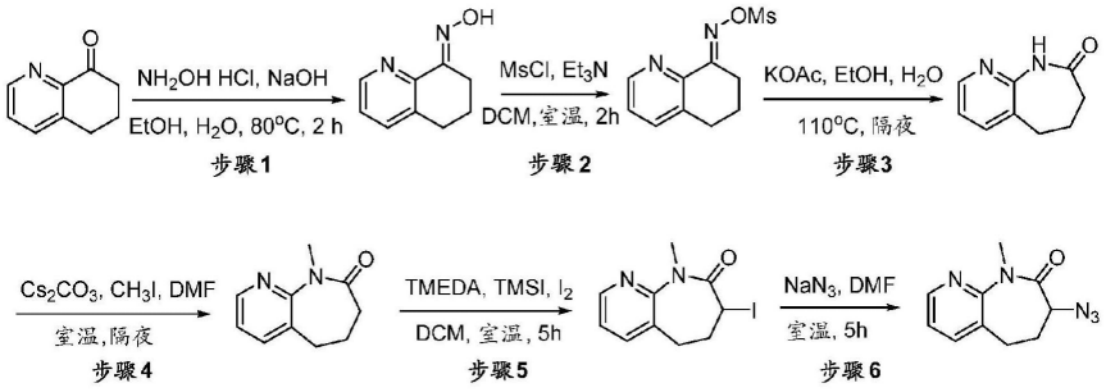
[2144] 实施例105B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.29(br.s,1H),8.30(br.s,1H),7.83(s,1H),7.34-7.22(m,5H),4.52-4.46(m,1H),4.11(s,2H),3.79(s,3H),3.19(s,3H),2.85-2.68(m,2H),2.35-2.31(m,1H),2.30-2.27(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=380.2[M+H]$^+$,0.953min。

[2145] 实施例106:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

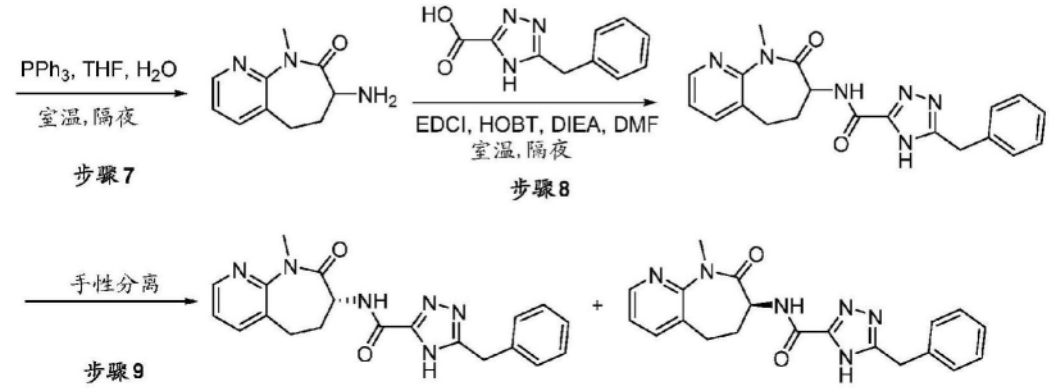
[2146] 

[2147] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸);移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至60%B,经7min;检测器,UV 254和220nm;Rt:5.47min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.11(s,1H),8.49(d,J=7.9Hz,1H),8.37(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.71(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.40-7.22(m,6H),4.92-4.66(m,2H),4.56-4.55(m,1H),3.36(s,3H),1.52-1.27(m,4H)。LC-MS(方法O):m/z=405.0[M+H]$^+$,1.126min。

[2148] 实施例107A和107B:(R)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(S)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2149]



[2150] 步骤1:(E)-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮肟的制备

[2151] 将羟胺盐酸盐(1.4g,20.3mmol)添加至6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮(1.5g,10.2mmol)和氢氧化钠(1.2g,30.0mmol)于乙醇(20mL)和水(10mL)中的溶液中。在80℃下搅拌所得混合物2小时。用水(50mL)稀释反应混合物且用二氯甲烷(3×80mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/20)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(1.4g,86.4%)。LC-MS(方法E):m/z=163.1[M+H]$^+$,0.362min。

[2152] 步骤2:(E)-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮O-甲基磺酰基肟的制备

[2153] 将三乙胺(3.5g,30.6mmol)和甲磺酰氯(0.74g,6.4mmol)添加至(E)-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮肟(1.4g,8.64mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时,用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.7g,82%)。LC-MS(方法C):m/z=241.0[M+H]$^+$,0.810min。

[2154] 步骤3:6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮的制备

[2155] 将乙酸钾(5g,51mmol)添加至(E)-6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮O-甲基磺酰基肟(1.7g,7mmol)于乙醇(40mL)和水(20mL)中的溶液中。在110℃下搅拌反应混合物隔夜且减压浓缩。残余物用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/5)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.0g,87%)。LC-MS(方法C):m/z=162.8[M+H]$^+$,0.612min。

[2156] 步骤4:9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮的制备

[2157] 将碘甲烷(1.0g,0.70mmol)逐滴添加至6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮(1.0g,0.60mmol)和碳酸铯(3.0g,0.92mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/30)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(0.97g,89.8%)。LC-MS(方法C):m/z=177.1[M+H]$^+$,1.192min。

[2158] 步骤5:7-碘-9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮的制备

[2159] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(1.9g,16.4mmol)添加至9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮(0.97g,5.5mmol)于二氯甲烷(100mL)中的搅拌混合物中,接着经20分钟添加三甲基碘硅烷(3.3g,16.5mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。在添加碘(4.2g,16.5mmol)之后,在室温下再搅拌反应混合物4小时,随后通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,30mL)淬灭。搅拌所得溶液15分钟且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/30)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(1.5g,89.8%)。LC-MS(方法C):m/z=303.0[M+H]$^+$,1.350min。

[2160] 步骤6:7-叠氮基-9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮的制备

[2161] 将叠氮化钠(650mg,10.0mmol)添加至7-碘-9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮(1.5g,4.9mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物5小时,用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(900mg,84%)。LC-MS(方法C):m/z=218.2[M+H]$^+$,0.586min。

[2162] 步骤7:7-氨基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮的制备

[2163] 将三苯基膦(1.6g,6.1mmol)添加至7-叠氮基-9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮(0.9g,4.1mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.65g,82%)。LC-MS(方法C):m/z=192.1[M+H]$^+$,0.386min。

[2164] 步骤8:5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2165] 将N,N-二异丙基乙胺(201.2mg,1.56mmol)添加至5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(104.6mg,0.52mmol)、7-氨基-9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮(100mg,0.52mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基))-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(119.6mg,0.62mmol)和1-羟基苯并三唑(84.2mg,0.62mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型

HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:10%B至35%B,经11min;UV 254和220nm;Rt:10min,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,25%)。LC-MS(方法D):m/z=377.2[M+H]$^+$,1.551min。

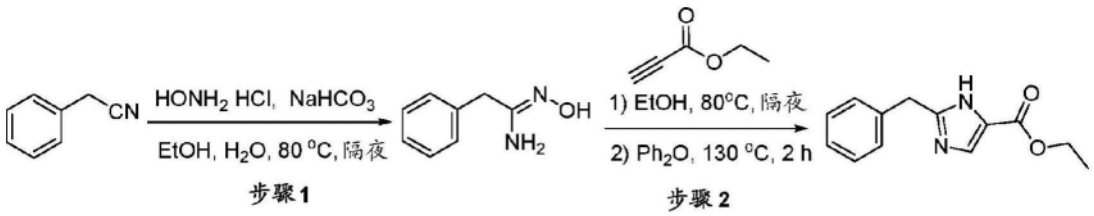
[2166] 步骤9:(R)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例107A)和(S)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例107B)的制备

[2167] 5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.14mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak ID-2,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:MeOH:EtOH=1:1;流速:17mL/min;梯度:60%B至60%B,经23min;UV 220和254nm;Rt1:8.53min;Rt2:18.27min,获得标题化合物:

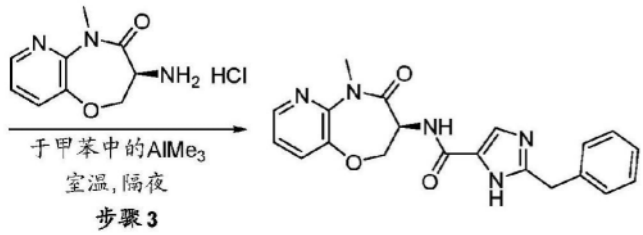
[2168] 实施例107A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.35(br.s,1H),8.52-8.42(m,2H),7.82-7.79(m,1H),7.34-7.21(m,6H),4.35-4.26(m,1H),4.10(s,2H),3.34(s,3H),2.75-2.62(m,2H),2.41-2.16(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=377.2[M+H]$^+$,1.551min。

[2169] 实施例107B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.35(br.s,1H),8.45-8.41(m,2H),7.83-7.79(m,1H),7.35-7.15(m,6H),4.35-4.23(m,1H),4.10(s,2H),3.34(s,3H),2.75-2.61(m,2H),2.50-2.20(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=377.2[M+H]$^+$,1.546min。

[2170] 实施例108:(S)-2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺



[2171]



[2172] 步骤1:(Z)-N'-羟基-2-苯基乙脒的制备

[2173] 将碳酸氢钠(1.44g,17.1mmol)添加至2-苯乙腈(1.0g,8.54mmol)和羟胺盐酸盐(1.19g,17.1mmol)于乙醇(15mL)和水(5.0mL)中的混合物中。在80℃下搅拌反应混合物隔夜,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,5/95)来纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(1.15g,90%)。MS(方法I):m/z=151.1[M+H]$^+$,0.194min。

[2174] 步骤2:2-苯甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯的制备

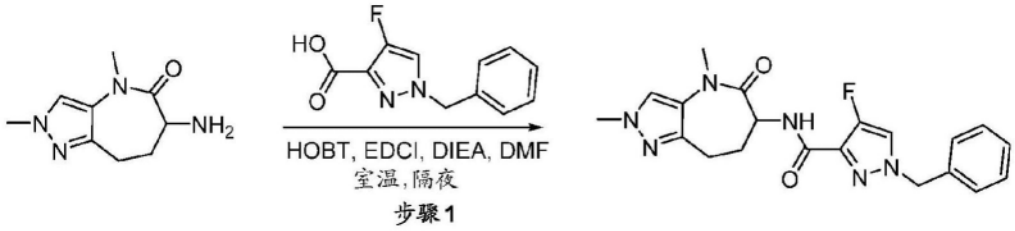
[2175] 将(Z)-N'-羟基-2-苯基乙脒(1.0g,6.67mmol)和丙炔酸乙酯(1.96g,20mmol)于乙醇(20mL)中的反应混合物在80℃下搅拌隔夜。将二苯基醚(50mL)添加至混合物且在130℃下搅拌2小时。通过添加水(50mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/99)纯化残余物,获得呈灰色固体状的标题化合物(650mg,43%)。LC-MS(方法L):m/z=231.1[M+H]$^+$,1.197min。

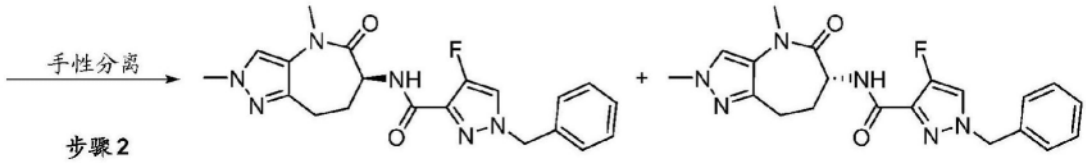
[2176] 步骤3:(S)-2-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺的制备

[2177] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至45%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.41(s,1H),8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H),7.71(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.57(d,J=2.1Hz,1H),7.38-7.17(m,6H),4.90-4.76(m,1H),4.64(dd,J=11.5,9.8Hz,1H),4.54-4.45(m,1H),4.02(s,2H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法O):m/z=378.0[M+H]$^+$,1.047min。

[2178] 实施例109A和109B:(S)-1-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺和(R)-1-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2179]





[2180] 步骤1:1-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2181] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6min,获得呈白色固体状的标题化合物(80mg,55.6%)。LC-MS(方法Q):m/z=397.4[M+H]$^+$,1.115min。

[2182] 步骤2:(S)-1-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺(实施例109A)和(R)-1-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺(实施例109B)的制备。

[2183] 将1-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(80mg,0.20mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Lux 5u Cellulose-3,AXIA Packed,2.12×25cm,5μm;移动相A:已烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:40%B至40%B,经15min;UV254和220nm;Rt1:9.89min;Rt2:12.58min,获得标题化合物:

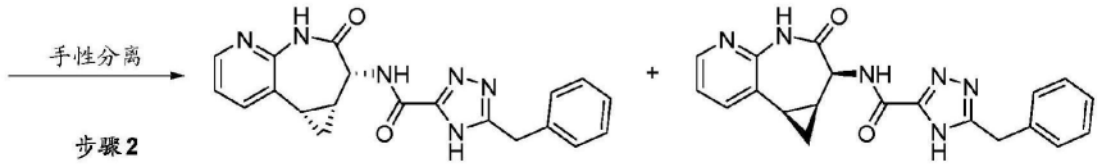
[2184] 实施例109A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=4.4Hz,1H),7.92(d,J=7.2Hz,1H),7.83(s,1H),7.40-7.31(m,3H),7.31-7.28(m,2H),5.33(s,2H),4.50-4.44(m,1H),3.78(s,3H),3.18(s,3H),2.84-2.77(m,1H),2.75-2.67(m,1H),2.33-2.24(m,1H),2.16-2.04(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=397.2[M+H]$^+$,1.155min。

[2185] 实施例109B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=4.4Hz,1H),7.93(d,J=7.2Hz,1H),7.83(s,1H),7.40-7.31(m,3H),7.31-7.26(m,2H),5.33(s,2H),4.51-4.42(m,1H),3.78(s,3H),3.18(s,3H),2.87-2.63(m,2H),2.35-2.21(m,1H),2.18-2.03(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=397.2[M+H]$^+$,1.154min。

[2186] 实施例110A和110B:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2187]

步骤1



步骤2

[2188] 步骤1:5-苯甲基-N-(顺-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2189] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物(20mg,26.7%)。LC-MS(方法I):m/z=375.2[M+H]$^+$,1.007min。

[2190] 步骤2:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例110A)和5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例110B)的制备

[2191] 5-苯甲基-N-(顺-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(20mg,0.053mmol)通过制备型手性HPLC

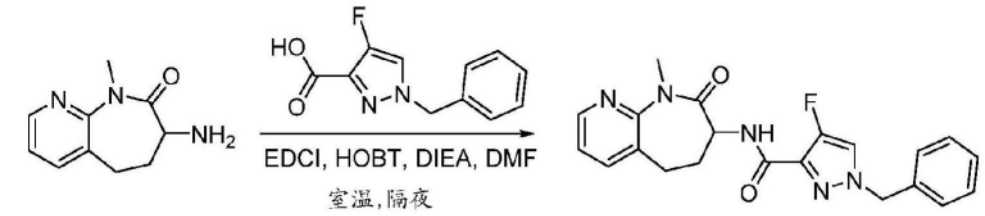
以下列条件分离:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:30%B至30%B,经20min;UV 254和220nm;Rt1:12.8min;Rt2:16.08min,获得标题化合物:

[2192] 实施例110A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.24(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.91(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.38-7.16(m,6H),4.84(s,1H),4.17(s,2H),2.25-2.21(m,1H),2.15-2.09(m,1H),1.62-1.57(m,1H),1.16-1.12(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=375.2[M+H]$^+$,1.007min。

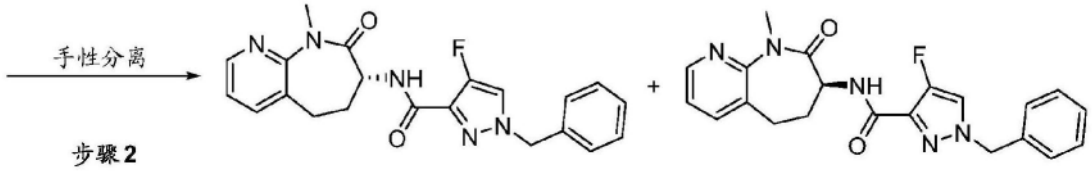
[2193] 实施例110B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.23(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.90(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.39-7.13(m,6H),4.84(s,1H),4.18(s,2H),2.19-2.09(m,2H),1.64-1.55(m,1H),1.17-1.10(m,1H)。LC-MS(方法F):m/z=374.9[M+H]$^+$,0.919min。

[2194] 实施例111A和111B:(R)-1-苯甲基-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和(S)-1-苯甲基-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2195]



步骤1



步骤2

[2196] 步骤1制备1-苯甲基-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2197] 将N,N-二异丙基乙胺(201.2mg,1.56mmol)添加至1-苯甲基-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸(104.6mg,0.52mmol)、7-氨基-9-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-8(9H)-酮(100mg,0.52mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基))-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(119.6mg,0.62mmol)和1-羟基苯并三唑(84.2mg,0.62mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至55%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:5.6min,获得呈白色固体状的标题化合物(32mg,25.4%)。LC-MS(方法D):m/z=394.2[M+H]$^+$,1.571min。

[2198] 步骤2:(R)-1-苯甲基-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(实施例111A)和(S)-1-苯甲基-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(实

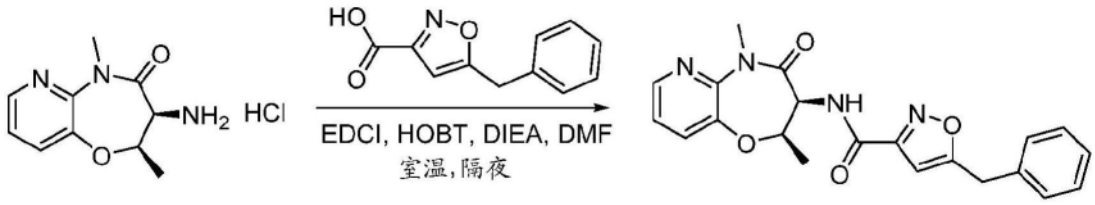
施例111B)的制备

[2199] 1-苯甲基-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(32mg,0.081mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART纤维素-SB,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:30%B至30%B,经15min;UV 254和220nm;Rt1:11.47min;Rt2:13.24min,获得标题化合物:

[2200] 实施例111A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.42-8.40(m,1H),8.10-8.02(m,2H),7.80-7.77(m,1H),7.39-7.24(m,6H),5.31(s,2H),4.32-4.23(m,1H),3.33(s,3H),2.78-2.60(m,2H),2.38-2.25(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=394.2[M+H]$^+$,1.571min。

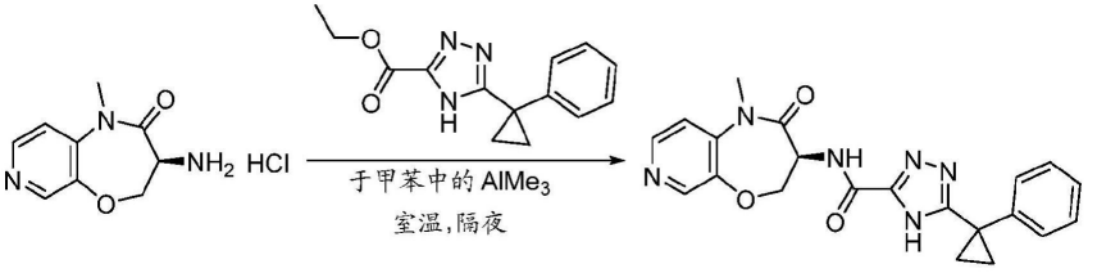
[2201] 实施例111B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.42-8.40(m,1H),8.10-8.02(m,2H),7.80-7.77(m,1H),7.39-7.24(m,6H),5.31(s,2H),4.32-4.23(m,1H),3.32(s,3H),2.72-2.66(m,2H),2.39-2.26(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=394.2[M+H]$^+$,1.570min。

[2202] 实施例112:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺

[2203] 

[2204] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,5μm,19×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在7min内30%B至60%B;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(dd,J=4.7,1.5Hz,1H),8.27(d,J=7.0Hz,1H),7.73(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.39-7.23(m,6H),6.61(s,1H),4.99-4.87(m,2H),4.22(s,2H),3.39(s,3H),1.36(d,J=6.2Hz,3H)。LC-MS(方法X):m/z=393.2[M+H]$^+$,3.187min。

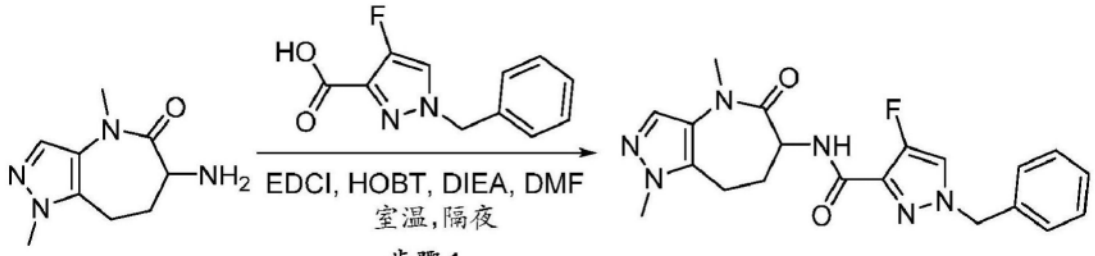
[2205] 实施例113:(S)-N-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[3,4-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2206] 

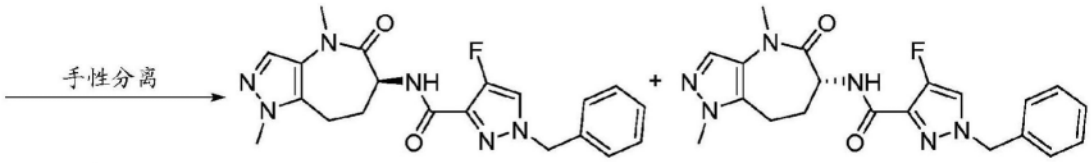
[2207] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05%TFA),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:10%B至40%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.11(s,1H),8.91-8.36(m,3H),7.53(d,J=5.3Hz,1H),7.33(m,

5H),4.94-4.82(m,1H),4.82-4.70(m,1H),4.51(dd,J=9.6,7.2Hz,1H),3.32(s,3H),1.59-1.20(m,4H)。LC-MS(方法0):m/z=405.0[M+H]$^+$,1.127min。

[2208] 实施例114A和114B:(S)-1-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺和(R)-1-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2209] 

步骤1



步骤2

[2210] 步骤1:1-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2211] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型苯基OBD柱19×150mm 5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6min,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,48.6%)。LC-MS(方法C):m/z=397.2[M+H]$^+$,1.512min。

[2212] 步骤2:(S)-1-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺(实施例114A)和(R)-1-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺(实施例114B)的制备。

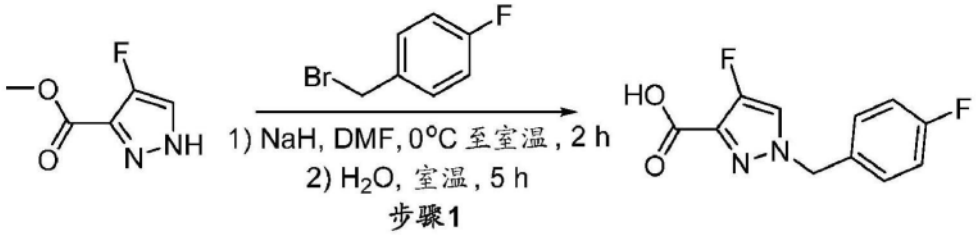
[2213] 1-苯甲基-N-(1,4-二甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺(50mg,0.13mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART纤维素-SB,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经18min;UV 254和220nm;Rt1:12.54min;Rt2:15.41min,获得标题化合物:

[2214] 实施例114A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=4.0Hz,1H),8.07(d,J=6.4Hz,1H),7.50(s,1H),7.41-7.27(m,5H),5.34(s,2H),4.43-4.37(m,1H),3.74(s,3H),3.24(s,3H),3.06-2.96(m,1H),2.91-2.84(m,1H),2.30-2.23(m,1H),2.10-1.99(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=397.1[M+H]$^+$,1.500min。

[2215] 实施例114B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=4.4Hz,1H),8.07(d,J=6.8Hz,1H),7.50(s,1H),7.41-7.26(m,5H),5.34(s,2H),4.43-4.37(m,1H),3.74(s,3H),3.24(s,3H),3.06-2.96(m,1H),2.91-2.83(m,1H),2.30-2.22(m,1H),2.10-

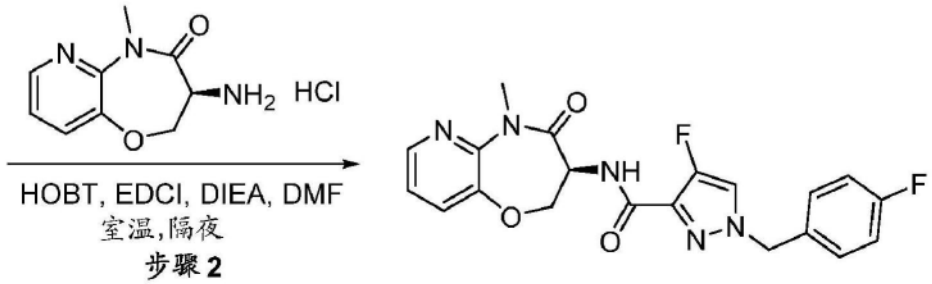
1.99(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝397.1[M+H]$^+$,1.514min。

[2216] 实施例115:(S)-4-氟-1-(4-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



步骤1

[2217]



步骤2

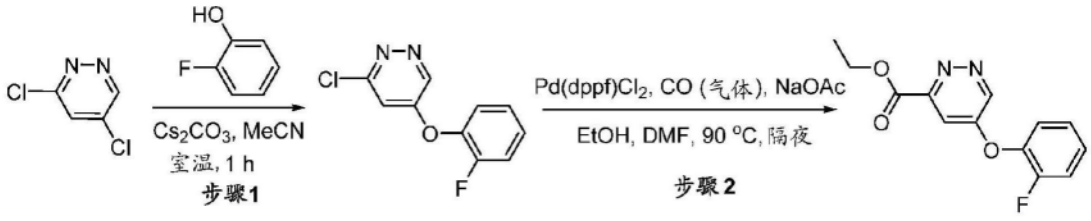
[2218] 步骤1:4-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[2219] 在0℃下将氢化钠(60％,152mg,3.8mmol)添加至4-氟-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(200mg,1.27mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物0.5小时,接着添加1-(溴甲基)-4-氟苯(264mg,1.40mmol)。在室温下再搅拌反应混合物1.5小时且通过添加水(20mL)淬灭。随后在室温下搅拌所得溶液5小时。用盐酸水溶液(1N,10mL)将溶液的pH值调节至7。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1％甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40％B至60％B,经9min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物(100mg,33.2％)。LC-MS(方法S):m/z＝239.2[M+H]$^+$,1.093min。

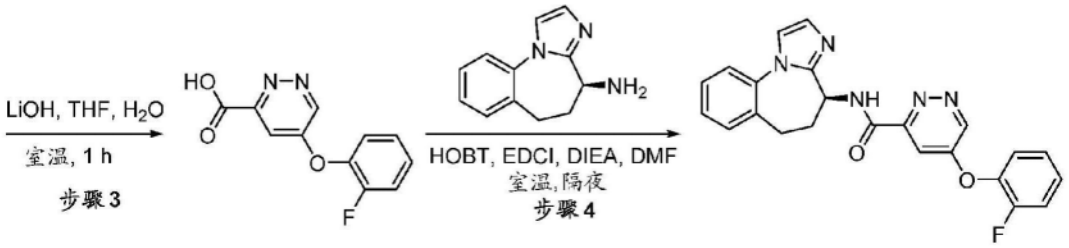
[2220] 步骤2:(S)-4-氟-1-(4-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2221] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25％B至55％B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.32min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37-8.35(m,1H),8.27(d,J＝8Hz,1H),8.14(d,J＝4.4Hz,1H),7.71-7.69(m,1H),7.36-7.32(m,3H),7.25-7.20(m,2H),5.33(s,2H),4.87-4.81(m,1H),4.70-4.65(m,1H),4.52-4.48(m,1H),3.35(s,3H)。LC-MS(方法X):m/z＝414.2[M+H]$^+$,2.606min。

[2222] 实施例116:(S)-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-基)-5-(2-氟苯氧基)哒嗪-3-甲酰胺



[2223]



[2224] 步骤1:3-氯-5-(2-氟苯氧基)哒嗪的制备

[2225] 将2-氟苯酚(2g,17.8mmol)逐滴添加至3,5-二氯哒嗪(3.17g,21.4mmol)和碳酸铯(8.7g,26.9mmol)于乙腈(40mL)中的搅拌混合物中。在室温下在氮气氛围下搅拌反应混合物1小时。通过过滤移除固体且在真空下浓缩滤液。通过柱色谱法(石油醚)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(2.8g,70%)。LC-MS(方法X):m/z=225.1[M+H]$^+$,0.919min。

[2226] 步骤2:5-(2-氟苯氧基)哒嗪-3-甲酸乙酯的制备

[2227] 将1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷(0.95g,1.16mmol)添加至3-氯-5-(2-氟苯氧基)哒嗪(2.6g,11.6mmol)和乙酸钠(1.9g,23.2mmol)于乙醇(125mL)和N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的混合物中。在90℃下在一氧化碳氛围(1MPa)下搅拌反应混合物隔夜。在冷却至室温后,在真空下浓缩反应混合物。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)来纯化所得残余物,获得呈无色油状的标题化合物(2.4g,79%)。LC-MS(方法X):m/z=263.1[M+H]$^+$,0.905min。

[2228] 步骤3:5-(2-氟苯氧基)哒嗪-3-甲酸的制备

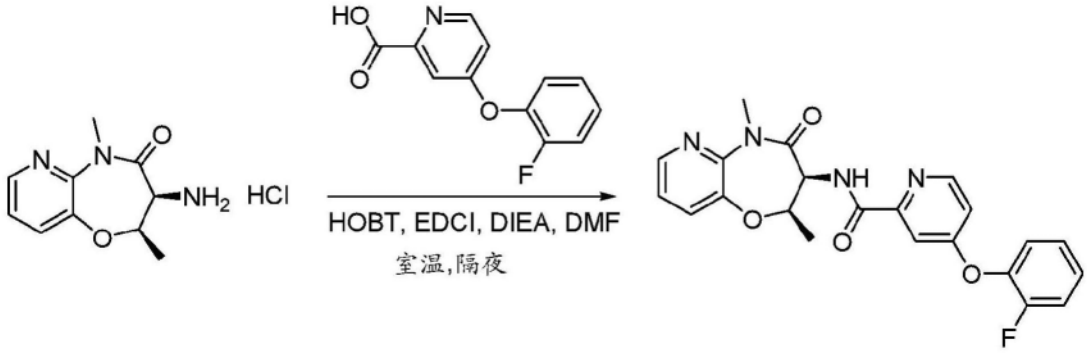
[2229] 将氢氧化锂(48mg,2mmol)添加至5-(2-氟苯氧基)哒嗪-3-甲酸乙酯(131mg,0.5mmol)于四氢呋喃(8mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时。在减压下移除四氢呋喃之后,残余物用水(20mL)稀释。用盐酸水溶液(2N,5mL)将所得溶液的pH调节至4。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(100mg粗制物)。LC-MS(方法R):m/z=235.2[M+H]$^+$,0.507min。

[2230] 步骤4:(S)-N-(5,6-二氢-4H-苯并[f]咪唑并[1,2-a]氮杂环庚三烯-4-基)-5-(2-氟苯氧基)哒嗪-3-甲酰胺的制备

[2231] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:45%B至50%B,经5min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.25(d,J=2.8Hz,1H),7.51-7.32(m,10H),7.08(d,J=1.2Hz,1H),5.11-5.06(m,1H),2.88-2.81(m,1H),2.80-2.71(m,1H),2.66-2.57(m,1H),2.51-2.42(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=416.1[M+H]$^+$,1.337min。

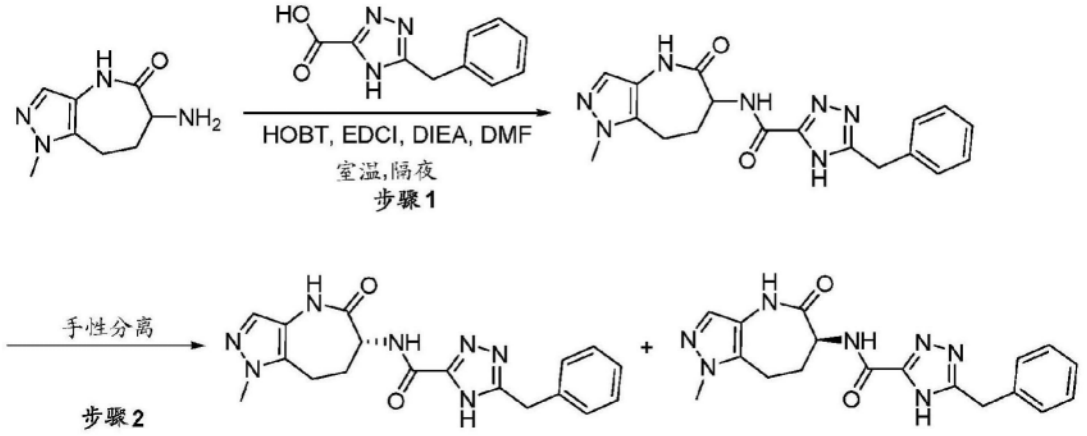
[2232] 实施例117:N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]

氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-(2-氟苯氧基)吡啶甲酰胺

[2233] 

[2234] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至85%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.35min,获得标题化合物。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J=6.8Hz,1H),8.64(d,J=5.6Hz,1H),8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.76(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.54-7.39(m,3H),7.38-7.33(m,3H),7.27-7.29(m,1H),5.02-4.95(m,1H),4.94-4.89(m,1H),3.41(s,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法Q):m/z=423.0[M+H]$^+$,2.885min。

[2235] 实施例118A和118B:(R)-5-苯甲基-N-(1-甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2236] 

[2237] 步骤1:5-苯甲基-N-(1-甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2238] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型苯基OBD柱19×150mm 5μm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:5%B至35%B,经10min;UV 254和220nm;Rt:9min,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,38.1%)。LC-MS(方法C):m/z=366.2[M+H]$^+$,1.174min。

[2239] 步骤2:(R)-5-苯甲基-N-(1-甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例118A)和(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例118B)

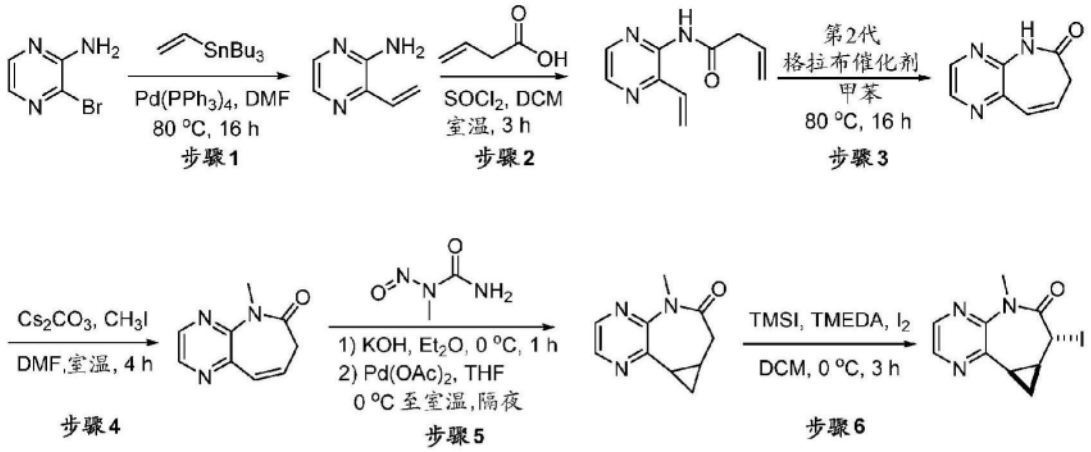
[2240] 5-苯甲基-N-(1-甲基-5-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢吡唑并[4,3-b]氮杂环庚三烯-

6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.14mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经12min;254/220nm;Rt1:8.84min;Rt2:10.81min,获得标题化合物:

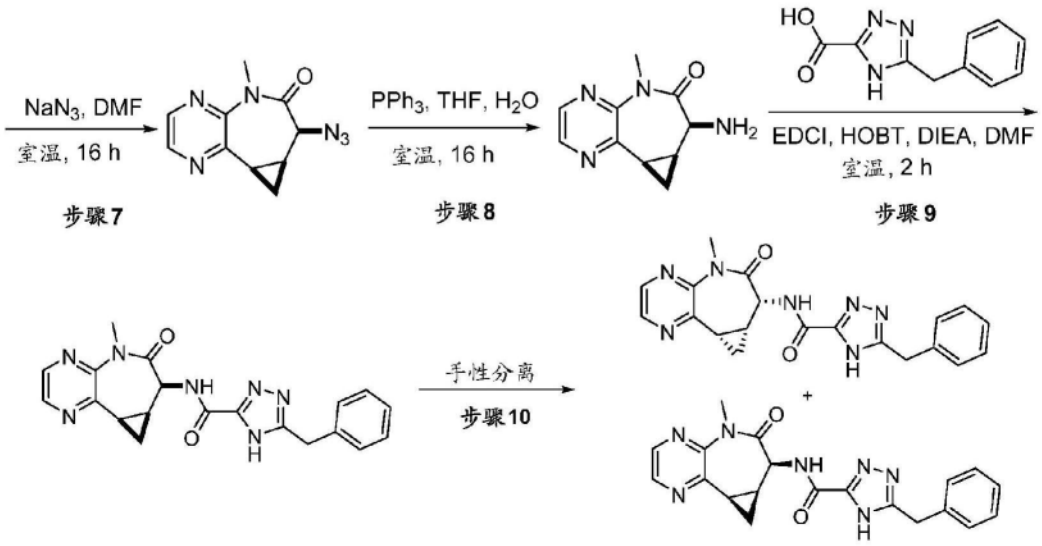
[2241] 实施例118A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.00(s,1H),8.53(d,J=5.6Hz,1H),7.41-7.29(m,5H),7.17(s,1H),4.41-4.37(m,1H),4.18(s,2H),3.76(s,3H),3.05-3.00(m,2H),2.34-2.30(m,1H),2.10-2.05(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=366.1[M+H]$^+$,1.180min。

[2242] 实施例118B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),8.46(d,J=6.0Hz,1H),7.35-7.10(m,5H),7.10(s,1H),4.35-4.30(m,1H),4.12(s,2H),3.69(s,3H),3.00-2.92(m,2H),2.27-2.23(m,1H),2.04-1.98(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=366.1[M+H]$^+$,1.177min。

[2243] 实施例119A和119B:5-苯甲基-N-((7R,7aR,8aS)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢-环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-苯甲基-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2244]



[2245] 步骤1:3-乙烯基吡嗪-2-胺的制备

[2246] 在氮气氛围下向3-溴吡嗪-2-胺(10g,57mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加三丁基(乙烯基)锡烷(20g,63mmol)和四(三苯基膦)钯(2.7g,2.3mmol)。在80℃下搅拌所得混合物16小时,通过添加水(200mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×200mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,3/97)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(6.0g,86%)。LC-MS(方法C):m/z=122.1[M+H]$^+$,0.658min。

[2247] 步骤2:N-(3-乙烯基吡嗪-2-基)丁-3-烯酰胺的制备

[2248] 将亚硫酰氯(9.3g,46.5mmol)逐滴添加至丁-3-烯酸(4.0g,46.5mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌1小时之后,将所得混合物添加至三乙胺(11.8g,116.6mmol)和3-乙烯基吡嗪-2-胺(4.7g,38.7mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时,通过添加水(50mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(5.7g,78%)。LC-MS(方法C):m/z=190.1[M+H]$^+$,0.881min。

[2249] 步骤3:(Z)-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮的制备

[2250] 将[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑烷-2-亚基]二氯(苯基亚甲基)钌三环己基膦(340mg,0.4mmol)添加至N-(3-乙烯基吡嗪-2-基)丁-3-烯酰胺(380mg,2mmol)于甲苯(50mL)中的溶液中。在80℃下搅拌所得溶液16小时且接着在真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,5/1)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(210mg,65%)。LC-MS(方法C):m/z=162.1[M+H]$^+$,0.762min。

[2251] 步骤4:(Z)-5-甲基-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮的制备

[2252] 将碘甲烷(180mg,1.3mmol)逐滴添加至(Z)-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮(210mg,1.3mmol)和碳酸铯(1.3g,3.9mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物4小时,用水(60mL)稀释且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,4/1)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(200mg,88%)。LC-MS(方法E):m/z=176.1[M+H]$^+$,0.776min。

[2253] 步骤5:5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮的制备

[2254] 在0℃下在氮气氛围下向氢氧化钾(4g,71.4mmol)于水(6mL)中的溶液中逐滴添加1-甲基-1-亚硝基脲(2.1g,20mmol)于乙醚(30mL)中的溶液。在0℃下搅拌所得混合物1小时且接着分离有机相,得到重氮甲烷溶液(30mL)。向(Z)-5-甲基-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮(200mg,1.1mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液中逐滴添加所述重氮甲烷溶液(30mL),接着在0℃下逐滴添加二乙酸钯(25mg,0.11mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物。在室温下搅拌反应混合物隔夜。通过过滤移除固体且在真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(110mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=190.1[M+H]$^+$,0.825min。

[2255] 步骤6:反-7-碘-5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮的制备

[2256] 向5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮

(110mg,0.6mmol)于二氯甲烷(20mL)中的混合物中添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺(210mg,1.8mmol),接着在0℃下添加三甲基碘硅烷(360mg,1.8mmol)。在0℃下搅拌2小时之后,添加碘(230mg,0.9mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时,用硫代硫酸钠水溶液(5%,40mL)淬灭且用二氯甲烷(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(132mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=316.1[M+H]$^+$,0.840min。

[2257] 步骤7:顺-7-叠氮基-5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮的制备

[2258] 将叠氮化钠(39mg,0.6mmol)添加至反-7-碘-5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮(132mg,0.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物16小时,通过添加水(30mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(60mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=231.1[M+H]$^+$,1.036min。

[2259] 步骤8:顺-7-氨基-5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮的制备

[2260] 将三苯基膦(102mg,0.39mmol)添加至顺-7-叠氮基-5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮(60mg,0.26mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(1mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物16小时,用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/19)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(40mg,75%)。LC-MS(方法E):m/z=205.1[M+H]$^+$,0.406min。

[2261] 步骤9:5-苯甲基-N-顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2262] 将N,N-二异丙基乙胺(93mg,0.72mmol)添加至5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(51mg,0.24mmol)、顺-7-氨基-5-甲基-7,7a,8,8a-四氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(5H)-酮(40mg,0.20mmol)、N-(3-二甲氨基-丙基))-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(46mg,0.24mmol)和1-羟基苯并三唑(32mg,0.24mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm,获得呈白色固体状的标题化合物(20mg,26%)。LC-MS(方法D):m/z=390.2[M+H]$^+$,1.386min。

[2263] 步骤10:5-苯甲基-N-((7R,7aR,8aS)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例119A)和5-苯甲基-N-((7S 7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(实施例119B)的制备

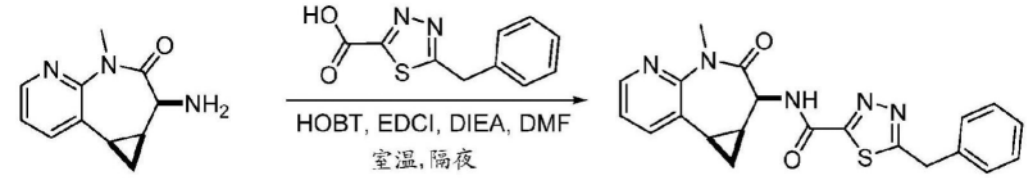
[2264] 5-苯甲基-N-顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(20mg,0.05mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流

速:16mL/min;梯度:55%B至55%B,经27min;220/254nm;Rt1:13.94min;Rt2:21.44min,获得标题化合物:

[2265] 实施例119A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.44-8.40(m,2H),7.36-7.21(m,5H),4.81(s,1H),4.18(s,2H),3.42(s,3H),2.66-2.58(m,1H),2.29-2.18(m,1H),1.57-1.48(m,1H),1.36-1.25(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=390.1[M+H]$^+$,1.389min。

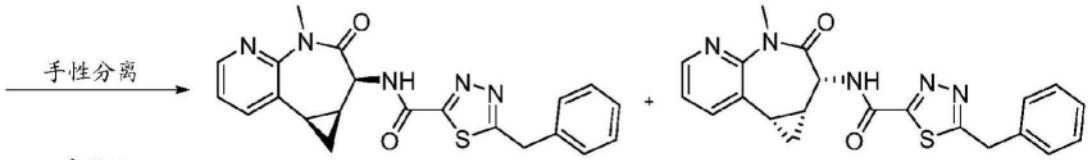
[2266] 实施例119B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.46-8.38(m,2H),7.39-7.21(m,5H),4.81(s,1H),4.18(s,2H),3.42(s,3H),2.66-2.58(m,1H),2.30-2.22(m,1H),1.57-1.50(m,1H),1.35-1.26(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=390.2[M+H]$^+$,1.384min。

[2267] 实施例120A和120B:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙-[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺



步骤1

[2268]



步骤2

[2269] 步骤1:5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺的制备

[2270] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.32min,获得呈白色固体状的标题化合物(20mg,32.9%)。LC-MS(方法I):m/z=406.2[M+H]$^+$,1.001min。

[2271] 步骤2:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺(实施例120A)和5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙-[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺(实施例120B)的制备

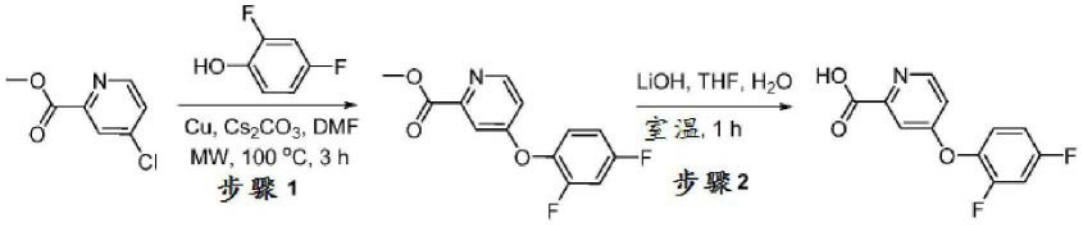
[2272] 5-苯甲基-N-(顺-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙-[d]-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺的外消旋体(20mg,0.049mmol)通过制备型手性分离以下列条件分离:柱:Lux Cellulose-4,0.46×5cm,3μm;移动相A:己烷;移动相B:EtOH;流速:1.0mL/min;梯度:50%B至50%B,经8min;UV 254和220nm;Rt1:4.09min;Rt2:6.43min,获得标题化合物:

[2273] 实施例120A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.38(dd,J=4.8,2.0Hz,1H),7.94(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.41-7.26(m,6H),4.64(s,1H),4.53(s,2H),3.41

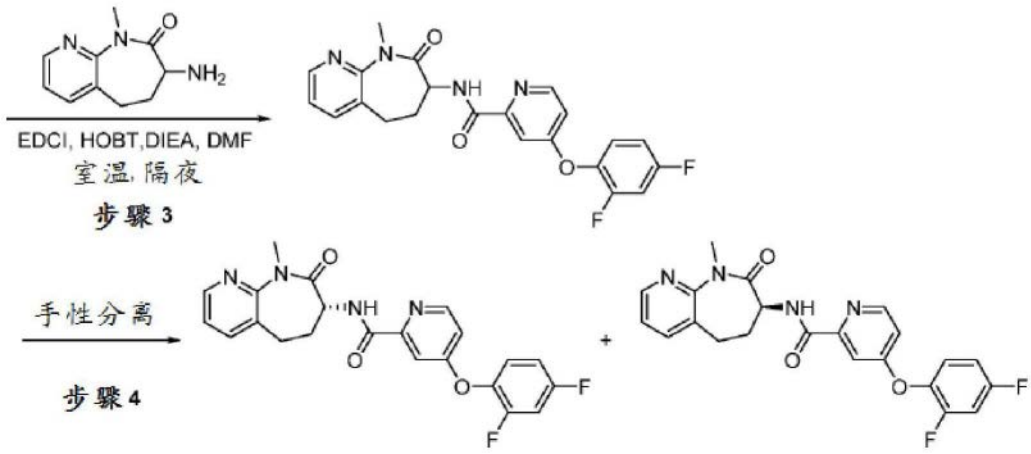
(s,3H),2.33-2.25(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.34-1.28(m,1H),1.21-1.12(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝406.1[M+H]$^+$,1.703min。

[2274] 实施例120B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.36(dd,J＝4.8,2.0Hz,1H),7.91(dd,J＝7.6,2.0Hz,1H),7.38-7.24(m,6H),4.62(s,1H),4.50(s,2H),3.38(s,3H),2.29-2.24(m,1H),2.12-2.06(m,1H),1.32-1.26(m,1H),1.22-1.14(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z＝406.1[M+H]$^+$,2.915min。

[2275] 实施例121A和121B:(R)-4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)吡啶甲酰胺和(S)-4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)吡啶甲酰胺



[2276]



[2277] 步骤1:4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶甲酸甲酯的制备

[2278] 向密封管中添加4-氯吡啶甲酸甲酯(1g,5.85mmol)、2,4-二氟苯酚(1.14g,8.77mmol)、碳酸铯(5.7g,17.5mmol)、铜粉(0.38g,5.94mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)。通过微波照射在100℃下加热所得混合物且搅拌3小时,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(0.5g粗制物)。LC-MS(方法I):m/z＝265.9[M+H]$^+$,0.926min。

[2279] 步骤2:4-(2,4-二氟苯氧基)吡啶甲酸的制备

[2280] 将氢氧化锂(260mg,10.8mmol)添加至4-苯氧基吡啶甲酸甲酯(500mg,1.89mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(5mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得溶液隔夜。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,10mL)将水溶液的pH调节至6。用乙酸乙酯(3×30mL)萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液以获得呈白色固体状的标题化合物(200mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法X):m/z＝252.2[M+H]$^+$,0.639min。

[2281] 步骤3:4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-

b]氮杂环庚三烯-7-基)吡啶甲酰胺的制备

[2282] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19×150mm5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40%B至70%B,经7min;254和220nm;Rt:5.590min,获得呈白色固体状的标题化合物(80mg,40.1%)。LC-MS(方法R):m/z=425.3[M+H]$^+$,1.442min。

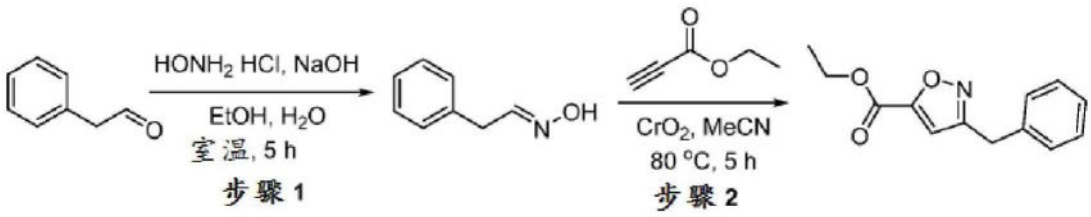
[2283] 步骤4:(R)-4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)吡啶甲酰胺(实施例121A)和(S)-4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)吡啶甲酰胺(实施例121B)的制备

[2284] 4-(2,4-二氟苯氧基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)吡啶甲酰胺的外消旋体(80mg,0.19mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak ID-2,2×25cm,5μm;移动相A:已烷,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:55%B至55%B,经23min;UV 220和254nm;Rt1:14.83min;Rt2:18.87min,获得标题化合物:

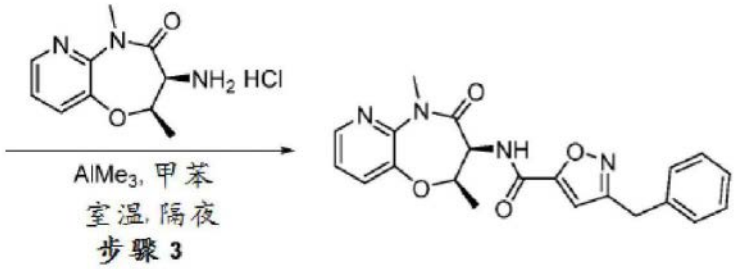
[2285] 实施例121A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=8.0Hz,1H),8.60(d,J=5.6Hz,1H),8.44-8.43(m,1H),7.84-7.81(m,1H),7.65-7.48(m,2H),7.36-7.22(m,4H),4.36-4.29(m,1H),3.36(s,3H),2.81-2.70(m,2H),2.50-2.44(m,1H),2.35-2.21(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=425.25[M+H]$^+$,1.432min。

[2286] 实施例121B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=7.6Hz,1H),8.60(d,J=5.6Hz,1H),8.44-8.43(m,1H),7.84-7.81(m,1H),7.61-7.50(m,2H),7.34-7.24(m,4H),4.34-4.31(m,1H),3.36(s,3H),2.77-2.73(m,2H),2.51-2.50(m,1H),2.31-2.21(m,1H)。LC-MS(方法X):m/z=425.25[M+H]$^+$,1.437min。

[2287] 实施例122:3-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-5-甲酰胺



[2288]



[2289] 步骤1:(E)-2-苯乙醛肟的制备

[2290] 将氢氧化钠(1.2g,30.0mmol)添加至2-苯乙醛(1.2g,10.0mmol)和羟胺盐酸盐(1.4g,20.3mmol)于乙醇(40mL)和水(20mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物5小时,用水(50mL)稀释且用二氯甲烷(3×80mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸

钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/20)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(400mg,29.6%)。LC-MS(方法E):m/z=136.0[M+H]$^+$,0.371min。

[2291] 步骤2:3-苯甲基异噁唑-5-甲酸乙酯的制备

[2292] 将丙炔酸乙酯(2.7g,27.5mmol)添加至(E)-2-苯乙醛肟(400mg,2.9mmol)和氧化铬(2.5g,29.7mmol)于乙腈(50mL)中的混合物中。在80℃下搅拌反应混合物5小时。通过过滤移除固体且在真空下蒸发滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/2)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(200mg,40%)。LC-MS(方法C):m/z=232.0[M+H]$^+$,1.200min。

[2293] 步骤3:3-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-5-甲酰胺的制备

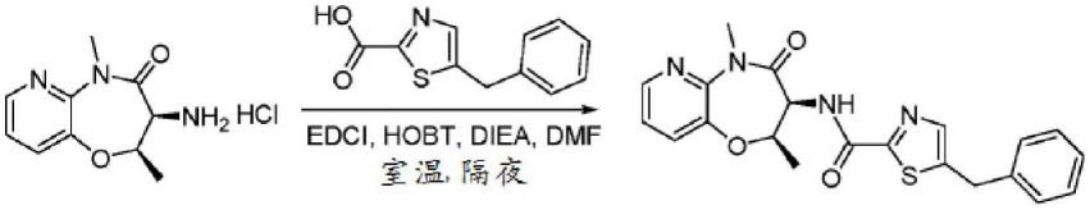
[2294] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,19×250mm5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至55%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J=7.6Hz,1H),8.34-8.33(m,1H),7.71-7.69(m,1H),7.36-7.24(m,6H),7.18(s,1H),5.03-4.99(m,1H),4.84-4.78(m,1H),4.06(s,2H),3.40(s,3H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=393.1[M+H]$^+$,1.787min。

[2295] 实施例123:(S)-5-苯甲基-N-(4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺

[2296]

[2297] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至40%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.56(s,1H),8.92(d,J=7.9Hz,1H),8.15(dd,J=4.7,1.5Hz,1H),7.88(s,1H),7.56(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.41-7.12(m,6H),4.88-4.74(m,1H),4.62-4.41(m,2H),4.28(s,2H)。LC-MS(方法O):m/z=381.0[M+H]$^+$,1.290min。

[2298] 实施例124:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺

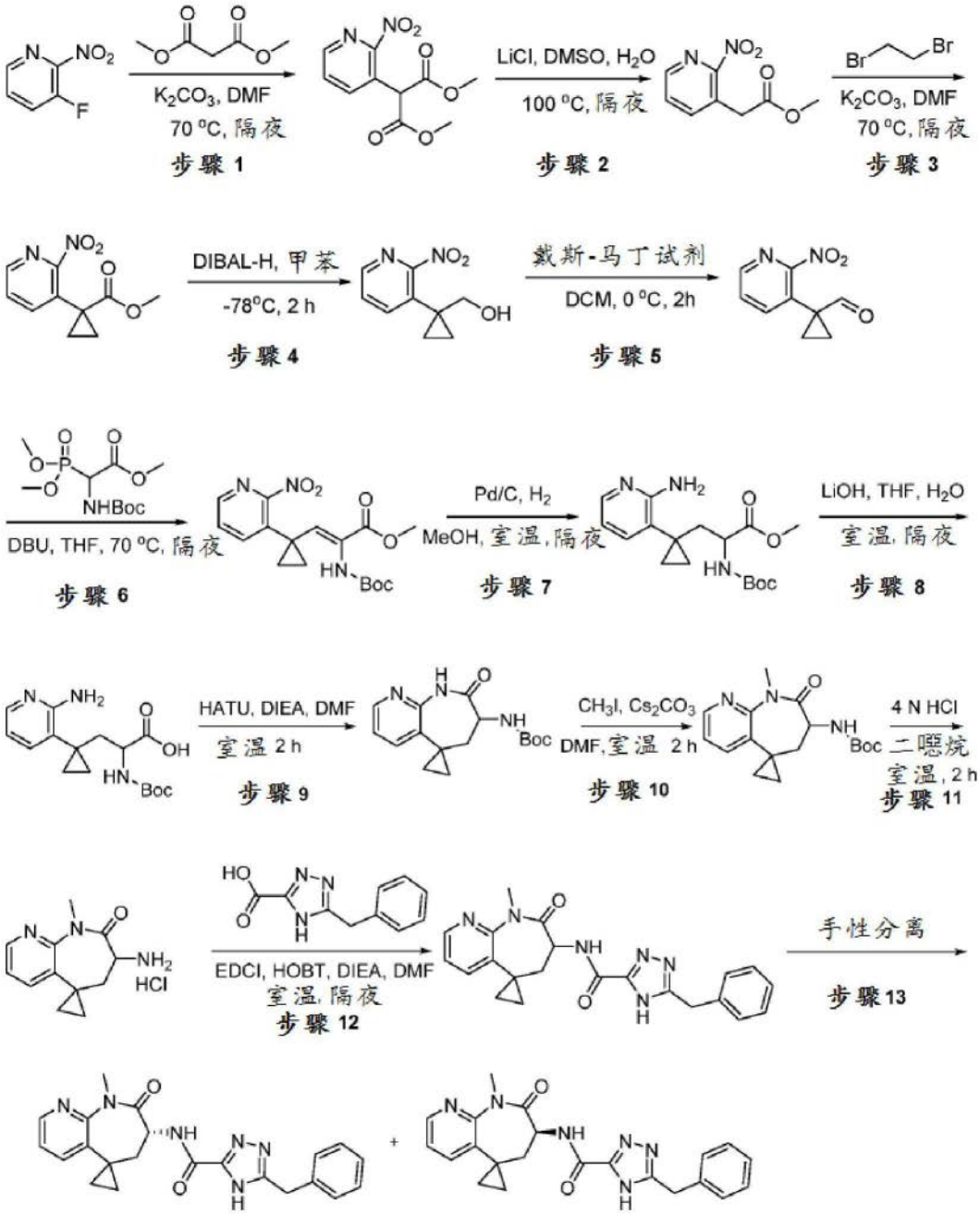
[2299] 

[2300] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,19×150mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40%B至60%B,经7min;UV 254和220nm,获得呈白色半固体状的标题化合物(18.8mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.36-8.30(m,1H),7.76-7.65(m,2H),7.37-

7.22(m,6H),5.04-4.96(m,2H),4.26(s,2H),3.50(s,3H),1.42(d,J＝6.0Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝409.2[M+H]$^+$,1.638min。

[2301] 实施例125A和125B:(R)-5-苯甲基-N-(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(125A)和(S)-5-苯甲基-N-(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(125B)

[2302]



[2303] 步骤1:2-(2-硝基吡啶-3-基)丙二酸二甲酯的制备

[2304] 在室温下将丙二酸二甲酯(14g,105.6mmol)逐滴添加至3-氟-2-硝基吡啶(10g,70.4mmol)和碳酸钾(19.5g,140.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的搅拌混合物中。在70℃下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油

醚,1/4)纯化残余物,获得呈棕色油状的标题化合物(18g,89.8%)。LC-MS(方法R):m/z=255.1[M+H]$^+$,0.762min。

[2305] 步骤2:2-(2-硝基吡啶-3-基)乙酸甲酯的制备

[2306] 将氯化锂(8g,189mmol)于水(10mL)中的溶液添加至2-(2-硝基吡啶-3-基)丙二酸二甲酯(16g,63mmol)于二甲亚砜(50mL)中的混合物中。在100℃下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈棕色油状的标题化合物(12g粗制物)。LC-MS(方法R):m/z=197.1[M+H]$^+$,0.673min。

[2307] 步骤3:1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙烷甲酸甲酯的制备

[2308] 在室温下将1,2-二溴乙烷(17g,91.8mmol)逐滴添加至3-氟-2-硝基吡啶(12g,61.2mmol)和碳酸钾(25.3g,183.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的搅拌混合物中。在70℃下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈红色油状物的标题化合物(5g,36.8%)。LC-MS(方法R):m/z=223.1[M+H]$^+$,0.802min。

[2309] 步骤4:(1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙基)甲醇的制备

[2310] 在-78℃下将二异丁基氢化铝于甲苯中的溶液(1M,45mL,45mmol)逐滴添加至1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙烷甲酸甲酯(5g,22.5mmol)于甲苯(50mL)中的搅拌溶液中。在-78℃下搅拌反应混合物2小时,通过添加水(2mL)来淬灭且在真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(3g,68.6%)。LC-MS(方法C):m/z=195.1[M+H]$^+$,0.975min。

[2311] 步骤5:1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙烷甲醛的制备

[2312] 将戴斯-马丁高碘烷(13g,30.9mmol)添加至(1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙基)甲醇(3g,15.5mmol)于二氯甲烷(100mL)中的搅拌溶液中。在0℃下搅拌反应混合物2小时,通过添加水(50mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(2.5g,84.2%)。LC-MS(方法C):m/z=193.0[M+H]$^+$,1.002min。

[2313] 步骤6:(Z)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙基)丙烯酸甲酯的制备

[2314] 将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(4g,26mmol)添加至2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(7.7g,26mmol)于四氢呋喃(50mL)中的搅拌溶液中。在70℃下搅拌反应混合物1小时,接着添加1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙烷甲醛(2.5g,13mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液。接着在70℃下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(50mL)来淬灭且用二氯甲烷(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(3g,63.5%)。LC-MS(方法E):m/z=364.0[M+H]$^+$,0.860min。

[2315] 步骤7:3-(1-(2-氨基吡啶-3-基)环丙基)-2-(叔丁氧基羰基-氨基)丙酸甲酯的制备

[2316] 将含(Z)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(1-(2-硝基吡啶-3-基)环丙基)丙烯酸甲酯

(3g,8.26mmol)的甲醇(50mL)在钯/碳(10％,0.3g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在氢气氛围下在室温下搅拌反应混合物隔夜。通过过滤移除固体且在高真空下浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(2.5g粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝336.1[M+H]$^+$,0.926min。

[2317] 步骤8:3-(1-(2-氨基吡啶-3-基)环丙基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸的制备

[2318] 将氢氧化锂(358mg,14.9mmol)添加至3-(1-(2-氨基吡啶-3-基)环丙基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸甲酯(2.5g,7.46mmol)于四氢呋喃(15mL)和水(5mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜且在真空下浓缩。残余物用水(20mL)稀释且用盐酸水溶液(1N,10mL)调节至pH＝7且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(1g粗制物)。LC-MS(方法R):m/z＝322.1[M+H]$^+$,0.580min。

[2319] 步骤9:(8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2320] 将N,N-二异丙基乙胺(1.2g,9.34mmol)添加至3-(1-(2-氨基吡啶-3-基)环丙基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(1g,3.11mmol)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(1.59g,3.73mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时,通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)来纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(500mg,53％)。LC-MS(方法R):m/z＝304.0[M+H]$^+$,0.842min。

[2321] 步骤10:(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2322] 在0℃下将碘甲烷(52mg,0.36mmol)逐滴添加至(8'-氧代-6',7'8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.36mmol)和碳酸铯(119mg,0.36mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(110mg,95.6％)。LC-MS(方法C):m/z＝218.1[M+H-100]$^+$,1.613min。

[2323] 步骤11:7'-氨基-9'-甲基-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-8'(9'H)-酮盐酸盐的制备

[2324] 将氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4M,10mL,40mmol)添加至(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.34mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物2小时且在高真空下浓缩以获得呈白色固体状的标题化合物(80mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z＝218.1[M+H]$^+$,0.777min。

[2325] 步骤12:5-苯甲基-N-(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2326] 将N,N-二异丙基乙胺(107mg,0.828mmol)添加至5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲

酸(62mg,0.304mmol)、7'-氨基-9'-甲基-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-8'(9'H)-酮盐酸盐(60mg,0.276mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基))-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(69mg,0.359mmol)和1-羟基苯并三唑(49mg,0.359mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X Bridge制备型C18 OBD柱19×150mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。LC-MS(方法D):m/z=403.1[M+H]$^+$,1.460min。

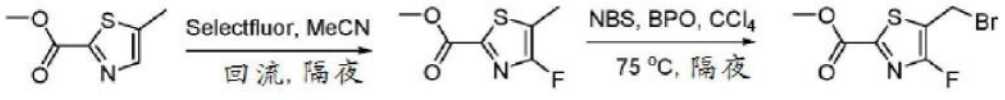
[2327] 步骤13:(R)-5-苯甲基-N-(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(S)-5-苯甲基-N-(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[2328] 5-苯甲基-N-(9'-甲基-8'-氧代-6',7',8',9'-四氢螺[环丙烷-1,5'-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯]-7'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(60mg,0.149mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak ID-2,2×25cm,5μm;移动相A:己烷/DCM(4.5:1),移动相B:EtOH;流速:17mL/min;梯度:50%B至50%B,经22min;UV254和220nm;RT 1:11.72min;RT 2:18.02min,获得标题化合物:

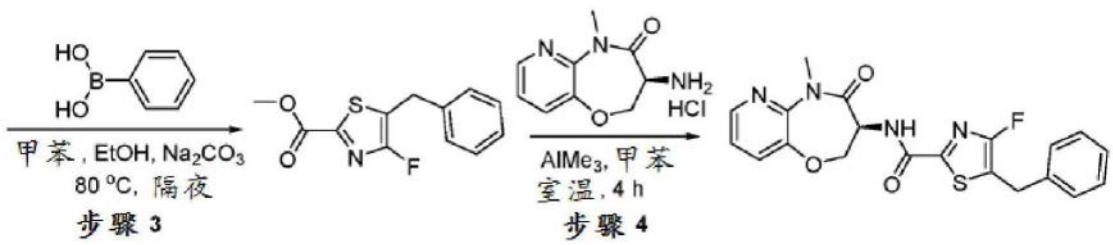
[2329] 实施例125A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.27(s,1H),8.41(dd,J=4.8,1.8Hz,2H),7.75(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.34-7.18(m,6H),4.42-4.33(m,1H),4.09(s,2H),3.31(s,3H),2.73-2.63(m,1H),1.73-1.62(m,1H),1.09-1.05(m,1H),0.70(d,J=5.4Hz,2H),0.36(d,J=10.0Hz,1H)。LC-MS(方法D):m/z=403.1[M+H]$^+$,1.661min。

[2330] 实施例125B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.27(s,1H),8.41(dd,J=4.8,1.8Hz,2H),7.75(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.35-7.18(m,6H),4.40-4.33(m,1H),4.09(s,2H),3.30(s,3H),2.69(t,J=10.6Hz,1H),1.68(t,J=12.3Hz,1H),1.07(d,J=10.0Hz,1H),0.70(d,J=5.5Hz,2H),0.36(d,J=9.9Hz,1H)。LC-MS(方法D):m/z=403.1[M+H]$^+$,1.673min。

[2331] 实施例126:(S)-5-苯甲基-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺



[2332]



[2333] 步骤1:4-氟-5-甲基噻唑-2-甲酸乙酯的制备

[2334] 在氮气氛围下将1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸酯)

(7.0g,19.8mmol)添加至4-氟-5-甲基噻唑-2-甲酸甲酯(1.6g,10.2mmol)于乙腈(50mL)中的混合物中。将反应混合物加热至回流且搅拌隔夜,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(600mg,33.7%)。LC-MS(方法C):m/z=176.1$[M+H]^+$,1.240min。

[2335] 步骤2:5-(溴甲基)-4-氟噻唑-2-甲酸甲酯的制备

[2336] 将过氧化苯甲酰(10mg,0.04mmol)添加至N-溴代丁二酰亚胺(650mg,3.6mmol)和4-氟-5-甲基噻唑-2-甲酸甲酯(600mg,3.4mmol)于四氯化碳(20mL)中的混合物中。反应混合物在75℃下搅拌隔夜。通过过滤移除固体。用水(20mL)稀释滤液且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用饱和碳酸氢钠(20mL)和盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/2)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(600mg,68.9%)。LC-MS(方法F):m/z=254$[M+H]^+$,1.490min。

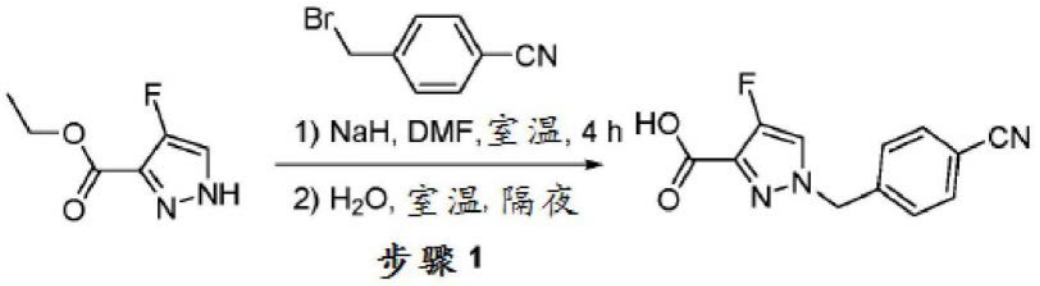
[2337] 步骤3:5-苯甲基-4-氟噻唑-2-甲酸甲酯的制备

[2338] 在氮气氛围下将四(三苯基膦)钯(147mg,0.13mmol)添加至5-(溴甲基)-4-氟噻唑-2-甲酸甲酯(582mg,2.3mmol)、苯基硼酸(402mg,3.3mmol)和碳酸钠(1g,9.4mmol)于甲苯(20mL)和乙醇(10mL)中的混合物中。在80℃下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/2)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(400mg,66.6%)。LC-MS(方法C):m/z=252.2$[M+H]^+$,1.971min。

[2339] 步骤4:(S)-5-苯甲基-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺

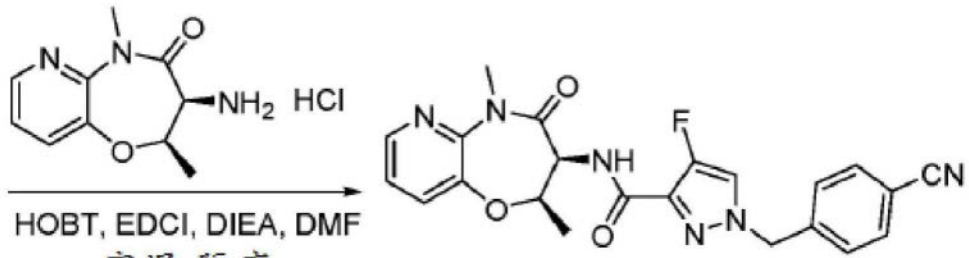
[2340] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,19×150mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;40%ACN至70%B,经7min;UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,J=7.6Hz,1H),8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.70(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.39-7.21(m,6H),4.88-4.71(m,2H),4.51(t,J=5.6Hz,1H),4.17(s,2H),3.34(s,3H)。LC-MS(方法V):m/z=413.00$[M+H]^+$,2.480min。

[2341] 实施例127:1-(4-氰基苯甲基)-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺



步骤 1

[2342]



步骤 2

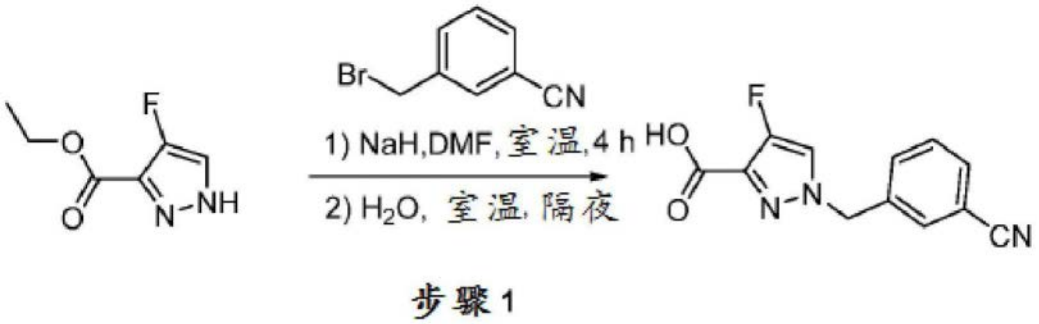
[2343] 步骤1:1-(4-氰基苯甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[2344] 将氢化钠(60%,144mg,6mmol)添加至4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(474mg,3mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物2小时,接着添加4-(溴甲基)苯甲腈(585mg,3mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。在添加水(20mL)之后,在室温下搅拌反应混合物隔夜,用盐酸水溶液(1N,10mL)将pH调节至6且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得呈白色固体状的标题化合物(250mg,34%)。LC-MS(方法C):m/z=246.1[M+H]$^+$,0.969min。

[2345] 步骤2:1-(4-氰基苯甲基)-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

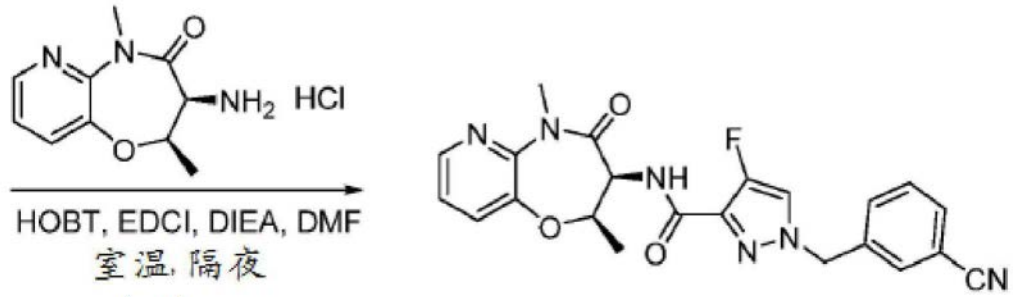
[2346] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至48%B,经12min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.20(d,J=4.4Hz,1H),7.88-7.85(m,2H),7.75(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.61(d,J=6.4Hz,1H),7.44-7.41(m,2H),7.36(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),5.50(s,2H),4.99-4.88(m,2H),3.39(s,3H),1.31(d,J=6.4Hz,3H)。LC-MS(方法X):m/z=435.2[M+H]$^+$,1.355min。

[2347] 实施例128:1-(3-氰基苯甲基)-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺



步骤1

[2348]



步骤2

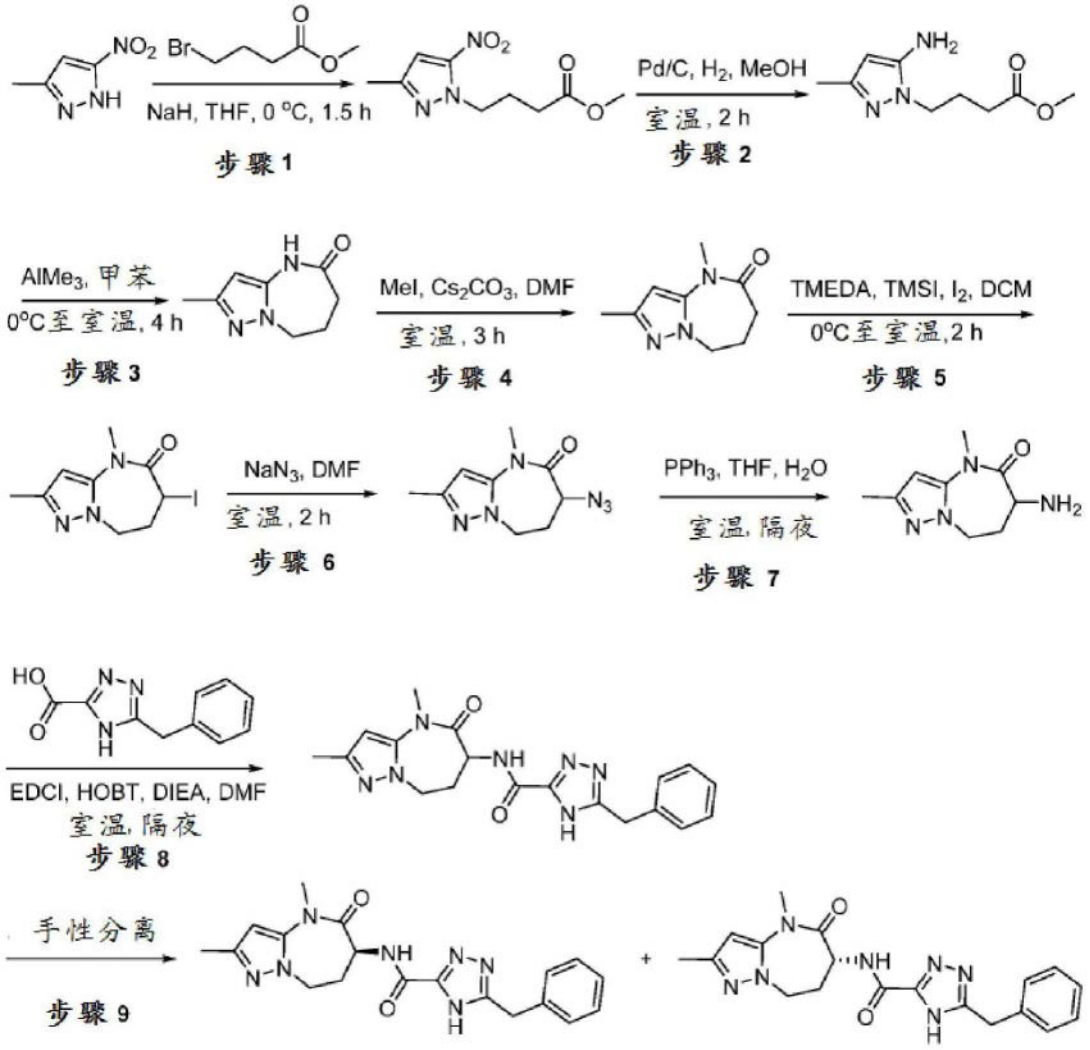
[2349] 步骤1:1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[2350] 在0℃下将氢化钠(60%,144mg,6mmol)添加至4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(474mg,3mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物2小时,接着添加4-(溴甲基)甲苯腈(585mg,3mmol)。在室温下再搅拌反应混合物2小时。在添加水(20mL)之后,将所得混合物在室温下搅拌隔夜。用盐酸水溶液(1N,10mL)将溶液的pH值调节至6。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm,5μm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至50%B,经7min;UV254和220nm;Rt:6min,获得呈白色固体状的标题化合物(230mg,31%)。LC-MS(方法C):m/z=246.1[M+H]$^+$,1.236min。

[2351] 步骤2:1-(3-氰基苯甲基)-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2352] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至48%B,经12min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.19(d,J=4.4Hz,1H),7.86-7.79(m,2H),7.75(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.62-7.60(m,3H),7.36(dd,J=8.0,4.4Hz,1H),5.45(s,2H),4.99-4.88(m,2H),3.40(s,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=435.1[M+H]$^+$,1.659min。

[2353] 实施例129A和129B:(S)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2354] 

[2355] 步骤1:4-(3-甲基-5-硝基-1H-吡唑-1-基)丁酸甲酯的制备

[2356] 在0℃下将氢化钠(60％,2.5g,63mmol)添加至3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(8g,63mmol)于四氢呋喃(80mL)中的混合物中。在0℃下搅拌所得混合物0.5小时,接着添加4-溴丁酸甲酯(11.2g,63mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时,通过添加水(40mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)来纯化残余物,获得呈无色油状的标题化合物(2.2g,15％)。LC-MS(方法C):m/z＝228.1[M+H]$^+$,1.180min。

[2357] 步骤2:4-(5-氨基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丁酸甲酯的制备

[2358] 将4-(3-甲基-5-硝基-1H-吡唑-1-基)丁酸甲酯(2.2g,9.7mmol)于甲醇(50mL)中的混合物在钯/碳(10％,0.2g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌2小时之后,经由硅藻土过滤反应混合物。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.8g,94％)。LC-MS(方法C):m/z＝198.1[M+H]$^+$,0.733min。

[2359] 步骤3:2-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2360] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.0g,66％)。LC-MS(方法C):m/z＝166.1[M+H]$^+$,0.755min。

[2361] 步骤4:2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2362] 将碘甲烷(0.74g,5.4mmol)逐滴添加至2-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(0.90g,5.4mmol)和碳酸铯(5.28g,16.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物3小时,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/20)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(0.72g,74%)。LC-MS(方法C):m/z=180.1[M+H]$^+$,0.865min。

[2363] 步骤5:6-碘-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2364] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(1.2g,12.0mmol)添加至2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(720mg,4.0mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌混合物中,接着经20min逐滴添加三甲基碘硅烷(2.4g,12.0mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时。在添加碘(2.0g,8.0mmol)之后,在0℃下再搅拌反应混合物1小时。接着通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,20mL)淬灭混合物,再搅拌15分钟且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(二氯甲烷)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(500mg,41%)。LC-MS(方法C):m/z=306.0[M+H]$^+$,1.033min。

[2365] 步骤6:6-叠氮基-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2366] 将叠氮化钠(137mg,2.10mmol)添加至6-碘-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(500mg,1.64mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物2小时,通过添加水(40mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(280mg粗制物)。LC-MS(方法S):m/z=221.3[M+H]$^+$,0.763min。

[2367] 步骤7:6-氨基-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2368] 将三苯基膦(734mg,2.80mmol)添加至6-叠氮基-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮于四氢呋喃(10mL)和水(2mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(200mg,62%)。LC-MS(方法I):m/z=195.0[M+H]$^+$,0.263min。

[2369] 步骤8:5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2370] 将N,N-二异丙基乙胺(140mg,1.13mmol)添加至5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(73mg,0.36mmol)、6-氨基-2,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(70mg,0.36mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(77mg,0.39mmol)和1-羟基苯并三唑(65mg,0.39mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中。

在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(10mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:15%B至45%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6min,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,36%)。LC-MS(方法Y):m/z=380.2[M+H]$^+$,0.750min。

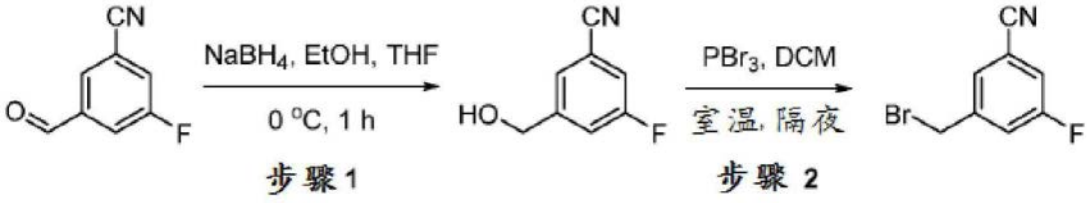
[2371] 步骤9:(S)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(129A)和(R)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(129B)的制备

[2372] 5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经22min;UV 254和220nm;Rt 1:10.04min;Rt 2:18.12min,获得标题化合物:

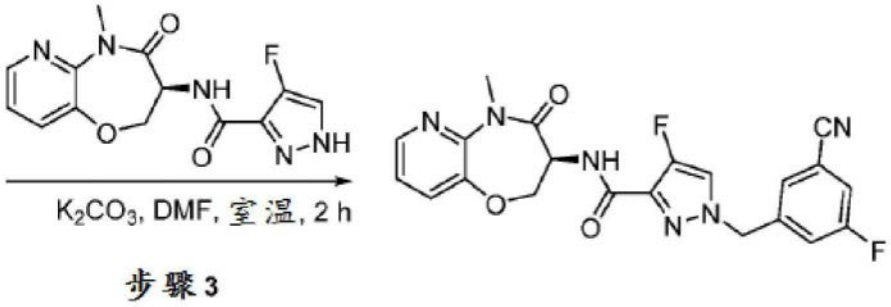
[2373] 实施例129A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.31(s,1H),8.55(s,1H),7.40-7.18(m,5H),6.13(s,1H),4.41-4.20(m,2H),4.20-4.02(m,3H),3.23(s,3H),2.65-2.26(m,2H),2.18(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=380.2[M+H]$^+$,1.298min。

[2374] 实施例129B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.30(s,1H),8.46(s,1H),7.38-7.20(m,5H),6.13(s,1H),4.41-4.20(m,2H),4.20-4.02(m,3H),3.23(s,3H),2.61-2.37(m,2H),2.17(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=380.2[M+H]$^+$,1.300min。

[2375] 实施例130:(S)-1-(3-氰基-5-氟苯甲基)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[2376]



[2377] 步骤1:3-氟-5-(羟基甲基)苯甲腈的制备

[2378] 在0℃下在氮气氛围下将硼氢化钠(1.0g,6.71mmol)添加至3-氟-5-甲酰基苯甲腈(306mg,8.05mmol)于乙醇(10mL)和四氢呋喃(10mL)中的搅拌混合物中。在0℃下搅拌1小时之后,在真空下浓缩反应混合物,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合

物(980mg粗制物)。LC-MS(方法T):m/z＝152.3[M+H]$^+$,0.671min。

[2379] 步骤2:3-(溴甲基)-5-氟苯甲腈的制备

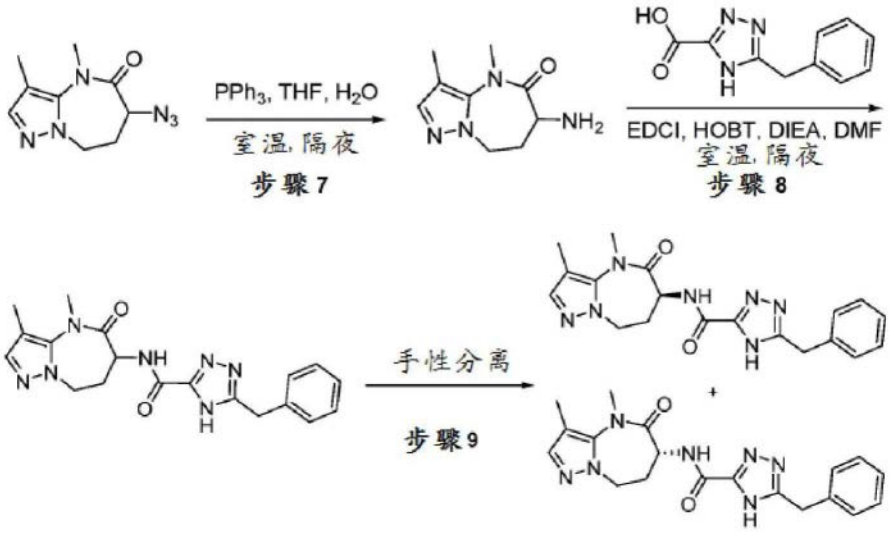
[2380] 将三溴膦(2.9g,10.7mmol)添加至3-氟-5-(羟基甲基)苯甲腈(0.8g,5.30mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌隔夜之后,在真空下浓缩反应混合物以获得呈黄色固体状的标题化合物(0.8g粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[2381] 步骤3:(S)-1-(3-氰基-5-氟苯甲基)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2382] 将碳酸钾(55mg,0.40mmol)添加至(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(40mg,0.13mmol)和3-(溴甲基)-5-氟苯甲腈(34mg,0.16mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌2小时之后,用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:35%B至65%B,经5min;UV 254和220nm;Rt:3.75min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(dd,J＝4.8,1.6Hz,1H),8.28(d,J＝8.0Hz,1H),8.18(d,J＝4.4Hz,1H),7.90-7.86(m,1H),7.71(dd,J＝7.6,1.2Hz,1H),7.66(s,1H),7.56-7.52(m,1H),7.36-7.32(m,1H),5.44(s,2H),4.89-4.81(m,1H),4.70-4.64(m,1H),4.54-4.49(m,1H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法X):m/z＝439.2[M+H]$^+$,1.291min。

[2383] 实施例131A和131B:(S)-5-苯甲基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2384]



[2385] 步骤1:4-(4-甲基-5-硝基-1H-吡唑-1-基)丁酸甲酯的制备

[2386] 在0℃下在氮气氛围下将偶氮二甲酸二异丙酯(3.4g,16.9mmol)缓慢添加至4-羟基丁酸甲酯(2g,16.9mmol)、4-甲基-5-硝基-1H-吡唑(1g,7.8mmol)和三苯基膦(4.44g,16.9mmol)于四氢呋喃(40mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌隔夜之后,通过添加水(100mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)来纯化所得残余物,获得呈无色油状的标题化合物(1.0g,56%)。LC-MS(方法C):m/z=228.1[M+H]$^+$,1.130min。

[2387] 步骤2:4-(5-氨基-4-甲基-1H-吡唑-1-基)丁酸甲酯的制备

[2388] 将4-(4-甲基-5-硝基-1H-吡唑-1-基)丁酸甲酯(1.0g,4.4mmol)于甲醇(30mL)中的溶液在钯/碳(10%,0.1g)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌2小时之后,经由硅藻土过滤反应混合物。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色固体状的标题化合物(0.85mg,97%)。LC-MS(方法I):m/z=197.9[M+H]$^+$,1.013min。

[2389] 步骤3:3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2390] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物(600mg,84%)。LC-MS(方法C):m/z=166.1[M+H]$^+$,0.782min。

[2391] 步骤4:3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2392] 将碘甲烷(511mg,3.6mmol)添加至3-甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(600mg,3.6mmol)和碳酸铯(3.52g,10.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物3小时,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/20)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(480mg,78%)。LC-MS(方法C):m/z=180.1[M+H]$^+$,0.876min。

[2393] 步骤5:6-碘-3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2394] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(0.82mg,8.02mmol)添加至3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(0.48mg,2.67mmol)于二氯甲烷(10mL)中的搅拌混合物中,接着添加三甲基碘硅烷(1.6g,8.01mmol)。在0℃下搅拌1小时之后,添加碘(1.36g,5.35mmol)。在0℃下再搅拌反应混合物1小时且通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,20mL)淬灭。再搅拌所得混合物15分钟且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(二氯甲烷)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(0.427g,52%)。LC-MS(方法I):m/z=305.9[M+H]$^+$,0.756min。

[2395] 步骤6:6-叠氮基-3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2396] 将叠氮化钠(137mg,2.1mmol)添加至6-碘-3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(427mg,1.39mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时,用水(40mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(400mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=220.7[M+H]$^+$,1.383min。

[2397] 步骤7:6-氨基-3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮的制备

[2398] 将三苯基膦(734mg,2.80mmol)添加至6-叠氮基-3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(400mg,1.80mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(2mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌隔夜之后,用水(10mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(232mg,86%)。LC-MS(方法C):m/z=194.7[M+H]$^+$,0.378min。

[2399] 步骤8:5-苯甲基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2400] 将N,N-二异丙基乙胺(140mg,1.13mmol)添加至5-苯甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(73mg,0.36mmol)、6-氨基-3,4-二甲基-7,8-二氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-5(6H)-酮(70mg,0.36mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(77mg,0.39mmol)和1-羟基苯并三唑(65mg,0.39mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中。在室温下搅拌隔夜之后,用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条

件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱100 Å,10μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.05%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:22%B至43%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,36%)。LC-MS(方法T):m/z=380.3[M+H]$^+$,1.041min。

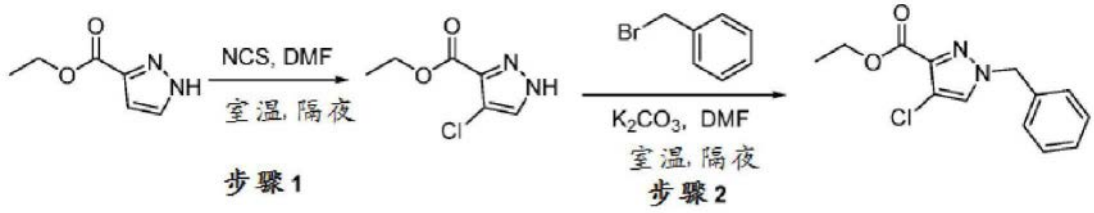
[2401] 步骤9:(S)-5-苯甲基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(131A)和(R)-5-苯甲基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(131B)的制备

[2402] 5-苯甲基-N-(3,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂环庚三烯-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.13mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IF,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:17mL/min;梯度:40%B至40%B,经24min;UV 254和220nm;Rt1:7.35min;Rt 2:8.28min,获得标题化合物:

[2403] 实施例131A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.31(s,1H),8.34(d,J=7.7Hz,1H),7.40-7.18(m,6H),4.36-4.09(m,5H),3.22(s,3H),2.61-2.23(m,2H),2.02(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=380.2[M+H]$^+$,1.312min。

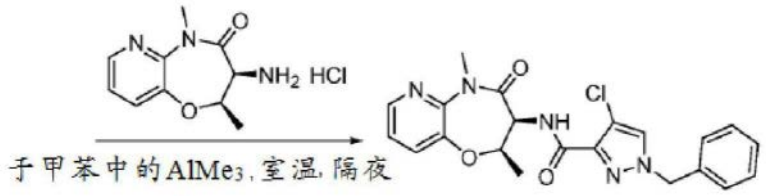
[2404] 实施例131B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.31(s,1H),8.34(d,J=7.6Hz,1H),7.38-7.20(m,6H),4.30-4.14(m,5H),3.22(s,3H),2.60-2.27(m,2H),2.02(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=380.2[M+H]$^+$,1.312min。

[2405] 实施例132:1-苯甲基-4-氯-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



步骤1 步骤2

[2406]



步骤3

[2407] 步骤1:4-氯-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[2408] 将1-氯吡咯烷-2,5-二酮(5.75g,42.9mmol)添加至1H-吡唑-3-甲酸乙酯(5.00g,35.7mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜且用水(100mL)稀释。通过过滤移除固体且在真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(6.0g粗制物)。LC-MS(方法S):m/z=175.2[M+H]$^+$,0.695min。

[2409] 步骤2:1-苯甲基-4-氯-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

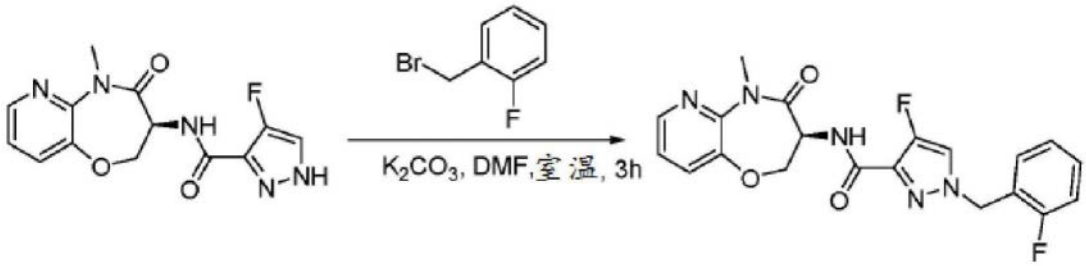
[2410] 将碳酸钾(7.1g,51.4mmol)添加至(4-氯-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(3.0g,17.1mmol)

和(溴甲基)苯(3.6g,21.1mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)来纯化所得残余物,获得呈无色油状的标题化合物(2.0g,44%)。LC-MS(方法S):m/z=265.2[M+H]$^+$,1.040min。

[2411] 步骤3:1-苯甲基-4-氯-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

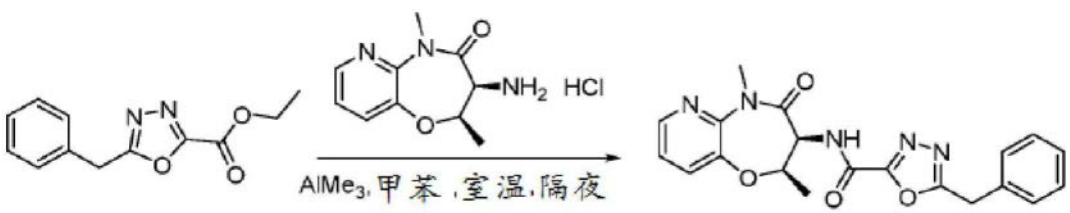
[2412] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40%B至65%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.26(s,1H),7.76-7.71(m,2H),7.42-7.29(m,6H),5.42(s,2H),4.99-4.88(m,2H),3.40(s,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法T):m/z=426.2[M+H]$^+$,1.518min。

[2413] 实施例133:(S)-4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2414] 

[2415] 将碳酸钾(34mg,0.25mmol)添加至(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(25mg,0.08mmol)和1-(溴甲基)-2-氟苯(19mg,0.10mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中。在室温下搅拌3小时之后,用水(2mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:30mL/min;梯度:35%B至65%B,经5min;UV 254和220nm;Rt:3.75min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.24(d,J=7.6Hz,1H),8.12(d,J=4.4Hz,1H),7.71(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.46-7.40(m,1H),7.35-7.21(m,4H),5.43(s,2H),4.88-4.80(m,1H),4.70-4.64(m,1H),4.53-4.48(m,1H),3.35(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=414.2[M+H]$^+$,1.346min。

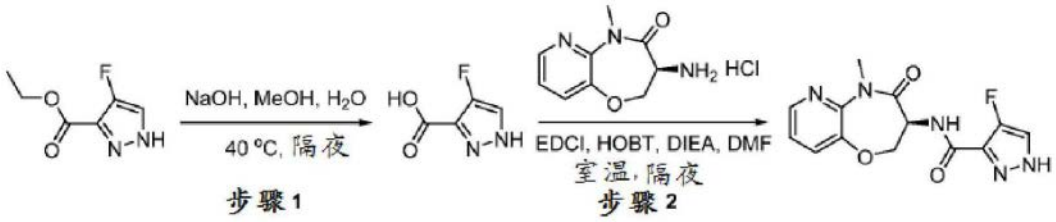
[2416] 实施例134:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

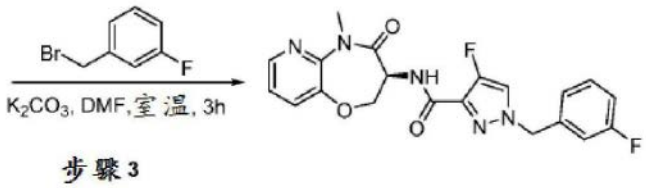
[2417] 

[2418] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:15%B至60%B,经15min;UV 254和220nm;Rt:14.5min,获得呈白色固体状的标题化合物(13.3mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.33-8.31(m,1H),7.71-7.67(m,1H),7.37-7.28(m,6H),5.07-4.97(m,2H),4.34(s,2H),3.50(s,3H),1.44(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法J):m/z=394.15[M+H]$^+$,2.483min。

[2419] 实施例135:(S)-4-氟-1-(3-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2420]





[2421] 步骤1:4-氟-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[2422] 将氢氧化钠(253mg,6.33mmol)添加至4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(500mg,3.16mmol)于甲醇(10mL)和水(4mL)中的混合物中。将所得溶液加热至40℃且搅拌隔夜。在减压下移除甲醇之后,用盐酸水溶液(1N,20mL)将所得溶液调节至pH=6且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(400mg,97.2%)。LC-MS(方法T):m/z=131.4[M+H]$^+$,0.567min。

[2423] 步骤2:(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

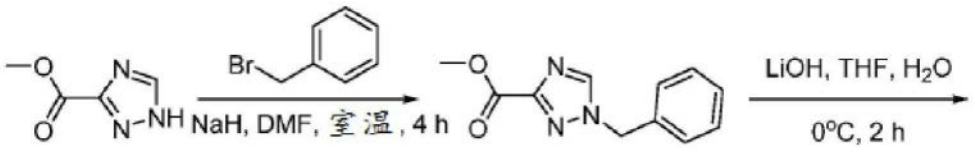
[2424] 将N,N-二异丙基乙胺(993mg,7.70mmol)添加至(S)-3-氨基-5-甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐(354mg,1.54mmol)、4-氟-1H-吡唑-3-甲酸(200mg,1.54mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(355mg,1.85mmol)和1-羟基苯并三唑(250mg,1.85mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中。在室温下搅拌隔夜之后,用水(30mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物(200mg,42.6%)。LC-MS(方法T):m/z=306.3[M+H]$^+$,0.696min。

[2425] 步骤3:(S)-4-氟-1-(3-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并-[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2426] 将碳酸钾(68mg,0.49mmol)添加至(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(50mg,0.16mmol)和1-(溴甲

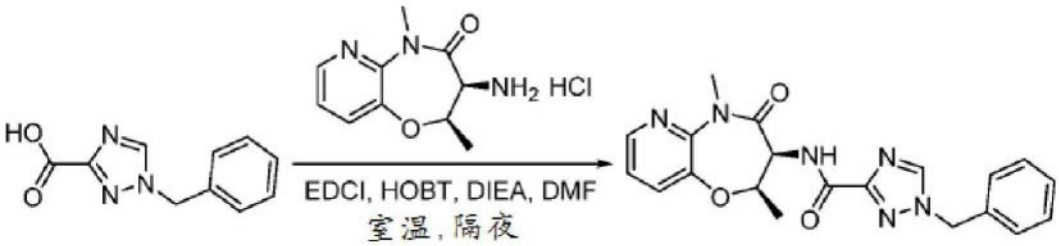
基)-3-氟苯(38mg,0.20mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中。在室温下搅拌3小时之后,用水(5mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至78%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.5min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(d,J=4.0Hz,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.16(d,J=4.4Hz,1H),7.70(d,J=7.6Hz,1H),7.49-7.38(m,1H),7.38-7.28(m,1H),7.22-6.98(m,3H),5.38(s,2H),4.92-4.78(m,1H),4.78-4.61(m,1H),4.61-4.41(m,1H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=414.2[M+H]$^+$,1.347min。

[2427] 实施例136:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



步骤 1 步骤 2

[2428]



步骤 3

[2429] 步骤1:1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的制备

[2430] 将氢化钠(60%,192mg,8mmol)添加至1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(508mg,4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物2小时,接着在氮气氛围下添加(溴甲基)苯(680mg,4mmol)。在再搅拌2小时之后,通过添加水(20mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/2)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(400mg,46%)。LC-MS(方法E):m/z=217.9[M+H]$^+$,0.661min。

[2431] 步骤2:1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸的制备

[2432] 将氢氧化锂(48mg,2mmol)添加至1-苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(108mg,0.5mmol)于四氢呋喃(3mL)和水(1mL)中的搅拌混合物中。在0℃下搅拌2小时之后,用盐酸水溶液(1N,10mL)将反应混合物的pH调节至6且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(80mg,79%)。LC-MS(方法E):m/z=203.9[M+H]$^+$,0.560min。

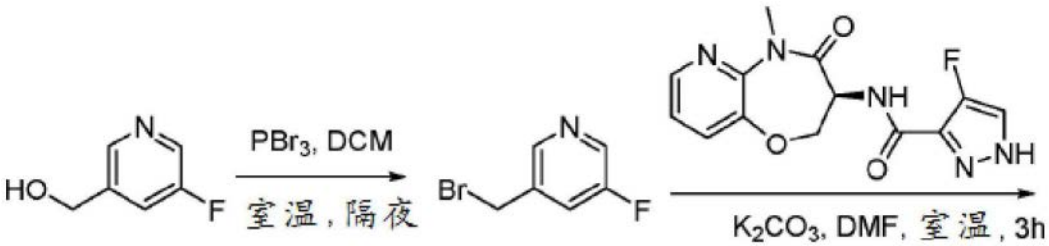
[2433] 步骤3:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2434] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge

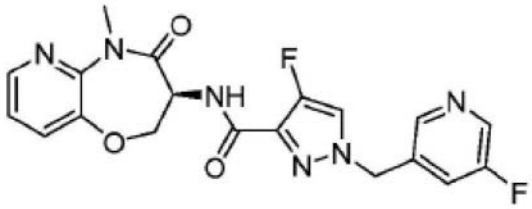
C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至75%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.3min,获得呈白色固体状的标题化合物(31.5mg,40%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.86(s,1H),8.36(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),8.01(d,J=6.4Hz,1H),7.76(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.41-7.31(m,6H),5.50(s,2H),5.00-4.88(m,2H),3.40(s,3H),1.31(d,J=6.4Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=393.15[M+H]$^+$,1.553min。

[2435] 实施例137:(S)-4-氟-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2436]



步骤1 步骤2



[2437] 步骤1:3-(溴甲基)-5-氟吡啶的制备

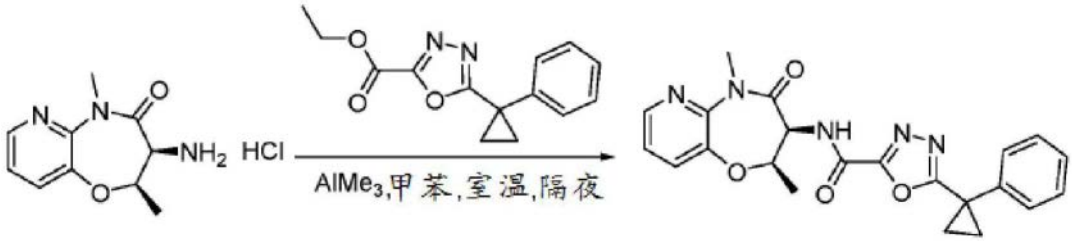
[2438] 将三溴膦(853mg,3.15mmol)添加至(5-氟吡啶-3-基)甲醇(200mg,1.57mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物隔夜。于真空中蒸发溶剂,获得标题化合物(150mg粗制物)。LC-MS(方法S):m/z=190.1[M+H]$^+$,0.787min。

[2439] 步骤2:(S)-4-氟-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2440] 将碳酸钾(181mg,1.31mmol)添加至(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(80mg,0.26mmol)和3-(溴甲基)-5-氟吡啶(107mg,0.39mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物3小时,用水(2mL)稀释且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:15%B至35%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(d,J=2.8Hz,1H),8.46(s,1H),8.37(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.20(d,J=4.4Hz,1H),7.72-7.67(m,2H),7.36-7.32(m,1H),5.46(s,2H),4.88-4.81(m,1H),4.70-4.64(m,1H),4.54-4.49(m,1H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=415.2[M+H]$^+$,1.057min。

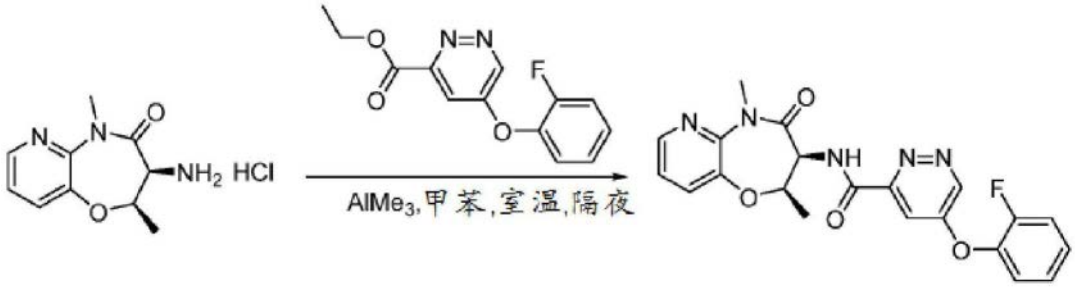
[2441] 实施例138:N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]

氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2442] 

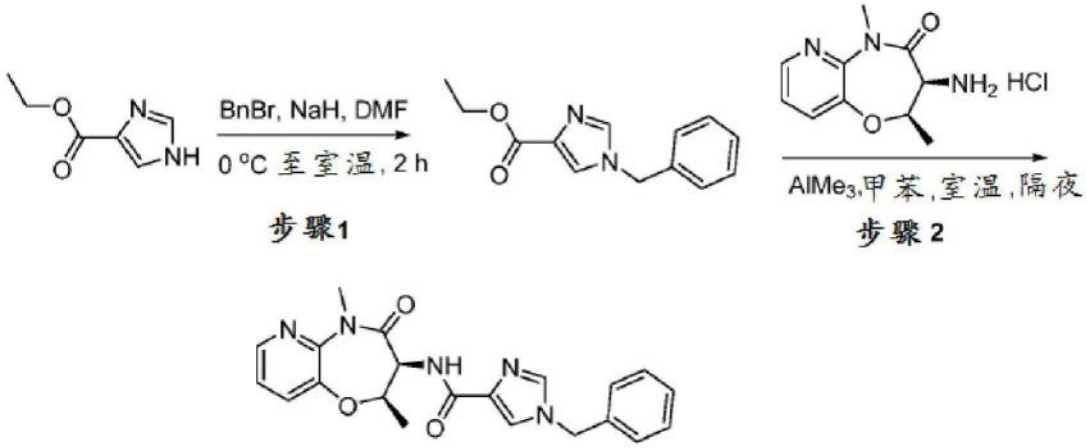
[2443] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在7min内40%B至60%B;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58(s,1H),8.36(dd,J=4.5,1.5Hz,1H),7.74(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.44-7.29(m,6H),4.96-4.90(m,2H),3.40(s,3H),1.72-1.68(m,2H),1.56-1.52(m,2H),1.39-1.36(m,3H)。LC-MS(方法D):m/z=420.15$[M+H]^+$,1.777min。

[2444] 实施例139:N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(2-氟苯氧基)哒嗪-3-甲酰胺

[2445] 

[2446] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5mm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.5min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.48(d,J=3.0Hz,1H),8.89(d,J=6.3Hz,1H),8.36(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.77(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.58-7.34(m,5H),7.27(dd,J=3.0,0.9Hz,1H),5.05-4.93(m,2H),3.42(s,3H),1.35(d,J=5.7Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=424.1$[M+H]^+$,1.747min。

[2447] 实施例140:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺

[2448] 

[2449] 步骤1:1-苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯的制备

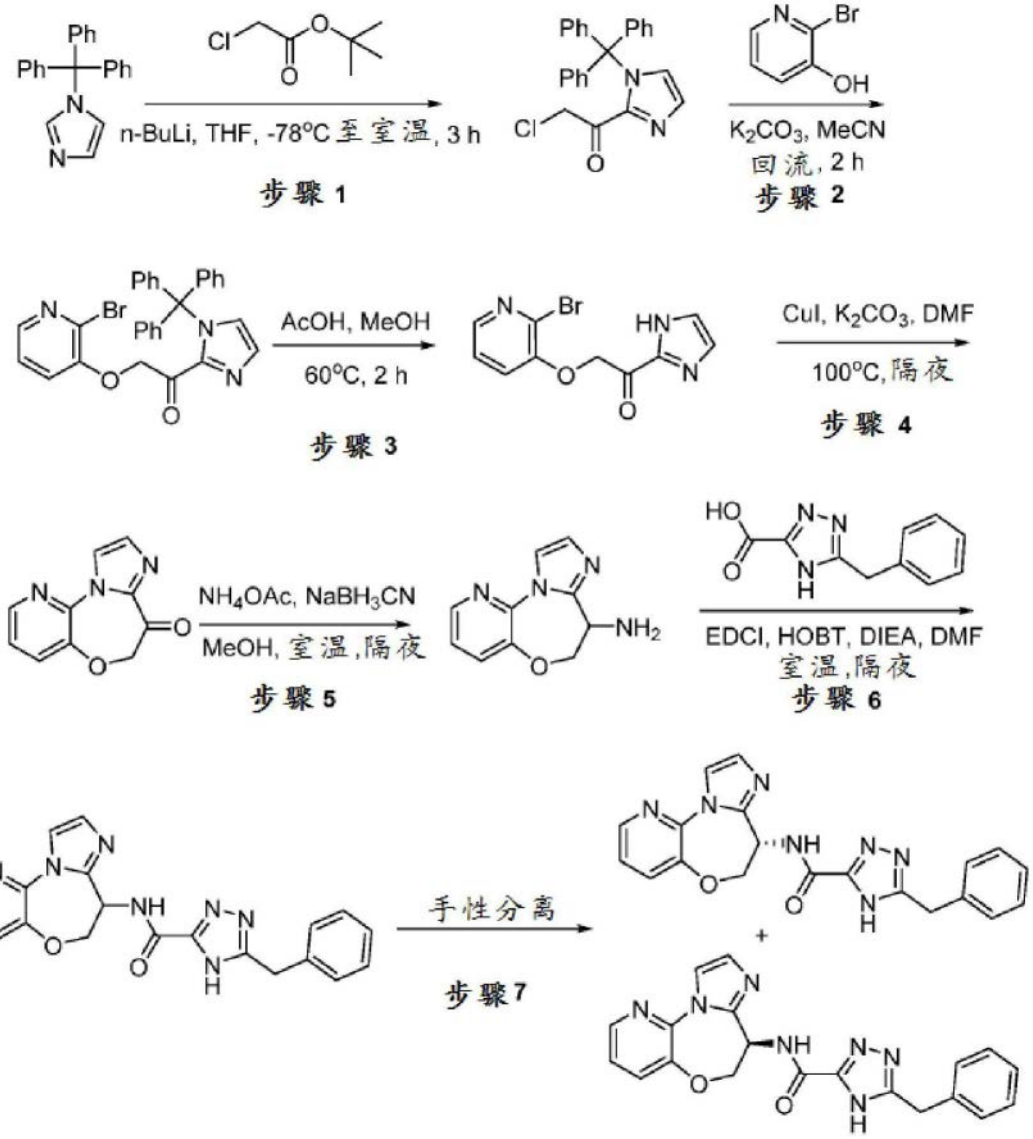
[2450] 将氢化钠(60％,0.51g,21.3mmol)添加至1H-咪唑-4-甲酸乙酯(2.0g,14.3mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的搅拌溶液中。在0℃下搅拌所得混合物30分钟,接着添加(溴甲基)苯(2.93g,17.13mmol)。在室温下搅拌1.5小时之后,通过添加水(30mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化残余物,获得呈黄色油状的标题化合物(1.0g,30％)。LC-MS(方法C):m/z＝231.1[M+H]$^+$,0.985min。

[2451] 步骤2:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺的制备

[2452] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30％B至55％B,经7min;检测器:UV 254和220nm,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33(dd,J＝4.4,1.2Hz,1H),7.89(d,J＝1.2Hz,1H),7.78-7.71(m,3H),7.37-7.27(m,6H),5.21(s,2H),4.92-4.84(m,2H),3.37(s,3H),1.28(d,J＝6.0Hz,3H)。LC-MS(方法F):m/z＝392.0[M+H]$^+$,1.029min。

[2453] 实施例141A和141B:(S)-5-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2454]



[2455] 步骤1:2-氯-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-2-基)乙酮的制备

[2456] 在-78℃下在氮气氛围下将正丁基锂于已烷中的溶液(2.5M,13.2mL,33.0mmol)逐滴添加至1-三苯甲基-1H-咪唑(9.3g,30.0mmol)于四氢呋喃(190mL)中的搅拌混合物中。完全添加后,将反应混合物缓慢升温至-10℃且搅拌1小时。接着再次将混合物冷却至-78℃且一次性添加2-氯乙酸叔丁酯(5.4g,36.0mol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液。经2-3小时在搅拌下将所得混合物升温至室温,用冰水(100mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(900mg,7.8%)。

[2457] 步骤2:2-(2-溴吡啶-3-基氧基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-2-基)乙酮的制备

[2458] 在氮气氛围下将2-氯-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-2-基)乙酮(772.0mg,2.0mmol)添加至2-溴吡啶-3-醇(346.0mg,2.0mmol)和碳酸钾(414.0mg,3.0mmol)于乙腈(10mL)中的搅拌混合物中。将所得混合物加热至回流且搅拌2小时。在冷却至室温后,用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)来纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(700mg,66.9%)。LC-MS(方法C):m/z=524.1$[M+H]^+$,1.490min。

[2459] 步骤3:2-(2-溴吡啶-3-基氧基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙酮的制备

[2460] 将2-(2-溴吡啶-3-基氧基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-2-基)乙酮(700mg,1.34mmol)于甲醇/乙酸(5mL/1mL)中的混合物在回流下加热且搅拌隔夜。在冷却至室温后,在高真空下浓缩所得混合物。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)来纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(300mg,79.7%)。LC-MS(方法R):m/z=282.2[M+H]$^+$,0.628min。

[2461] 步骤4:咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7(6H)-酮的制备

[2462] 在氮气氛围下将碘化亚铜(19mg,0.1mmol)添加至2-(2-溴吡啶-3-基氧基)-1-(1H-咪唑-2-基)乙酮(281mg,1.0mmol)、L-脯氨酸(23.1mg,0.2mmol)和碳酸钾(345mg,2.50mmol)于甲苯(10mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃下搅拌隔夜。冷却至室温后,用饱和氯化铵水溶液(20mL)稀释反应混合物且用二氯甲烷/甲醇(10/1)(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/40)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(70mg,34.8%)。LC-MS(方法R):m/z=202.3[M+H]$^+$,0.540min。

[2463] 步骤5:6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-胺的制备

[2464] 将氰基硼氢化钠(11.0mg,0.17mmol)添加至咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7(6H)-酮(50.0mg,0.29mmol)和乙酸铵(383.0mg,4.98mmol)于甲醇(5mL)中的搅拌混合物中。将所得混合物在室温下搅拌隔夜。真空浓缩反应混合物。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/15)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(30mg,59.4%)。LC-MS(方法C):m/z=203.1[M+H]$^+$,0.778min。

[2465] 步骤7:5-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2466] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物(16mg,27.6%)。LC-MS(方法C):m/z=388.1[M+H]$^+$,0.921min。

[2467] 步骤7:(S)-5-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(141A)和(R)-5-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(141B)的制备。

[2468] 5-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体(16mg,0.041mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,经30min;UV254和220nm;Rt 1:16.881;Rt 2:24.391,获得标题化合物:

[2469] 实施例141A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.43(s,1H),8.31(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),7.70(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.42(dd,J=8.0,4.4Hz,1H),7.33-7.22(m,6H),5.86(s,1H),4.59-4.48(m,2H),4.15(s,2H)。LC-MS(方法D):m/z=388.1[M+H]$^+$,1.139min。

[2470] 实施例141B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.37(s,1H),8.29(dd,

J＝4.4,1.6Hz,1H),7.67(dd,J＝8.0,1.2Hz,1H),7.38(dd,J＝8.0,4.4Hz,1H),7.32-7.20(m,6H),5.83(s,1H),4.57-4.47(m,2H),4.10(s,2H)。LC-MS(方法D):m/z＝388.1[M+H]$^+$,1.139min。

[2471] 实施例142:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)异噁唑-3-甲酰胺

[2472]

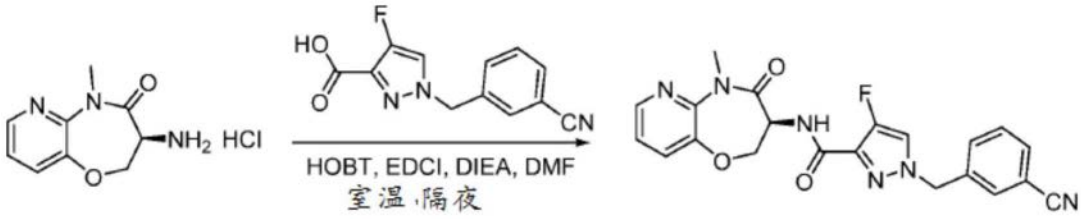
[2473] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:5.6min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(d,J＝7.8Hz,1H),8.33(dd,J＝4.8,1.5Hz,1H),7.66(dd,J＝7.8,1.5Hz,1H),7.35-7.21(m,6H),6.52(s,1H),4.86-4.77(m,1H),4.67-4.59(m,1H),4.51-4.44(m,1H),4.19(s,2H),3.31(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝379.1[M+H]$^+$,1.719min。

[2474] 实施例143:N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1-(4-氟苯甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2475]

[2476] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至65%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:5min,获得呈白色固体状的标题化合物(26.2mg,28%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(dd,J＝4.8,1.5Hz,1H),8.10(d,J＝4.5Hz,1H),7.71(dd,J＝7.8,1.5Hz,1H),7.56(d,J＝6.6Hz,1H),7.35-7.29(m,3H),7.22-7.14(m,2H),5.31(s,2H),4.94-4.83(m,2H),3.36(s,3H),1.27(d,J＝6.3Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝428.1[M+H]$^+$,1.771min。

[2477] 实施例144:(S)-1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

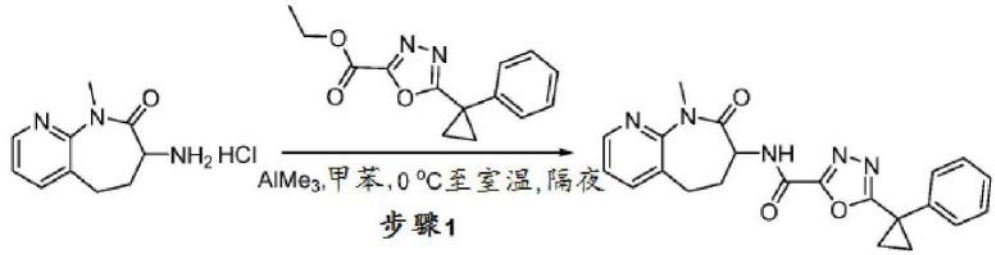
[2478] 

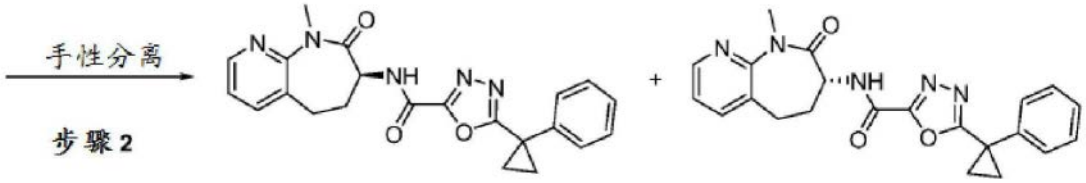
[2479] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP 18OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:5.5min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(dd,J＝4.8,1.5Hz,1H),8.22(d,J＝7.8Hz,1H),8.14(d,J＝

4.2Hz,1H),7.81-7.74(m,2H),7.68-7.64(m,1H),7.61-7.55(m,2H),7.32-7.27(m,1H),5.39(s,2H),4.85-4.76(m,1H),4.67-4.59(m,1H),4.50-4.44(m,1H),3.32(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=421.1[M+H]$^+$,1.550min。

[2480] 实施例145A和145B:(S)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和(R)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2481]





[2482] 步骤1:N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

[2483] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN(35.0%ACN至41.0%,经7min);检测器,UV220和254nm;Rt:5.88min,获得呈白色固体状的标题化合物(45mg,25.4%)。LC-MS(方法E):m/z=404.00[M+H]$^+$,0.833min。

[2484] 步骤2:(S)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(R)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备。

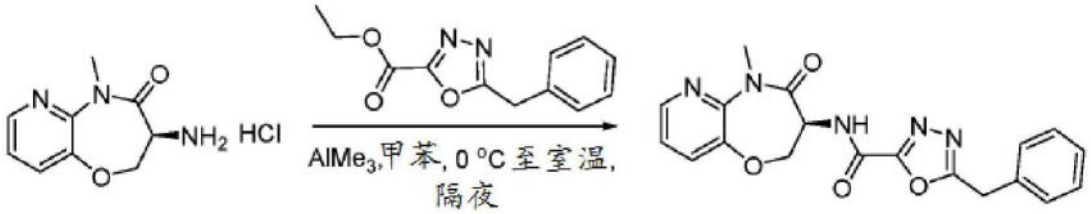
[2485] N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体(45mg,0.11mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IA,5μm,2.12×15cm;移动相A:己烷,移动相B:IPA;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经13.5min;UV 220和254nm;Rt 1:8.78;Rt 2:11.03,获得标题化合物:

[2486] 实施例145A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.41(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),7.78(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.45-7.42(m,2H),7.38-7.25(m,4H),4.48-4.44(m,1H),3.45(s,3H),2.91-2.76(m,2H),2.60-2.49(m,1H),2.37-2.28(m,1H),1.77-1.74(m,2H),1.55-1.53(m,2H)。LC-MS(方法X):m/z=404.10[M+H]$^+$,1.180min。

[2487] 实施例145B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.41(dd,J=4.9,1.8Hz,1H),7.79(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.46-7.42(m,2H),7.38-7.25(m,4H),4.49-4.44

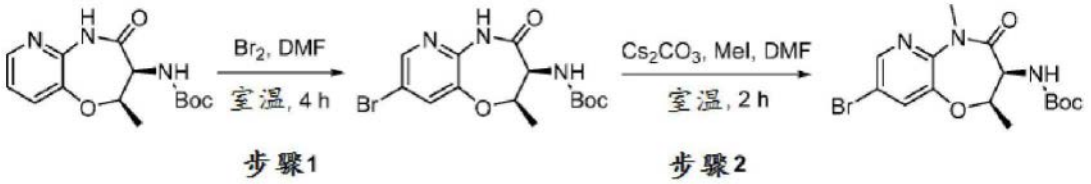
(m,1H),3.45(s,3H),2.90-2.77(m,2H),2.60-2.49(m,1H),2.37-2.28(m,1H),1.77-1.74(m,2H),1.55-1.53(m,2H)。LC-MS(方法X):m/z=404.00[M+H]$^+$,1.179min。

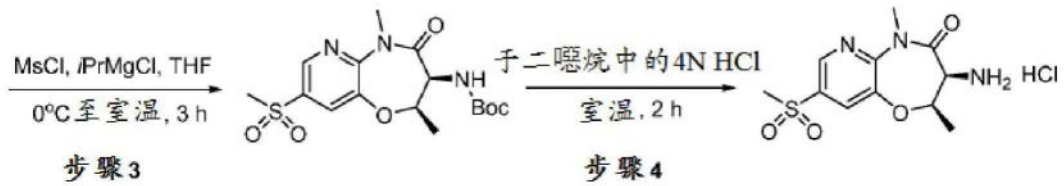
[2488] 实施例146:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

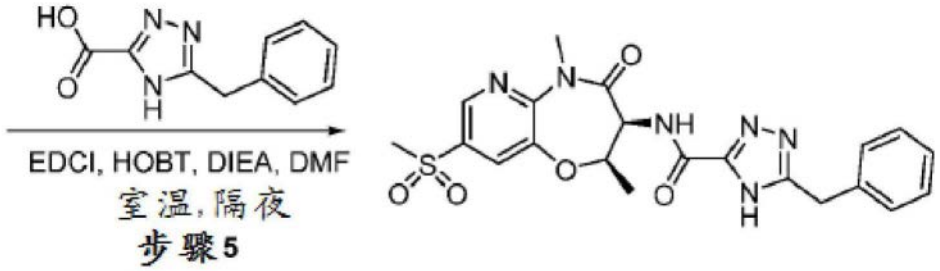
[2489] 

[2490] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5mm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至65%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:5min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.50(s,1H),8.33(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.69-7.65(m,1H),7.38-7.24(m,6H),4.84-4.65(m,2H),4.53-4.47(m,1H),4.34(s,2H),3.31(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=380.1[M+H]$^+$,1.531min。

[2491] 实施例147:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-8-(甲基磺酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2492] 



[2493] 步骤1:(2R,3S)-8-溴-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[2494] 将溴(1.63g,10.2mmol)添加至(2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.0g,3.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物4小时且通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,20mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水

硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(900mg,71%)。LC-MS(方法C):m/z=372.0[M+H]$^+$,1.283min。

[2495] 步骤2:(2R,3S)-8-溴-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[2496] 将碘甲烷(306mg,2.2mmol)添加至(2R,3S)-8-溴-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(800mg,2.2mmol)和碳酸铯(703mg,2.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/6)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(650mg,79%)。LC-MS(方法C):m/z=330.0[M+H-56]$^+$,1.408min。

[2497] 步骤3:(2R,3S)-2,5-二甲基-8-(甲基磺酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[2498] 在0℃下将异丙基氯化镁于四氢呋喃中的溶液(2.0M,0.52mL,1.04mmol)添加至(2R,3S)-8-溴-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.52mmol)于四氢呋喃(5mL)中的搅拌混合物中。在0℃下搅拌反应混合物1小时,接着添加甲磺酰氯(60mg,0.52mmol)。在室温下再搅拌反应混合物2小时,用水(15mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(55mg,28%)。LC-MS(方法C):m/z=330.1[M+H-56]$^+$,1.208min。

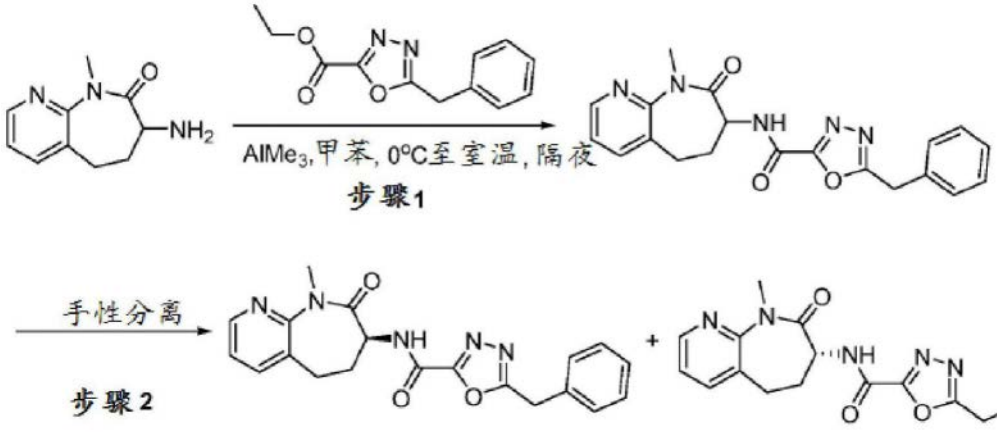
[2499] 步骤4:(2R,3S)-3-氨基-2,5-二甲基-8-(甲基磺酰基)-2,3-二氢吡啶并-[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐的制备

[2500] 向(2R,3S)-2,5-二甲基-8-(甲基磺酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.15mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌混合物中添加氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4M,2mL,8mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时且在高真空下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(46mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法C):m/z=286.1[M+H]$^+$,0.783min。

[2501] 步骤5:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-8-(甲基磺酰基)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2502] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40%B至60%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.40(s,1H),8.81(d,J=2.0Hz,1H),8.22(d,J=2.0Hz,1H),8.01(br s,1H),7.36-7.21(m,5H),5.15-5.04(m,2H),4.16(s,2H),3.45(s,3H),3.39(s,3H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=471.1[M+H]$^+$,1.519min。

[2503] 实施例148A和148B:(S)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2504] 

[2505] 步骤1:5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

[2506] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,5mm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸);移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40%B至52%B,经4min;UV 254和220nm;Rt:4min,获得呈白色固体状的标题化合物(20mg,14.2%)。LC-MS(方法D):m/z=378.1[M+H]$^+$,1.492min。

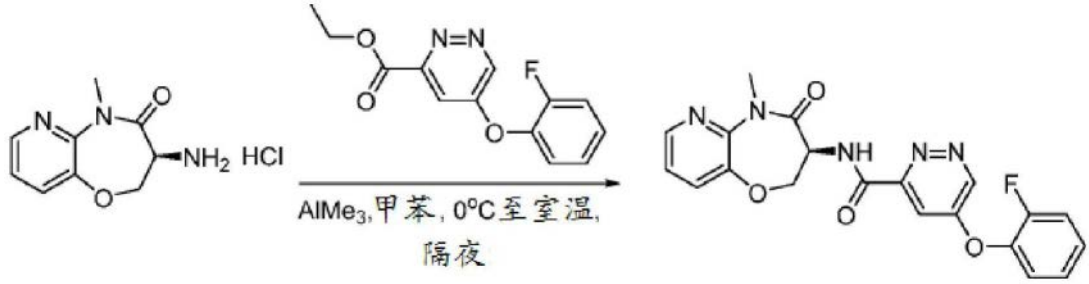
[2507] 步骤2:(S)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(R)-5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[2508] 5-苯甲基-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体(20mg)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2.12×15cm,5μm;移动相A:己烷;移动相B:IPA;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经12min;UV 254和220nm;Rt 1:7.106;Rt 2:9.363min,获得标题化合物:

[2509] 实施例148A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.44(dd,J=5.1,1.8Hz,1H),7.81(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),7.38-7.26(m,6H),4.54-4.46(m,1H),4.34(s,2H),3.48(s,3H),2.90-2.78(m,2H),2.65-2.51(m,1H),2.41-2.97(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=378.1[M+H]$^+$,1.492min。

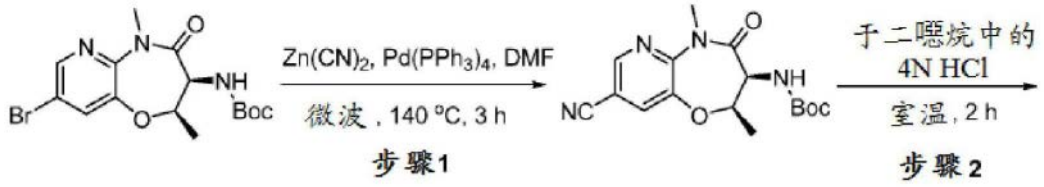
[2510] 实施例148B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.41(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.78(dd,J=7.2,1.5Hz,1H),7.39-7.21(m,6H),4.52-4.41(m,1H),4.31(s,2H),3.45(s,3H),2.91-2.75(m,2H),2.64-2.45(m,1H),2.41-2.25(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=378.1[M+H]$^+$,1.496min。

[2511] 实施例149:(S)-5-(2-氟苯氧基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)哒嗪-3-甲酰胺

[2512] 

[2513] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5mm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:40%B至60%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.5min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.45-9.42(m,2H),8.34-8.31(m,1H),7.69-7.65(m,1H),7.53-7.38(m,3H),7.37-7.27(m,2H),7.22(d,J=3.6Hz,1H),4.91-4.74(m,2H),4.56-4.50(m,1H),3.32(s,3H)。LC-MS(方法V):m/z=410.1[M+H]$^+$,2.765min。

[2514] 实施例150:5-苯甲基-N-((2R,3S)-8-氰基-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2515]

[2516] 步骤1:(2R,3S)-8-氰基-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并-[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯的制备

[2517] 在氮气氛围下将四(三苯基磷烷基)钯(60mg,0.052mmol)添加至氰化锌(80mg,0.68mmol)和(2R,3S)-8-溴-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.52mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液中。在140℃下在微波下加热反应混合物且搅拌3小时。过滤反应混合物,且在真空中浓缩滤液。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(110mg,64%)。LC-MS(方法C):m/z=277.1[M+H-56]$^+$,1.300min。

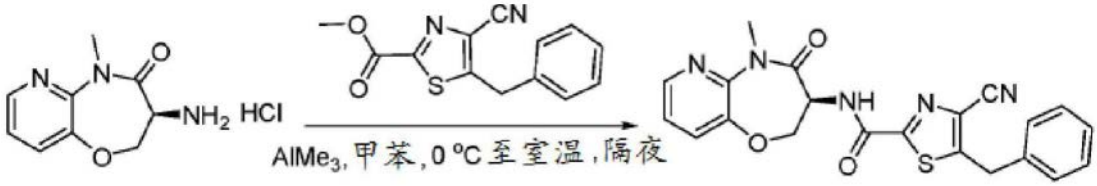
[2518] 步骤2:(2R,3S)-3-氨基-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-8-甲腈盐酸盐的制备

[2519] 向(2R,3S)-8-氰基-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(68mg,0.21mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液中添加氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(4M,2mL,8mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时且在高真空下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(55mg粗制物),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(方法C):m/z=233.1[M+H]$^+$,0.825min。

[2520] 步骤3:5-苯甲基-N-((2R,3S)-8-氰基-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2521] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XSelect CSH制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至65%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6min,获得标题化合物。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)δ14.43(s,1H),8.82(d,J=1.6Hz,1H),8.31(d,J=2.0Hz,1H),8.00(br s,1H),7.36-7.23(m,5H),5.08-5.01(m,2H),4.15(s,2H),3.42(s,3H),1.33(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法F):m/z=418.0[M+H]$^+$,1.187min。

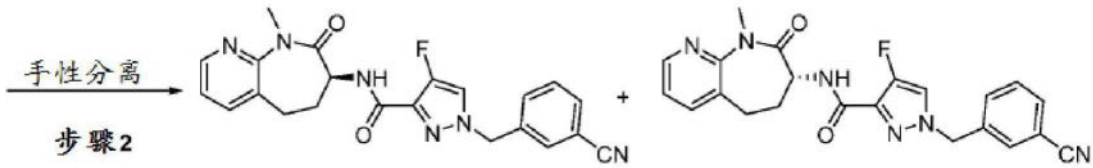
[2522] 实施例151:(S)-5-苯甲基-4-氰基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺

[2523] 

[2524] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;254nm;Rt:6.32min,获得标题化合物。^{1}H NMR (400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.35(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.67(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.43-7.26(m,6H),4.98(dd,J=11.5,7.4Hz,1H),4.70-4.55(m,2H),4.42(s,2H),3.48(s,3H)。LC-MS(方法Q):m/z=420.3[M+H]$^+$,1.503min。

[2525] 实施例152A和152B:(R)-1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和(S)-1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2526]



[2527] 步骤1:1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2528] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge

C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得呈白色固体状的标题化合物(65mg,60%)。LC-MS(方法D):m/z=419.1[M+H]$^+$,1.508min。

[2529] 步骤2:(R)-1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(S)-1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[2530] 1-(3-氰基苯甲基)-4-氟-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(65mg,0.16mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak ID-2,5μm,2×25cm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:60%B至60B%,经20min;UV 254和220nm;Rt 1:12.92min;Rt 2:16.60min,获得标题化合物:

[2531] 实施例152A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.16(d,J=4.4Hz,1H),8.08(d,J=7.6Hz,1H),7.85-7.78(m,3H),7.64-7.58(m,2H),7.30-7.26(m,1H),5.42(s,2H),4.34-4.26(m,1H),3.35(s,3H),2.78-2.65(m,2H),2.43-2.25(m,2H)。LC-MS(方法F):m/z=419.0[M+H]$^+$,1.070min。

[2532] 实施例152B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.16(d,J=4.4Hz,1H),8.08(d,J=7.6Hz,1H),7.85-7.78(m,3H),7.64-7.58(m,2H),7.30-7.26(m,1H),5.42(s,2H),4.34-4.26(m,1H),3.35(s,3H),2.78-2.64(m,2H),2.43-2.24(m,2H)。LC-MS(方法F):m/z=419.1[M+H]$^+$,1.071min。

[2533] 实施例153:(S)-1-(2-氰基苯甲基)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

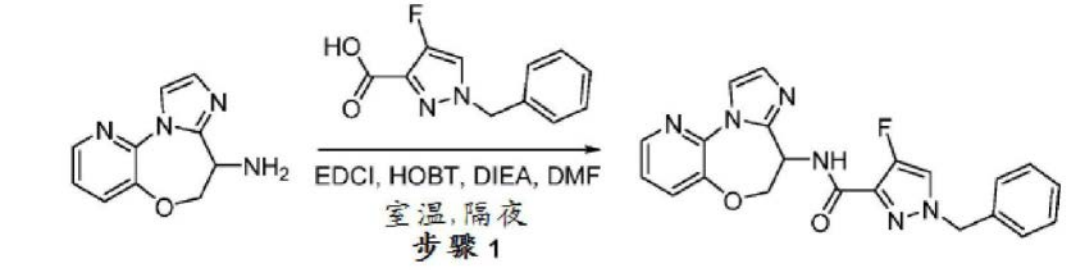
[2534]

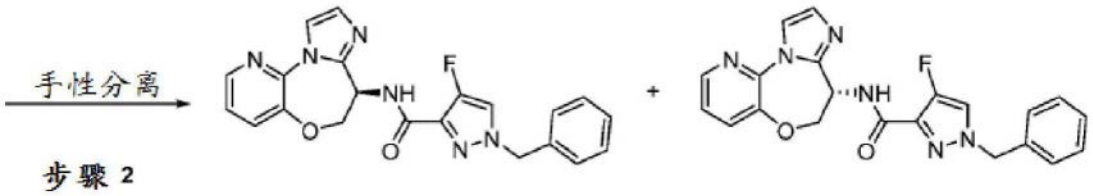
[2535] 将2-(溴甲基)苯甲腈(39mg,0.20mmol)添加至(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(50mg,0.16mmol)和碳酸钾(68mg,0.49mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物3小时,用水(5mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩至干燥。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;254nm;Rt:6.32min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.35(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.88(d,J=4.5Hz,1H),7.83(dd,J=7.7,1.3Hz,1H),7.73-7.66(m,2H),7.56(td,J=7.6,1.1Hz,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.32(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),5.59(s,2H),5.01(dd,J=11.5,7.2Hz,1H),4.68(dd,J=9.8,7.2Hz,1H),4.50(dd,J=11.5,9.9Hz,1H),3.49(s,3H)。LC-MS(方法Q):m/z=

421.3[M+H]$^+$,1.201min。

[2536] 实施例154A和154B:(R)-1-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺和(S)-1-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2537]





[2538] 步骤1:1-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2539] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物(16mg,33.0%)。LC-MS(方法S):m/z=405.2[M+H]$^+$,0.954min。

[2540] 步骤2:(S)-1-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺(第一洗脱异构体)和(R)-1-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺(第二洗脱异构体)的制备

[2541] 1-苯甲基-N-(6,7-二氢咪唑并[1,2-d]吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-7-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(16mg,0.039mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IC,5μm,2×25cm;移动相A:己烷:DCM=5:1,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,经26min;UV 254和220nm;Rt1:3.96min;Rt 2:6.18min,获得标题化合物:

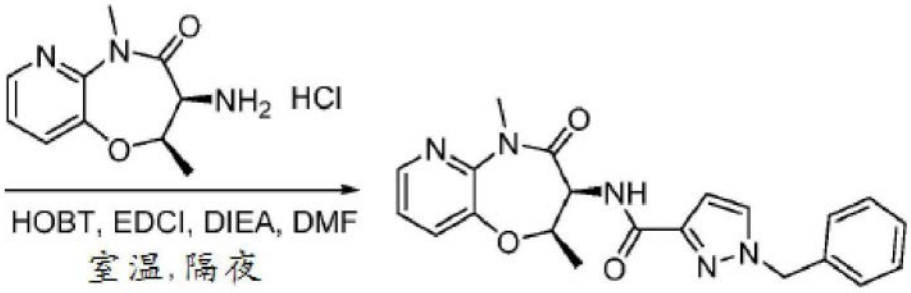
[2542] 实施例154A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.25-8.22(m,2H),7.70(d,J=4.5Hz,1H),7.61(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.34-7.22(m,6H),7.07(d,J=1.5Hz,1H),5.73-5.69(m,1H),5.25(s,2H),4.47-4.44(m,2H)。LC-MS(方法T):m/z=405.2[M+H]$^+$,1.063min。

[2543] 实施例154B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.25-8.22(m,2H),7.70(d,J=4.5Hz,1H),7.61(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.34-7.22(m,6H),7.07(d,J=1.5Hz,1H),5.73-5.69(m,1H),5.25(s,2H),4.47-4.44(m,2H)。LC-MS(方法T):m/z=405.2[M+H]$^+$,1.069min。

[2544] 实施例155:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

步骤1

[2545]



步骤2

[2546] 步骤1:1-苯甲基-1H-吡唑-3-甲酸的制备

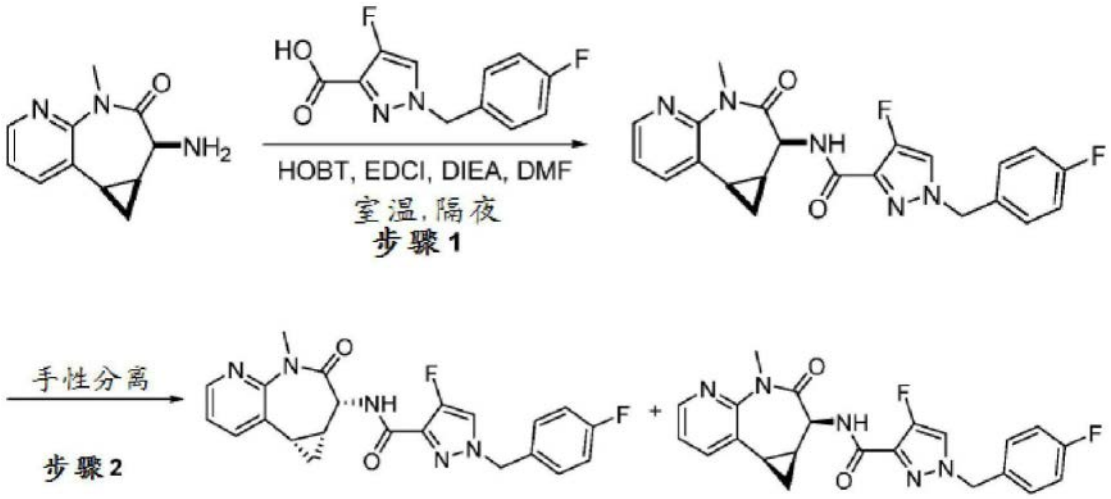
[2547] 将氢化钠(96mg,4mmol)添加至1H-吡唑-3-甲酸乙酯(280mg,2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物2小时,接着添加(溴甲基)苯(340mg,2mmol)。在再搅拌2小时之后,用水(5mL)稀释反应混合物。添加氢氧化锂(96mg,4mmol)且在室温下搅拌所得混合物隔夜,用盐酸(2N,20mL)将pH调节至6,且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:30%B至55%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:4.9min,获得呈白色固体状的标题化合物(220mg,54.4%)。LC-MS(方法E):m/z=202.9$[M+H]^+$,0.855min。

[2548] 步骤2:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2549] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至75%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:3.3min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.97(d,J=2.0Hz,1H),7.76(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.70(d,J=6.4Hz,1H),7.42-7.25(m,6H),6.70(d,J=2.0Hz,1H),5.46(s,2H),4.99-4.89(m,2H),3.40(s,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法V):m/z=392.1$[M+H]^+$,2.961min。

[2550] 实施例156A和156B:4-氟-1-(4-氟苯甲基)-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和4-氟-1-(4-氟苯甲基)-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2551]



[2552] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(甲醇/二氯甲烷,1/20)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物。

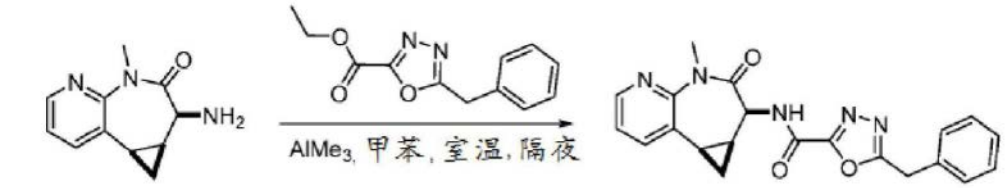
[2553] 外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak IC,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:19mL/min;梯度:35%B至35%B,经18.5min;UV 220和254nm;Rt1:13.00;Rt2:15.67,获得标题化合物:

[2554] 实施例156A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.35(dd,J=4.8,2.0Hz,1H),7.92(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.77(d,J=4.4Hz,1H),7.38-7.35(m,2H),7.27(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),7.14-7.07(m,2H),5.31(s,2H),4.63(s,1H),3.39(s,3H),2.28-2.22(m,1H),2.10-2.05(m,1H),1.27-1.20(m,1H),1.18-1.12(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=424.1[M+H]$^+$,1.658min。

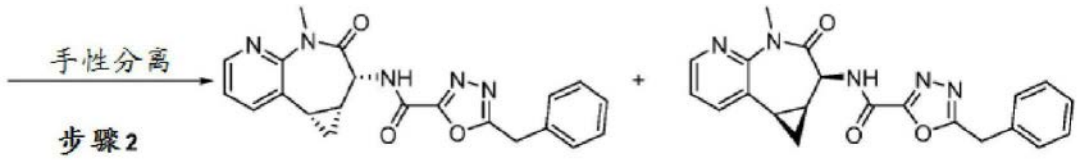
[2555] 实施例156B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.35(dd,J=4.8,2.0Hz,1H),7.92(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.76(d,J=4.4Hz,1H),7.49-7.35(m,2H),7.26(dd,J=7.6,4.8Hz,1H),7.12-7.08(m,2H),5.31(s,2H),4.63(s,1H),3.39(s,3H),2.28-2.22(m,1H),2.10-2.04(m,1H),1.26-1.19(m,1H),1.18-1.27(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=424.1[M+H]$^+$,1.664min。

[2556] 实施例157A和157B:5-苯甲基-N-((1aR,2R,8bS)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2557]



步骤1



步骤2

[2558] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)来纯化,获得呈白色固体状的标题化合物。

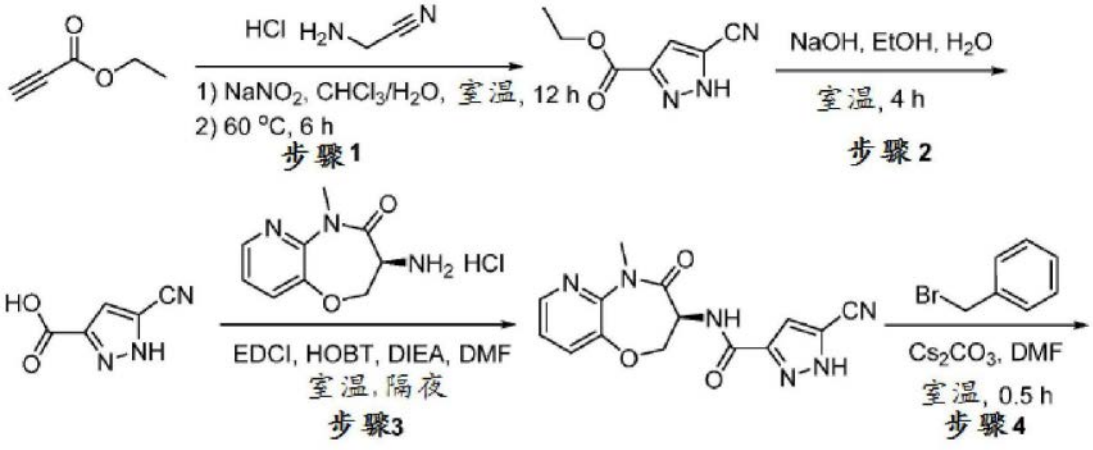
[2559] 外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK AS-H,2.0cm I.D×25cm,5μm;移动相A:已烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,经16min;UV 220和254nm;Rt1:8.212;Rt2:10.554,获得标题化合物:

[2560] 实施例157A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.48(d,J=6.6Hz,1H),8.39(dd,J=4.8,1.8Hz,1H),7.99(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.37-7.27(m,6H),4.42(d,J=6.3Hz,1H),4.38(s,2H),3.34(s,3H),2.31-2.26(m,1H),2.07-1.96(m,1H),1.23-1.08(m,2H)。LC-MS(方法X):m/z=390.1[M+H]$^+$,2.745min。

[2561] 实施例157B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.47(d,J=6.0Hz,1H),8.39(dd,J=6.6,1.8Hz,1H),7.97(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),7.37-7.21(m,6H),4.43(d,J=6.3Hz,1H),4.39(s,2H),3.33(s,3H),2.32-2.26(m,1H),2.03-1.99(m,1H),1.23-1.08(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=390.1[M+H]$^+$,1.533min。

[2562] 实施例158:(S)-1-苯甲基-5-氰基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2563]



[2564] 步骤1:5-氰基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[2565] 将亚硝酸钠(10.56g,153mmol)添加至丙炔酸乙酯(5.00g,51.1mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(9.44g,102mmol)于氯仿(150mL)和水(5mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物12小时,接着加热至60℃且再搅拌6小时。在冷却至室温后,过滤所得混合物。用盐水洗涤滤液,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/9)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(2.90g,35%)。LC-MS(方法C):m/z=166.1[M+H]$^+$,1.032min。

[2566] 步骤2:5-氰基-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[2567] 将氢氧化钠于水中的溶液(2M,30mL,60mmol)添加至5-氰基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1.5g,9.09mmol)于乙醇(25mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物4小时。在减压下移除乙醇之后,用盐酸水溶液(1M,100ml,100mmol)将溶液的pH值调节至3-4。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取所得溶液。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在高真空下浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(400mg粗制物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.89(s,1H),7.43(s,1H),3.15(s,1H)。

[2568] 步骤3:(S)-5-氰基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2569] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)来纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物(180mg,53%)。LC-MS(方法S):m/z=313.2[M+H]$^+$,0.749min。

[2570] 步骤4:((S)-1-苯甲基-5-氰基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2571] 将碳酸铯(80mg,0.25mmol)添加至(S)-5-氰基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(60mg,0.19mmol)和(溴甲基)苯(39mg,0.23mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物0.5小时,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%甲酸);移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:20%B至45%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(d,J=7.9Hz,1H),8.35(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),7.69(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.44-7.29(m,4H),7.28-7.22(m,2H),5.65(s,2H),4.90-4.84(m,1H),4.73-4.67(m,1H),4.54-4.50(m,1H),3.35(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=403.2[M+H]$^+$,1.412min。

[2572] 实施例159:(S)-5-氰基-1-(4-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

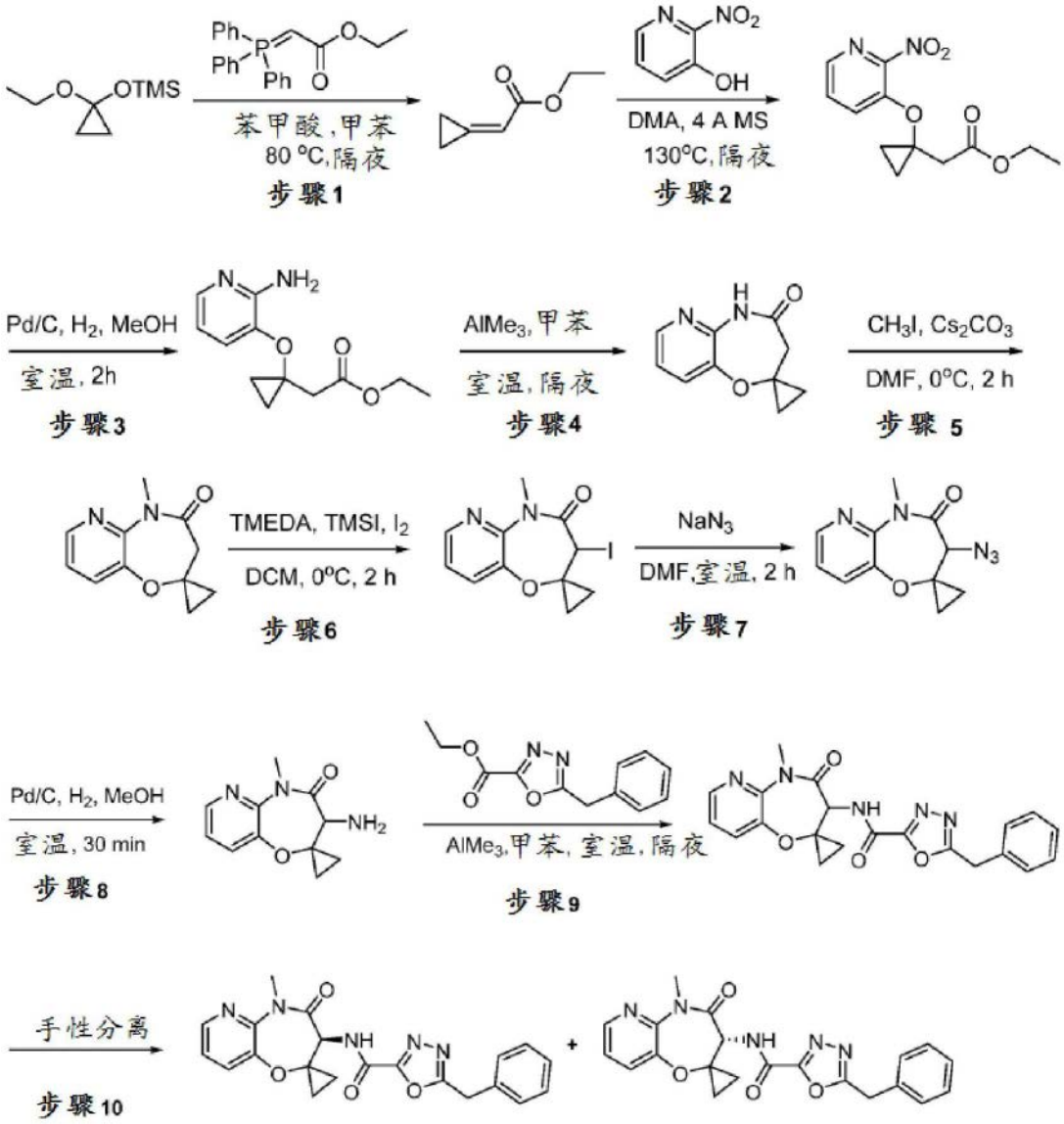
[2573]

[2574] 使用实施例158,步骤4中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯

化:柱:XBridge Shield RP18 OBD,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至60%B,经12min;UV 254和220nm;Rt:6.5min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(d,J=7.9Hz,1H),8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.70(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.59(s,1H),7.36-7.29(m,3H),7.27-7.20(m,2H),5.64(s,2H),4.90-4.84(m,1H),4.72-4.67(m,1H),4.54-4.50(m,1H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=421.1[M+H]$^+$,1.433min。

[2575] 实施例160A和160B:(S)-5-苯甲基-N-(5'-甲基-4'-氧代-4',5'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-3'-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(5'-甲基-4'-氧代-4',5'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-3'-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2576]



[2577] 步骤1:2-亚环丙基乙酸乙酯的制备

[2578] 将2-(三苯基膦烯)乙酸乙酯(52g,149.42mmol)添加至(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(20g,114.94mmol)和苯甲酸(1.83g,14.95mmol)于甲苯(150mL)中的混合物中。在80℃下在氮气氛围下搅拌反应混合物隔夜。在冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物。通过

柱色谱法(二氯甲烷/石油醚,1/1)纯化残余物,获得呈无色油状的标题化合物(2.1g,14%)。LC-MS(方法S):m/z=127.2[M+H]$^+$,0.886min。

[2579] 步骤2:2-(1-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)环丙基)乙酸乙酯的制备

[2580] 将2-硝基吡啶-3-醇(3.36g,24.00mmol)添加至2-亚环丙基乙酸乙酯(1.00g,7.93mmol)和分子筛4Å(2.80g)于二甲基乙酰胺(40mL)中的混合物中。在130℃下在氮气氛围下搅拌反应混合物隔夜。在冷却至室温后,用二乙醚(150mL)稀释混合物且用氢氧化钠水溶液(0.2M,3×200mL)洗涤。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(二氯甲烷/石油醚,2/1)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(450mg,21%)。LC-MS(方法S):m/z=267.2[M+H]$^+$,0.935min。

[2581] 步骤3:2-(1-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)环丙基)乙酸乙酯的制备

[2582] 将2-(1-((2-硝基吡啶-3-基)氧基)环丙基)乙酸乙酯(800mg,3.00mmol)于甲醇(30mL)中的混合物在钯/碳(10%,80mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下搅拌反应混合物2小时。经由硅藻土过滤混合物且在高真空下浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(650mg,92%)。LC-MS(方法S):m/z=237.1[M+H]$^+$,0.587min。

[2583] 步骤4:3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮的制备

[2584] 将三甲基铝于甲苯中的溶液(2M,5.3mL,10.55mmol)逐滴添加至2-(1-((2-氨基吡啶-3-基)氧基)环丙基)乙酸乙酯(500mg,2.11mmol)于甲苯(50mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物隔夜,通过添加水(50mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/3)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(290mg,72%)。LC-MS(方法S):m/z=191.1[M+H]$^+$,0.704min。

[2585] 步骤5:5'-甲基-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮的制备

[2586] 将碘甲烷(178mg,1.26mmol)逐滴添加至3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮(200mg,1.05mmol)和碳酸铯(341mg,1.05mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在0℃下搅拌反应混合物2小时,用水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,3/17)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(150mg,69%)。LC-MS(方法S):m/z=205.1[M+H]$^+$,0.767min。

[2587] 步骤6:3'-碘-5'-甲基-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮的制备

[2588] 在0℃下将N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.49g,4.25mmol)添加至5'-甲基-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮(0.18g,0.85mmol)于二氯甲烷(40mL)中的混合物中,接着经20分钟逐滴添加三甲基碘硅烷(1.70g,8.50mmol)。在0℃下搅拌混合物1小时且接着将碘(0.32g,1.25mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液添加至混合物中。在0℃下再搅拌反应混合物1小时,通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,20mL)淬灭,且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(280mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=330.8[M+

H]$^+$,0.946min。

[2589] 步骤7:3'-叠氮基-5'-甲基-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮的制备

[2590] 将叠氮化钠(109mg,1.68mmol)添加至3'-碘-5'-甲基-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮(280mg,0.84mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物2小时,通过添加水(40mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,1/2)纯化,获得呈黄色固体状的标题化合物(70mg,33%)。LC-MS(方法C):m/z=246.0[M+H]$^+$,0.925min。

[2591] 步骤8:3'-氨基-5'-甲基-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮的制备

[2592] 将3'-叠氮基-5'-甲基-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-4'(5'H)-酮(70mg,0.28mmol)于甲醇(10mL)中的混合物在钯/碳(10%,10mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下搅拌30分钟之后,经由硅藻土过滤反应混合物且在真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(50mg,78%)。LC-MS(方法S):m/z=220.2[M+H]$^+$,0.690min。

[2593] 步骤9:5-苯甲基-N-(5'-甲基-4'-氧代-4',5'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-3'-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

[2594] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物(42mg,45%)。LC-MS(方法S):m/z=406.0[M+H]$^+$,1.024min。

[2595] 步骤10:(S)-5-苯甲基-N-(5'-甲基-4'-氧代-4',5'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-3'-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和(R)-5-苯甲基-N-(5'-甲基-4'-氧代-4',5'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-3'-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

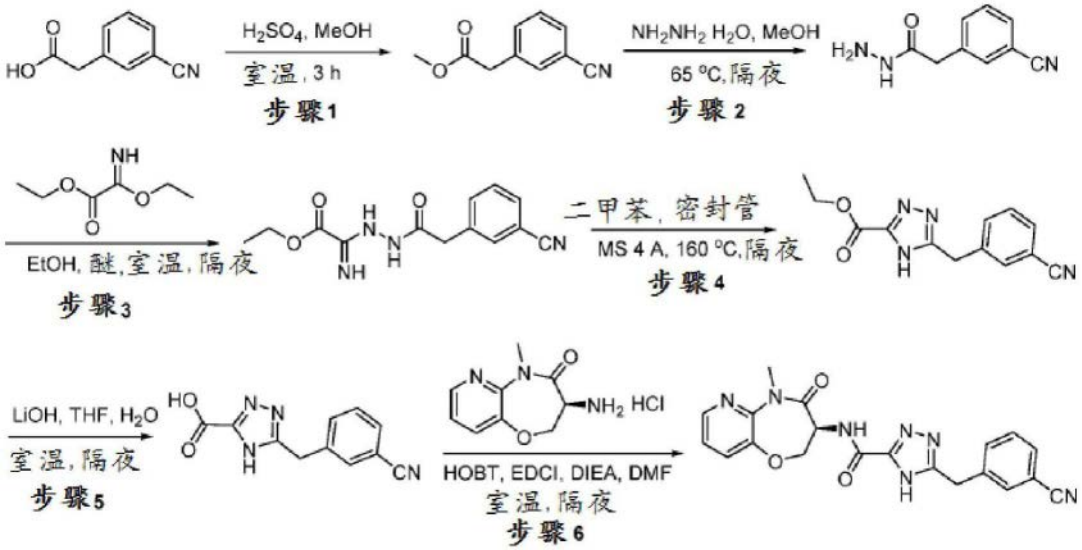
[2596] 5-苯甲基-N-(5'-甲基-4'-氧代-4',5'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯]-3'-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体(42mg,0.10mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2.12×15cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:IPA;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经14min;UV 254和220nm;Rt 1:12.359;Rt 2:20.087,获得标题化合物:

[2597] 实施例160A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.01(d,J=8.7Hz,1H),8.39(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.74(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.39-7.27(m,6H),5.20(d,J=8.4Hz,1H),4.35(s,2H),3.40(s,3H),1.36-1.28(m,1H),1.16-1.02(m,1H),1.00-0.94(m,1H),0.58-0.50(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z=406.1[M+H]$^+$,2.745min。

[2598] 实施例160B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.01(d,J=8.4Hz,1H),8.39(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.74(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.39-7.27(m,6H),5.20(d,J=8.4Hz,1H),4.35(s,2H),3.40(s,3H),1.36-1.31(m,1H),1.16-1.03(m,1H),1.00-0.94(m,1H),0.58-0.50(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=406.1[M+H]$^+$,1.652min。

[2599] 实施例161:(S)-5-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,

2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2600] 

[2601] 步骤1:2-(3-氰基苯基)乙酸甲酯的制备

[2602] 将硫酸(98%,2.0mL)添加至2-(3-氰基苯基)乙酸(3.5g,22.0mmol)于甲醇(80mL)中的混合物中。在室温下搅拌所得混合物3小时且在真空下浓缩。残余物用水(40mL)稀释且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈无色油状的标题化合物(3.30g,87%)。LC-MS(方法S):m/z=176.2[M+H]$^+$,0.504min。

[2603] 步骤2:2-(3-氰基苯基)乙酰肼的制备

[2604] 将水合肼(80%,3.3mL,85.0mmol)添加至2-(3-氰基苯基)乙酸甲酯于甲醇(50mL)中的混合物中。在65℃下搅拌反应混合物隔夜且接着在减压下浓缩。残余物用水(40mL)稀释且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的粗标题化合物(2.4g,80%)。LC-MS(方法S):m/z=176.2[M+H]$^+$,0.506min。

[2605] 步骤3:2-(2-(2-(3-氰基苯基)乙酰基)肼基)-2-亚氨基乙酸乙酯的制备

[2606] 将2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(1.82g,12.6mmol)添加至2-(3-氰基苯基)乙酰肼(2.0g,11.5mmol)于乙醇(20mL)和二乙醚(60mL)中的搅拌混合物中。在室温下将反应混合物搅拌隔夜。通过过滤收集白色固体且用二乙醚冲洗,获得呈白色固体状的标题化合物(2.88g,92%)。LC-MS(方法C):m/z=275.1[M+H]$^+$,0.913min。

[2607] 步骤4:5-(3-氰基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯的制备

[2608] 将分子筛4Å(50mg)添加至2-(2-(2-(3-氰基苯基)-乙酰基)肼基)-2-亚氨基乙酸乙酯(1.0g,3.65mmol)于二甲苯(10mL)中的混合物中。在160℃下在密封管中搅拌反应混合物隔夜且在高真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(500mg,54%)。LC-MS(方法S):m/z=257.2[M+H]$^+$,0.767min。

[2609] 步骤5:5-(3-氰基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸的制备

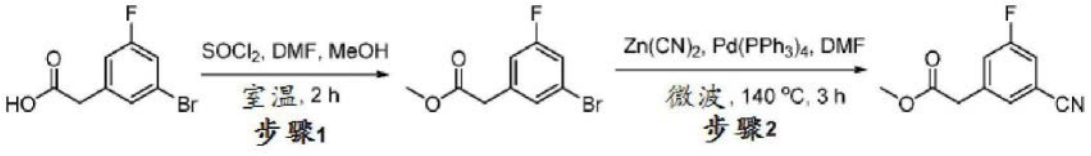
[2610] 将氢氧化锂(94mg,4.0mmol)于水(5mL)中的溶液添加至5-(3-氰基苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(500mg,2.0mmol)于四氢呋喃(15mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌隔夜。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,10mL)将所得溶液调节至pH

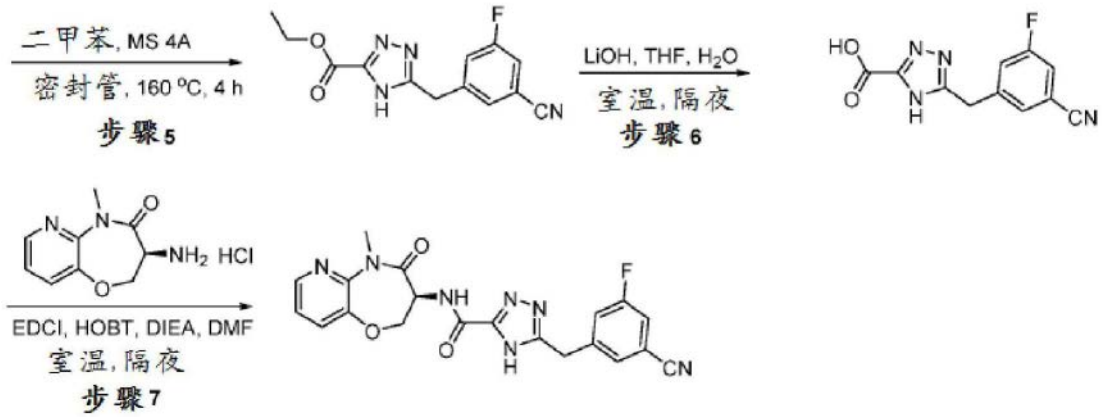
=7且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(430mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=229.1 $[M+H]^+$,0.816min。

[2611] 步骤6:(S)-5-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

[2612] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,100 Å,5μm,19mm×250mm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:20%B至45%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:7min,获得标题化合物:^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)δ14.53(br s,1H),8.68(s,1H),8.37(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),7.79-7.69(m,3H),7.64-7.61(m,1H),7.58-7.53(m,1H),7.36-7.32(m,1H),4.90-4.82(m,1H),4.75-4.69(m,1H),4.55-4.49(m,1H),4.22(s,2H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=404.2 $[M+H]^+$,1.095min。

[2613] 实施例162:(S)-5-(3-氰基-5-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2614] 

[2615] 

[2616] 步骤1:2-(3-溴-5-氟苯基)乙酸甲酯的制备

[2617] 将亚硫酰氯(4.26g,35.8mmol)逐滴添加至甲基2-(3-溴-5-氟苯基)乙酸(2.6g,11.93mmol)于甲醇(30mL)中的搅拌混合物中,接着添加N,N-二甲基甲酰胺(两滴)。在室温下搅拌反应混合物2小时且在高真空下浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/8)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(2.79g,92.2%)。LC-MS(方法S):m/z=247.1 $[M+H]^+$,1.079min。

[2618] 步骤2:2-(3-氰基-5-氟苯基)乙酸甲酯的制备

[2619] 在氮气氛围下将四(三苯基磷烷基)钯(1.2g,1.05mmol)添加至2-(3-溴-5-氟苯基)乙酸甲酯(2.6g,10.5mmol)和二氰基锌(1.64g,14.17mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的混合物中。在140℃下通过微波加热反应混合物且搅拌3小时。在冷却至室温后,在真空下浓缩反应混合物。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/10)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.12g,54%)。LC-MS(方法C):m/z=194[M+H]$^+$,0.914min。

[2620] 步骤3:2-(3-氰基-5-氟苯基)乙酰肼的制备

[2621] 将水合肼(1.45g,29mmol)添加至2-(3-氰基-5-氟苯基)乙酸甲酯(1.12g,5.80mmol)于甲醇(20mL)中的混合物中。在回流下加热所得混合物,搅拌3小时且在高真空下浓缩。残余物用水(30mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.92g,82.2%)。LC-MS(方法S):m/z=194[M+H]$^+$,0.30min。

[2622] 步骤4:2-(2-(2-(3-氰基-5-氟苯基)乙酰基)肼基)-2-亚氨基乙酸乙酯的制备

[2623] 将2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(692mg,4.77mmol)添加至2-(3-氰基-5-氟苯基)乙酰肼(910mg,4.77mmol)于乙醇(5mL)和二乙醚(15mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物4小时。通过过滤收集固体且在高真空下干燥,获得呈白色固体状的标题化合物(160mg,80.8%)。LC-MS(方法C):m/z=293[M+H]$^+$,0.727min。

[2624] 步骤5:5-(3-氰基-5-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯的制备

[2625] 将2-(2-(2-(3-氰基-5-氟苯基)乙酰基)肼基)-2-亚氨基乙酸乙酯(1g,3.42mmol)和4Å分子筛于二甲苯(20mL)中的混合物在160℃下搅拌4小时。在冷却至室温后,在高真空下浓缩反应混合物。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(0.75g,79.5%)。LC-MS(方法C):m/z=275.0[M+H]$^+$,0.811min。

[2626] 步骤6:5-(3-氰基-5-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸的制备

[2627] 将氢氧化锂(79.2mg,3.3mmol)添加至5-(3-氰基-5-氟苯甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(140mg,0.78mmol)于四氢呋喃(10mL)和水(3mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1M,20mL,20mmol)将所得溶液调节至pH=6且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色固体状的标题化合物(250mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=247.0[M+H]$^+$,0.633min。

[2628] 步骤7:(S)-5-(3-氰基-5-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

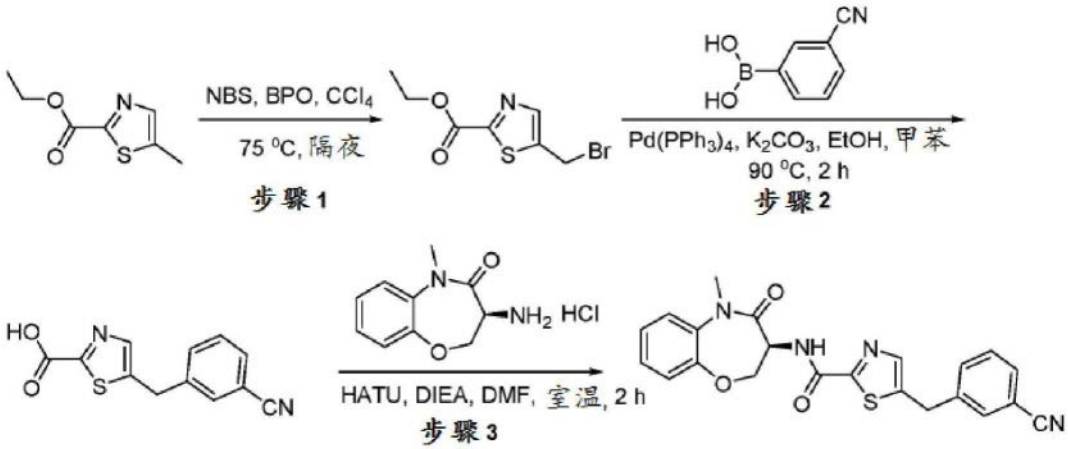
[2629] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:X bridge制备型C18,19×150mm,5μm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);相B:MeCN(经12min 20%至80%);检测器,UV 220和254nm,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.37(s,1H),8.56(s,1H),8.37(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.59-7.55(m,1H),7.33(dd,J=8.1,4.8Hz,1H),4.91-4.71(m,2H),4.45-4.48(m,1H),4.26(s,2H),3.36(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=422.1[M+H]$^+$,1.367min。

[2630] 实施例163:(S)-5-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2631]

[2632] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:SunFire制备型C18 OBD柱19×150mm5μm10nm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在7min内25%B至75%B;UV 254和220nm;Rt:6.34min:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48(s,1H),7.78-7.73(m,2H),7.64-7.61(m,1H),7.57-7.49(m,2H),7.36-7.22(m,3H),4.87-4.79(m,1H),4.62-4.56(m,1H),4.44-4.38(m,1H),4.20(s,2H),3.32(s,3H)。LCMS(方法D):m/z=403.1[M+H]$^+$,1.367min。

[2633] 实施例164:(S)-5-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺

[2634] 

[2635] 步骤1:5-(溴甲基)噻唑-2甲酸乙酯的制备

[2636] 将过氧化苯甲酰(6mg,0.02mmol)添加至5-甲基噻唑-2-甲酸乙酯(420mg,2.45mmol)和N-溴代丁二酰亚胺(459mg,2.58mmol)于四氯化碳(6mL)中的混合物中。在75℃下在氮气氛围下搅拌所得混合物隔夜,通过添加水(20mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/2)来纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(300mg,48.8%)。LC-MS(方法S):m/z=252.3[M+H]$^+$,0.928min。

[2637] 步骤2:5-(3-氰基苯甲基)噻唑2-甲酸的制备

[2638] 在氮气氛围下将四(三苯基膦)钯(28mg,0.02mmol)添加至5-(溴甲基)噻唑-2甲酸乙酯(300mg,1.20mmol)、(3-氰基苯基)硼酸(194mg,1.32mmol)和碳酸钾(190mg,1.37mmol)于甲苯/乙醇(5mL/5mL)中的混合物中。在90℃下搅拌所得混合物2小时。在冷却至室温后,在真空下浓缩反应混合物。用水(30mL)稀释残余物,用盐酸水溶液(1M,50mL,50mmol)将所得溶液的pH值调节至3且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)纯化残余物,获得呈黄色油状物的标题化合物(100mg,34.1%)。LC-MS(方法C):m/z=245.2[M+H]$^+$,1.208min。

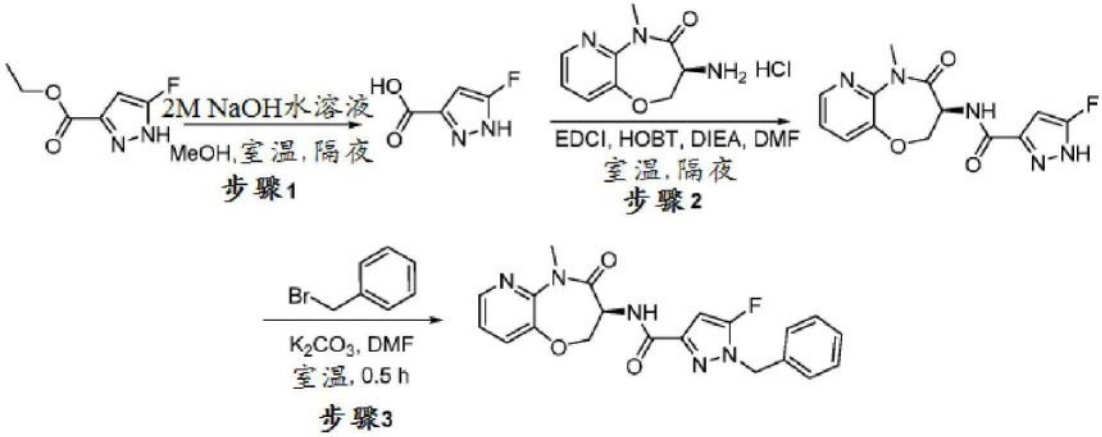
[2639] 步骤3:(S)-5-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]

氧氮杂环庚三烯-3-基)噻唑-2-甲酰胺的制备

[2640] 使用酰胺偶合程序B获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:25%B至65%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.5min,获得标题化合物:^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=8.0Hz,1H),7.93-7.90(m,1H),7.84-7.80(m,1H),7.78-7.71(m,1H),7.70-7.63(m,1H),7.62-7.44(m,2H),7.40-7.20(m,3H),4.88-4.75(m,1H),4.73-4.60(m,1H),4.48-4.37(m,1H),4.34(s,2H),3.30(s,3H)。LC-MS(方法V):m/z=419.2 $[M+H]^+$,3.361min。

[2641] 实施例165:(S)-1-苯甲基-5-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2642]



[2643] 步骤1:5-氟-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[2644] 将氢氧化钠溶液(2M,0.63mL,1.26mmol)添加至5-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(100mg,0.63mmol)于甲醇(5mL)中的搅拌混合物中。在室温下将反应混合物搅拌隔夜。在减压下移除甲醇之后,用盐酸水溶液(1N,2mL)将所得溶液调节至pH=5且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈白色固体状的标题化合物(80mg,97%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.67(s,1H),δ13.49(s,1H),δ6.47(dd,J=6.3,2.2Hz,1H)。

[2645] 步骤2:(S)-5-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2646] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化,获得呈白色固体状的标题化合物(100mg,56.8%)。LC-MS(方法E):m/z=306.1 $[M+H]^+$,0.898min。

[2647] 步骤3:(S)-1-苯甲基-5-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2648] 使用实施例158,步骤4中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相:相A:水(0.05%TFA),相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:在7min内25%B至55%B;检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物:^1H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.30(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),7.63(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.40-7.20(m,6H),6.27(d,J=5.6Hz,1H),5.30(s,2H),4.96(dd,J=11.6,7.2Hz,1H),4.62

(dd,J＝9.8,7.2Hz,1H),4.46(dd,J＝11.6,9.8Hz,1H),3.44(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝396.1[M+H]$^+$,1.659min。

[2649] 实施例166:(S)-5-氟-1-(4-氟苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2650]

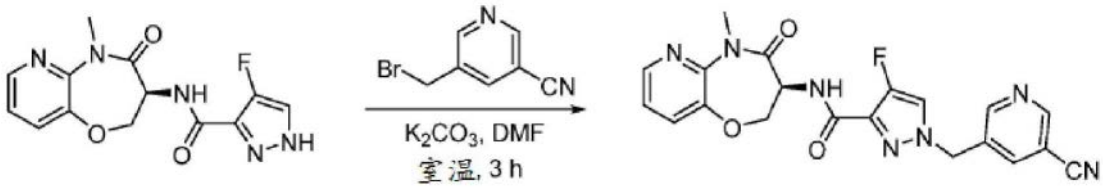
[2651] 使用实施例158,步骤4中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.05％TFA),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:5％B至55％B,经7min;检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.30(dd,J＝4.8,1.6Hz,1H),7.63(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),7.33-7.25(m,3H),7.14-7.01(m,2H),6.27(d,J＝5.6Hz,1H),5.29(s,2H),4.96(dd,J＝11.5,7.2Hz,1H),4.62(dd,J＝9.8,7.2Hz,1H),4.46(dd,J＝11.5,9.8Hz,1H),3.44(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝414.1[M+H]$^+$,1.667min。

[2652] 实施例167:(S)-5-氰基-1-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2653]

[2654] 使用实施例158,步骤4中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3);移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:25％B至55％B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.32min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(d,J＝7.9Hz,1H),8.36(dd,J＝4.7,1.6Hz,1H),7.87-7.82(m,1H),7.80-7.75(m,1H),7.69(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),7.65-7.58(m,2H),7.52-7.58(m,1H),7.35-7.28(m,1H),5.73(s,2H),4.90-4.81(m,1H),4.72-4.63(m,1H),4.54-4.47(m,1H),3.35(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z＝428.1[M+H]$^+$,1.320min。

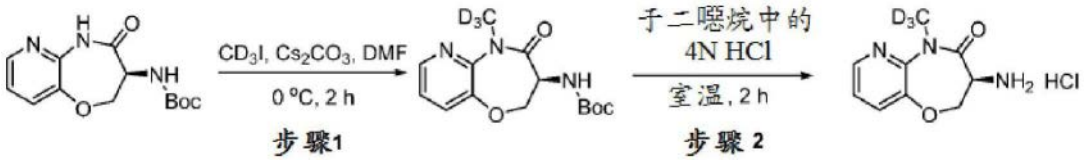
[2655] 实施例168:(S)-1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2656] 

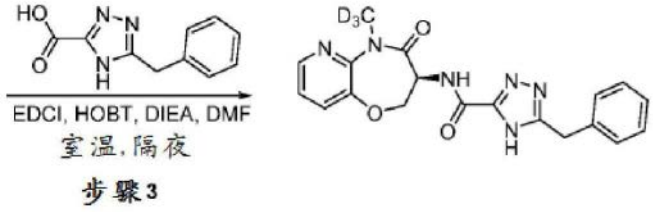
[2657] 将5-(溴甲基)烟碱甲腈(35mg,0.18mmol)添加至(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(45mg,0.15mmol)和碳酸钾(62mg,0.45mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物3小时,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合

并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。使用实施例158,步骤4中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:35%B至50%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.5min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.82(d,J=2.1Hz,1H),8.35(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),8.19(t,J=2.0Hz,1H),7.92(d,J=4.4Hz,1H),7.68(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.32(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),5.48(s,2H),5.02(dd,J=11.5,7.2Hz,1H),4.69(dd,J=9.9,7.2Hz,1H),4.51(dd,J=11.5,9.9Hz,1H),3.50(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=422.0[M+H]$^+$,1.328min。

[2658] 实施例169:(S)-5-苯甲基-N-(5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2659]



[2660] 步骤1:(S)-(5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2661] 在0℃下将三氘化碘甲烷(233.5mg,1.61mmol)添加至(S)-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(450mg,1.61mmol)和碳酸铯(629.2mg,1.93mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在0℃下搅拌反应混合物2小时,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且在真空下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(360mg,75.5%)。LC-MS(方法E):m/z=297.2[M+H]$^+$,0.903min。

[2662] 步骤2:(S)-3-氨基-5-三氘化甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐的制备

[2663] 将(S)-(5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.68mmol)添加至盐酸盐于1,4-二噁烷中的溶液(4M,5mL,20mmol)中。在室温下搅拌反应混合物2小时且在真空下浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(140mg粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=197.1[M+H]$^+$,0.761min。

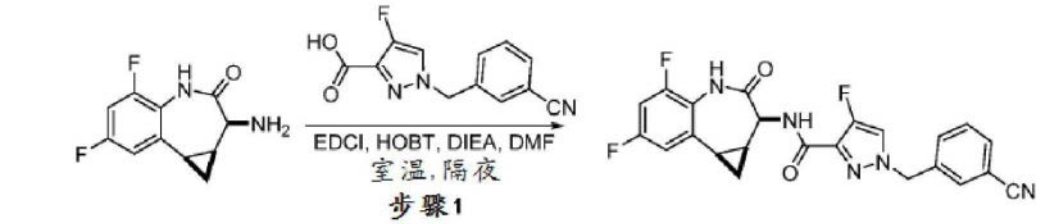
[2664] 步骤3:(S)-5-苯甲基-N-(5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

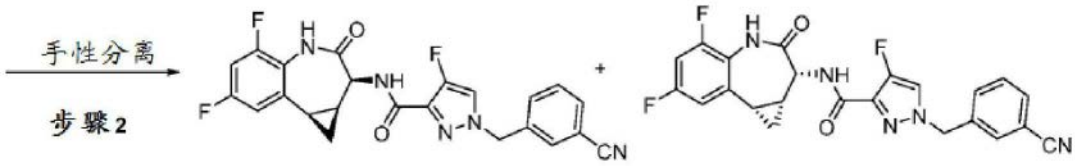
[2665] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4CO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经7min;检测器,UV 254和220nm,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.33(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.66(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.38-7.22

(m,6H),5.02(dd,J=11.6,7.2Hz,1H),4.67(dd,J=9.9,7.2Hz,1H),4.51(dd,J=11.5,9.9Hz,1H),4.16(s,2H)。LC-MS(方法D):m/z=382.1[M+H]$^+$,1.371min。

[2666] 实施例170A和170B:1-(3-氰基苯甲基)-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺和1-(3-氰基苯甲基)-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2667]





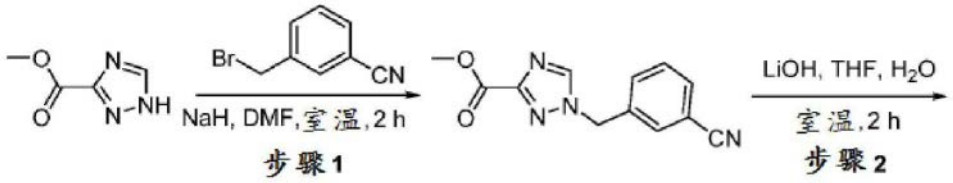
[2668] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物。

[2669] 外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:(R,R)WHELK-01 5/100Kromasil,2.11cm×25cm(5μm);移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:60%B至60%B,经22min;UV 254和220nm;Rt1:14.06;Rt2:18.79,获得标题化合物:

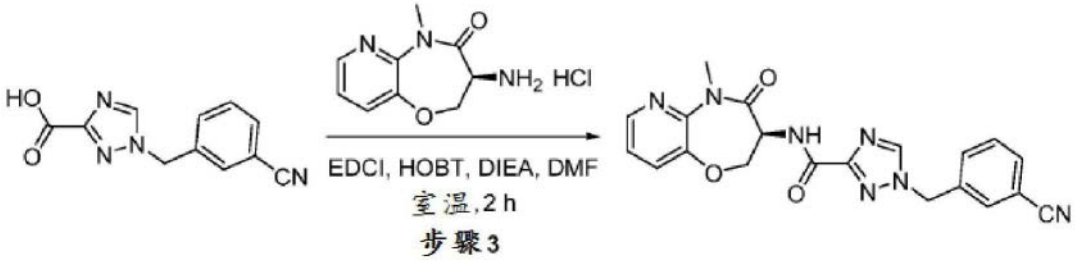
[2670] 实施例170A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ7.88(d,J=4.4,Hz,1H),7.75-7.72(m,2H),7.66-7.63(m,1H),7.61-7.56(m,1H),7.13-7.09(m,1H),6.99-6.92(m,1H),5.23(s,2H),4.82(s,1H),2.31-2.24(m,1H),2.15-2.09(m,1H),1.66-1.61(m,1H),1.22-1.17(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=452.1[M+H]$^+$,1.627min。

[2671] 实施例170B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ7.88(d,J=4.4Hz,1H),7.74-7.72(m,2H),7.67-7.63(m,1H),7.61-7.56(m,1H),7.13-7.09(m,1H),6.99-6.92(m,1H),5.43(s,2H),4.82(s,1H),2.29-2.25(m,1H),2.15-2.11(m,1H),1.66-1.60(m,1H),1.22-1.15(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z=452.1[M+H]$^+$,2.781min。

[2672] 实施例171:(S)-1-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2673]



[2674] 步骤1:1-(3-氰基苯甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯的制备

[2675] 将氢化钠(60％,0.38g,9.5mmol)添加至1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(1.0g,7.87mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌所得混合物1小时,接着添加3-(溴甲基)苯甲腈(1.69g,8.67mmol)。在室温下再搅拌所得混合物1小时,用水(30mL)稀释且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(600mg,31.5％)。LC-MS(方法C):m/z＝243.1[M+H]$^+$,0.925min。

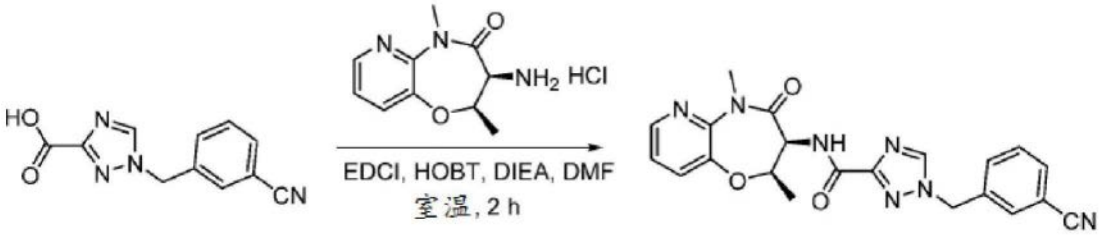
[2676] 步骤2:1-(3-氰基苯甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸的制备

[2677] 将氢氧化锂(360mg,15.0mmol)于水(10mL)中的溶液添加至1-(3-氰基苯甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸酯(600mg,2.48mmol)于四氢呋喃(20mL)中的搅拌混合物中。反应混合物在室温下搅拌2小时。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,10mL)将所得溶液调节至pH＝7且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(250mg,17.7％)。LC-MS(方法X):m/z＝229.1[M+H]$^+$,1.227min。

[2678] 步骤3:(S)-1-(3-氰基苯甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的制备

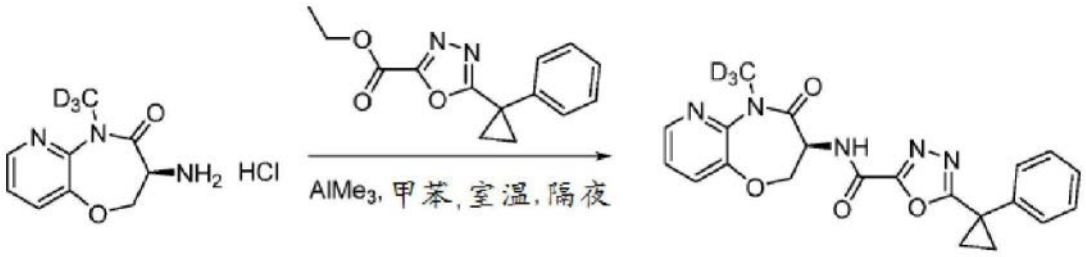
[2679] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱19×150mm 5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:20％B至45％B,经7min;254nm;Rt:6min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.64(s,1H),8.33(dd,J＝4.8,1.6Hz,1H),7.77-7.64(m,4H),7.57(t,J＝7.7Hz,1H),7.30(dd,J＝8.0,4.8Hz,1H),5.55(s,2H),5.03(dd,J＝11.7,7.3Hz,1H),4.69(dd,J＝9.9,7.1Hz,1H),4.52(dd,J＝11.2,9.6Hz,1H),3.47(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝404.2[M+H]$^+$,1.371min。

[2680] 实施例172:1-(3-氰基苯甲基)-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2681] 

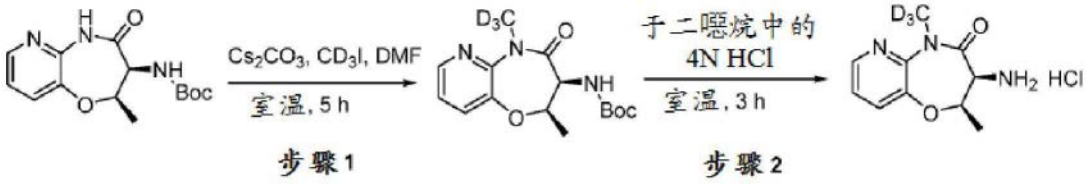
[2682] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:25%B至75%B,经7min;254nm;Rt:6.25min,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.66(s,1H),8.33(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.78-7.65(m,4H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.32(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),5.56(s,2H),5.07-5.01(m,2H),3.49(s,3H),1.38(d,J=5.9Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=418.2[M+H]$^+$,1.477min。

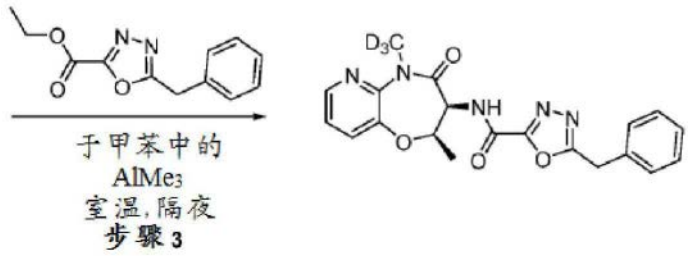
[2683] 实施例173:(S)-N-(5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2684] 

[2685] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:25%B至50%B,经7min;检测器,UV 254nm,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.49(d,J=7.6Hz,1H),8.36(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),7.70(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.50-7.28(m,6H),4.87-4.62(m,2H),4.50(dd,J=9.3,7.1Hz,1H),1.72-1.62(m,2H),1.55-1.44(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z=409.1[M+H]$^+$,1.624min。

[2686] 实施例174:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2-甲基-5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



[2687] 

[2688] 步骤1:((2R,3S)-2-甲基-5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[2689] 将三氘化碘甲烷(124mg,0.85mmol)添加至(2R,3S)-2-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.85mmol)和碳酸铯(278mg,0.85mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物5小时,用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/20)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(230mg,87.1%)。LC-MS(方法C):m/z=311.1[M+H]$^+$,1.260min。

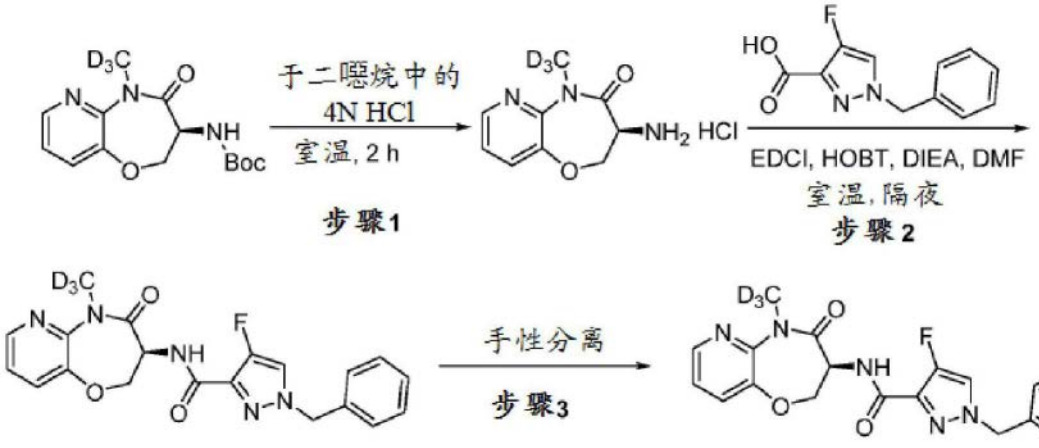
[2690] 步骤2:(2R,3S)-3-氨基-2-甲基-5-三氘化甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-4(5H)-酮盐酸盐的制备

[2691] 将((2R,3S)-2-甲基-5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.32mmol)添加至氯化氢于1.4-二噁烷中的溶液(4N,6.0mL,24mmol)中。在室温下搅拌反应混合物3小时且在真空下浓缩以获得呈白色固体状的标题化合物(80mg,99%)。LC-MS(方法C):m/z=211.1[M+H]$^+$,0.757min。

[2692] 步骤3:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2-甲基-5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的制备

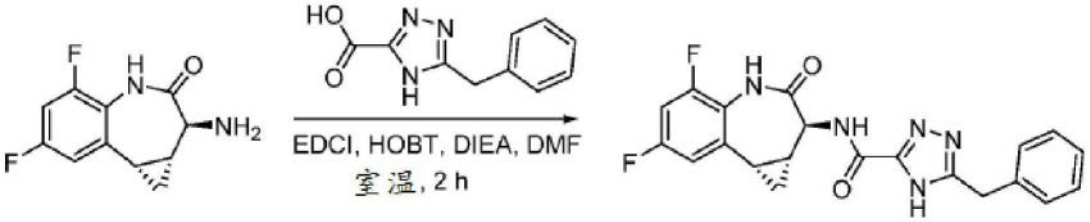
[2693] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型OBD C18柱19×250mm,5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:25%B至75%B,经7min;UV 254和220nm;Rt:6.85min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(s,1H),8.36(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.74(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.40-7.28(m,6H),4.98-4.90(m,2H),4.38(s,2H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=397.2[M+H]$^+$,1.680min。

[2694] 实施例175:(S)-1-苯甲基-4-氟-N-(5-三氘化甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2695] 

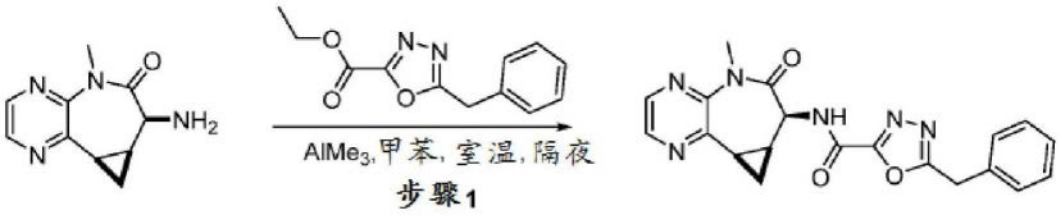
[2696] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge制备型C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相:相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:25%B至65%B,经7min;检测器,UV 254nm,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(dd,J=4.7,1.6Hz,1H),8.21(d,J=7.8Hz,1H),8.10(d,J=4.5Hz,1H),7.66(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.42-7.19(m,6H),5.31(s,2H),4.85-4.76(m,1H),4.64(dd,J=11.5,9.7Hz,1H),4.47(dd,J=9.6,7.4Hz,1H)。LC-MS(方法J):m/z=399.3[M+H]$^+$,1.331min。

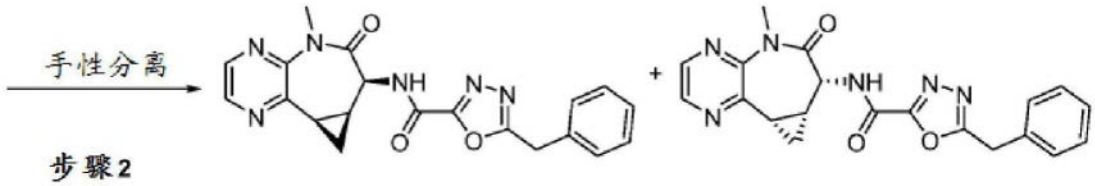
[2697] 实施例176:5-苯甲基-N-((1aR,2S,8bS)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2698] 

[2699] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:柱:XBridge制备型OBD C18柱30×150mm 5μm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:60mL/min;梯度:25%B至55%B,经7min;254nm;Rt:6.32min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.34(br s,1H),9.72(s,1H),8.62(s,1H),7.35-7.18(m,7H),4.12(s,2H),3.98(dd,J=10.5,7.5Hz,1H),2.26-2.17(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.13-1.04(m,1H),0.60-0.57(m,1H)。LC-MS(方法Q):m/z=410.5[M+H]$^+$,1.773min。

[2700] 实施例177A和177B:5-苯甲基-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和5-苯甲基-N-((7R,7aR,8aS)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2701] 



[2702] 使用实施例54中所述的程序获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物。

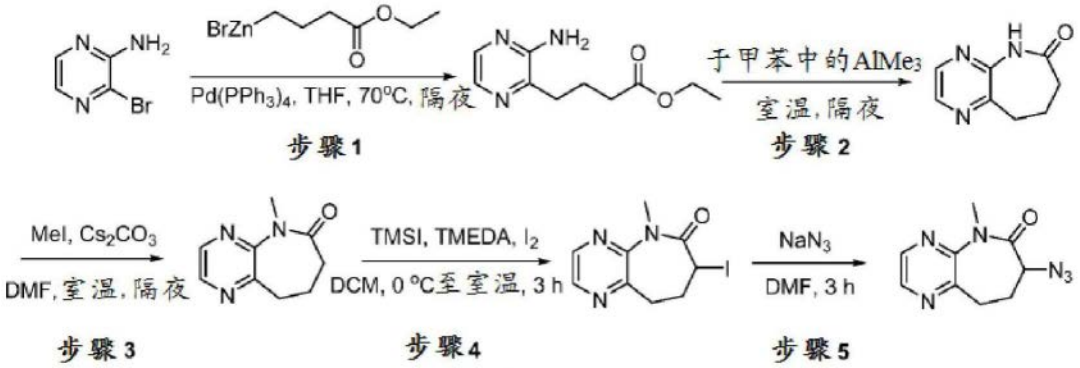
[2703] 5-苯甲基-N-(顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体(40mg,0.10mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB S-5μm,250×20mm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经26min;220/254nm;Rt1:19.32;Rt 2:23.55,获得标题化合物:

[2704] 实施例177A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.42-8.37(m,2H),7.37-7.25(m,5H),4.77(s,1H),4.33(s,2H),3.40(s,3H),2.65-2.57(m,1H),2.25-2.17(m,1H),1.55-1.48(m,1H),1.35-1.30(m,1H)。LCMS(方法D):m/z=391.1[M+H]$^+$,1.231min。

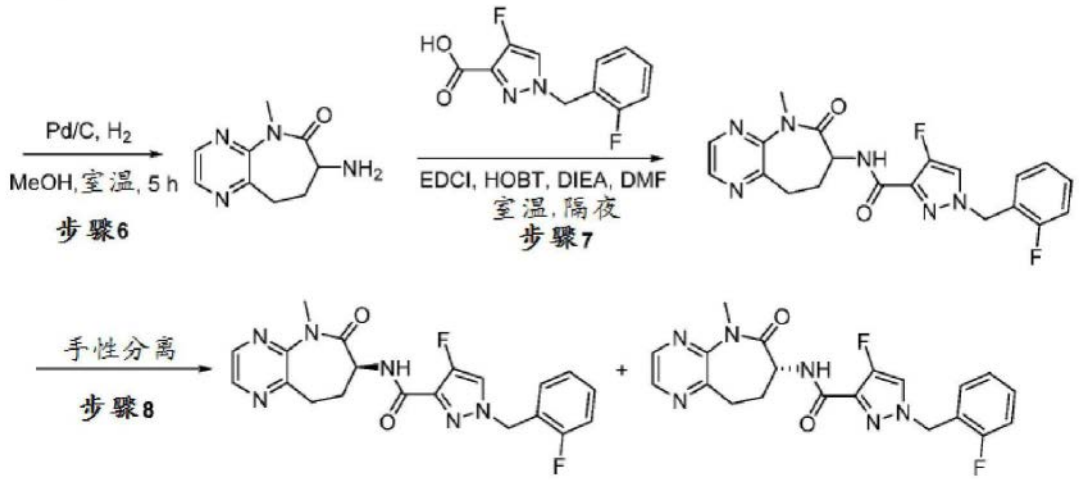
[2705] 实施例177B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.42-8.37(m,2H),7.36-7.25(m,5H),4.77(s,1H),4.33(s,2H),3.39(s,3H),2.64-2.56(m,1H),2.24-2.16(m,

1H),1.54-1.46(m,1H),1.34-1.28(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝391.1[M+H]$^+$,1.225min。

[2706] 实施例178A和178B:(S)-4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和(R)-4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[2707]



[2708] 步骤1:4-(3-氨基吡嗪-2-基)丁酸乙酯的制备

[2709] 在氮气氛围下将(4-乙氧基-4-氧代丁基)溴化锌(II)于四氢呋喃中的溶液(0.5M,26.0mL,13.0mmol)添加至3-溴吡嗪-2-胺(1.0g,5.8mmol)和四(三苯基磷烷基)钯(0.67g,0.58mmol)于四氢呋喃(60mL)中的混合物中。将所得混合物在70℃下搅拌隔夜。在冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化所得残余物,获得呈淡黄色油状的标题化合物(0.45g,37.0%)。LC-MS(方法S):m/z＝210.2[M+H]$^+$,0.592min。

[2710] 步骤2:8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮的制备

[2711] 将三甲基铝于甲苯中的溶液(2M,6.0mL,12.0mmol)添加至4-(3-氨基吡嗪-2-基)丁酸乙酯(450mg,2.2mmol)于甲苯(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌隔夜之后,通过添加水(50mL)来淬灭反应混合物且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化所得残余物,获得呈淡黄色固体状的标题化合物(0.32g,91.0%)。LC-MS(方法S):m/z＝164.2[M+H]$^+$,0.473min。

[2712] 步骤3:5-甲基-8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮的制备

[2713] 将碘甲烷(313mg,2.2mmol)逐滴添加至8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三

烯-6(7H)-酮(320mg,2.0mmol)和碳酸铯(717mg,2.2mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌隔夜之后,用水(20mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/10)来纯化所得残余物,获得呈淡黄色固体状的标题化合物(300mg,87.0%)。LC-MS(方法S):m/z=178.1[M+H]$^+$,0.570min。

[2714] 步骤4:7-碘-5-甲基-8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮的制备

[2715] 经30分钟向0℃下的5-甲基-8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮(300mg,1.70mmol)和N,N,N',N'-四甲基乙二胺(1.97g,17.0mmol)于二氯甲烷(80mL)中的混合物中逐滴添加三甲基碘硅烷(2.38g,17.0mmol)。在0℃下搅拌所得混合物2小时,接着经30分钟逐滴添加碘(0.65g,2.6mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液。在室温下搅拌1小时之后,通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,20mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(450mg粗制物,87.7%)。LC-MS(方法S):m/z=304.1[M+H]$^+$,0.610min。

[2716] 步骤5:7-叠氮基-5-甲基-8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮的制备

[2717] 将叠氮化钠(290mg,4.47mmol)添加至7-碘-5-甲基-8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮(450mg,1.49mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌3小时之后,通过添加水(40mL)来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(260mg粗制物)。LC-MS(方法S):m/z=219.1[M+H]$^+$,0.600min。

[2718] 步骤6:7-氨基-5-甲基-8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮的制备

[2719] 在钯/碳(10%,26mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下将含7-叠氮基-5-甲基-8,9-二氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-6(7H)-酮(260mg,1.2mmol)的甲醇(20mL)氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌5小时之后,经由硅藻土过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液且在高真空下干燥,获得呈无色油状的标题化合物(200mg,88%)。LC-MS(方法S):m/z=193.1[M+H]$^+$,0.356min。

[2720] 步骤7:4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2721] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:35%B至50%B,在8min内;UV 254和220nm;Rt:6.82min,获得呈白色固体状的标题化合物(30mg,28%)。LC-MS(方法O):m/z=413.1[M+H]$^+$,1.396min。

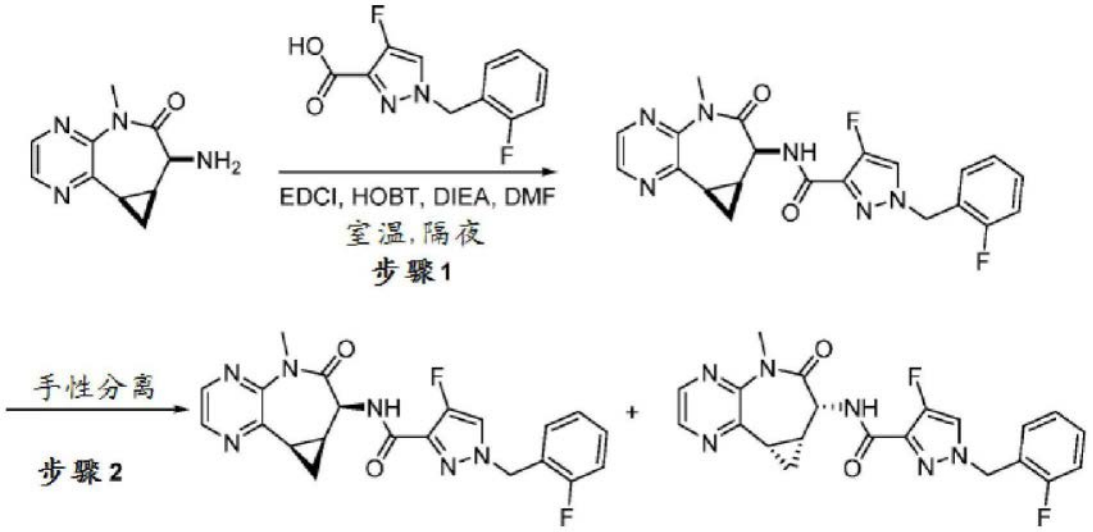
[2722] 步骤8:(S)-4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和(R)-4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2723] 4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(30.0mg,0.07mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IF,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,在30min内;UV 254和220nm;Rt1:17.00min;Rt2:24.16min,获得标题化合物:

[2724] 实施例178A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.48(d,J=2.8Hz,1H),8.39(d,J=2.8Hz,1H),7.77(d,J=4.4Hz,1H),7.45-7.38(m,1H),7.34-7.29(m,1H),7.24-7.15(m,2H),5.41(s,2H),4.58-4.52(m,1H),3.50(s,3H),3.18-3.08(m,1H),3.04-2.98(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.41-2.31(m,1H)。LC-MS(方法T):m/z=413.1[M+H]$^+$,1.198min。

[2725] 实施例178B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.47(d,J=2.8Hz,1H),8.38(d,J=2.8Hz,1H),7.78(d,J=4.4Hz,1H),7.45-7.38(m,1H),7.34-7.29(m,1H),7.25-7.15(m,2H),5.41(s,2H),4.58-4.52(m,1H),3.50(s,3H),3.19-3.08(m,1H),3.05-2.98(m,1H),2.81-2.69(m,1H),2.41-2.32(m,1H)。LC-MS(方法X):m/z=413.1[M+H]$^+$,2.354min。

[2726] 实施例179A和179B:4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和4-氟-1-(2-氟苯甲基)-N-((7R,7aR,8aS)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2727] 

[2728] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化,获得呈白色固体状的标题化合物。

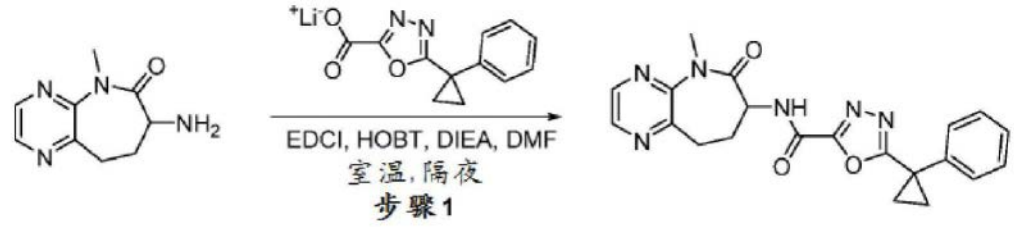
[2729] 外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IF,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,在38min内;UV 254和220nm;Rt1:22.995;Rt2:30.882,获得标题化合物:

[2730] 实施例179A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.30(dd,J=2.4,6.4Hz,2H),7.68(d,J=4.4Hz,1H),7.34-7.27(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.13-7.04(m,2H),5.23(s,2H),4.66(s,1H),3.31(s,3H),2.54-2.47(m,1H),2.17-2.10(m,1H),1.43-

1.37(m,1H),1.22-1.15(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝425.0[M+H]$^+$,1.679min。

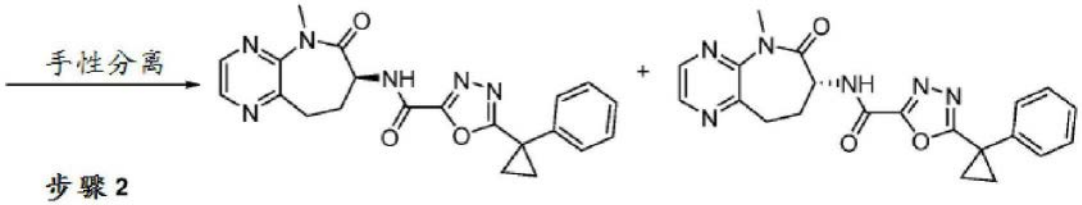
[2731] 实施例179B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.42(dd,J＝3.2,6.8Hz,2H),7.80(d,J＝4.4Hz,1H),7.45-7.39(m,1H),7.37-7.32(m,1H),7.25-7.16(m,2H),5.44(s,2H),4.78(s,1H),3.42(s,3H),2.65-2.58(m,1H),2.28-2.22(m,1H),1.54-1.49(m,1H),1.33-1.27(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝425.0[M+H]$^+$,1.684min。

[2732] 实施例180A和180B:(S)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺和(R)-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



步骤1

[2733]



步骤2

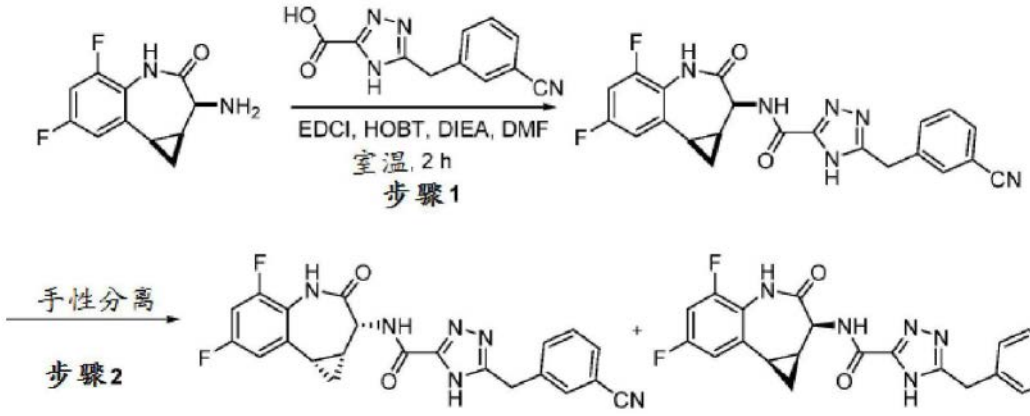
[2734] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,1/1)纯化,获得标题化合物。

[2735] N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-5-(1-苯基环丙基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体(30mg,0.08mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IE,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:MeOH;流速:20mL/min;梯度:100%B至100%B,经16min;UV 254和220nm;Rt 1:10.459min;Rt 2:12.463min,获得标题化合物:

[2736] 实施例180A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.49(d,J＝2.4Hz,1H),8.40(d,J＝2.8Hz,1H),7.48-7.46(m,2H),7.41-7.31(m,3H),4.57-4.51(m,1H),3.49(s,3H),3.18-3.09(m,1H),3.05-2.99(m,1H),2.74-2.63(m,1H),2.50-2.41(m,1H),1.80-1.77(m,2H),1.59-1.55(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z＝405.0[M+H]$^+$,1.260min。

[2737] 实施例180B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.49(d,J＝2.4Hz,1H),8.40(d,J＝2.8Hz,1H),7.49-7.46(m,2H),7.42-7.31(m,3H),4.57-4.50(m,1H),3.50(s,3H),3.18-3.09(m,1H),3.06-2.99(m,1H),2.74-2.63(m,1H),2.50-2.40(m,1H),1.81-1.77(m,2H),1.60-1.55(m,2H)。LC-MS(方法D):m/z＝405.0[M+H]$^+$,1.261min。

[2738] 实施例181A和181B:5-(3-氰基苯甲基)-N-((1aR,2R,8bS)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺和5-(3-氰基苯甲基)-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-二氟-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[2739] 

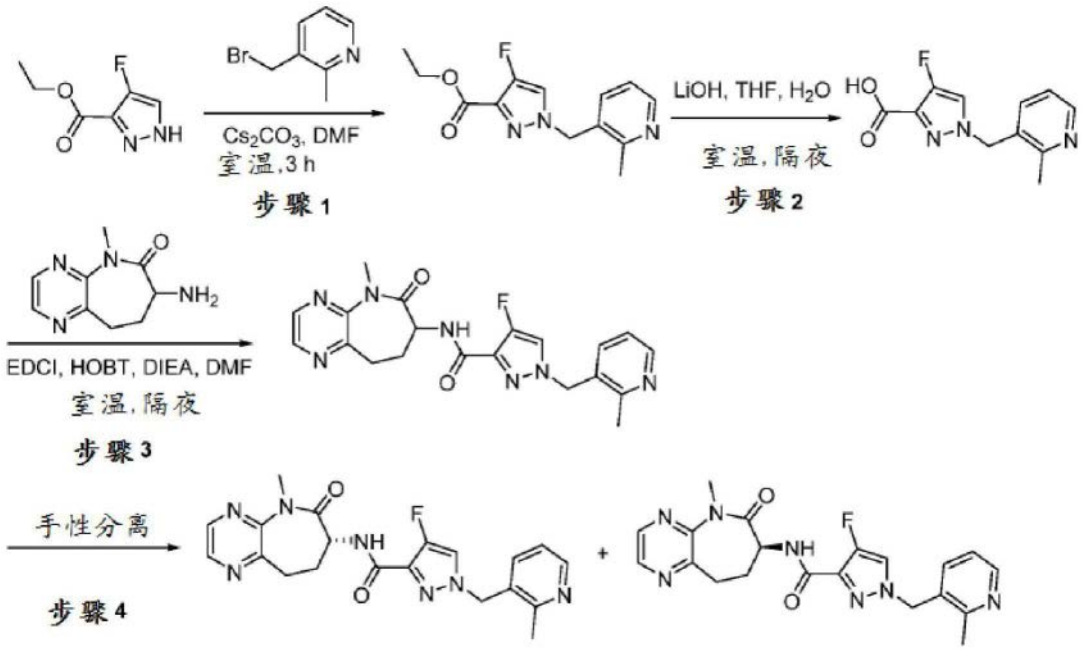
[2740] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:30%B至53%B,经8min;254和220nm Rt:7.43min,获得呈白色固体状的标题化合物。

[2741] 外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IE,2×25cm,5μm;移动相A:己烷:DCM=5:1,移动相B:EtOH;流速:16mL/min;梯度:50%B至50%B,经23min;254和220nm;Rt1:9.885;Rt2:16.633,获得标题化合物:

[2742] 实施例181A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ7.71(s,1H),7.65-7.61(m,2H),7.54-7.48(m,1H),7.18-7.05(m,1H),6.99-6.90(m,1H),4.81(s,1H),4.24(s,2H),2.31-2.22(m,1H),2.15-2.07(m,1H),1.74-1.63(m,1H),1.24-1.14(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=435.4$[M+H]^+$,1.200min。

[2743] 实施例181B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ7.70(s,1H),7.66-7.62(m,2H),7.55-7.49(m,1H),7.19-7.07(m,1H),6.98-6.91(m,1H),4.81(s,1H),4.24(s,2H),2.32-2.23(m,1H),2.16-2.07(m,1H),1.67-1.59(m,1H),1.23-1.14(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z=435.1$[M+H]^+$,3.354min。

[2744] 实施例182A和182B:(R)-4-氟-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和(S)-4-氟-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2745] 

[2746] 步骤1:4-氟-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备

[2747] 将3-(溴甲基)-2-甲基吡啶(283mg,1.52mmol)添加至4-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(200mg,1.27mmol)和碳酸铯(1.24g,3.80mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物3小时,通过添加水(100mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,1/4)纯化残余物,获得呈白色固体状的标题化合物(300mg,90.9%)。LC-MS(方法C):m/z=264.1[M+H]$^+$,1.291min。

[2748] 步骤2:4-氟-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸的制备

[2749] 将氢氧化锂(82mg,3.42mmol)添加至4-氟-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(300mg,1.14mmol)于四氢呋喃(12mL)和水(4mL)中的混合物中。在室温下将反应混合物搅拌隔夜。在减压下移除四氢呋喃之后,用盐酸水溶液(1N,10mL)将所得溶液调节至pH=6且用乙酸乙酯(3×60mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈白色固体状的标题化合物(220mg粗制物)。LC-MS(方法C):m/z=236.0[M+H]$^+$,0.365min。

[2750] 步骤3:4-氟-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2751] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:XBridge Shield C18 OBD柱,5μm,19×150mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:20%B至33%B,经8min;UV 254和220nm;Rt:7.28min,获得标题化合物。LC-MS(方法Y):m/z=410.2[M+H]$^+$,0.841min。

[2752] 步骤4:(R)-4-氟-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和(S)-4-氟-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2753] 4-氟-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-

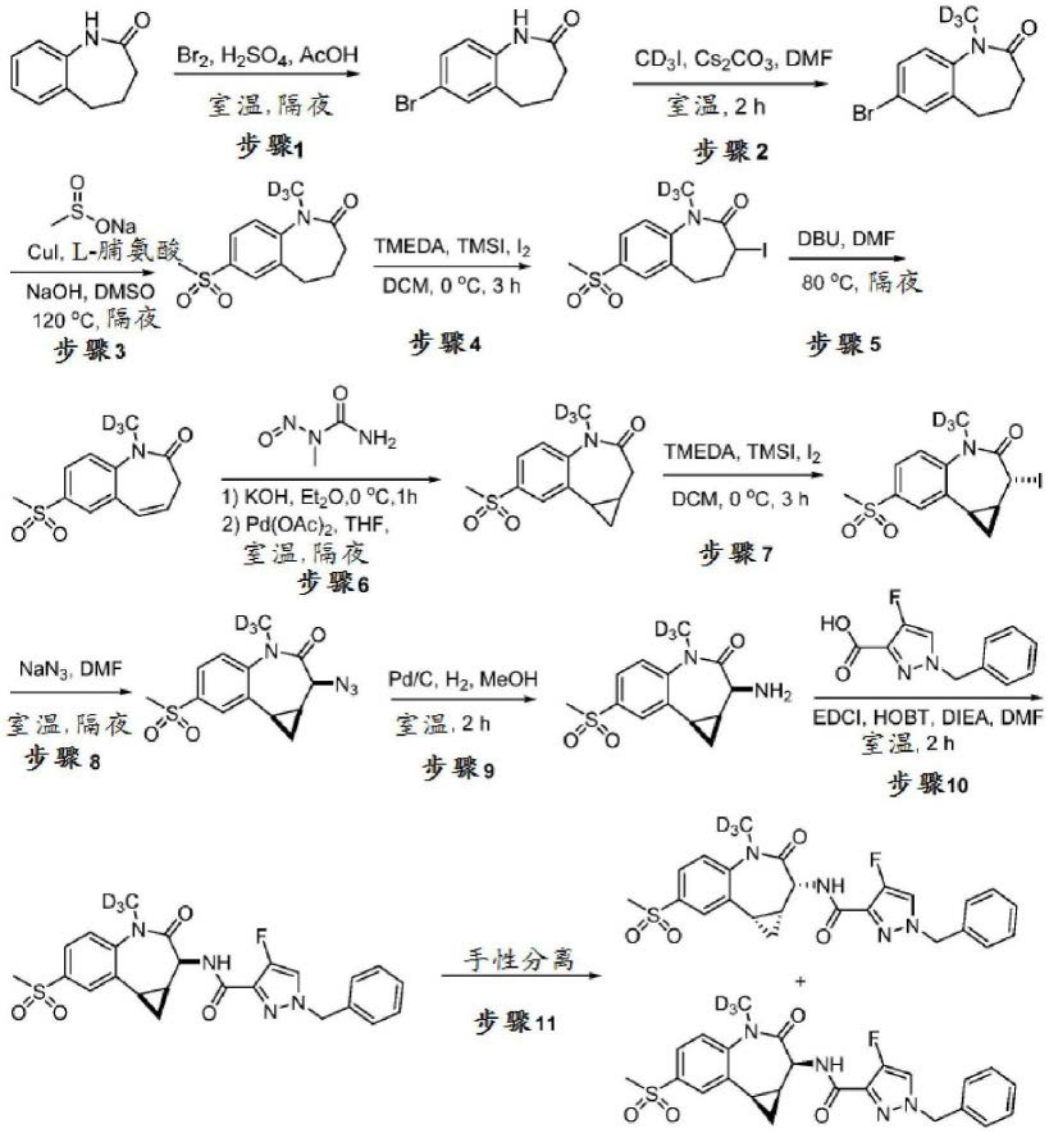
基)-1-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体(40mg,0.10mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50B%至50B%,经13min;UV 254和220nm;Rt 1:9.428min;Rt 2:11.106min,获得标题化合物:

[2754] 实施例182A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.49(d,J=2.8Hz,1H),8.42-8.39(m,2H),7.80(d,J=4.4Hz,1H),7.51-7.48(m,1H),7.33-7.29(m,1H),5.45(s,2H),4.58-4.53(m,1H),3.50(s,3H),3.18-3.08(m,1H),3.04-2.98(m,1H),2.81-2.70(m,1H),2.58(s,3H),2.42-2.31(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=410.0$[M+H]^+$,0.715min。

[2755] 实施例182B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.49(d,J=2.8Hz,1H),8.42-8.39(m,2H),7.80(d,J=4.4Hz,1H),7.52-7.48(m,1H),7.34-7.29(m,1H),5.45(s,2H),4.58-4.53(m,1H),3.50(s,3H),3.18-3.07(m,1H),3.05-2.98(m,1H),2.81-2.70(m,1H),2.58(s,3H),2.42-2.30(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=410.0$[M+H]^+$,0.720min。

[2756] 实施例183A和183B:1-苯甲基-4-氟-N-((1aR,2R,8bS)-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和1-苯甲基-4-氟-N-((1aS,2S,8bR)-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2757]



[2758] 步骤1:7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮的制备

[2759] 在0℃下将溴(8mL,155mmol)于乙酸(100mL)中的溶液逐滴添加至4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮(10g,62mmol)和硫酸(5mL)于乙酸(100mL)中的溶液中。在室温下搅拌隔夜之后,将反应混合物倒入至冰水(200mL)中,用氢氧化铵(28%,100mL)中和且用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,99/1)来纯化所得残余物,获得呈无色油状的标题化合物(11.5g,77%)。LC-MS(方法C):m/z=240.0[M+H]$^+$,1.152min。

[2760] 步骤2:7-溴-1-三氘化甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮的制备

[2761] 将三氘化碘甲烷(5.9g,41mmol)逐滴添加至7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮(9g,38mmol)和碳酸铯(13.4g,41mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物2小时,用水(60mL)稀释且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/20)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(7.2g,75%)。LC-MS(方法C):m/z=257.1[M+H]$^+$,1.234min。

[2762] 步骤3:1-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮的制备

[2763] 在氮气氛围下将碘化亚铜(304mg,1.6mmol)添加至7-溴-1-三氘化甲基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮(4.1g,16mmol)、L-脯氨酸(368mg,3.2mmol)、氢氧化钠(64mg,1.6mmol)和甲烷亚磺酸钠(8.16g,80mmol)于二甲亚砜(20mL)中的混合物中。反应混合物在120℃下搅拌隔夜。在冷却至室温后,用饱和氯化铵水溶液(40mL)稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。通过柱色谱法(甲醇/二氯甲烷,1/20)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(2.7g,66%)。LC-MS(方法C):m/z=257.1$[M+H]^+$,0.907min。

[2764] 步骤4:3-碘-1-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮的制备

[2765] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(3.8g,33mmol)添加至1-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮(2.7g,11mmol)于二氯甲烷(40mL)中的搅拌混合物中,接着经30分钟逐滴添加三甲基碘硅烷(6.6g,33mmol)。在0℃下搅拌1小时之后,添加碘(4.2g,16.5mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物2小时,通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,60mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(二氯甲烷)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(3.5g,88%)。LC-MS(方法S):m/z=382.9$[M+H]^+$,0.826min。

[2766] 步骤5:1-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮的制备

[2767] 在室温下将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(3.8g,25.2mmol)添加至3-碘-1-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮(3.2g,8.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在80℃下搅拌反应混合物隔夜,通过添加水(30mL)来淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且真空浓缩。通过柱色谱法(二氯甲烷)纯化残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(1.8g,85%)。LC-MS(方法T):m/z=255.2$[M+H]^+$,0.698min。

[2768] 步骤6:4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[2769] 在0℃下将1-甲基-1-亚硝基脲(7.4g,70mmol)添加至氢氧化钾(14g,350mmol)于水(21mL)和乙醚(100mL)中的溶液中。在0℃下搅拌所得混合物1小时且接着分离有机相,得到重氮甲烷于乙醚中的溶液(100mL)。将所述重氮甲烷溶液(100ml)逐滴添加至1-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-2(3H)-酮(1.8g,7mmol)于四氢呋喃(30mL)中的混合物中,接着在0℃下逐滴添加二乙酸钯(158mg,0.7mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物。在室温下搅拌反应混合物隔夜。通过过滤移除固体且在真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(1.5g粗制物)。LC-MS(方法E):m/z=268.9$[M+H]^+$,0.757min。

[2770] 步骤7:反-2-碘-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[2771] 在0℃下将N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(1.95g,16.8mmol)添加至4-三氘化

甲基-7-(甲基磺酰基)-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(1.5g,5.6mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌混合物中,接着经30分钟逐滴添加三甲基碘硅烷(3.4g,16.8mmol)。在0℃下搅拌1小时之后,添加碘(2.1g,8.4mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液。在0℃下搅拌反应混合物2小时,通过添加硫代硫酸钠水溶液(5%,40mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩,获得呈黄色油状物的标题化合物(1.6g粗制物)。LC-MS(方法S):m/z=394.9[M+H]$^+$,0.892min。

[2772] 步骤8:顺-2-叠氮基-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[2773] 将叠氮化钠(390mg,6mmol)添加至反-2-碘-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(1.6g,4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌反应混合物隔夜,用水(40mL)淬灭且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤。于真空中浓缩滤液,获得呈黄色油状物的标题化合物(800mg粗制物)。LC-MS(方法S):m/z=309.9[M+H]$^+$,0.855min。

[2774] 步骤9:顺-2-氨基-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮的制备

[2775] 将顺-2-叠氮基-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-1,1a,2,8b-四氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-3(4H)-酮(800mg,2.59mmol)于甲醇(30mL)中的溶液在钯/碳(10%,100mg)存在下在氢气氛围(2-3atm)下氢化。在室温下在氢气氛围下搅拌2小时之后,经由硅藻土过滤反应混合物。于真空中浓缩滤液且通过柱色谱法(二氯甲烷)来纯化所得残余物,获得呈黄色固体状的标题化合物(500mg,68%)。LC-MS(方法F):m/z=283.9[M+H]$^+$,0.715min。

[2776] 步骤10:1-苯甲基-4-氟-N-(顺-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

[2777] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%NH_4HCO_3),移动相B:MeCN流速:20mL/min;梯度:32%B至55%B,经8min;254和220nm;Rt:7.38min,获得标题化合物。LC-MS(方法E):m/z=486.1[M+H]$^+$,1.037min。

[2778] 步骤11:1-苯甲基-4-氟-N-((1aR,2R,8bS)-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和1-苯甲基-4-氟-N-((1aS,2S,8bR)-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的制备

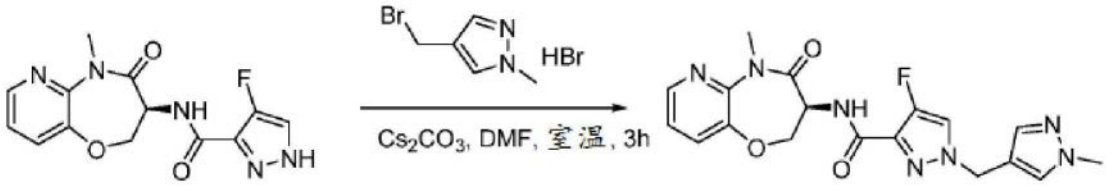
[2779] 1-苯甲基-4-氟-N-(顺-4-三氘化甲基-7-(甲基磺酰基)-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2.12×15cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经22min;254和220nm;Rt1:10.61;Rt2:16.166,获得标题化合物:

[2780] 实施例183A(第一洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.05(d,J=2.3Hz,

1H),7.86(dd,J＝8.5,2.3Hz,1H),7.75(d,J＝4.5Hz,1H),7.53(d,J＝8.5Hz,1H),7.42-7.31(m,5H),5.33(s,2H),4.66(s,1H),3.17(s,3H),2.47-2.37(m,1H),2.15-2.06(m,1H),1.38-1.30(m,1H),1.26-1.17(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z＝486.1[M+H]$^+$,3.132min。

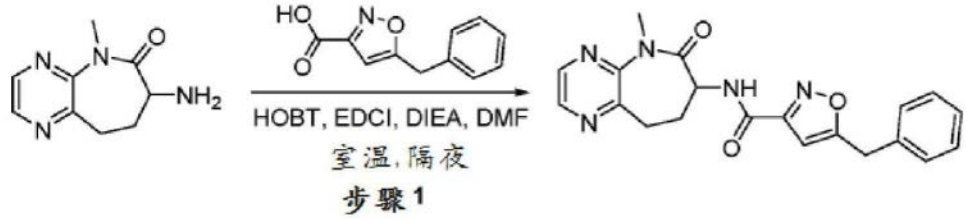
[2781] 实施例183B(第二洗脱异构体):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.05(d,J＝2.3Hz,1H),7.86(dd,J＝8.5,2.3Hz,1H),7.76(d,J＝4.5Hz,1H),7.53(d,J＝8.5Hz,1H),7.43-7.30(m,5H),5.33(s,2H),4.66(s,1H),3.17(s,3H),2.47-2.37(m,1H),2.15-2.07(m,1H),1.37-1.31(m,1H),1.28-1.17(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝486.1[M+H]$^+$,1.390min。

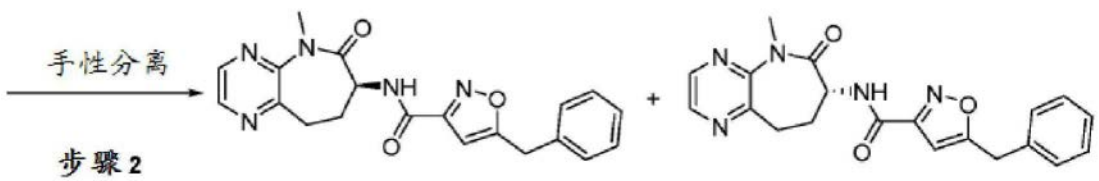
[2782] 实施例184:(S)-4-氟-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2783] 

[2784] 将碳酸铯(453mg,1.39mmol)添加至(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(100mg,0.33mmol)和4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑盐酸盐(208mg,0.82mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌3小时之后,通过添加水(50mL)来淬灭反应混合物且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤且于真空中浓缩。残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱;Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A;水(0.1mmol/L NH_4HCO_3),移动相B;MeCN;流速:20mL/min;梯度:15%B至36%B,经10min;UV 254和220nm,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.37(dd,J＝4.8,1.5Hz,1H),8.22(d,J＝7.5Hz,1H),8.01(d,J＝4.2Hz,1H),7.75(s,1H),7.71(dd,J＝8.1,1.5Hz,1H),7.49(s,1H),7.34(dd,J＝8.1,4.8Hz,1H),5.19(s,2H),4.91-4.81(m,1H),4.69(dd,J＝11.1,9.6Hz,1H),4.53(dd,J＝9.6,7.5Hz,1H),3.82(s,3H),3.37(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝400.0[M+H]$^+$,1.357min。

[2785] 实施例188:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)异噁唑-3-甲酰胺

[2786] 

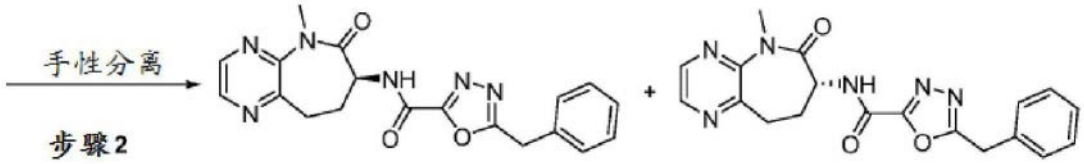


[2787] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/己烷,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法E):m/z＝378.2[M+H]$^+$,0.998min。5-苯甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,

3-b]氮杂环庚三烯-7-基)异噁唑-3-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2×25cm,5μm;移动相A:己烷:DCM=5:1,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:在20min内50%B至50%B;UV 254和220nm;Rt1:11.1;Rt2:15.01,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.48-8.35(m,2H),7.35-7.23(m,5H),6.38(s,1H),4.48(dd,J=8.0,12.0Hz,1H),4.16(s,2H),3.47(s,3H),3.15-3.05(m,1H),3.02-2.95(m,1H),2.72-2.61(m,1H),2.43-2.34(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=378.0[M+H]$^+$,1.645min。

[2788] 实施例190:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2789]



[2790] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/己烷,3/1)纯化残余物,获得外消旋体。LC-MS(方法C):m/z=378.1[M+H]$^+$,1.141min。5-苯甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2×25cm,5μm;移动相A:己烷:DCM=5:1,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:在20min内50%B至50%B;UV 254和220nm;Rt1:11.1;Rt2:15.01,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.46(d,J=2.8Hz,1H),8.37(d,J=2.4Hz,1H),7.37-7.26(m,5H),4.53(dd,J=12.0,7.6Hz,1H),4.32(s,2H),3.48(s,3H),3.18-3.06(m,1H),3.03-2.97(m,1H),2.73-2.62(m,1H),2.49-2.39(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=379.1[M+H]$^+$,1.072min。

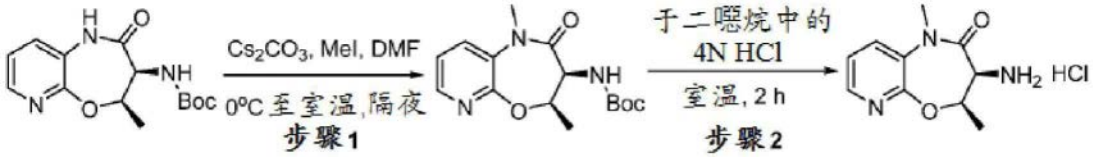
[2791] 实施例192:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)噁唑-2-甲酰胺

[2792]

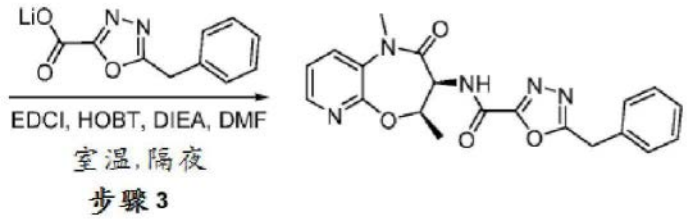
[2793] 通过制备型HPLC以下列条件纯化获得的粗产物:柱:Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:35%B至66%B,经8min;UV 254和220nm;Rt:6.98min,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.34(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.69(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.38-7.22(m,6H),7.04(s,1H),5.07-4.96(m,2H),4.13(s,2H),3.50(s,3H),1.42(d,J=5.9Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=393.1[M+H]$^+$,

1.524min。

[2794] 实施例193:5-苯甲基-N-((3S,4R)-1,4-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

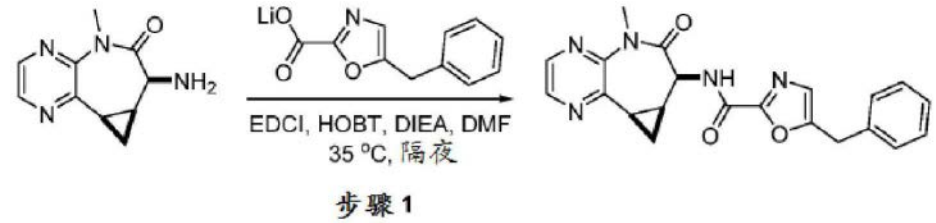


[2795]

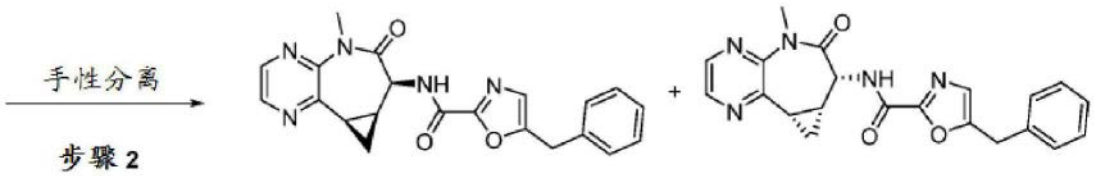


[2796] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化粗产物,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.22-8.19(m,1H),7.94-7.90(m,1H),7.43-7.39(m,1H),7.35-7.26(m,5H),5.14-5.07(m,2H),4.31(s,2H),3.44(s,3H),1.45(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法T):m/z=394.1[M+H]$^+$,1.202min。

[2797] 实施例194:5-苯甲基-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)噁唑-2-甲酰胺



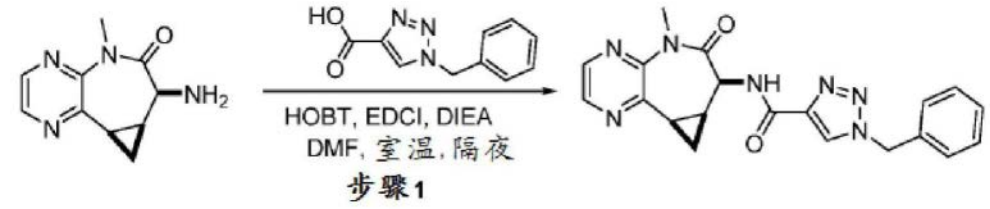
[2798]



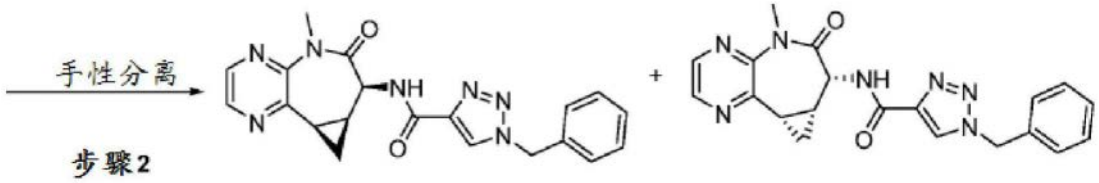
[2799] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法E):m/z=390.2[M+H]$^+$,1.018min。5-苯甲基-N-顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-噁唑-2-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.13mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;移动相A:MTBE,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:在15min内30B至30B;UV 254和220nm;Rt1:7.635;Rt2:9.685,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.45-8.40(m,2H),7.39-7.23(m,5H),7.04(s,1H),4.77(s,1H),4.14(s,2H),3.42(s,3H),2.67-2.59(m,1H),2.28-2.20(m,1H),1.57-1.50(m,1H),1.37-1.28(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=390.1[M+H]$^+$,1.361min。

[2800] 实施例195:1-苯甲基-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环

丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺



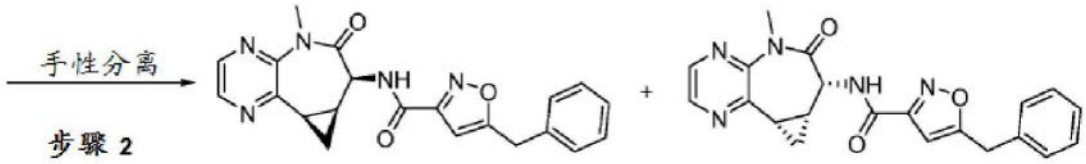
[2801]



[2802] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/己烷,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法E):m/z=390.2[M+H]$^+$,0.932min。5-苯甲基-N-顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1H-1,2,3-三唑-2-甲酰胺的外消旋体(50mg,0.129mmol)通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2.12×15cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:IPA;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经20min;UV 254和220nm;Rt1:11.273;Rt2:15.609,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.42-8.38(m,3H),7.41-7.32(m,5H),5.65(s,2H),4.79(s,1H),3.40(s,3H),2.64-2.57(m,1H),2.26-2.20(m,1H),1.54-1.49(m,1H),1.33-1.26(m,1H)。LC-MS(方法J):m/z=390.1[M+H]$^+$,1.162min。

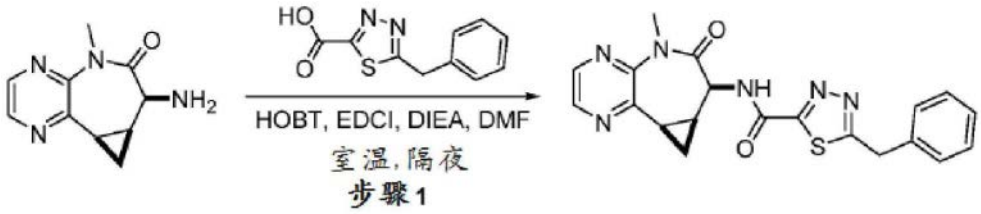
[2803] 实施例197:5-苯甲基-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)异噁唑-3-甲酰胺

[2804]

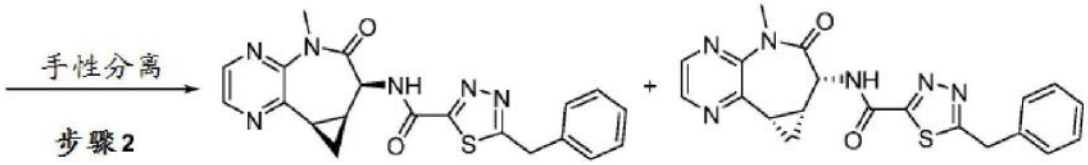


[2805] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/己烷,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法E):m/z=390.2[M+H]$^+$,1.072min。5-苯甲基-N-顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢-环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-异噁唑-2-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2×25cm,5μm;移动相A:己烷:DCM=5:1,移动相B:EtOH;流速:15mL/min;梯度:在24min内50%B至50%B;UV 254和220nm;Rt1:15.4;Rt2:19.4,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.42-8.38(m,2H),7.36-7.24(m,5H),6.44(s,1H),4.76(s,1H),4.18(s,2H),3.57(s,3H),2.64-2.57(m,1H),2.24-2.17(m,1H),1.53-1.48(m,1H),1.32-1.26(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=390.0[M+H]$^+$,1.747min。

[2806] 实施例198:5-苯甲基-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺



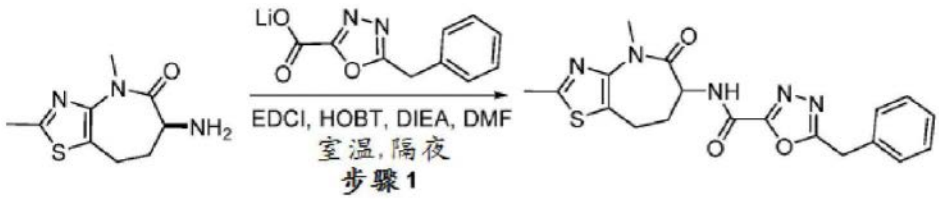
[2807]



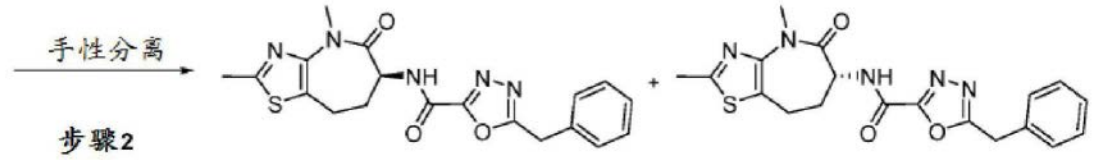
[2808] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/已烷,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法E):m/z=407.1[M+H]$^+$,1.017min。

[2809] 5-苯甲基-N-(顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:Chiralpak ID-2,2×25cm,5μm;移动相A:MTBE,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:30%B至30%B,经26min;UV 254和220nm;Rt1:19.418;Rt2:22.874,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.41-8.37(m,2H),7.38-7.26(m,5H),4.77(s,1H),4.51(s,2H),3.48(s,3H),2.65-2.58(m,1H),2.28-2.22(m,1H),1.56-1.50(m,1H),1.34-1.27(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=407.1[M+H]$^+$,1.680min。

[2810] 实施例200:(S)-5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



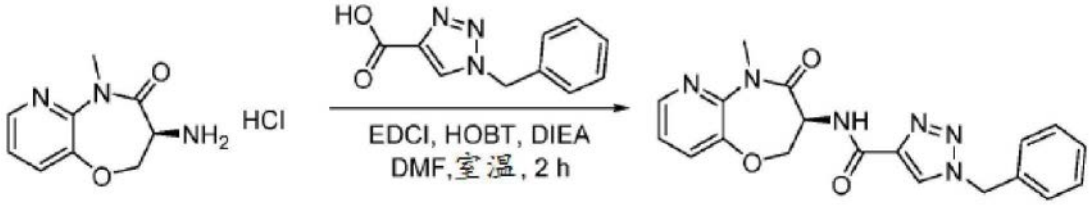
[2811]



[2812] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法D):m/z=398.10[M+H]$^+$,1.284min。5-苯甲基-N-(2,4-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[4,5-b]氮杂环庚三烯-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2.12×15cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经13min;UV 220和254nm;Rt1:7.88;Rt2:10.109,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ7.41-7.24(m,5H),4.65(dd,J=11.5,6.7Hz,1H),4.33(s,2H),3.36(s,3H),3.06-2.84(m,2H),2.72-2.54(m,4H),

2.46-2.33(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=398.10[M+H]$^+$,1.283min。

[2813] 实施例201:(S)-1-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[2814] 

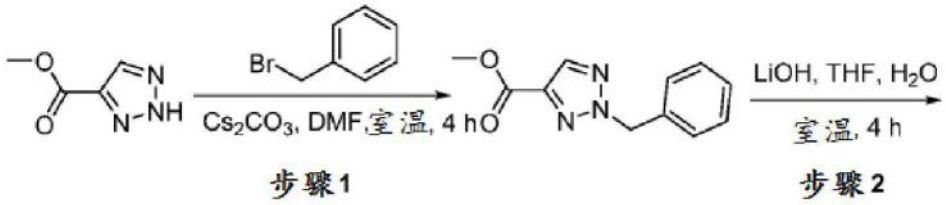
[2815] 通过柱色谱法(乙酸乙酯/石油醚,2/1)纯化粗产物,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.41-8.33(m,2H),7.68(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),7.45-7.28(m,6H),5.66(s,2H),5.04(dd,J=11.6,7.2Hz,1H),4.69(dd,J=9.9,7.2Hz,1H),4.54(dd,J=11.6,9.8Hz,1H),3.49(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=379.1[M+H]$^+$,1.239min。

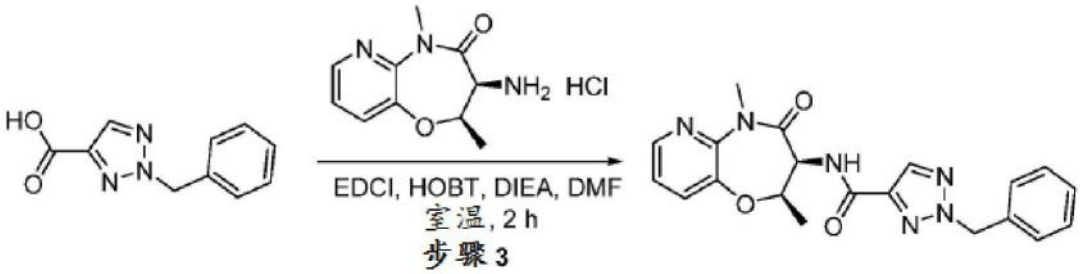
[2816] 实施例203:1-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[2817]

[2818] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:25%B至66%B,经8min;UV 254和220nm;Rt:6.68min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.27(s,1H),8.23-8.20(m,1H),7.56(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.29-7.17(m,6H),5.54(s,2H),4.97-4.85(m,2H),3.38(s,3H),1.31(d,J=6.2Hz,3H)。LC-MS(方法Q):m/z=393.2[M+H]$^+$,1.354min。

[2819] 实施例204:2-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺



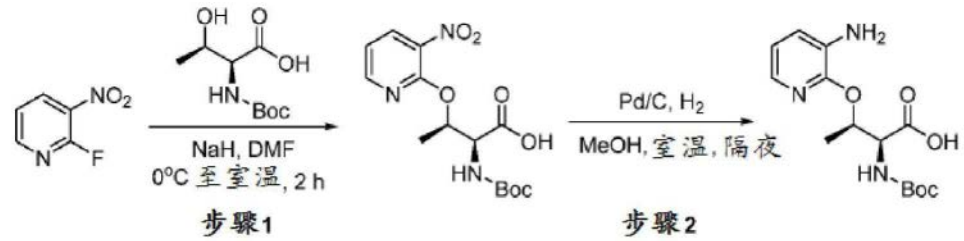
[2820] 

[2821] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:35%B至72%B,经8min;UV 254和220nm;Rt:5.95min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.32(dd,J=

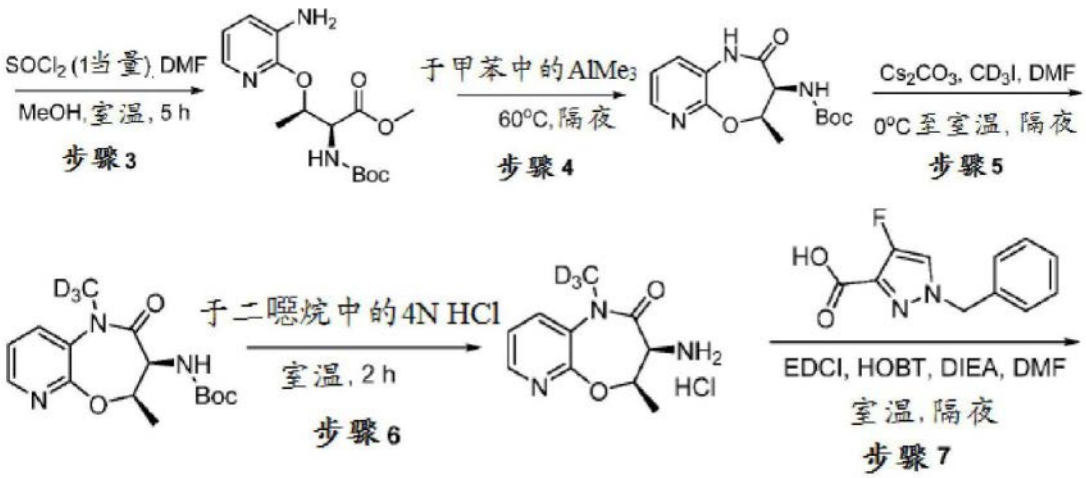
4.7,1.5Hz,1H),8.06(s,1H),7.68(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.40-7.27(m,6H),5.70(s,2H),5.09-4.97(m,2H),3.49(s,3H),1.41(d,J=6.1Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=393.10[M+H]$^+$,1.479min。

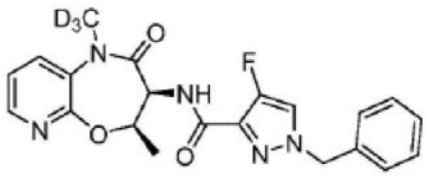
[2822] 实施例205:1-苯甲基-N-((3S,4R)-1-三氘化甲基-4-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2823]



[2824]

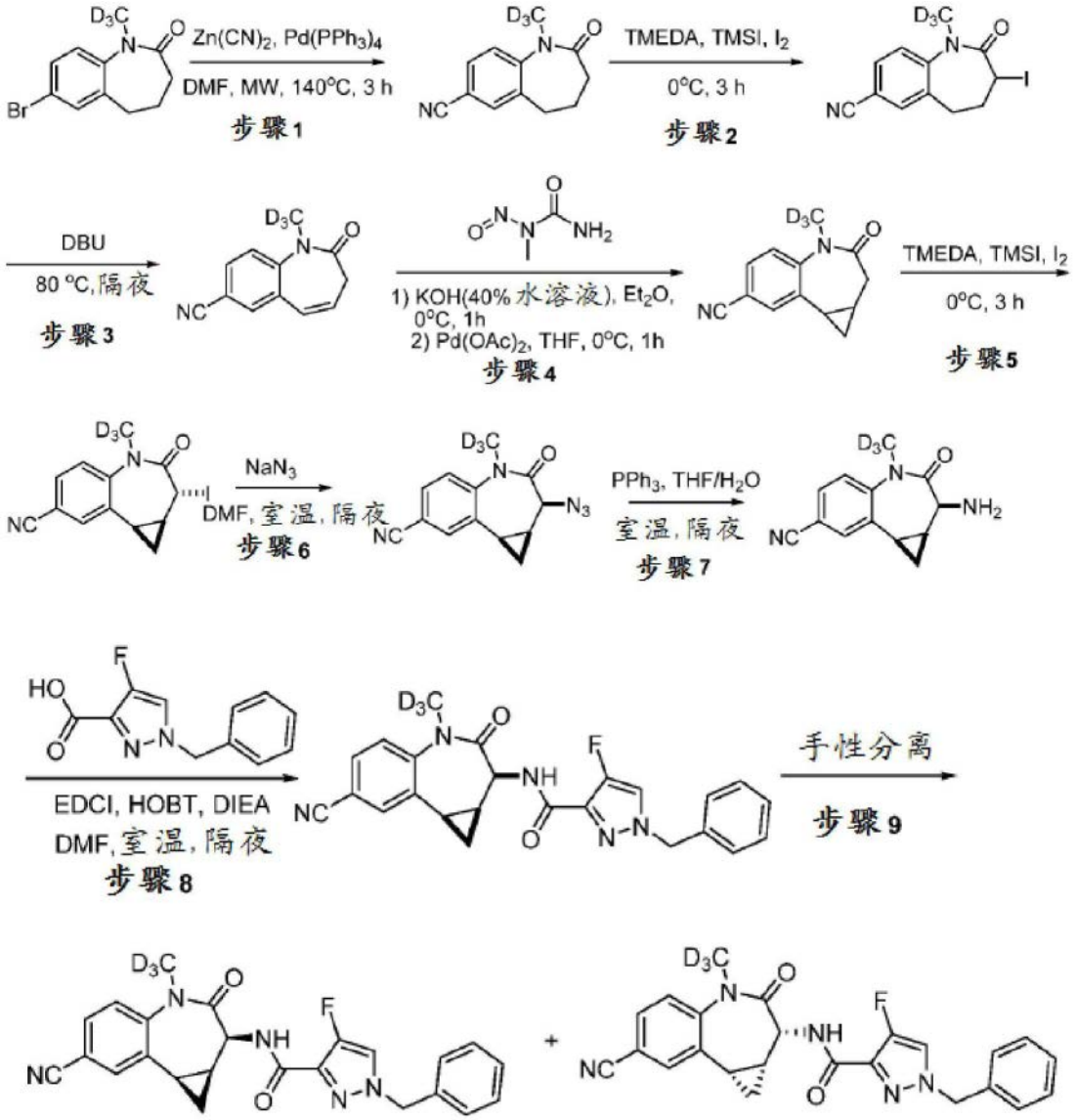




[2825] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Kinetex 5μm EVO C18 OBD柱,21.2×150mm,5μm;移动相A:水(0.1%甲酸),移动相B:MeCN;流速:25mL/min;梯度:30%B至60%B,经8min;UV 254和220nm;Rt:7.52min,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.23(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.94(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.77(d,J=4.4Hz,1H),7.46-7.32(m,6H),5.35(s,2H),5.18-5.07(m,2H),1.45(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法O):m/z=413.2[M+H]$^+$,1.472min。

[2826] 实施例206:1-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-7-氰基-4-三氘化甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2827]



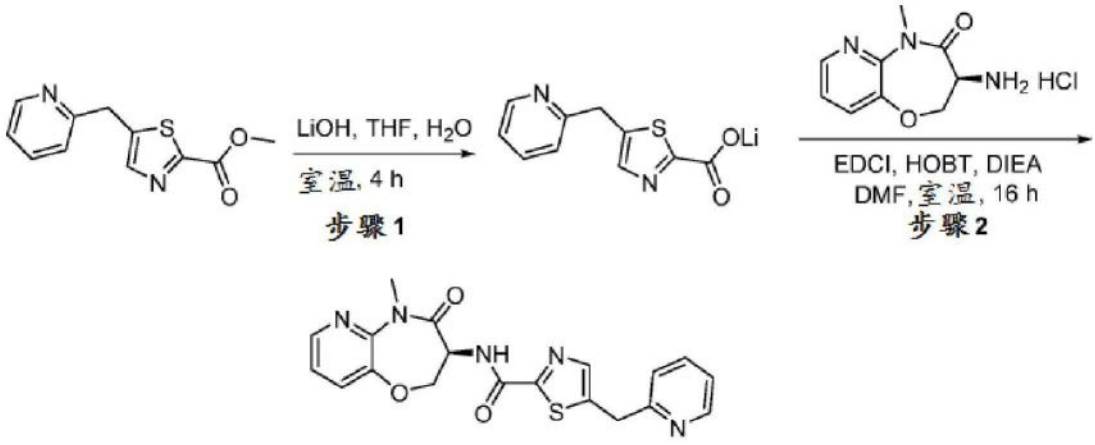
[2828] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/己烷,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法C):m/z＝433.1[M+H]$^+$,1.078min。1-苯甲基-N-(顺-7-氰基-4-三氘化甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢苯并[b]环丙[d]氮杂环庚三烯-2-基)-4-氟-1H-吡唑-3-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IA,2.12×15cm,5μm;移动相A:己烷,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:50%B至50%B,经18min;UV 254和220nm;Rt1:8.283;Rt2:14.011,获得作为第二洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J＝4.4Hz,1H),8.09(d,J＝6.8Hz,1H),8.05(d,J＝2.0Hz,1H),7.77(dd,J＝8.4,2.0Hz,1H),7.45(d,J＝8.4Hz,1H),7.41-7.28(m,5H),5.35(s,2H),4.46(d,J＝6.8Hz,1H),2.39-2.32(m,1H),2.03-1.96(m,1H),1.19-1.14(m,1H),1.12-1.08(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z＝433.2[M+H]$^+$,1.321min。

[2829] 实施例209:(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(噁唑-4-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2830]

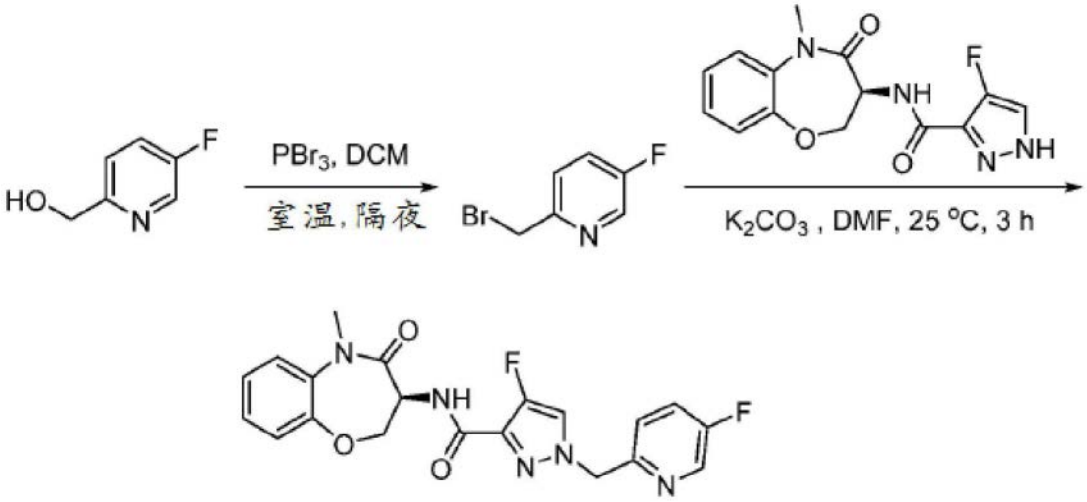
[2831] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Xbridge制备型C18;19×150mm;5μm;移动相A:水(0.1%NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:21%B至25%B,经10min;UV 254和220nm,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40(d,J=0.6Hz,1H),8.36(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.23(d,J=7.8Hz,1H),8.19(d,J=0.9Hz,1H),8.04(d,J=4.5Hz,1H),7.70(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.33(dd,J=8.1,4.8Hz,1H),5.28(s,2H),4.89-4.78(m,1H),4.67(dd,J=11.4,9.9Hz,1H),4.50(dd,J=9.6,7.5Hz,1H),3.35(s,3H)。LC-MS(方法T):m/z=387.2[M+H]$^+$,0.973min。

[2832] 实施例213:(S)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-5-(吡啶-2-基甲基)噻唑-2-甲酰胺

[2833] 

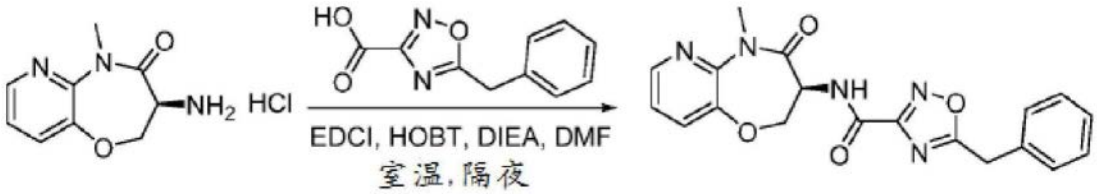
[2834] 根据本文所描述的方法使用适当起始物质制备标题化合物。通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化粗产物,获得标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.51-8.48(m,1H),8.33(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.84-7.77(m,2H),7.66(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.44-7.38(m,1H),7.34-7.27(m,2H),4.97(dd,J=11.5,7.2Hz,1H),4.67(dd,J=9.9,7.2Hz,1H),4.52(dd,J=11.5,9.9Hz,1H),4.40(s,2H),3.47(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=396.0[M+H]$^+$,1.786min。

[2835] 实施例214:(S)-4-氟-1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2836] 

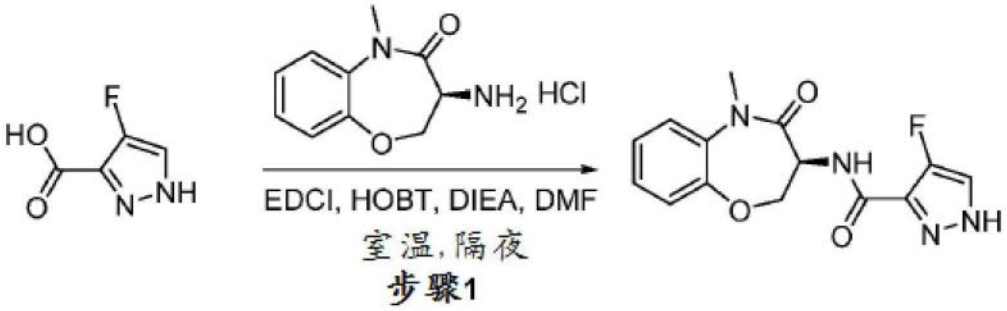
[2837] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Gemini-NX/5u,C18 150×21.2mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:45%B至50%B,经8min;UV254和220nm;Rt:7.33,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.45(d,J=3.0Hz,1H),7.84(d,J=4.5Hz,1H),7.65-7.58(m,1H),7.44-7.20(m,5H),5.43(s,2H),4.97(dd,J=11.4,7.5Hz,1H),4.56(dd,J=9.9,7.5Hz,1H),4.37(dd,J=11.4,9.9Hz,1H),3.41(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=414.1[M+H]$^+$,1.579min。

[2838] 实施例215:(S)-5-苯甲基-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺

[2839] 

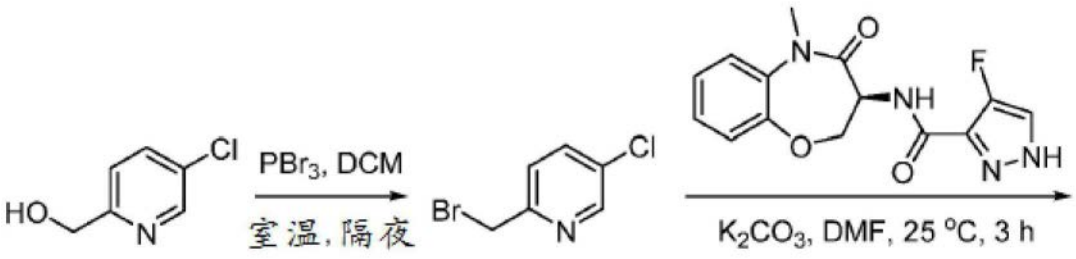
[2840] 残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:30%B至60%B,经8min;UV 254和220nm;Rt:6.65min,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.36-8.31(m,1H),7.69-7.63(m,1H),7.40-7.26(m,6H),5.07-4.97(m,1H),4.71-4.62(m,1H),4.60-4.49(s,1H),4.38(s,2H),3.47(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=380.1[M+H]$^+$,1.322min。

[2841] 实施例216:(S)-1-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

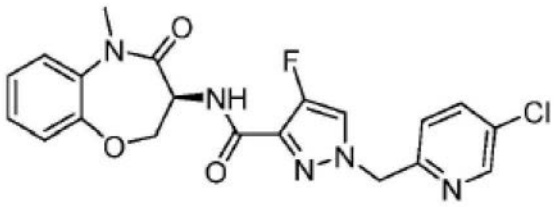


步骤1

[2842]



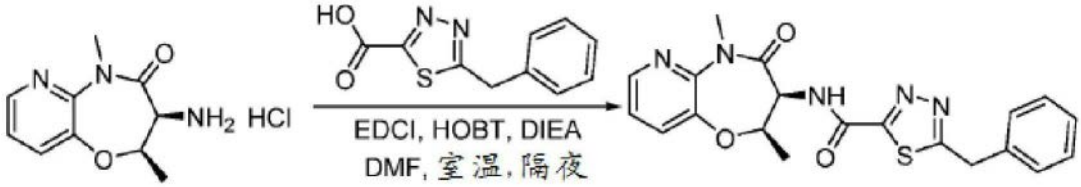
步骤2 步骤3



[2843] 残余物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Gemini-NX/5u,C18 150×21.2mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:40%B至55%B,经8min;UV254和220nm;Rt:6.73min,获得标题化合物:^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.51(d,J=2.4Hz,1H),7.82(dd,J=8.4,3.6Hz,2H),7.42-7.35(m,1H),7.32-7.17(m,4H),5.40(s,2H),4.94(dd,J=11.4,7.5Hz,1H),4.54(dd,J=9.9,7.5Hz,1H),4.34(dd,J=11.7,10.2Hz,1H),3.37(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z=430.1[M+H]$^+$,1.673min。

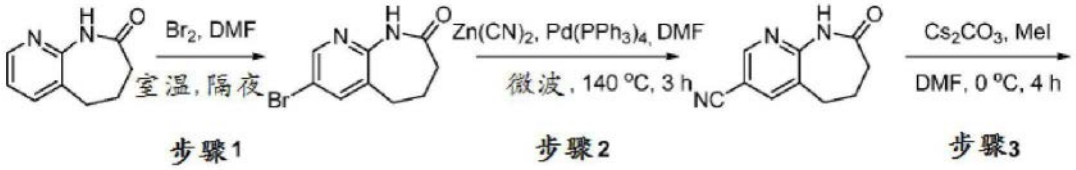
[2844] 实施例217:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺

[2845]

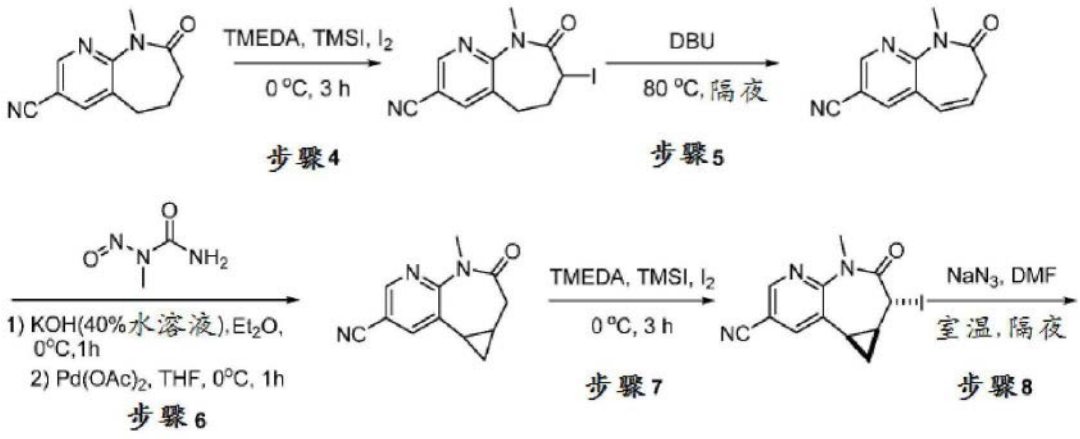


[2846] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型HPLC以下列条件纯化:柱:Gemini-NX/5u,C18 150×21.2mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:55%B至80%B,经6min;UV 254和220nm;Rt:4.60min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.34-8.25(m,1H),7.70-7.66(m,1H),7.39-7.25(m,6H),5.11-4.96(m,2H),4.51(s,2H),3.50(s,3H),1.42(d,J=6.0Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z=410.0[M+H]$^+$,1.725min。

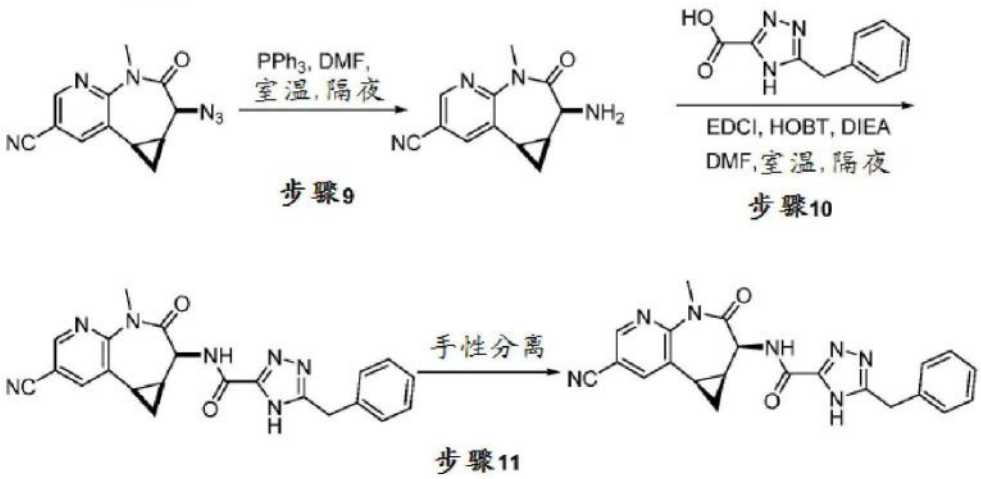
[2847] 实施例218:5-苯甲基-N-((1aS,2S,8bR)-7-氰基-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[2848]



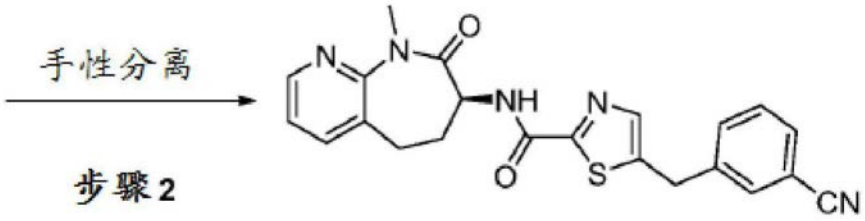
[2849]



[2850] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/己烷,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法D):m/z=414.1[M+H]$^+$,1.222min。5-苯甲基-N-(顺-7-氰基-4-甲基-3-氧代-1,1a,2,3,4,8b-六氢环丙[d]吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRAL ART Cellulose-SB,2×25cm,5μm;移动相A:MTBE,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:20%B至20%B,经16min;UV 254和220nm;Rt1:7.89;Rt2:8.598,获得作为第二洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ 8.71(d,J=2.4Hz,1H),8.32(d,J=2.0Hz,1H),7.37-7.25(m,5H),4.73(s,1H),4.20(s,2H),3.44(s,3H),2.40-2.33(m,1H),2.21-2.14(m,1H),1.46-1.41(m,1H),1.34-1.26(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=414.1[M+H]$^+$,1.221min。

[2851] 实施例219:(S)-5-(3-氰基苯甲基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)噻唑-2-甲酰胺

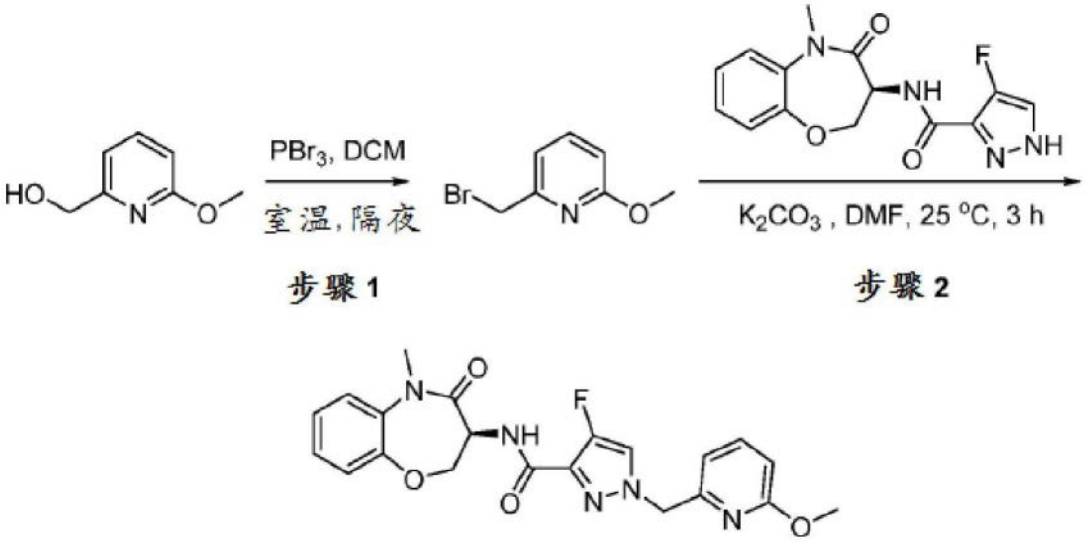
[2852]



[2853] 使用酰胺偶合程序C获得的粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化,获得外消旋体。LC-MS(方法S):m/z=418.1[M+H]$^+$,1.025min。5-(3-氰基苯甲基)-N-(9-甲基-8-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)噻唑-2-甲酰胺通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:(R,R)Whelk-O1,21.1×250mm,5μm;移动相A:己烷:二氯甲烷=4.5:1,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:70%B至70%B,经23min;UV 254和220nm;Rt1:12.88;Rt2:18.81以获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)δ8.44(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.81(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.77(s,1H),7.69(s,1H),7.66-7.61(m,2H),7.55-7.51(m,1H),7.31-7.27(m,1H),4.52-4.46(m,1H),4.35(s,2H),3.48(s,3H),2.94-2.79(m,2H)2.69-2.58(m,1H),2.34-2.24(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=418.0[M+H]$^+$,1.716min。

[2854] 实施例220:(S)-4-氟-1-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

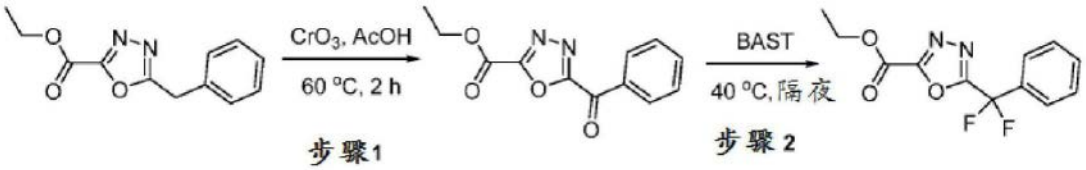
[2855]



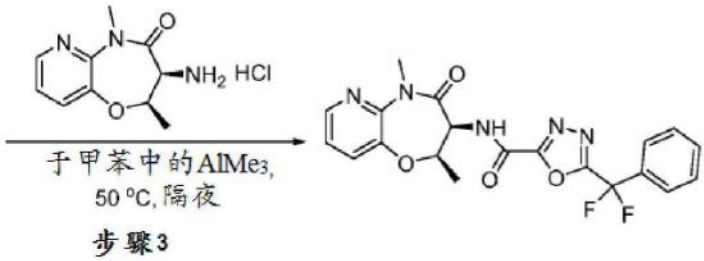
[2856] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Gemini-NX/5u,C18 150×21.2mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:40%B至50%B,经8min;UV254和220nm;Rt:8.07min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ7.85(d,J=4.5Hz,1H),7.63(dd,J=8.1,7.2Hz,1H),7.43-7.40(m,1H),7.39-7.20(m,3H),6.78(d,J=

7.2,1H),6.71(d,J＝8.4,1H),5.32(s,2H),4.98(dd,J＝11.4,7.5Hz,1H),4.58(dd,J＝9.9,7.5Hz,1H),4.37(dd,J＝11.4,9.9Hz,1H),3.86(s,3H),3.40(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝426.2[M+H]$^+$,1.755min。

[2857] 实施例221:5-(二氟(苯基)甲基)-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



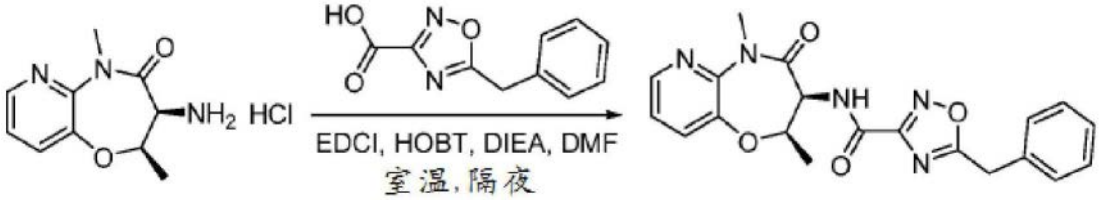
[2858]



[2859] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Gemini-NX/5u,C18 150×21.2mm;移动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:47％B至60％B,经10min;UV254和220nm;Rt:8.82min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.33(dd,J＝4.8,1.8Hz,1H),7.69-7.66(m,3H),7.62-7.53(m,3H),7.32(dd,J＝8.1,4.8Hz,1H),5.08-4.93(m,2H),3.50(s,3H),1.44(d,J＝6.3Hz,3H)。LC-MS(方法O):m/z＝430.1[M+H]$^+$,1.679min。

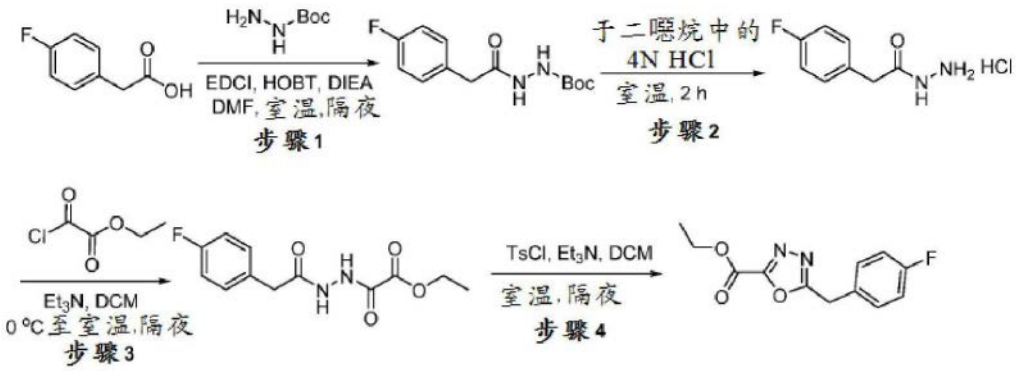
[2860] 实施例222:5-苯甲基-N-((2R,3S)-2,5-二甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺

[2861]

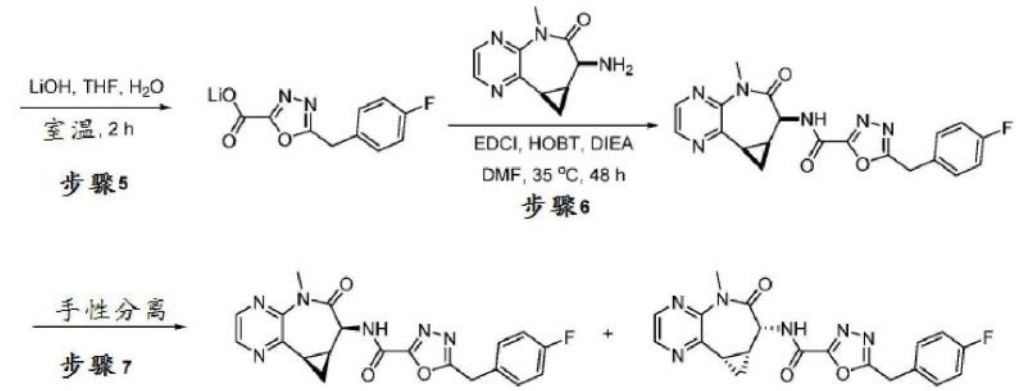


[2862] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1％NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:40％B至70％B,经8min;UV 254和220nm;Rt:5.87min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.35-8.31(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.41-7.27(m,6H),5.10-4.97(m,2H)4.39(s,2H),3.49(s,3H),1.40(d,J＝6.2Hz,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝394.1[M+H]$^+$,2.709min。

[2863] 实施例223:5-(4-氟苯甲基)-N-((7S,7aS,8aR)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



[2864]



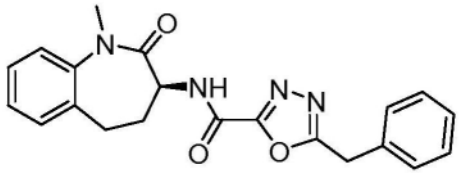
[2865] 通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚,3/1)纯化粗产物,获得外消旋体。LC-MS(方法D):m/z＝409.05[M+H]$^+$,1.255min。5-(4-氟苯甲基)-N-顺-5-甲基-6-氧代-5,6,7,7a,8,8a-六氢环丙[d]吡嗪并[2,3-b]氮杂环庚三烯-7-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的外消旋体通过制备型手性HPLC以下列条件分离:柱:CHIRALPAK IE,2×25cm,5μm;移动相A:MTBE,移动相B:EtOH;流速:20mL/min;梯度:在16min内30%B至30%B;UV 254和220nm;Rt1:10.514;Rt2:13.482,获得作为第一洗脱异构体的标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ8.49-8.32(m,3H),7.39-7.28(m,2H),7.14-6.94(m,2H),4.85(d,J＝7.0Hz,1H),4.25(s,2H),3.45(s,3H),2.71-2.62(m,1H),2.30-2.21(m,1H),1.57-1.50(m,1H),1.30-1.22(m,1H)。LC-MS(方法V):m/z＝409.05[M+H]$^+$,2.450min。

[2866] 实施例224:(S)-4-氟-N-(5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚三烯-3-基)-1-(嘧啶-2-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2867]

[2868] 通过制备型HPLC以下列条件纯化粗产物:柱:Xbridge制备型C18,5μm,19×150mm;移动相A:水(0.1%NH_4HCO_3),移动相B:MeCN;流速:20mL/min;梯度:16%B至43%B,经8min;UV 254和220nm;Rt:7.47min,获得标题化合物。^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ8.81-8.77(m,2H),7.91-7.87(m,1H),7.48-7.41(m,2H),7.38-7.21(m,3H),5.58(s,2H),5.03-4.95(m,1H),4.62-4.56(m,1H),4.43-4.34(m,1H),3.42(s,3H)。LC-MS(方法D):m/z＝397.0[M+H]$^+$,2.334min。

[2869] 实施例225:(S)-5-苯甲基-N-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂环庚三烯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[2870] 

[2871] ^{1}H NMR(300MHz,CD_3OD-d_4)δ7.47-7.18(m,9H),4.47(dd,J=11.7,7.9Hz,1H),4.31(s,2H),3.40(s,3H),2.93-2.82(m,1H),2.73(dd,J=13.6,6.8Hz,1H),2.52-2.43(m,1H),2.33-2.21(m,1H)。LC-MS(方法D):m/z=377.0$[M+H]^+$,1.732min。

[2872] 表1的其他化合物是根据或可根据以上实例和/或本文所述的通用程序使用适当起始物质来制备。

[2873] 生物测定

[2874] 根据以下方案测试化合物的结合和细胞激酶活性。proGST-hRIPK1(8-327)酶是由Proteros GmbH通过杆状病毒表达系统产生。

[2875] 细胞坏死性凋亡测定(表5-7中的细胞IC_{50})评估化合物逆转由人TNFα诱导的坏死的能力。在两种不同测试场合一式两份地评估十种浓度的测试化合物。FADD缺陷Jurkat细胞购自ATCC(ATCC-CRL-2572)且在补充有10%热灭活FBS和1%Pen-Strep的RPMI培养基中悬浮培养。实验当天将细胞用培养基稀释至0.12×10^5个细胞/mL(5,000个细胞/孔)的密度且添加(40μL)至含有0.2μL/孔测试化合物和参考化合物(CRC)(200×)的384孔板中。接着将细胞板在37℃-5%CO_2下培育。在30min之后,利用人TNFα(10ng/ml)诱导坏死性细胞死亡且在48h后通过使用CellTiter-Glo®试剂盒(Promega)测量细胞ATP水平来评估细胞活力。通过使用Victor V(Perkin Elmer)多标记板式读数器读取发光度。数据表示为比较所述值与未经TNFα处理的对照细胞(其表示100%细胞活力)计算的最大活力%。CRC通过Dotmatics分析且IC_{50}值通过使用4参数逻辑方程的非线性回归计算。

[2876] 如下进行荧光偏振结合(FP结合)测定(Berger S.B.等人(2015)Cell Death Discovery,1:15009;Maki J.L.等人(2012)Anal Biochem.,427(2):164-174):在聚苯乙烯低体积384孔黑色板中,在室温(RT)下以每孔10.1μl的最终体积,使用10nM GST-hRIPK1(8-327)酶和5nM经荧光标记的配体(14-(2-{[3-({2-{[4-(氰基甲基)苯基]氨基}-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-4-嘧啶基}氨基)丙基]氨基}-2-氧代乙基)-16,16,18,18-四甲基-6,7,7a,8a,9,10,16,18-八氢苯并[2",3"]吲哚嗪并[8",7":5',6']吡喃并[3',2':3,4]吡啶并[1,2-a]吲哚-5-鎓-2-磺酸盐。

[2877] 在测定中以100倍最终浓度于DMSO中连续稀释测试化合物(最终DMSO为1%)。在384孔板的各孔中分配0.1μL化合物溶液(或用于对照的DMSO),接着以测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.5,10mM NaCl,50mM $MgCl_2$,0.02%CHAPS,0.5mM DTT和0.01%Pluronic F127)中的最终浓度的两倍分配5μL GST-hRIPK1(8-327)。对于阴性对照,将酶添加物替换为仅测定缓冲液。

[2878] 在以测定缓冲液中的最终浓度的两倍添加5μL经荧光标记的配体之后,将板在室温下培育30分钟。结束时,通过Envision(PerkinElmer)板式读数器使用滤光片以激发λ=531nm FP和发射λ=595nm FP(S偏振光和P偏振光)将结合测量为FP值。

[2879] GST-hRIPK1(8-327)酶由Proteros GmbH通过杆状病毒表达系统产生。

[2880] 在DMSO中稀释测试化合物且将0.1μL溶液分配至384孔白色固体微量板的各孔中。测定缓冲液为50mM HEPES pH 7.5,50mM NaCl,30mM $MgCl_2$。缓冲液补充有0.02％CHAPS、0.01％F127、0.1mg/mL BSA和1mM DTT。在实验当天向分析缓冲液中掺入5mM $MnCl_2$。酶反应物包含1.5μg/mL GST-hRIPK1(8-327)和50μM ATP以用于使蛋白激酶1与15μM ATP受体相互作用。将5μL酶和5μL ATP以最终测定浓度的两倍添加至板且在室温下培育3小时。在此反应后,将10μL ADP-Glo试剂(Promega)添加至各孔中且在室温下培育40min。此会使激酶反应停止且耗尽任何剩余的ATP。接着将20μL ADP-Glo检测试剂添加至各孔且在室温下培育至少15分钟。检测试剂将ADP转化为ATP且引入荧光素酶和荧光素以检测ATP。接着用Envision(PerkinElmer)板式读数器测量发光度。将测试化合物抑制表示为内部测定对照的抑制百分比。对于浓度反应曲线,对标准化数据进行拟合且使用用于Excel的XL-fit(IDBS)测定IC_{50}。对于最少两个独立实验,对IC_{50}平均化以确定平均值,。

[2881] 将测试化合物抑制表示为内部测定对照的抑制百分比。对于浓度反应曲线,对标准化数据进行拟合且使用用于Excel的XL-fit(IDBS)测定IC_{50}。对于最少两个独立实验,对IC_{50}平均化以确定平均值。

[2882] 根据以上通用程序测定受体相互作用蛋白激酶1细胞活性和例示性化合物的结合。结果概述于表5中。在下表中,如下提供活性:+++＝0.0001μM＜IC_{50}＜1μM;++＝1μM＜IC_{50}＜10μM;+＝10μM＜IC_{50};++*＝3μM＜IC_{50}。

[2883] 表5

[2884]

化合物	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	细胞 IC_{50} (μM)
1A	+++		+++
1B	+++		
2	+++	+++	+++
2A	+++		+++
2B	+++		+++
3	+++		+++
4	+++		+++
5	+++		+++
6	+++		+++
7	+++		+++
7A	+++		+++
7B	+		++
8	+++		+++
9	+++		+++
10	+++		+++
11	+++		+++
11A	+++		+++
11B	++		+++
12	+++		+++
12A	+++		+++
12B	+++		+++
13	+++		
14	+++		
15		+	
16		+	
17		+	
18		+	
19		++	
20		++	
21		+	

化合物	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	细胞 IC_{50} (μM)
22		+	
23		+	
24		+	
25		+	
26		+	
27		+	
30	+++		+++
32	+++		+++
33	+		
35	+++		+++
38A	+++		+++
38B	++*		
41	+++		+++
42	+++		+++
43	++		
44	+++		+++
45	+++		+++
46A	+++		+++
46B	++*		
49	++		
50A	+++		
50B	++		
51	+++		+++
52	+++		+++
54A	+++		+++
54B	+++		+++
55	+++		+++
56	+++		+++
57	+++		+++
58	+++		+++

[2885]

化合物	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	细胞 IC_{50} (μM)
59	+++		+++
60			
60A	+++		+++
60B	++*		
61	+++		+++
62	+++		+++
63	+++		+++
64	+++		+++
65		+	
66	+++		+++
67A	+++		
67B	++*		
68A	+++		+++
68B	++*		
69A	+++		+++
69B	++*		
70A	+++		+++
70B	++*		
71A	+++		+++
71B	++*		
72	+++		+++
73	+++		+++
74	+++		+++
75A	+++		+++
75B	++*		
76	+++		+++
77	+++		+++
78	+++		+++
79	+++		+++
80A	+++		+++
80B	++*		
81A	+++		+++
81B	++*		
82A	+++		+++
82B	++*		
83A	+++		+++
83B	++		
84	+++		+++

化合物	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	细胞 IC_{50} (μM)
85	+++		+++
86	+++		+++
87	+++		
88	++*		++
89A	++		
89B	+++		+++
90A	++		
90B	+++		+++
91	+++		
92	+++		+++
93	+++		
94	+++		+++
95	++*		
96	+++		+++
98A	++*		
98B	+++		
99	++		+++
100A	+++		+++
100B	+++		
101A	++*		
101B	+++		+++
102A	++		
102B	+++		
103A	++*		
103B	+++		+++
104A	++*		
104B	+++		
105A	+++		+++
105B	++*		
106	+++		
107A	++*		
107B	+++		+++
108	+++		
109A	+++		+++
109B	++*		
110A	++*		
110B	+++		+++
111A	++		

[2886]

化合物	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	细胞 IC_{50} (μM)
111B	+++		+++
112	+++		+++
113	+++		
114A	+++		+++
114B	++*		
115	+++		+++
116	+++		+++
117	+++		+++
118A	++*		
118B	++		
119A	++*		
119B	+++		+++
120A	+++		+++
120B	++*		
121A	++*		
121B	+++		
122	+++		+++
123	+++		+++
124	+++		+++
125A	++*		
125B	+++		+++
126	+++		+++
127	+++		
128	+++		+++
129A	+++		
129B	++*		
130	+++		+++
131A	+++		
131B	++*		
132	+++		+++
133	+++		+++
134	+++		+++
135	+++		+++
136	+++		+++
137	+++		+++
138	+++		+++
139	+++		+++
140	+++		+++

化合物	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	细胞 IC_{50} (μM)
141A	++*		
141B	+++		
142	+++		+++
143	+++		+++
144	+++		+++
145A	+++		+++
145B	++*		
146	+++		+++
147	+++		+++
148A	+++		+++
148B	++		
149	+++		+++
150	+++		+++
151	+++		+++
152A	++*		
152B	+++		+++
153	+++		+++
154A	++*		
154B	+++		+++
155	+++		
156A	++*		
156B	+++		+++
157A	++*		
157B	+++		+++
158	+++		+++
159	+++		
160A	+++		+++
160B	++*		
161	+++		+++
162	+++		+++
163	+++		+++
164	+++		+++
165	+++		+++
166	+++		+++
167	+++		+++
168	+++		+++
169	+++		+++
170A	+++		+++

[2887]

化合物	FP IC_{50} (μM)	ADP IC_{50} (μM)	细胞 IC_{50} (μM)
170B	++*		
171	+++		+++
172	+++		+++
173	+++		+++
174	+++		+++
175	+++		+++
176	+++		
177A	+++		+++
177B	++*		
178A	+++		+++
178B	++*		
179A	+++		+++
179B	++*		
180A	+++		+++
180B	++*		
181A	++*		
181B	+++		+++
182A	++*		
182B	+++		+++
183A	++*		
183B	+++		+++
184	+++		
188	+++		+++
190	+++		
192	+++		+++
193	+++		+++
194	+++		
195	+++		+++
197	+++		+++
198	+++		+++
200	+++		+++
201	+++		+++
203	+++		+++
204	+++		
205	+++		+++
206	+++		+++
207	++*		
208	+++		
209	+++		+++
213	+++		
214	+++		+++
215	+++		+++
216	+++		+++
217	+++		+++
218	+++		+++
219	+++		+++
220	+++		+++
221	+++		+++
222	+++		+++
223	+++		+++
224	+++		+++
225	+++		+++
226	+++		
227	+++		

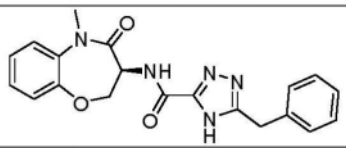
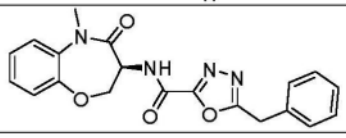
[2888] 表6

[2889]

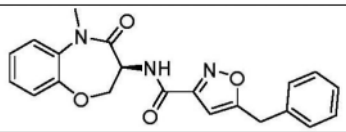
化合物	细胞 IC_{50} (μM)	人肝细胞 CL_{hep} 平均值 (mL/min/kg)	ER MDR1	大鼠非结合 CL (mL/min/kg)	狗非结合 CL (mL/min/kg)	猕猴非结合 CL (mL/min/kg)
119B	0.002	0	18	20		26
161	0.002	0				
163	0.001	0				
42	0.0006	0.8	19	22	64	42
83A	0.002	1.0	29	116		82
170A	0.003	3.1				
177A	0.002	4.2	1.4	55		58
146	0.0007	4.2	1.0	61		39
94	0.006	4.9	14	44		40
171	0.0007	5.1	19	32		
172	0.001	5.3		65		
183B	0.0008	5.3	36			
66	0.012	6.3	1.6	113	36	116
195	0.016	7.1				
198	0.020	8.5				
134	0.003	9.0	1.1	100		140
75A	0.003	9.1	24	91		93
205	0.021	11				
148A	0.0007	12				
197	0.003	13				
46A	0.002	16	16	188		
142	0.0007	16				
77	0.001	19	0.6	595		
8	0.004	19	0.8	3700		
9	0.008	19				
92	0.0007		1.4	420		
193	0.21					

[2890] 表7比较化合物

[2891]

	结构	细胞 IC_{50} (μM)	人肝细胞 CL_{hep} 平均值 (mL/min/kg)	ER MDR1	大鼠非结合 CL (mL/min/kg)	狗非结合 CL (mL/min/kg)	猕猴非结合 CL (ml/min/kg)
A		0.0005	6.8	6.4	77	240	117
B		0.0003	14	1.0			

[2892]

C		0.001	19	0.9			

[2893] 表7中的比较化合物分别如WO 2014/125444的实施例12、146和77中所描述制备。

[2894] 化合物的体内功效可如Duprez等人(2011,Immunity 35(6),908-918)和Berger等人(2015,Cell Death Disc.1,15009)所描述使用TNF驱动的全身性发炎反应综合征模型在小鼠中测定。在此模型系统中,TNF/zVAD(肿瘤坏死因子/Z-Val-Ala-DL-Asp-氟甲基酮,一种胱天蛋白酶抑制剂)治疗导致温度损失且产生若干炎性细胞因子。可通过在施用TNF/zVAD之前15分钟向小鼠投用测试化合物且测量发炎反应而在此模型中测量测试化合物抑制这些炎性效应的能力。抑制发炎反应所需的剂量为所述剂量下的化合物功效的量度。使用此模型,在静脉内施用TNF/zVAD之前15分钟以5mg/kg经口预投用化合物42且小鼠的温度损失通过植入的温度芯片来测量。用5mg/kg化合物42处理小鼠导致相比于TNF/zVAD媒介物处理动物时96%的温度损失抑制。相比之下,WO 2014/125444披露在表2中实施例12(对应于上文表7的实施例A)需要30mg/kg的剂量以达成93%抑制。剂量的减少具有多种重要潜在优点,包括需要向患者的较不频繁施用、增加的患者顺应性和改进的安全特性,诸如较低毒性,同时实现类似功效。

[2895] 基于比较实施例C和受体相互作用蛋白激酶1的已知晶体结构(Harris等人J.Med.Chem.,2016,59(5),第2163-2178页),邻接于氮杂环庚三烯酮部分的苯基碳原子(即本文所公开的式的X^9)与受体相互作用蛋白激酶1的亲脂性袋相互作用。

[2896] 发现某些化合物在本文所公开的式的X^9为N原子时具有相比于碳原子显著提高的代谢稳定性。举例来说,发现相比于比较实施例A,化合物42在根据下文所述的测定测试时具有0.8mL/min/kg的普通人肝细胞清除率(与之相比,比较实施例A为6.8mL/min/kg)。如下文代谢稳定性部分中所述,6.8mL/min/kg的CL_{hep}对应于大致32%的肝血流清除率,而对于化合物42,0.8mL/min/kg的CL_{hep}值对应于小于4%的肝血流清除率,表明当X^9为N原子时,化合物的稳定性显著提高。通过上文呈现的数据,本领域技术人员将易知具有较低人CL_{hep}值的化合物应允许较低的人临床剂量、向患者的较不频繁施用、增加的患者顺应性,以及改进的安全特性,诸如较低的毒性。

[2897] MDCKII-MDR1渗透率

[2898] 血脑屏障(BBB)将循环血与中枢神经系统(CNS)的细胞外流体分隔开。使用MDCKII-MDR1细胞株作为化合物穿过BBB的有效渗透率的体外模型来测定被动膜渗透率(Papp)和P-gp(P-糖蛋白)基质外排可能性。使用获自SOLVO Biotechnology的预平铺MDCKII-MDR1细胞(Corning HTS Transwell-96)进行不存在和存在GF120918(P-gp抑制剂)的情况下的双向测定(顶端至底外侧(A→B)和底外侧至顶端(B→A))。使用HBSS+12.5mM HEPES pH 7.4传输缓冲液一式三份地在3μM下运行测定90min(分钟)。在培育来自供体和受者的样品之后,将孔移除且通过LC-MS/MS来测量。通过蛋白质沉淀用含有具有已知质量和分子量的适当内标(IS)的乙腈萃取样品。沉淀物在3000rpm(每分钟转数)下离心10min。接着收集上清液,在必要时稀释,且注射至LC-MS/MS系统上。用于测试物品和IS的特定母/子离子对用于选择性地测量测试物品。根据以下公式计算Papp(以nm/sec[纳米/秒]表示的表观渗透率)值:

[2899] $$Papp(nm/\sec)=\left(\frac{dQ}{dt}\right)x\left(\frac{1}{C0}\right)x\left(\frac{1}{A}\right)$$

[2900] 其中dQ/dt为渗透率,C_0为供体溶液中的初始浓度(表示为IS比率),A和B为过滤器

的表面积(细胞单层的表面积)。

[2901] 使用以下公式导出单层外排率(ER):

[2902] $$外排率=\left(\frac{B-APapp(nm/\sec)}{A-BPapp(nm/\sec)}\right)$$。

[2903] MDCKII-MDR1外排率小于或等于2.5的化合物可能展示越过血脑屏障的能力。

[2904] 代谢稳定性(肝细胞)

[2905] 在人低温保藏肝细胞(BioreclamationIVT,NY,USA)中一式两份地评估化合物的代谢稳定性。将测试物品(或对照物)添加至在悬浮液中每毫升含有0.5×10^6个肝细胞的24孔培育板(Becton Dickinson Labware,USA)。板静置于37℃下且在定轨振荡(350rpm下的轨道速度)下搅拌。在各时间点(0、5、10、15、20、30、45、60、90、120、150和180min),Tecan Evo机器人抽吸50μL培育混合物和100μL含有内标的乙腈以淬灭反应物。将淬灭混合物连同120μL水溶液分配至96孔板中以将溶剂含量平衡在37%。将样品离心(3000rpm,持续10分钟)且在注射至LC-MS/MS系统上之前平铺密封。

[2906] 用LC-MS/MS系统对于测试物品和IS监测适当母/子离子。由测试物品衰减的一级消除常数(k,min^{-1})和培育体积确定内在清除率(Cl_{int};表示为μL/min/百万细胞)。这些值使用人特定缩放因子(每克肝脏139×10^6个肝细胞和每公斤体重25.7g肝脏)按比例缩放为内在器官清除率(CL_{int})。接着使用如下文所示的孔搅拌模型将内在器官CL转化为肝清除率(CL_{hep}),其中Q_h为人肝血流。

[2907] $$CL_{hep}=\frac{Q_h*CL_{int}}{(Q_h+CL_{int})}$$

[2908] 肝清除率表示为mL/min/kg。肝清除率涉及完全清除化合物的流经肝脏的血流。20.9mL/min/kg的人CL_{hep}对应于通过肝脏的大致完全化合物清除率或100%肝血流。因此,6mL/min/kg的人CL_{hep}对应于肝血流的大致29%清除率。2mL/min/kg的人CL_{hep}值对应于肝血流的大致10%清除率。1mL/min/kg或更小的人CL_{hep}值对应于肝血流的大致5%或更小的清除率。0mL/min/kg的人CL_{hep}值对应于不可检测的通过肝脏的化合物清除率。

[2909] 在某些实施方案中,提供当根据以上人肝稳定性测定进行测试时具有小于5、4、3、2或1mL/min/kg的CL_{hep}的化合物。在某些实施方案中,此类化合物不易于越过血脑屏障。在某些实施方案中,此类化合物具有大于2.5的MDCKII-MDR1外排率。

[2910] 在某些实施方案中,提供当根据以上人肝稳定性测定进行测试时具有小于10、9、8、7、6、5、4、3、2或1mL/min/kg的CL_{hep}的化合物。在某些实施方案中,此类化合物能够越过血脑屏障。在某些实施方案中,此类化合物具有2.5或更小的MDCKII-MDR1外排率。

[2911] 蛋白质结合

[2912] 使用快速平衡透析装置(Thermo Scientific RED Device Thermo Scientific RED Device)或96孔透析器设备(HTDialysis LLC)测定血浆中的蛋白质结合。血浆外加有测试/对照化合物以得到0.5μM(血浆)的最终浓度。必要时,将血浆样品与二异丙基氟磷酸(DFP)在100μM的最终浓度下预培育(2小时,于37℃下)以防止由酰胺水解所致的化合物降解。将适当体积的外加样品连同空白磷酸盐缓冲液添加至任一装置且在37℃下在以500rpm搅拌下培育总共5小时。在培育之后,将透析基质(血浆或缓冲液)的相同等分试样添加至相

同体积的相对空白基质以使得缓冲液与血浆的体积相同。通过使用含有适当IS的乙腈进行蛋白质沉淀来萃取混合基质样品。接着将样品在2800rpm下离心10min。收集上清液并稀释且接着注射至HPLC-MS/MS或UPLC-MS/MS系统上。通过监测测试和对照化合物的适当母/子离子跃迁来分析样品。使用峰面积比来测量测试项目浓度。将非结合分率(Afu)测定为缓冲液中的峰面积比除以血浆中的峰面积比的比率。

[2913] 体内药代动力学(PK)研究

[2914] 在雄性史泊格-多利(Sprague-Dawley)Crl:CD(SD)大鼠、雄性比格犬和雄性食蟹猕猴中测定测试物品的PK特性。根据国家法规且在国内动物护理和使用委员会的批准下以动物福祉的最高标准进行研究。

[2915] 通过静脉内快速注射向隔夜禁食之后的动物施用化合物。使用含1％DMSO(二甲亚砜):20％PEG400(聚乙二醇400):79％生理盐水或5-50％NMP的D5W(5％右旋糖水溶液)将用于静脉内施用的化合物配制成溶液。制剂以介于0.5-2mL/kg范围内的剂量体积施用。静脉内剂量范围为0.5-1mg/kg。

[2916] 在剂量施用之后,经24小时收集8-9份连续血液样品。将样品与抗凝血剂混合且在处理之前置于湿冰上。在离心之后收获血浆,使用蛋白质沉淀用含有IS的乙腈萃取。使用UPLC或LC-MS/MS,使用特定母/子离子对对于测试物品和IS分析处理的上清液。使用利用已知浓度的分析物制备的校准曲线来确定血浆浓度。使用Phoenix WinNonlin计算利用测量浓度的药代动力学参数。将非结合血浆清除率计算为全身清除率除以血浆中的非结合分率的比率。

[2917] 除非另外规定,否则本文中所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[2918] 本文中说明性地描述的发明可合适在不存在本文中未明确公开的任何一个或多个要素、一种或多种限制的情况下实施。因此,举例来说,术语“包含/包括(comprising/including)”、“含有(containing)”等应在广义上而非限制地解读。另外,本文中所采用的术语和表达已被用作描述而非限制的术语,且在使用此类术语和表达时不意图排除所示和所描述特征的任何等效物或其部分,但将认识到,在所要求保护的本发明的范围内能够进行各种修改。

[2919] 本文中提及的所有公开案、专利申请、专利和其他参考文献皆以全文引用的方式明确并入,其程度如同各文献以引用的方式个别地并入一般。倘若有冲突,以本说明书(包括定义)为准。

[2920] 应理解,尽管已结合以上实施方案描述了本公开,前述描述和实施例意图说明而非限制本公开的范围。本公开的范围内的其他方面、优点和修改将为本公开所属领域的技术人员显而易见。