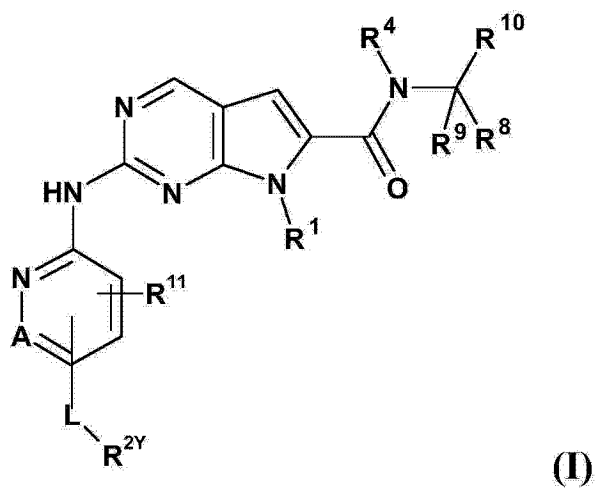




(45) 授权公告日 2015.07.29

(I)

1. 式 (I) 化合物或其可药用盐：



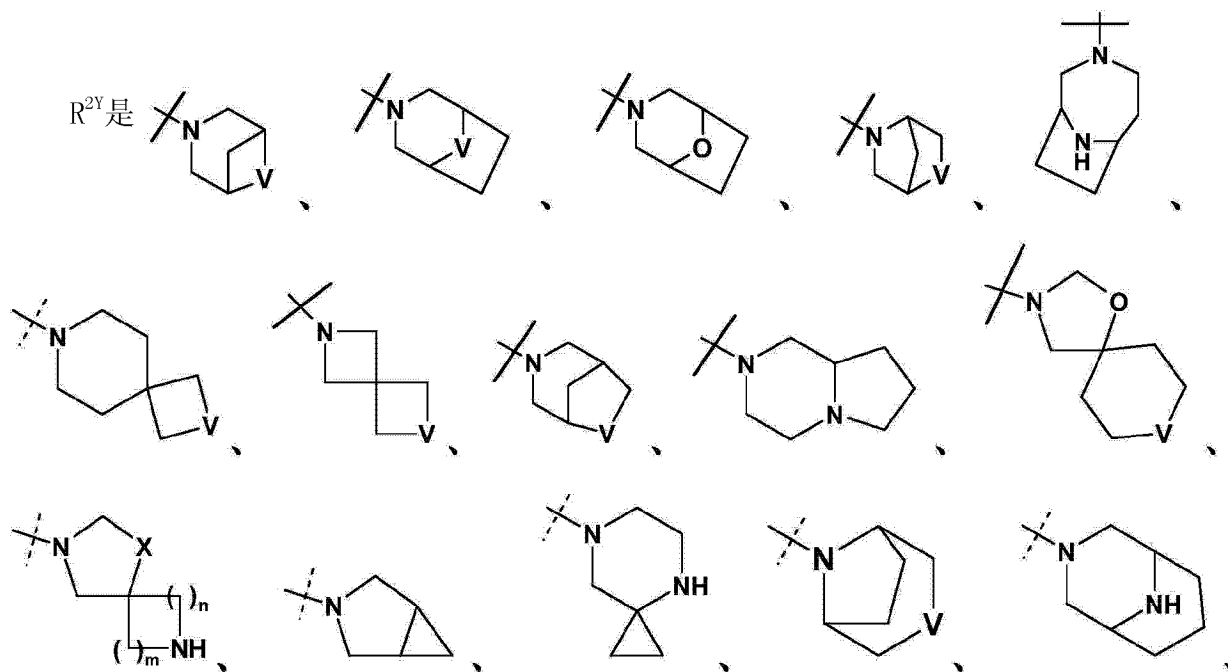
其中：

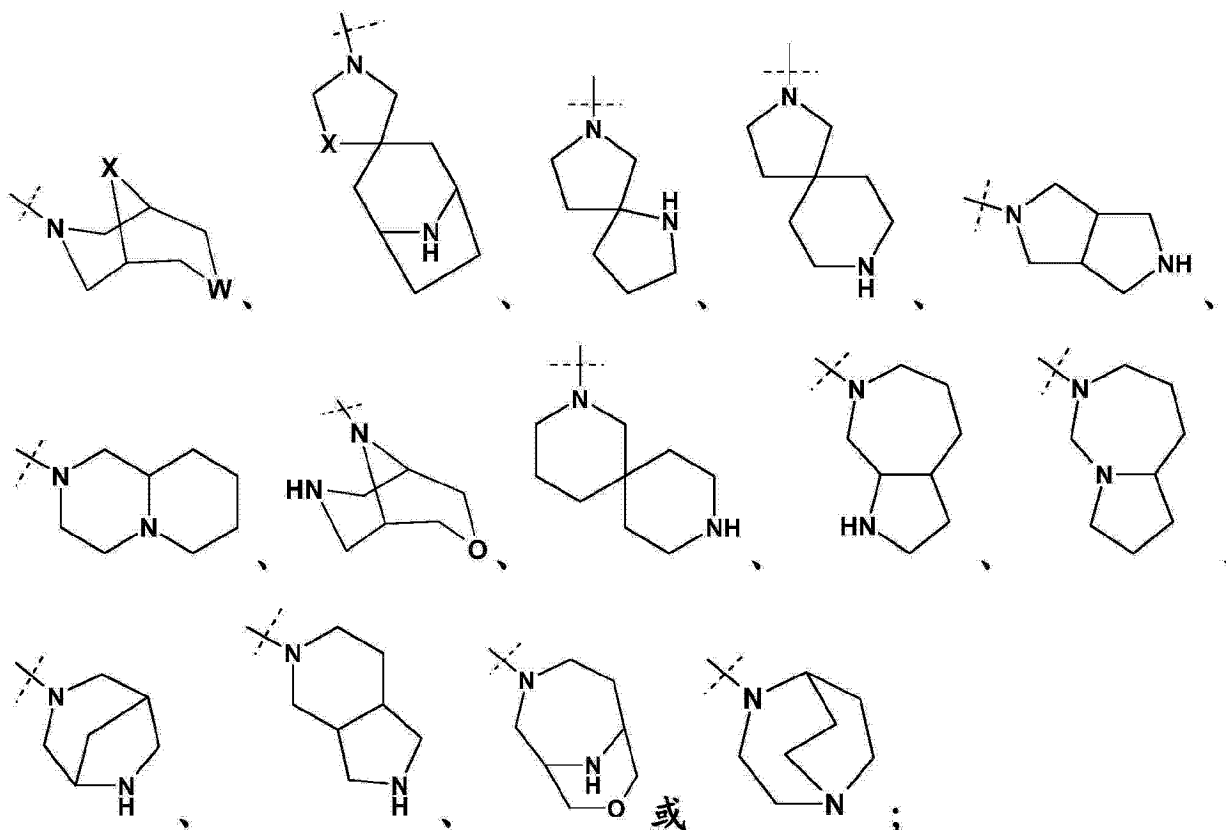
R¹是环戊基；

A 是 CH；

R¹¹是氢；

L 是价键或 C(0)；





V 是 NH 或 CH_2 ;

X 是 O 或 CH_2 ;

W 是 O 或 NH;

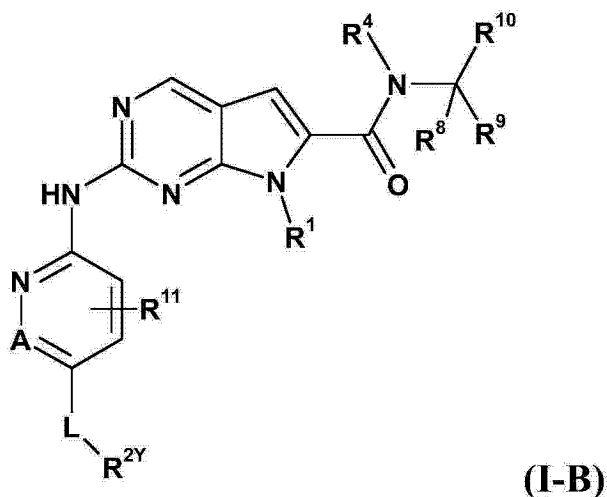
m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 不都是 3;

每个 R^{2Y} 任选被 1 至 4 个各自独立地选自如下的取代基取代: 任选被 1 或 2 个各自独立地选自羟基、 NH_2 和 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ 烷基的取代基取代的 C_{1-3} 烷基; CD_3 ; 卤代基; 氧代基; C_{1-3} 卤代烷基; 羟基; NH_2 ; 二甲基氨基; 苄基; 任选被 1 或 2 个各自独立地选自 NH_2 、 $-\text{SCH}_3$ 和 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 的取代基取代的 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基; $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 和吡咯烷基 $-\text{C}(\text{O})-$;

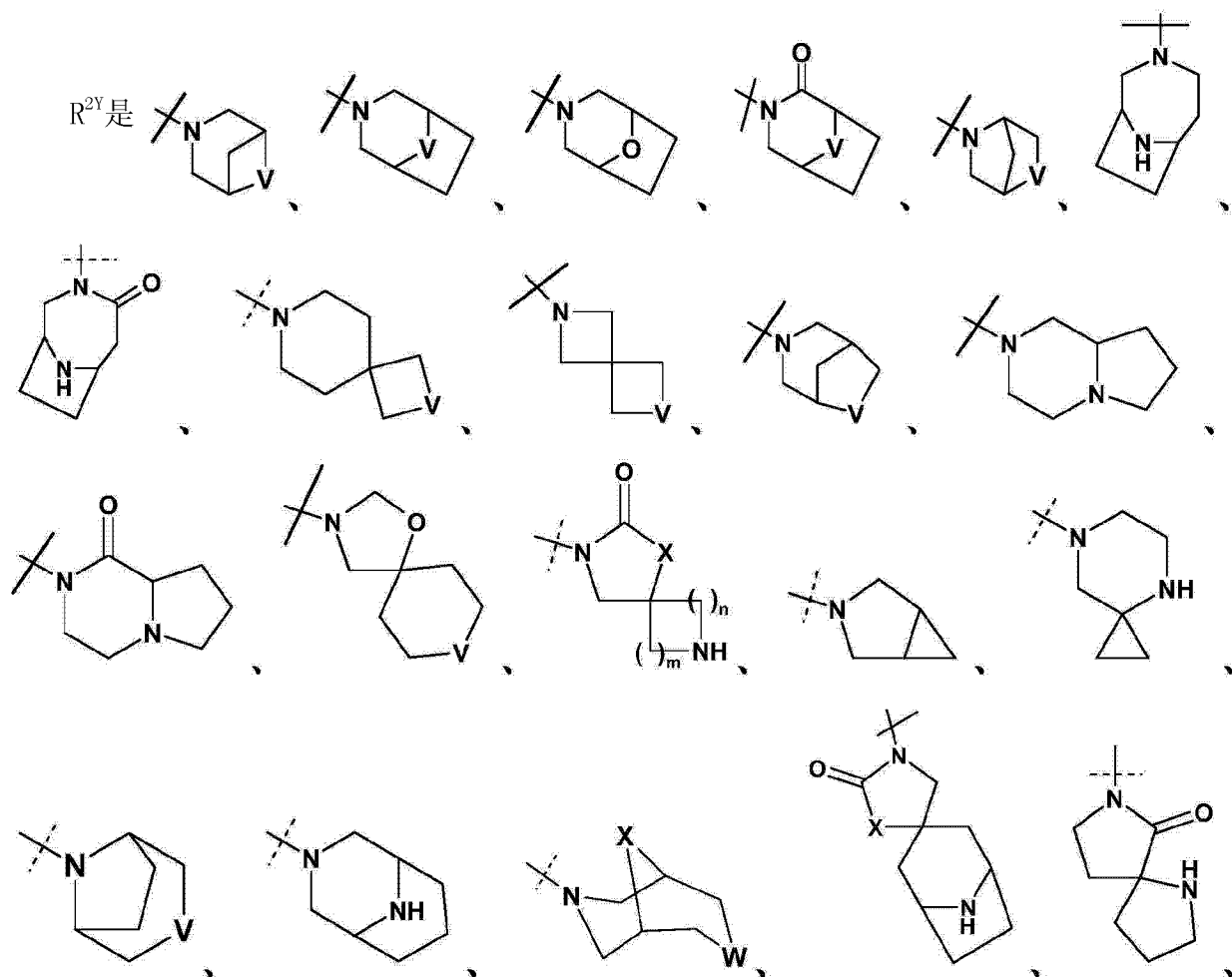
R^4 是 $\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)(\text{R}^7)$; 且

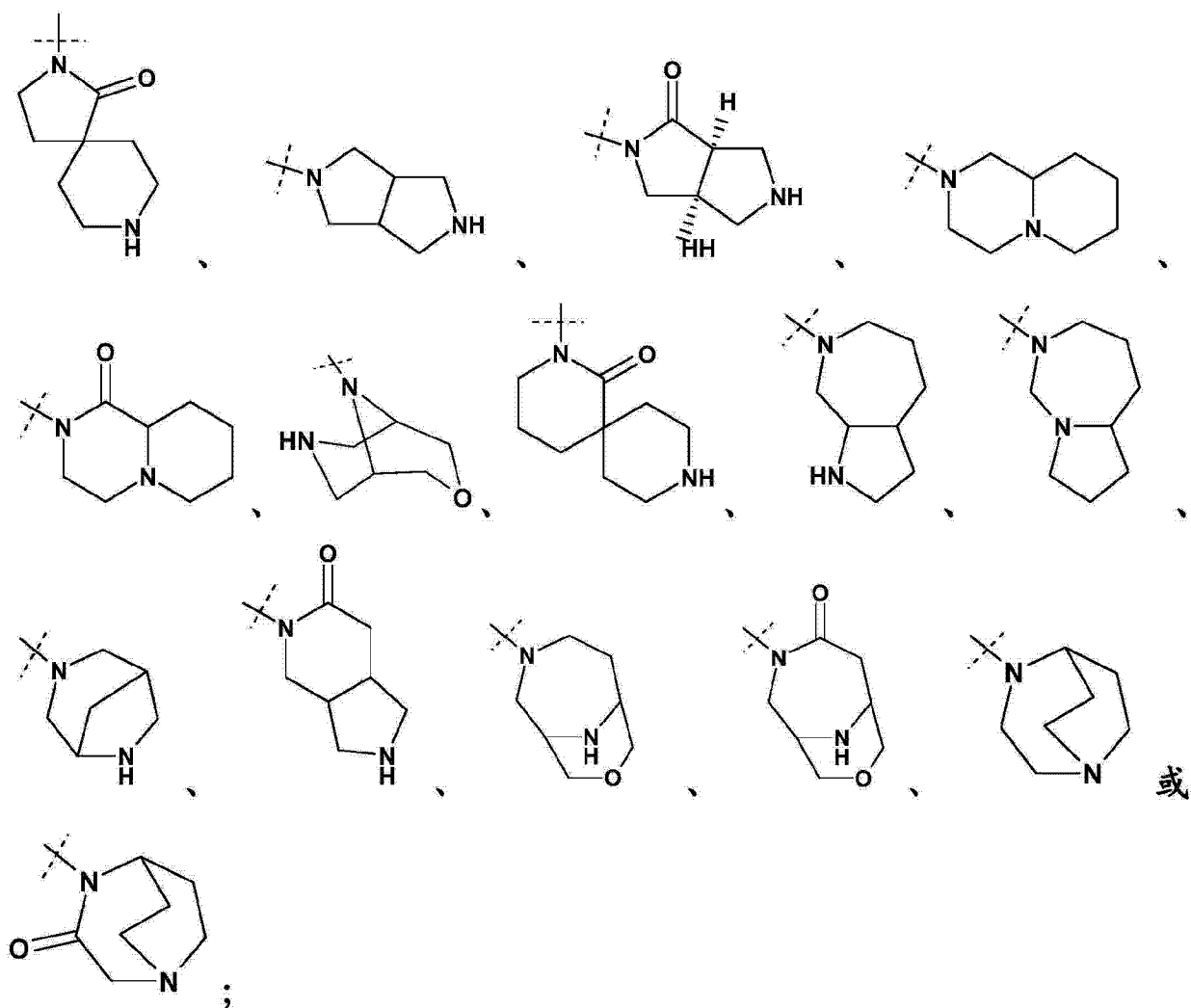
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地是 H。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 所述化合物具有式 (I-B):



其中：





V 是 NH 或 CH_2 ;

X 是 O 或 CH_2 ;

W 是 O 或 NH;

m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 不都是 3; 且

每个 R^{2Y} 任选被 1 至 4 个各自独立地选自如下的取代基取代: 任选被 1 或 2 个各自独立地选自羟基、 NH_2 和 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ 烷基的取代基取代的 C_{1-3} 烷基; CD_3 ; C_{1-3} 卤代烷基; 羟基; NH_2 ; 二甲基氨基; 苄基; 任选被 1 或 2 个各自独立地选自 NH_2 、 $-\text{SCH}_3$ 和 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 的取代基取代的 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基; $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 和吡咯烷基 $-\text{C}(\text{O})-$; 且

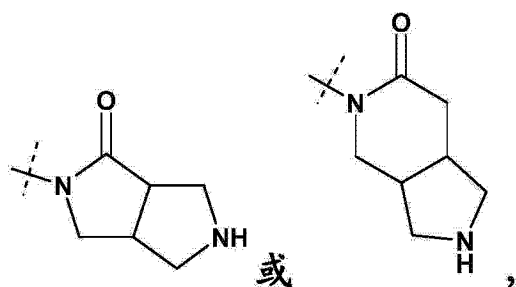
其中 R^1 、A、 R^{11} 、L、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 分别如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 L 是 $\text{C}(\text{O})$ 。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 L 是价键。

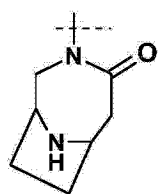
5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2Y} 是未取代的。

6. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2Y} 是



它们中的任一个任选被一个 C_{1-3} 烷基取代。

7. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2Y} 是任选被一个 C_{1-3} 烷基取代的



8. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物选自:

环戊基-2-(5-(9-羟基-1,5,7-三甲基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

2-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(8-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺;

2-(5-((1R,5S)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-1'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;和

7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

9. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:

7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

7-环戊基-2-[5-((1S,5S)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-4-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(3-氧代-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;和

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

10. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aS,6aR)-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aR,6aS)-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;和

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aR,6aS)-5-甲基-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

11. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自:

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-咪唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;

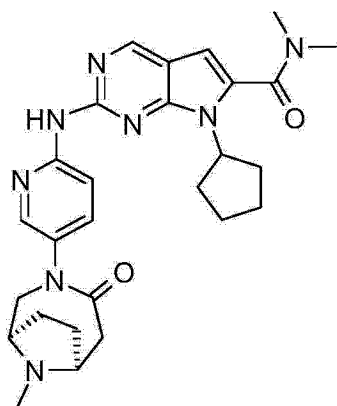
7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺;和

7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

12. 药物组合物,包含权利要求1-11任一项的化合物或其可药用盐以及可药用的载体或赋形剂。

13. 权利要求1-11任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在需要其治疗的患者中治疗癌症的药物中的用途。

14. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐,其中所述化合物是具有下式的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺:



15. 药物组合物,包含权利要求14的化合物或其可药用盐以及可药用的载体或赋形剂。

16. 权利要求14的化合物或其可药用盐在制备用于在需要其治疗的患者中治疗癌症的药物中的用途。

17. 根据权利要求16的用途,其中癌症选自套细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、乳癌、鳞状细胞食管癌、脂肪肉瘤、T-细胞淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌。

18. 根据权利要求16的用途,其中癌症选自甲状腺滤泡癌、间充质源性肿瘤、中枢或外周神经系统肿瘤、黑色素瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、视网膜母细胞瘤和角化棘皮瘤。

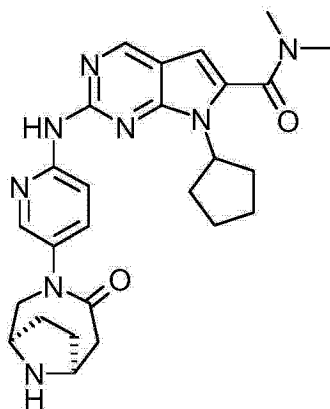
19. 根据权利要求16的用途,其中癌症选自膀胱癌、乳癌、结肠癌、肾癌、表皮癌、肝癌、肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、鼻咽癌、头颈癌、前列腺癌和皮肤癌。

20. 根据权利要求16的用途,其中癌症选自急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、慢性

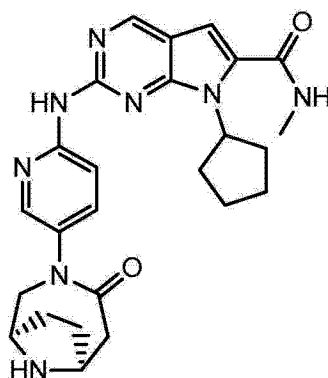
淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多毛细胞淋巴瘤和 Burkett 淋巴瘤。

21. 根据权利要求 16 的用途, 其中癌症选自多形性胶质母细胞瘤、T 细胞 ALL、肉瘤和黑素瘤。

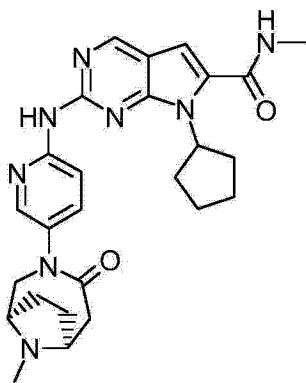
22. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物为具有下式的 7-环戊基-2-[5-((1R, 6S)-4-氧代-3, 9-二氮杂-二环[4. 2. 1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺:



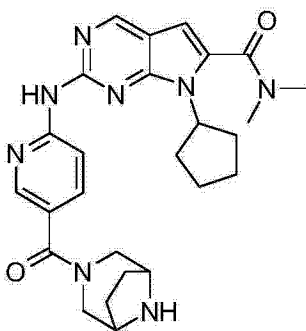
23. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物是具有下式的 7-环戊基-2-[5-((1R, 6S)-4-氧代-3, 9-二氮杂-二环[4. 2. 1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺:



24. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物是具有下式的 7-环戊基-2-[5-((1R, 6S)-9-甲基-4-氧代-3, 9-二氮杂-二环[4. 2. 1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺:



25. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中所述化合物是具有下式的 7- 环戊基 -2-[5-(3, 8- 二氮杂 - 二环 [3. 2. 1] 辛烷 -3- 羰基) - 吡啶 -2- 基氨基] -7H- 吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺:



26. 药物组合物, 包含权利要求 22-25 任一项的化合物或其可药用盐以及包含可药用的载体或赋形剂。

27. 权利要求 22-25 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于在需要其治疗的患者中治疗癌症的药物中的用途。

作为 CDK4/6 抑制剂的吡咯并嘧啶化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及新的吡咯并嘧啶化合物及其药物组合物、特别是作为 CDK4/6 抑制剂的吡咯并嘧啶化合物及其药物组合物。本发明还涉及这些化合物和组合物在治疗过度增殖性紊乱如癌症中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 哺乳动物细胞周期进程是严密受控的过程,在该过程中,通过不同期进行的转变以高度有序的方式进行并且由多个限制点保护。视网膜母细胞瘤蛋白 (pRb) 是 G1 向 S 期转变的限制点蛋白。在没有适当的生长刺激物时,pRb 与 E2F 转录因子家族结合以阻止它们的活性 (参见 :Ortega 等人,Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer 2002 ;1602(1) :73-87 ;Shapiro,Journal of Clinical Oncology 2006 ;24(11) :1770-1783)。当有丝分裂原刺激时,静止的细胞开始通过新合成 D- 细胞周期蛋白而进入 S 期,这些 D- 细胞周期蛋白是细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6) 的激活剂。一旦被细胞周期蛋白结合,CDK4/6 就通过磷酸化使 pRb 蛋白失活。pRb 磷酸化释放出 E2F 来指导 S 期所需要的基因的转录。pRb 的完全失活需要通过细胞周期蛋白 D-CDK4/6 和细胞周期蛋白 E-CDK2 进行磷酸化。通过 CDK4/6 在 pRb 的特定部位 (Ser780、Ser795) 进行的磷酸化已经表明是细胞周期蛋白 E-CDK2 磷酸化的先决条件 (参见 :Lundberg 等人,Molecular and Cellular Biology 1998 ;18(2) :753-761)。除 D- 细胞周期蛋白外,CDK4/6 的活性还通过由 INK4a 基因编码的 p16 调节,p16 抑制该激酶的活性 (参见 :Kamb 等人,Science 1994 ;264(5157) :436-440)。CIP/KIP 蛋白是细胞周期蛋白 E-CDK2 的抑制剂,它们也与细胞周期蛋白 D-CDK4/6 复合物结合,这导致通过将 CIP/KIP 蛋白与它们的靶标隔离开而进一步激活 CDK2 (参见 :Sherr 等人,Genes & Development 1999 ;13(12) :1501-1512)。因此,细胞周期蛋白 D-CDK4/6 是调节 G1 向 S 期转变的关键的酶复合物。

[0004] D- 细胞周期蛋白 -CDK4/6-INK4a-pRb 途径在癌症中普遍地被中断而有利于细胞增殖。在大部分情况 (~ 80 %) 下,癌症保持着功能性 pRb 并利用不同机制来提高 CDK4/6 激酶的活性 (参见 :Ortega 等人,Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer 2002 ;1602(1) :73-87 ;Shapiro,Journal of Clinical Oncology 2006 ;24(11) :1770-1783)。在套细胞淋巴瘤 (MCL) 中,细胞周期蛋白 D1 被易位到 IgH 启动子 (t(11;14), 引起该蛋白的组成型表达,从而激活 CDK4/6 (参见 :Amin 等人,Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2003 ;127(4) :424-431 ;Oudat 等人,Modern Pathology 2001 ;14(1) :175A)。在 > 90 % 的 MCL 病例中观察到了该易位,该易位被认为是该疾病的病征。在 20 % 的多发性骨髓瘤中 D- 细胞周期蛋白也进行了易位 (参见 :Bergsagel 等人,Immunological Reviews 2003 ;194(1) :96-104)。

[0005] 除易位外,D- 细胞周期蛋白丰度还可以通过扩增或过表达而增加,它们的实例可以在鳞状细胞食管癌中找到,其中相当大的部分显示出细胞周期蛋白 D1 扩增 (参见 :Jiang 等人,Cancer Research 1992 ;52(10) :2980-2983),以及在乳癌中找到,其中细胞周期蛋白 D1 的过表达是经常发生的 (参见 :Arnold 等人,Journal of Clinical Oncology 2005)。

CDK4/6 激酶活性还可以通过 CDK4 基因本身的扩增而提高,而在几乎所有的去分化脂肪肉瘤病例中观察到了 CDK4 和 MDM2 基因的共同扩增(参见:Sirvent 等人, American Journal of Surgical Pathology 2007;31(10):1476-1489)。CDK4/6 的基因抑制剂也经常癌症中被灭活以实现 CDK4/6 激活,其实例包括非小细胞肺癌、黑素瘤和胰腺癌(Brambilla 等人, Journal of Pathology 1999;188(4):351-360;Cowgill 等人, American Journal of Surgery 2003;186(3):279-286;Gazzeri 等人, Oncogene 1998;16(4):497-504;Kamb 等人, Science 1994;264(5157):436-440;Ortega 等人, Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer 2002;1602(1):73-87)。

[0006] 除与 D- 细胞周期蛋白 -CDK4/6-INK4a-pRb 途径直接有关的这些基因缺陷外, CDK4/6 激酶的活性还可以通过增加 D- 细胞周期蛋白表达的有丝分裂原途径的致癌性异常而提高。此处的实例包括在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中 EGFR 扩增、在胰腺癌中激活 K-Ras 突变、在黑素瘤中 V600EB-Raf 突变以及在结肠癌中 PTEN 灭活 (参见: Dailey 等人, Cytokine & Growth Factor Reviews 2005;16(2):233-247; Engelman, Nature Reviews Cancer 2009;9(8):550-562; Garcia-Echeverria, Purinergic Signalling 2009;5(1):117-125, Gray-Schopfer 等人, Cancer and Metastasis Reviews 2005;24(1):165-183, John 等人, Oncogene 2009;28:S14-S23, Sharma 等人, Nature Reviews Cancer 2007;7(3):169-181)。

[0007] 总之,大量人类肿瘤通过提高 CDK4/6 活性而实现细胞增殖的增强,而这些激酶的小分子抑制剂可提供有效的方法来治疗这些疾病。

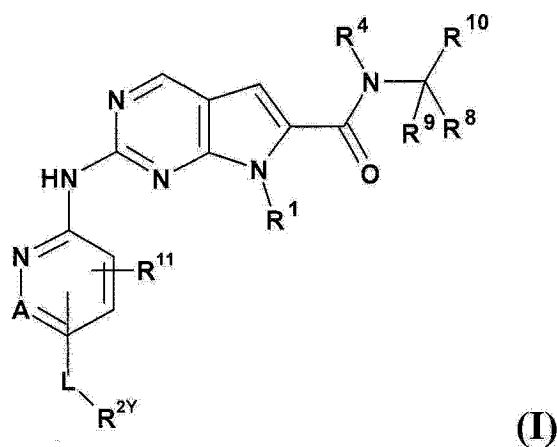
[0008] CDK 的抑制剂是已知的,已经提交了关于这类抑制剂的专利申请(例如参见: W02007/140222)。

[0009] 因此,已经尝试了制备抑制 CDK4/6 活性的化合物,并且许多这类化合物已经在本领域中公开。但是,由于受 CDK4/6 介导的病理响应的数量的原因,仍然继续需要可用于治疗包括癌症在内的多种病症的 CDK4/6 的抑制剂。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明涉及新的具有式 (I) 的吡咯并嘧啶化合物及其盐、包括可药用盐：

[0012]



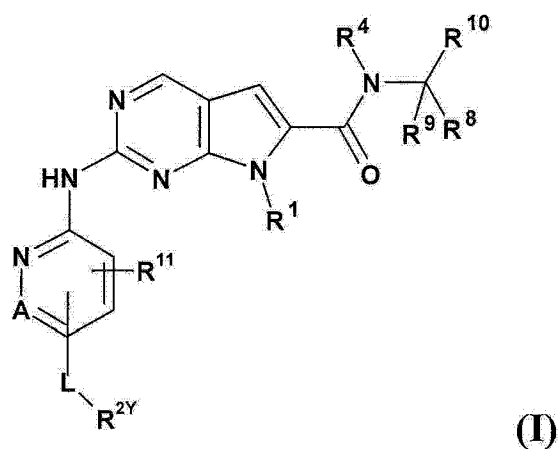
[0013] 其中 R^1 、 R^{2Y} 、 R^4 、 R^8 – R^{11} 、A 和 L 在本文被定义。

[0014] 本发明的化合物是 CDK4/6 抑制剂,可用于治疗受 CDK4/6 介导的疾病和紊乱,例如癌症、包括套细胞淋巴瘤、脂肉瘤、非小细胞肺癌、黑色素瘤、鳞状细胞食管癌和乳腺癌。本发明

还涉及包含本发明的化合物的药物组合物。本发明还涉及抑制 CDK4/6 活性的方法以及使用本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物来治疗与其有关的紊乱。

[0015] 发明详述

[0016]



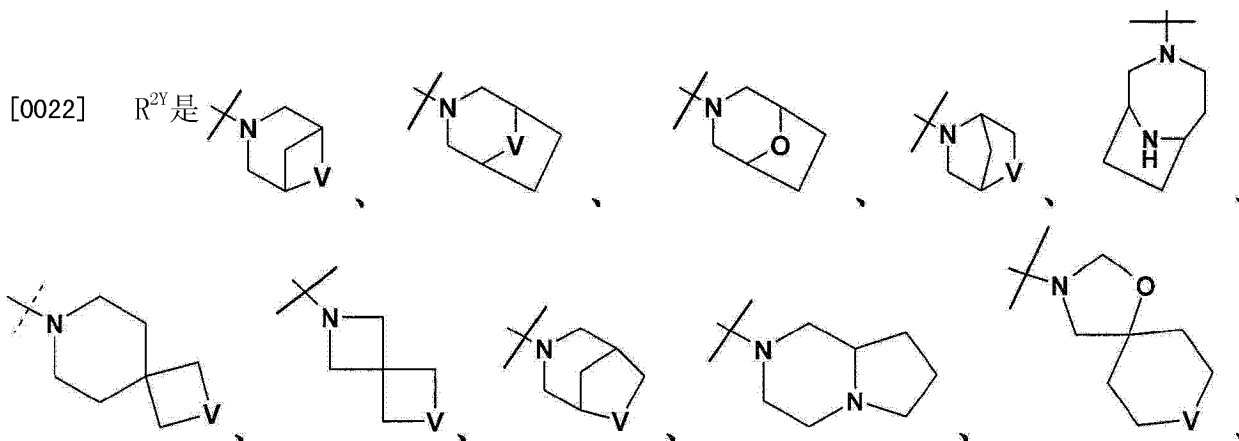
[0017] 其中：

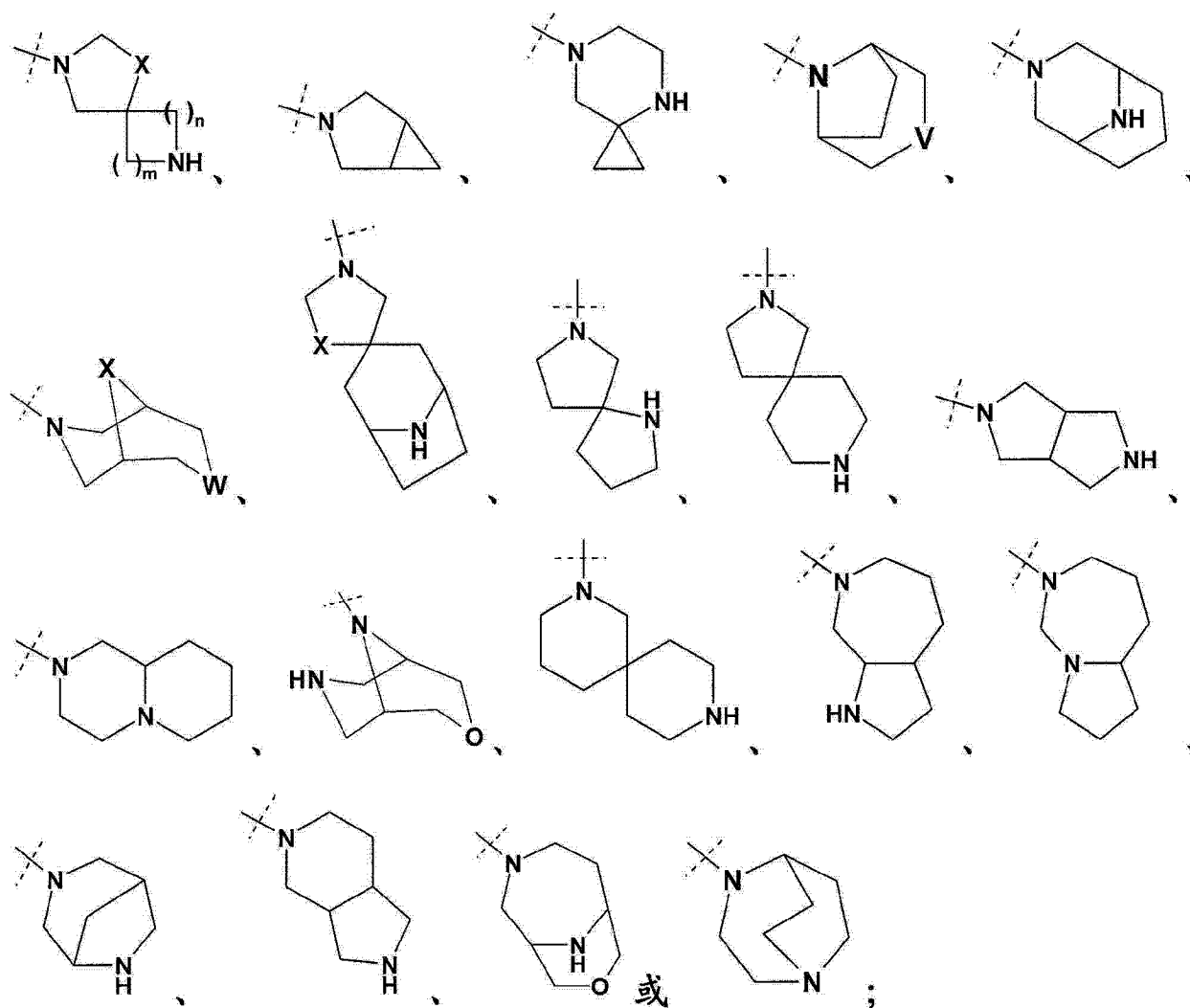
[0018] R^1 是 C_{3-7} 烷基；任选被一个选自 C_{1-6} 烷基和 OH 的取代基取代的 C_{4-7} 环烷基；任选被一个选自 C_{1-6} 烷基、 $C(CH_3)_2CN$ 和 OH 的取代基取代的苯基；任选被一个选自环丙基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代的哌啶基；任选被一个选自环丙基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代的四氢吡喃基；或二环 [2.2.1] 庚烷基；

[0019] A 是 CH 或 N；

[0020] R^{11} 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0021] L 是价键、C(O) 或 S(O)₂；





[0023] V 是 NH 或 CH₂;

[0024] X 是 O 或 CH₂;

[0025] W 是 O 或 NH;

[0026] m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 不都是 3;

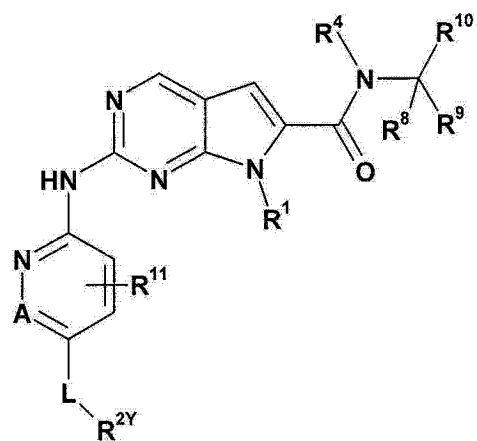
[0027] 每个 R^{2y} 任选被 1 至 4 个各自独立地选自如下的取代基取代: 任选被 1 或 2 个各自独立地选自羟基、NH₂ 和 -S-C₁₋₃ 烷基的取代基取代的 C₁₋₃ 烷基; CD₃; 卤代基; 氧代基; C₁₋₃ 卤代烷基; 羟基; NH₂; 二甲基氨基; 苄基; 任选被 1 或 2 个各自独立地选自 NH₂、-SCH₃ 和 NHC(O)CH₃ 的取代基取代的 -C(O)-C₁₋₃ 烷基; -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基; 吡咯烷基 -C(O)-; 和 -C(O)₂-C₁₋₃ 烷基;

[0028] R⁴ 是氢、氘或 C(R⁵)(R⁶)(R⁷); 且

[0029] R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立地是 H 或氘。

[0030] 本发明的一项实施方案是式 (I-B) 化合物:

[0031]

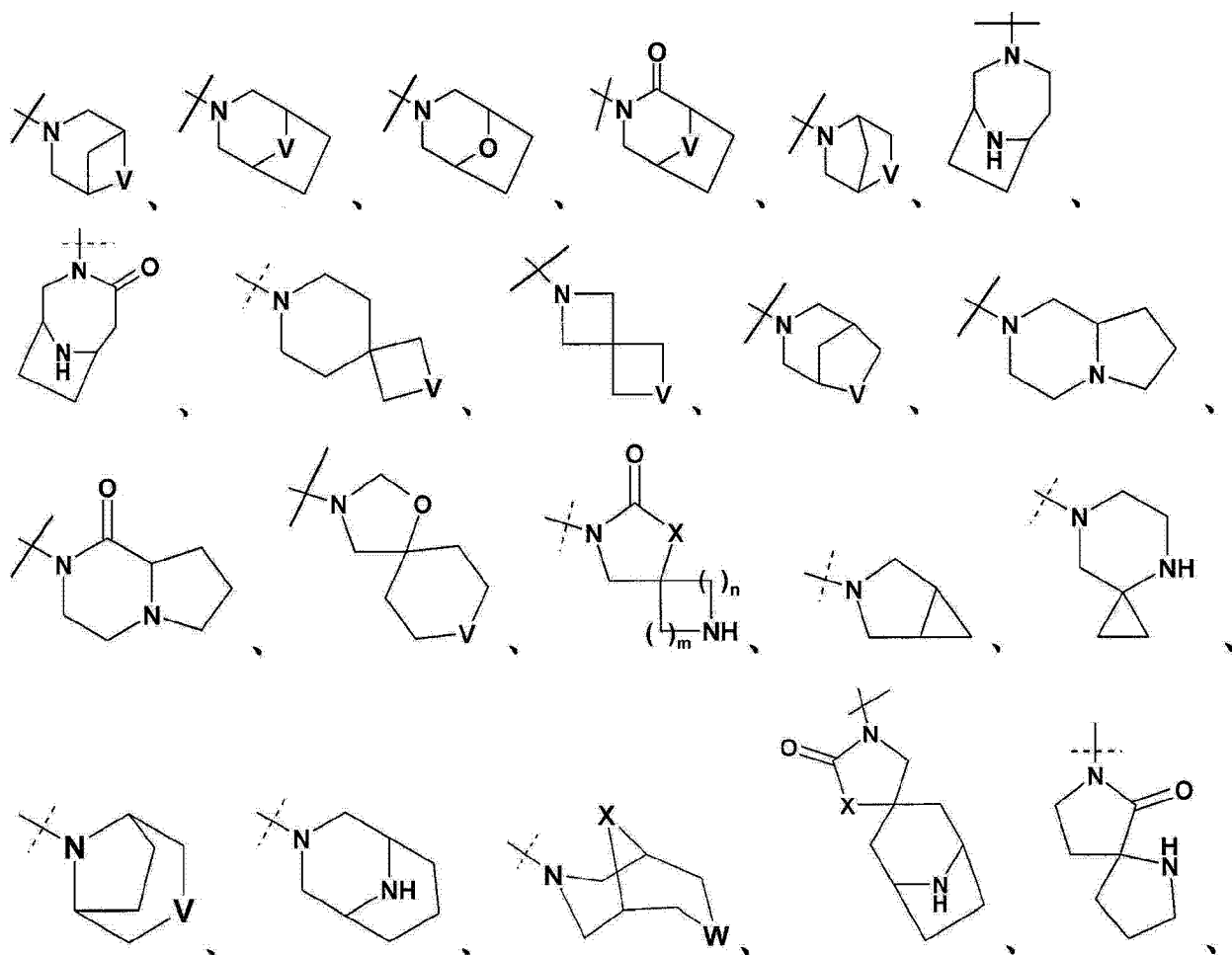


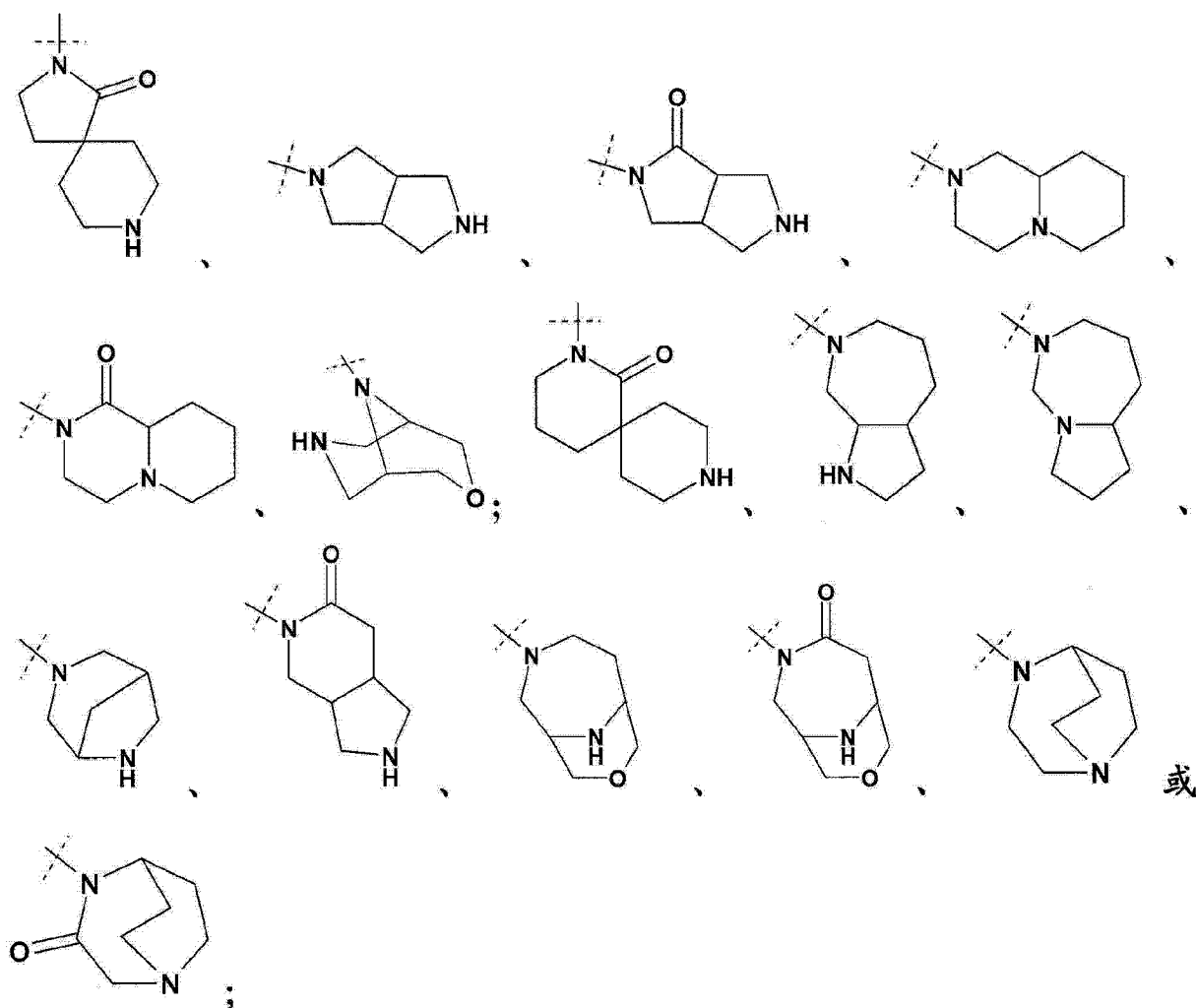
(I-B)

[0032] 其中：

[0033] L 是价键或 C(O)；

[0034] R^{2Y} 是





[0035] V 是 NH 或 CH₂;

[0036] X 是 O 或 CH₂;

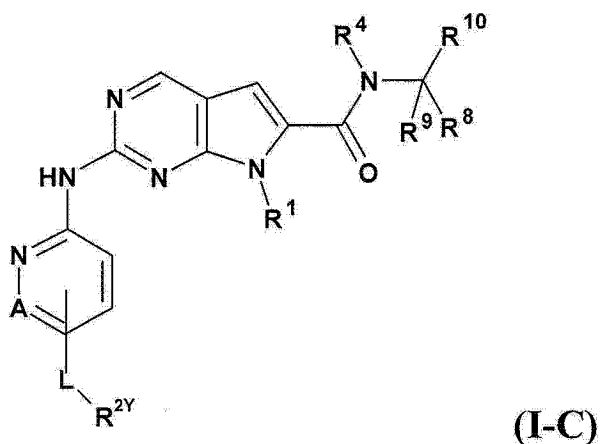
[0037] W 是 O 或 NH;

[0038] m 和 n 各自独立地是 1、2 或 3, 条件是 m 和 n 不都是 3;

[0039] 每个 R^{2y} 任选被 1 至 4 个各自独立地选自如下的取代基取代: 任选被 1 或 2 个各自独立地选自羟基、NH₂ 和 -S-C₁₋₃ 烷基的取代基取代的 C₁₋₃ 烷基; CD₃; C₁₋₃ 卤代烷基; 羟基; NH₂; 二甲基氨基; 苄基; 任选被 1 或 2 个各自独立地选自 NH₂、-SCH₃ 和 NHC(O)CH₃ 的取代基取代的 -C(O)-C₁₋₃ 烷基; -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基; 吡咯烷基 -C(O)-; 和 -C(O)₂-C₁₋₃ 烷基; 且 R¹、R⁴-R¹¹ 和 A 如在以上式 (I) 中所定义。

[0040] 本发明的另一项实施方案是式 (I-C) 化合物:

[0041]



[0042] 其中：

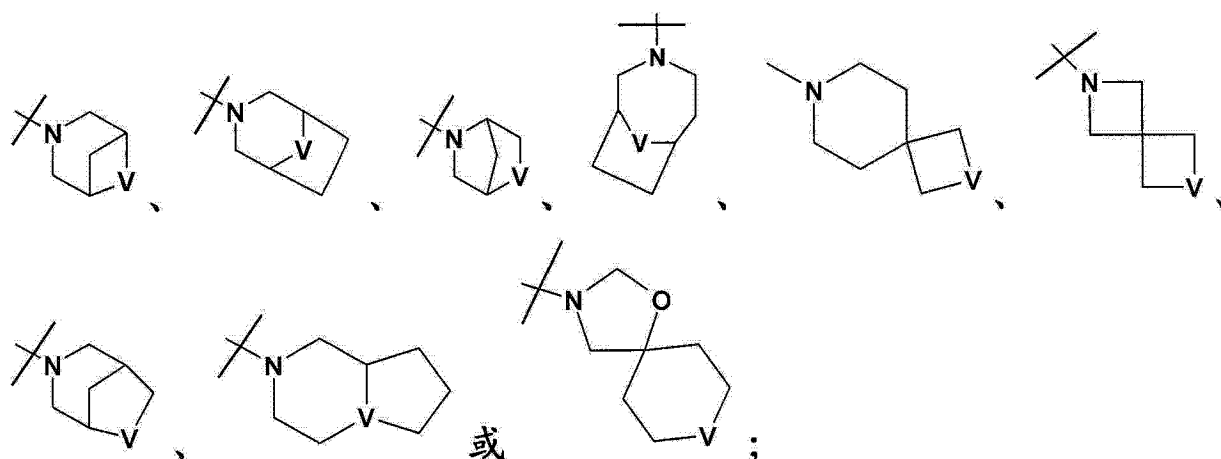
[0043] R¹是环丁基、环戊基、环己基、环庚基，它们各自任选被甲基、乙基或 OH 之一取代；

[0044] A 是 CH 或 N；

[0045] L 是价键、-C(O)- 或 S(O)₂-；

[0046] R²ʸ是

[0047]



[0048] 其中每个 R²ʸ任选被 1 或 2 个独立地选自卤素、甲基、乙基或氧代基的取代基取代；

[0049] V 是 NH 或 CH₂；R⁴是氢、氘或 C(R⁵)(R⁶)(R⁷)；且 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和 R¹⁰各自独立地是 H 或氘。

[0050] 在本发明的一项实施方案中，L 是价键。在另一项实施方案中，L 是 C(O)。

[0051] 在实施方案中，A 是 CH。在另一项实施方案中，A 是 N。优选 A 是 CH。

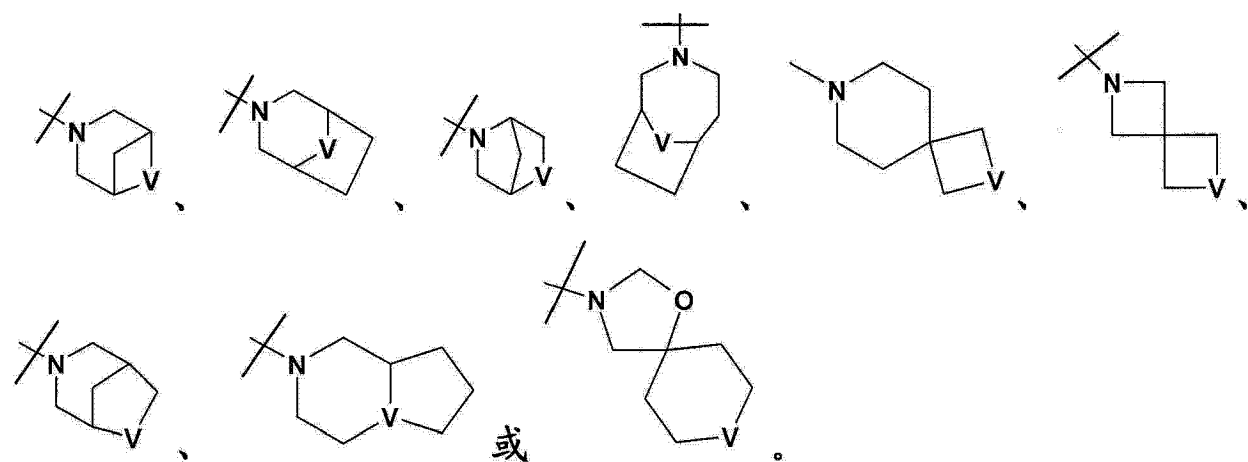
[0052] 优选 R¹¹是氢或甲基。最优选氢。

[0053] 优选 R⁴是 C(R⁵)(R⁶)(R⁷) 并且 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和 R¹⁰是氢。

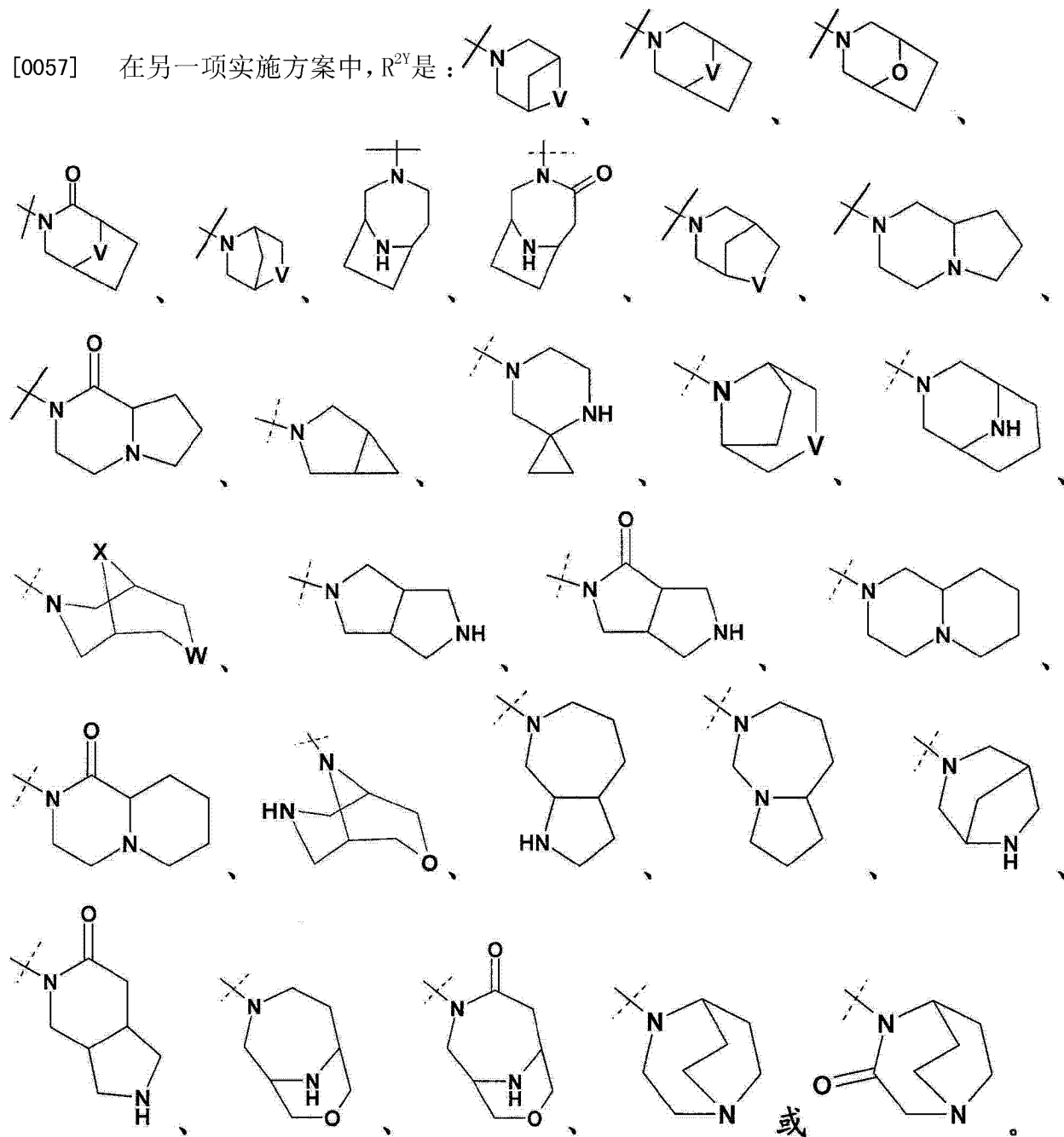
[0054] 优选 R¹是任选被一个 C₁₋₆烷基取代的 C₄₋₇环烷基。在更优选的实施方案中，R¹是任选被取代的环丁基、环戊基、环己基和环庚基。最优选环戊基。还优选未取代的环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0055] 在本发明的另一项实施方案中，R²ʸ是：

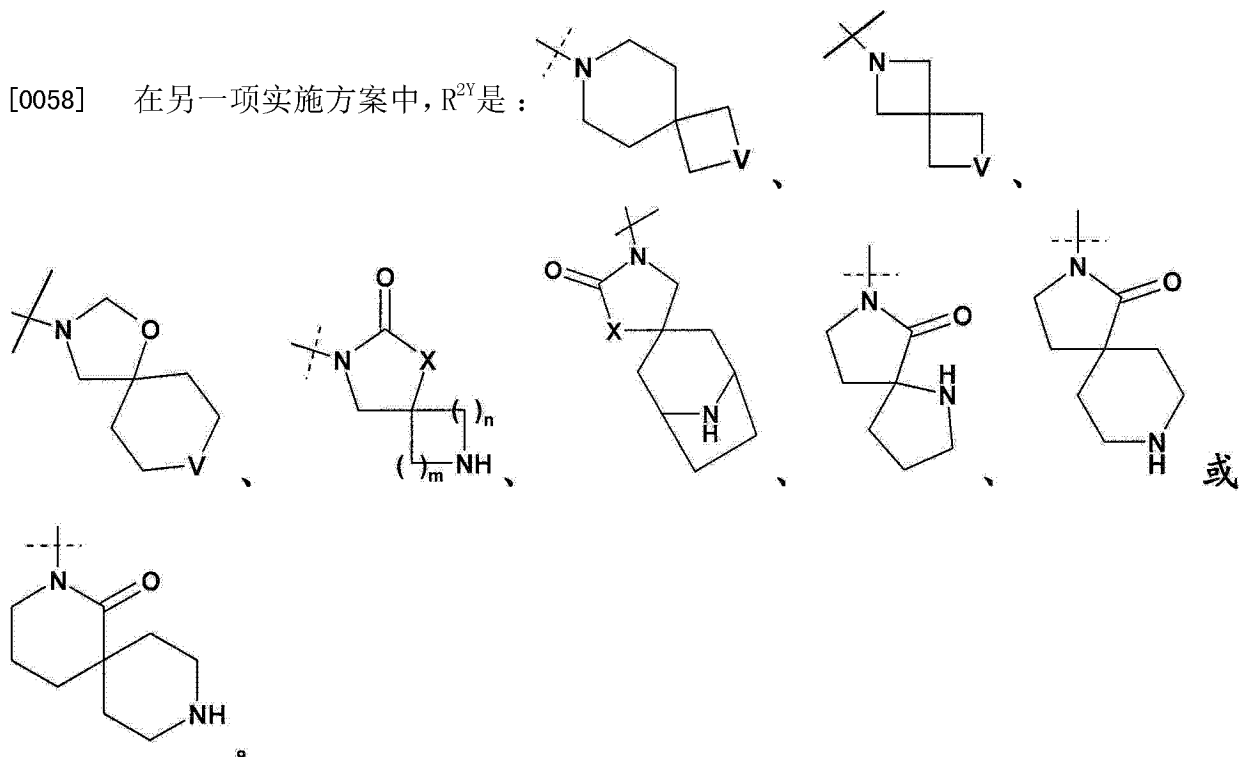
[0056]



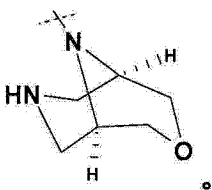
[0057] 在另一项实施方案中, R^{2Y}是:



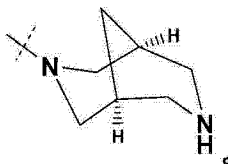
[0058] 在另一项实施方案中, R^{2Y} 是:



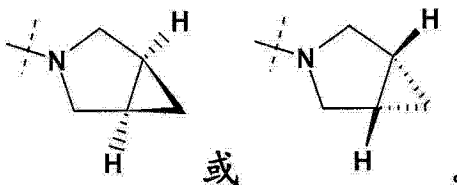
[0059] 在另一项实施方案中, R^{2Y} 是



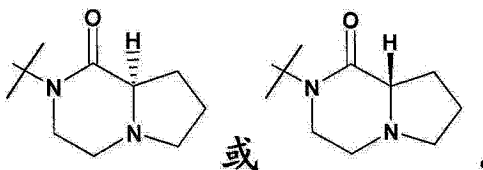
[0060] 在另一项实施方案中, R^{2Y} 是



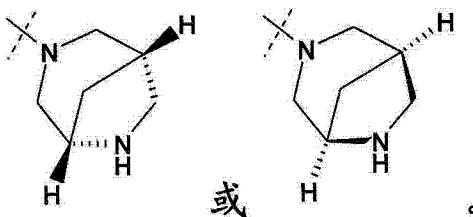
[0061] 在另一项实施方案中, R^{2Y} 是



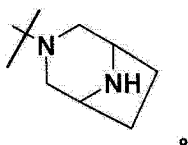
[0062] 在另一项实施方案中, R^{2Y} 是



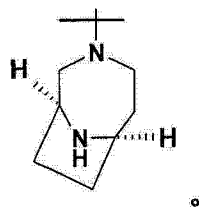
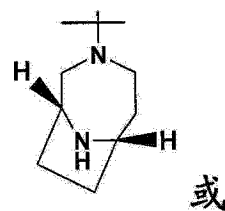
[0063] 在另一项实施方案中, R^{2Y} 是



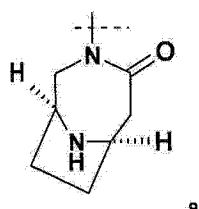
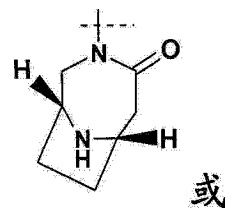
[0064] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是



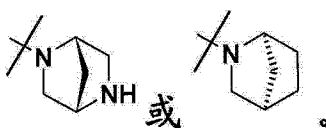
[0065] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是任选被一个 C_{1-3} 烷基取代的



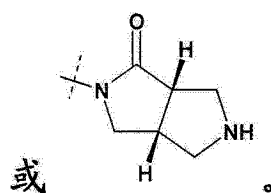
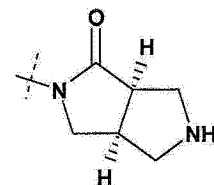
[0066] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是任选被一个 C_{1-3} 烷基取代的



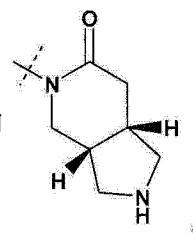
[0067] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是



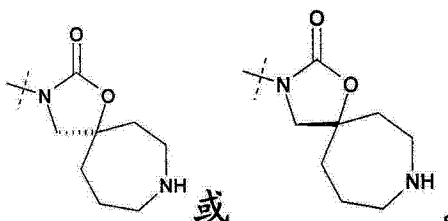
[0068] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是任选被一个 C_{1-3} 烷基取代的



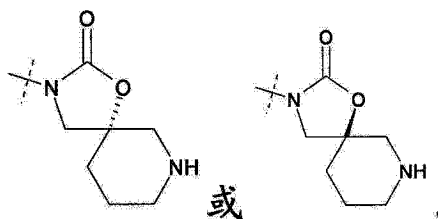
[0069] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是任选被一个 C_{1-3} 烷基取代的



[0070] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是



[0071] 在优选的实施方案中, R^{2Y} 是



[0072] 优选 R^{2Y} 是未取代的。

[0073] 本发明的具体化合物包括：

[0074] 环戊基-2-(5-(9-羟基-1,5,7-三甲基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0075] 2-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0076] 7-(4-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0077] 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0078] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0079] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0080] 7-环庚基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0081] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0082] 2-(5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0083] 7-环戊基-2-[5-(8-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0084] 7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0085] 7-(3-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0086] 2-(5-((1R,5S)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0087] 7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0088] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0089] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0090] 7-环戊基-2-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0091] 7-环戊基-2-[5-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0092] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-1'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0093] 7-环戊基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0094] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0095] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0096] 2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；和

[0097] 7-环己基-N,N-二甲基-2-(5-(4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

[0098] 优选的本发明的化合物包括选自如下的化合物：

[0099] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0100] 7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0101] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0102] 7-环戊基-2-[5-((1S,5S)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0103] 7-环丁基-2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0104] 7-环己基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0105] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0106] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-4-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0107] 7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；

[0108] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(3-氧代-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；和

[0109] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

[0110] 优选的本发明的化合物包括选自如下的化合物：

[0111] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aS,6aR)-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0112] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aR,6aS)-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0113] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0114] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0115] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；和

[0116] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aR,6aS)-5-甲基-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

[0117] 优选的本发明的化合物包括选自如下的化合物：

[0118] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0119] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0120] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0121] 7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺；和

[0122] 7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[0123] 术语和定义

[0124] 如本文所用的术语“烷基”指具有1至6个碳原子(C₁₋₆烷基)、3至7个碳原子(C₃₋₇烷基)、1至4个碳原子(C₁₋₄烷基)或1至3个碳原子(C₁₋₃烷基)的完全饱和的支链或直链烃部分。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基等。

[0125] 如本文所用的术语“环烷基”指部分或完全氢化的非芳香族碳环，它可以以单环、二环、三环或螺环存在。环烷基指3-14个碳原子的环状烃基团，另有说明除外。环烷基还指具有3至9个环碳原子或4至7个环碳原子的环状烃基团。示例性单环烃基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基等。示例性二环烃基团包括龙脑基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基等。示例性三环烃基团包括金刚烷基等。

[0126] “氘”或“D”或“d”指氢的其核含有一个质子和一个中子的同位素。当特定位置

标明为具有氘时,则可以理解,在该位置处的氘丰度大于氘的天然丰度(一般为0.015%)。当位置特别标明为“D”或“氘”时,则该位置可以理解为具有丰度大于氘的天然丰度的氘,另有说明除外。

[0127] 如本文所用的术语“卤素”或“卤代基”指氟、氯、溴和碘。

[0128] 如本文所用的术语“卤代烷基”指其中至少一个与该烷基的碳原子连接的氢原子被卤代基、优选氟代替的烷基。卤代烷基的实例包括单、二和三氟甲基、单、二和三氯甲基、单、二、三、四和五氟乙基以及单、二、三、四和五氯乙基。

[0129] 如本文所用的术语“任选被取代”或“任选取代”表示基团如烷基、环烷基或者特定的R基团可以是未取代的或者被一个或多个如本文定义的取代基取代。对于基团,术语“取代”表示与该基团内的原子所连接的氢原子被代替。可以理解,术语“取代”包括这样的隐含规定:该取代应该符合被取代原子和取代基的所允许的化合价;以及取代产生稳定的化合物(即不会例如通过重排、环化或消除而自发进行转化的化合物)。在某些实施方案中,单个原子可以被一个以上的取代基取代,只要该取代符合该原子的所允许的化合价。本文定义了适合于每个被取代的或任选被取代的基团的取代基。

[0130] 术语“本发明的化合物”(另有特别识别除外)指式(I)化合物及其盐、包括化合物的可药用盐以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、互变异构体和同位素标记的化合物。溶剂合物和水合物通常被认为是本发明的化合物的药物组成物。

[0131] 如本文所用的在这些方法、流程和实施例中使用的符号和规约与在当代科学文献、例如 Journal of the American Chemical Society 或 Journal of Biological Chemistry 中使用的那些一致。除非另有注释,否则所有原料由商品供应商获得并且未经进一步纯化进行使用。特别是可以在实施例中和在说明书通篇中使用以下缩略语。

[0132]	ACN	乙腈
[0133]	AcOH	乙酸
[0134]	aq.	水性的,含水的
[0135]	BnBr	苄基溴
[0136]	boc	叔丁氧羰基
[0137]	C	摄氏度
[0138]	cat.	催化的
[0139]	CDI	羰二咪唑
[0140]	CSA	樟脑磺酸
[0141]	conc.	浓的
[0142]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0143]	Da	道尔顿
[0144]	deg	度
[0145]	DIBAL、DIBAL-H	二异丁基氢化铝
[0146]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0147]	DIPC	N, N' - 二异丙基碳二亚胺
[0148]	DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
[0149]	DMI	1,3- 二甲基 -2- 咪唑烷酮

[0150]	DMP	戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane)
[0151]	DCC	N, N- 二环己基碳二亚胺
[0152]	DCE	二氯乙烷
[0153]	DCM	二氯甲烷
[0154]	DMAP	4- 二甲基氨基吡啶
[0155]	DMSO	二甲基亚砷
[0156]	EtOAc	乙酸乙酯
[0157]	EtOH	乙醇
[0158]	eq	当量
[0159]	g	气体
[0160]	h	小时
[0161]	HATU	六氟磷酸 O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N,N,N',N' - 四甲基脲鎓
[0162]	HMPA	六甲基磷酰胺
[0163]	hep	庚烷
[0164]	HCl	盐酸
[0165]	inh.	抑制
[0166]	imid.	咪唑
[0167]	K	开尔文
[0168]	KHMDS	六甲基二甲硅烷基叠氮化钾
[0169]		(potassium hexamethyldisilylazide)
[0170]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0171]	LDA	二异丙氨基锂
[0172]	LiBH ₄	硼氢化锂
[0173]	LHMDS	六甲基二甲硅烷基叠氮化锂
[0174]		(lithium hexamethyldisilylazide)
[0175]	LC	液相色谱法
[0176]	LC/MS	液相色谱质谱法
[0177]	M	摩尔浓度
[0178]	MeCN	乙腈
[0179]	MeOH	甲醇
[0180]	MgSO ₄	硫酸镁
[0181]	MHz	兆赫
[0182]	min	分钟
[0183]	mol. sieves	分子筛
[0184]	NaBH ₄	硼氢化钠
[0185]	N	当量
[0186]	NMR	核磁共振
[0187]	Pd/C	钯 / 碳

[0188]	PEG (750)	0-(2-氨基乙基)-0'-甲基聚乙二醇 750 ;
[0189]		$\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$; CAS#[80506-64-5] ;Fluka 07964 ;
[0190]		平均 MW = 750
[0191]	PS	聚苯乙烯
[0192]	Py	吡啶
[0193]	PPM	百万分率
[0194]	RP	反相
[0195]	RT	室温
[0196]	R_t	保留时间
[0197]	s	固体
[0198]	satd.	饱和的
[0199]	TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0200]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0201]	TBAF	四丁基氟化铵
[0202]	TBTU	氟硼酸 O- 苄并三唑 -1- 基 -N, N', N' - 四甲基脒鎓
[0203]	TLC	薄层色谱法
[0204]	TEA	三乙胺
[0205]	TFA	三氟乙酸
[0206]	THF	四氢呋喃
[0207]	h	小时
[0208]	min	分钟
[0209]	m/z	质荷比
[0210]	MS	质谱
[0211]	NMR	核磁共振

[0212] 技术人员将理解,可以制备式 (I) 化合物的盐、包括可药用盐。如本文所用的术语“盐”指本发明的化合物的酸加成盐或碱加成盐。术语“可药用盐”指保留本发明的化合物的生物效应和性质并且通常不是在生物学上或在其它方面所不希望的盐。因此,本发明还涉及式 (I) 化合物的盐、优选可药用盐。

[0213] 可药用酸加成盐可以与无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物 / 氢溴酸盐、碳酸氢盐 / 碳酸盐、硫酸氢盐 / 硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物 / 盐酸盐、chlortheophyllonate、枸橼酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐 / 碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐 / 磷酸氢盐 / 磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0214] 可以由其衍生盐的无机酸例如包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0215] 可以由其衍生盐的有机酸例如包括乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、枸橼酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0216] 可药用碱加成盐可以与无机和有机碱形成。

[0217] 可以由其衍生盐的无机碱例如包括铵盐和来自周期表的 I 至 XII 列的金属。在某些实施方案中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适宜的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0218] 可以由其衍生盐的有机碱例如包括伯、仲和叔胺、取代的胺、包括天然存在的取代的胺、环胺、碱离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、二苄乙二胺 (benzathine)、胆碱盐 (choline)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨基丁三醇。

[0219] 本发明的可药用盐可以通过常规的化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。通常,这类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计算量的适当碱(例如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应来制备,或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计算量的适当酸反应来制备。这类反应通常在水中或在有机溶剂中或在这二者的混合物中进行。通常,当可行时,可期望使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。另外的适宜盐的名单可以例如在《雷氏药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)(第 20 版,马克 (Mack) 出版公司, Easton, Pa., (1985)) 中以及在由 Stahl 和 Wermuth 编写的《药物盐手册:性质、选择和使用》(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use) (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002) 中找到。

[0220] 式 (I) 化合物可以含有一个或多个不对称中心(还称为手性中心),因此可以作为单独的对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式或者作为它们的混合物而存在。手性中心如手性碳原子还可以在取代基如烷基中存在。当在式 (I) 中或在本文说明的任何化学结构中存在的立体化学没有被说明时,则该结构意欲囊括任何立体异构体或其混合物。因此,含有一个或多个手性中心的式 (I) 化合物可以作为外消旋混合物、对映异构体上富含的混合物或作为对映异构体上纯的单独立体异构体而使用。

[0221] 如本文所用的术语“异构体”指具有相同的分子式但是原子的排列和构型不同的不同化合物。而且,如本文所用的术语“旋光异构体”或“立体异构体”指对于给定的本发明的化合物可以存在的各种立体异构构型中的任一种,包括几何异构体。可以理解,取代基可以在碳原子的手性中心处连接。因此,本发明包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋物。“对映异构体”是相互为不可重叠镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的 1 : 1 混合物是“外消旋”混合物。当适当时,该术语用于指外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子但是相互不是镜像的立体异构体。绝对立体化学根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统来说明。当化合物是纯对映异构体时,在每个手性碳处的立体化学可以通过 R 或 S 来说明。当描绘化合物或取代基的化学结构时,立体化学还可以通过使用粗楔形键或阴影线来说明。绝对构型未知的被拆分的化合物可以被标明 (+) 或 (-), 这取决于它们在钠 D 线的波长处使平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)。本文描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心或轴,因此它们可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,这些形式可以根据绝对立体化学被定义为 (R)- 或 (S)-。本发明意欲包括所有这类可能的异构体、包括外消旋混合物、旋光纯的形式和中间体混合物。

[0222] 旋光活性的 (R)- 和 (S)- 异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用常规技术来拆分。可以通过已知方法将任意所得的终产物或中间体的外消旋物拆分为旋光对映体,例如通过分离使用旋光活性的酸或碱得到的其非对映异构的盐以及释放旋光活

性的酸性或碱性化合物而进行拆分。特别是碱性部分可以因此用于将本发明的化合物拆分为其旋光对映体,例如通过与旋光活性的酸所形成的盐分步结晶而进行拆分,所述的旋光活性的酸例如有酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-0,0'-对-甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。还可以通过手性色谱法、例如高压液相色谱法(HPLC)使用手性吸附剂来拆分外消旋产物。

[0223] 如果本发明的化合物含有双键,则取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。所有互变异构形式也意欲包括在内。

[0224] 本发明的化合物的任意不对称原子(例如碳等)可以以外消旋或对映异构体上富含的、例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型而存在。在某些实施方案中,每个不对称原子在(R)-或(S)-构型上具有至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量或至少99%对映异构体过量。如果可能的话,在具有不饱和键的原子处的取代基可以以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

[0225] 可以根据组分的物理化学差异、例如通过色谱法和/或分步结晶将任意所得的异构体混合物分离为纯的或基本上纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋物。

[0226] 被较重同位素、特别是氘(即 ^2H 或D)所取代还可以获得由更大的代谢稳定性引起的某些治疗益处,例如延长体内半衰期或降低剂量要求或改善治疗指数。可以理解,本上下文中的氘可被看作本发明的化合物的取代基。这类较重同位素、特别是氘的浓度可以由同位素富集因子来定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”表示指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比值。如果本发明的化合物中的取代基标有氘,则该化合物具有的对每个指定氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定氘原子处具有52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

[0227] 除了现在示例的含有氘的化合物外,本文所给的任意式还意欲代表化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。除了一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子所代替外,同位素标记的化合物具有本文所给的式所描述的结构。可以掺入到本发明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,例如分别有 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括如本文定义的同位素标记的化合物,例如其中存在放射性同位素如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些。这类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、检测或显像技术、例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、包括药物或底物组织分布测定,或者可用于患者的放射性治疗。特别是 ^{18}F 或标记的化合物可以特别希望用于PET或SPECT研究。通常可以通过进行在下文描述的流程或者实施例和制备中公开的方法、通过用容易得到的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备同位素标记的本发明的化合物及其前药。

[0228] 通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过类似于在所附的实施例和化合物制备中描述的那些的方法、使用适当的同位素标记的试剂代替先前采用的非标记的试剂来制备同位素标记的本发明的化合物。

[0229] 而且,包括其盐在内的本发明的化合物还可以以其水合物的形式而得到,或者包括用于其结晶的其它溶剂。本发明的化合物可以固有地或通过设计而与可药用溶剂(包括水)形成溶剂合物;因此,意欲本发明包括溶剂化和未溶剂化形式。术语“溶剂合物”指本发明的化合物(包括其可药用盐)与一个或多个溶剂分子的分子复合物。这类溶剂分子是药学领域中常用的那些,它们已知对接受者是无害的,例如水、乙醇等。术语“水合物”指其中溶剂分子是水的复合物。而且,根据本发明的可药用的溶剂合物包括其中结晶的溶剂可以被同位素取代的那些,例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0230] 本发明还提供了本发明的化合物的前药,它们可在体内转化为本发明的化合物。前药是在将前药施用于受治疗者后通过体内生理作用如水解、代谢等被化学修饰为本发明的化合物的有活性或无活性的化合物。涉及制备和使用前药的适应性和技术是本领域技术人员众所周知的。前药可以在概念上被分成非专有的两类:生物前体前药和载体前药。参见:《药物化学实践》(The Practice of Medicinal Chemistry),第 31-32 章(编者:Wermuth,学术出版社(Academic Press),圣地亚哥,加利福尼亚,2001)。通常,生物前体前药是无活性或者与相应的活性药物化合物相比具有低活性的化合物,它们含有一个或多个保护基团并且通过代谢或溶剂解被转化为活性形式。活性药物形式和任意被释放的代谢产物均应该具有可接受的低毒性。

[0231] 载体前药是含有例如提高摄取和/或局部传递到作用部位的转运部分的药物化合物。期望的是,对于这类载体前药,药物部分与转运部分之间的链接是共价键,前药是无活性的或者比药物化合物的活性低,并且任意被释放的转运部分可接受地是无毒的。对于其中转运部分用于促进摄取的前药而言,通常转运部分的释放应该是迅速的。在其它情况下,希望采用可提供缓慢释放的部分,例如某些聚合物或其它部分如环糊精。载体前药可以例如用于改善一种或多种以下性质:增加亲脂性、增加药理作用的持续时间、增加部位特异性、降低毒性和不良反应和/或改善药物制剂(例如稳定性、水溶性、抑制不希望的感官或生理化学性质)。例如,可以通过以下方法增加亲脂性:(a)将羟基用亲脂的羧酸(例如具有至少一个亲脂部分的羧酸)酯化,或者(b)将羧酸基团用亲脂的醇(例如具有至少一个亲脂部分的醇,例如脂肪醇)酯化。

[0232] 示例性前药例如有游离羧酸的酯以及硫醇的 S-酰基衍生物和醇或酚的 O-酰基衍生物,其中酰基具有如本文定义的含义。适宜的前药通常是可在生理条件下通过溶剂解而转化为母体羧酸的可药用的酯衍生物,例如低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单或二取代的低级烷基酯,如 ω -(氨基、单或二低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯如新戊酰氧基甲基酯,以及本领域中常规使用的类似物质。此外,胺已经被掩蔽为芳基羰基氧基甲基取代的衍生物,其在体内被酯酶裂解,释放出游离药物和甲醛(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503(1989))。而且,含有酸性 NH 基团如咪唑、二酰亚胺(imide)、吡啶等的药物已经被 N-酰氧基甲基所掩蔽(Bundgaard, 前药的设计(Design of Prodrugs),爱思唯尔(Elsevier)公司(1985))。羟基已经被掩蔽为酯和醚。EP 039,051(Sloan 和 Little)公开了曼尼西碱异羟肟酸前药、其制备和用途。

[0233] 组合物

[0234] 在另一方面,本发明提供了包含式(I)化合物或其可药用盐以及可药用载体的药

物组合物。药物组合物可以被配制用于特定的施用途径,例如口服施用、胃肠道外施用和直肠施用等。此外,本发明的药物组合物还可以被制备成固体形式(包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、粉末或栓剂)或液体形式(包括但不限于溶液剂、混悬剂或乳剂)。药物组合物可以进行常规的药物操作如灭菌和/或可以含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及佐剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0235] 通常,药物组合物是包含活性成分和以下成分的片剂或明胶胶囊剂:a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂还有c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要的话,还有d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或者泡腾合剂;和/或e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0236] 可以按照本领域已知的方法对片剂进行薄膜包衣或肠溶包衣。适于口服施用的组合物包括如下形式的有效量的本发明的化合物:片剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊剂或者糖浆剂或酏剂。用于口服使用的组合物可按照制备药物组合物的领域所已知的任意方法来制备,这类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质以提供药学上美观和可口的制剂。片剂可以含有活性成分以及适于制备片剂的无毒的可药用赋形剂。这些赋形剂例如有:惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未被包衣的或者通过已知技术被包衣以延缓在胃肠道中崩解和吸收并由此提供历经更长时间的持续作用。例如,可以采用延时材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂可以作为其中将活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或白陶土混合的硬明胶胶囊剂来提供,或者作为其中将活性成分与水或油介质如花生油、液状石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊剂来提供。

[0237] 某些可注射的组合物是水性等张溶液或混悬液,栓剂可有利地由脂肪乳剂或混悬剂来制备。所述的组合物可以被灭菌和/或含有佐剂、例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。所述的组合物可分别按照常规的混合、制粒或包衣方法来制备,并且含有约0.1-75%或含有约1-50%的活性成分。

[0238] 适于透皮应用的组合物包括有效量的本发明的化合物和适宜的载体。适于透皮传递的载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂以帮助穿过宿主的皮肤。例如,透皮装置是包含背衬膜、储库和确保装置在皮肤上的手段的绷带剂形式,所述的储库含有化合物,任选含有载体,任选有控速屏障以历经延长时间向宿主的皮肤以控制和预定的速率传递化合物。

[0239] 适于局部应用、例如应用于皮肤和眼的组合物包括水溶液、混悬液、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或喷雾制剂,例如用于通过气雾剂进行传递,等。这类局部传递系统可特别适于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌,例如用于在防晒霜、乳液、喷雾剂等中预防性使用。因此,它们特别适用于本领域众所周知的局部制剂、包括美容化妆制剂。这类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0240] 如本文所用的局部应用还可以涉及吸入或鼻内应用。它们可以方便地以干粉形式（单独、作为混合物如含有乳糖的干混合物或者混合组分颗粒如含有磷脂的混合组分颗粒）从干粉吸入器中传递，或者以气雾喷雾形式从加压容器、泵、喷气器、雾化器或喷雾器中（使用或不使用适宜的抛射剂）传递。

[0241] 本发明还提供了包含本发明的化合物作为活性成分的无水药物组合物和剂型，因为水可以促进某些化合物的降解。本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水或低含水量的成分以及低含水量或低湿度的条件来制备。可以制备无水药物组合物并储存以保持其无水性质。因此，可使用已知可阻止与水接触的材料来包装无水组合物，以便它们可以被包含在适宜的配方药盒中。适宜的包装的实例包括但不限于密封箔、塑料、单位剂量容器（例如小瓶）、泡罩包装和窄条包装。

[0242] 本发明还提供了药物组合物和剂型，它们包含一种或多种使作为活性成分的本发明的化合物的分解速率降低的物质。这类物质在本文中称为“稳定剂”，其包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。使用方法

[0243] 因此，本发明的化合物 CDK4/6 抑制剂可以能够治疗其中潜在的病症（至少部分）受 CDK4/6 介导的疾病。这类疾病包括癌症和其中存在细胞增殖、细胞凋亡或分化紊乱的其它疾病。

[0244] 因此，本发明的化合物可用于治疗 RB+ve（视网膜母细胞瘤蛋白阳性）肿瘤，包括在 Ras、Raf、生长因子受体中具有突变或具有生长因子受体过表达的肿瘤。本发明的化合物还可用于治疗具有 CDK4 和 CDK6 基因扩增的肿瘤以及过表达细胞周期蛋白依赖性激酶的细胞周期蛋白配偶体的肿瘤。本发明的化合物还可用于治疗 RB-ve 肿瘤。

[0245] 本发明的化合物还可用于治疗具有激活 CDK4/6 激酶活性的基因畸变的肿瘤。这些肿瘤包括但不限于具有 D- 细胞周期蛋白易位的癌症如套细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤、具有 D- 细胞周期蛋白扩增的癌症如乳癌和鳞状细胞食管癌、具有 CDK4 扩增的癌症如脂肪肉瘤、具有 CDK6 扩增或过表达的癌症如 T- 细胞淋巴瘤以及具有 p16 失活的癌症如黑色素瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌。

[0246] 本发明的化合物可用于治疗在 D- 细胞周期蛋白的上游调节物中具有基因畸变（其中缺陷导致 D- 细胞周期蛋白丰度增加）的癌症，还可以被认为用于治疗。这些肿瘤包括但不限于具有 FLT3 激活的急性髓性白血病、具有 Her2/neu 过表达、ER 依赖或三阴性表型的乳癌、具有激活 MAPK、PI3K 或 WNT 途径突变的结肠癌、具有激活 MAPK 途径突变的黑色素瘤、具有激活 EGFR 途径畸变的非小细胞肺癌和具有激活 MAPK 途径畸变、包括 K-ras 突变的胰腺癌。

[0247] 可以用本发明的化合物治疗的癌症的实例包括但不限于癌，例如膀胱癌、乳癌、结肠癌（例如结肠直肠癌，如结肠腺癌和结肠腺瘤）、肾癌、表皮癌、肝癌、肺癌（例如腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌）、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌（例如外分泌胰腺癌）、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、鼻咽癌、头颈癌、前列腺癌和皮肤癌（例如鳞状细胞癌）。可以用本发明的化合物治疗的癌症的其它实例包括淋巴谱系的造血系统肿瘤，例如白血病、急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B- 细胞淋巴瘤（例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）、T- 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多毛细胞淋巴瘤（hairy cell lymphoma）和 Burkett 淋巴瘤；髓样谱系的造血系统肿瘤，例如急性和慢性髓

性白血病、骨髓发育不良综合征和早幼粒细胞白血病。其它癌症包括甲状腺滤泡癌；间充质性肿瘤，例如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤；中枢或外周神经系统肿瘤，例如星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤；黑素瘤；精原细胞瘤；畸胎瘤；骨肉瘤；着色性干皮病；视网膜母细胞瘤；角化棘皮瘤（keratocanthoma）；甲状腺滤泡癌；和卡波西肉瘤。

[0248] 一组癌症包括人乳癌（例如原发性乳房肿瘤、淋巴结阴性乳癌、乳房浸润性导管腺癌、非子宫内膜样乳癌）；和子宫内膜癌。其中具有 CDK4/6 抑制活性的化合物可以具有特别治疗益处的另一个亚组的癌症包括多形性胶质母细胞瘤、T 细胞 ALL、肉瘤、家族性黑素瘤和黑素瘤。

[0249] CDK4/6 抑制剂还可用于治疗病毒感染，例如疱疹病毒、痘病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、新培斯病毒、腺病毒、HIV、HPV、HCV 和 HCMV；在感染 HIV 的个体中阻止 AIDS 发展；慢性炎症性疾病，例如系统性红斑狼疮、自身免疫介导的肾小球肾炎、类风湿性关节炎、银屑病、炎症肠病和自身免疫性糖尿病；心血管疾病，例如心脏肥大、再狭窄、动脉粥样硬化；神经变性紊乱，例如阿尔茨海默病、与 AIDS 有关的痴呆、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、色素性视网膜炎、脊髓性肌萎缩和小脑变性；肾小球肾炎；骨髓发育不良综合征、与缺血损伤相关的心肌梗塞、中风和再灌注损伤、心律失常、动脉粥样硬化、毒素引起的或与酒精有关的肝病、血液病如慢性贫血和再生障碍性贫血；肌肉骨骼系统变性疾病如骨质疏松症和关节炎、阿司匹林敏感性鼻窦炎、囊性纤维化、多发性硬化症、肾脏疾病、眼部疾病、包括年龄相关性黄斑变性、眼色素层炎和癌症疼痛。

[0250] 本发明的治疗方法包括将治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐施用于需要其的受治疗者。本发明的个体实施方案包括通过将有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐施用于需要其的受治疗者来治疗任意一种以上提到的紊乱或疾病的方法。

[0251] 术语本发明的化合物的“治疗有效量”指将引起受治疗者的生物学或医学响应、例如降低或抑制酶或蛋白质活性或者改善症状、减轻病症、减慢或延缓疾病发展或者预防疾病等的本发明的化合物的量。在一项非限制性实施方案中，术语“治疗有效量”指当施用于受治疗者时可有效地产生如下作用的本发明的化合物的量：(1) 至少部分地减轻、抑制、阻止和 / 或改善病症或紊乱或疾病，所述的病症或紊乱或疾病 (i) 受 CDK4/6 介导，或 (ii) 与 CDK4/6 活性有关，或 (iii) 以 CDK4/6 活性（正常或异常）为特征；或者 (2) 降低或抑制 CDK4/6 活性；或者 (3) 降低或抑制 CDK4/6 表达。在另一项非限制性实施方案中，术语“治疗有效量”指当施用于细胞或组织或非细胞生物材料或介质时可有效地至少部分地降低或抑制 CDK4/6 活性或者至少部分地降低或抑制 CDK4/6 表达的本发明的化合物的量。如以上实施方案中有关 CDK4/6 的术语“治疗有效量”的含义还以相同的方式应用于任意其它有关的蛋白质 / 肽 / 酶。

[0252] 如本文所用的术语“受治疗者”指动物。通常，动物是哺乳动物。受治疗者还指例如灵长类（例如人类、男性或女性）、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中，受治疗者是灵长类。在其它实施方案中，受治疗者是人。

[0253] 如本文所用的术语“治疗”任意疾病或紊乱在一项实施方案中指改善该疾病或紊乱（即延缓或阻止或减轻该疾病或至少一种其临床症状的发展）。在另一项实施方案中，“治疗”指减轻或改善至少一种身体参数、包括不可以被患者辨别的那些。在另一项实施方案中，“治疗”指在身体上（例如稳定可辨别的症状）、在生理上（例如稳定身体参数）或在

这二者上调节疾病或紊乱。在另一项实施方案中，“治疗”指阻止或延缓疾病或紊乱的发作或发展或进展。

[0254] 如本文所用的，受治疗者“需要”治疗，如果该受治疗者可以在生物学上、在医学上或在生活质量上得益于该治疗的话。

[0255] 对于约 50–70kg 的受治疗者而言，本发明的药物组合物或组合可以是约 1–1000mg 活性成分或者约 1–500mg 或约 1–250mg 或约 1–150mg 或约 0.5–100mg 或约 1–50mg 活性成分的单位剂量。化合物、其药物组合物或组合的治疗有效剂量取决于受治疗者的种属、体重、年龄和个体病症、所治疗的紊乱或疾病或其严重性。具有普通技术的医师、临床医师或兽医可以容易地确定各活性成分预防、治疗或抑制紊乱或疾病发展所需的有效量。

[0256] 以上引用的剂量性质可在体外和体内试验有利地使用哺乳动物如小鼠、大鼠、犬、猴或其离体器官、组织和制备物来证明。本发明的化合物可以在体外以溶液、例如水溶液的形式以及在体内经肠内、胃肠道外、有利地经静脉内、例如作为混悬液或在水溶液中应用。体外剂量的范围可以在约 10^{-3} 摩尔浓度至 10^{-9} 摩尔浓度之间。体内治疗有效量的范围可以在约 0.1–500mg/kg 之间或在约 1–100mg/kg 之间，这取决于施用途径。

[0257] 本发明的一项实施方案包括在受治疗者中调节 CDK4/6 活性的方法，该方法包括给该受治疗者施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0258] 本发明的另一项实施方案是用于在需要其的受治疗者中治疗受 CDK4/6 介导的紊乱或疾病的方法，该方法包括给该受治疗者施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0259] 本发明的另一项实施方案是在需要其治疗的受治疗者中治疗受 CDK4/6 介导的紊乱或疾病的方法，该方法包括施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐，其中紊乱或疾病选自具有激活 CDK4/6 激酶活性的基因畸变的癌。这些癌包括但不限于具有 D- 细胞周期蛋白易位的癌症如套细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤、具有 D- 细胞周期蛋白扩增的癌症如乳腺癌和鳞状细胞食管癌、具有 CDK4 扩增的癌症如脂肪肉瘤、具有 CDK6 扩增或过表达的癌症如 T- 细胞淋巴瘤以及具有 p16 失活的癌症如黑色素瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌。

[0260] 本发明的另一项实施方案是式 (I) 化合物或其可药用盐在治疗受 CDK4 介导的紊乱或疾病中的用途。

[0261] 本发明的另一项实施方案是式 (I) 化合物或其可药用盐在治疗受治疗者中的受 CDK4 介导的紊乱或疾病中的用途，其中紊乱或疾病选自具有激活 CDK4/6 激酶活性的基因畸变的癌。这些癌包括但不限于具有 D- 细胞周期蛋白易位的癌症如套细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤、具有 D- 细胞周期蛋白扩增的癌症如乳腺癌和鳞状细胞食管癌、具有 CDK4 扩增的癌症如脂肪肉瘤、具有 CDK6 扩增或过表达的癌症如 T- 细胞淋巴瘤以及具有 p16 失活的癌症如黑色素瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌。

[0262] 本发明的另一项实施方案是用作药剂的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0263] 本发明的另一项实施方案是式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗受 CDK4/6 介导的紊乱或疾病的药剂中的用途，其中紊乱或疾病选自具有激活 CDK4/6 激酶活性的基因畸变的癌。这些癌包括但不限于具有 D- 细胞周期蛋白易位的癌症如套细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤、具有 D- 细胞周期蛋白扩增的癌症如乳腺癌和鳞状细胞食管癌、具有 CDK4 扩增的癌症如脂肪肉瘤、具有 CDK6 扩增或过表达的癌症如 T- 细胞淋巴瘤以及具有 p16 失活

的癌症如黑素瘤、非小细胞肺癌和胰腺癌。

[0264] 组合

[0265] 本发明的化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时施用,或者在一种或多种其它治疗剂之前或之后施用。本发明的化合物可以通过相同或不同的施用途径分别施用,或者在相同药物组合物中与其它物质一起施用。

[0266] 在一项实施方案中,本发明提供了作为组合制剂用于同时、分别或依次用于治疗 的包含式 (I) 化合物或其可药用盐以及至少一种其它治疗剂的产品。在一项实施方案中,治疗是受 CDK4/6 抑制介导的疾病或病症的治疗。作为组合制剂提供的产品包括组合物,它包含共同在相同药物组合物中的本发明的化合物和其它治疗剂,或者包含单独形式、例如药盒形式的本发明的化合物和其它治疗剂。

[0267] 在一项实施方案中,本发明提供了包含式 (I) 化合物或其可药用盐以及其它一种或多种治疗剂的药物组合物。任选地,药物组合物可以包含如上描述的可药用赋形剂。

[0268] 在一项实施方案中,本发明提供了药盒,它包含两个或多个单独的药物组合物,其中至少一个含有式 (I) 化合物或其可药用盐。在一项实施方案中,药盒包含用于分别保留所述组合物的器具,例如容器、分开的瓶或分开的箔袋。这类药盒的实例是泡罩包,它通常用于包装片剂、胶囊剂等。

[0269] 本发明的药盒可用于施用不同的剂型、例如口服和胃肠道外剂型,用于以不同的剂量间隔施用单独的组合物,或用于相对于另一种逐步增加单独的组合物。为了帮助顺应性,本发明的药盒通常包含施用说明书。

[0270] 在本发明的组合治疗中,本发明的化合物和其它治疗剂可以通过相同或不同的制造者来制备和 / 或配制。而且,本发明的化合物和其它治疗剂可以被一起引入组合治疗中,这可以 (i) 在将组合产品发放给医师之前 (例如对于包含本发明的化合物和其它治疗剂的药盒而言) 进行 ;(ii) 在临施用前由医师自己 (或在医师的指导下) 进行 ;(iii) 由患者自己进行,例如在依次施用本发明的化合物和其它治疗剂的过程中。

[0271] 因此,本发明提供了式 (I) 化合物或其可药用盐在治疗受 CDK4/6 抑制所介导的疾病或病症中的用途,其中药剂被制备用于与其它治疗剂组合施用。本发明还提供了其它治疗剂在治疗受 CDK4/6 抑制所介导的疾病或病症中的用途,其中药剂与本发明的化合物组合施用。

[0272] 本发明还提供了用于在治疗受 CDK4/6 抑制所介导的疾病或病症的方法中使用的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物被制备用于与其它治疗剂组合施用。本发明还提供了用于在治疗受 CDK4/6 抑制所介导的疾病或病症的方法中使用的其它治疗剂,其中所述其它治疗剂被制备用于与式 (I) 化合物或其可药用盐组合施用。本发明还提供了用于在治疗受 CDK4/6 抑制所介导的疾病或病症的方法中使用的式 (I) 化合物或其可药用盐,其中式 (I) 化合物或其可药用盐与其它治疗剂组合施用。本发明还提供了用于在治疗受 CDK4/6 抑制所介导的疾病或病症的方法中使用的其它治疗剂,其中其它治疗剂与式 (I) 化合物组合施用。

[0273] 本发明还提供了式 (I) 化合物或其可药用盐在治疗受 CDK4/6 介导的疾病或病症中的用途,其中患者先前 (例如在 24 小时内) 已经用其它治疗剂进行了治疗。本发明还提供了其它治疗剂在治疗受 CDK4/6 介导的疾病或病症中的用途,其中患者先前 (例如在 24

小时内)已经用式(I)化合物或其可药用盐进行了治疗。

[0274] 在一项实施方案中,其它治疗剂选自除本发明的化合物或其盐以外的抗炎剂、抗增殖剂、化学治疗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、细胞毒性剂或激酶抑制剂。可以与本发明的化合物组合施用的物质的其它实例包括但不限于 PTK 抑制剂、环孢素 A、CTLA4-Ig、选自抗-ICAM-3、抗-IL-2 受体、抗-CD45RB、抗-CD2、抗-CD3、抗-CD4、抗-CD80、抗-CD86 和单克隆抗体 OKT3 的抗体、阻断 CD40 和 gp39 之间相互作用的物质、由 CD40 和 gp39 构建的融合蛋白、NF- κ B 功能的抑制剂、非甾体抗炎药、类固醇、金化合物、抗增殖剂、FK506、麦考酚酸吗乙酯、细胞毒性药物、TNF- α 抑制剂、抗-TNF 抗体或可溶性 TNF 受体、雷帕霉素、mTor 抑制剂、leflunimide(来氟米特)、环加氧酶-2 抑制剂、紫杉醇、顺铂、卡铂、多柔比星、去甲柔红霉素、柔红霉素、氨基嘌呤、甲氨蝶呤、甲蝶呤、丝裂霉素 C、海鞘素 743、泊非霉素、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、吉西他滨、阿糖胞苷、鬼臼毒素、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、美法仑、长春花碱、长春花新碱、异长春碱、埃坡霉素、长春地辛、环氧长春碱、B-Raf 抑制剂、MEK 抑制剂、PI3K 抑制剂、HSP90 抑制剂、CDK1 抑制剂、CDK2 抑制剂、CDK5 抑制剂、CDK7 抑制剂、CDK8 抑制剂、CDK9 抑制剂、EGFR 抑制剂、FGFR 抑制剂、PDGFR 抑制剂、Her2/neu 抑制剂、FLT3 抑制剂、雄激素、糖皮质激素和 prosterone(孕酮)受体的拮抗剂、SMO 抑制剂、WNT 抑制剂、Bcl 抑制剂、IAP 抑制剂、Mcl 抑制剂、MDM2 抑制剂、p52 抑制剂、蛋白酶体抑制剂(Velcade)或其衍生物。

[0275] 可以提供特别治疗益处的特定的个体组合包括与 mTOR 抑制剂如依维莫司共同治疗套细胞淋巴瘤或胰腺癌患者。

[0276] 本发明的化合物还可以与其它物质、例如是或不是本发明的化合物的另外的蛋白激酶抑制剂组合使用,用于在受治疗者中治疗与蛋白激酶有关的紊乱。术语“组合”表示一个剂量单位形式的固定组合,或者用于组合施用的成套药盒,其中本发明的化合物和组合组分可以在相同时间独立施用或者在时间间隔(这些时间间隔尤其允许组合组分显示出合作、例如协同作用)内分别施用,或者其任意组合。

[0277] 本发明的化合物可以与除式 I 化合物或其可药用盐以外的抗炎剂、抗增殖剂、化学治疗剂、免疫抑制剂、抗癌剂、细胞毒性剂或激酶抑制剂同时或依次施用。可以与本发明的化合物组合施用的物质的其它实例包括但不限于 PTK 抑制剂、环孢素 A、CTLA4-Ig、选自抗-ICAM-3、抗-IL-2 受体、抗-CD45RB、抗-CD2、抗-CD3、抗-CD4、抗-CD80、抗-CD86 和单克隆抗体 OKT3 的抗体、阻断 CD40 和 gp39 之间相互作用的物质、由 CD40 和 gp39 构建的融合蛋白、NF- κ B 功能的抑制剂、非甾体抗炎药、类固醇、金化合物、抗增殖剂、FK506、麦考酚酸吗乙酯、细胞毒性药物、TNF- α 抑制剂、抗-TNF 抗体或可溶性 TNF 受体、雷帕霉素、leflunimide(来氟米特)、环加氧酶-2 抑制剂、紫杉醇、顺铂、卡铂、多柔比星、去甲柔红霉素、柔红霉素、氨基嘌呤、甲氨蝶呤、甲蝶呤、丝裂霉素 C、海鞘素 743、泊非霉素、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、吉西他滨、阿糖胞苷、鬼臼毒素、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、美法仑、长春花碱、长春花新碱、异长春碱、埃坡霉素、长春地辛、环氧长春碱或其衍生物。

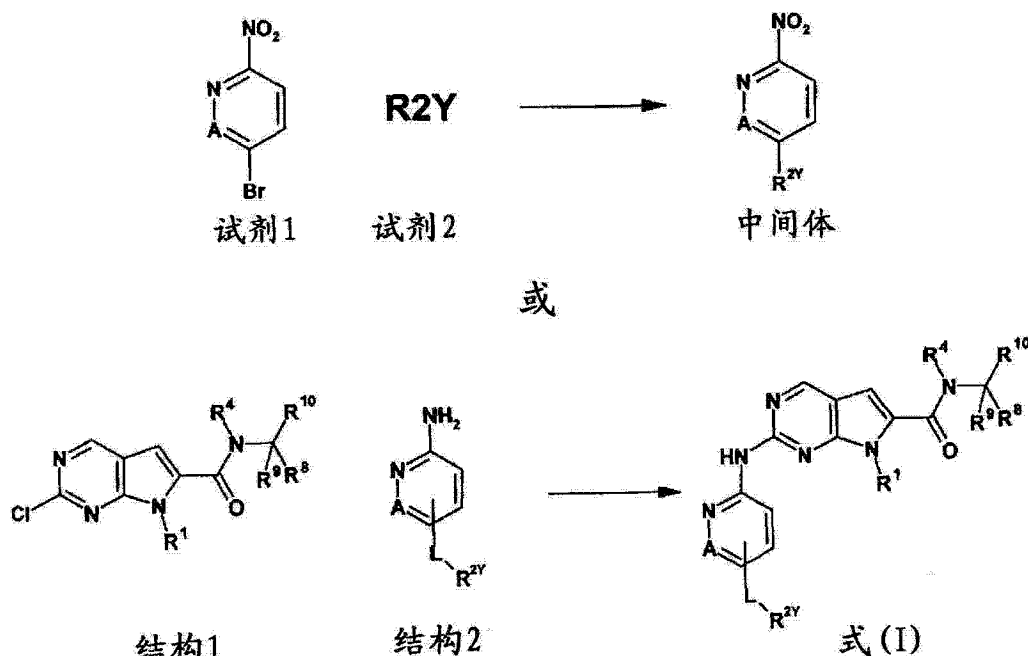
[0278] 本发明的化合物和任意另外的物质可以以单独的剂型进行配制。或者,为了减少施用于患者的剂型的数目,本发明的化合物和任意另外的物质可以以任意组合一起进行配制。例如,本发明的化合物抑制剂可以以一种剂型进行配制,而另外的物质可以以另一种剂型一起进行配制。任意单独的剂型可以在相同时间或不同时间进行施用。

[0279] 或者,本发明的组合物包含如本文描述的另外的物质。每种组分可以在单独组合物、组合组合物中或在单一组合物中存在。

[0280] 通用合成方法和中间体

[0281] 通用 N-C 偶联方法 1

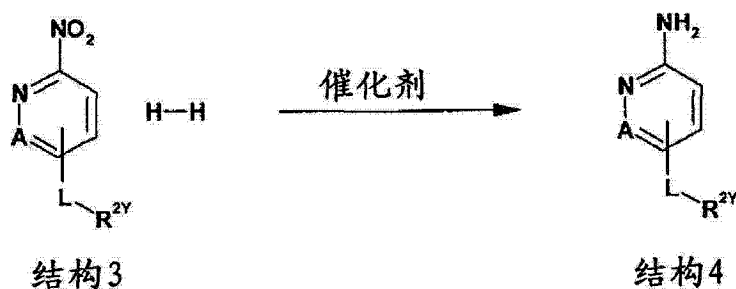
[0282]



[0283] 向适当的反应容器中加入适当溶剂(例如但不限于二噁烷)中合并结构1的化合物(1当量)和通用结构2的化合物(1当量)。向该产生的溶液中加入醋酸铯(II)(0.1当量)、配体如BINAP、XPhos或XantPhos(0.15当量)和碳酸铯(1.5当量)。然后将氮气温和通入反应混合物中(约5至10分钟)。然后使用油浴或微波于约100至130℃将产生的反应混合物加热适当时间,此时TLC或HPLC-MS分析表明反应完全。将反应物从热源中移出,使其冷却。然后通过加入适当的溶剂如二氯甲烷或乙酸乙酯将混合物进行后处理。通过过滤除去不溶物,将有机滤液用水萃取。将水相反提。合并有机相,将其通过硫酸钠或硫酸镁干燥,过滤,浓缩,产生残余物。将粗残余物通过硅胶色谱法、使用适当的流动相进行纯化,产生预期的中间体或式(I)化合物。

[0284] 硝基还原方法 1

[0285]



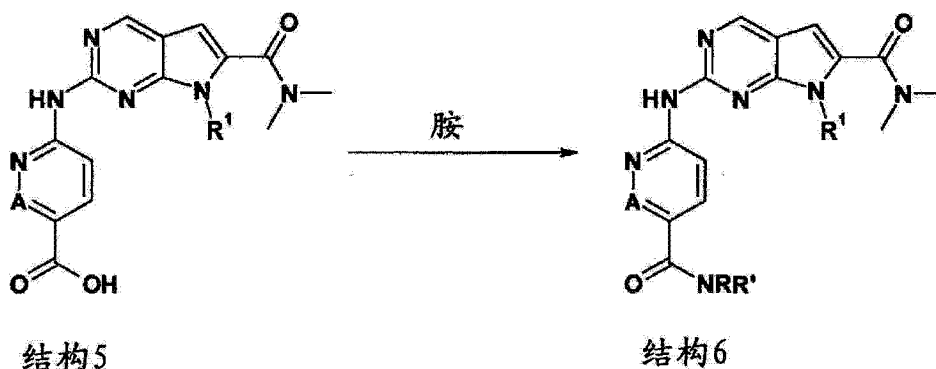
[0286] 向适当的反应容器中加入结构3的化合物。使用适当的溶剂如甲醇、乙酸乙酯、四氢呋喃或这些溶剂的混合物使结构3的化合物溶解。在氮气流下向该产生的混合物中加入5至10摩尔百分数(与结构3相比)的催化剂如钯/碳或氢氧化钯(5至20%金属含量/

碳或适宜载体)。然后将产生的混合物清洗,在氢气气氛下搅拌。在所有原料均转化为产物(通过 TLC 或 LCMS 测定)后,将反应容器从氢源中移出,用氮气清洗以除去残余的氢气。将反应混合物通过硅藻土(celite)垫在氮气流下过滤,用另外量的溶剂如二氯甲烷或甲醇洗涤。合并滤液,将其浓缩,产生残余物。将残余物在真空下干燥至恒重。将产生的物质直接用于下一反应,或者通过重结晶或硅胶色谱法纯化、然后用于下一反应。

[0287] 式 1 酰胺的制备方法

[0288] 使用以下通用方法将结构 5 的羧酸与胺偶联,形成相应的结构 6 的酰胺。

[0289]



[0290] 通用酰胺形成方法 1

[0291] 向羧酸 (1.01mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓 (HBTU, 580mg, 1.53mmol, 1.5equiv) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.55mL, 3.0equiv), 于室温将所得混合物搅拌约 5 分钟。向产生的混合物中加入胺 (1.18mmol, 1.1eq)。于室温将所得混合物搅拌适当时间, 此时通过 TLC 或 LCMS 测定反应完全, 然后用乙酸乙酯稀释, 相继用 0.5M HCl、水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将预期物质未经进一步纯化立即用于下一步, 或者通过硅胶色谱法、使用适当的流动相进行纯化、然后直接用于下一反应。

[0292] 通用酰胺形成方法 2

[0293] 向羧酸 (盐形式, 含有 5eq. LiCl) (1mmole, 1 当量) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓 (HBTU, 580mg, 1.53mmol, 1.5equiv) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.55mL, 3.0equiv), 于室温将所得混合物搅拌约 5 分钟。向产生的混合物中加入胺 (1.18mmol, 1.1eq)。于室温将混合物搅拌适当时间, 此时通过 TLC 或 LCMS 测定反应完全, 然后用乙酸乙酯稀释, 相继用 0.5M HCl、水洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将预期物质未经进一步纯化立即用于下一步, 或者通过硅胶色谱法、使用适当的流动相进行纯化、然后直接用于下一反应。

[0294] 通用酰胺形成方法 3

[0295] 向羧酸 (1eq, 含有 5eq LiCl) 在 1mL DMA 或 DMF 中的溶液中加入四氟硼酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓 (TBTU, 1eq.), 将所得溶液搅拌约 10 分钟。然后另外加入 3mL 二氯甲烷 (~0.03M 终浓度), 然后加入胺 (1eq.) 和 DIPEA (4eq.), 于室温搅拌直至 TLC 和 / 或 LCMS 表明反应完全。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤。将合并的水层用二氯甲烷反提。将合并的有机层通过硫酸钠或硫酸镁干燥, 然后过滤, 然后浓缩, 最后通过硅胶柱色谱法、使用适当的流动相进行纯化, 然后直接用于下

一反应。

[0296] 通用酰胺形成方法 4

[0297] 向羧酸（含有 5equiv LiCl）(1eq) 在 DMA/DCM(1 : 4, 0.07M) 中的混合物的混悬液 / 溶液中加入四氟硼酸 O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N'- 四甲基脒鎓 (TBTU, 1.5eq, 通用方法 B1) 或六氟磷酸 O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N'- 四甲基脒鎓 (HBTU, 1.5equiv, 通用方法 B2), 于室温将所得混合物搅拌 5 分钟。将反应混合物用胺 (1equiv) 在 DMA/DCM(1 : 4, 0.07M) 中的溶液或胺的 HCl 盐 (1.0equiv) 和碳酸氢钠 (1.5equiv) 在 DMA/DCM(1 : 4, 0.07M) 中的混悬液处理。将所得混合物用 N,N- 二异丙基乙胺 (4.0eq) 处理, 于室温搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将产生的残余物通过硅胶柱色谱法、使用适当的流动相进行纯化, 然后用于下一反应。

[0298] 除去中间体的保护基团的通用方法

[0299] 对于含有合成最终式 (I) 化合物所必需的保护基团的中间体, 通过标准方法、如在《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis) (第 3 版, Green 和 Wutts 编写) 中描述的方法除去这些保护基团。

[0300] 脱保护方法 1 : 使用 HCl 除去 BOC

[0301] 于室温向搅拌的式 1 化合物的 BOC 保护的胺 (1. mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 或其它适当溶剂中的溶液中加入 4M HCl 在二噁烷 (2. 54mL, 10. 2mmol, 10eq) 中的溶液。于室温将反应物搅拌直至通过 LCMS 或 TLC 测定所有原料耗尽。然后将反应混合物过滤, 用溶剂如二氯甲烷、乙酸乙酯或乙醚洗涤。收集残余物, 将其加入水中, 用 1M NaOH 碱化, 用二氯甲烷或 20% 异丙醇 - 二氯甲烷混合物萃取。将合并的有机层通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 产生残余物。将粗残余物通过硅胶色谱法、使用适当的流动相进行纯化, 然后直接用于下一反应。

[0302] 脱保护方法 2 : 使用三氟乙酸除去 BOC

[0303] 向冷的 0℃ 的搅拌的式 1 化合物的 BOC 保护的胺 (1. mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 或其它适当溶剂中的溶液中加入 4ml 无水三氟乙酸。于 0℃ 将反应物搅拌, 使其温热至室温, 搅拌直至通过 LCMS 或 TLC 测定所有原料耗尽。然后将反应混合物在真空下浓缩, 产生稠厚残余物。将残余物用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠的混合物萃取。将水层用二氯甲烷反提。对于极性非常大的胺, 使用 20% 异丙醇 - 二氯甲烷混合物作为有机萃取溶剂。合并有机级分, 将其通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 产生残余物。将合并的有机层通过硫酸钠或硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 产生残余物。将粗残余物通过硅胶色谱法、使用适当的流动相进行纯化, 然后直接用于下一反应。

[0304] 脱保护方法 3 : 使用三氟乙酸除去 BOC

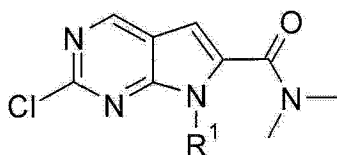
[0305] 于室温将式 1 化合物的 BOC 保护的胺在 CH_2Cl_2 中的溶液 (0. 1M) 用等体积的三氟乙酸处理, 于室温搅拌 1. 0 小时。将反应混合物真空浓缩, 分批用在 MeOH 中的 7N NH_3 处理, 直至混合物为中性。将产生的混合物浓缩, 产生稠厚残余物。然后将产生的残余物通过制备型 HPLC 或硅胶色谱法、使用在 MeOH/ CH_2Cl_2 中的 7N NH_3 进行纯化, 然后直接用于下一反应。

[0306] 通用还原性胺化方法

[0307] 将含有伯胺或仲胺的式 (I) 化合物 (1 当量) 和过量 (3 至 8 当量) 的醛 (例如甲

醛,在水中的 37%溶液)或酮(例如丙酮)合并到适宜的溶剂如四氢呋喃中,于室温将其与硫酸镁(1 当量)一起搅拌 1 小时。然后一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(2 当量),将反应物搅拌直至通过 TLC 或 LCMS 测定所有原料耗尽。然后将反应终止,加入乙酸乙酯中,用饱和 Na_2CO_3 溶液中和,用盐水洗涤。将水层用乙酸乙酯反提。合并有机层,将其通过 Na_2SO_4 干燥。对于极性非常大的胺,使用 20%异丙醇-氯仿溶液作为萃取溶剂。除去挥发物,将得到的残余物通过硅胶色谱法、使用适当的流动相进行纯化,得到预期终产物。

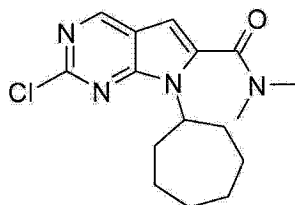
[0308] 2-氯-7- R^1 -N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺中间体的制备方法
[0309]



[0310] 2-氯-7- R^2 -N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0311] 中间体 1:

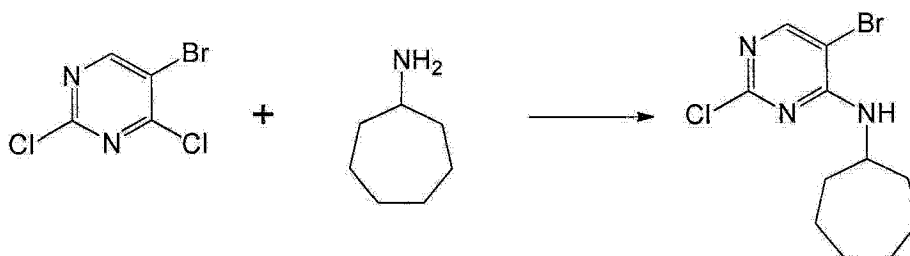
[0312]



[0313] 2-氯-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0314] 步骤 1

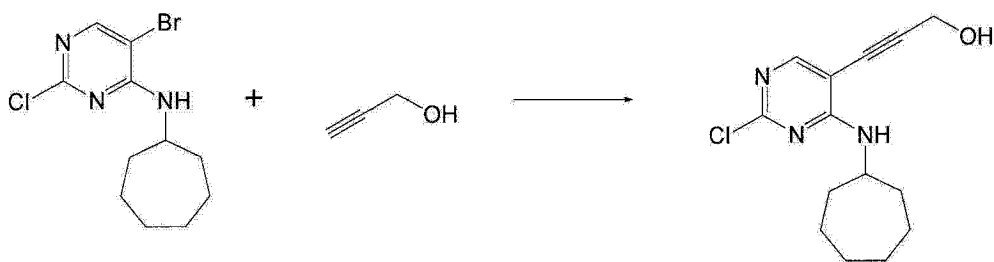
[0315]



[0316] 向 5-溴-2,4-二氯嘧啶(13.41g,58.8mmol)在 EtOAc(100mL) 中的溶液中加入 DIPEA(13mL,1.3equiv),然后加入环庚胺(8.6mL,1.1equiv),于室温将所得混合物搅拌 5 天。将反应混合物用 EtOAc(350mL) 稀释,用水(100mL)、盐水(2×100mL)洗涤,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。粗产物(18.1g)未经纯化用于下一反应。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.10(s,1H),4.17(七重峰, $J = 4.6\text{Hz}$,1H),1.94(m,2H),1.77-1.51(m,10Hz);MSm/z 305.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0317] 步骤 2

[0318]

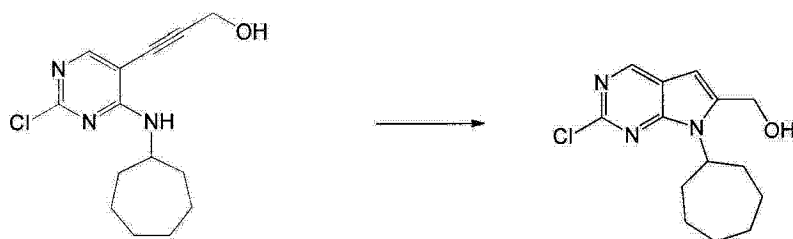


[0319] 3-(2-氯-4-(环庚基氨基)嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇的制备

[0320] 向 5-溴-2-氯-N-环庚基嘧啶-4-胺 (18.1g, 55.5mmol) 在 THF (200mL) 中的黄色溶液中加入炔丙醇 (4.5mL, 1.4equiv) 和四丁基氟化铵在 THF 中的溶液 (1M, 130mL, 2.3equiv), 将所得褐色混合物用氮气流处理 15 分钟 (通入溶液)。然后将混合物用双(三苯膦)氯化钯 (II) (2.09g, 0.054equiv) 处理, 加热回流 5 小时。冷却后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤 (用 EtOAc ~ 350mL 冲洗)。将滤液浓缩以除去 THF, 用 EtOAc (总体积 250mL) 进一步稀释, 用饱和 NaHCO₃ (2×150mL) 和水 (150mL) 洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将残余物用丙酮和 CH₂Cl₂ 研磨, 得到 3-(2-氯-4-(环庚基氨基)嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇 (8.65g), 56% 产率。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (七重峰, J = 4.5Hz, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.77-1.52 (m, 10H); MS m/z 280.4 (M+H)⁺

[0321] 步骤 3

[0322]

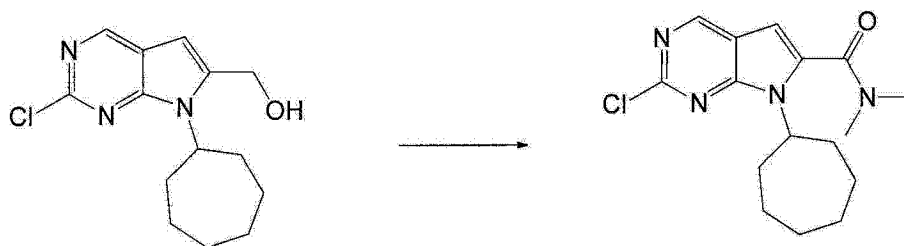


[0323] (2-氯-7-环庚基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲醇的制备

[0324] 向 3-(2-氯-4-(环庚基氨基)嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇 (8.64g, 30.9mmol) 在 THF (200mL) 中的混悬液中加入 TBAF 在 THF 中的溶液 (1M, 66mL, 2.1equiv), 于 63°C 将所得混合物加热 5 小时。将反应混合物浓缩以除去 THF, 用 EtOAc (350mL) 稀释, 用水 (140mL) 和盐水 (140mL) 洗涤, 通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。使用 iPrOH、CH₂Cl₂ 和 MeCN 将残余物研磨, 然后将母液进行柱色谱法 (EtOAc/庚烷 20 至 100%), 得到 (2-氯-7-环庚基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲醇 (6.24g), 72% 产率。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 6H); MS m/z 280.4 (M+H)⁺

[0325] 步骤 4

[0326]



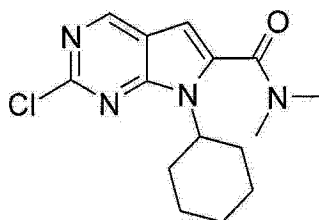
[0327] 2-氯-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0328] 向(2-氯-7-环庚基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲醇(6.24g, 22.3mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入二甲胺在THF中的溶液(2M, 46mL, 4.1equiv)和氰化钠(1.04g, 0.95equiv),于室温将所得混合物搅拌4分钟。将反应混合物用二氧化锰(100.4g, 45equiv)分4批处理1小时,另外搅拌1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤(用EtOAc 600mL冲洗)。将滤液用水(200mL)洗涤。将水相用EtOAc(2×150mL)萃取。将合并的有机物用4% NaCl水溶液(2×250mL)洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩。将残余物用MeCN研磨,然后将母液进行柱色谱法(EtOAc/庚烷 30至100%),得到2-氯-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(6.07g), 85%产率。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.81(s, 1H), 6.52(s, 1H), 4.63(tt, J = 11, 4.0Hz, 1H), 3.20(s, 3H), 3.11(s, 3H), 2.52(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.70(m, 4H), 1.58(m, 2H) MS m/z 321.5 (M+H)⁺

[0329] 中间体2:

[0330] 以类似于中间体1的方法制得2-氯-7-环己基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

[0331]



[0332] 步骤1

[0333] (5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-环己基-胺(23.2g, 78%产率): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01-1.17(m, 1H) 1.20-1.31(m, 3H) 1.35-1.50(m, 2H) 1.60(d, J = 12.5Hz, 1H) 1.65-1.83(m, 4H) 3.89(ddd, J = 7.8, 3.8, 3.5Hz, 1H) 7.26(d, J = 8.0Hz, 1H) 8.22(s, 1H); MS m/z 290.4 (M)⁺.

[0334] 步骤2

[0335] 3-(2-氯-4-环己基氨基嘧啶-5-基)-丙-2-炔-1-醇(9.1g, 43%产率): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14(t, J = 12.9Hz, 1H) 1.23-1.49(m, 4H) 1.62(d, J = 13.1Hz, 1H) 1.67-1.88(m, 4H) 3.83-3.99(m, 1H) 4.35(d, J = 6.1Hz, 2H) 5.37(t, J = 5.8Hz, 1H) 7.00(d, J = 8.1Hz, 1H); MS m/z 266.3 (M+H)⁺.

[0336] 步骤3

[0337] (2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-甲醇(7.3g, 81%产率): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28(t, J = 12.6Hz, 1H) 1.33-1.48(m, 2H) 1.70(d, J = 12.1Hz, 1H) 1.78-1.93(m, 4H) 2.34-2.48(m, 2H) 4.24-4.42(m, 1H) 4.67(d, J = 5.1Hz, 2H) 5.50(t, J = 5.6Hz, 1H) 6.55(s, 1H) 8.82(s, 1H); MS m/z 266.5 (M+H)⁺.

[0338] 步骤4

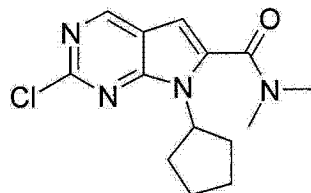
[0339] 2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.85g, 64%产率): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22(br. s., 1H) 1.36(d, J = 13.6Hz, 2H) 1.66(br. s., 1H) 1.85(d, J = 10.6Hz, 4H) 2.30(dd, J = 12.4, 3.3Hz, 2H) 3.04(d, J = 17.2Hz, 6H) 4.34(b

r. s., 1H) 6.80 (s, 1H) 8.97 (s, 1H); MS m/z 307.3 (M+H)⁺.

[0340] 中间体 3:

[0341] 按照中间体 1 的制备方法, 以类似的方法制得 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺, 它是已知的文献化合物(参见 W02010/020675)。

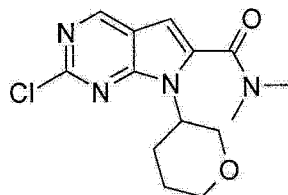
[0342]



[0343] 中间体 4:

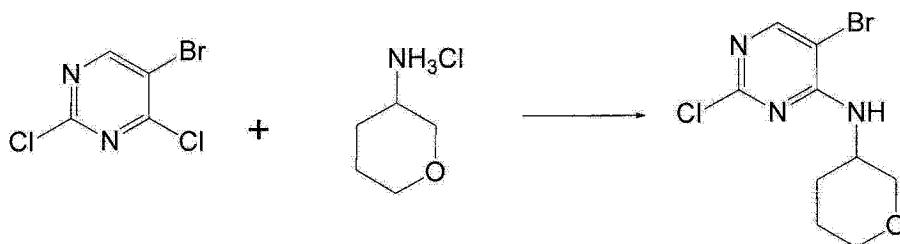
[0344] 按照中间体 1 的制备方法, 以类似的方法制得 2-氯-N,N-二甲基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

[0345]



[0346] 步骤 1

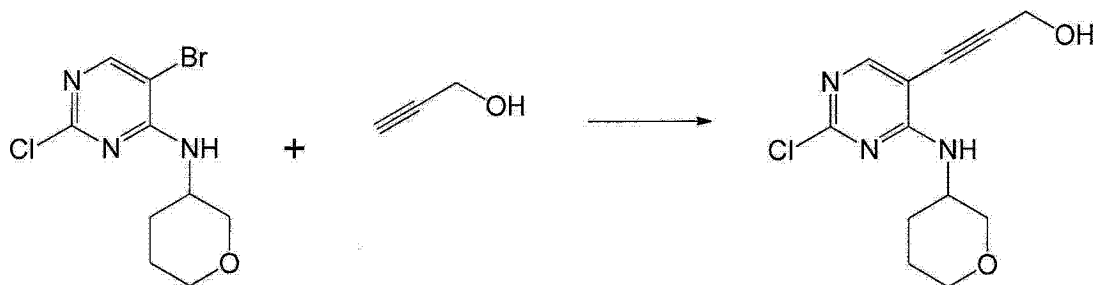
[0347]



[0348] 制得 5-溴-2-氯-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)嘧啶-4-胺 (6.47g), 83% 产率。1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 4.20 (七重峰, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J = 11, 4.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.79 (dt, $J = 11, 4.0$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 11, 8.1$ Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 3H); MS m/z 293.3 (M+H)⁺

[0349] 步骤 2

[0350]

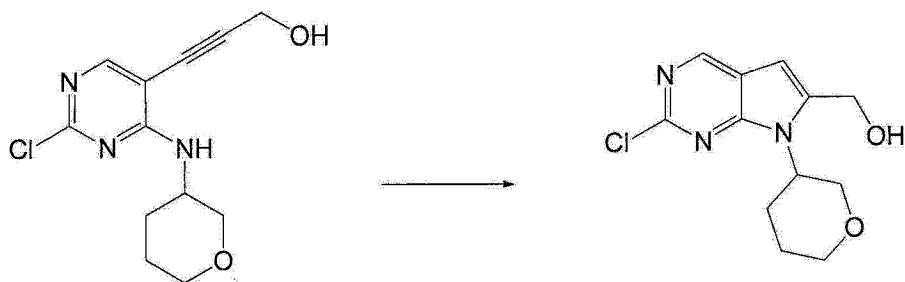


[0351] 制得 3-(2-氯-4-(四氢-2H-吡喃-3-基氨基)嘧啶-5-基)丙-2-炔-1-醇 (3.21g), 54% 产率。1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8.05 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.21 (七重峰, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J = 11, 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.80 (dt, $J = 11, 4.0$ Hz, 1H), 3.52 (m, 1H),

3.39 (dd, $J = 11, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.81–1.67 (m, 3H); MS m/z 268.4 (M+H)⁺

[0352] 步骤 3

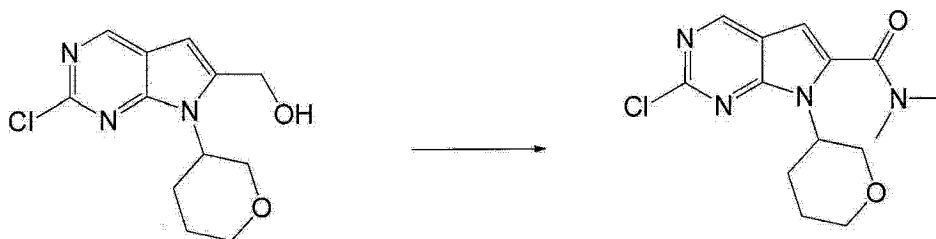
[0353]



[0354] 制得 2-氯-7-(4-(2-羟乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 甲醇 (2.39g), 75% 产率。1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.72 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 4.00–3.91 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H); MS m/z 268.4 (M+H)⁺

[0355] 步骤 4

[0356]

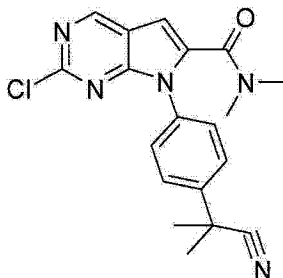


[0357] 制得 2-氯-N,N-二甲基-7-(4-(2-羟乙基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 甲酰胺 (1.74g), 58% 产率。1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.53 (tt, $J = 11, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.32 (t, $J = 11\text{Hz}$, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.77 (qt, $J = 12, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.87–1.78 (m, 2H); MS m/z 309.5 (M+H)⁺

[0358] 中间体 5

[0359] 按照中间体 1 的制备方法, 以类似于中间体 1 的方法制得 2-氯-7-(4-(2-氰基丙基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 甲酰胺。

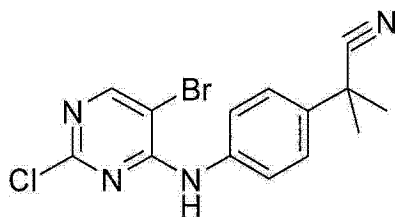
[0360]



[0361] 步骤 1:

[0362] 2-(4-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)苯基)-2-甲基丙腈

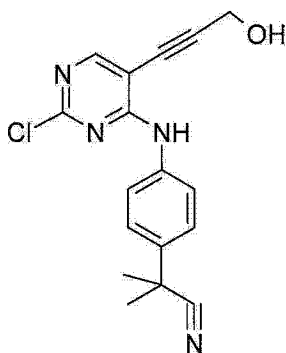
[0363]



[0364] 将5-溴-2,4-二氯嘧啶 (1.37gm, 6mmol)、2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈 (0.96gm, 6mmol) 和二异丙基乙胺 (1.6mL, 9mmol) 合并到 30ml 乙腈中, 于室温搅拌 16 小时。在 16 小时 LC/MS 表明反应完全。将有机物依次用 1M 枸橼酸溶液、水、然后用盐水洗涤。将有机物通过硫酸钠干燥, 然后倾倒入, 蒸发, 产生粗物质, 其按原样进行下一步。(1.45gm, 69%)。MS m/z 353.3 (M+H)

[0365] 步骤 2:

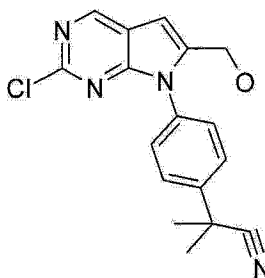
[0366] 2-(4-(2-氯-5-(3-羟基丙-1-炔基)嘧啶-4-基氨基)苯基)-2-甲基丙腈
[0367]



[0368] 将 2-(4-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)苯基)-2-甲基丙腈 (1.4gm, 3.98mmol)、双(三苯膦)氯化钯 (II) (0.14gm, 0.2mmol)、四丁基氟化铵 (2.6gm, 9.95mmol) 和炔丙醇 (0.357mL, 5.97mmol) 合并到在螺旋盖高压容器中的 12mL THF 中, 在 70°C 油浴中加热。2 小时后 LC/MS 表明反应完全。除去挥发物, 将残余物加入 EtOAc 中。将有机层过滤以除去不溶性烟灰。将有机层用水、盐水洗涤, 然后通过硫酸钠干燥。除去挥发物, 将残余物通过 NPLC (在庚烷中的 10-75% EtOAc, Analogix) 纯化。(869mg, 67%)。MS m/z 327.4 (M+H)

[0369] 步骤 3:

[0370] 2-(4-(2-氯-6-(羟基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-甲基丙腈
[0371]



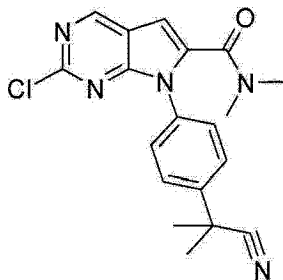
[0372] 使 2-(4-(2-氯-5-(3-羟基丙-1-炔基)嘧啶-4-基氨基)苯基)-2-甲基丙腈与四丁基氟化铵在 THF 中的 1M 溶液 (5.85mL, 5.85mmol) (另外用无水 THF 稀释至 10mL) 于 60°C 反应 1.5 小时。分析型 LC 表明反应完全 (保留时间移动最小)。除去挥发物, 将残余

物加入乙酸乙酯中。将有机物用水、盐水洗涤,然后通过硫酸钠干燥。除去挥发物,将残余物通过 NPLC(在庚烷中的 10-75% 乙酸乙酯, Analogix) 纯化,产生预期产物 (589mg, 68%)。MS 327. 3m/z (M+H)

[0373] 步骤 4:

[0374] 2-氯-7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

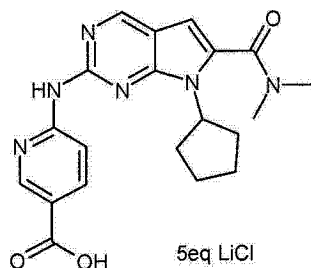
[0375]



[0376] 将 2-(4-(2-氯-6-(羟基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-2-甲基丙腈 (589mg, 1.8mmol)、二氧化锰 (7.8gm, 90mmol) 和在 THF 中的 2M 二甲胺溶液 (4.51ml, 9mmol) 合并到 6mL 无水 DMF 中。将反应物搅拌 3 小时,此时 LC/MS 表明反应完全。将反应物倒入盐水中,萃取到 EtOAc 中。将合并的有机物用水洗涤,然后用盐水洗涤,然后通过硫酸钠干燥。除去挥发物,将残余物通过 NPLC(在庚烷中的 10-100% 乙酸乙酯, Analogix) 纯化,产生纯的预期化合物。(345mg, 52%)。MS 367. 7m/z

[0377] 中间体 6

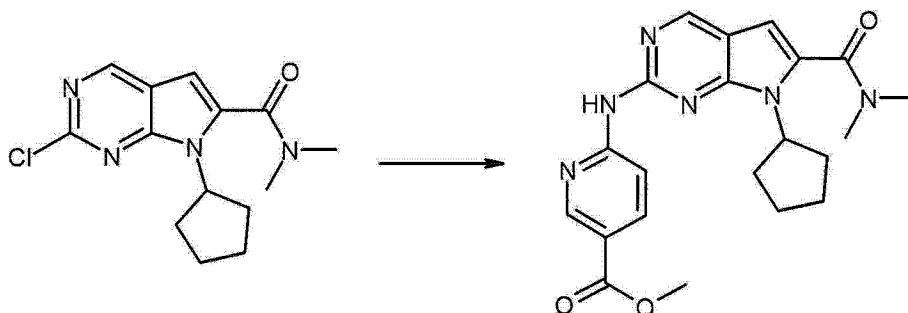
[0378]



[0379] 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸 LiCl 盐

[0380] 步骤 1

[0381]

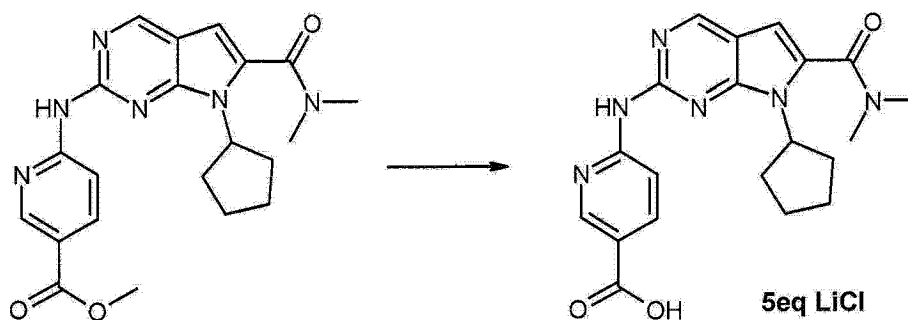


[0382] 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸甲酯的制备

[0383] 向在密封管中的 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (5.0g, 17mmol) 在 1,4-二噁烷 (80mL) 中的混悬液中加入 6-氨基烟酸甲酯 (2.86g, 1.10eq)、Pd(OAc)₂ (0.096g, 0.025eq) 和 BINAP (0.532g, 0.050eq)。将 N₂ 通入所得混合物 20 分钟以脱气, 用 Cs₂CO₃ (8.35g, 1.5eq) 处理。于 100℃ 将反应混合物加热 2.2 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 100mL 庚烷处理, 超声处理。通过过滤收集红色沉淀物, 将其混悬在 200mL 水中。超声处理后, 通过过滤收集固体, 将其用水 (3×50mL) 冲洗, 干燥。将固体用 THF 研磨, 得到黄褐色固态的 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基) 烟酸甲酯 (6.6g, 94% 产率)。将过滤物真空浓缩, 通过柱色谱法 (乙酸乙酯/庚烷) 纯化, 得到另外的产物 (0.4g, 6% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.9, 2.2Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.68 (m, 2H); MS m/z 409.4 (M+H)⁺.

[0384] 步骤 2

[0385]

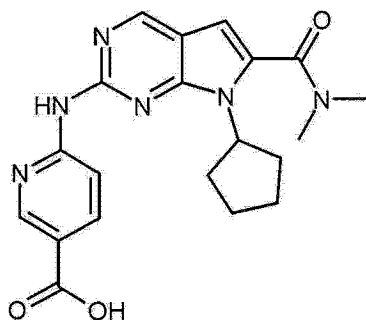


[0386] 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基) 烟酸 LiCl 盐的制备

[0387] 向 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基) 烟酸甲酯 (1.0g, 2.4mmol) 在 2-丙醇 (60mL) 中的混悬液中加入 LiOH (0.29g, 5.0eq) 和水 (12mL), 于 60℃ 将所得混合物搅拌 1 小时。混悬液逐渐变得澄清。冷却至室温后, 将反应混合物用 1N HCl (12.24mL, 5eq) 处理, 真空浓缩。得到 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基) 烟酸和 LiCl (5equiv) 的混合物, 为浅黄色固体 (1.40g, 95% 产率), 其未经进一步纯化用于下一反应。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.30 (br s, 1H), 11.24 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.67 (m, 2H); MS m/z 395.4 (M+H)⁺.

[0388] 中间体 7

[0389]



[0390] 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸的制备

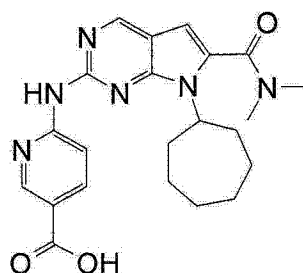
[0391] 向 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸甲酯 (2.0g, 4.9mmol) 在 THF (6mL) 中的混悬液中加入 1M LiOH(aq) (6mL, 1.2equiv), 于 45℃ 将浆液搅拌 12 小时 (浆液变得澄清)。冷却至室温后, 将 THF 蒸发, 将反应混合物用 1N HCl 处理直至 pH = 1-2。将所得沉淀物过滤, 将滤液用 20% 异丙醇 / CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取, 将合并的有机层干燥, 过滤, 浓缩, 产生黄褐色固体。将黄褐色固体用丙酮研磨, 得到预期产物 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸, 为黄褐色固体 (1.56g, 73% 产率), 其未经进一步纯化进行使用。

[0392] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (br. s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.24-8.33 (m, 1H), 8.13-8.24 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.79 (五重峰, J = 8.8Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.30-2.46 (m, 3H), 1.90-2.09 (m, 5H), 1.48-1.76 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.1Hz, 1H); MS m/z 395.5 (M+H)⁺

[0393] 中间体 8

[0394] 按照中间体 1 的制备方法, 以类似于中间体 1 的方法制得 2-氯-7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

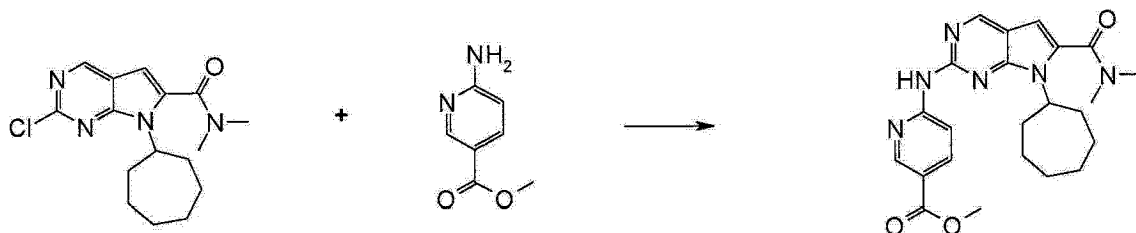
[0395]



[0396] 6-(7-环庚基-6-二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸

[0397] 步骤 1

[0398]

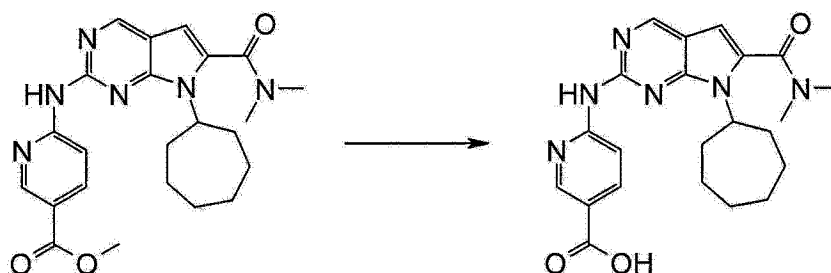


[0399] 向 2-氯-7-环庚基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (517mg, 1.2mmol, 1.0eq)、6-氨基-烟酸甲酯 (221mg, 1.5mmol, 1.2eq)、Cs₂CO₃ (591mg, 1.8mmol,

1.5eq) 和 BINAP(38mg, 0.06mmol, 0.05eq) 的混合物中通过吸管通入 N_2 3 分钟。加入 $Pd(OAc)_2$ (14mg, 0.06mmol, 0.05eq), 将烧瓶密封, 在加热至 130℃ 的油浴中搅拌 3 小时。将混合物通过硅藻土垫过滤, 用 EtOAc 洗涤。将有机层用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 合并有机层, 将其通过 Na_2SO_4 干燥。将溶剂蒸发, 将褐色固体用乙腈研磨, 过滤, 用 ACN 洗涤, 在高真空下干燥, 产生浅粉红色固态的标题化合物 (236mg, 0.53mmol, 44% 产率)。 1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.84-8.90(m, 1H) 8.69(s, 1H) 8.61(d, $J = 9.09$ Hz, 1H) 8.51(br s, 1H) 8.20-8.26(m, 1H) 6.40(s, 1H) 4.40-4.53(m, 1H) 3.87(s, 3H) 3.10(s, 6H) 2.48-2.64(m, 2H) 1.90-2.00(m, 2H) 1.76-1.86(m, 2H) 1.63-1.72(m, 4H) 1.45-1.56(m, 2H). MS(m/z , MH^+): 437.5

[0400] 步骤 2

[0401]

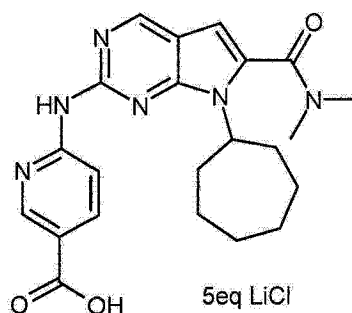


[0402] 6-(7-环庚基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸的制备

[0403] 向 6-(7-环庚基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯 (146mg, 0.33mmol, 1.0eq) 在 THF(1.5mL) 中的溶液中加入在 1.5mL 水中的 LiOH(94.7mg, 4.0mmol, 12eq)。于室温将该混合物搅拌 48 小时。将反应混合物在冰浴中冷却至 0℃, 用 1N HCl 酸化直至 pH 为约 1-2。将固体沉淀物过滤, 洗涤, 产生浅粉红色固态的标题化合物 (52mg, 0.124mmol, 37%), 其按原样使用; 或者可以用在二氯甲烷中的 20% 异丙醇将其萃取出。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.99(br s, 1H) 10.38(br s, 1H) 8.87(s, 1H) 8.81(d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 8.53(d, $J = 9.03$ Hz, 1H) 8.19(dd, $J = 9.03, 2.01$ Hz, 1H) 6.67(s, 1H) 4.44(br s, 1H) 3.07(d, $J = 13.05$ Hz, 6H) 2.54-2.60(m, 2H) 1.87-1.98(m, 2H) 1.75-1.87(m, 2H) 1.59-1.75(m, 4H) 1.49(m, 2H). MS(m/z , MH^+): 423.5

[0404] 中间体 9

[0405]



[0406] 按照中间体 6 的制备方法, 以类似于中间体 6 的方法制得 6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸和 5equiv LiCl。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.70(br s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.42(d, $J =$

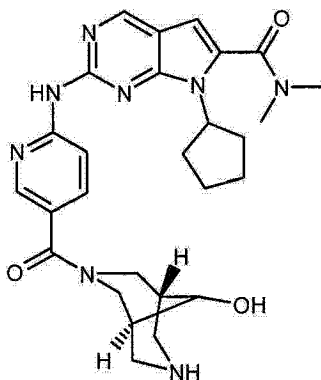
8.53Hz, 1H), 8.10 (dd, $J_1 = 8.53, J_2 = 2.01$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.07 (d, 6H), 2.70-2.52 (m, 2H), 1.99-1.39 (m, 10H)

[0407] MS m/z 422.9 (M+H)⁺.

实施例

[0408] 实施例 1

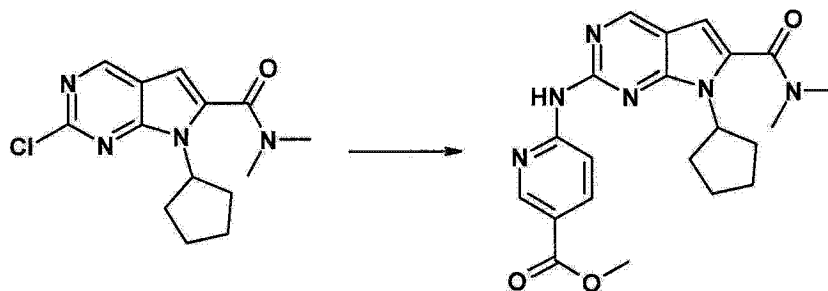
[0409]



[0410] 7-环戊基-2-(5-((1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0411] 步骤 1.

[0412]

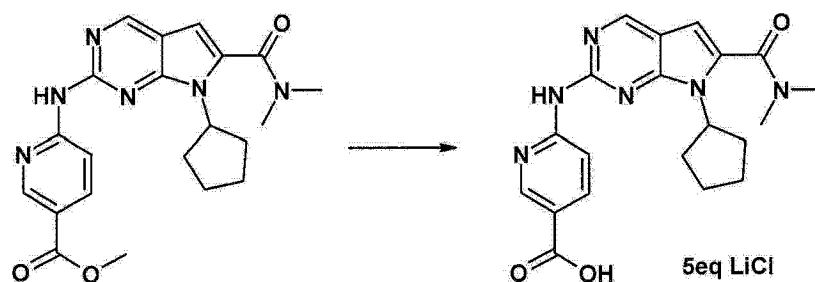


[0413] 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸甲酯的制备

[0414] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (5.0g, 17mmol) 与 6-氨基烟酸甲酯 (2.86g, 1.10eq) 化合, 产生 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸甲酯 (6.6g), 94% 产率。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.42 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.68 (m, 2H); MS m/z 409.4 (M+H)⁺.

[0415] 步骤 2.

[0416]

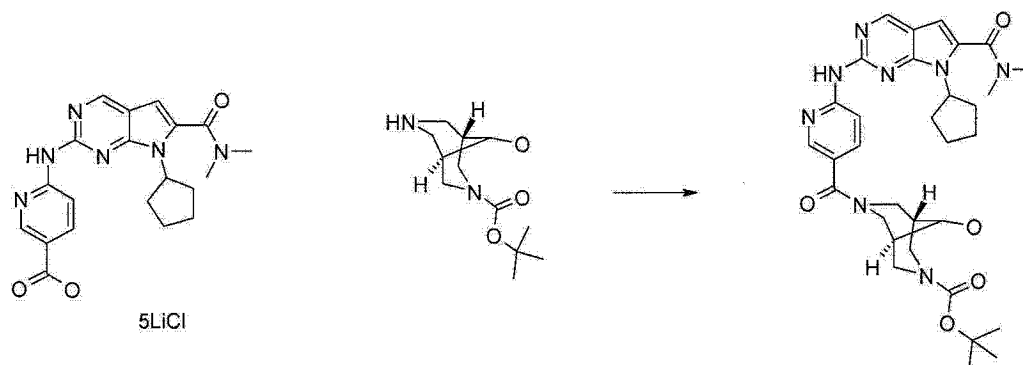


[0417] 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸和 5equiv LiCl 的制备

[0418] 向 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸甲酯 (1.0g, 2.4mmol) 在 2-丙醇 (60mL) 中的混悬液中加入 LiOH (0.29g, 5.0eq) 和水 (12mL), 于 60℃ 将所得混合物搅拌 1 小时。冷却至室温后, 将反应混合物用 1N HCl (12.24mL, 5eq) 处理, 真空浓缩, 产生浅黄色固态的 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸 (1.40g), 95% 产率, 为 LiCl (5equiv) 共盐 (co-salt), 其未经进一步纯化用于下一反应。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.30 (br s, 1H), 11.24 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.41 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.67 (m, 2H); MS m/z 395.4 (M+H)⁺.

[0419] 步骤 3.

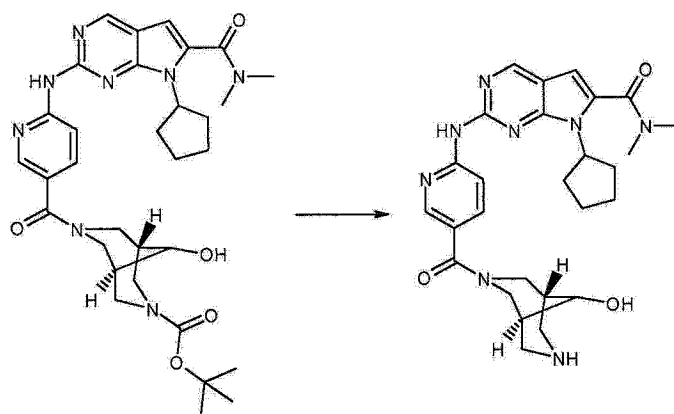
[0420]



[0421] 按照通用酰胺形成方法 1, 使具有 5equiv LiCl 的 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 (1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯化合, 产生 (1R,5S)-7-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯 (158mg), 77% 产率。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 7.07Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.67-4.29 (m, 2H), 4.14-3.68 (m, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.24-2.99 (m, 7H), 2.60 (m, 2H), 2.26-1.54 (m, 10H), 1.49 (s, 9H); LCMS m/z 619.0 (M+H)⁺.

[0422] 步骤 4.

[0423]

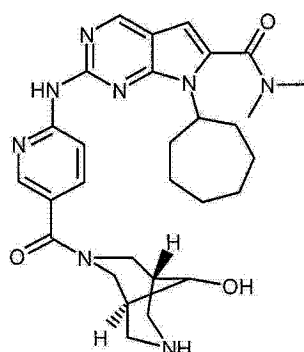


[0424] 7-环戊基-2-(5-((1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0425] 按照脱保护方法2,使(1R,5S)-7-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯转化为93%产率的7-环戊基-2-(5-((1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(47mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.04(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.60(d, J = 8.59Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 7.83(dd, J₁ = 8.84Hz, J₂ = 2.27Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.91-4.33(m, 2H), 4.16-3.10(m, 12H), 3.10-2.36(m, 5H), 2.28-1.53(m, 8H); HRMS m/z 519.2849 (M+H)⁺.

[0426] 实施例2

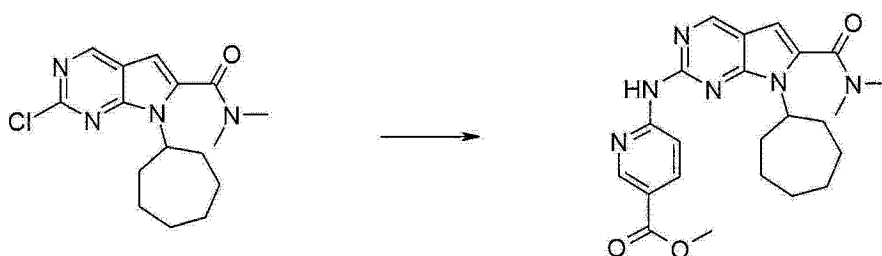
[0427]



[0428] 7-环庚基-2-(5-((1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0429] 步骤1.

[0430]



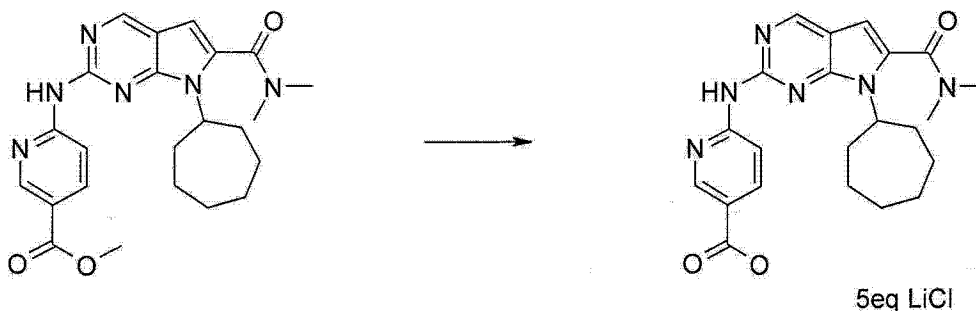
[0431] 6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸-5LiCl的制备

[0432] 按照实施例1的制备中的步骤1,以类似的方法得到52%产率的6-(7-环庚

基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯(1.34g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.95(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.71(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.33(dd, J = 8.8, 2.1Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 4.55(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.29(s, 6H), 2.65(m, 2H), 2.04(m, 2H), 1.91(m, 2H), 1.83-1.70(m, 4H), 1.60(m, 2H); MS m/z 437.5(M+H)⁺.

[0433] 步骤2.

[0434]

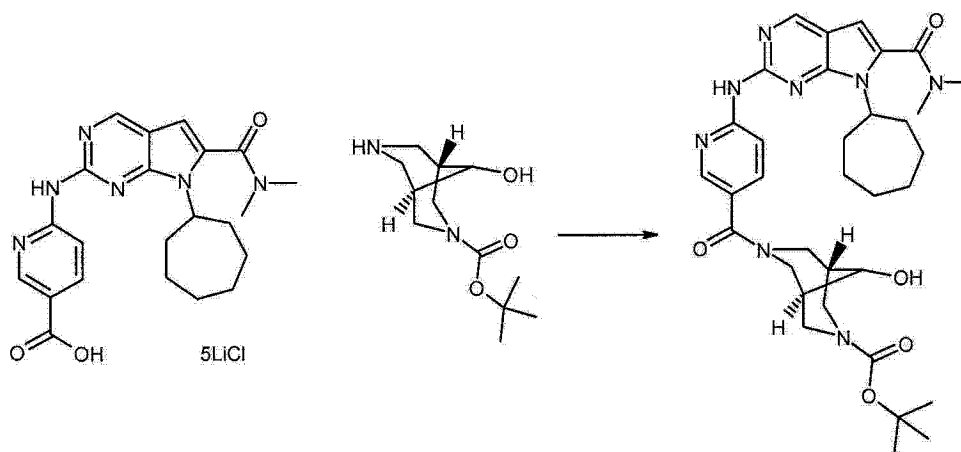


[0435] 6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸和5equiv LiCl的制备

[0436] 按照实施例1的制备中的步骤2, 以类似的方法得到定量产率的6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸-5equivLiCl(1.87g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.70(br s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.42(d, J = 8.53Hz, 1H), 8.10(dd, J₁ = 8.53, J₂ = 2.01Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 4.41(m, 1H), 3.07(d, 6H), 2.70-2.52(m, 2H), 1.99-1.39(m, 10H); MS m/z 422.9(M+H)⁺.

[0437] 步骤3.

[0438]



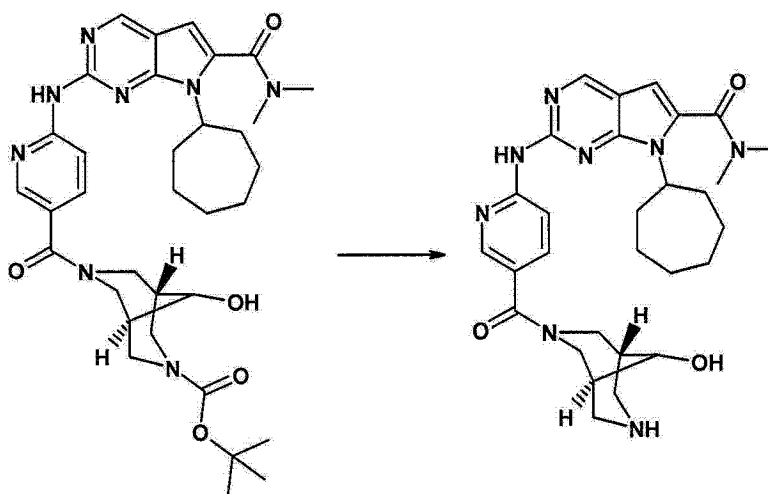
[0439] 7-环庚基-2-(5-((1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0440] 按照通用酰胺形成方法1, 使具有5equiv LiCl的6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与(1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯化合, 产生83%产率的(1R,5S)-7-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯(170mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75(s, 1H), 8.67(d, J = 8.59Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.31(brs, 1H), 7.92(d, J = 8.08Hz, 1H), 6.46(s,

1H), 4.74-3.40 (m, 7H), 3.22-2.94 (m, 7H), 2.65 (m, 2H), 2.16-1.54 (m, 13H), 1.49 (s, 9H);
LCMS m/z 647.1 (M+H)⁺.

[0441] 步骤 4.

[0442]

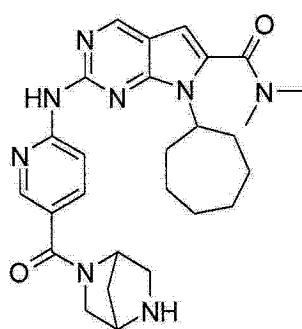


[0443] 7-环庚基-2-(5-((1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0444] 按照脱保护方法 2, 使 (1R,5S)-7-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯转化为 96% 产率的 7-环庚基-2-(5-((1R,5S)-9-羟基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (43mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.85 (dd, $J_1 = 8.59\text{Hz}$, $J_2 = 2.02\text{Hz}$, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.80-4.38 (m, 2H), 4.17-3.09 (m, 12H), 3.07-2.52 (m, 5H), 2.23-1.50 (m, 12H); HRMS m/z 547.3161 (M+H)⁺.

[0445] 实施例 3

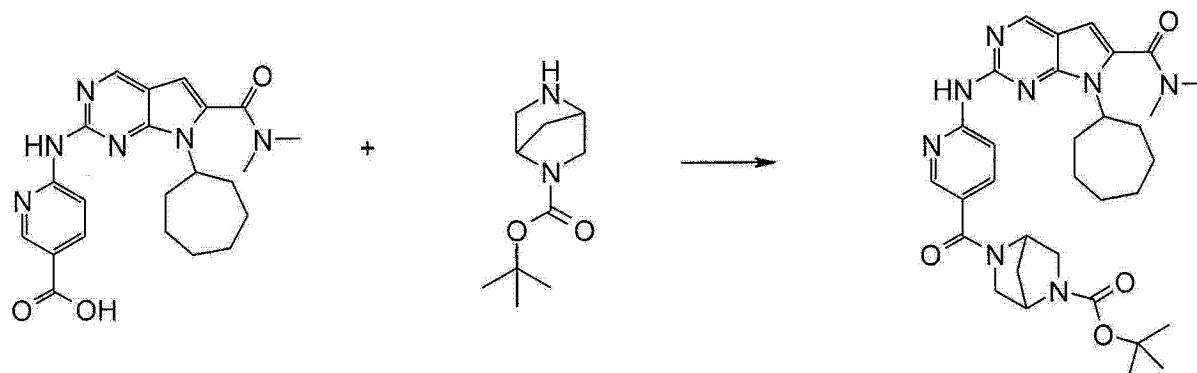
[0446]



[0447] 7-环庚基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

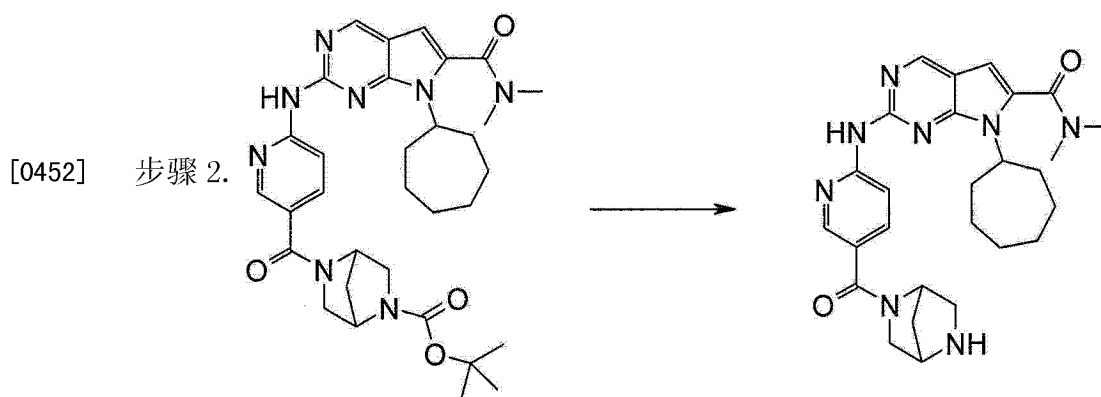
[0448] 步骤 1.

[0449]



[0450] 5-[6-(7-环庚基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0451] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 6-(7-环庚基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸 (52.5mg, 0.124mmol, 1.0eq) 与 2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (32.0mg, 0.162mmol, 1.5eq) 化合, 产生 5-[6-(7-环庚基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (59mg, 0.09mmol, 76% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.12(br s, 1H) 8.85(s, 1H) 8.73(br s, 1H) 8.61(br s, 1H) 7.98(br s, 1H) 6.48(s, 1H) 4.47-4.65(m, 2H) 3.72(br s, 1H) 3.52-3.69(m, 2H) 3.46(t, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H) 3.18(s, 6H) 2.58-2.74(m, 2H) 1.99-2.09(m, 2H) 1.83-1.99(m, 5H) 1.65-1.83(m, 4H) 1.55-1.65(m, 2H) 1.37-1.55(m, 9H)。MS(m/z , MH^+): 603.6



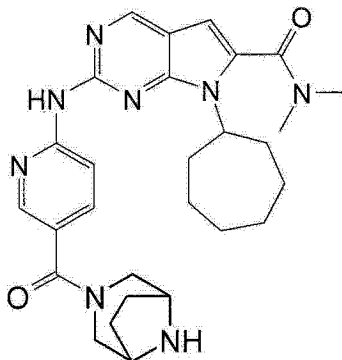
[0453] 7-环庚基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0454] 按照脱保护方法 1, 使 5-[6-(7-环庚基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (50mg, 0.083mmol, 1.0eq) 转化为 57% 产率的 7-环庚基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (24mg, 0.05mmol), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.89(br s, 1H) 8.83(br s, 1H) 8.65-8.78(m, 1H) 8.51-8.65(m, 1H) 7.89-8.05(m, 1H) 6.48(s, 1H) 4.52(br s, 2H) 3.84-3.97(m, 1H) 3.66-3.85(m, 1H) 3.40-3.54(m, 1H) 3.24-3.40(m, 1H) 3.19(s, 6H) 2.67(d, $J = 11.54\text{Hz}$, 2H) 2.03(s, 3H) 1.83-1.99(m, 5H) 1.64-1.83(m, 4H) 1.50-1.65(m,

2H) ;HR-MS (m/z, MH+) :503. 2071.

[0455] 实施例 4

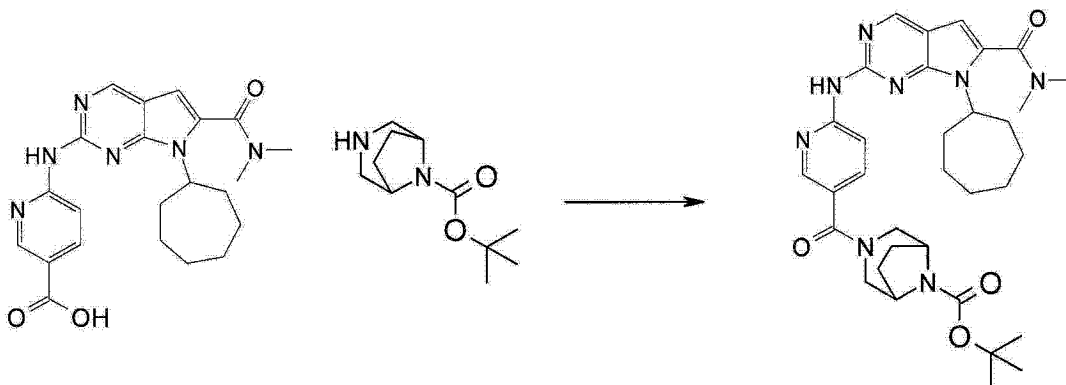
[0456]



[0457] 2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0458] 步骤 1.

[0459]

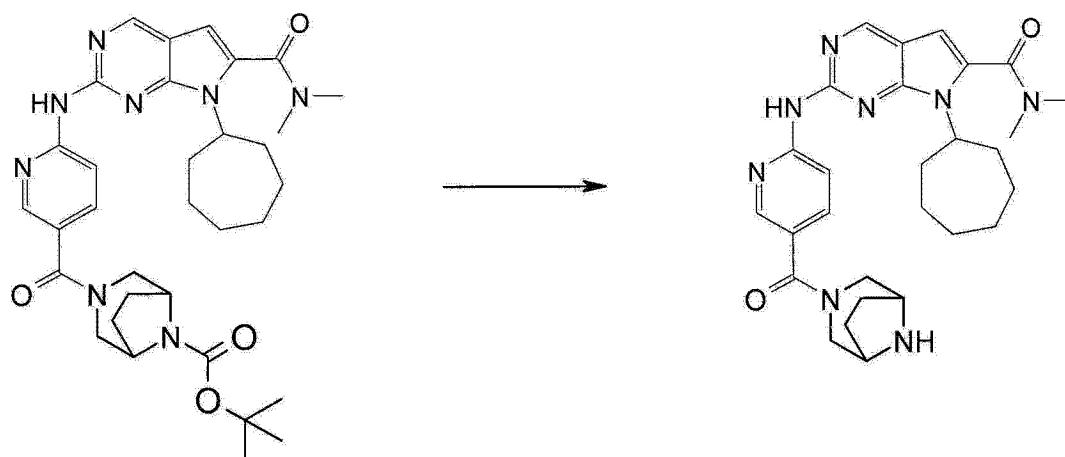


[0460] 3-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0461] 按照酰胺形成方法 1,使 6-(7-环庚基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(75mg,0.178mmol,1.0eq)与 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(37.7mg,0.18mmol,1.0eq)化合,产生 3-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(80mg,0.130mmol,73%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.76(s,1H)8.68(d, J = 8.59Hz,1H)8.42-8.57(m,1H)8.40(d, J = 2.02Hz,1H)7.83(dd, J = 8.59,2.02Hz,1H)6.49(s,1H)4.46-4.62(m,2H)4.29(br s,2H)3.19(s,6H)2.56-2.73(m,2H)1.84-2.12(m,8H)1.65-1.84(m,6H)1.54-1.65(m,3H)1.52(s,9H);MS(m/z, MH⁺): 617.7.

[0462] 步骤 2.

[0463]

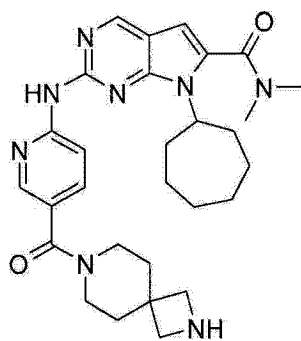


[0464] 2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0465] 按照脱保护方法1,使3-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为96%产率的2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(60mg,0.116mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.68(s,1H)8.60(d, J = 9.09Hz,1H)8.32(d, J = 2.02Hz,1H)8.20(s,1H)7.73(dd, J = 8.84,2.27Hz,1H)6.39(s,1H)4.33-4.57(m,2H)3.10(s,6H)2.45-2.68(m,2H)1.86-2.00(m,3H)1.79(br s,7H)1.56-1.73(m,7H)1.40-1.56(m,3H);HR-MS(m/z, MH⁺): 517.3027.

[0466] 实施例5

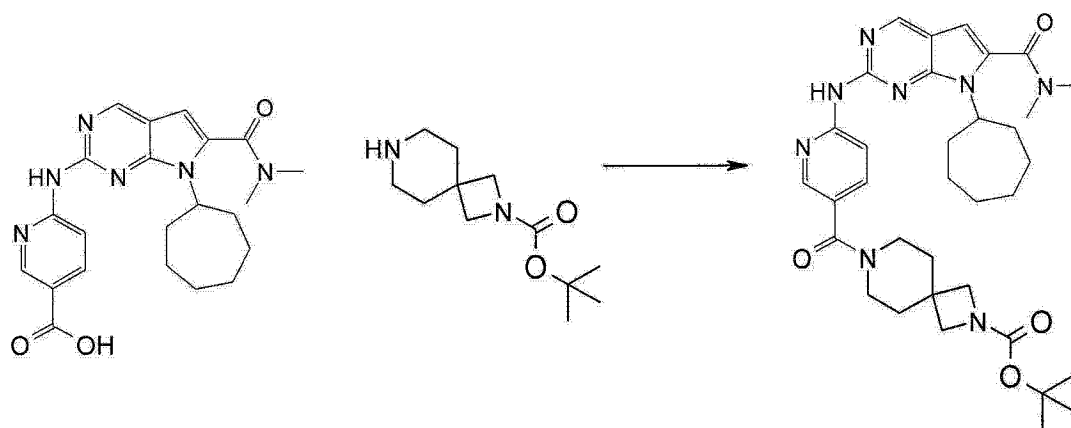
[0467]



[0468] 2-(5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0469] 步骤1.

[0470]

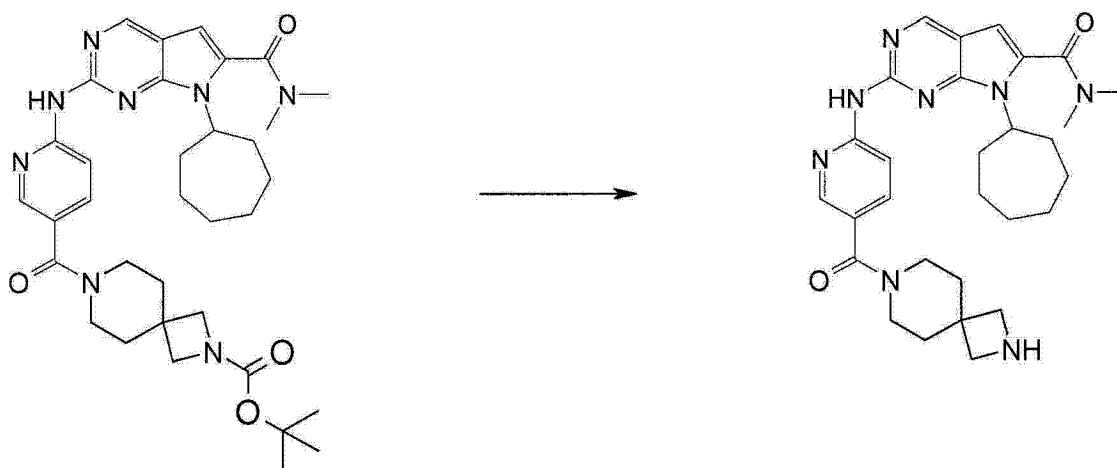


[0471] 7-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0472] 按照通用酰胺形成方法1,使6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(80mg,0.19mmol,1.0eq)与2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(47.1mg,0.208mmol,1.1eq)化合,得到18.4%产率的7-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(22mg,0.035mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.67(s, 1H)8.60(d, J = 8.59Hz, 1H)8.31(d, J = 2.02Hz, 1H)8.16-8.28(m, 1H)7.74(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H)6.39(s, 1H)5.23(s, 1H)4.38-4.51(m, 1H)3.63(s, 4H)3.52(br s, 2H)3.10(s, 6H)2.48-2.66(m, 2H)1.86-2.03(m, 2H)1.56-1.85(m, 9H)1.42-1.56(m, 4H)1.38(s, 9H). MS(m/z , MH⁺):631.7

[0473] 步骤2.

[0474]



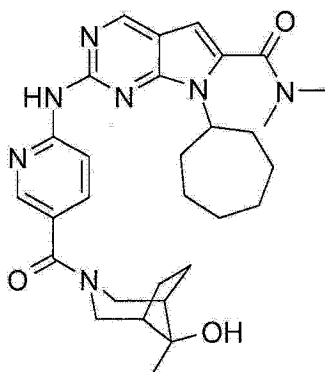
[0475] 2-(5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0476] 按照脱保护方法1,使7-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯转化为69%产率的2-(5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(25mg,0.05mmol),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 9.05(s, 1H)8.48-8.59(m, 1H)8.04-8.13(m, 1H)7.39-7.48(m, 1H)6.92(s,

¹H) 4.53-4.68 (m, 1H) 3.95 (s, 4H) 3.49-3.83 (m, 4H) 3.18 (d, J = 3.54Hz, 6H) 2.46-2.69 (m, 2H) 2.03 (s, 10H) 1.65-1.82 (m, 4H) 1.58 (无峰, 2H); HR-MS (m/z, MH⁺): 531.3199.

[0477] 实施例 6

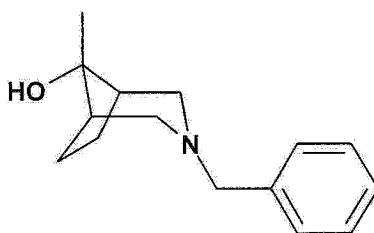
[0478]



[0479] 7-环庚基-2-(5-(8-羟基-8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0480] 步骤 1.

[0481]

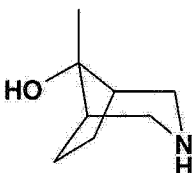


[0482] 3-苄基-8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-醇的制备

[0483] 将 3-苄基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-酮 (200mg, 0.93mmol) 溶于 Et₂O (2ml) 中, 将其加入 MeMgBr (3ml 1M Et₂O 溶液) 在 Et₂O 中的溶液中。于室温将所得反应混合物搅拌过夜。将混合物用 Et₂O 稀释, 用饱和 NH₄Cl 水溶液和 1N NaOH 洗涤, 将水层用 Et₂O 反提。将合并的有机层通过 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 产生 3-苄基-8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-醇 (110mg, 51% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.51-7.18 (m, 5H) 3.60 (br. s., 2H) 2.73 (d, J = 10.11Hz, 2H) 2.52 (d, J = 9.60Hz, 2H) 1.85 (br. s., 2H) 1.71 (br. s., 4H) 1.55 (br. s., 1H) 1.31 (s, 3H)。

[0484] 步骤 2.

[0485]



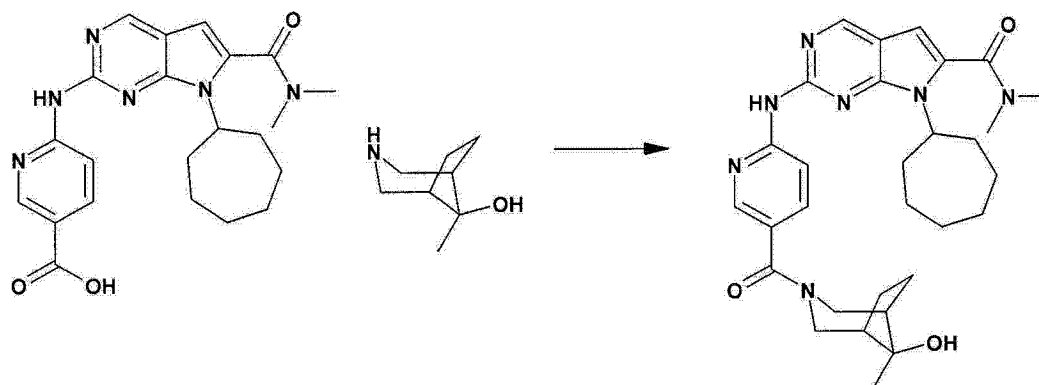
[0486] 8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-醇的制备

[0487] 将 3-苄基-8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-醇的样品 (110mg, 0.48mmol) 溶于 MeOH (20ml) 中, 将气氛用 N₂ (3×) 替换。加入 10% Pd/C (催化剂), 将气氛用 H₂ (3×) 替换。于室温在气囊压力下将所得反应混合物搅拌过夜。当 TLC 表明不再有 UV 活性斑点时, 将 Pd/C 滤除 (用 MeOH 始终保持润湿), 将滤液浓缩, 产生 8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]

辛烷-8-醇 (70mg, 99%产率)。NMR 表明不再有苄基。直接使用。

[0488] 步骤 3.

[0489]

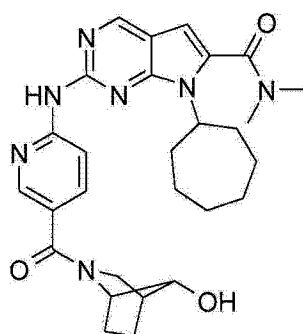


[0490] 7-环庚基-2-(5-(8-羟基-8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0491] 按照通用酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-醇化合, 产生 26% 产率的 7-环庚基-2-(5-(8-羟基-8-甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (68mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.65 (s, 1H) 8.93-8.86 (m, 1H) 8.68 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.55 (d, J = 2.02Hz, 1H) 7.82 (dd, J = 8.84, 2.27Hz, 1H) 6.52-6.39 (m, 1H) 4.45-4.60 (m, 1H) 4.39 (br. s., 1H) 3.96 (br. s., 1H) 3.63-3.39 (m, 2H) 3.15 (s, 6H) 2.76-2.51 (m, 3H) 2.14 (br. s., 1H) 2.07-1.93 (m, 2H) 1.85 (ddd, J = 6.95, 3.41, 3.28Hz, 3H) 1.80-1.61 (m, 7H) 1.61-1.48 (m, 2H) 1.48-1.36 (m, 1H) 1.30 (s, 3H); HR-MS (m/z MH⁺) 546.32 RT 3.99min.

[0492] 实施例 7

[0493]



[0494] 7-环庚基-2-(5-((1R,4R,7R)-7-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

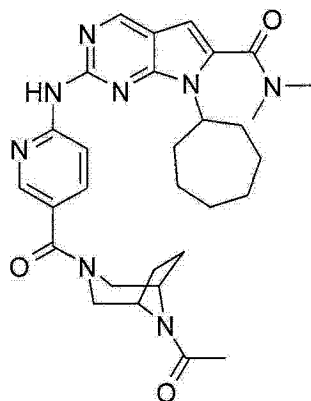
[0495] 按照通用酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 (1R,4R,7R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-7-醇化合, 产生 77% 产率的 7-环庚基-2-(5-((1R,4R,7R)-7-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (50mg)。

[0496] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.79 (s, 0.8H, 旋转异构体) 9.58 (s, 0.2H, 旋转异构体) 8.93-8.82 (m, 1H) 8.76-8.55 (m, 2H) 7.90 (dd, J = 8.84, 2.27Hz, 1H) 6.45 (s,

¹H) 4.59-4.439(m, 1H) 4.41(br. s., 0.2H, 旋转异构体) 4.27(br. s., 0.2H, 旋转异构体) 4.20(br. s., 0.8H, 旋转异构体) 4.06(s, 0.8H, 旋转异构体) 3.73-3.57(m, 2H) 3.07-3.39(m, 7H) 2.75-2.54(m, 2H) 2.42(br. s., 0.8H, 旋转异构体) 2.35(br. s., 0.2H, 旋转异构体) 2.20-1.93(m, 4H) 1.93-1.63(m, 7H) 1.62-1.42(m, 3H); HR-MS(m/z MH⁺) 518.29 RT 3.66min

[0497] 实施例 8

[0498]

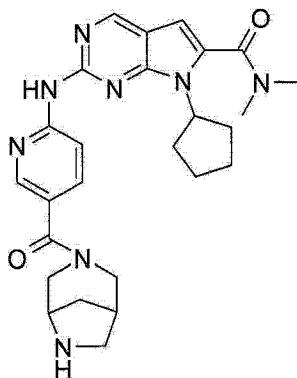


[0499] 2-(5-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0500] 按照通用酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 1-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)乙酮化合, 产生 88% 产率的 2-(5-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (63mg)。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.69(s, 1H) 8.90(s, 1H) 8.72(d, J = 8.59Hz, 1H) 8.51(d, J = 2.02Hz, 1H) 7.78(dd, J = 8.84, 2.27Hz, 1H) 6.46(s, 1H) 4.71(br. s., 1H) 4.51(tt, J = 11.12, 4.04Hz, 1H) 4.16(br. s., 1H) 3.24-3.10(m, 7H) 2.70-2.55(m, 2H) 2.18-2.06(m, 4H) 2.01(ddd, J = 13.64, 7.07, 4.04Hz, 4H) 1.95-1.79(m, 5H) 1.79-1.62(m, 5H) 1.62-1.49(m, 2H). HR-MS(m/z MH⁺) 559.31 RT 3.89min.

[0501] 实施例 9

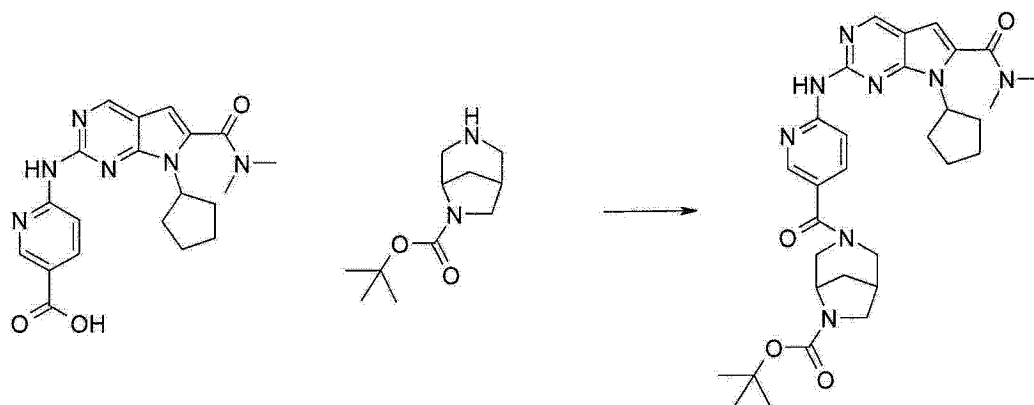
[0502]



[0503] 7-环戊基-2-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0504] 步骤 1.

[0505]

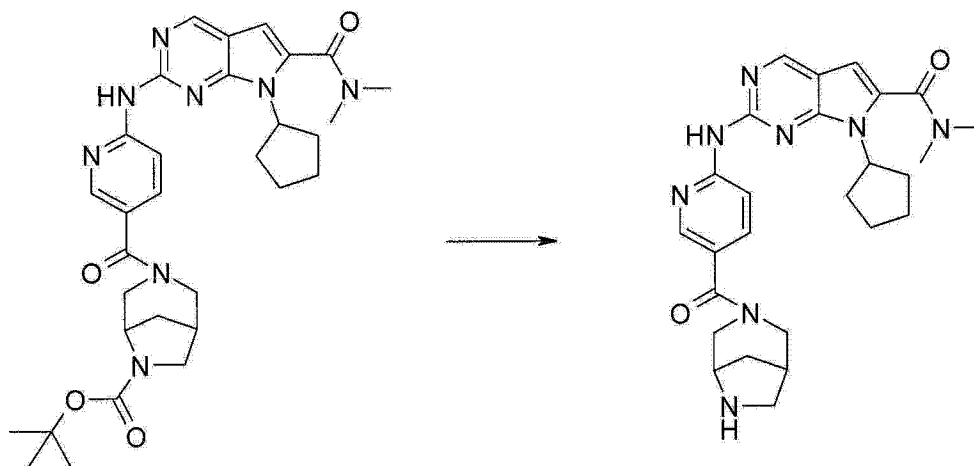


[0506] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁酯的制备

[0507] 按照通用酰胺形成方法1,使6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(具有5eq. LiCl的盐形式)(571mg, 0.942mmol)与3,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁酯(200mg, 0.942mmol)化合,产生80%产率的446mg 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁酯。MS(ESI)m/e(M+H⁺):588.9.

[0508] 步骤2.

[0509]



[0510] 7-环戊基-2-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

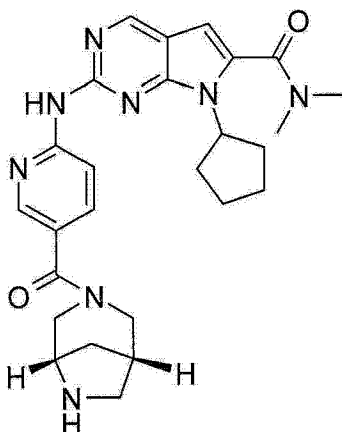
[0511] 按照脱保护方法1,使3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-6-甲酸叔丁酯转化为72%产率的7-环戊基-2-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺二盐酸盐(275mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.58(1H, br. s.), 9.01(1H, s), 8.46(1H, br. s.), 8.05(1H, br. s.), 7.92(1H, br. s.), 6.88(1H, s.), 4.80(1H, 五重峰), 4.0(1H, br. s), 3.57(4H, br. s), 3.17(3H, br. s.), 3.07(6H, s), 2.59-2.75(1H, m), 2.35-2.45(2H, br. m), 1.84-2.09(6H, m), 1.66-1.70(2H, m). MS(ESI)m/e(M+H⁺):489.9.

[0512] 步骤3.

[0513] 使用以下条件分离外消旋物 7-环戊基-2-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的对映异构体的 215mg 约 1 : 1 混合物:As-H, 4.6×100mm, SFC, 4g/min, 40C, 30% MeOH 0.2% 二乙胺, 约产生 68mg 各个对映异构体 7-环戊基-2-[5-((1S,5S)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(异构体 1) 和 7-环戊基-2-[5-((1R,5R)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(异构体 2)。

[0514] 实施例 10

[0515]

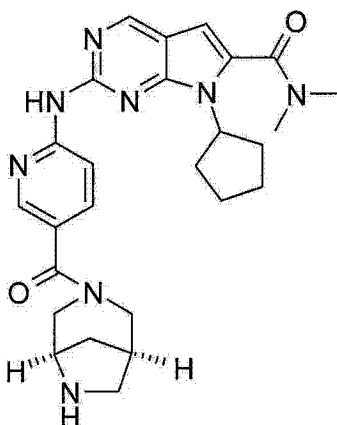


[0516] 对映异构体 1 : 7-环戊基-2-[5-((1S,5S)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0517] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.02 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.32-8.38 (2H, m), 7.86 (1H, br. s.), 6.66 (1H, s), 4.71-4.79 (1H, 五重峰), 3.32-3.38 (4H, br. s.), 3.05-3.07 (6H, d), 2.86 (2H, br. s.), 2.72-2.74 (1H, d), 2.33-2.55 (2H, m), 1.95-2.05 (4H, br. s.), 1.53-1.79 (4H, m), 1.22-1.35 (2H, m)。MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 489.1

[0518] 实施例 11

[0519]



[0520] 对映异构体 2 : 7-环戊基-2-[5-((1R,5R)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

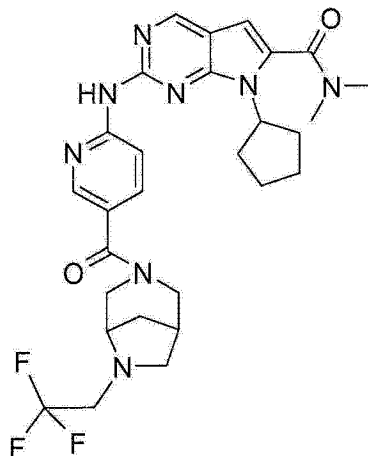
[0521] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.03 (1H, br. s.), 8.85 (1H, s), 8.33-8.36 (2H, d), 7.85 (1H, br. s.), 6.66 (1H, s), 4.72-4.80 (1H, 五重峰), 3.25-3.55 (5H, br. m),

3.06 (6H, d), 2.77-2.90 (2H, br. s.), 2.37-2.60 (2H, m), 1.99 (4H, br. s), 1.66-1.79 (4H, m), 1.24-1.37 (2H, br. s)

[0522] MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 489.0

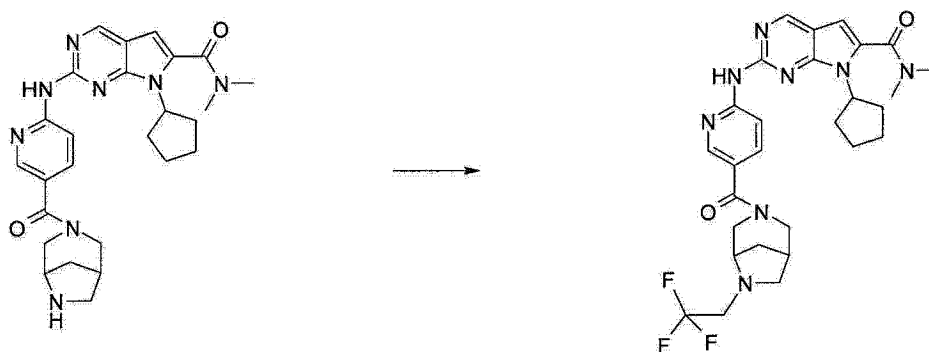
[0523] 实施例 12

[0524]



[0525] 7-环戊基-2-({5-[6-(2,2,2-三氟-乙基)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0526]

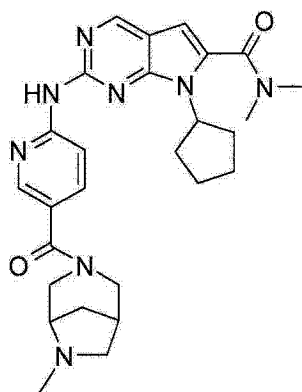


[0527] 7-环戊基-2-({5-[6-(2,2,2-三氟-乙基)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0528] 在 100ml 圆底烧瓶中合并 7-环戊基-2-({5-[6-(2,2,2-三氟-乙基)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (165mg, 0.294mmol) 和 DIPEA (0.128ml, 0.735mmol) (将其用二噁烷 (6.00ml) 稀释), 产生微黄色非均匀溶液。然后向该混合物中加入碳酸钾 (406mg, 2.94mmol) 和三氟甲磺酸三氟乙基酯 (0.106ml, 0.735mmol)。于 50℃ 将反应物加热 18 小时。LCMS 表明 100% 转化。将混合物用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤。然后分离有机层, 将其通过 MgSO_4 干燥, 蒸发, 产生微黄色固体。将该固体用 EtOAc 研磨, 产生 58% 产率的 98mg 7-环戊基-2-({5-[6-(2,2,2-三氟-乙基)-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.95 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.30-8.40 (2H, m), 7.81-7.83 (1H, d), 6.65 (1H, s), 4.71-4.78 (1H, 五重峰), 3.23-3.42 (7H, m), 3.06 (7H, br. s.), 2.30-2.45 (2H, br. s.), 1.99 (4H, br. s.), 1.55-1.75 (4H, d), 1.24-1.35 (2H, br. s). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 570.9

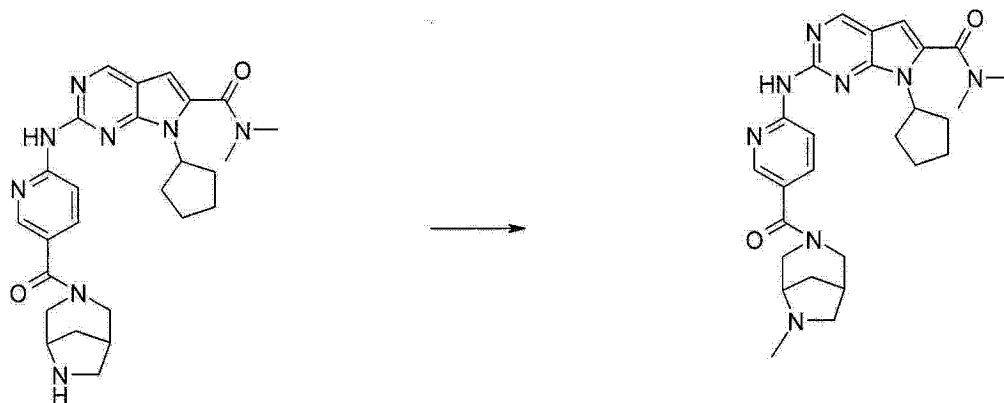
[0529] 实施例 13

[0530]



[0531] 7-环戊基-2-[5-(6-甲基-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0532]

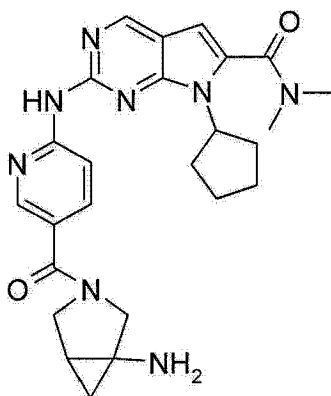


[0533] 7-环戊基-2-[5-(6-甲基-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0534] 在50mL圆底烧瓶中合并7-环戊基-2-[5-(3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(183mg, 0.326mmol)和甲醛(在水中的37%溶液)(0.135ml, 4.89mmol)(在MeOH(4.00ml)/DCM(4.00ml)中),产生微黄色溶液。于室温搅拌1.5小时后,加入三乙氧基硼氢化钠(90mg, 0.424mmol),然后将反应物另外搅拌12小时。LCMS表明转化完全。然后将混合物用二氯甲烷稀释,用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,然后用盐水洗涤。然后将合并的有机相通过MgSO₄干燥,蒸发,产生浅黄色固体。用乙酸乙酯研磨,然后用二氯甲烷研磨,然后过滤,产生18%产率的30mg 7-环戊基-2-[5-(6-甲基-3,6-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。¹HNMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.81(1H, s), 8.54(2H, d), 8.42(1H, s), 7.90(1H, d, J = 8.53Hz), 6.66(1H, s), 4.91(3H, s), 4.77-4.87(1H, 五重峰), 3.30(4H, br. s), 3.16-3.20(7H, m), 2.65-2.90(3H, br. s.), 2.50-2.60(2H, m), 1.93-2.25(5H, m), 1.76(2H, br. s). MS(ESI) m/e (M+H⁺): 502.9

[0535] 实施例 14

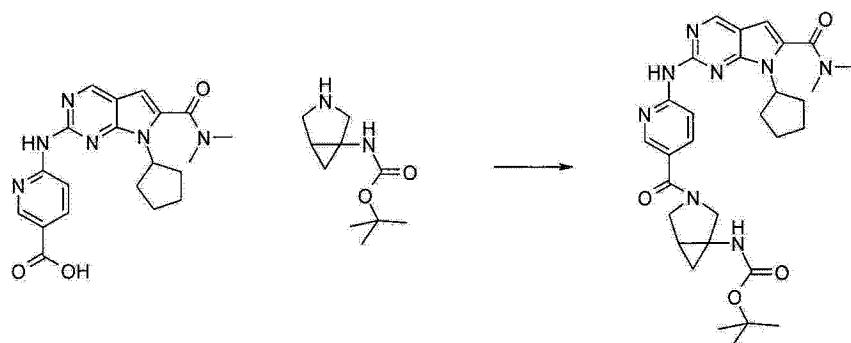
[0536]



[0537] 2-[5-(1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0538] 步骤 1.

[0539]



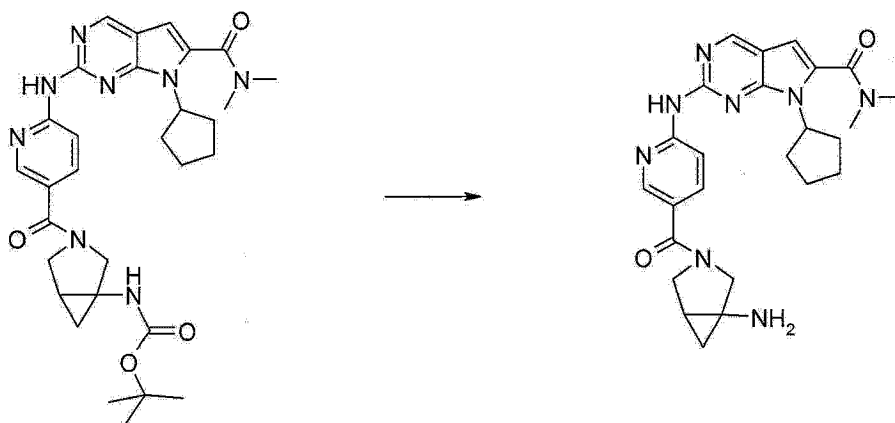
[0540] {3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基}-氨甲酸叔丁酯的制备

[0541] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸 (550mg, 0.907mmol) 与 (3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基)-氨甲酸叔丁酯 (180mg, 0.907mmol) 化合, 产生 50% 产率的 260mg {3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基}-氨甲酸叔丁酯。

[0542] MS(ESI) m/e ($M+H^+$): 575.4

[0543] 步骤 2.

[0544]



[0545] 2-[5-(1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺二盐酸盐的制备

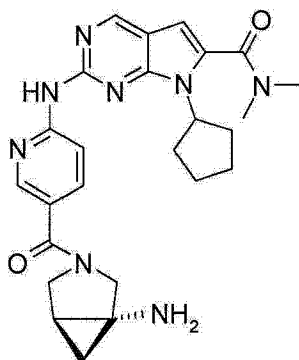
[0546] 按照脱保护方法1,使{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基}-氨甲酸叔丁酯(250mg,0.435mmol)转化为2-[5-(1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺二盐酸盐(210mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.04(1H,s),8.99(1H,s),8.53(1H,s),8.11(1H,d),7.83(1H,br.s.),6.86(1H,s),4.75-4.84(1H,五重峰),3.25-4.10(6H,m),3.07(6H,s),2.24-2.40(2H,d),2.00-2.08(5H,m),1.65-1.67(2H,d),1.31(1H,br.s.),0.82(1H,br.s.);MS(ESI)m/e(M+H⁺):475.1.

[0547] 步骤3.

[0548] 使用以下条件分离外消旋物2-[5-(1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的对映异构体的200mg约1:1混合物:As-H,4.6×100mm,SFC,4g/min,40C,45% MeOH 0.2% DEA(在CO₂中),约产生56mg各个对映异构体2-[5-((S)-1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺和2-[5-((R)-1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[0549] 实施例15

[0550]



[0551] 对映异构体1:2-[5-((S)-1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0552] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.07(1H,d),8.86(1H,s),8.41(1H,br.s.),8.34-8.37(1H,t),7.88(1H,d),6.66(1H,s),4.73-4.80(1H,五重峰),3.50-4.09(2H,m),3.20-3.45(4H,br.s.),3.05-3.07(6H,d),2.44(2H,br.s.),2.00(4H,br.s.),1.66(2H,br.s.),1.32(1H,br.s.),1.24(1H,m),0.38(1H,br.s.);MS(ESI)m/e(M+H⁺):475.4

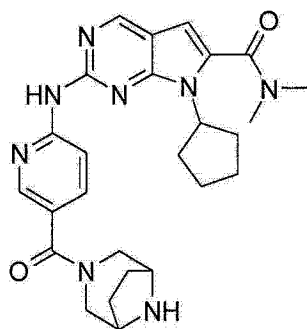
[0553] 实施例16

[0554]

后,加入三乙酰氧基硼氢化钠 (223mg, 1.054mmol), 将反应物另外搅拌 16 小时。最后, 将反应混合物用 NaHCO_3 和盐水洗涤, 通过 MgSO_4 干燥, 蒸发, 产生浅褐色固体。将该固体用 EtOAc 研磨, 产生 24% 产率且 > 90% 纯度的 50mg 7-环戊基-2-[5-(1-二甲基氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(n)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.01 (1H, br. s.), 8.86 (1H, br. s.), 8.45 (1H, d), 8.33 (1H, t), 7.91 (1H, br. s.), 6.65 (1H, s), 4.69-4.90 (1H, 五重峰), 3.75-3.92 (2H, m), 3.21-3.36 (3H, m), 3.06 (6H, br. s.), 2.40 (2H, br. s.), 2.29-2.35 (6H, d), 2.00 (4H, br. s.), 1.40-1.76 (2H, m), 1.36-1.43 (1H, d), 0.46 (1H, br. s.); MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 503.4

[0563] 实施例 18

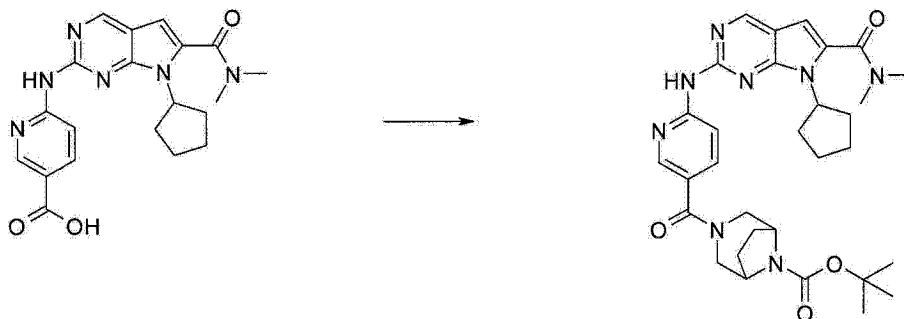
[0564]



[0565] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0566] 步骤 1.

[0567]



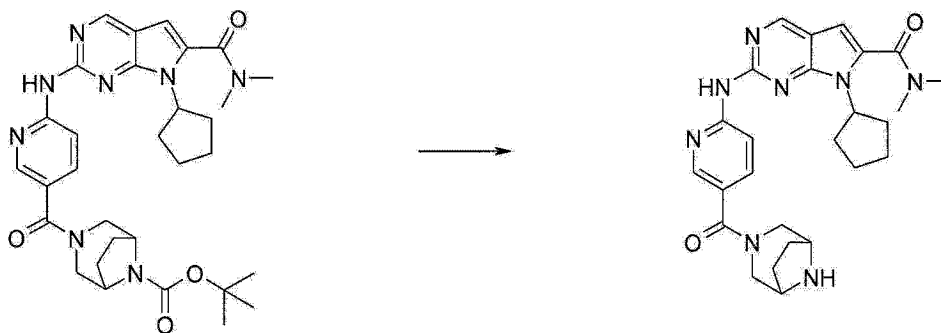
[0568] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0569] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基) 烟酸 (400mg, 1.01mmol) 与 3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (250mg, 1.18mmol, 1.1eq) 化合, 进行后处理, 产生 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯, 其未经进一步纯化直接用于下一步。

[0570] MS m/z 589.7 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0571] 步骤 2.

[0572]



[0573] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

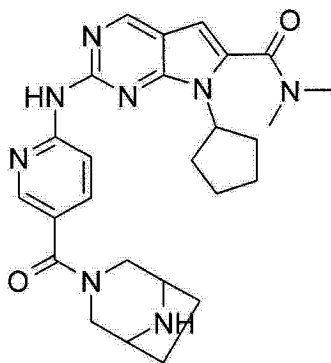
[0574] 按照脱保护方法1,使3-[6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为59%产率的7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.290g,0.594mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.74(m, 8H), 2.07(m, 5H), 2.58(m, 2H), 3.50(br s, 2H), 3.17(s, 7H), 4.81(五重峰, J = 8.8Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 7.79(dd, J = 8.8, 2.3Hz), 8.30(s, 1H), 8.39(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.56(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.77(s, 1H);

[0575] MS m/z 489.6(M+H)⁺.

[0576] 实施例18的供选方法

[0577] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的合成

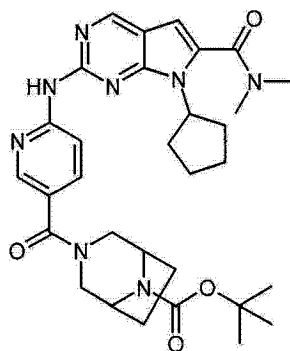
[0578]



[0579] 步骤1:6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸的合成

[0580] 向6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸甲酯(2.0g,4.9mmol)在THF(6mL)中的混悬液中加入1M LiOH(aq)(6mL,1.2equiv),于45℃将浆液搅拌12小时(浆液变得澄清)。冷却至室温后,将THF蒸发,将反应混合物用1N HCl处理直至pH = 1-2。将所得沉淀物过滤,将滤液用20%异丙醇/CH₂Cl₂(3×100mL)萃取,将合并的有机层干燥,过滤,浓缩,产生黄褐色固体。将黄褐色固体用丙酮研磨,产生黄褐色固态的预期产物(1.56g,73%产率),其未经进一步纯化进行使用。MS:(M+H) = 395.5

[0581]



[0582] 步骤2:3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的合成

[0583] 向6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸(400mg,1.01mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓(HBTU,580mg,1.53mmol,1.5equiv)和N,N-二异丙基乙胺(0.55mL,3.0equiv),于室温将所得混合物搅拌5分钟。向反应混合物中加入3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(250mg,1.18mmol,1.1eq)。于室温将所得混合物搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc稀释,用0.5M HCl、水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。将物质未经进一步纯化直接用于下一步。MS:(M+H)⁺=589.7

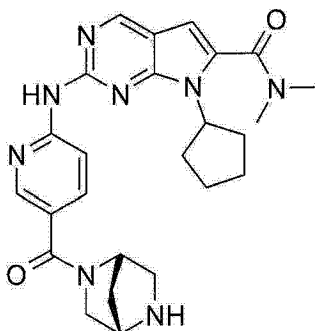
[0584] 步骤3:标题化合物的合成

[0585] 于25℃向搅拌的3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(0.232g,1.1mmol)在CH₂Cl₂(4mL)中的溶液中加入4M HCl在二噁烷中的溶液(2.54mL,10.14mmol,10eq)。于25℃搅拌4小时后,将反应混合物过滤,用CH₂Cl₂(5mL)洗涤。收集残余物,将其加入水中,然后用1M NaOH碱化,用CH₂Cl₂(2×15mL)萃取。将合并的有机层通过Na₂SO₄干燥,过滤,在减压下浓缩,产生黄褐色固体。使用柱色谱法(MeOH/CH₂Cl₂)将粗品纯化,产生白色固态的预期产物(0.290g,0.594mmol,59%)。

[0586] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:8.77(s,1H),8.56(d,J=8.6Hz,1H),8.39(d,J=2.5Hz,1H),8.30(s,1H),7.79(dd,J=8.8,2.3Hz),6.48(s,1H),4.81(五重峰,J=8.8Hz,1H),3.50(br s,2H),3.17(s,7H),2.58(m,2H),2.07(m,5H),1.74(m,8H);MS m/z 489.6(M+H)⁺.

[0587] 实施例19

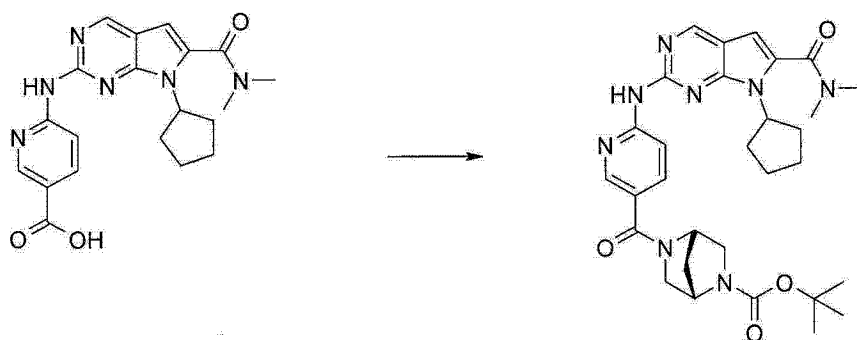
[0588]



[0589] 7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0590] 步骤 1.

[0591]

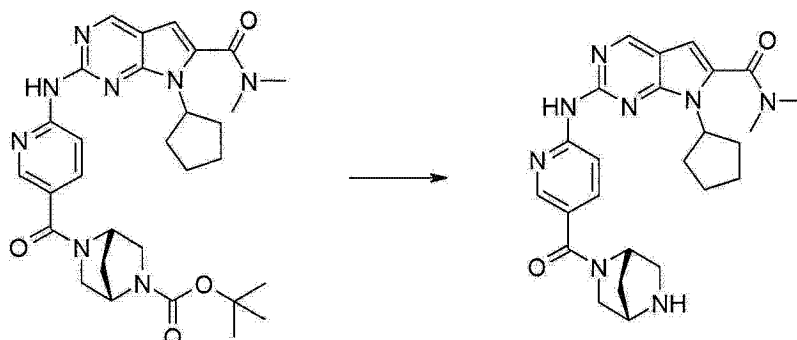


[0592] 5-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羧基]-(S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0593] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸 (0.150g, 0.380mmol) 与 (S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.504mmol, 1.3eq) 化合, 产生 5-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羧基]-(S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯, 其直接用于下一步。MS m/z 575.7 (M+H)⁺.

[0594] 步骤 2.

[0595]

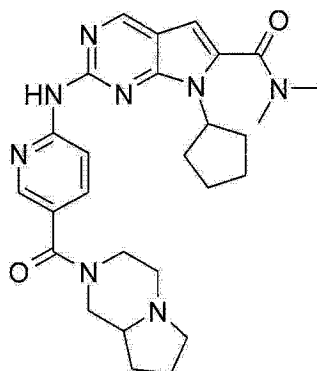


[0596] 7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羧基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0597] 按照脱保护方法 1, 使 5-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羧基]-(S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯转化为 29% 产率的 7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羧基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (55mg, 0.110mmol), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.91-2.14 (m, 5H), 2.43-2.62 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.09 (s, 6H), 3.16 (d, J = 10.11Hz, 1H), 3.35 (d, J = 11.12Hz, 1H), 3.51-3.76 (m, 2H), 3.80 (br. s., 1H), 4.74 (五重峰, J = 8.84Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.77-7.96 (m, 1H), 8.41-8.56 (m, 2H), 8.68-8.84 (m, 2H). MS m/z 475.5 (M+H)⁺.

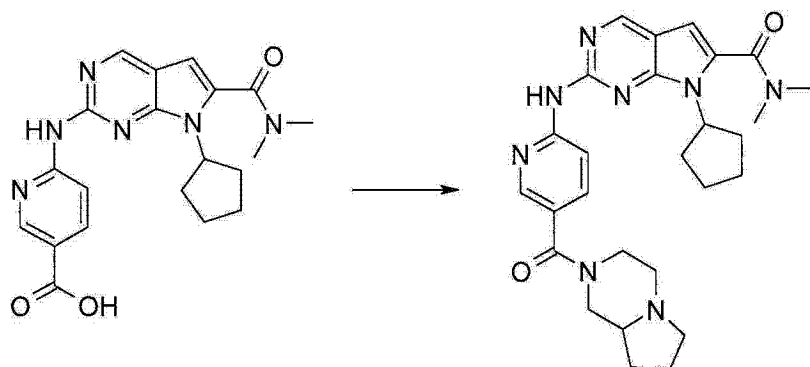
[0598] 实施例 20

[0599]



[0600] 7-环戊基-2-[5-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0601]



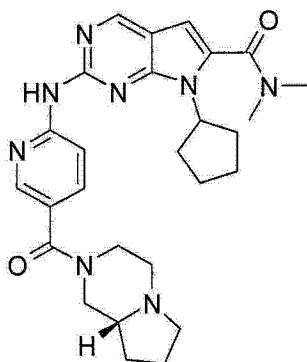
[0602] 7-环戊基-2-[5-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0603] 按照通用酰胺形成方法 2,使含有 5eq 氯化锂的 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸(88mg,0.146mmol)与八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪(0.050mL,0.264mmol,1.6eq)化合,纯化后,产生 29%产率的 7-环戊基-2-[5-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(40mg,0.077mmol),为白色固体。¹HNMR(400MHz,CD₂Cl₂) δ ppm 1.30(br. s., 2H), 1.49(s, 1H), 1.57-1.84(m, 6H), 1.88(d, J = 10.04Hz, 2H), 2.00-2.20(m, 5H), 2.35(br. s., 2H), 2.59(dd, J = 12.05, 9.03Hz, 2H), 3.07-3.37(m, 10H), 4.83(五重峰, J = 8.84Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 7.83(dd, J = 8.78, 2.26Hz, 1H), 8.43(d, J = 2.01Hz, 2H), 8.59(d, J = 8.53Hz, 1H), 8.82(s, 1H)

[0604] HRMS, 计算值 :m/z = 503.2883, 实测值 :m/z = 503.2894(M+H)。

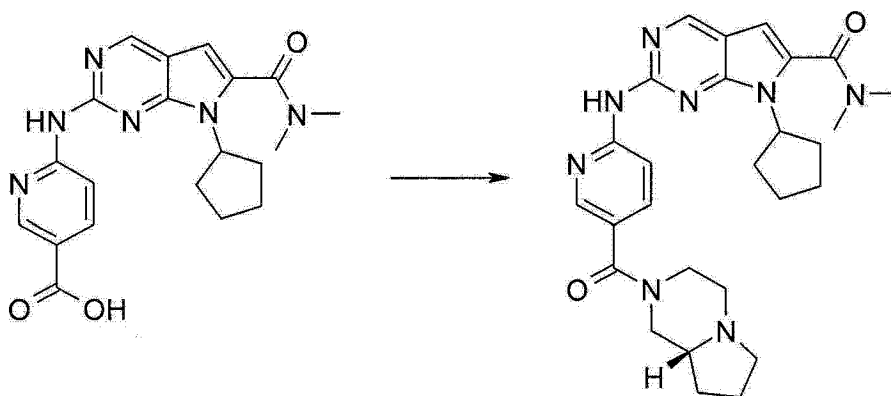
[0605] 实施例 21

[0606]



[0607] 7-环戊基-2-[5-((R)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0608]

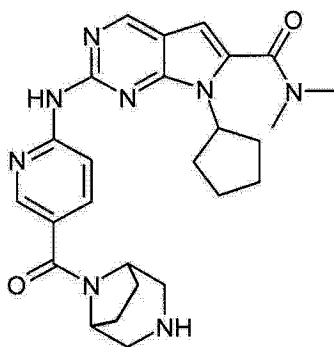


[0609] 7-环戊基-2-[5-((R)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0610] 按照通用酰胺形成方法 2, 使含有 5eq 氯化锂的 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸 (100mg, 0.165mmol) 与 (R)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪 (40mg, 0.317mmol, 1.9eq) 化合, 纯化后, 产生 69% 产率的 7-环戊基-2-[5-((R)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (60mg, 0.113mmol), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20-1.33 (m, 2H), 1.69 (br. s., 3H), 1.69-1.81 (m, 4H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.95-2.16 (m, 6H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.48-2.68 (m, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 7H), 4.80 (五重峰, J = 8.78Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.78, 2.26Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.01Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.53Hz, 1H), 8.77 (s, 1H); HRMS, 计算值: m/z = 503.2883, 实测值: m/z = 503.2898 (M+H).

[0611] 实施例 22

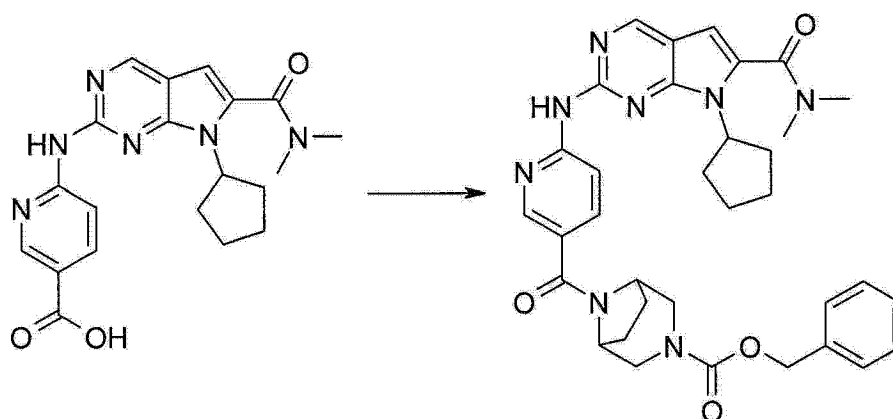
[0612]



[0613] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0614] 步骤 1.

[0615]

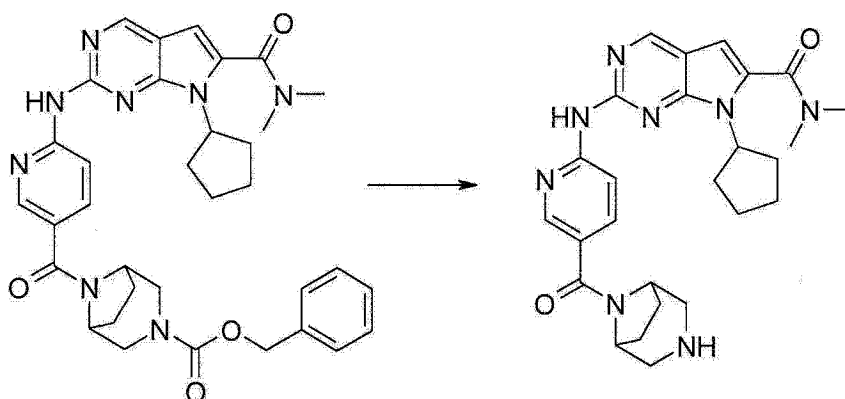


[0616] 8-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯的制备

[0617] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸 (700mg, 1.78mmol) 与 3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯 (520mg, 2.11mmol, 1.2eq) (参考: PCT 国际申请, 2009067108, 2009 年 5 月 28 日) 化合, 纯化后, 产生 47% 产率的 8-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯 (550mg, 0.839mmol), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.66-1.86 (m, 2H) 1.91-2.18 (m, 8H) 2.41-2.65 (m, 2H) 2.82 (br. s., 2H) 2.98 (br. s., 2H) 3.11-3.22 (m, 6H) 4.17 (br. s., 1H) 4.64 (br. s., 1H) 4.74-4.84 (m, 1H) 6.65 (s, 1H) 7.92 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H) 8.48 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H) 8.53 (d, $J = 9.60$ Hz, 1H) 8.82 (s, 1H); MS m/z 623.5 (M+H)⁺.

[0618] 步骤 2.

[0619]

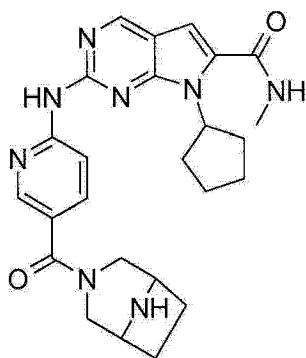


[0620] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0621] 将 8-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-甲酸苄酯 (550mg, 0.883mmol) 和 10% Pd/C (100mg, 0.1eq) 在甲醇 (10mL) 中的混悬液排气, 然后用 N_2 清洗 3 次, 然后在气囊压力下用氢气回填, 搅拌 16 小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液浓缩至无色油状物。向该油状物中加入乙酸乙酯/庚烷, 将所得沉淀物研磨, 产生 60% 产率的 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (260mg, 0.532mmol), 为白色固体。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.68-1.84 (m, 2H) 1.94-2.12 (m, 8H) 2.12-2.18 (m, 1H) 2.45-2.61 (m, 2H) 2.77 (br. s., 2H) 2.93-3.11 (m, 2H) 3.16 (s, 6H) 4.16 (br. s., 1H) 4.64 (br. s., 1H) 4.80 (t, $J = 8.84$ Hz, 1H) 6.64 (s, 1H) 7.92 (dd, $J = 8.59, 2.53$ Hz, 1H) 8.47-8.57 (m, 2H) 8.85 (s, 1H); MS m/z 489.9 (M+H) $^+$.

[0622] 实施例 23

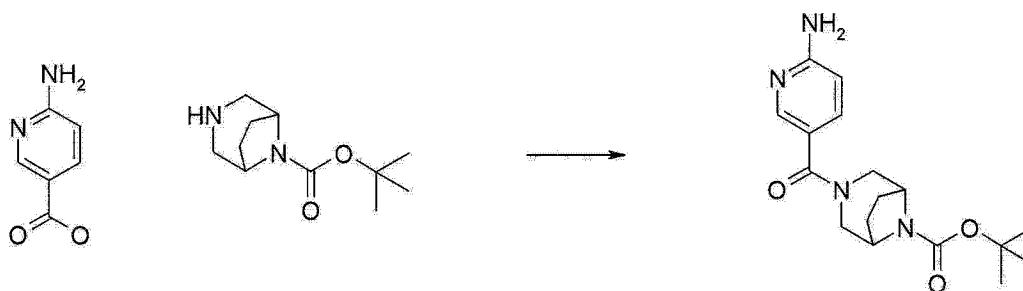
[0623]



[0624] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺.

[0625] 步骤 1.

[0626]

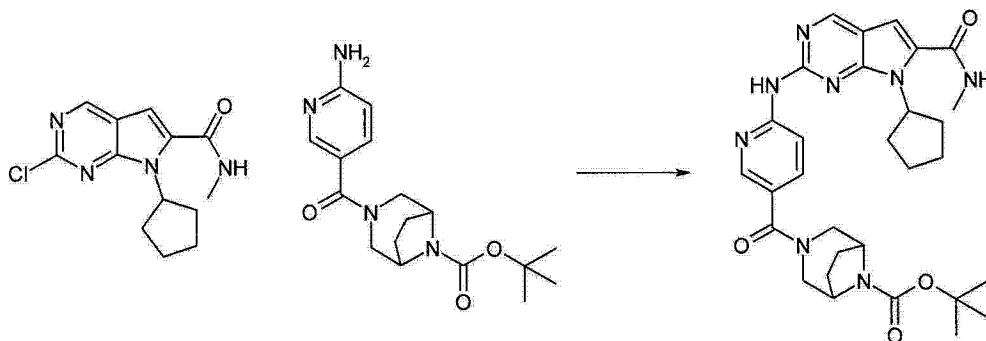


[0627] 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0628] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 2-氨基吡啶基-5-甲酸 (0.651g, 4.71mmol) 与 3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (1.00g, 4.71mmol) 化合, 纯化后, 产生 50% 产率的 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (0.780g, 2.35mmol), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42-1.54(m, 17H) 1.67-1.87(m, 4H) 1.94(br. s., 4H) 3.10(br. s., 2H) 3.18(br. s., 2H) 3.82(d, J = 12.63Hz, 2H) 3.94(br. s., 2H) 4.81(br. s., 4H) 6.53(d, J = 8.59Hz, 2H) 7.67(dd, J = 8.59, 2.02Hz, 2H) 8.28(s, 2H); MS m/z 277.4 (M+H)⁺.

[0629] 步骤 2.

[0630]

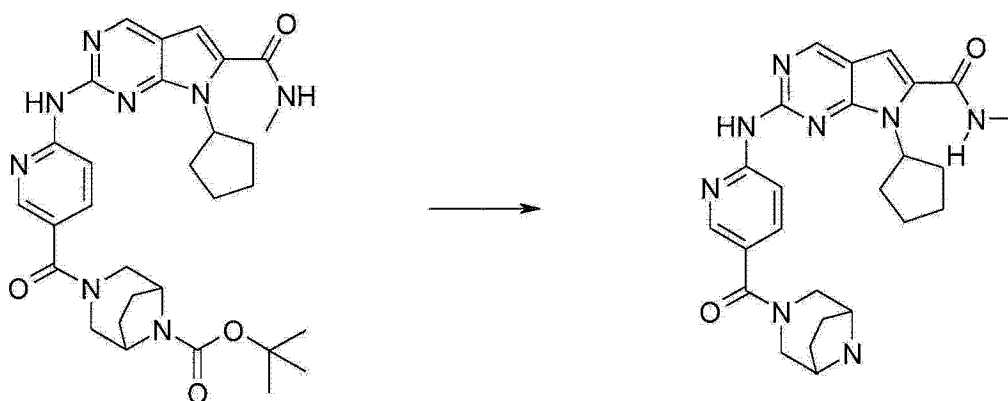


[0631] 3-[6-(7-环戊基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0632] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺 (参见 WO 2010020675) (0.150g, 0.538mmol) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (0.188g, 0.565mmol, 1.05eq) 化合, 产生黄色固态的 3-[6-(7-环戊基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯, 其直接用于步骤 3。MS m/z 575.9 (M+H)⁺.

[0633] 步骤 3.

[0634]

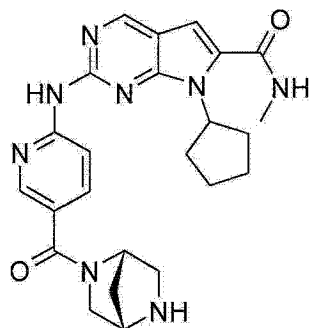


[0635] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺的制备

[0636] 按照脱保护方法1,使3-[6-(7-环戊基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为24%产率的7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺(60mg,0.126mmol)。¹HNMR(400MHz,MeOD) δ ppm 1.68-1.87(m,3H) 1.92-2.04(m,3H) 2.04-2.19(m,7H) 2.53-2.71(m,2H) 2.84(d, J = 12.63Hz, 2H) 2.94(s, 3H) 3.11(br. s., 3H) 4.22(b r. s., 1H) 4.68(br. s., 1H) 5.49(五重峰, J = 9.01, 8.84Hz, 1H) 6.87(s, 1H) 7.91(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H) 8.46(d, J = 2.02Hz, 1H) 8.58(d, J = 8.59Hz, 1H) 8.80(s, 1H); MS m/z 475.1 (M+H)⁺.

[0637] 实施例24

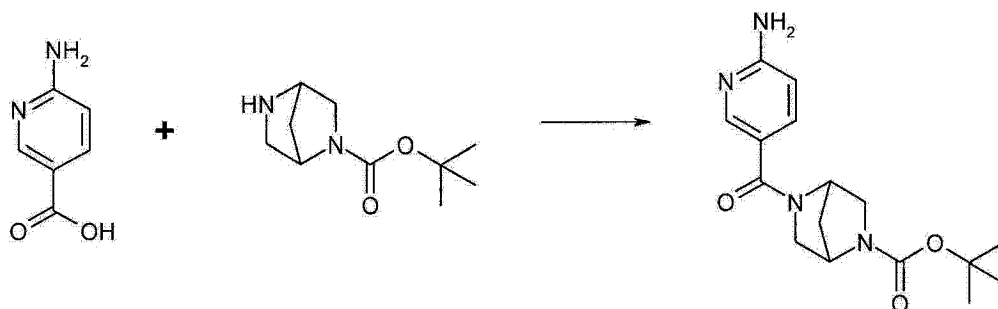
[0638]



[0639] 7-环戊基-2-[5-((S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺

[0640] 步骤1.

[0641]



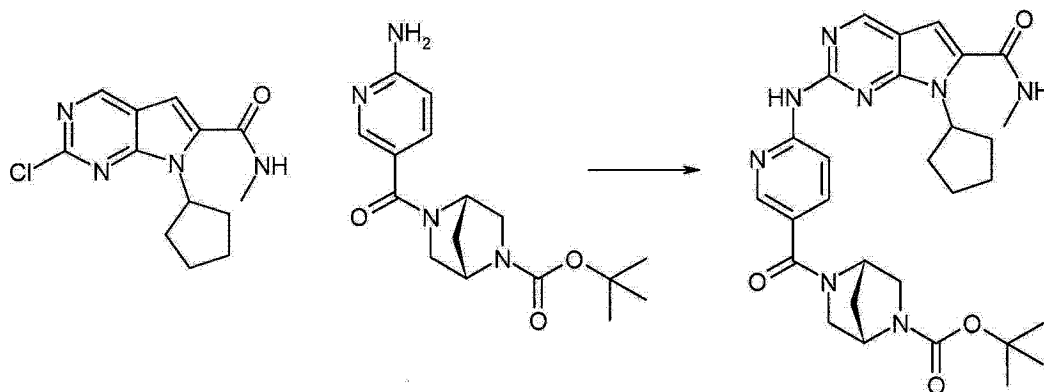
[0642] 5-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-(S,S)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔

丁酯的制备

[0643] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 2-氨基吡啶基-5-甲酸 (0.697g, 5.04mmol) 与 (S, S)-2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (1.00g, 5.04mmol, 1.0eq) 化合, 纯化后, 产生 20% 产率的 5-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (350mg, 1.01mmol), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36-1.63 (m, 10H) 1.93 (br. s., 2H) 3.34-3.86 (m, 4H) 4.35-5.07 (m, 3H) 6.55 (d, J = 8.59Hz, 1H) 7.71 (br. s., 1H) 8.29 (br. s., 1H); MS m/z 319.4 (M+H)⁺.

[0644] 步骤 2.

[0645]

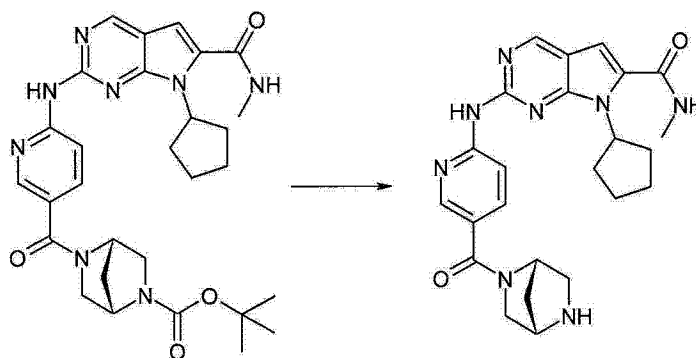


[0646] (1S,4S)-5-[6-(7-环戊基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0647] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲基酰胺 (参见 W0 2010020675) (0.120g, 0.431mmol) 与 (1S,4S)-5-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯 (0.144g, 0.452g, 1.05eq) 化合, 产生黄色固态的 (1S,4S)-5-[6-(7-环戊基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸叔丁酯。将该物质直接用于以下步骤 3。MS m/z 561.5 (M+H)⁺.

[0648] 步骤 3.

[0649]



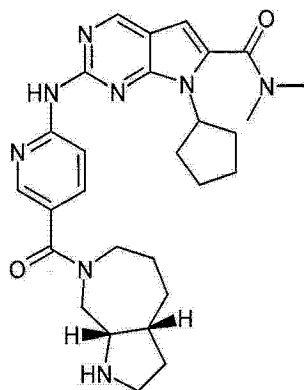
[0650] 7-环戊基-2-[5-((1S,4S)-2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸甲基酰胺的制备

[0651] 按照脱保护方法 1, 使 (1S,4S)-5-[6-(7-环戊基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-2,5-二氮杂-二环 [2.2.1] 庚烷-2-甲

酸叔丁酯转化为 35% 产率的 7- 环戊基 -2-[5-((1S,4S)-2,5- 二氮杂 - 二环 [2.2.1] 庚烷 -2- 羰基) - 吡啶 -2- 基氨基] -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸甲基酰胺 (70mg, 0.152mmol)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.70-1.85(m, 3H) 1.90(s, 3H) 2.02-2.15(m, 4H) 2.58(d, J = 9.09Hz, 2H) 2.92(s, 3H) 3.01(t, J = 9.35Hz, 1H) 3.15(dd, J = 13.89, 10.36Hz, 1H) 3.39-3.50(m, 1H) 3.66(dd, J = 11.37, 2.27Hz, 1H) 3.71-3.80(m, 1H) 5.47(五重峰, J = 8.84Hz, 1H) 6.88(s, 1H) 7.83-8.02(m, 1H) 8.42-8.60(m, 2H) 8.82(s, 1H); MS m/z 461.5 (M+H)⁺.

[0652] 实施例 25

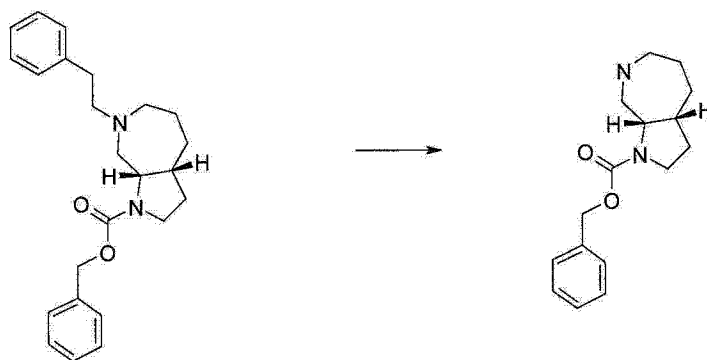
[0653]



[0654] 7- 环戊基 -2-[5-((3aR,8aS)- 八氢 - 吡咯并 [2,3-c] 氮杂 **草** -7- 羰基) - 吡啶 -2- 基氨基] -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺。

[0655] 步骤 1.

[0656]



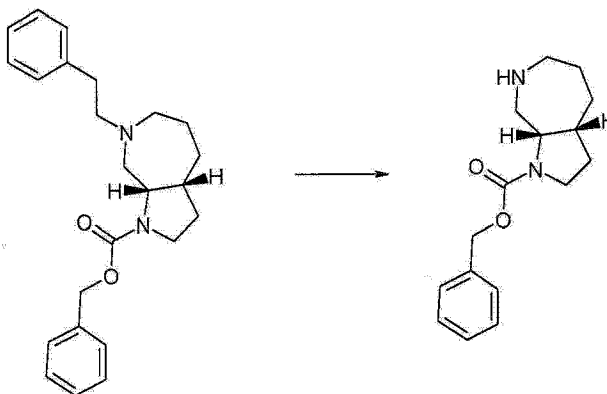
[0657] (3aR,8aS)-7- 苄乙基 - 八氢 - 吡咯并 [2,3-c] 氮杂 **草** -1- 甲酸苄酯

[0658] 向 (3aR,8aS)-7- 苄乙基 - 八氢 - 吡咯并 [2,3-c] 氮杂 **草** (4.0g, 16.37mmol) (参考: PCT 国际申请, 2005097791, 2005 年 10 月 20 日) 在乙酸乙酯 (100mL) 中的混悬液中加入碳酸钾 (6.79g, 49.1mmol, 3.0eq) 在水 (100mL) 中的溶液。将二相溶液冷却至 0℃, 然后逐滴加入氯甲酸苄酯 (2.80mL, 19.64mmol, 1.2eq)。于 23℃ 将所得混合物搅拌 3 小时。将混合物分配, 将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 将滤液浓缩, 产生橙色油状物。使用硅胶色谱法 (1 : 2 乙酸乙酯 / 庚烷至 100% 乙酸乙酯, 然后使用 12 : 1CH₂Cl₂ / 甲醇) 将粗品纯化, 产生 (3aR,8aS)-7- 苄乙基 - 八氢 - 吡咯并 [2,3-c] 氮杂 **草** -1- 甲酸苄酯。

[0659] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31-1.52(m, 1H) 1.52-1.81(m, 3H) 1.81-2.03(m, 2H) 2.25-2.53(m, 3H) 2.53-2.68(m, 2H) 2.68-2.97(m, 3H) 3.21-3.40(m, 1H) 3.40-3.55(m, 1H) 3.93-4.16(m, 1H) 5.05(d, $J = 12.05\text{Hz}$, 1H) 5.13(d, $J = 4.52\text{Hz}$, 1H) 7.04(d, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H) 7.12-7.30(m, 6H) 7.30-7.44(m, 3H).

[0660] 步骤2.

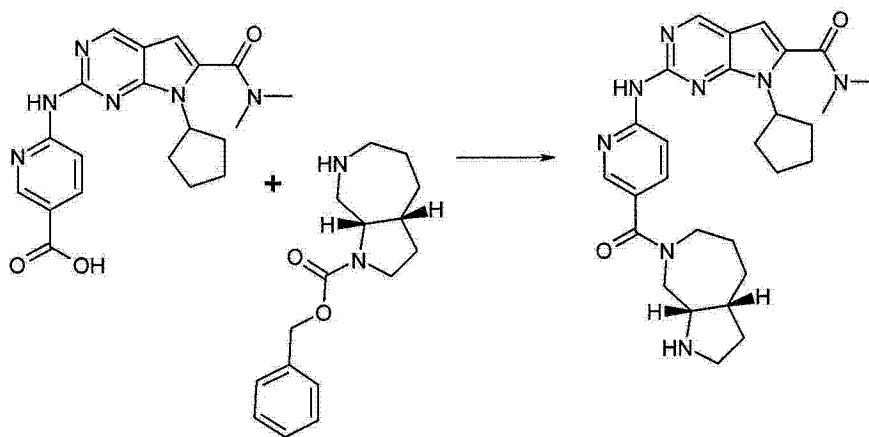
[0661]



[0662] (3aR,8aS)-八氢-吡咯并[2,3-c]氮杂~~草~~-1-甲酸苄酯

[0663] 于 0°C 向 (3aR,8aS)-7-苄基-八氢-吡咯并[2,3-c]氮杂~~草~~-1-甲酸苄酯 (1.0g, 2.64mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (20mL) 中的溶液中加入氯甲酸 1-氯乙酯 (0.286mL, 2.64mmol, 1.0eq)。在温热至 23°C 下将反应物搅拌 1 小时, 然后回流 3 小时。真空除去溶剂, 然后加入 20mL 甲醇, 于 50°C 将反应混合物加热 1 小时。将反应物浓缩, 使用色谱法 (1 : 2 乙酸乙酯 / 庚烷至 100% 乙酸乙酯, 然后使用 12 : 1 CH_2Cl_2 / 甲醇) 纯化, 产生 (3aR,8aS)-八氢-吡咯并[2,3-c]氮杂~~草~~-1-甲酸苄酯。MS m/z 379.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0664] 步骤3.



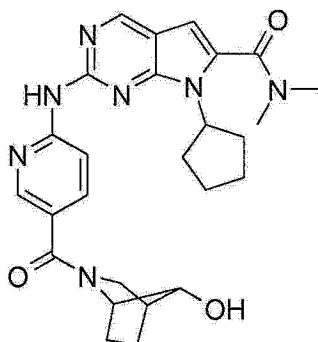
[0665] 7-环戊基-2-[5-((3aR,8aS)-八氢-吡咯并[2,3-c]氮杂~~草~~-7-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0666] 于 23°C 将 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸 (5eq 氯化锂) (0.088g, 0.146mmol)、HBTU (0.086mg, 0.226mmol, 1.6eq) 和三乙胺 (0.100mL, 0.717mmol, 4.9eq) 在 DMF (3mL) 中的溶液搅拌 5 分钟, 然后加入 (3aR,8aS)-八氢-吡咯并[2,3-c]氮杂~~草~~-1-甲酸苄酯 (0.040mg, 0.146mmol, 1.0eq), 于 23°C 将反应物搅拌 1.5 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 将混合物用 0.5M HCl (aq) 洗涤, 然后用水

(3×)、盐水洗涤,将有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤,将滤液浓缩。使用色谱法 (甲醇/ CH_2Cl_2) 将粗品纯化,产生白色固体。向所得固体 (42mg) 加入 10% Pd/C (15mg), 然后加入甲醇 (5mL)。将混悬液用 H_2 气囊覆盖,同时搅拌 6 小时。将反应物通过硅藻土过滤,将滤液浓缩,产生白色固体,通过用乙酸乙酯/庚烷研磨、然后通过色谱法、使用 (甲醇/ CH_2Cl_2) 混合物将其纯化,产生 7-环戊基-2-[5-((3aR,8aS)-八氢-吡咯并[2,3-c]氮杂革-7-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (20mg, 0.039mmol, 27%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.62-1.84 (m, 5H) 1.84-1.99 (m, 2H) 1.99-2.20 (m, 4H) 2.31 (dd, $J = 13.05, 5.02\text{Hz}$, 1H) 2.47-2.62 (m, 2H) 2.63-2.80 (m, 1H) 3.18-3.27 (m, 1H) 3.38-3.61 (m, 2H) 3.77 (d, $J = 13.05\text{Hz}$, 1H) 3.84-3.98 (m, 1H) 4.04 (t, $J = 7.53\text{Hz}$, 1H) 4.06-4.19 (m, 1H) 4.80 (五重峰, $J = 9.03, 8.87\text{Hz}$, 1H) 6.67 (s, 1H) 7.93 (dd, $J = 8.78, 2.26\text{Hz}$, 1H) 8.45 (d, $J = 2.01\text{Hz}$, 1H) 8.53 (d, $J = 8.53\text{Hz}$, 1H) 8.82 (s, 1H); HRMS, 计算值: $m/z = 517.3039$, 实测值: $m/z = 517.3044 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0667] 实施例 26

[0668]

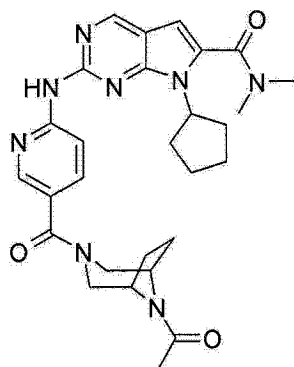


[0669] 7-环庚基-2-(5-((1R,4R,7R)-7-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0670] 按照酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 (1R,4R,7R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-7-醇化合, 产生 7-环庚基-2-(5-((1R,4R,7R)-7-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (47mg, 78% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.75 (br. s., 0.8H, 旋转异构体) 9.60 (br. s., 0.2H, 旋转异构体) 8.88 (s, 1H) 8.60-8.50 (m, 1H) 8.61-8.41 (m, 1H) 7.93-7.81 (m, 1H) 6.47 (s, 1H) 4.86-4.71 (m, $J = 8.97, 8.97, 8.84, 8.59\text{Hz}$, 1H) 4.39 (br. s., 0.2H, 旋转异构体) 4.24 (br. s., 0.2H, 旋转异构体) 4.19 (br. s., 0.8H, 旋转异构体) 4.05 (s, 0.8H, 旋转异构体) 3.73 (br. s., 0.8H, 旋转异构体) 3.67 (s, 0.2H, 旋转异构体) 3.65-3.62 (m, 0.8H, 旋转异构体) 3.46 (m, 0.2H, 旋转异构体) 3.24-3.21 (d, $J = 11.62\text{Hz}$, 0.8H, 旋转异构体) 3.16 (d, $J = 11.62\text{Hz}$, 0.2H, 旋转异构体) 3.15 (s, 6H) 2.66-2.6648 (m, 2H) 2.41 (br. s., 0.8H, 旋转异构体) 2.34 (br. s., 0.2H, 旋转异构体) 2.15-1.93 (m, 6H) 1.64-1.91 (m, 3H) 1.59-1.48 (m, 0.8H, 旋转异构体) 1.44 (br. s., 0.2H, 旋转异构体); HR-MS (m/z MH^+) 490.26 RT 3.21min

[0671] 实施例 27

[0672]

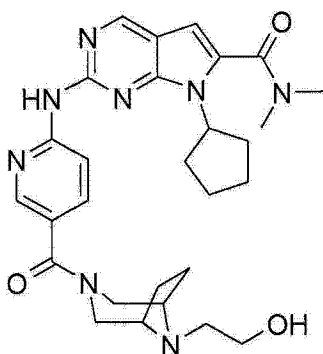


[0673] 2-(5-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0674] 按照酰胺形成方法3,使6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与1-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)乙醇化合,产生2-(5-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(43mg,62%产率)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.80(s, 1H) 8.53(d, J = 8.59Hz, 1H) 8.39(d, J = 2.02Hz, 1H) 7.86(dd, J = 8.59, 2.02Hz, 1H) 6.65(s, 1H) 4.80-4.73(m, 1H) 4.73-4.25(m, 3H) 3.86-3.41(m, 2H) 3.16(s, 7H) 2.64-2.42(m, 2H) 2.23-1.99(m, 8H) 1.91(br. s., 2H) 1.83-1.61(m, 3H); HR-MS(m/z MH⁺) 531.28 RT 4.27min

[0675] 实施例 28

[0676]

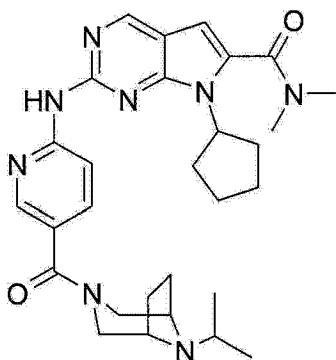


[0677] 7-环戊基-2-(5-(8-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0678] 按照酰胺形成方法3,使6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与2-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)乙醇化合,产生7-环戊基-2-(5-(8-(2-羟基乙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(18mg,59%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.00-8.87(m, 1H) 8.87-8.78(m, 1H) 8.57(d, J = 8.08Hz, 1H) 8.44(s, 1H) 7.79(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H) 6.54-6.43(m, 1H) 4.81(dq, J = 9.09, 8.93Hz, 1H) 4.51(br. s., 1H) 3.82-3.49(m, 4H) 3.40-2.99(m, 10H) 2.69-2.44(m, 4H) 2.16-1.99(m, 4H) 1.91(d, J = 5.56Hz, 2H) 1.83-1.45(m, 4H); HR-MS(m/z MH⁺) 533.30 RT 2.56min

[0679] 实施例 29

[0680]



[0681] 7-环戊基-2-(5-(8-异丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

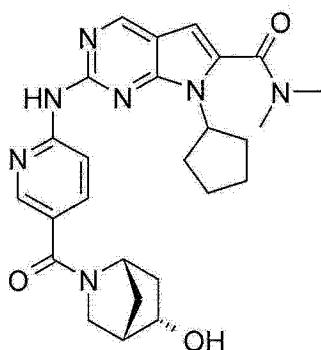
[0682] 向 2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (42mg, 0.086mmol) 在 6ml DCM 中的溶液中加入丙酮 (0.6ml), 于室温将所得反应混合物搅拌 1 小时。加入 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (55mg, 0.26mmol), 于室温将所得反应混合物搅拌过夜。当 LCMS 表明反应完全时, 将反应混合物用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (2 $\times$)、盐水洗涤。将合并的水层用 DCM 反提, 将合并的有机层通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 通过柱色谱法 (0-20% MeOH/ CHCl_3) 纯化, 产生 7-环戊基-2-(5-(8-异丙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (64mg, 88% 产率)。

[0683] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.43 (br. s., 1H) 8.88 (s, 1H) 8.57 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H) 8.48 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H) 7.77 (dd, $J = 8.84, 2.27\text{Hz}$, 1H) 6.47 (s, 1H) 4.80 (五重峰, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H) 4.39 (br. s., 1H) 3.74-3.30 (m, 4H) 3.26-3.04 (m, 7H) 2.68-2.49 (m, 3H) 2.18-1.95 (m, 4H) 1.86 (br. s., 2H) 1.79-1.62 (m, 3H) 1.53 (br. s., 1H) 1.07 (d, $J = 6.06\text{Hz}$, 6H)

[0684] HR-MS (m/z MH^+) 531.32 RT 2.71min

[0685] 实施例 30

[0686]



[0687] 7-环戊基-2-(5-((1S,4S,5S)-5-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

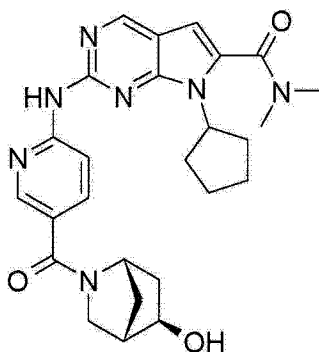
[0688] 按照酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 (1S,4S,5S)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-醇化合, 产生 7-环戊基-2-(5-((1S,4S,5S)-5-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (40mg, 63% 产率)。

¹H NMR(400MHz, CDC13) δ ppm 9.84(br. s., 0.4H, 旋转异构体) 9.54(br. s., 0.6H, 旋转异构体) 8.98-8.82(m, 1H) 8.80(s, 0.4H, 旋转异构体) 8.59(s, 0.6H, 旋转异构体) 8.57-8.48(m, 1H) 7.97(d, $J = 7.07\text{Hz}$, 0.4H, 旋转异构体) 7.86(d, $J = 6.57\text{Hz}$, 0.6H, 旋转异构体) 6.46(s, 1H) 4.78(m, 1H) 4.74(br. s., 0.4H, 旋转异构体) 4.46(br. s., 1H) 4.17(br. s., 0.6H, 旋转异构体) 4.07(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 0.4H, 旋转异构体) 3.91(d, $J = 11.62\text{Hz}$, 0.6H, 旋转异构体) 3.64-3.49(m, 0.6H, 旋转异构体) 3.49-3.269(m, 1H+0.4H, 旋转异构体) 3.15(s, 6H) 2.73(m, 0.6H, 旋转异构体) 2.67(m, 0.4H, 旋转异构体) 2.57(m, 2H) 2.25-1.92(m, 5H) 1.81-1.42(m, 5H)

[0689] HR-MS(m/z MH⁺) 490.26RT 4.25min

[0690] 实施例 31

[0691]

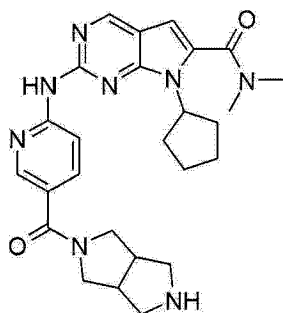


[0692] 7-环戊基-2-(5-((1S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0693] 按照酰胺形成方法3,使6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与(1S,4S,5R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-醇化合,产生60%产率的7-环戊基-2-(5-((1S,4S,5R)-5-羟基-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(40mg)。¹H NMR(400MHz, CDC13) δ ppm 9.51-9.43(m, 0.3H, 旋转异构体) 9.43-9.35(m, 0.7H, 旋转异构体) 8.87(s, 1H) 8.66-8.60(m, 0.3H, 旋转异构体) 8.60-8.52(m, 0.7H, 旋转异构体 +1H) 7.94-7.84(m, 1H) 6.48(s, 1H) 4.86-4.75(m, 1H) 4.75-4.71(m, 0.3H, 旋转异构体) 4.32-4.25(m, 0.7H, 旋转异构体) 4.21-4.13(m, 0.7H, 旋转异构体) 4.08-4.02(m, 0.3H, 旋转异构体) 3.61-3.50(m, 1H) 3.15(s, 6H) 3.10-3.01(m, 1H) 2.93-2.83(m, 0.7H, 旋转异构体) 2.78-2.67(m, 0.3H, 旋转异构体) 2.65-2.50(m, 3H) 2.36-2.20(m, 1H) 2.15-1.99(m, 4H) 1.99-1.88(m, 1H) 1.80-1.65(m, 2H) 1.59(无峰, 2H)。HR-MS(m/z MH⁺) 490.26RT 4.34min

[0694] 实施例 32

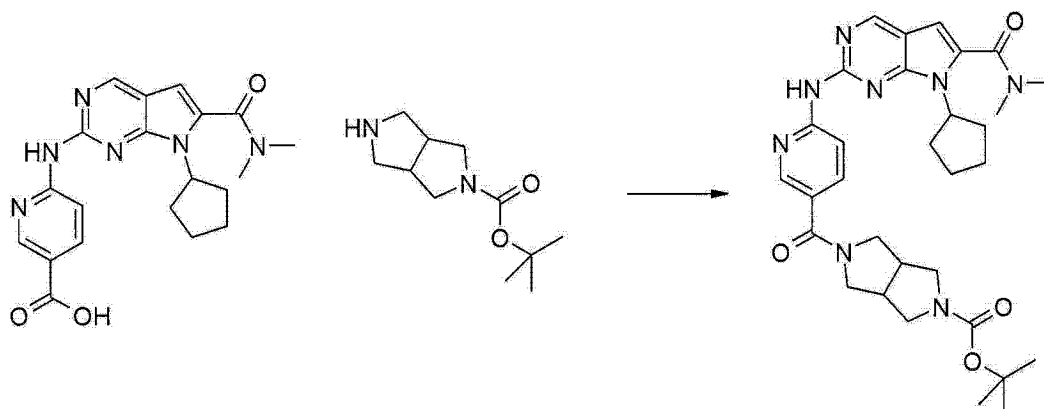
[0695]



[0696] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

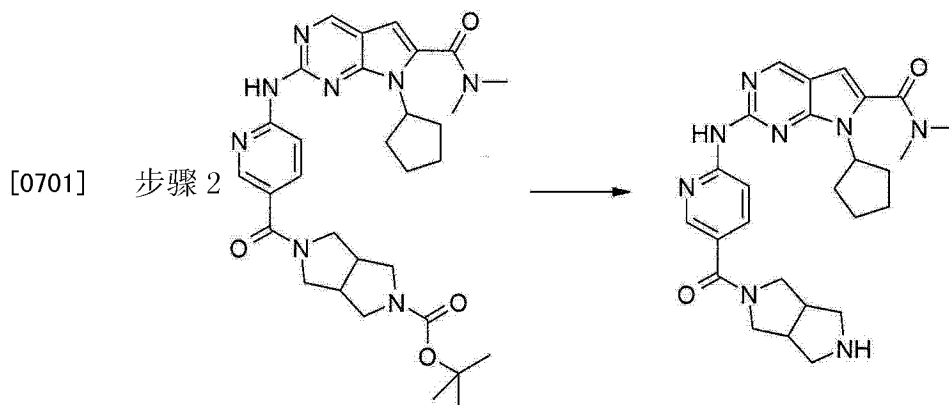
[0697] 步骤 1

[0698]



[0699] 5-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备

[0700] 按照酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯化合, 产生 63% 产率的 5-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (45mg)。HR-MS(m/z MH⁺) 589.33RT 4.31min



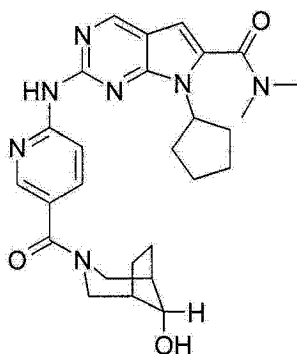
[0702] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0703] 按照脱保护方法 1, 使 5-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯

(45mg, 0.076mmol) 转化为 48% 产率的 7-环戊基-2-(5-((1R,5S,8r)-8-羟基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (18mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (br. s., 1H) 8.86 (s, 1H) 8.51-8.66 (m, 2H) 7.90 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H) 6.55-6.43 (m, 1H) 4.81 (五重峰, $J = 8.84$ Hz, 1H) 3.88 (br. s., 2H) 3.57 (br. s., 2H) 3.24-3.05 (m, 8H) 2.95-2.68 (m, 4H) 2.68-2.51 (m, 2H) 2.44 (br. s., 1H) 2.18-1.96 (m, 4H) 1.82-1.65 (m, 2H). HR-MS (m/z MH⁺) 489.27RT 3.30min

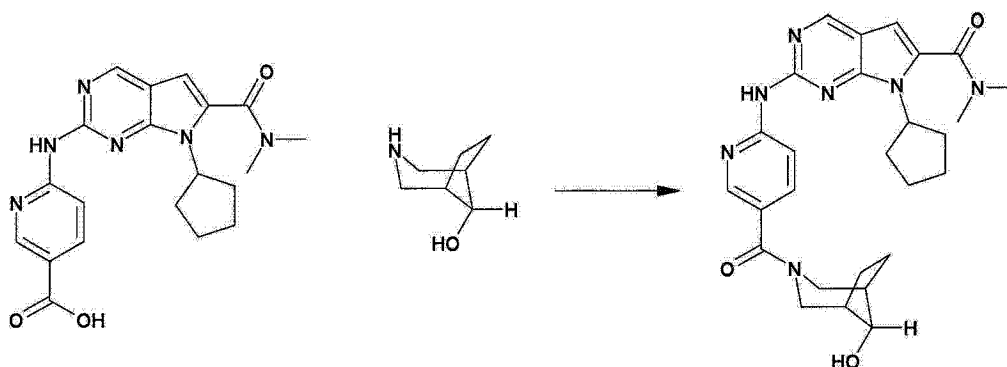
[0704] 实施例 33

[0705]



[0706] 7-环戊基-2-(5-((1R,5S,8r)-8-羟基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0707]

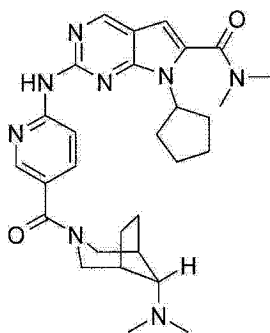


[0708] 7-环戊基-2-(5-((1R,5S,8r)-8-羟基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0709] 按照通用酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-醇 (其制备可参见 WO 2007040282) 化合, 产生 71% 产率的 7-环戊基-2-(5-((1R,5S,8r)-8-羟基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (50mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.03 (s, 1H) 8.84 (s, 1H) 8.56 (d, $J = 9.60$ Hz, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.80 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H) 6.48 (s, 1H) 4.80 (五重峰, $J = 8.84$ Hz, 1H) 4.38 (br. s., 1H) 4.08 (t, $J = 4.80$ Hz, 1H) 3.87 (br. s., 1H) 3.55-3.38 (m, 2H) 3.16 (s, 6H) 2.68 (br. s., 1H) 2.65-2.52 (m, $J = 11.81, 8.75, 8.75, 8.59$ Hz, 2H) 2.21-1.91 (m, 6H) 1.81-1.65 (m, 5H) 1.49 (br. s., 1H). HR-MS (m/z MH⁺) 504.27RT 3.55min

[0710] 实施例 34

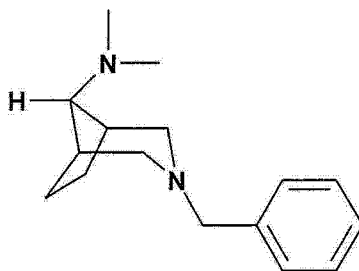
[0711]



[0712] 7-环戊基-2-(5-(8-(二甲基氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0713] 步骤 1

[0714]

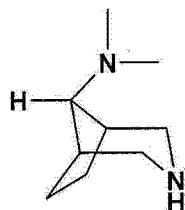


[0715] 3-苄基-N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-胺的制备

[0716] 向 3-苄基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-酮 (107mg, 0.50mmol) 在 DCM(2ml) 中的溶液中加入二甲胺 (2ml, 1M, 在 THF 中), 于室温将所得反应混合物搅拌 1 小时。加入 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (316mg, 1.49mmol), 于室温将反应混合物搅拌过夜。当 TLC 表明完全时, 将反应混合物用 DCM 稀释, 用水和盐水洗涤。将合并的水层用 DCM 反提。将合并的有机层通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 通过柱色谱法纯化, 产生 67% 产率的 3-苄基-N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-胺 (80mg)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.47-7.23 (m, 5H) 3.86 (s, 2H) 2.88 (d, $J = 11.62\text{Hz}$, 2H) 2.72 (dd, $J = 12.38, 3.28\text{Hz}$, 2H) 2.52 (s, 7H) 2.35 (br. s., 2H) 1.90-1.73 (m, 4H)

[0717] 步骤 2

[0718]

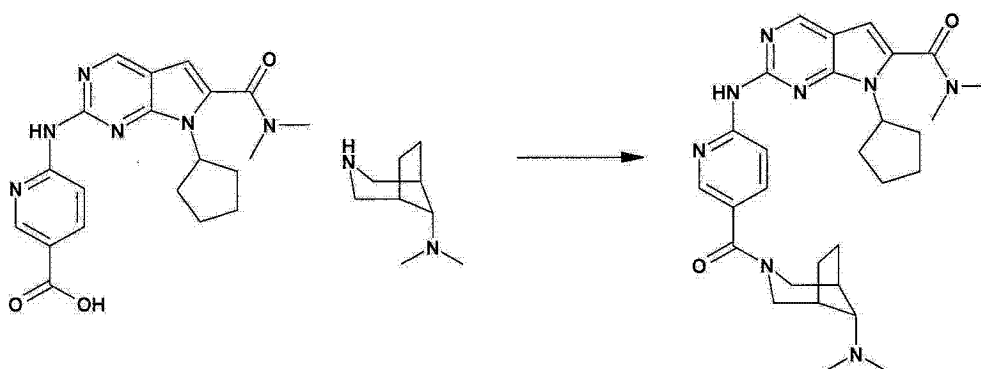


[0719] N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-胺的制备

[0720] 将 3-苄基-N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-胺 (80mg, 0.45mmol) 溶于 MeOH (10ml) 中, 将气氛用 N_2 (3 $\times$) 替换。加入 10% Pd/C (催化剂), 将气氛用 H_2 (3 $\times$) 替换。于室温在气囊压力下将所得反应混合物搅拌过夜。当 TLC 表明不再有 UV 活性斑点时, 将 Pd/C 滤除 (用 MeOH 始终保持润湿), 将滤液浓缩, 产生 87% 产率的 N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-胺 (44mg)。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.45 (d, $J = 12.13\text{Hz}$, 2H) 2.88 (dd, $J = 12.38, 2.78\text{Hz}$, 2H) 2.35 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 2H) 2.31-2.23 (m, 6H) 2.11 (t, $J =$

4. 80Hz, 1H) 2. 06-1. 92 (m, 2H) 1. 89-1. 79 (m, 2H)

[0721]

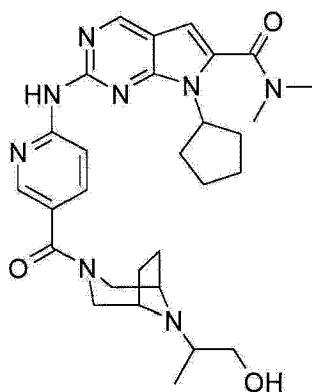


[0722] 7-环戊基-2-(5-(8-(二甲基氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0723] 按照酰胺形成方法3,使6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与N,N-二甲基-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-胺化合,产生14%产率的7-环戊基-2-(5-(8-(二甲基氨基)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(12mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82(s, 1H)8.76(s, 1H)8.55(d, J = 9.60Hz, 1H)8.44(d, J = 2.02Hz, 1H)7.78(dd, J = 8.59, 2.02Hz, 1H)6.48(s, 1H)4.87-4.73(m, 1H)4.31(br. s., 1H)3.75(b r. s., 1H)3.35(m, 2H)3.16(s, 6H)2.68-2.51(m, 2H)2.30(s, 7H)2.16-1.97(m, 6H)1.86-1.66(m, 6H)。HR-MS(m/z MH⁺)531.32RT 2.67min

[0724] 实施例35

[0725]



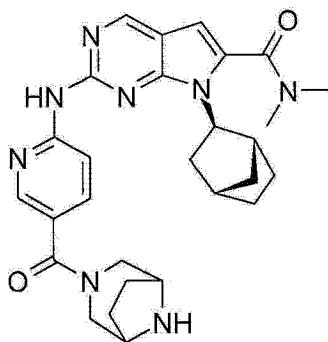
[0726] 7-环戊基-2-(5-(8-(1-羟基丙烷-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0727] 向2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(105mg, 0.22mmol)在二氯甲烷(2ml)中的溶液中加入1-羟基丙-2-酮(2ml),于室温将所得反应混合物搅拌1小时。加入三乙氧基硼氢化钠,于室温将反应混合物搅拌过夜。当TLC/LCMS表明完全时,将反应混合物用二氯甲烷稀释,用饱和NaHCO₃(2×)和盐水洗涤。将合并的水层用二氯甲烷反提,将合并的有机层通过硫酸钠干燥,过滤,浓缩,通过柱色谱法(0-20%甲醇/二氯甲烷)纯化,产生7-环戊基-2-(5-(8-(1-羟基丙烷-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)

吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (39mg, 33%产率)。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.07(s, 1H) 8.85(s, 1H) 8.57(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.45(s, 1H) 7.78(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H) 6.48(s, 1H) 4.81(dq, J = 9.09, 8.93Hz, 1H) 4.48(br. s., 1H) 3.75-3.30(m, 6H) 3.23-3.00(m, 7H) 2.69-2.50(m, 3H) 2.16-1.97(m, 5H) 1.97-1.66(m, 6H) 1.10(d, J = 6.06Hz, 3H); HR-MS(m/z MH⁺) 547.32 RT 2.54min.

[0728] 实施例 36

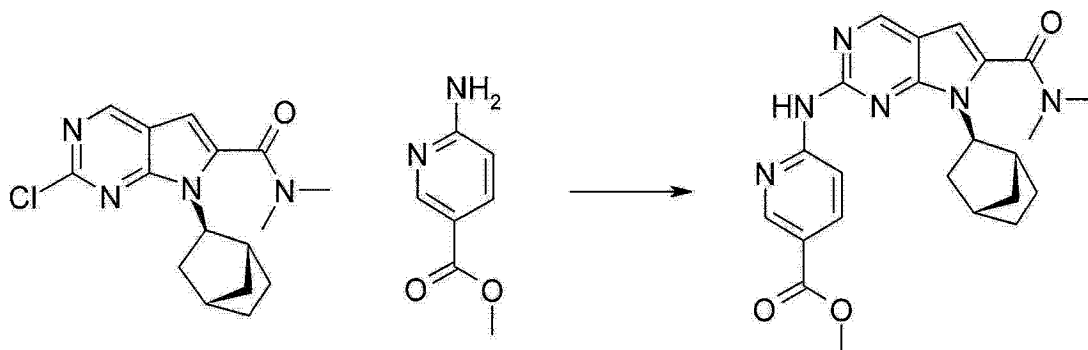
[0729]



[0730] 7-(1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0731] 步骤 1

[0732]

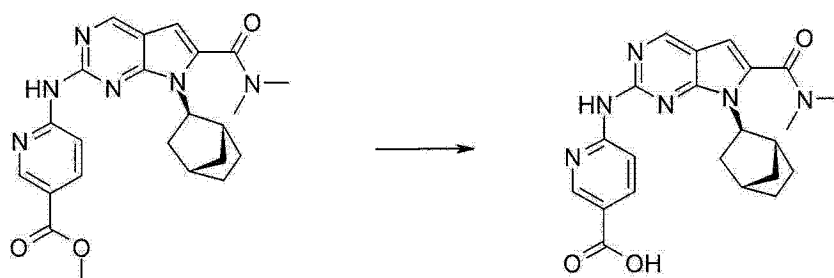


[0733] 6-(7-外-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯的制备

[0734] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 7-外-二环[2.2.1]庚-2-基-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (267mg, 0.84mmol) 与 6-氨基烟酸甲酯 (140mg, 0.92mmol) 化合, 纯化后, 产生 6-(7-外-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯 (364mg), 其未经进一步鉴定按原样使用。MS m/z 435.5 (MH⁺)

[0735] 步骤 2

[0736]

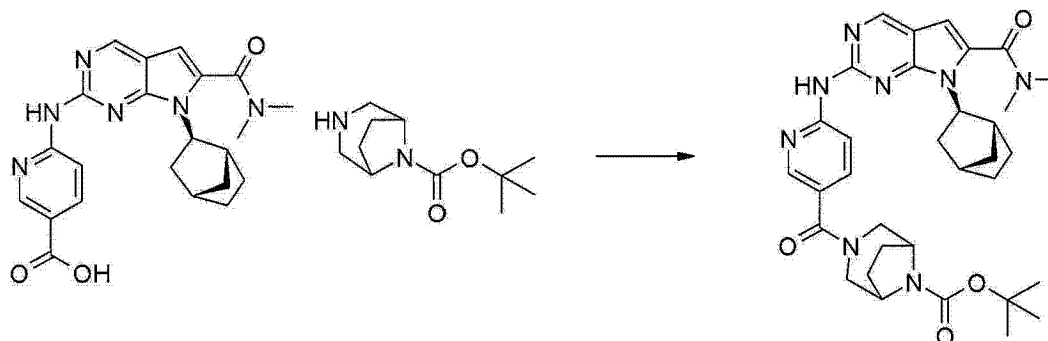


[0737] 6-(7-外-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸的制备

[0738] 向在四氢呋喃(25mL)中的6-(7-外-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯(364mg, 0.84mmol)中加入5ml氢氧化锂水溶液(176mg, 4.19mmol)。于60℃将该混合物加热18小时,然后冷却,然后用6N盐酸酸化至pH 4。然后将产生的混合物用水稀释,用在氯仿中的20% 2-丙醇溶液萃取(3×)。将有机层用盐水洗涤,然后通过无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,产生褐色粉末状的6-(7-外-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸,其直接使用。¹H NMR(400MHz, **DMSO-d₆**) δ 12.94(br. s, 1H), 10.26(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.37(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.22(dd, J = 9.1, 2.5Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 4.37(m, 1H), 3.05(s, 6H), 2.85(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.36(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.57(m, 2H), 1.23(m, 4H). MS m/z 421.5(MH⁺),

[0739] 步骤3

[0740]

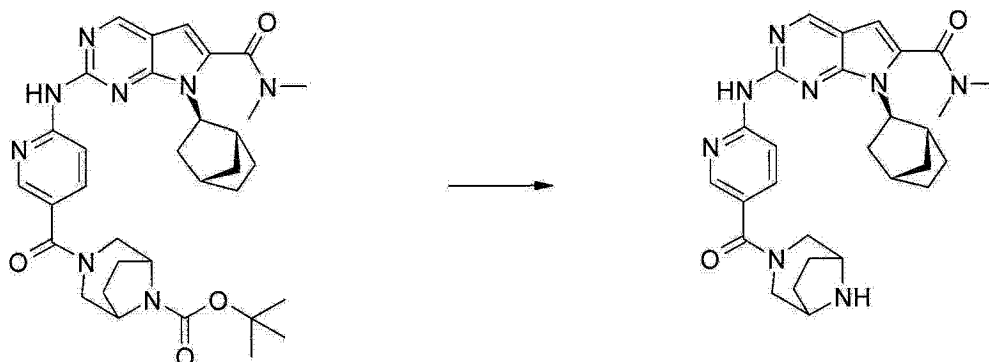


[0741] 3-[6-((1R,2R,4S)-7-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0742] 按照通用酰胺形成方法1,使6-(7-外-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(100mg, 0.24mmol)与3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(61mg, 0.29mmol)化合,产生3-[6-((1R,2R,4S)-7-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,其未经纯化或进一步鉴定直接使用。

[0743] 步骤4

[0744]

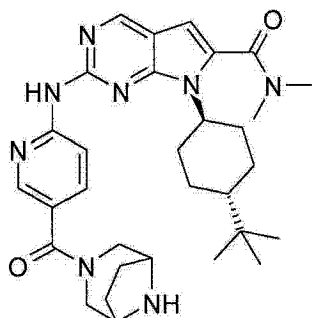


[0745] 按照脱保护方法 2, 使 3-[6-((1R,2R,4S)-7-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为 33% 产率的 7-(1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (40mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-**d6**) δ 9.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.21 (br. s, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.23 (m, 3H)。

[0746] MS m/z 515.7 (MH⁺),

[0747] 实施例 37

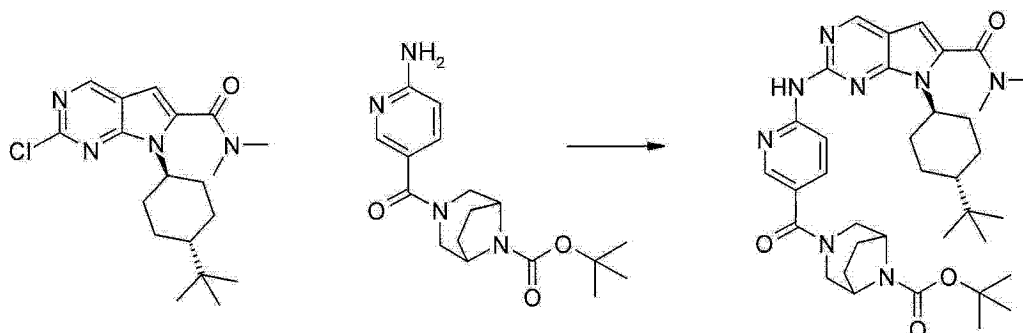
[0748]



[0749] 7-(4-叔丁基-环己基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0750] 步骤 1

[0751]

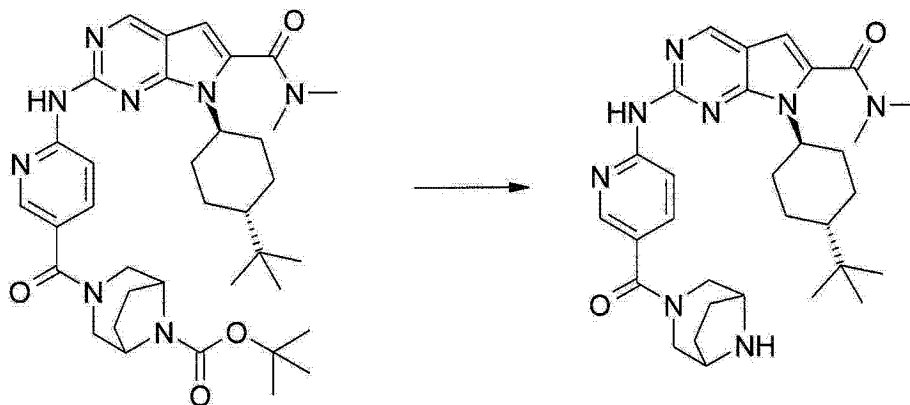


[0752] 3-{6-[7-(4-叔丁基-环己基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0753] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使反式-7-(4-叔丁基-环己基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (157mg, 0.43mmol) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯化合, 进行后处理, 产生 3-{6-[7-(4-叔丁基-环己基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯, 其按原样使用。

[0754] 步骤 2

[0755]



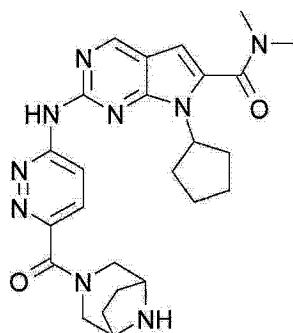
[0756] 反式-7-(4-叔丁基-环己基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0757] 按照脱保护方法 2, 使 3-{6-[7-(4-叔丁基-环己基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为 37% 产率的反式-7-(4-叔丁基-环己基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (90mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.47-8.43 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.5Hz 1H), 6.65 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 2.61 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 8H), 1.15 (m, 3H), 0.91 (s, 9H)。

[0758] MS m/z 559.7 (MH⁺)

[0759] 实施例 38

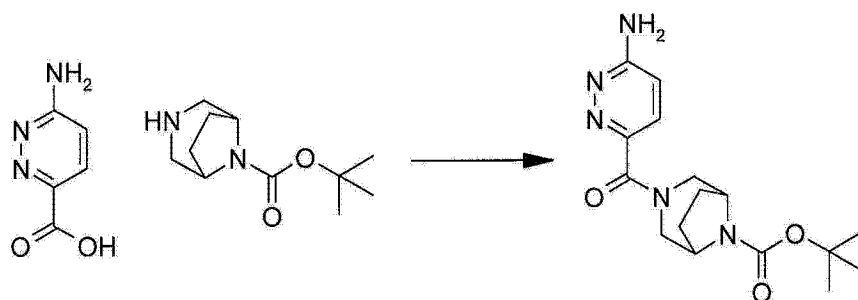
[0760]



[0761] 7-环戊基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0762] 步骤 1

[0763]

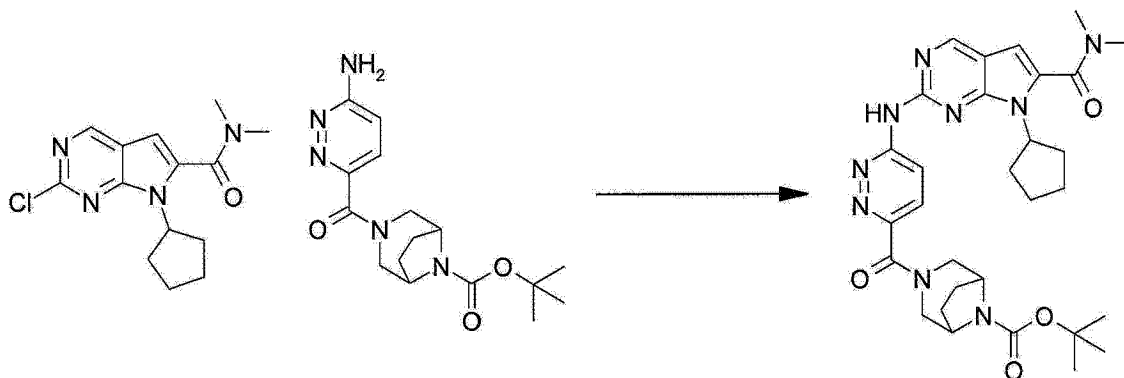


[0764] 3-(6-氨基-吡嗪-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0765] 按照通用酰胺形成方法1,使6-氨基-吡嗪-3-甲酸(212mg,1.0mmol)与3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(139mg,1.0mmol)化合,产生51%产率的3-(6-氨基-吡嗪-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(169mg,0.51mmol),为白色固体。MS m/z 334.4(M+H)⁺.

[0766] 步骤2

[0767]

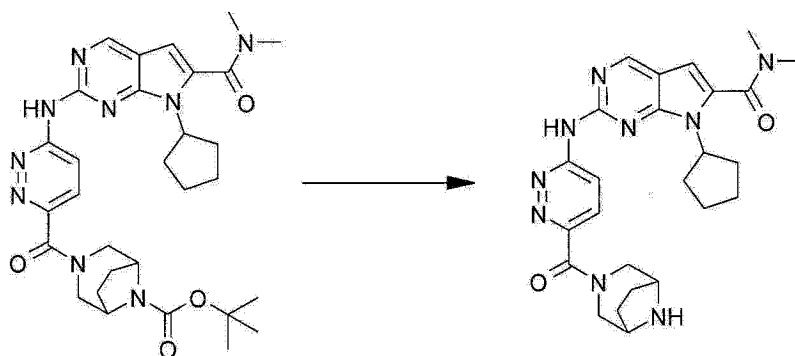


[0768] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡嗪-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0769] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(98mg,0.336mmol)与3-(6-氨基-吡嗪-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(112mg,0.336mmol)化合,产生58%产率的3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡嗪-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(115mg,0.195mmol)。MS m/z 590.6(M+H)⁺.

[0770] 步骤3

[0771]

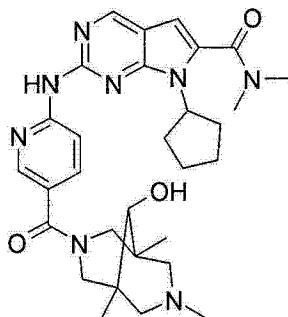


[0772] 7-环戊基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0773] 按照脱保护方法2,使3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(110mg,0.187mmol)转化为60%产率的7-环戊基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(55mg,0.112mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ , 10.71(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.60(d, J = 8Hz, 1H), 7.82(d, J = 8Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 4.81-4.72(m, 1H), 4.22(d, J = 12Hz, 1H), 3.53(d, J = 12Hz, 1H), 3.48(br s, 1H), 3.29(br s, 1H), 3.27(d, J = 12Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.93(d, J = 12Hz, 1H), 2.42-2.33(m, 2H), 2.01-1.96(m, 4H), 1.72-1.58(m, 6H). HRMS, C₂₅H₃₁N₉O₂, 计算值: $\text{H}^+(\text{M}+\text{H})^+$ 490.2679, 实测值: 490.2676 (M+H)⁺.

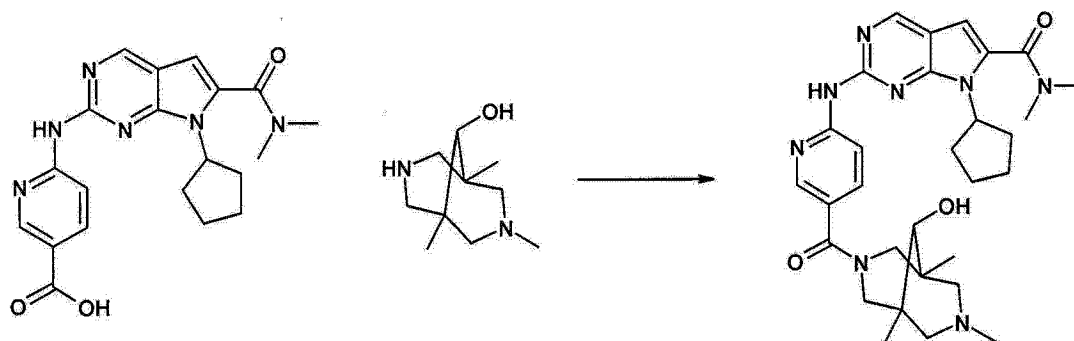
[0774] 实施例 39

[0775]



[0776] 7-环戊基-2-(5-(9-羟基-1,5,7-三甲基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0777]



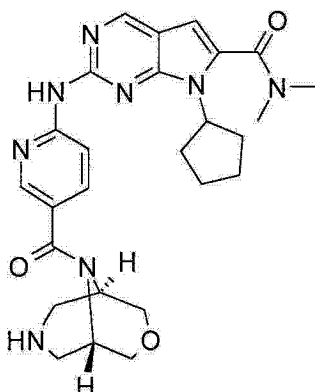
[0778] 7-环戊基-2-(5-(9-羟基-1,5,7-三甲基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0779] 按照酰胺形成方法1,使具有5equiv LiCl的6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与1,3,5-三甲基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-醇化合,产生68%产率的7-环戊基-2-(5-(9-羟基-1,5,7-三甲基-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(266mg).¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77(s, 1H), 8.56(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.17(br s, 1H), 7.72(d, J = 8.6Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.81(m, 2H), 3.74(br m, 1H), 3.26(s, 1H), 3.18(s, 6H), 3.07(br m, 1H), 2.70-2.56(m, 4H), 2.29(br m, 3H), 2.19(s,

3H), 2.15-2.03 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.00 (br s, 3H), 0.83 (br s, 3H)。HRMS m/z 561.3301 (M+H)⁺。

[0780] 实施例 40

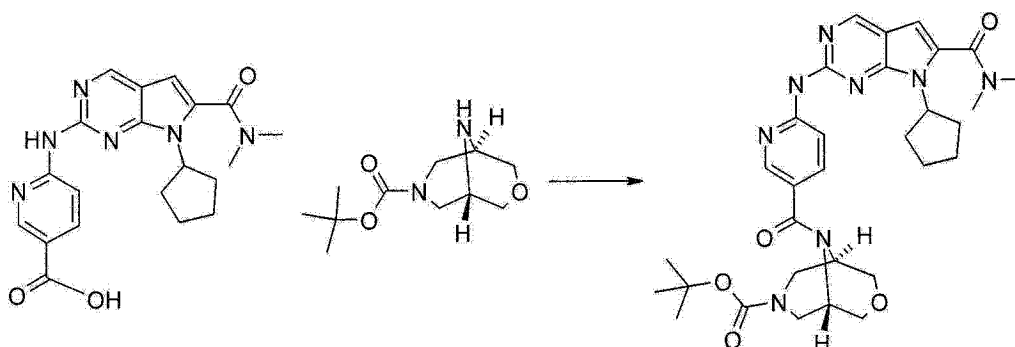
[0781]



[0782] 2-(5-((1R,5S)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0783] 步骤 1

[0784]

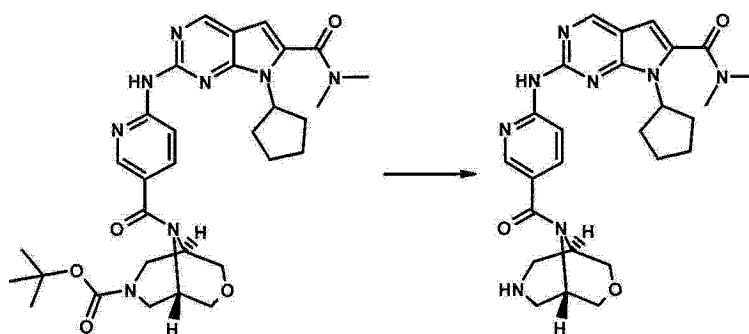


[0785] 2-(5-((1R,5S)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0786] 按照通用酰胺形成方法 2, 使具有 5equiv LiCl 的 6-(7-环戊基)-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸与 (1R,5S)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯化合, 产生 85% 产率的 (1R,5S)-9-(6-(7-环戊基)-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (115mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J = 9.09Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.02Hz, 2H), 7.85 (dd, J₁ = 8.59Hz, J₂ = 2.02Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.59-3.75 (m, 6H), 3.17 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.57 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.49 (m, 9H) LCMS m/z 604.9 (M+H)⁺。

[0787] 步骤 2

[0788]

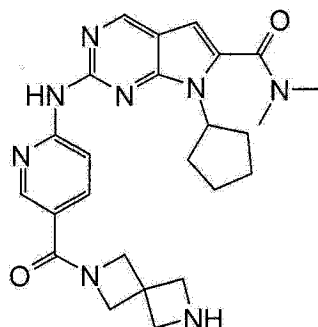


[0789] 2-(5-((1R,5S)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0790] 按照脱保护方法2,使(1R,5S)-9-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-甲酸叔丁酯转化为2-(5-((1R,5S)-3-氧杂-7,9-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(80mg),产率为83%。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82(s, 1H), 8.63(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.47(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.87(dd, J₁ = 8.78Hz, J₂ = 2.26Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.83(m, 1H), 4.47(s, 1H), 4.09(m, 4H), 3.77(s, 1H), 3.45-3.21(m, 4H), 3.19(s, 6H), 2.59(m, 2H), 2.11(m, 5H), 1.77(m, 2H). HRMS m/z 505.2665(M+H)⁺.

[0791] 实施例41

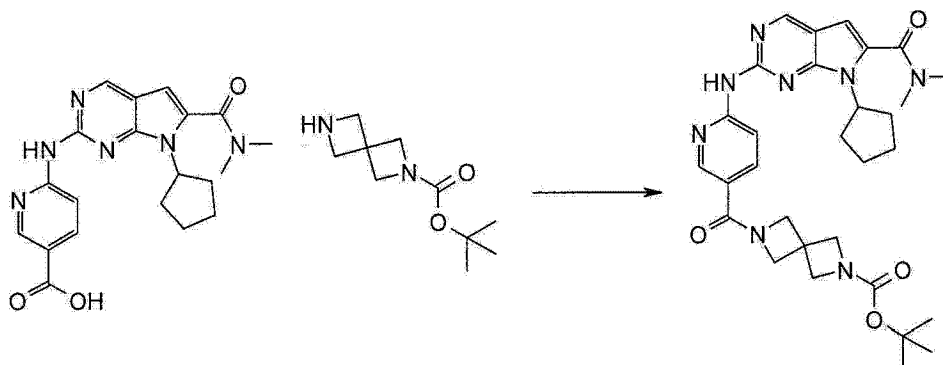
[0792]



[0793] 2-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0794] 步骤1

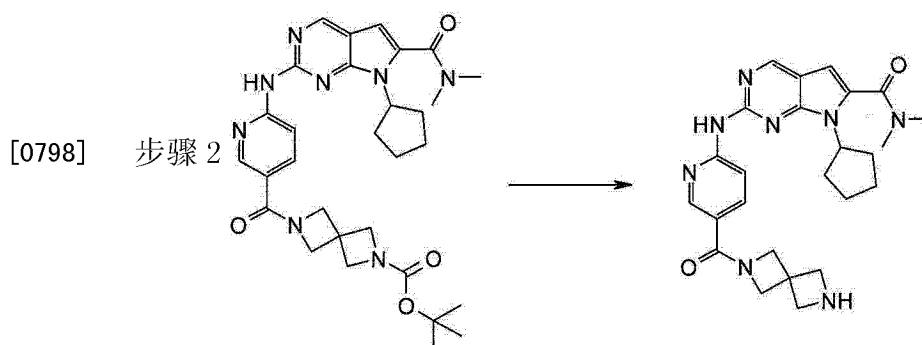
[0795]



[0796] 6-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)

烟酰)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0797] 按照酰胺形成方法 1,使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(199mg,0.5mmol,1.0eq)与 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(100mg,0.5mmol,1.0eq)化合,产生 74%产率的 6-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酰)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(214mg,0.37mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.79(s,1H)8.53-8.66(m,2H)8.08(dd, J = 8.84,2.27Hz,1H)6.53(s,1H)4.74-4.92(m,1H)4.20-4.61(m,4H)4.07-4.16(m,4H)3.18(br s,6H)2.47-2.65(m,2H)2.03-2.20(m,4H)1.68-1.85(m,3H)1.46(s,9H). MS(m/z , MH⁺):575.6

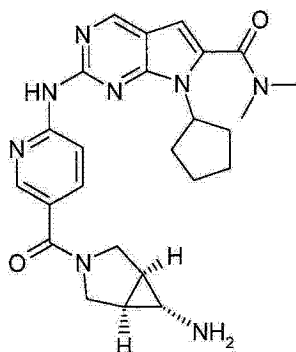


[0799] 2-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[0800] 按照脱保护方法 2,使 6-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酰)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(120mg,0.21mmol,1.0eq)转化为 36%产率的 2-(5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(35mg,0.076mmol)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.89(br. s.,1H)8.84(s,1H)8.66(s,1H)8.58(d, J = 8.59Hz,1H)8.05(dd, J = 9.09,2.53Hz,1H)6.50(s,1H)4.74-4.92(m, J = 9.09,8.84,8.72,8.72Hz,1H)4.51(br. s.,2H)4.33(br s,2H)3.83(d, J = 8.08Hz,4H)3.18(s,6H)2.51-2.69(m,2H)2.01-2.19(m,4H)1.63-1.91(m,3H). HR-MS(m/z , MH⁺):475.2584.

[0801] 实施例 42

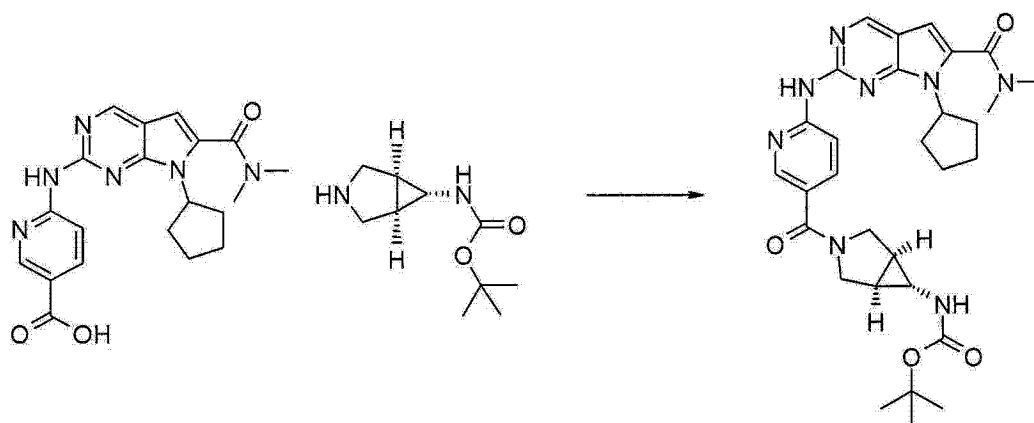
[0802]



[0803] 2-[5-((1S,5R,6S)-6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0804] 步骤 1:

[0805]

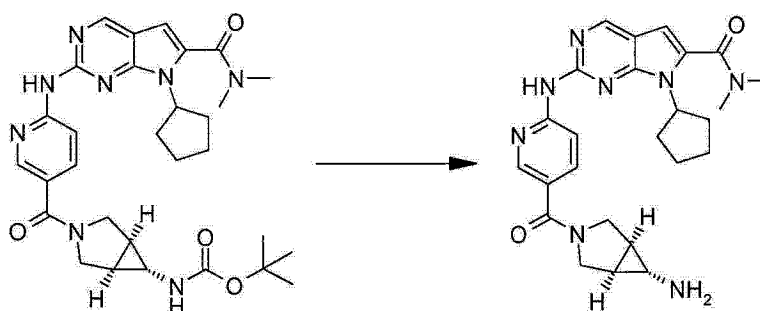


[0806] {(1S,5R,6S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-6-基}-氨甲酸叔丁酯的制备

[0807] 按照通用酰胺形成方法 1,使 6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸 (100mg,0.254mmol,1.0eq) 与 (1S,5R,6S)-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-6-基)-氨甲酸叔丁酯 (55.3mg,0.279mmol,1.1eq) 化合,产生油状的 {(1S,5R,6S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-6-基}-氨甲酸叔丁酯 (165mg),其未经纯化直接使用。MS m/z 575.4(M+H)⁺

[0808] 步骤 2:

[0809]

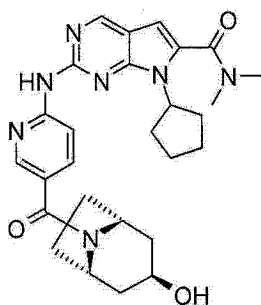


[0810] 2-[5-((1S,5R,6S)-6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0811] 按照脱保护方法 2,使 {(1S,5R,6S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-6-基}-氨甲酸叔丁酯转化为 56% 产率的 2-[5-((1S,5R,6S)-6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (76mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47 (br. s., 2H) 1.66 (br. s., 3H) 2.00 (br. s., 6H) 2.34-2.48 (m, 2H) 2.69 (s, 1H) 3.06 (br. s., 7H) 3.36-3.53 (m, 2H) 3.75 (d, J = 5.56Hz, 1H) 3.88 (d, J = 12.13Hz, 1H) 4.76 (五重峰, J = 8.84Hz, 1H) 6.65 (s, 1H) 7.87 (dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H) 8.33 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.40 (d, J = 2.02Hz, 1H) 8.85 (s, 1H) 9.95 (s, 1H). MS m/z 475.5(M+H)⁺.

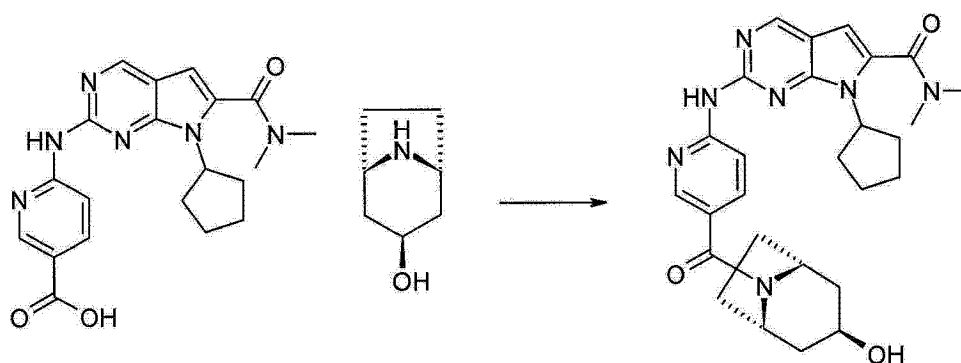
[0812] 实施例 43

[0813]



[0814] 7-环戊基-2-[5-((1S,3S,5R)-3-羟基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0815]

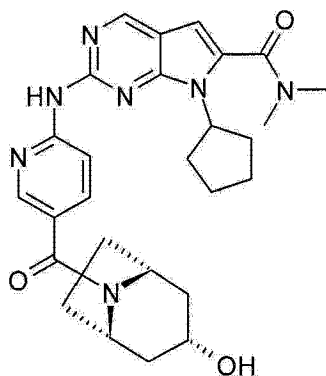


[0816] 7-环戊基-2-[5-((1S,3S,5R)-3-羟基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0817] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸 (120mg, 0.304mmol, 1.0eq) 与 (1S,3S,5R)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-醇 (46.4mg, 0.365mmol, 1.2eq) 化合, 产生 72% 产率的 7-环戊基-2-[5-((1S,3S,5R)-3-羟基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (110mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.58-1.71 (m, 2H) 1.79 (b r. s., 2H) 1.88-2.11 (m, 8H) 2.22 (d, J = 7.58Hz, 3H) 2.42-2.58 (m, 2H) 3.08 (s, 6H) 4.16 (br. s., 2H) 4.72 (五重峰, J = 8.84Hz, 2H) 6.40 (s, 1H) 7.81 (dd, J = 8.59, 2.02Hz, 1H) 8.12 (br. s., 1H) 8.38 (d, J = 2.02Hz, 1H) 8.47 (br. s., 1H) 8.68 (s, 1H). MS_{m/z} 504.6 (M+H)⁺.

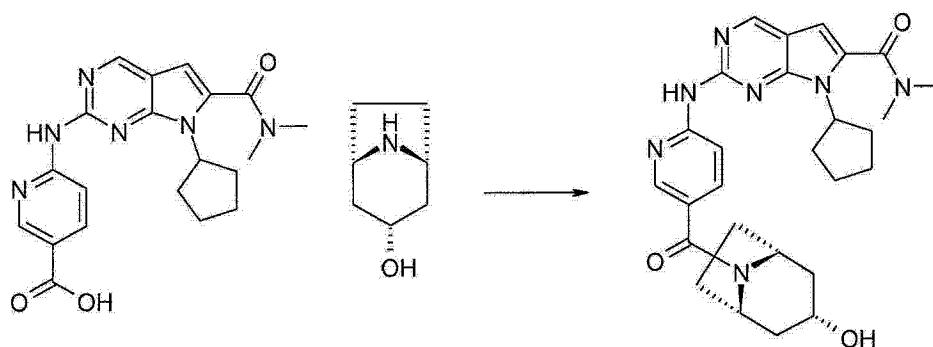
[0818] 实施例 44

[0819]



[0820] 7-环戊基-2-[5-((1S,3R,5R)-3-羟基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0821]

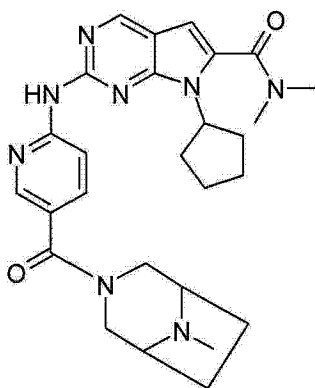


[0822] 7-环戊基-2-[5-((1S,3R,5R)-3-羟基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0823] 按照通用酰胺形成方法 1,使 6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸与 (1S,3R,5R)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-醇化合,产生 7-环戊基-2-[5-((1S,3R,5R)-3-羟基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

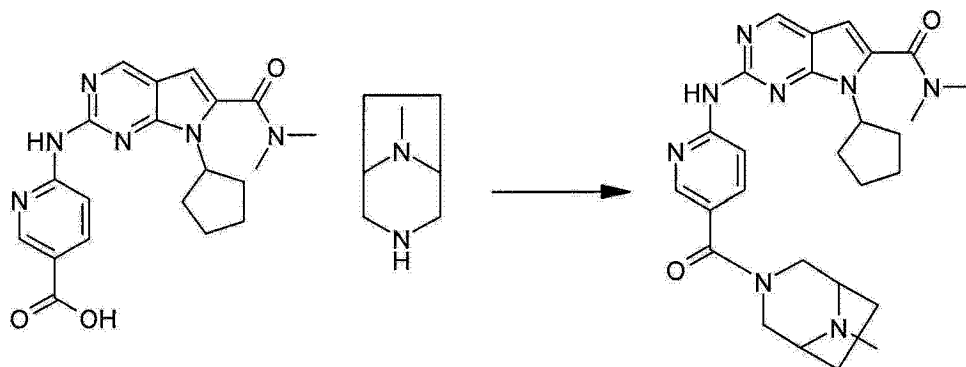
[0824] 实施例 45

[0825]



[0826] 7-环戊基-2-[5-(8-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0827]



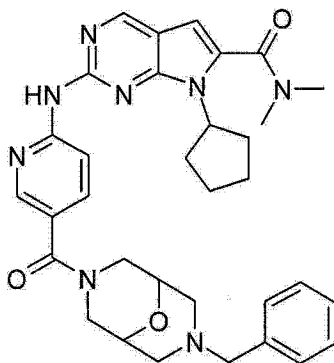
[0828] 7-环戊基-2-[5-(8-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0829] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸 (100mg, 0.254mmol, 1.0eq) 与 8-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷 (55.5mg, 0.279mmol, 1.1eq) 化合, 产生 60% 产率的固态 7-环戊基-2-[5-(8-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (77mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56-1.76 (m, 4H) 2.01 (br. s., 6H) 2.44 (br. s., 4H) 3.06 (br. s., 8H) 3.33 (br. s., 4H) 3.49 (br. s., 4H) 4.76 (五重峰, J = 8.84Hz, 1H) 6.66 (s, 1H) 7.82-7.88 (m, 1H) 8.33-8.41 (m, 2H) 8.85 (s, 1H) 10.05 (s, 1H)

[0830] MS m/z 503.6 (M+H)⁺.

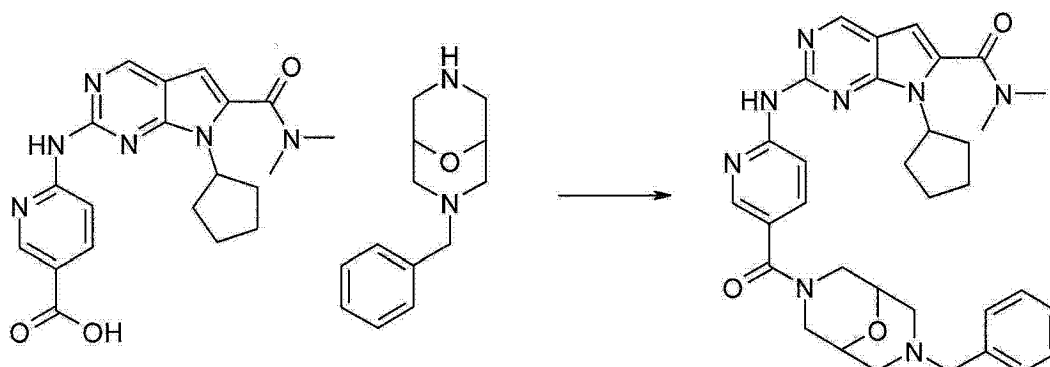
[0831] 实施例 46

[0832]



[0833] 2-[5-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0834]



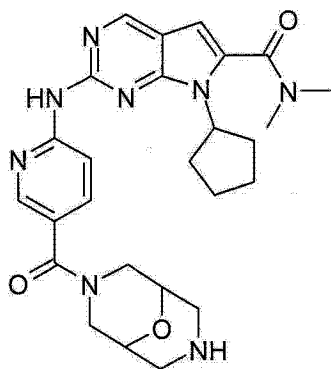
[0835] 2-[5-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0836] 按照通用酰胺形成方法1,使6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(200mg,0.507mmol,1.0eq)与3-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷(162mg,0.558mmol,1.1eq)(参考:PCT国际申请2006137769,2006年12月2日)化合,产生39%产率的固态2-[5-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(131mg)。

[0837] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.64-1.83(m, 3H) 2.04(d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H) 2.12(d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H) 2.58(br. s., 4H) 3.18(s, 6H) 3.45(br. s., 3H) 3.49-3.57(m, 1H) 3.67-3.80(m, 1H) 3.84(br. s., 2H) 4.02(br. s., 1H) 4.66-4.88(m, 2H) 6.51(s, 1H) 7.22-7.28(m, 1H) 7.31-7.37(m, 5H) 7.85(dd, $J = 8.84, 2.27\text{Hz}$, 1H) 8.27(br. s., 1H) 8.43(s, 1H) 8.51(br. s., 1H) 8.78(s, 1H). MS m/z 595.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0838] 实施例47

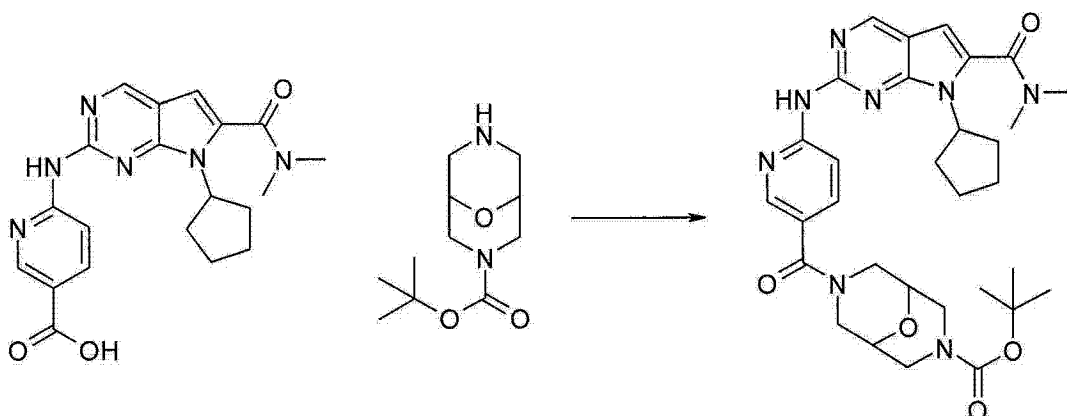
[0839]



[0840] 7-环戊基-2-[5-(9-氧杂-3,7-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[0841] 步骤1:

[0842]



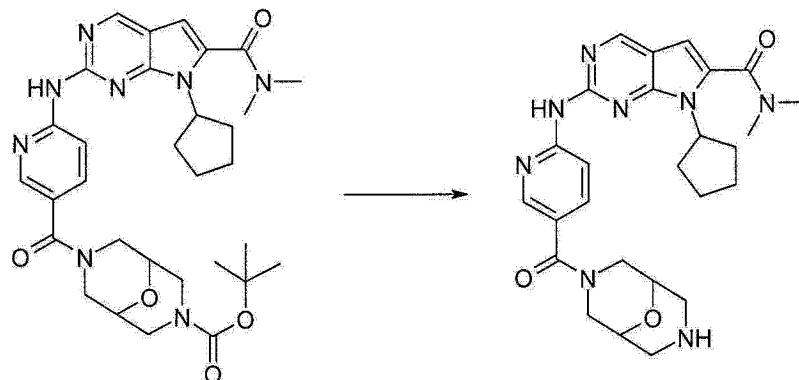
[0843] 7-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-9-氧杂-3,7-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-甲酸叔丁酯的制备

[0844] 按照通用酰胺形成方法1,使6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(266mg,0.438mmol,1.0eq)与9-氧杂-3,7-二氮杂-二

环 [3.3.1] 壬烷-3-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.438mmol, 1.0eq) 化合, 产生 34% 产率的 7-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-9-氧杂-3,7-二氮杂-二环 [3.3.1] 壬烷-3-甲酸叔丁酯 (90mg), 为浅粉红色粉末。MS m/z 605.2 (M+H)⁺。

[0845] 步骤 2:

[0846]



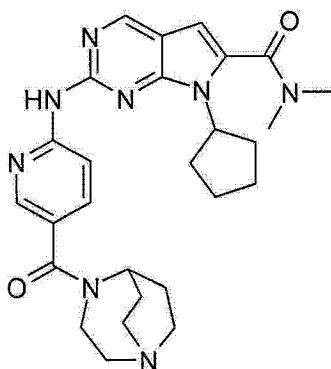
[0847] 7-环戊基-2-[5-(9-氧杂-3,7-二氮杂-二环 [3.3.1] 壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0848] 按照脱保护方法 2, 使 7-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-9-氧杂-3,7-二氮杂-二环 [3.3.1] 壬烷-3-甲酸叔丁酯转化为 18% 产率的 7-环戊基-2-[5-(9-氧杂-3,7-二氮杂-二环 [3.3.1] 壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (15mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.75(d, J = 6.06Hz, 3H) 2.06-2.18(m, 5H) 2.49-2.66(m, 2H) 3.03-3.14(m, 2H) 3.18(s, 6H) 3.42(dd, J = 12.63, 2.02Hz, 2H) 3.63(br. s., 1H) 3.81(br. s., 2H) 4.83(t, J = 8.84Hz, 1H) 6.50(s, 1H) 7.85(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H) 8.42(br. s., 1H) 8.45-8.51(m, 1H) 8.60(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.79(s, 1H)

[0849] MS m/z 505.1 (M+H)⁺。

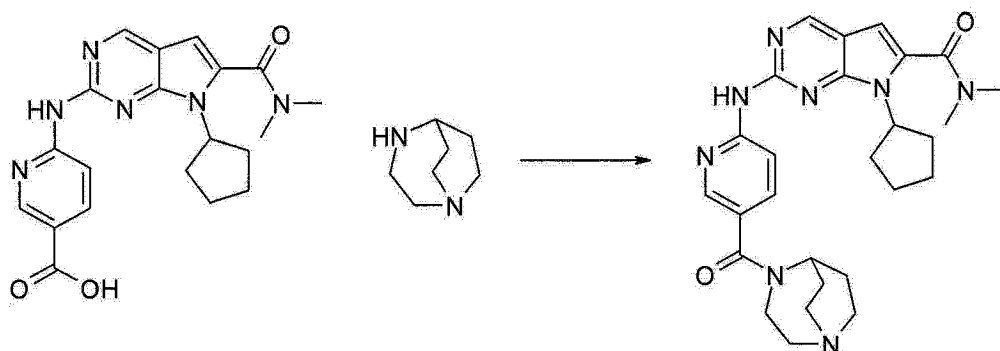
[0850] 实施例 48

[0851]



[0852] 7-环戊基-2-[5-(1,4-二氮杂-二环 [3.2.2] 壬烷-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0853]

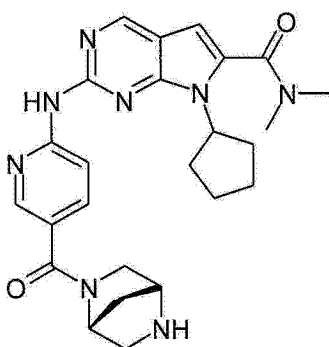


[0854] 7-环戊基-2-[5-(1,4-二氮杂-二环[3.2.2]壬烷-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0855] 按照通用酰胺形成方法1,使6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(120mg,0.198mmol,1.0eq)与1,4-二氮杂-二环[3.2.2]壬烷(43.3mg,0.218mmol,1.1eq)化合,产生23%产率的7-环戊基-2-[5-(1,4-二氮杂-二环[3.2.2]壬烷-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(25mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.64-1.81(m, 2H) 1.86(br. s., 2H) 2.00-2.22(m, 6H) 2.51-2.70(m, 2H) 3.03-3.16(m, 5H) 3.18(s, 7H) 3.79(br. s., 2H) 4.83(五重峰, J = 8.84Hz, 1H) 6.50(s, 1H) 7.81(dd, J = 8.84, 2.27Hz, 1H) 8.35-8.44(m, 2H) 8.58(d, J = 8.59Hz, 1H) 8.79(s, 1H). HRMS m/z, (M+H)⁺:503.2891

[0856] 实施例 49

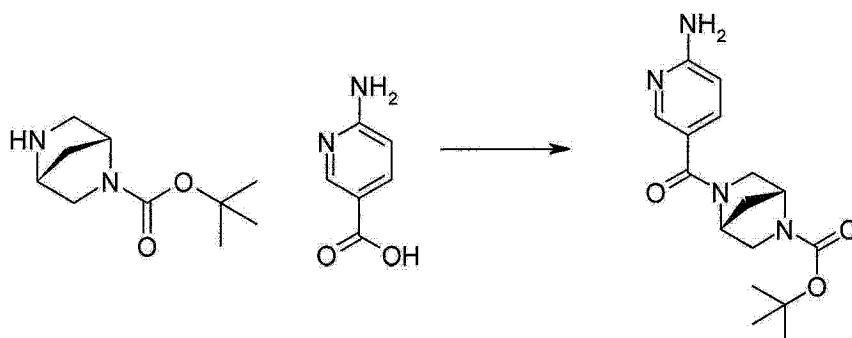
[0857]



[0858] 7-环戊基-2-[5-((R,R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[0859] 步骤 1:

[0860]



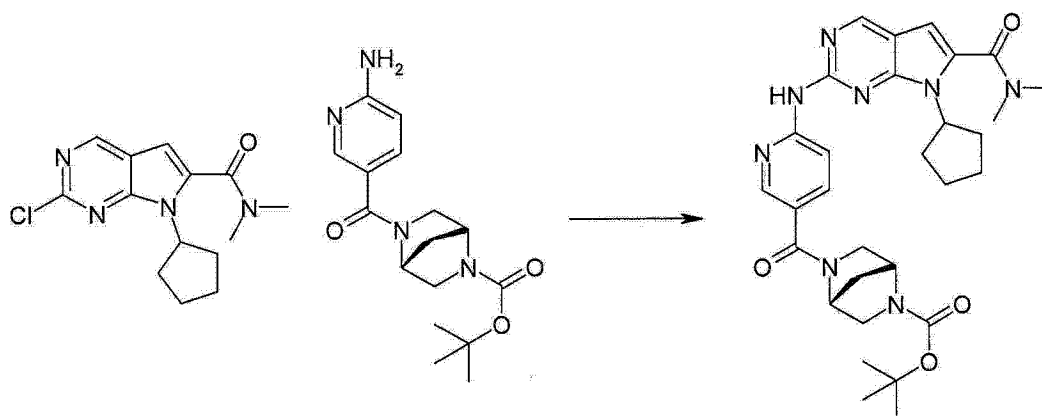
[0861] 5-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-(R,R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸

叔丁酯的制备

[0862] 使用酰胺形成方法 1, 使 (R, R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (1.0g, 4.26mmol, 1.0eq) 与 6-氨基-烟酸 (588mg, 4.26mmol, 1.0eq) 化合, 产生 5-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-(R, R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (420mg, 31% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35-1.40 (m, 3H) 1.40-1.51 (m, 9H) 1.89 (br. s., 2H) 3.31-3.50 (m, 2H) 3.55 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H) 3.67 (dd, $J = 13.14, 6.57$ Hz, 1H) 4.50 (br. s., 1H) 4.64 (br. s., 1H) 4.91 (br. s., 1H) 6.51 (d, $J = 6.57$ Hz, 1H) 7.64 (br. s., 1H) 8.24 (br. s., 1H); MS m/z 637.0 (M+H)⁺.

[0863] 步骤 2:

[0864]



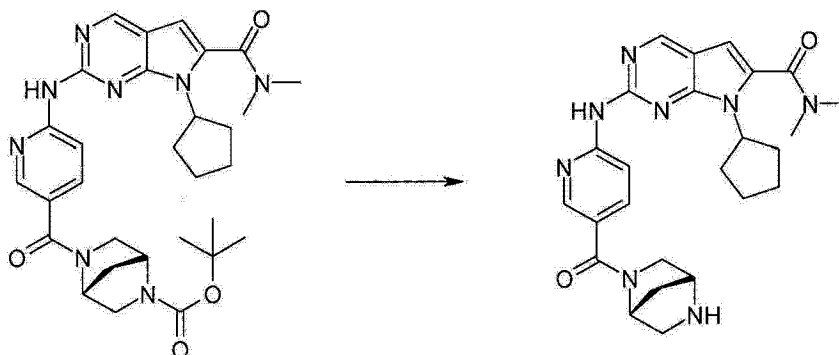
[0865] 5-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-(R, R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[0866] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (200mg, 0.683mmol, 1.0eq) 与 5-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-(R, R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (217mg, 0.683mmol, 1.0eq) 化合, 产生 25% 产率的 5-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-(R, R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (100mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.47 (br. s., 5H) 1.52 (br. s., 5H) 1.69-1.83 (m, 2H) 1.83-2.00 (m, 2H) 2.06-2.20 (m, 4H) 2.59 (br. s., 2H) 3.18 (s, 6H) 3.38-3.58 (m, 2H) 3.58-3.82 (m, 3H) 4.56 (br. s., 1H) 4.75-4.91 (m, 1H) 6.50 (s, 1H) 7.96 (br. s., 1H) 8.35 (br. s., 1H) 8.52 (br. s., 1H) 8.59 (br. s., 1H) 8.78 (s, 1H)

[0867] HRMS m/z , (M+H)⁺: 575.3109.

[0868] 步骤 3:

[0869]

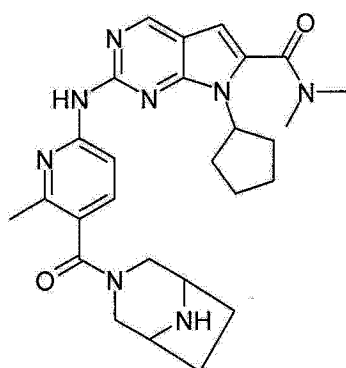


[0870] 7-环戊基-2-[5-((R,R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0871] 按照脱保护方法2,使5-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-(R,R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯转化为22%产率的7-环戊基-2-[5-((R,R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(20mg)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.65-1.85(m, 4H) 2.03(s, 2H) 2.06-2.19(m, 6H) 2.59(br. s., 2H) 3.18(s, 7H) 3.33(d, J = 9.60Hz, 1H) 3.52(br. s., 1H) 3.78(br. s., 2H) 4.72-4.94(m, 1H) 6.38-6.54(m, 1H) 7.96(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.56(s, 1H) 8.61(d, J = 8.59Hz, 1H) 8.84(br. s., 1H); HRMS m/z, (M+H)⁺: 475.2582.

[0872] 实施例50

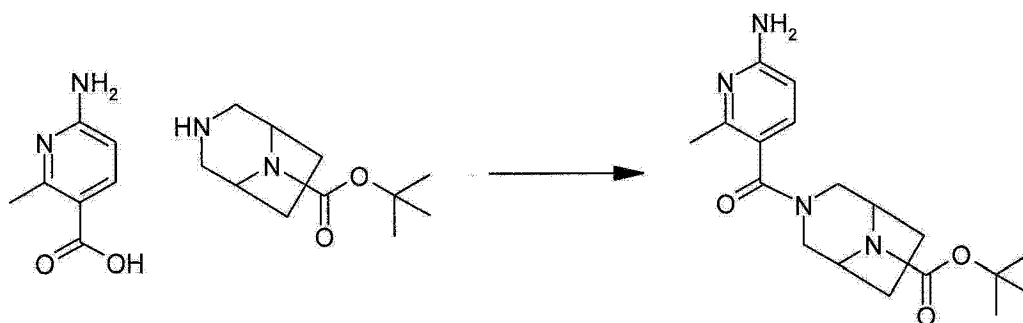
[0873]



[0874] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0875] 步骤1:

[0876]



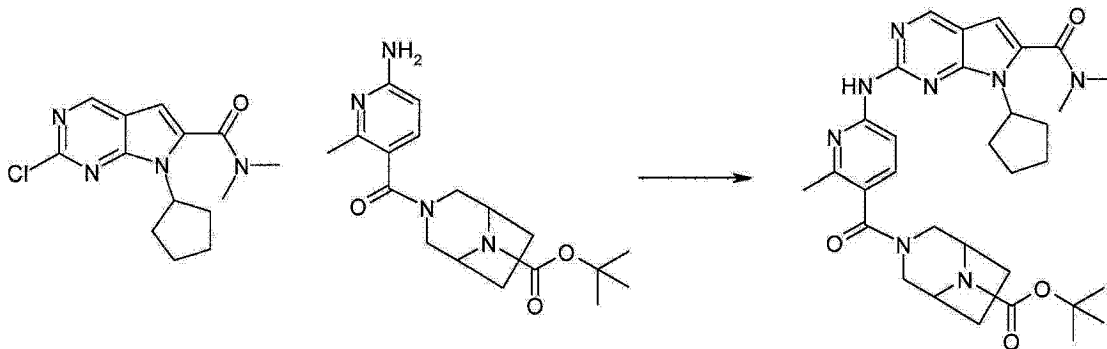
[0877] (3-(6-氨基-2-甲基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲

酸叔丁酯的制备

[0878] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (279mg, 1.31mmol, 1.0eq) 与 6-氨基-2-甲基烟酸 (200mg, 1.31mmol, 1.0eq) 化合, 产生 88% 产率的 3-(6-氨基-2-甲基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (400mg)。MS m/z 346.6 (M+H)⁺。

[0879] 步骤 2:

[0880]

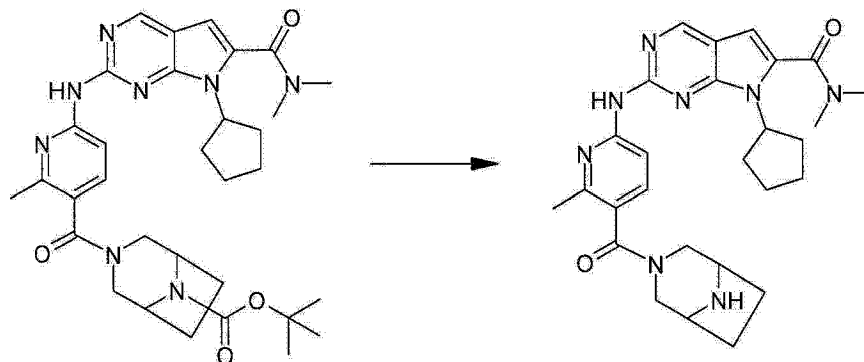


[0881] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0882] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (127mg, 0.433mmol, 1.0eq) 与 3-(6-氨基-2-甲基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (180mg, 0.520mmol, 1.2eq) 化合, 产生 27% 产率的 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (70mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.51 (s, 10H) 1.61 (t, J = 8.34Hz, 1H) 1.68-1.81 (m, 2H) 1.81-1.93 (m, 1H) 1.95-2.18 (m, 7H) 2.48 (br. s., 2H) 2.56 (d, J = 8.59Hz, 3H) 2.62 (br. s., 1H) 3.09 (d, J = 7.58Hz, 1H) 3.18 (s, 7H) 3.26-3.36 (m, 1H) 3.40 (br. s., 1H) 4.17 (br. s., 1H) 4.37 (br. s., 1H) 4.58 (d, J = 13.14Hz, 1H) 4.74-4.89 (m, J = 9.09, 8.84, 8.72, 8.72Hz, 1H) 6.48 (s, 1H) 7.50 (br. s., 1H) 8.11 (br. s., 1H) 8.38 (d, J = 8.08Hz, 1H) 8.76 (s, 1H)。HRMS m/z , (M+H)⁺: 603.3417。

[0883] 步骤 3:

[0884]

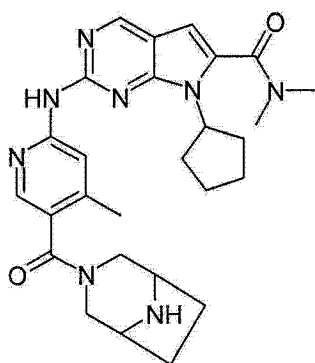


[0885] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0886] 按照脱保护方法 2, 使 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为 71% 产率的 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-6-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (36mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.61-1.79 (m, 3H) 1.79-1.97 (m, 3H) 1.97-2.18 (m, 5H) 2.50 (br. s., 3H) 2.52-2.70 (m, 3H) 3.09 (d, J = 12.63Hz, 1H) 3.18 (s, 7H) 3.34 (q, J = 11.79Hz, 2H) 3.46 (b r. s., 1H) 3.69 (br. s., 1H) 4.55 (d, J = 12.13Hz, 1H) 4.81 (五重峰, J = 8.84Hz, 1H) 6.48 (s, 1H) 7.49 (br. s., 1H) 8.03 (s, 1H) 8.35 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.76 (s, 1H). HRMS m/z, (M+H)⁺: 503.2904.

[0887] 实施例 51

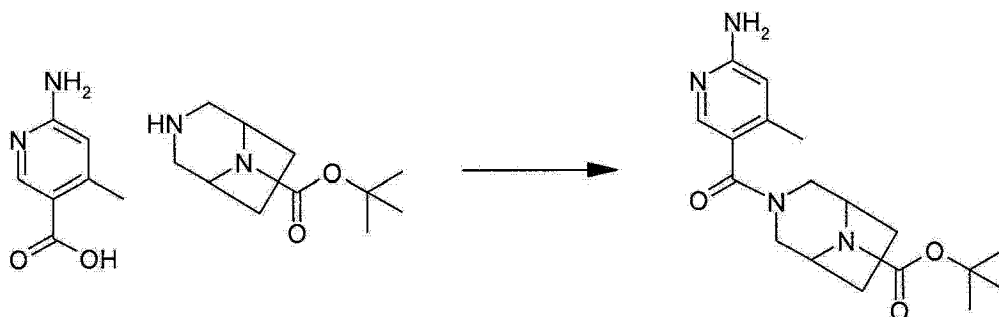
[0888]



[0889] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-4-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺.

[0890] 步骤 1:

[0891]

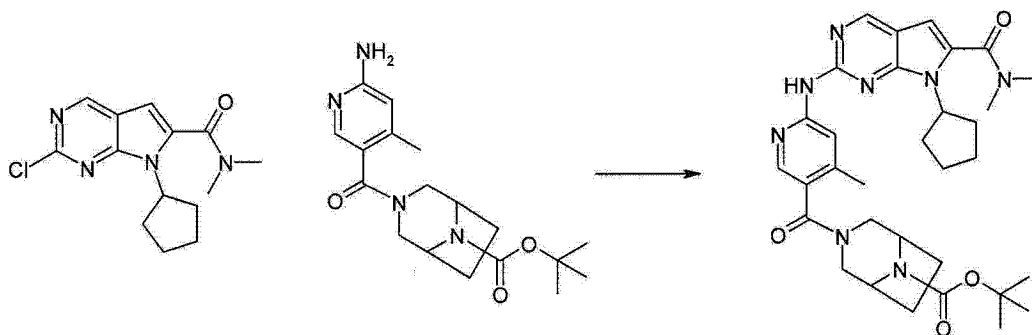


[0892] 3-(6-氨基-4-甲基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0893] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (279mg, 1.31mmol, 1.0eq) 与 6-氨基-4-甲基烟酸 (200mg, 1.31mmol, 1.0eq) 化合, 产生 55% 产率的 3-(6-氨基-4-甲基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (251mg)。MS m/z 347.0 (M+H)⁺.

[0894] 步骤 2:

[0895]



[0896] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-4-甲基-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

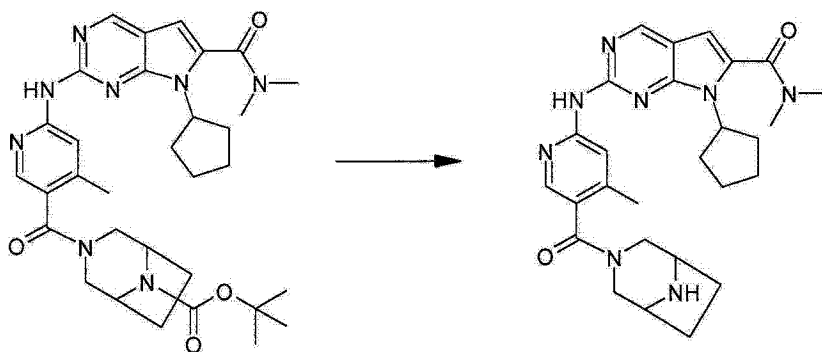
[0897] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(140mg,0.479mmol,1.0eq)与3-(6-氨基-4-甲基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(199mg,0.574mmol,1.2eq)化合,产生38%产率的3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-4-甲基-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(114mg)。

¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.51(s,10H) 1.59(d, J = 9.60Hz, 2H) 1.67-1.80(m, 2H) 1.80-1.90(m, 1H) 1.99(br. s., 2H) 2.07(s, 4H) 2.42-2.66(m, 5H) 3.01-3.14(m, 1H) 3.18(s, 6H) 3.26-3.36(m, 1H) 3.36-3.48(m, 1H) 4.17(br. s., 1H) 4.36(br. s., 1H) 4.58(d, J = 12.63Hz, 1H) 4.75-4.88(m, J = 9.09, 8.84, 8.72, 8.72Hz, 1H) 6.49(s, 1H) 7.50(br. s., 1H) 8.39(br. s., 1H) 8.75(s, 1H)

[0898] HRMS m/z, (M+H)⁺:603.3405.

[0899] 步骤3:

[0900]



[0901] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-4-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

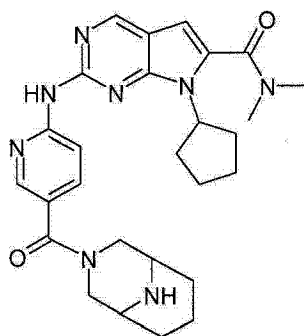
[0902] 按照脱保护方法2,使3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-4-甲基-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为57%产率的7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-4-甲基-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(50mg)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.61-1.80(m, 5H) 1.80-1.98(m, 4H) 1.99-2.18(m, 6H) 2.34-2.64(m, 7H) 3.08-3.23(m, 10H) 3.27-3.38(m, 2H) 3.38-3.47(m, 1H) 3.50(br. s., 1H) 4.57(d, J = 13.64Hz, 1H) 4.81(五重峰, J = 8.84Hz, 1H) 6.48(s, 1H) 7.48(br. s.,

1H) 7.99 (s, 1H) 8.36 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H) 8.75 (s, 1H)

[0903] HRMS m/z , $(M+H)^+$: 503.2894.

[0904] 实施例 52

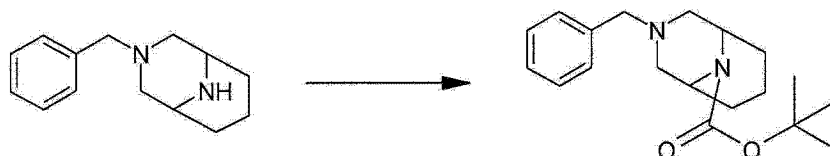
[0905]



[0906] 7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺.

[0907] 步骤 1:

[0908]

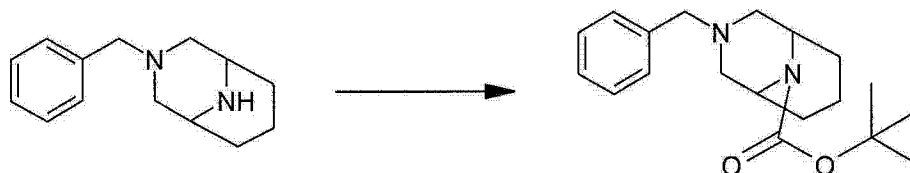


[0909] 3-苄基-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[0910] 向 3-苄基-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷 (755mg, 3.49mmol, 1.0eq) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入碳酸二叔丁酯 (990mg, 4.54mmol, 1.3eq) 和三乙胺 (0.730mL, 5.24mmol, 1.5eq), 于 23°C 将该混合物搅拌 16 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 用水洗涤。收集有机物, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 产生油状物。使用硅胶色谱法、用乙酸乙酯/庚烷混合物洗脱将粗品纯化, 产生 41% 产率的无色油状的预期产物 (477mg)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.48 (s, 9H) 1.51-1.64 (m, 1H) 1.64-1.75 (m, 2H) 1.75-1.93 (m, 2H) 2.21-2.39 (m, 2H) 2.79-2.92 (m, 3H) 3.40 (s, 2H) 4.06 (br. s., 1H) 4.18 (br. s., 1H) 7.21-7.30 (m, 1H) 7.34 (d, $J = 4.55\text{Hz}$, 4H).

[0911] 步骤 2:

[0912]



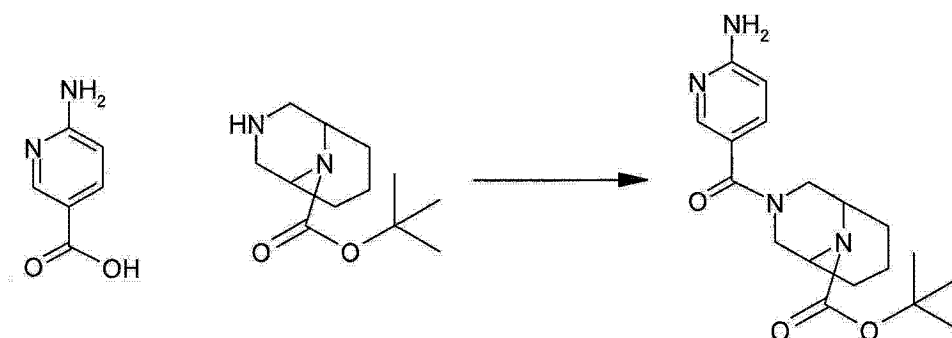
[0913] 3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[0914] 将 3-苄基-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (477mg, 1.51mmol, 1.0eq) 和氢氧化钡/碳 (466mg) 在乙醇 (10mL) 中的混合物在气囊压力下搅拌进行氢化, 直至不再有氢气吸收。然后将反应物通过硅藻土过滤, 在减压下浓缩。使用色谱法 (MeOH/乙酸乙酯) 将粗品纯化, 产生 47% 产率的 3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (170mg)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.49 (s, 11H) 1.57-1.70 (m, 1H) 1.70-1.79 (m,

2H) 1.79-2.01 (m, 2H) 2.43-2.58 (m, $J = 19.14, 12.69, 6.32, 6.32\text{Hz}$, 1H) 2.93-3.05 (m, 2H) 3.05-3.18 (m, 2H) 3.99 (br. s., 1H) 4.11 (b r. s., 1H)

[0915] 步骤 3:

[0916]



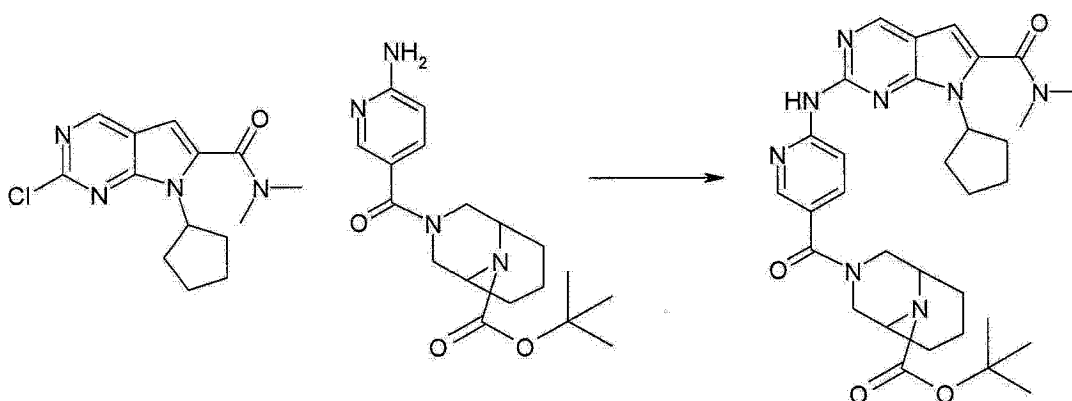
[0917] 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[0918] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (170mg, 0.751mmol, 1.1eq) 与 6-氨基-烟酸 (94mg, 0.683mmol, 1.0eq) 化合, 产生 72% 产率的 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (170mg)。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 1.50 (s, 9H) 1.55-1.72 (m, 2H) 1.74-1.98 (m, 4H) 3.20 (qd, $J = 7.41, 4.55\text{Hz}$, 3H) 3.65-3.82 (m, $J = 13.20, 6.66, 6.66, 4.29\text{Hz}$, 2H) 4.18 (br. s., 1H) 4.28 (br. s., 1H) 4.66 (br. s., 1H) 4.85 (br. s., 1H) 6.58 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H) 7.57 (dd, $J = 8.59, 2.02\text{Hz}$, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.16 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H)

[0919] MS m/z 291.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0920] 步骤 4:

[0921]



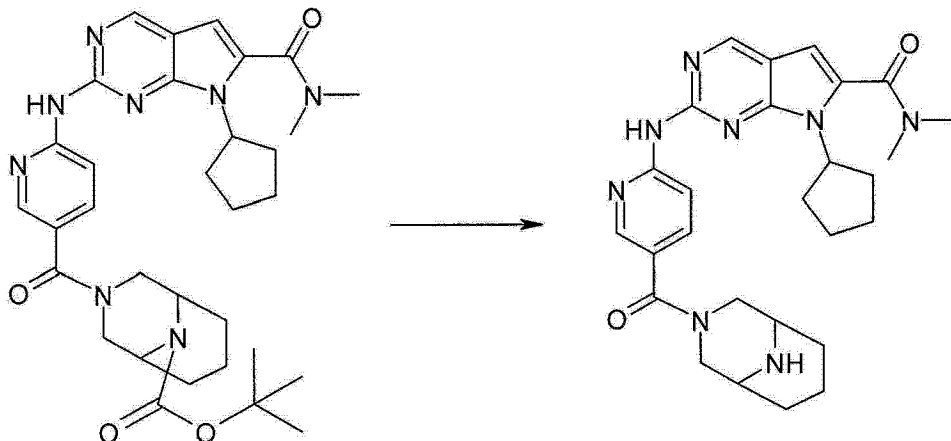
[0922] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[0923] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (100mg, 0.342mmol, 1.0eq) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (130mg, 0.376mmol, 1.1eq) 化合, 产生 59% 产率的 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (121mg)。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.51 (s, 10H) 1.56-1.70 (m, 3H) 1.70-1.81 (m, 3H) 1.88 (br. s., 3H) 2.05-2.24 (m,

6H) 2.50-2.67 (m, 2H) 3.18 (s, 7H) 3.55 (br. s., 1H) 3.91 (br. s., 1H) 4.25 (br. s., 1H) 4.78-4.90 (m, 1H) 6.50 (s, 1H) 7.80 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H) 8.28 (br. s., 1H) 8.41 (s, 1H) 8.59 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H) 8.78 (s, 1H); MS m/z 603.6 (M+H)⁺.

[0924] 步骤 5:

[0925]

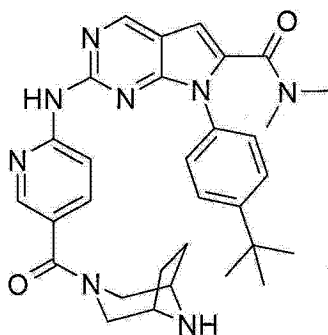


[0926] 按照脱保护方法 2, 使 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯转化为 96% 产率的 7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (86mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.71-1.82 (m, 3H) 2.02-2.21 (m, 8H) 2.60 (dd, $J = 12.13, 8.59$ Hz, 2H) 3.18 (s, 6H) 3.36 (br. s., 2H) 4.83 (五重峰, $J = 8.84$ Hz, 1H) 6.50 (s, 1H) 7.82 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.61 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H) 8.81 (s, 1H)

[0927] HRMS m/z , (M+H)⁺: 503.2893.

[0928] 实施例 53

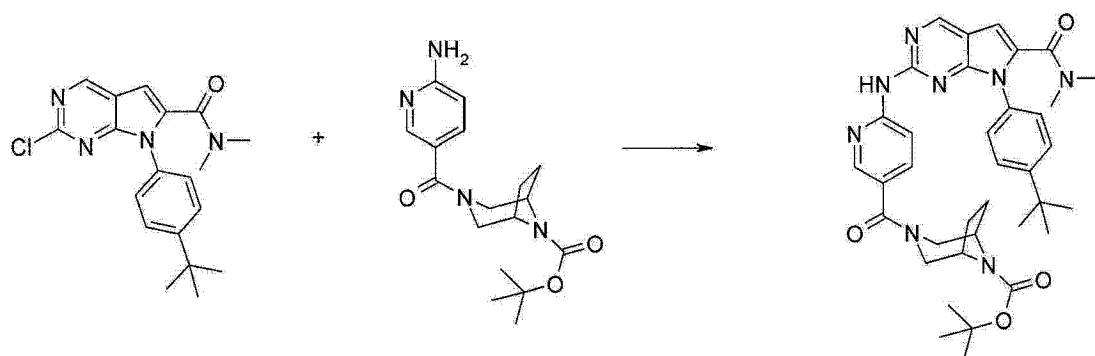
[0929]



[0930] 7-(4-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0931] 步骤 1:

[0932]

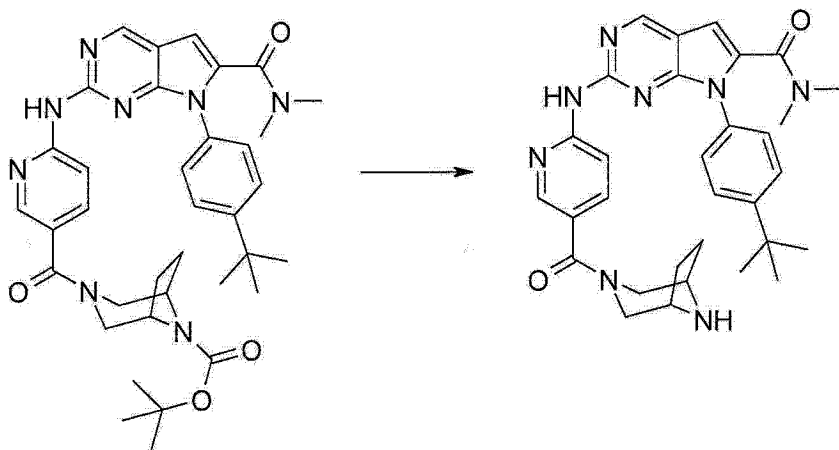


[0933] 3-{6-[7-(4-叔丁基-苯基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0934] 按照通用N-C偶联方法1,使7-(4-叔丁基-苯基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(100mg,0.280mmol,1.0eq)与3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(93mg,0.280mmol,1.0eq)化合,产生58%产率的3-{6-[7-(4-叔丁基-苯基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(112mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36(s,9H)1.43(s,9H)1.47-1.69(m,2H)1.80(br. s.,2H)2.90(br. s.,3H)3.05(br. s.,3H)4.12(br. s.,2H)6.92(s,1H)7.41(m, J = 8.59Hz,2H)7.59(m, J = 8.59Hz,2H)7.68(dd, J = 8.84,2.27Hz,1H)8.28-8.34(m,2H)8.95(s,1H)10.05(s,1H)。MS *m/z* 653.7(M+H)⁺。

[0935] 步骤2:

[0936]



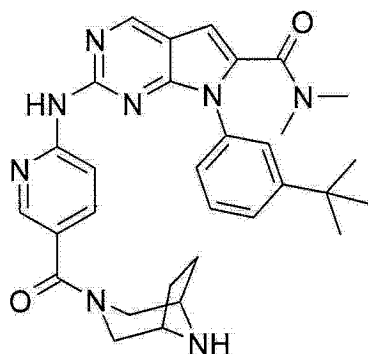
[0937] 7-(4-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0938] 按照脱保护方法2,使3-{6-[7-(4-叔丁基-苯基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为79%产率的7-(4-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(67mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32(s,9H)1.61(br. s.,3H)2.86(br. s.,3H)2.94(br. s.,3H)3.39(br. s.,2H)6.91(s,1H)7.33-7.45(m,2H)7.45-7.57(m,2H)7.61(dd, J = 8.59,

2.53Hz, 1H) 8.27 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H) 8.31 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H) 8.96 (s, 1H) 10.04 (s, 1H). MS m/z 552.9 (M+H)⁺.

[0939] 实施例 54

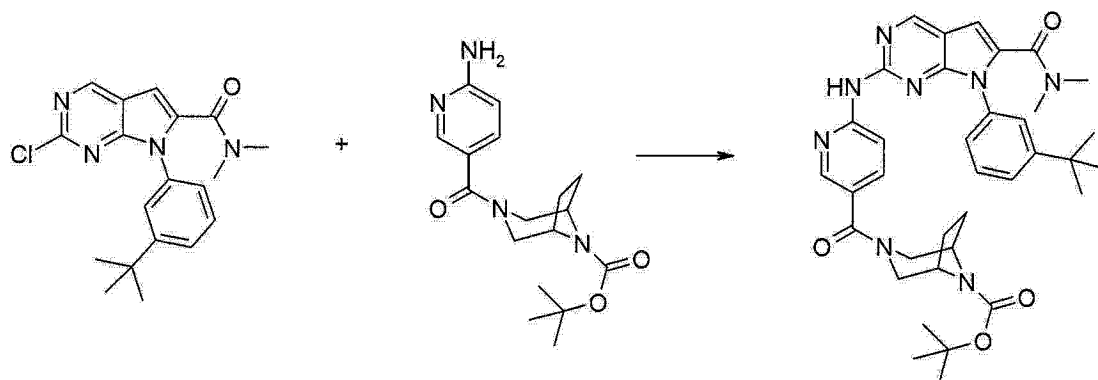
[0940]



[0941] 7-(3-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0942] 步骤 1:

[0943]

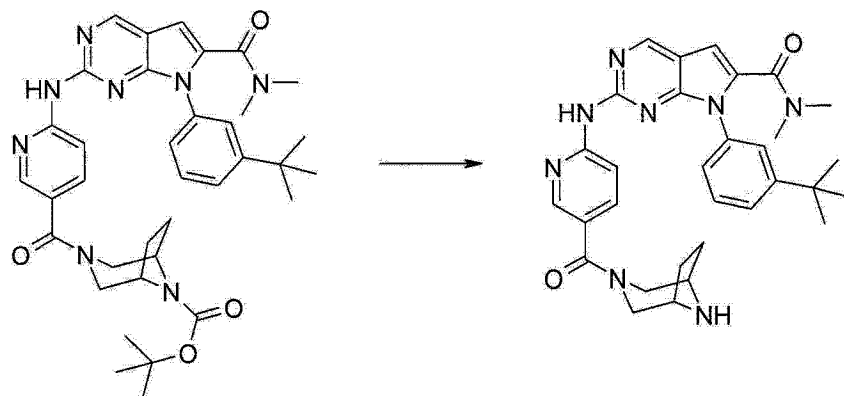


[0944] 3-{6-[7-(3-叔丁基-苯基)-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0945] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 7-(3-叔丁基-苯基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (100mg, 0.280mmol, 1.0eq) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (93mg, 0.280mmol, 1.0eq) 化合, 产生 60% 产率的 3-{6-[7-(3-叔丁基-苯基)-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (116mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 9H) 1.43 (s, 9H) 1.59 (br. s., 2H) 1.81 (br. s., 2H) 2.86 (br. s., 3H) 2.94 (br. s., 3H) 4.12 (br. s., 2H) 6.91 (s, 1H) 7.37-7.43 (m, 2H) 7.45-7.58 (m, 2H) 7.67 (dd, $J = 8.84, 2.27\text{Hz}$, 1H) 8.32 (dd, $J = 5.81, 2.78\text{Hz}$, 2H) 8.96 (s, 1H) 10.05 (s, 1H). MS m/z 653.7 (M+H)⁺.

[0946] 步骤 2:

[0947]

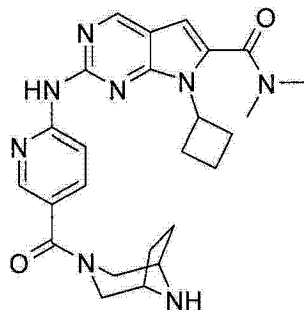


[0948] 7-(3-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0949] 按照脱保护方法2,使3-{6-[7-(3-叔丁基-苯基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为89%产率的7-(3-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(75mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36(s, 10H) 1.60(br. s., 2H) 1.70(b r. s., 2H) 2.90(br. s., 3H) 3.05(br. s., 3H) 3.57(br. s., 2H) 6.92(s, 1H) 7.41(m, J = 8.59Hz, 2H) 7.59(m, J = 8.59Hz, 2H) 7.66(dd, J = 8.84, 2.27Hz, 1H) 8.29(d, J = 2.02Hz, 1H) 8.31(d, J = 8.59Hz, 1H) 8.95(s, 1H) 10.05(s, 1H). MS m/z 552.9 (M+H)⁺.

[0950] 实施例55

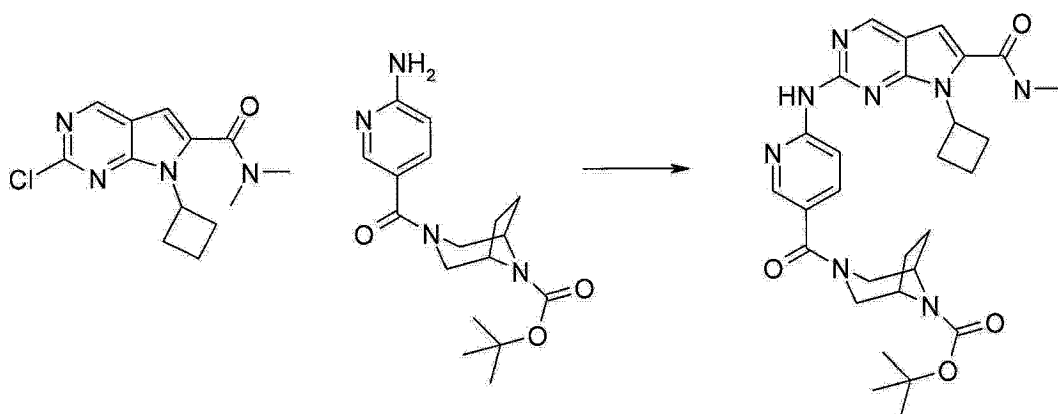
[0951]



[0952] 7-(3-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0953] 步骤1:

[0954]

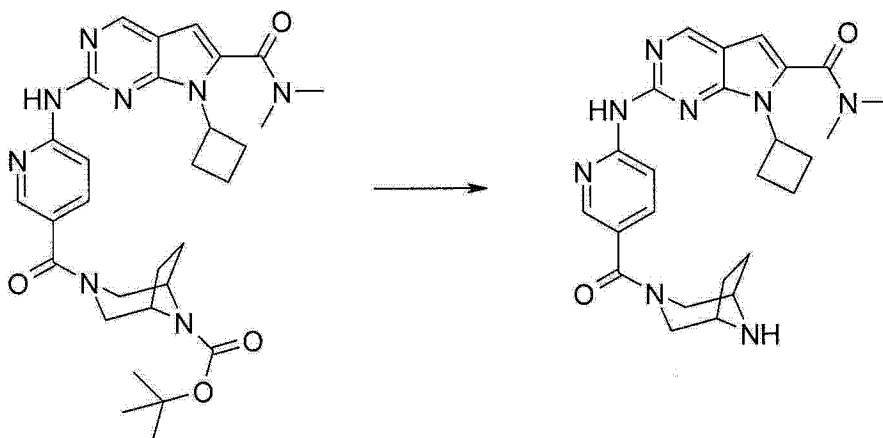


[0955] 3-[6-(7-环丁基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0956] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环丁基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(200mg,0.718mmol,1.0eq)与3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(262mg,0.789mmol,1.1eq)化合,产生3-[6-(7-环丁基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(218mg,50%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.51(s,9H)1.62(br. s.,1H)1.67(br. s.,1H)1.77-2.07(m,6H)2.41-2.58(m,2H)3.17(s,6H)3.19-3.29(m,2H)3.64(br. s.,1H)4.28(br. s.,2H)4.54(br. s.,1H)5.01(dq, J = 8.84, 8.67Hz,1H)6.50(s,1H)7.83(dd, J = 8.84, 2.27Hz,1H)8.42(d, J = 2.02Hz,2H)8.67(d, J = 9.09Hz,1H)8.78(s,1H);MS m/z 574.9(M+H)⁺。

[0957] 步骤2:

[0958]



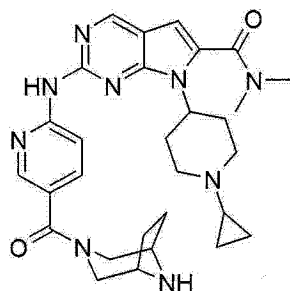
[0959] 7-环丁基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0960] 按照脱保护方法2,使3-[6-(7-环丁基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为74%产率的7-环丁基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(128mg)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.78-2.08(m,10H)2.45-2.57(m,2H)3.17(s,6H)3.20-3.31(m,3H)3.56(br. s.,3H)4.53(br. s.,1H)5.01(五重峰, J = 8.84Hz,1H)6.49(s,1H)7.82(dd, J = 8.59, 2.02Hz,

¹H) 8.43 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 8.67 (d, J = 9.60Hz, 1H) 8.81 (s, 1H) ;MS m/z 474.9 (M+H)⁺.

[0961] 实施例 56

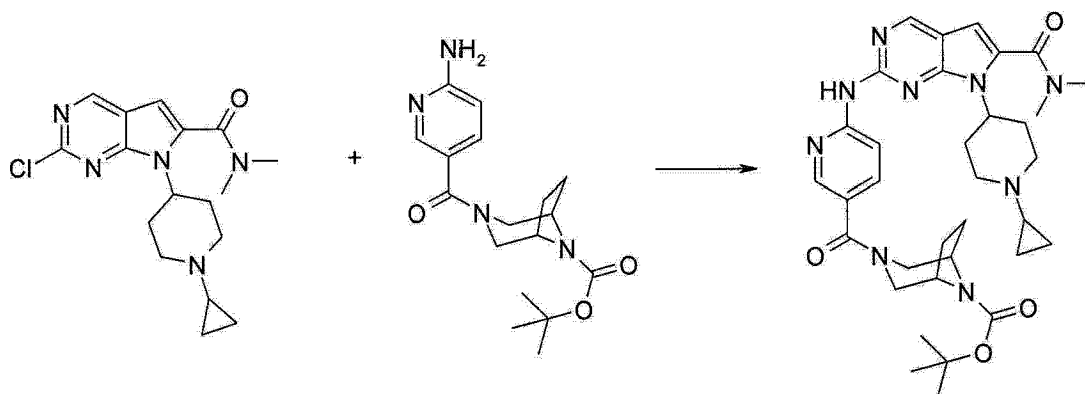
[0962]



[0963] 7-(3-叔丁基-苯基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺.

[0964] 步骤 1:

[0965]

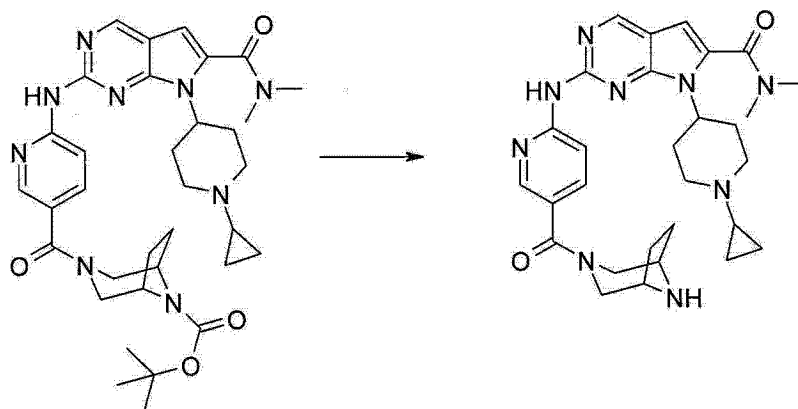


[0966] 3-{6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基)-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0967] 使用通用 Buchwald 方法 1, 使 2-氯-7-(1-环丙基-哌啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (95mg, 0.273mmol, 1.0eq) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.300mmol, 1.1eq) 化合, 产生 3-{6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基)-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (131mg, 71%产率)。
¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.46 (br. s., 2H) 0.54 (br. s., 2H) 1.52 (s, 10H) 1.61 (br. s., 2H) 1.71 (br. s., 2H) 1.88 (d, J = 10.11Hz, 3H) 1.96 (d, J = 6.06Hz, 2H) 2.37 (t, J = 11.62Hz, 2H) 2.79-3.01 (m, 2H) 3.20 (s, 10H) 3.63 (br. s., 2H) 4.27 (br. s., 2H) 4.41 (br. s., 2H) 6.50 (s, 1H) 7.69 (br. s., 1H) 8.22 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.63 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.77 (s, 1H) ;MS m/z 644.6 (M+H)⁺.

[0968] 步骤 2:

[0969]

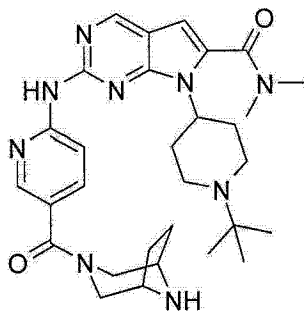


[0970] 7-(1-环丙基-哌啶-4-基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0971] 按照脱保护方法2,使3-{6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基)-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为27%产率的7-(1-环丙基-哌啶-4-基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(25mg)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 0.44-0.62(m, 4H) 1.28(d, J = 4.55Hz, 2H) 1.75(br. s., 1H) 1.91(br. s., 3H) 2.02(br. s., 2H) 2.41(br. s., 2H) 2.93(dd, J = 12.38, 3.79Hz, 2H) 3.20(s, 6H) 3.78(br. s., 2H) 4.43(t, J = 12.38Hz, 1H) 6.51(s, 1H) 7.71(dd, J = 8.59, 2.02Hz, 1H) 8.44(s, 1H) 8.46(br. s., 1H) 8.64(d, J = 8.59Hz, 1H) 8.79(s, 1H); MS m/z 544.6(M+H)⁺.

[0972] 实施例 57

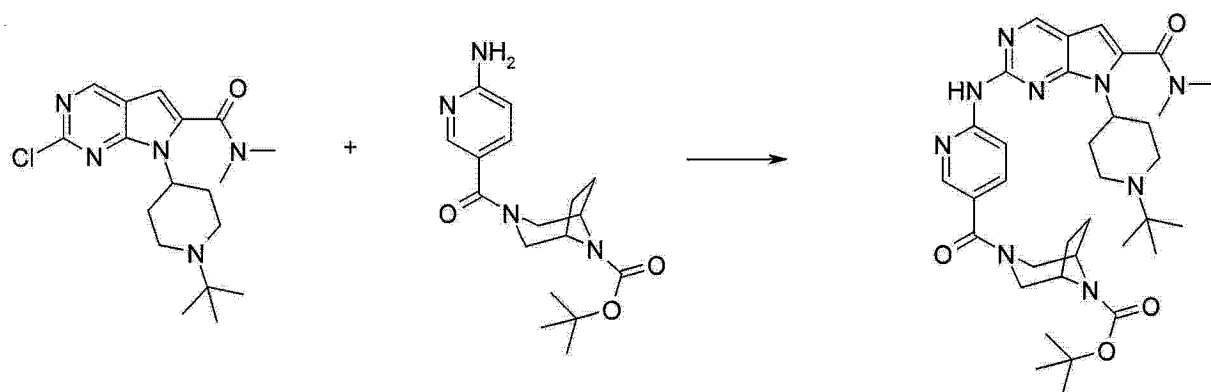
[0973]



[0974] 7-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0975] 步骤 1:

[0976]

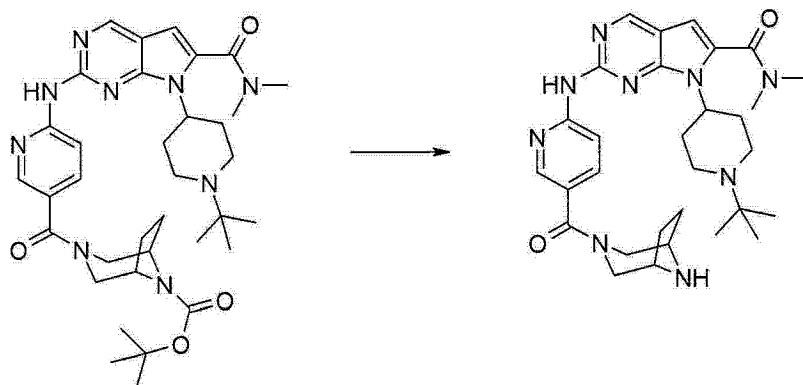


[0977] 3-{6-[7-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0978] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 7-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (90mg, 0.247mmol, 1.0eq) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (90mg, 0.272mmol, 1.1eq) 化合, 产生 47% 产率的 3-{6-[7-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (80mg)。MS m/z 660.3 (M+H)⁺。

[0979] 步骤 2:

[0980]

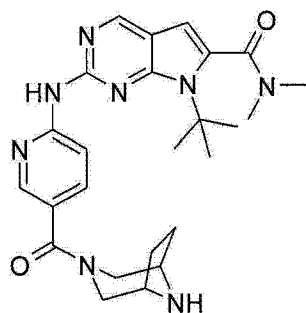


[0981] 7-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[0982] 按照脱保护方法 2, 使 3-{6-[7-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为 59% 产率的 7-(1-叔丁基-哌啶-4-基)-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (42mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (s, 9H) 1.55-1.66 (m, 2H) 1.77-1.87 (m, 2H) 2.09-2.15 (m, 2H) 2.70-2.84 (m, 2H) 3.07 (d, J = 11.12Hz, 6H) 3.16 (d, J = 10.61Hz, 2H) 4.18-4.28 (m, 1H) 6.66 (s, 1H) 7.70 (dd, J = 8.84, 2.27Hz, 1H) 8.30 (d, J = 2.02Hz, 1H) 8.59 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.84 (s, 1H) 9.96 (s, 1H)。MS m/z 560.6 (M+H)⁺。

[0983] 实施例 58

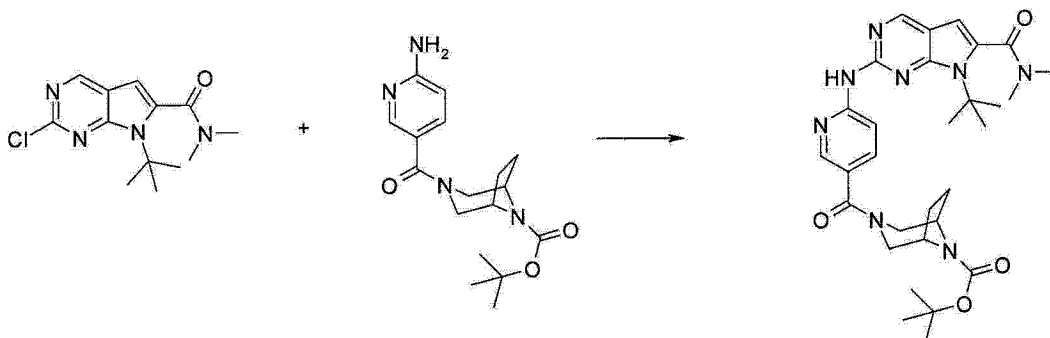
[0984]



[0985] 7-叔丁基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0986] 步骤1:

[0987]

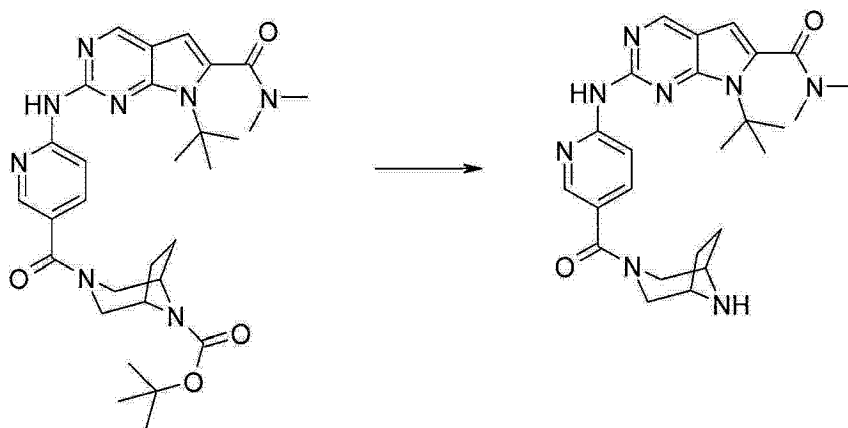


[0988] 3-[6-(7-叔丁基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[0989] 按照通用N-C偶联方法1,使7-叔丁基-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(150mg,0.534mmol,1.0eq)与3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(178mg,0.534mmol,1.0eq)化合,产生61%产率的3-[6-(7-叔丁基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(189mg)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.43(s,10H)1.59(br.s.,2H)1.74-1.84(m,12H)3.00(d,J=2.53Hz,7H)4.14(br.s.,2H)6.48(s,1H)7.85(dd,J=8.84,2.27Hz,1H)8.28-8.39(m,2H)8.80(s,1H)9.89(s,1H).MSm/z 577.6(M+H)⁺.

[0990] 步骤2:

[0991]

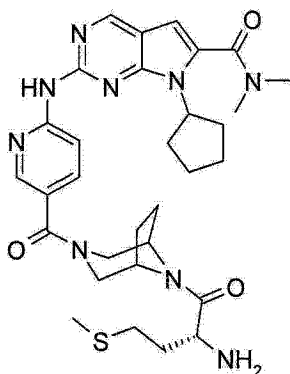


[0992] 7-叔丁基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0993] 按照脱保护方法1,使3-[6-(7-叔丁基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为48%产率的7-叔丁基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(80mg)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46-1.69(m, 4H) 1.78(s, 9H) 3.00(d, J = 2.53Hz, 6H) 3.42(br. s., 4H) 4.20(br. s., 1H) 6.48(s, 1H) 7.79(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H) 8.29-8.35(m, 2H) 8.80(s, 1H) 9.86(s, 1H). MS m/z 476.8(M+H)⁺.

[0994] 实施例 59

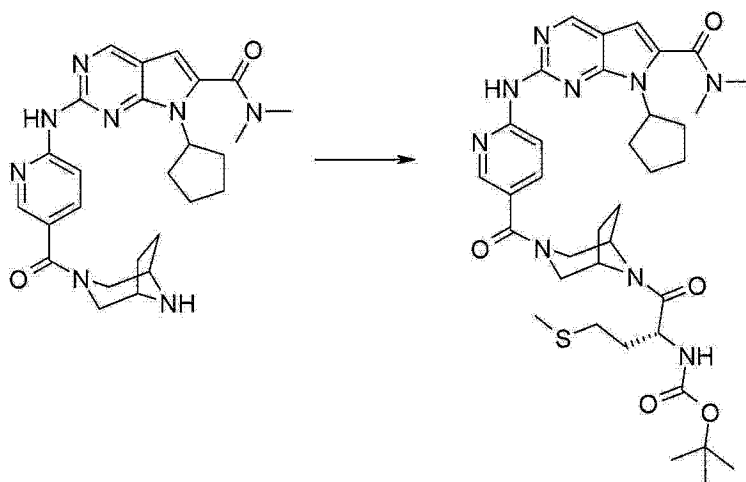
[0995]



[0996] 2-{5-[8-((R)-2-氨基-4-甲硫基-丁酰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[0997] 步骤 1:

[0998]



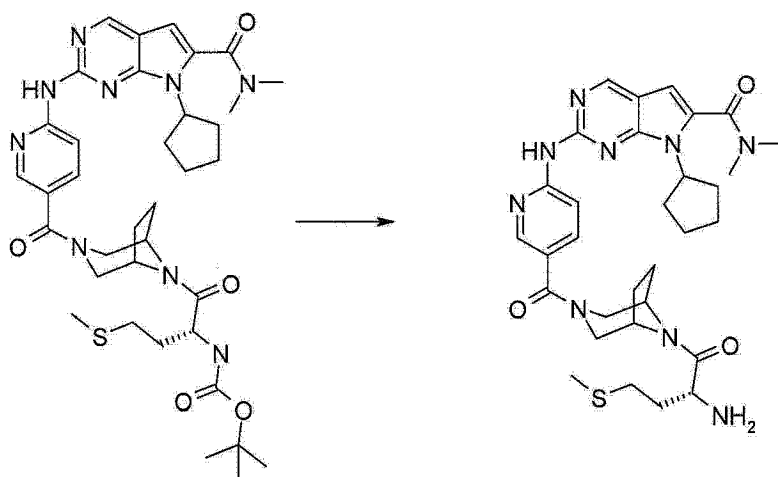
[0999] ((R)-1-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基}-3-甲硫基-丙基)-氨甲酸叔丁酯的制备

[1000] 按照通用酰胺形成方法1,使7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(100mg,

0.205mmol, 1.0eq) 与 BOC-D- 甲硫氨酸 (51mg, 0.205mmol, 1.0eq) 化合, 产生 68% 产率的 ((R)-1-{3-[6-(7- 环戊基 -6- 二甲基氨甲酰基 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基氨基)-吡啶-3- 羰基]-3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -8- 羰基}-3- 甲硫基 - 丙基)- 氨甲酸叔丁酯 (105mg)。¹H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.39-1.56(m, 14H) 1.63(br. s., 2H) 1.68-1.82(m, 3H) 1.82-1.99(m, 4H) 1.99-2.18(m, 10H) 2.48-2.68(m, 5H) 3.18(s, 7H) 3.73(dd, $J = 10.36$, 6.82Hz, 1H) 4.51(br. s., 1H) 4.69(br. s., 3H) 4.77-4.89(m, 2H) 5.28(t, $J = 10.11$ Hz, 1H) 6.51(s, 1H) 7.80(d, $J = 6.57$ Hz, 1H) 8.36(br. s., 1H) 8.42(d, $J = 2.02$ Hz, 1H) 8.59(br. s., 1H) 8.80(s, 1H). HRMS m/z , (M+H)⁺:720.3682.

[1001] 步骤 2:

[1002]

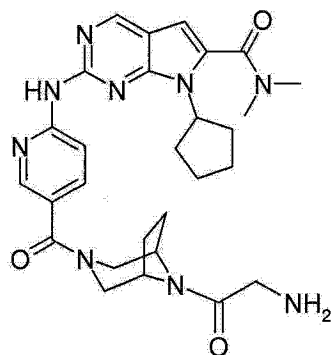


[1003] 2-{5-[8-((R)-2- 氨基 -4- 甲硫基 - 丁酰基)-3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -3- 羰基]-吡啶 -2- 基氨基}-7- 环戊基 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺的制备

[1004] 按照脱保护方法 2, 使 ((R)-1-{3-[6-(7- 环戊基 -6- 二甲基氨甲酰基 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基氨基)-吡啶-3- 羰基]-3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -8- 羰基}-3- 甲硫基 - 丙基)- 氨甲酸叔丁酯转化为 2-{5-[8-((R)-2- 氨基 -4- 甲硫基 - 丁酰基)-3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -3- 羰基]-吡啶 -2- 基氨基}-7- 环戊基 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺 (60mg, 91%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ ppm 1.67-1.83(m, 3H) 1.88(br. s., 3H) 1.98-2.21(m, 10H) 2.53-2.67(m, 3H) 2.67-2.84(m, 2H) 3.18(s, 7H) 3.84(br. s., 1H) 3.95(br. s., 1H) 4.45(br. s., 1H) 4.83(dq, $J = 9.09$, 8.93Hz, 2H) 6.50(s, 1H) 7.83(d, $J = 6.57$ Hz, 1H) 8.44(d, $J = 11.62$ Hz, 1H) 8.53-8.66(m, 1H) 8.85(s, 1H). HRMS m/z , (M+H)⁺:620.3113.

[1005] 实施例 60

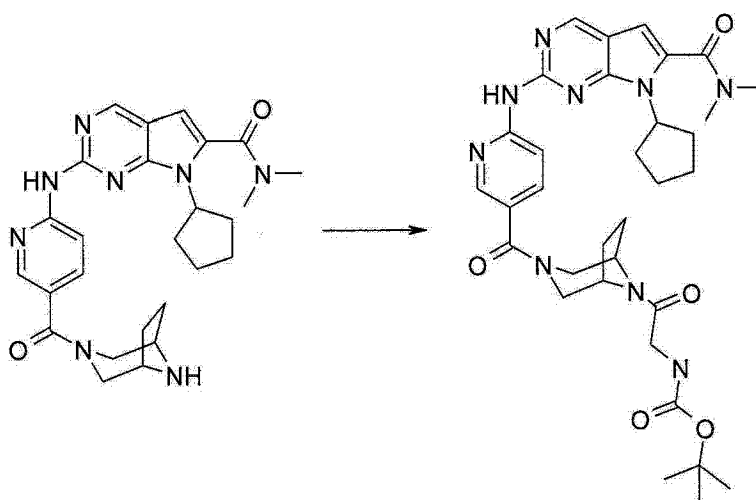
[1006]



[1007] 2-{5-[8-(2-氨基-乙酰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1008] 步骤 1:

[1009]

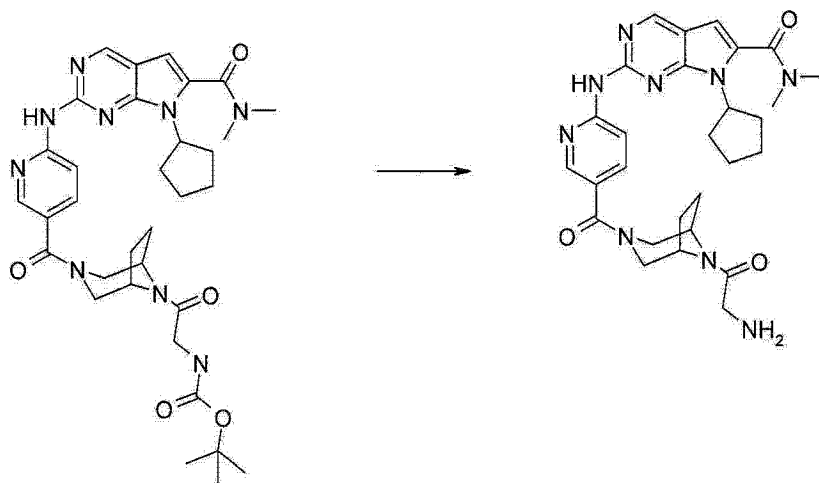


[1010] (2-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基}-2-氧代-乙基)-氨甲酸叔丁酯的制备

[1011] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (100mg, 0.205mmol, 1.0eq) 与 BOC-甘氨酸 (39.4mg, 0.225mmol, 1.1eq) 化合, 产生 53% 产率的 (2-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基}-2-氧代-乙基)-氨甲酸叔丁酯 (71mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.39 (s, 9H) 1.42-1.59 (m, 1H) 1.59-1.75 (m, 3H) 1.85 (d, $J = 7.58$ Hz, 2H) 2.00 (dd, $J = 14.65, 7.58$ Hz, 5H) 2.41-2.60 (m, 2H) 3.09 (s, 6H) 3.89 (br. s., 2H) 4.12 (br. s., 1H) 4.53-4.81 (m, 2H) 5.35 (br. s., 1H) 6.42 (s, 1H) 7.71 (dd, $J = 8.84, 2.3$ Hz, 1H) 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) 8.48 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H) 8.69 (s, 1H); HRMS m/z , $(M+H)^+$: 646.3467.

[1012] 步骤 2:

[1013]

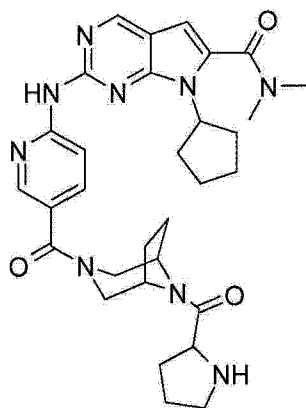


[1014] 2-{5-[8-(2-氨基-乙酰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1015] 按照脱保护方法2,使(2-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-吡啶-3-羰基}-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-基)-2-氧代-乙基)-氨甲酸叔丁酯转化为89%产率的2-{5-[8-(2-氨基-乙酰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(48mg)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.06(s,3H)1.37(s,2H)1.46(br. s., 3H)1.62(br. s.,2H)1.82(d, J = 17.68Hz,5H)2.30(br. s.,3H)2.86-2.97(m,6H)3.79(br. s.,2H)3.98(br. s.,1H)4.43(br. s.,2H)4.49-4.69(m,1H)6.27(s,1H)7.64(br. s., 1H)8.28(br. s.,4H)8.72(br. s.,1H). HRMS m/z, (M+H)⁺:546.2932.

[1016] 实施例61

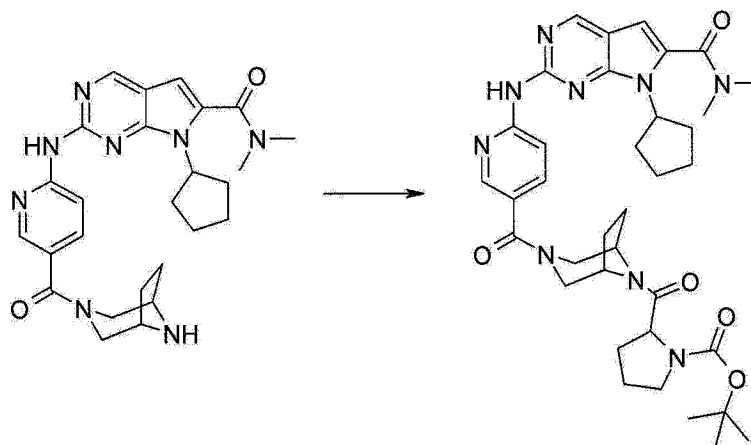
[1017]



[1018] 7-环戊基-2-{5-[8-(吡咯烷-2-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1019] 步骤1:

[1020]

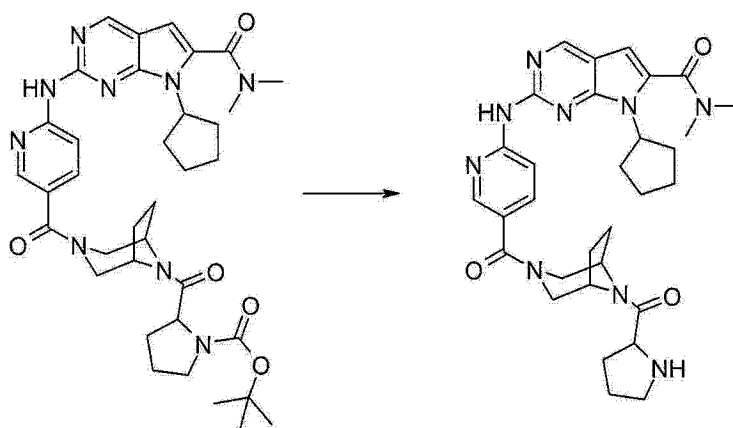


[1021] 2-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1022] 按照通用酰胺形成方法1,使7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(100mg, 0.205mmol, 1.0eq)与BOC-脯氨酸(48.5mg, 0.225mmol, 1.1eq)化合,产生64%产率的2-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(95mg)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.36-1.57(m, 12H) 1.63-1.86(m, 5H) 1.91(br. s., 4H) 1.99-2.29(m, 10H) 2.45-2.67(m, 2H) 3.18(s, 7H) 3.43(d, $J = 6.57$ Hz, 2H) 3.60(br. s., 3H) 4.42(br. s., 2H) 4.56(br. s., 2H) 4.68-4.94(m, 2H) 6.53(s, 1H) 7.83(d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 8.41(br. s., 1H) 8.58(d, $J = 8.59$ Hz, 1H) 8.76-8.80(m, 1H). HRMS m/z , $(M+H)^+$: 686.3769.

[1023] 步骤2:

[1024]



[1025] 7-环戊基-2-{5-[8-(吡咯烷-2-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

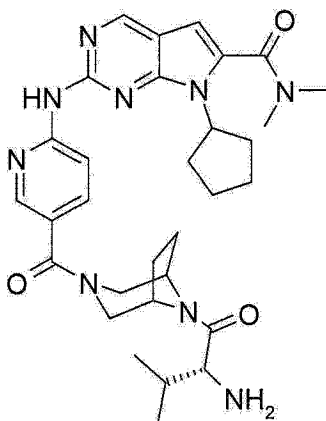
[1026] 按照脱保护方法2,使2-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯转化为65%产率的7-环戊基-2-{5-[8-(吡咯烷-2-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

二甲基酰胺 (36mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.67-1.84 (m, 3H) 1.90 (dd, $J = 13.14$, 6.57Hz, 3H) 1.99-2.28 (m, 10H) 2.45-2.69 (m, 3H) 3.19 (s, 6H) 3.38-3.67 (m, 3H) 4.31 (br. s., 1H) 4.71 (br. s., 1H) 4.76-4.89 (m, 2H) 4.92 (dd, $J = 8.84, 6.82$ Hz, 1H) 6.51 (s, 1H) 7.87 (dd, $J = 8.84, 2.27$ Hz, 1H) 8.63 (t, $J = 8.59$ Hz, 1H) 8.86 (s, 1H)

[1027] HRMS m/z , . (M+H)⁺:586.3278.

[1028] 实施例 62

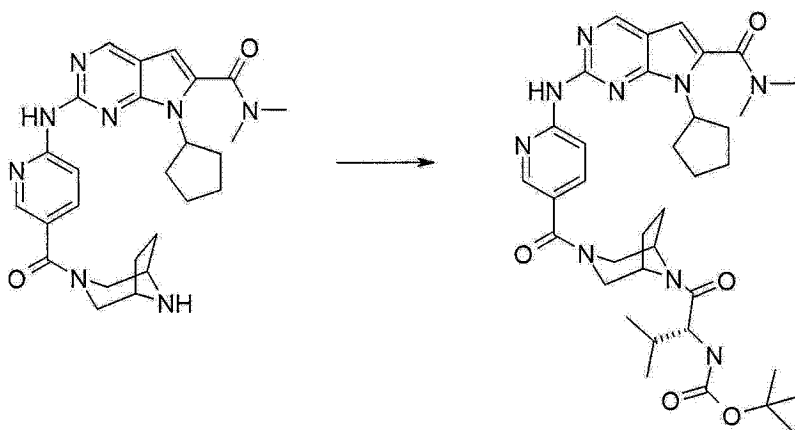
[1029]



[1030] 2-{5-[8-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1031] 步骤 1:

[1032]

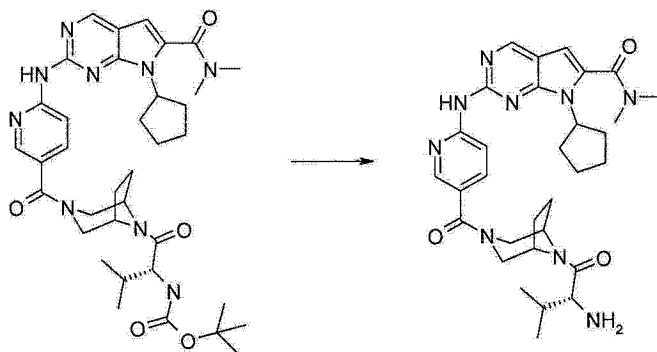


[1033] ((R)-1-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基}-2-甲基-丙基)-氨甲酸叔丁酯的制备

[1034] 按照通用酰胺形成方法 1, 使 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (60mg, 0.123mmol, 1.0eq) 与 BOC-D-缬氨酸 (26.7mg, 0.123mmol, 1.0eq) 化合, 产生 92% 产率的 ((R)-1-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基}-2-甲基-丙基)-氨甲酸叔丁酯 (82mg)。HRMS m/z , (M+H)⁺:688.3961.

[1035] 步骤 2:

[1036]

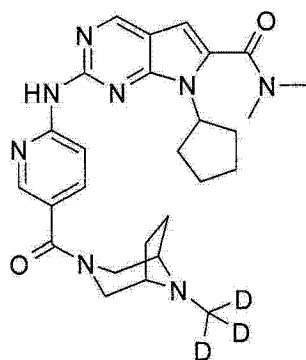


[1037] 2-{5-[8-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1038] 按照脱保护方法 2, 使 ((R)-1-{3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基}-2-甲基-丙基)-氨甲酸叔丁酯转化为 28% 产率的 2-{5-[8-((R)-2-氨基-3-甲基-丁酰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基]-吡啶-2-基氨基}-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (20mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.05 (d, $J = 6.06$ Hz, 6H) 1.13 (br. s., 1H) 1.81 (d, $J = 6.06$ Hz, 4H) 1.99 (br. s., 4H) 2.13 (br. s., 6H) 2.65 (br. s., 3H) 2.87 (s, 8H) 3.23 (s, 7H) 3.68 (br. s., 1H) 4.39 (br. s., 1H) 4.76 (br. s., 1H) 4.81-5.07 (m, 2H) 6.55 (s, 1H) 7.87 (br. s., 1H) 8.47 (br. s., 1H) 8.67 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 8.92 (br. s., 1H). HRMS m/z , $(M+H)^+$: 588.3424.

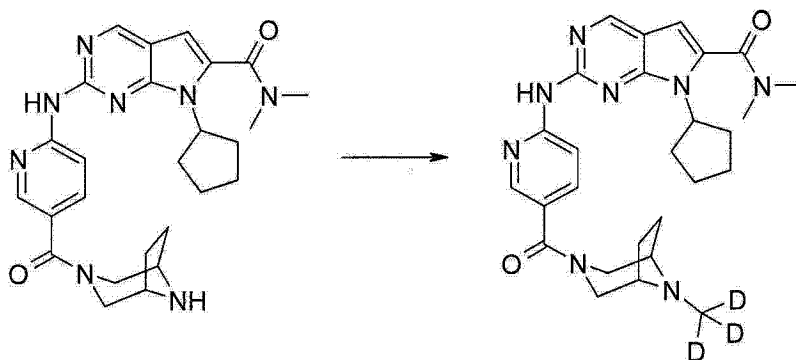
[1039] 实施例 63

[1040]



[1041] 7-环戊基-2-[5-(8-甲基-d₃-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1042]

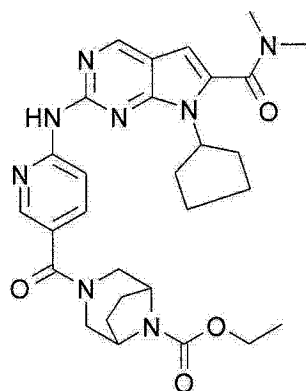


[1043] 7-环戊基-2-[5-(8-甲基- d_3 -3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1044] 向7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(111mg, 0.227mmol, 1.0eq)、碳酸钾(37.7mg, 0.273mmol, 1.2eq)在乙腈(1mL)中的混合物中加入碘代甲烷- d_3 (0.021mL, 0.341mmol, 1.5eq),于23℃将混合物搅拌5小时。将反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,收集有机物,干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩。使用色谱法(乙酸乙酯/庚烷)将残余物纯化,产生12%产率的预期产物(15mg)。 1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.61-1.83(m, 3H) 2.02-2.18(m, 7H) 2.46-2.68(m, 2H) 3.18(s, 7H) 3.35(br. s., 1H) 3.42(br. s., 2H) 3.60(d, J = 7.58Hz, 1H) 3.71(br. s., 1H) 3.79(br. s., 1H) 4.57(b r. s., 1H) 4.83(五重峰, J = 8.84Hz, 1H) 6.51(s, 1H) 7.83(dd, J = 8.84, 2.27Hz, 1H) 8.50(d, J = 2.02Hz, 1H) 8.60(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.85(s, 2H). HRMS m/z , $(M+H)^+$:506.3029.

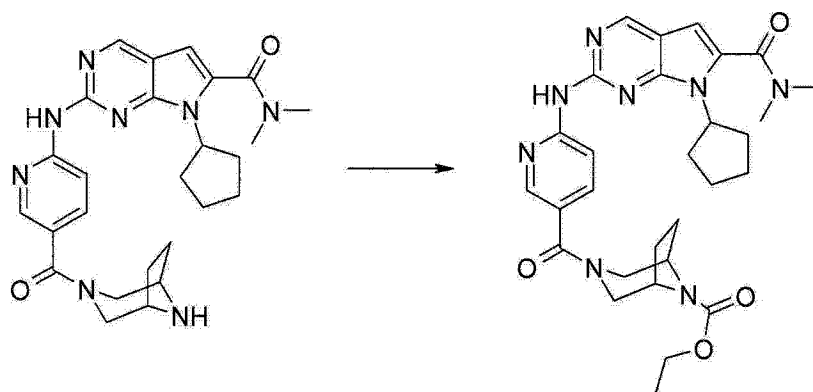
[1045] 实施例 64

[1046]



[1047] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯

[1048]



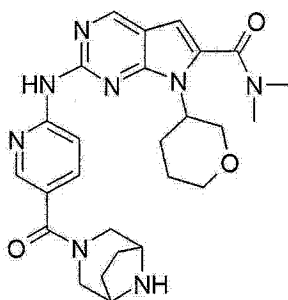
[1049] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯的制备

[1050] 向7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(100mg, 0.205mmol, 1.0eq)和二异丙基胺(0.071mL, 0.409mmol, 2.0eq)在 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液中加入用3.0mL CH_2Cl_2 稀释的氯甲酸乙酯(0.022mL, 0.225mmol, 1.1eq)。于23℃将反应混合物搅拌1小时,然后用水

稀释。收集有机物,将其通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。使用硅胶色谱法将粗反应物纯化,产生 21% 产率的 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸乙酯 (25mg)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.22-1.37 (m, 4H) 1.60 (br. s., 2H) 1.69-1.82 (m, 3H) 1.97 (br. s., 3H) 2.04-2.20 (m, 4H) 2.56 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 3.19 (s, 6H) 3.60 (br. s., 2H) 4.21 (q, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H) 4.36 (br. s., 2H) 4.56 (br. s., 1H) 4.83 (t, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H) 6.52 (s, 1H) 7.82 (dd, $J = 8.59, 2.02\text{Hz}$, 1H) 8.39 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H) 8.59 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H) 8.77 (s, 1H). HRMS m/z , $(\text{M}+\text{H})^+$: 561.2946.

[1051] 实施例 65

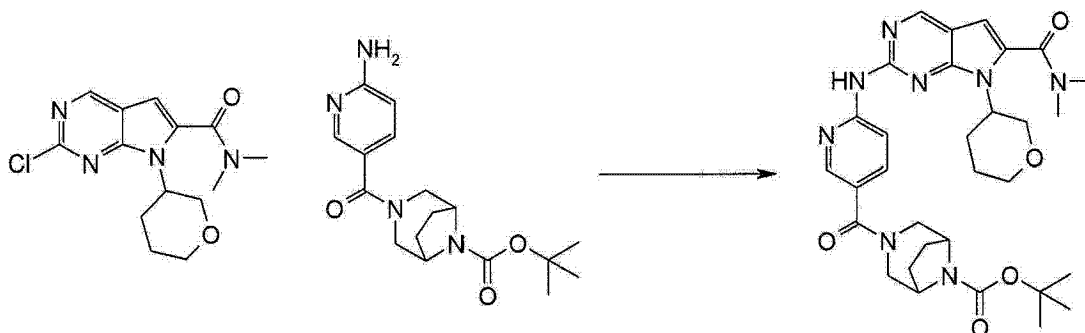
[1052]



[1053] 2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1054] 步骤 1

[1055]

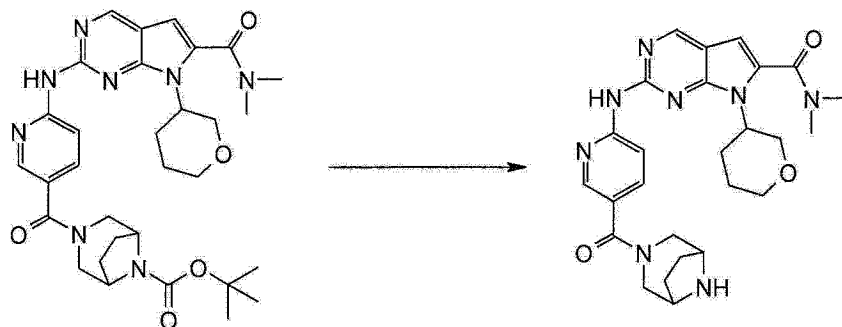


[1056] 3-(6-(6-(二甲基氨甲酰基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1057] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-N,N-二甲基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (80mg, 0.26mmole) 与 3-(6-氨基烟酰)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (82mg, 0.26mmole) 化合, 产生 25% 产率的 3-(6-(6-(二甲基氨甲酰基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (40mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8.84 (s, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.26 (br, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.70-3.49 (m, 3H), 3.16 (s, 6H), 3.23-3.02 (m, 1H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.02-1.57 (m, 7H), 1.51 (s, 9H). HR-MS m/z 605.3201 $(\text{M}+\text{H})^+$

[1058] 步骤 2

[1059]

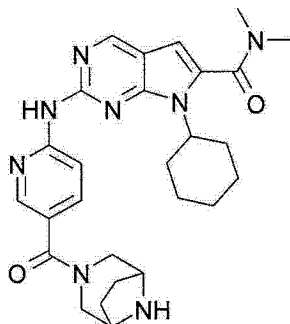


[1060] 2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

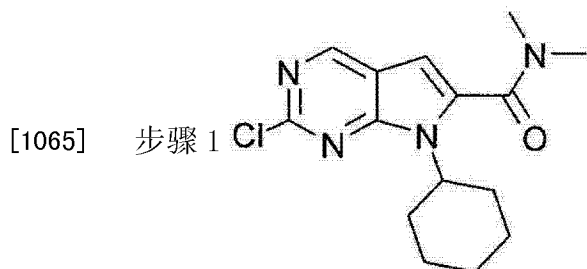
[1061] 按照脱保护方法1,使3-(6-(6-(二甲基氨甲酰基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酰)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(35mg,0.058mmole)转化为37%产率的游离碱形式的2-(5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(11mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.80(s, 1H), 8.60-8.55(m, 1H), 8.48-8.35(m, 1H), 7.99-7.85(m, 1H), 6.93-6.71(m, 1H), 4.59-4.35(m, 2H), 4.04-3.95(m, 2H), 3.63-3.50(m, 3H), 3.50-3.39(m, 2H), 3.20(s, 3H), 3.17(s, 3H), 2.97-2.77(m, 2H), 2.15-1.96(m, 2H), 1.93-1.74(m, 5H), 1.70-1.56(m, 1H); HR-MSm/z 505.2657(M+H)⁺

[1062] 实施例66

[1063]



[1064] 7-环己基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺



[1065]

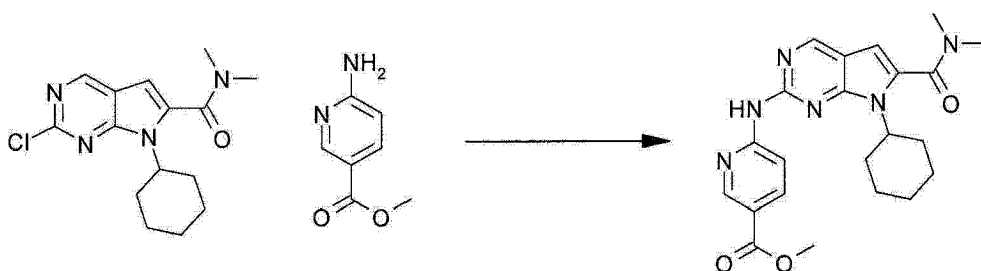
步骤1

[1066] 2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1067] 按照通用方法A,合成了2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(2.4gm,17%总产率)。MS m/z 307.5(M+H)⁺。

[1068] 步骤 2

[1069]

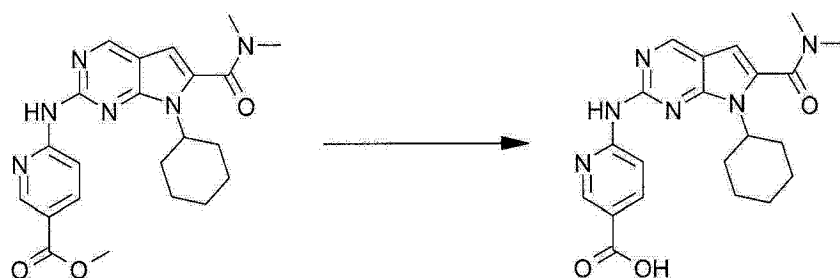


[1070] 6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯的制备

[1071] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (800mg, 2.61mmol) 与 6-氨基-烟酸甲酯 (397mg, 2.61mmol) 化合, 产生 65% 产率的 6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯 (720mg, 1.70mmol)。MS m/z 423.6 (M+H)⁺。

[1072] 步骤 3

[1073]

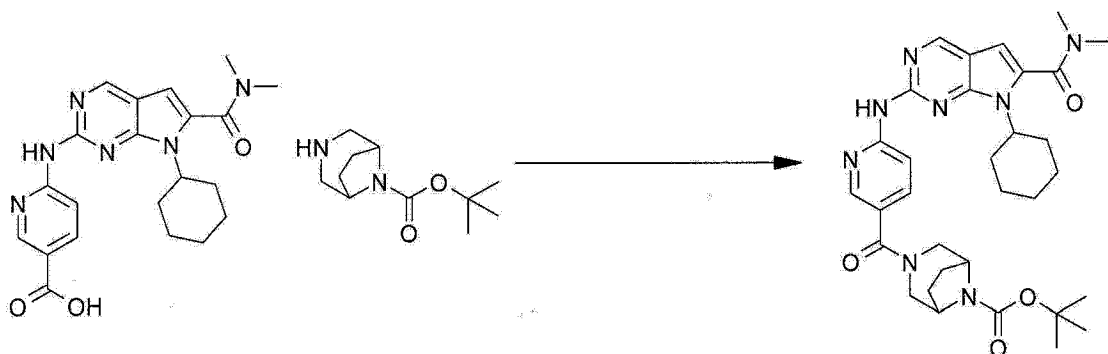


[1074] 6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸的制备

[1075] 向含有 6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸甲酯 (860mg, 2.04mmol) 的 THF、水和 MeOH (2 : 2 : 1) 的 25mL 溶液中加入固体 LiOH (244mg, 10.2mmol)。于 50℃ 搅拌 90 分钟后, 将反应物用 1M HCl 酸化至 pH 6, 然后用水、异丙醇和氯仿的混合物分配到两相中。取出有机层, 将其浓缩, 产生 97% 产率的 6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸 (805mg, 1.97mmol)。MS m/z 409.6 (M+H)⁺。

[1076] 步骤 4

[1077]

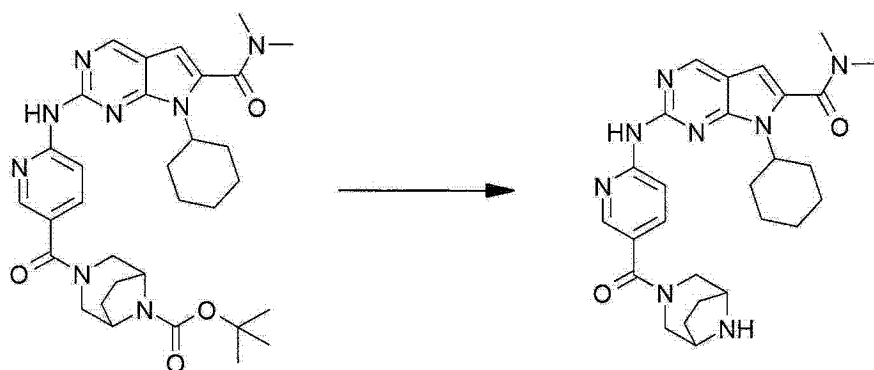


[1078] 3-[6-(7-环己基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1079] 向6-(7-环己基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(50mg, 0.122mmol)的1mL DMF溶液中加入DIPEA(32mg, 0.043mmol)和HBTU(49mg, 0.129mmol)。于室温搅拌15分钟后,加入3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(31.2mg, 0.147mmol),于室温将反应混合物搅拌4小时。倒入盐水将反应物淬灭,用EtOAc萃取。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。将粗产物通过NP-LC(Analoxix, 10% MeOH, 在EtOAc中)纯化,产生3-[6-(7-环己基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(60mg, 0.10mmol)。MS m/z 603.5 (M+H)⁺。

[1080] 步骤5

[1081]

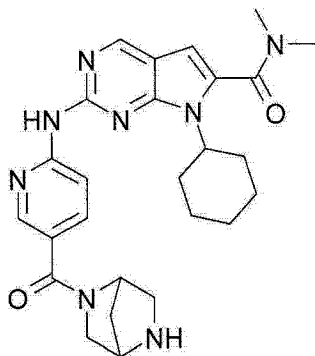


[1082] 7-环己基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1083] 按照脱保护方法2,使3-[6-(7-环己基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(105mg, 0.174mmol)转化为89%产率的7-环己基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(78mg, 0.155mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.10(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.47(d, J = 9.03Hz, 1H), 8.33(d, J = 2.01Hz, 1H), 7.80(dd, J = 8.78, 2.26Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 4.28(m, 1H), 3.36(br. s., 10H), 3.07(d, J = 14.56Hz, 6H), 2.56(m, 1H), 1.85(m, 3H), 1.74(d, J = 9.54Hz, 1H), 1.65(br. s., 4H), 1.33(m, 2H)。MS m/z 503.5 (M+H)⁺。

[1084] 实施例67

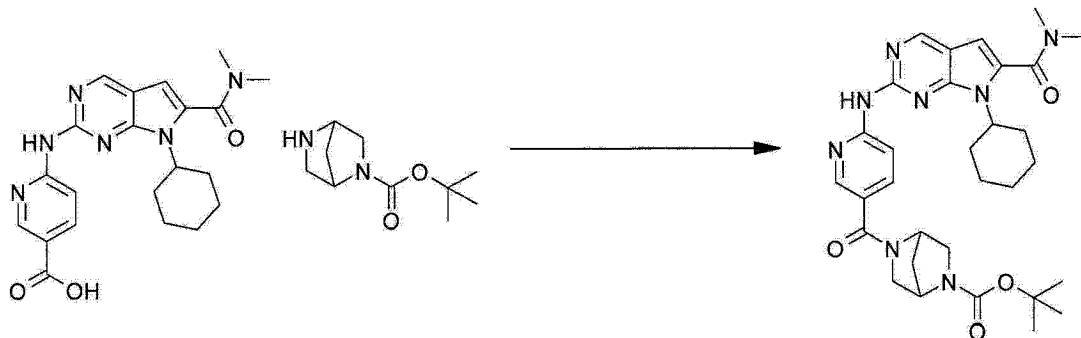
[1085]



[1086] 7-环己基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1087] 步骤 1

[1088]

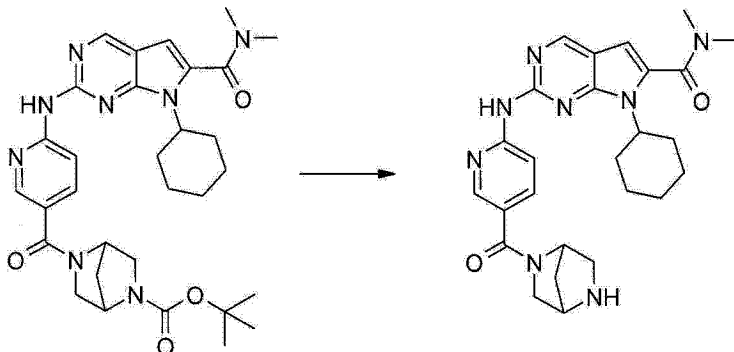


[1089] 5-[2-(7-环己基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-嘧啶-5-羰基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1090] 按照通用酰胺形成方法 1,使 6-(7-环己基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-烟酸(50mg,0.122mmol)与 2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(29.1mg,0.147mmol)化合,产生 84%产率的 5-[2-(7-环己基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-嘧啶-5-羰基]-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(60mg,0.102mmol)。MS m/z 589.5(M+H)⁺。

[1091] 步骤 2

[1092]

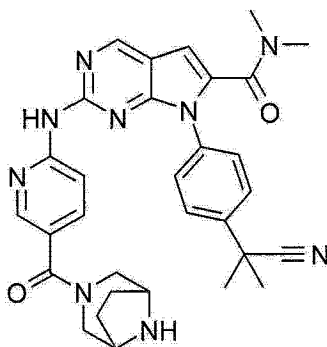


[1093] 7-环己基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1094] 按照脱保护方法 2, 使 5-[2-(7- 环己基 -6- 二甲基氨甲酰基 -7H- 吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 -2- 基氨基)- 嘧啶 -5- 羰基]-2,5- 二氮杂 - 二环 [2.2.1] 庚烷 -2- 甲酸叔丁酯 (110mg, 0.187mmol) 转化为 86 % 产率的 7- 环己基 -2-[5-(2,5- 二氮杂 - 二环 [2.2.1] 庚烷 -2- 羰基)- 吡啶 -2- 基氨基]-7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺 (78mg, 0.160mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.03Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.01Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.78, 2.26Hz, 1H), 6.76 (m, 0H), 6.66 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.36 (br. s., 8H), 3.07 (d, J = 14.56Hz, 7H), 1.85 (m, 5H), 1.71 (m, 6H), 1.33 (m, 4H). MS m/z 489.5 (M+H)⁺.

[1095] 实施例 68

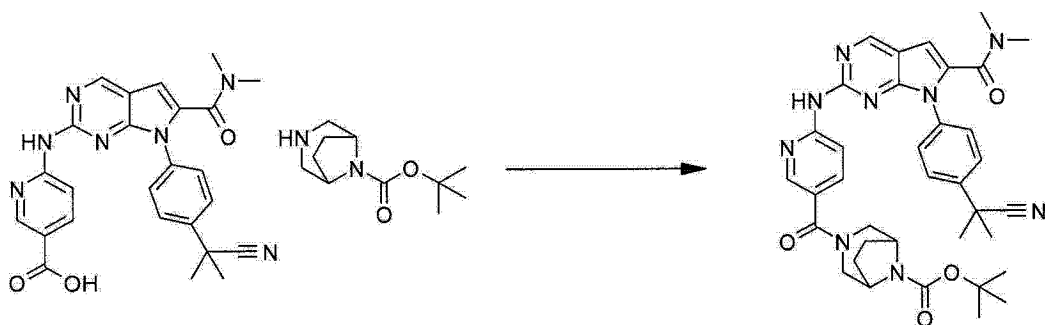
[1096]



[1097] 7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1098] 步骤1

[1099]

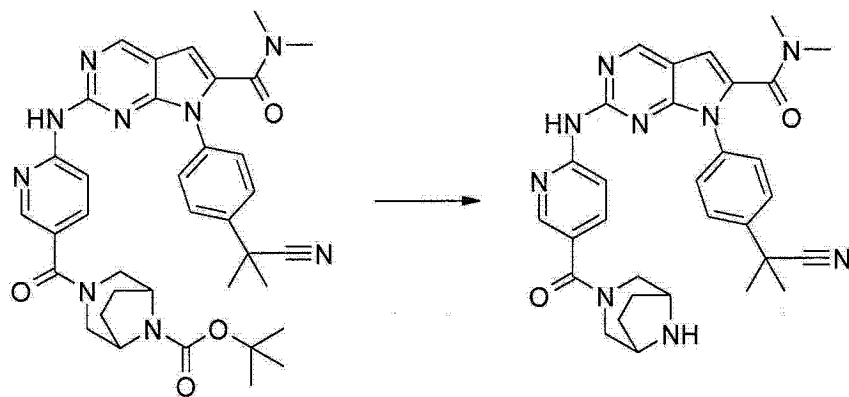


[1100] 3-(6-{7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1101] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(70mg,0.190mmol)与3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(63.3mg,0.190mmol)化合,产生50%产率的3-(6-{7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(63mg,0.095mmol)。MS m/z 664.2(M+H)⁺。

[1102] 步骤2

[1103]



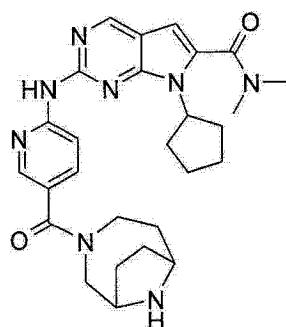
[1104] 7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛

烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1105] 按照脱保护方法2,使3-(6-{7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基}-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(63mg,0.095mmol)转化为89%产率的7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(48mg,0.085mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.08(s,1H),8.97(s,1H),8.28(m,2H),7.73(d,J=8.59Hz,2H),7.68(dd,J=8.59,2.53Hz,1H),7.56(d,J=8.59Hz,2H),6.97(s,1H),3.41(m,4H),3.01(m,8H),1.77(m,5H),1.63(d,J=4.04Hz,4H),1.26(m,1H),0.86(s,1H)。MS m/z 564.5(M+H)⁺。

[1106] 实施例69

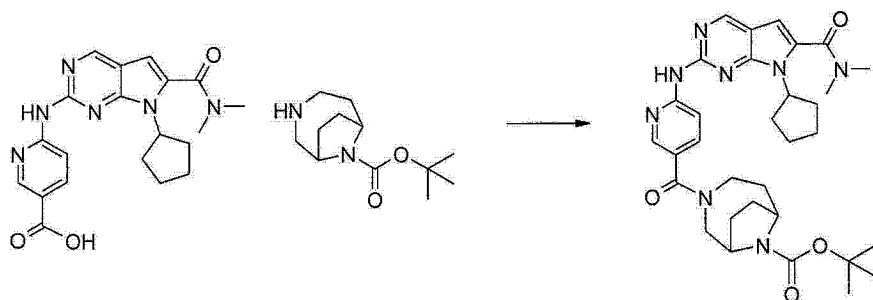
[1107]



[1108] 7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1109] 步骤1

[1110]

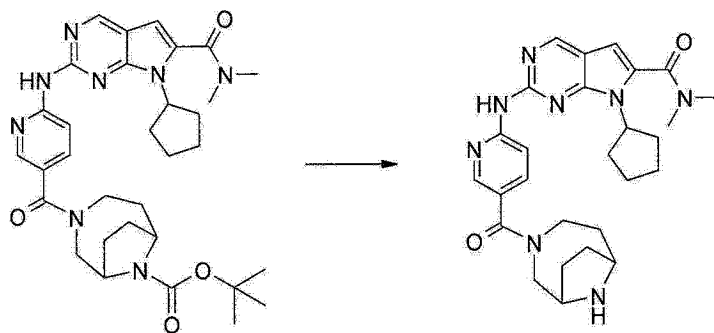


[1111] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1112] 按照通用酰胺形成方法3,使6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸(0.2g,0.507mmol)与3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(0.136g,0.6mmol)化合,产生85%产率的3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(0.269g,0.433mmol)。MS m/z 602.7(M+H)⁺。

[1113] 步骤2

[1114]

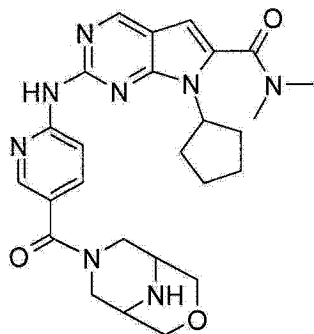


[1115] 7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1116] 按照脱保护方法1,使3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(0.24g,0.398mmol)转化为91.4%产率的7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(203mg,0.363mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.7(s,1H),10.18(s,1H),9.05(s,1H),8.52(s,1H),8.13(d,1H),7.8(d,1H),6.85(s,1H),4.8(m,2H),4.1(m.宽峰,2H),3.7(m.宽峰,2H),3.06(s,3H),3.05(s,3H),2.3(m.宽峰,2H),2.25-1.7(m.宽峰,8H),1.65(m.宽峰,2H). MS m/z 502.7(M+H)⁺

[1117] 实施例70

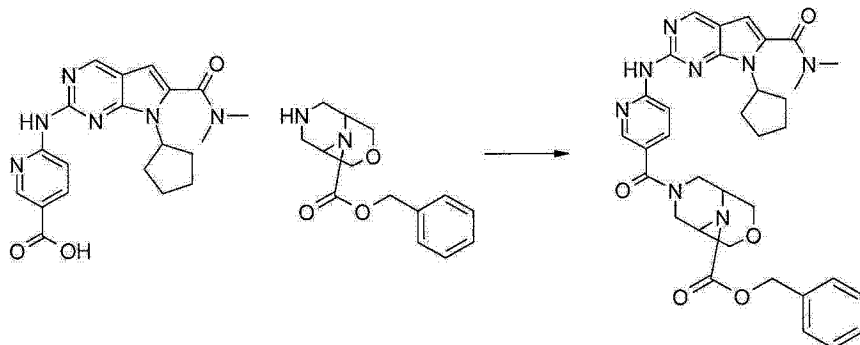
[1118]



[1119] 7-环戊基-2-[5-(3-氧杂-7,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-7-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1120] 步骤1

[1121]

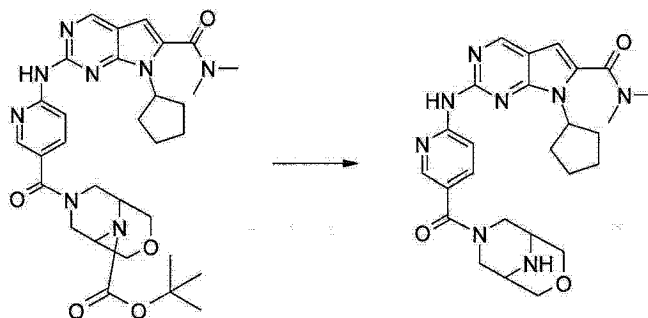


[1122] 7-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氧杂-7,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸苄酯的制备

[1123] 按照通用酰胺形成方法 3,使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸(406mg,1.03mmole)与 3-氧杂-7,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸苄酯(266mg,0.9mmole)化合,产生 80%产率的 7-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氧杂-7,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸苄酯(0.466g,0.723mmol)。MS m/z 639.3(M+H)⁺。

[1124] 步骤 2

[1125]

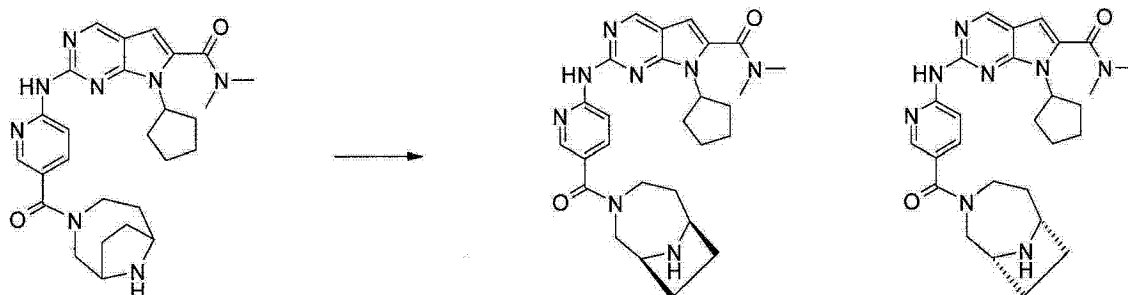


[1126] 7-环戊基-2-[5-(3-氧杂-7,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-7-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1127] 在圆底烧瓶中合并 7-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3-氧杂-7,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-9-甲酸苄酯(0.461g,0.722mmol)、甲醇乙酸乙酯(12ml)、THF(3ml)、甲醇(3ml)和 Pd/C/10%。将该混合物置于氢气气囊下,搅拌过夜。将混合物用氮气清洗,然后加入二氯甲烷。将产生的混合物通过硅藻土垫过滤。将硅藻土另外用二氯甲烷洗涤。合并有机物,将其浓缩,产生残余物。将该残余物通过硅胶色谱法纯化,产生 93%产率的 7-环戊基-2-[5-(3-氧杂-7,9-二氮杂-二环[3.3.1]壬烷-7-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(338mg,0.67mmol)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.82(s, 1H), 8.63(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.47(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.87(dd, J₁ = 8.78Hz, J₂ = 2.26Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.83(m, 1H), 4.47(s, 1H), 4.09(m, 4H), 3.77(s, 1H), 3.45-3.21(m, 4H), 3.19(s, 6H), 2.59(m, 2H), 2.11(m, 5H), 1.77(m, 2H); HRMS m/z 505.2665(M+H)⁺。

[1128] 实施例 71-72

[1129]

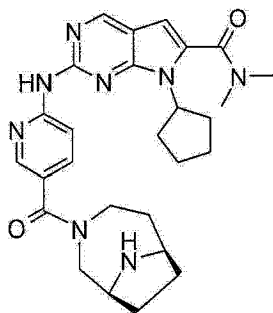


[1130] 通过 SFC 色谱法在以下条件下手性分离了外消旋的 7-环戊基-2-[5-(3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺: Chiralpak AD-H(Chiral Technologies), 21.2×250mm, 5 μ m, 10% 甲醇, 100mbar CO₂, 75g/min 流速, Thar SFCPrep-80 系统, 产生实施例 71 的 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-3,

9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(保留时间~2.5min)和实施例2的7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(保留时间~3.3min)。

[1131] 实施例 71

[1132]

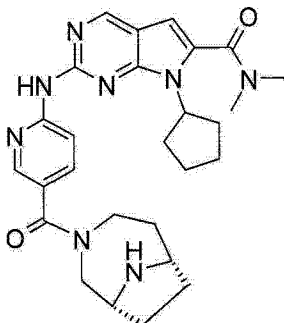


[1133] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1134] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.7(s, 1H), 10.18(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.13(d, 1H), 7.8(d, 1H), 6.85(s, 1H), 4.8(m, 2H), 4.1(m. 宽峰, 2H), 3.7(m. 宽峰, 2H), 3.06(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.3(m. 宽峰, 2H), 2.25-1.7(m. 宽峰, 8H), 1.65(m. 宽峰, 2H). MS m/z 502.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1135] 实施例 72

[1136]

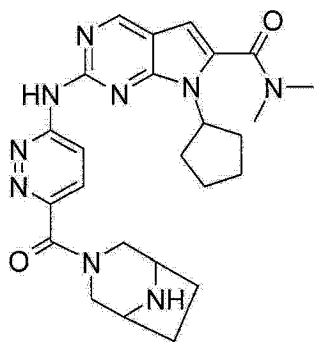


[1137] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1138] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.7(s, 1H), 10.18(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.13(d, 1H), 7.8(d, 1H), 6.85(s, 1H), 4.8(m, 2H), 4.1(m. 宽峰, 2H), 3.7(m. 宽峰, 2H), 3.06(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.3(m. 宽峰, 2H), 2.25-1.7(m. 宽峰, 8H), 1.65(m. 宽峰, 2H). MS m/z 502.7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1139] 实施例 73

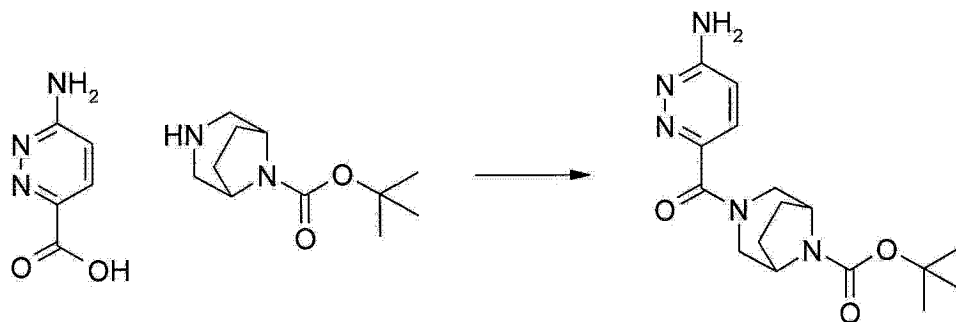
[1140]



[1141] 7-环戊基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡嗪-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1142] 步骤 1

[1143]

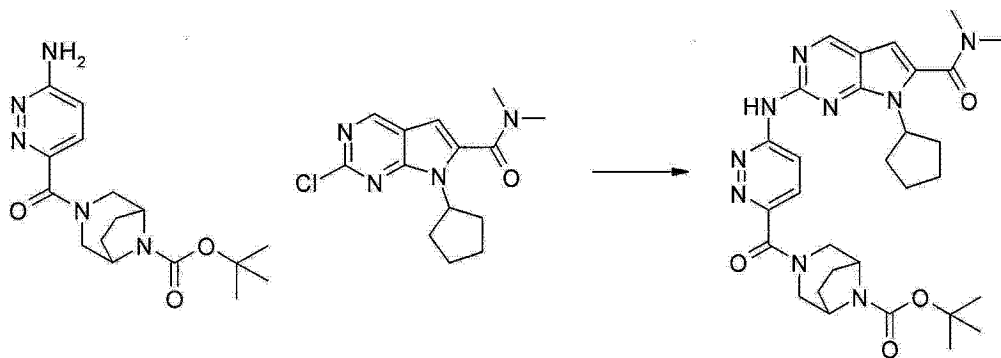


[1144] 3-(6-氨基-吡嗪-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1145] 向 6-氨基-吡嗪-3-甲酸 (212mg, 1.0mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (139mg, 1.0mmol)、HATU (456mg, 1.2mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.52mL, 3.0mmol)。于室温将该混合物搅拌过夜, 然后将其用 EtOAc 稀释, 用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 通过正相硅胶、用 0-20% MeOH/DCM 纯化, 产生白色固体 (169mg, 0.51mmol)。MS m/z 334.4 (M+H)⁺。

[1146] 步骤 2

[1147]



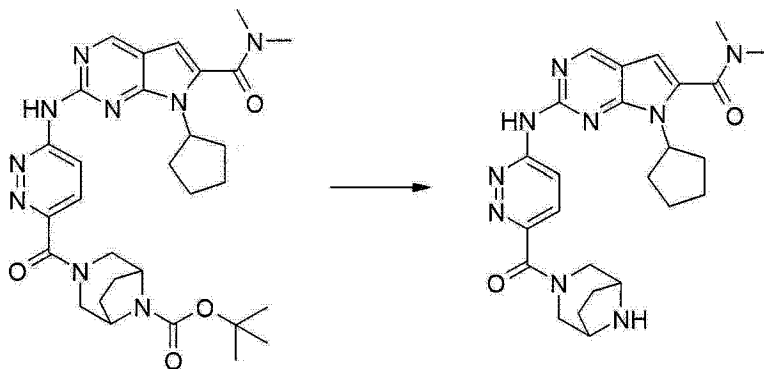
[1148] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡嗪-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1149] 在 4mL 微波小瓶中一起加入 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (98mg, 0.336mmol)、3-(6-氨基-吡嗪-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (112mg, 0.336mmol)、BINAP (10.5mg, 0.017mmol)、 Cs_2CO_3 (164mg,

0.504mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.8mg, 0.017mmol)。将管加盖, 然后用 N_2 清洗 3 次。加入二噁烷 (1.68mL), 在微波反应器中于 120°C 将加盖的管加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物用庚烷稀释, 引起粗产物沉淀出。通过过滤分离粗产物, 将其再次混悬在水中, 进行剧烈搅拌, 超声处理。通过过滤再次分离后, 将产物通过正相硅胶色谱法、用 0 至 20% MeOH/EtOAc 梯度纯化, 产生浅黄褐色固体 (115mg, 0.195mmol)。MS m/z 590.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1150] 步骤 3:

[1151]

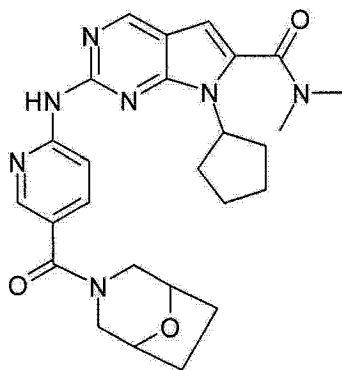


[1152] 7-环戊基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1153] 于 -78°C 向 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (110mg, 0.187mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液中加入 TFA (1mL, 13.0mmol)。温热至室温并搅拌 1 小时后, 将反应物在减压下浓缩。将所得油状残余物溶于 2mL MeOH 中, 通过 PL-HCO3MP-树脂筒冲洗以除去 TFA, 然后通过 HPLC 纯化, 产生白色固体 (55mg, 0.112mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ , 10.71 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.53 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.48 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.27 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 6H). ;HRMS, $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_9\text{O}_2$, 计算值: $\text{H}^+(\text{M}+\text{H})^+ 490.2679$, 实测值: 490.2676 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

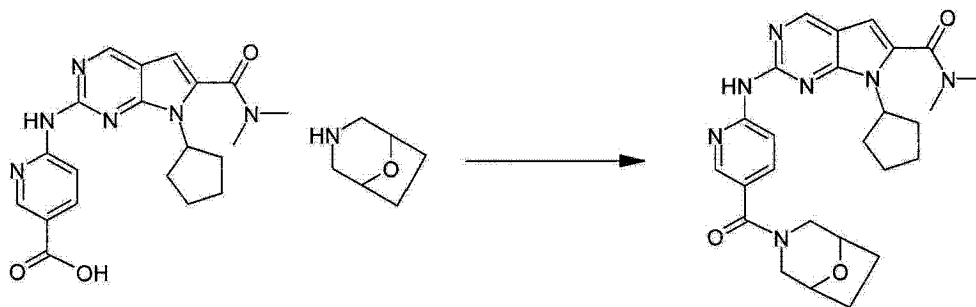
[1154] 实施例 74

[1155]



[1156] 7-环戊基-2-[5-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1157]



[1158] 7-环戊基-2-[5-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

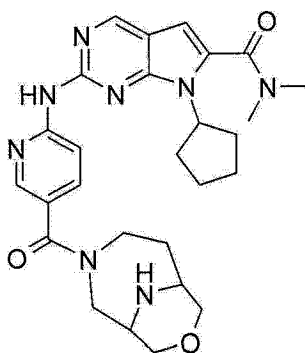
[1159] 按照通用酰胺形成方法 3, 使 6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸 (528mg, 1.34mmol) 与 8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷 (199mg, 1.34mmol) 化合, 产生 32.5% 产率的 7-环戊基-2-[5-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (213mg, 0.435mmol)。

[1160] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.74 (m, 8H), 2.07 (m, 5H), 2.58 (m, 2H), 3.17 (s, 7H), 4.81 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.79 (dd, 8.30 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)

[1161] MS m/z 490.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1162] 实施例 75

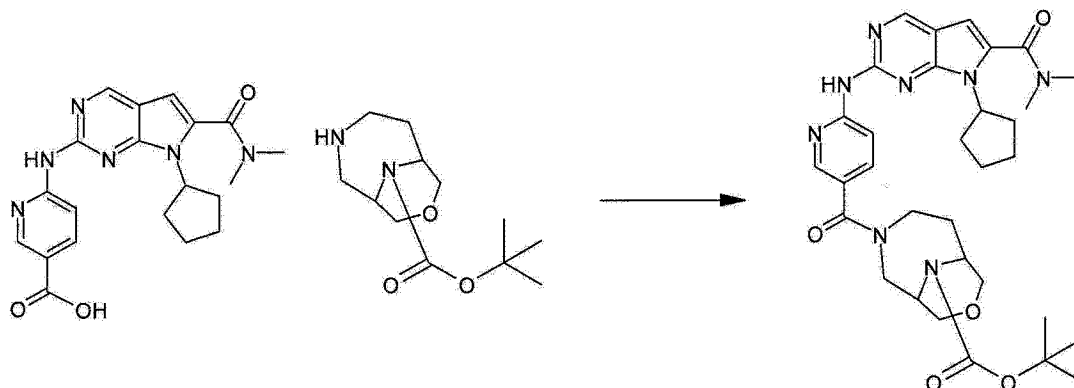
[1163]



[1164] 7-环戊基-2-[5-(8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1165] 步骤 1

[1166]

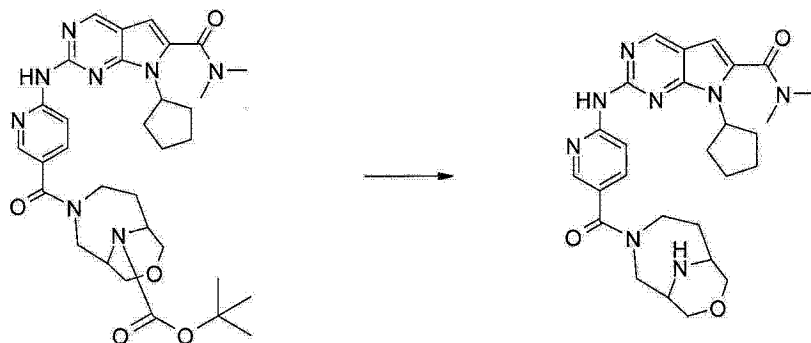


[1167] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯的制备

[1168] 按照通用酰胺形成方法3,使6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)烟酸(385mg,0.97mmol)与8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯(215mg,0.887mmol)化合,产生59%产率的3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯(323mg,0.522mmol)。MS 619.7(M+H)⁺。

[1169] 步骤2

[1170]

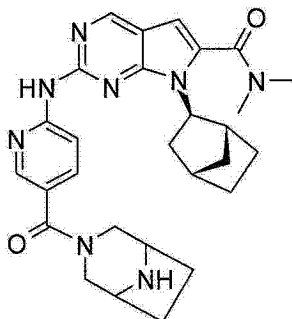


[1171] 7-环戊基-2-[5-(8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1172] 按照脱保护方法1,使3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯(313mg,0.506mmol)转化为69.1%产率的7-环戊基-2-[5-(8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(187mg,0.35mmol)。¹H NMR(400MHz,CDC13-d) δ ppm 1.75(d,3H)2.06-2.18(m,5H)2.49-2.66(m,2H)3.03-3.14(m,2H)3.18(s,6H)3.42(dd,2.0Hz,2H)3.63(br. s., 1H)3.81(br. s., 2H)4.83(t,1H)6.50(s,1H)7.85(dd,1H)8.42(br. s., 1H)8.45-8.51(m, 1H)8.60(d,1H)8.79(s,1H)。MS 518.6(M+H)⁺

[1173] 实施例76

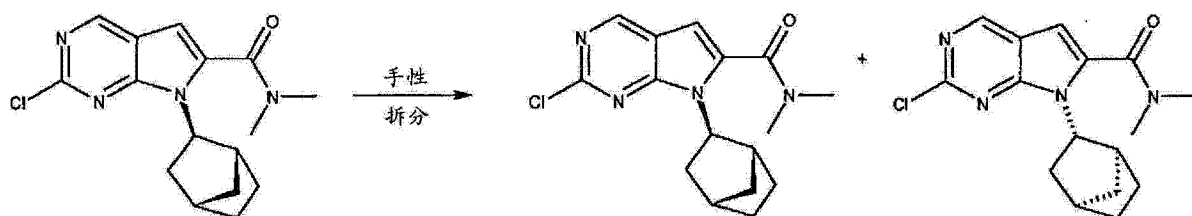
[1174]



[1175] 7-(1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1176] 步骤1

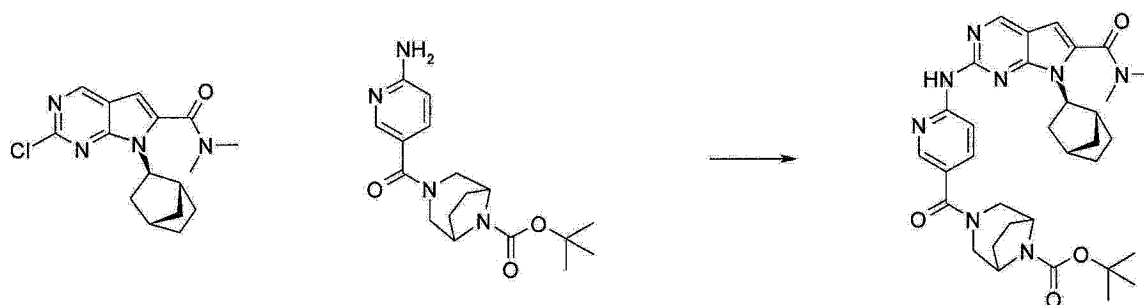
[1177]



[1178] 通过 SFC 色谱法在以下条件下手性分离了外消旋的 7- 外 - 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基 -2- 氯 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺 :Chiralpak AD-H(Chiral Technologies), 21.2×250mm, 5 μm, 10 % 甲醇, 100mbar CO₂, 75g/min 流速, Thar SFC Prep-80 系统, 产生对映异构体 1 :7-(1R,2R,4S)- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基 -2- 氯 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺 (对映异构体 1 的保留时间为 1.9min) 和对映异构体 2 :7-(1S,2S,4R)- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基 -2- 氯 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺 (对映异构体 2 的保留时间为 2.4min)。

[1179] 步骤 2

[1180]

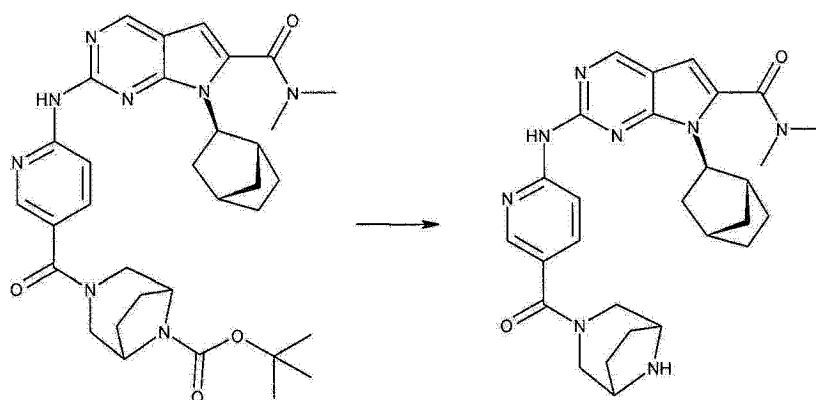


[1181] 3-[6-((1R,2R,4S)-7- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基 -6- 二甲基氨甲酰基 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -8- 甲酸叔丁酯的制备

[1182] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 7-(1R,2R,4S)- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基 -2- 氯 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺 (90mg, 0.28mmol) 与 3-(6-氨基 - 吡啶 -3- 羰基)-3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -8- 甲酸叔丁酯 (99mg, 0.30mmol) 化合, 产生 3-[6-((1R,2R,4S)-7- 二环 [2.2.1] 庚 -2- 基 -6- 二甲基氨甲酰基 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8- 二氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛烷 -8- 甲酸叔丁酯, 其未经进一步鉴定按原样进行使用。

[1183] 步骤 3

[1184]

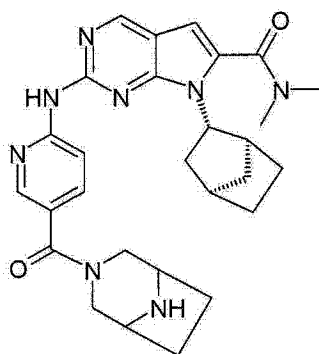


[1185] 7-(1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1186] 按照脱保护方法 2,使 3-[6-((1R,2R,4S)-7-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为 7-(1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (15mg), 10%总产率。¹H NMR (400MHz, **DMSO-d₆**) δ 9.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.6, 1H), 7.89 (d, J = 8.6, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.86 (m, 3H), 2.62 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 3H). MS m/z 515.7 (MH⁺)

[1187] 实施例 77

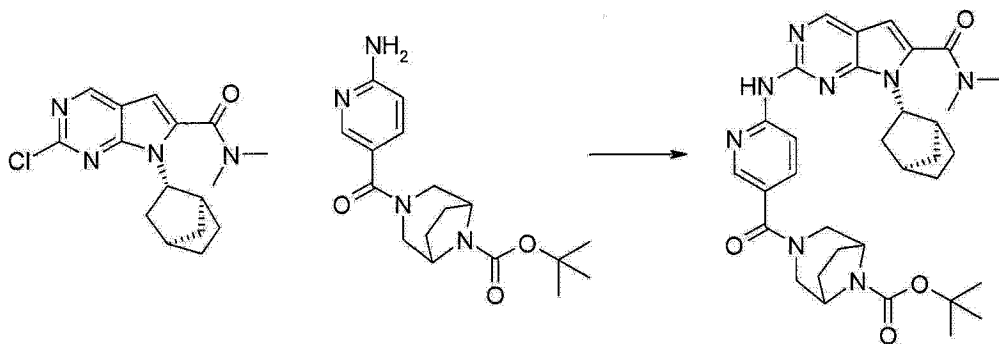
[1188]



[1189] 7-(1S,2S,4R)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1190] 步骤 1

[1191]



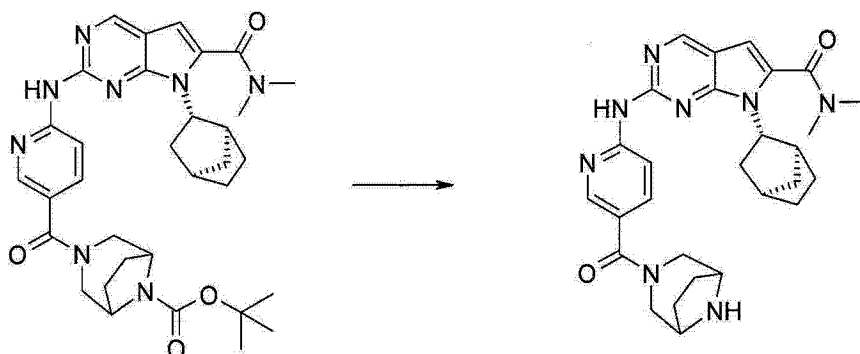
[1192] 3-[6-((1S,2S,4R)-7-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1193] 按照如在实施例 76 中的通用 N-C 偶联方法 1,使 7-(1S,2S,4R)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (90mg, 0.28mmol) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-羰基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯化合,产生 3-[6-((1S,2S,4R)-7-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯,其未

经进一步鉴定按原样使用。

[1194] 步骤 2

[1195]



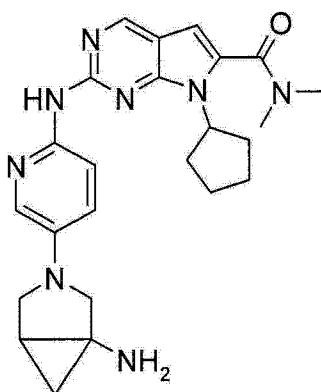
[1196] 7-(1S,2S,4R)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1197] 按照脱保护方法 2,使 3-[6-((1S,2S,4R)-7-二环[2.2.1]庚-2-基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-羰基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯转化为 7-(1S,2S,4R)-二环[2.2.1]庚-2-基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羰基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺,纯化后,产生标题化合物(5mg),3%总产率。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆). δ 9.94(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.29(d, J = 8.6, 1H), 7.89(d, J = 8.6, 1H), 6.65(s, 1H), 4.46(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.04(s, 6H), 2.86(m, 3H), 2.62(m, 3H), 2.37(m, 1H), 1.85-1.79(m, 5H), 1.55(m, 2H), 1.22(m, 3H).

[1198] MS m/z 514.8(MH⁺)

[1199] 实施例 78

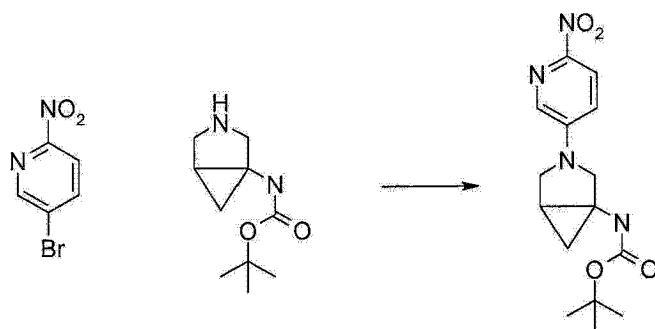
[1200]



[1201] 2-[5-(1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1202] 步骤 1

[1203]



[1204] [3-(6-硝基-吡啶-3-基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基]-氨甲酸叔丁酯的制备

[1205] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5-溴-2-硝基吡啶 (50mg, 0.246mmol) 与 3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基氨甲酸叔丁酯 (48.8mg, 0.246mmol) 化合, 产生 95% 产率的 75mg [3-(6-硝基-吡啶-3-基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基]-氨甲酸叔丁酯。MS (ESI) $m/e (M+H^+)$: 321.3

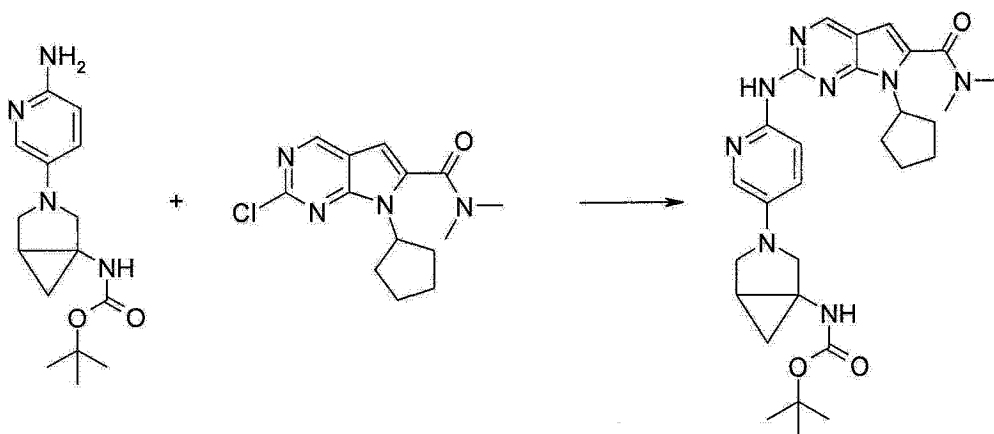
[1206] 步骤 2

[1207] [3-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基]-氨甲酸叔丁酯的制备

[1208] 向 [3-(6-硝基-吡啶-3-基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基]-氨甲酸叔丁酯 (150mg, 0.468mmol) 在 MeOH-CH₂Cl₂ (3:1) 中的溶液中加入 Pd/C (24.92mg, 0.234mmol)。于室温在 H₂ 气囊下 (H₂/真空交换 3 次) 将所得混合物搅拌 4 小时。LCMS 表明转化完全。然后将反应混合物通过硅藻土垫、用 DCM 过滤, 浓缩, 产生黑色沉淀物。将该沉淀物用乙酸乙酯稀释, 然后过滤。然后将滤液蒸发, 产生 88% 产率的 120mg [3-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基]-氨甲酸叔丁酯。MS (ESI) $m/e (M+H^+)$: 291.1

[1209] 步骤 3

[1210]



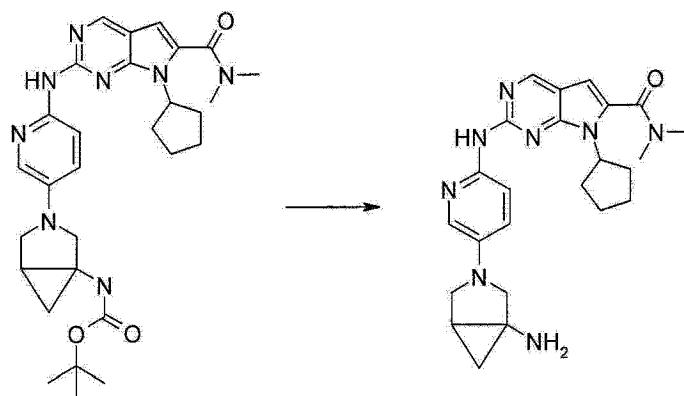
[1211] {3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基}-氨甲酸叔丁酯的制备

[1212] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基]-氨甲酸叔丁酯 (120mg, 0.413mmol) 与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (121mg, 0.413mmol) 化合, 产生 89% 产率的 200mg {3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3-氮杂-二

环 [3.1.0] 己 -1- 基 }- 氨甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) :547.0

[1213] 步骤 4

[1214]



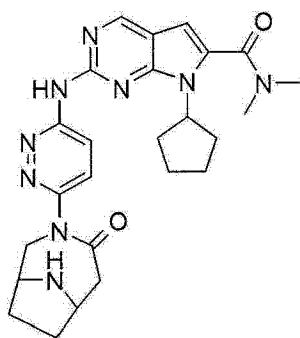
[1215] 2-[5-(1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1216] 按照脱保护方法1,使{3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基}-氨甲酸叔丁酯转化为20mg 2-[5-(1-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[1217] MS (ESI) m/e ($M+H^+$) :447.5; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.14 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.05 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.00 (1H, dd), 6.58 (1H, s), 4.67-4.76 (1H, 五重峰), 3.62 (1H, d), 3.35 (5H, s), 3.22 (1H, d), 3.05 (6H, d), 2.42 (2H, br. s.), 1.96-1.99 (4H, d), 1.63 (2H, br. s.), 0.85 (1H, m), 0.55 (1H, m).

[1218] 实施例 79

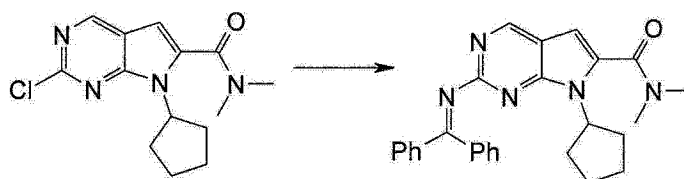
[1219]



[1220] 7-环戊基-2-[6-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)哒嗪-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1221] 步骤 1

[1222]

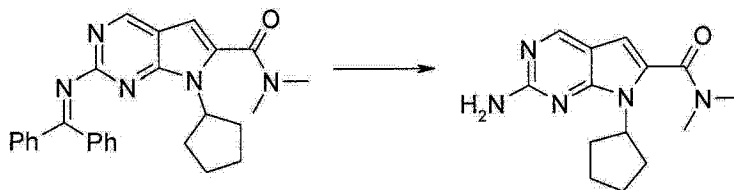


[1223] 2-氨基-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1224] 向 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (2.93g, 10mmol) 在 50mL 二噁烷中的混悬液中加入二苯酮亚胺 (1.90g, 10.5mmol)、Pd(OAc)₂ (0.11g, 0.5mmol)、BINAP (0.31g, 0.5mmol) 和 Cs₂CO₃ (4.89g, 15mmol), 将烧瓶用 N₂ 清洗。然后将管密封, 于 120℃ 将混合物加热 1 小时。然后向混悬液中加入庚烷, 过滤。将沉淀物用 DCM 萃取, 将萃取物通过 SiO₂ 柱色谱法纯化, 产生 2-(二苯亚甲基-氨基)-7-(1-乙基-丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (3.5g, 8.0mmol, 80% 产率)。MS m/z 438.5 (M+H)⁺。

[1225] 步骤 2

[1226]

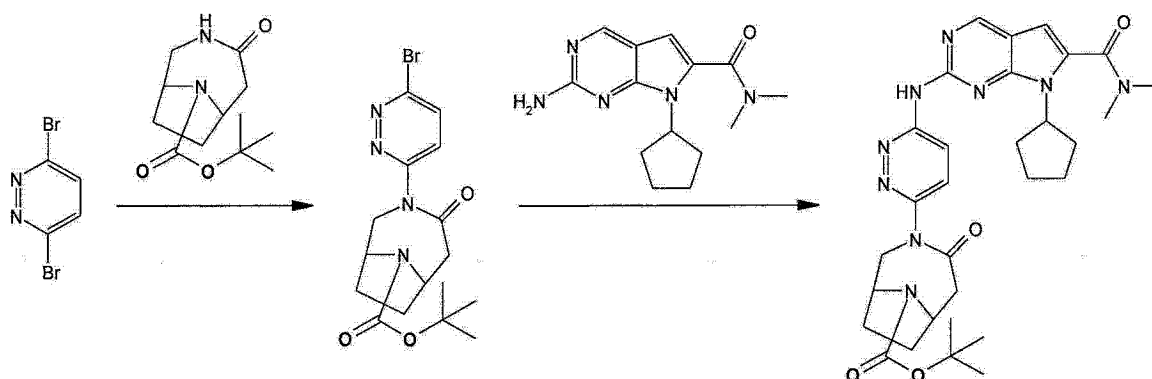


[1227] 2-氨基-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1228] 向 2-(二苯亚甲基-氨基)-7-(1-乙基-丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (3.5g, 8.0mmol) 在 26.7mL THF 中的溶液中加入 2M HCl 水溶液 (1.32mL), 将该混合物搅拌 20 分钟。向其中加入 60mL 庚烷: EtOAc (4 : 1v/v) 和 60mL 0.5N HCl 水溶液, 分离层。用 25% NaOH 水溶液将酸性水层碱化至 pH 10, 用 EtOAc 再次萃取。然后将有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 通过 SiO₂ 柱色谱法 (在 EtOAc 中的 0-20% MeOH) 纯化, 产生白色固态的 2-氨基-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (1.68g, 6.15mmol, 77% 产率)。MS m/z 274.4 (M+H)⁺。

[1229] 步骤 3

[1230]



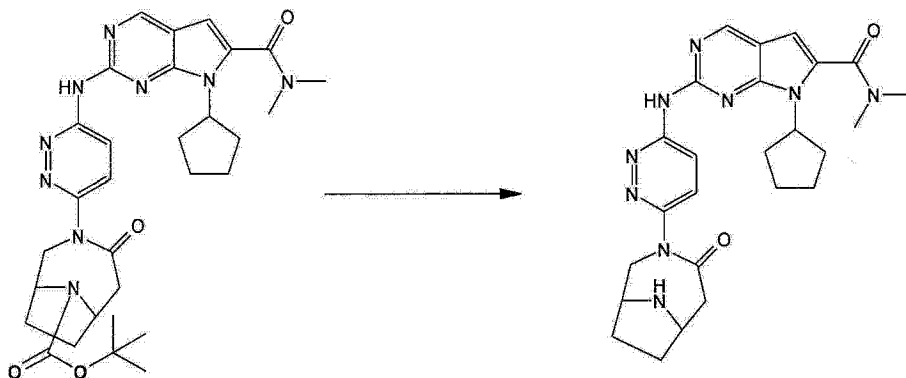
[1231] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-哒嗪-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的合成

[1232] 向 3,6-二溴-哒嗪 (400mg, 1.68mmol) 在 8mL 甲苯中的混悬液 (在干燥的压力管中) 中加入 4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (323mg, 1.345mmol)、Pd₂(dba)₃ (154mg, 0.168mmol)、xantphos (195mg, 0.336mmol) 和 NaOt-Bu (242mg, 2.52mmol), 向混悬液中通入 N₂ 3 分钟。然后将管密封, 于 100℃ 将混合物加热 3 小时。然后开封, 向混合物中再加入 Pd₂(dba)₃ (41mg, 0.045mmol)、xantphos (52mg, 0.091mmol)、NaOt-Bu (65mg, 0.680mmol) 和 2-氨基-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲

基酰胺 (124mg, 0.453mmol)。于 100℃ 将混合物再次加热 16 小时, 将混悬液通过硅藻土塞过滤, 用在 DCM 中的 10% MeOH 洗涤。合并聚集的滤液, 将其通过两个连续的 SiO₂ 柱纯化, 产生白色固态的 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-哒嗪-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (66mg, 0.112mmol, 8% 产率)。MS m/z 590.6 (M+H)⁺。

[1233] 步骤 4

[1234]

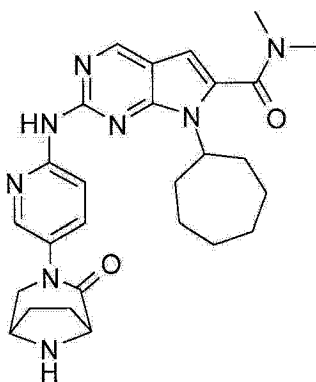


[1235] 7-环戊基-2-[6-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)哒嗪-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1236] 按照脱保护方法 1, 使 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-哒嗪-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (60mg, 0.10mmol) 转化为 18% 产率的 7-环戊基-2-[6-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)哒嗪-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (9mg, 0.018mmol)。¹H NMR (400MHz, 二氯甲烷-d₂) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J = 9.6Hz, 1H), 8.44 (br. s., 1H), 7.68 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 15.2, 6.6Hz, 1H), 3.88 (d, J = 15.2Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.87 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.98 (m, 5H), 1.78 (m, 3H), 1.65 (m, 2H); MS m/z 490.5 (M+H)⁺; HRMS: m/z (M+H), C₂₅H₃₁N₉O₂, 计算值: 490.2679, 实测值: 490.2693。

[1237] 实施例 80

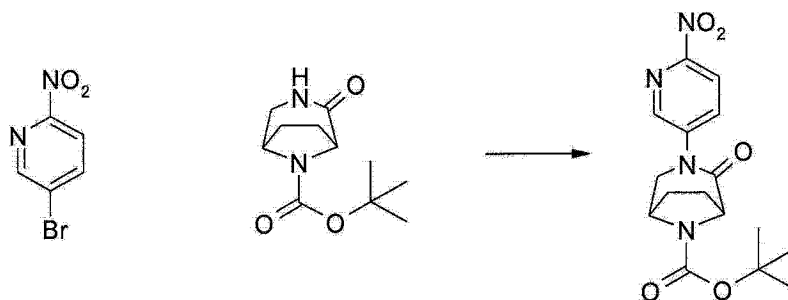
[1238]



[1239] 7-环庚基-2-[5-(2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1240] 步骤 1

[1241]

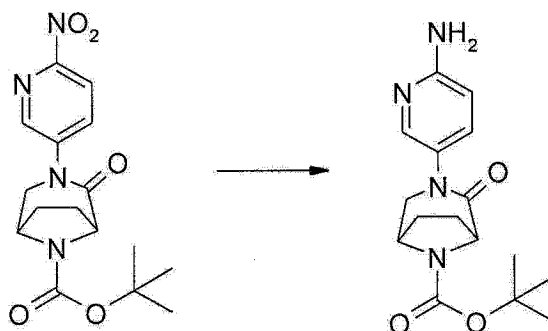


[1242] 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1243] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5-溴-2-硝基吡啶 (110mg, 0.542) 与 2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (135mg, 0.596mg) 化合, 硅胶色谱法纯化后, 产生 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (290mg, 81%), MS m/z 349.0 (MH^+), 其未经进一步鉴定按原样直接使用。

[1244] 步骤 2

[1245]

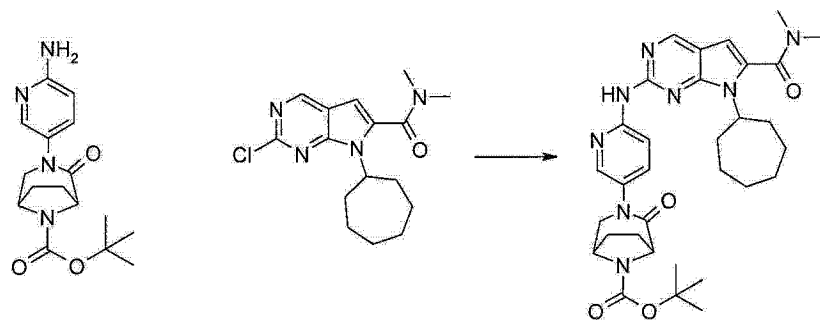


[1246] 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1247] 按照硝基还原方法 1, 将在甲醇 (10mL) 中的 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (290mg, 0.83mmol) 置于氮气下, 然后加入 10% 钯/炭 (200mg, 过量)。用氢气清洗, 在氢气气氛下将其搅拌 16 小时。用氮气清洗, 通过硅藻土垫过滤, 用甲醇洗涤。真空浓缩, 产生 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (146mg, 60%)。其未经进一步纯化进行使用。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6). δ 7.73 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.38 (br. s, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS m/z 319.5 (MH^+).

[1248] 步骤 3

[1249]

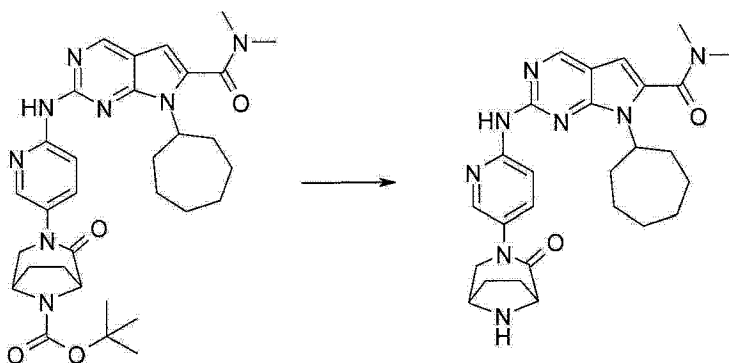


[1250] 7-环庚基-2-[5-(2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺叔丁酯的制备

[1251] 按照通用N-C偶联方法1,使3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(146mg,0.46mmol)与2-氯-7-环庚基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(134mg,0.42mmol)化合,进行后处理后,产生7-环庚基-2-[5-(2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺叔丁酯,其未经进一步鉴定直接进行使用。

[1252] 步骤4

[1253]

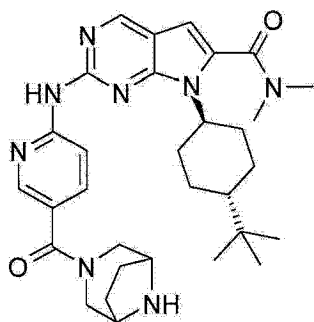


[1254] 7-环庚基-2-[5-(2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1255] 按照脱保护方法2,使7-环庚基-2-[5-(2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺叔丁酯转化为48%产率的7-环庚基-2-[5-(2-氧代-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(100mg)。MS m/z 503.6 (MH^+); 1H NMR(400MHz, **DMSO-d₆**) δ 9.78(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.46(d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.24(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70(dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 4.44(m, 1H), 3.76-3.70(m, 2H), 3.62(m, 1H), 3.16(s, 1H), 3.08(s, 3H), 3.06(s, 3H), 2.54(m, 3H), 2.01-1.75(m, 8H), 1.74-1.58(m, 4H), 1.5-1.43(m, 2H)。

[1256] 实施例81

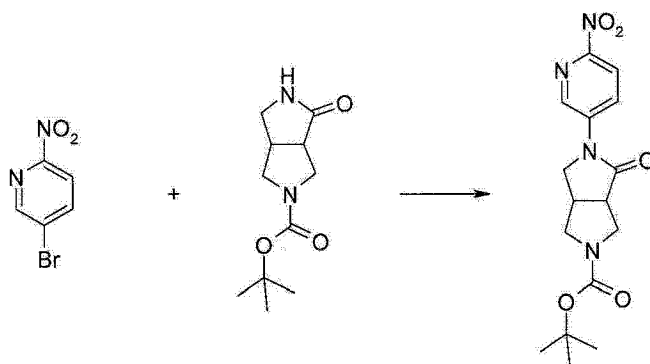
[1257]



[1258] 7-环庚基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1259] 步骤 1

[1260]



[1261] 顺式-5-(6-硝基吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备

[1262] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5-溴-2-硝基吡啶 (4.71g, 23.2mmol, 1.05eq) 与顺式-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (5g, 22.1mmol, 1.0eq) 化合, 硅胶纯化后, 产生 81% 产率的顺式-5-(6-硝基吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (6.3g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75 (m, 2H), 8.34 (d, J = 9.09Hz, 1H), 4.20 (dd, J₁ = 9.85Hz, J₂ = 6.82Hz, 1H), 4.02-3.85 (m, 2H), 3.80 (d, J = 10.11Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 3H)。

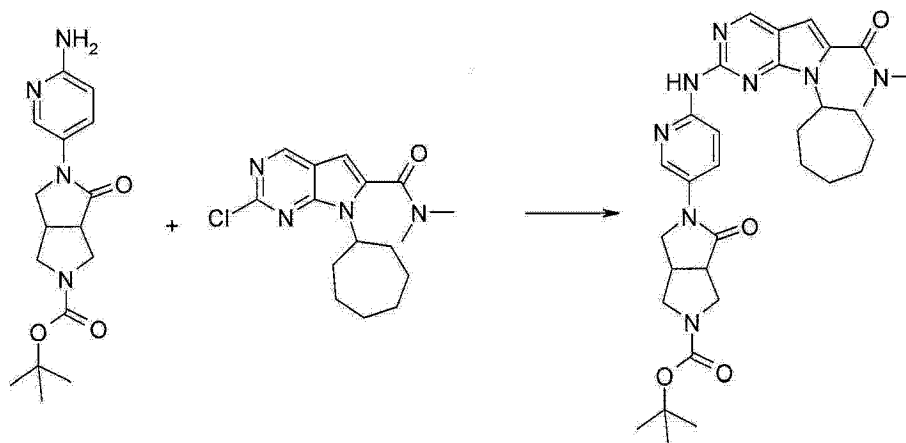
[1263] 步骤 2

[1264] 顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备

[1265] 按照硝基还原方法 1, 将顺式-5-(6-硝基吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (1.05g, 3.01mmol) 以定量产率还原为顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (1.0g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 6.57 (d, J = 9.6Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.04 (dd, J₁ = 10.11Hz, J₂ = 6.57Hz, 1H), 3.93 (dd, J₁ = 11.62Hz, J₂ = 2.02Hz, 1H), 3.86 (t, 1H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 1.48 (s, 9H); MS m/z 319.4 (M+H)⁺。

[1266] 步骤 3

[1267]



[1268] 顺式-5-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯的制备

[1269] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(50.4mg,0.157mmol)与顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(50mg,0.157mmol,1.0eq)化合,硅胶色谱法后,产生94%产率的顺式-5-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(90mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76(s, 1H), 8.65(d, J = 9.6Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.18(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.54(m, 1H), 4.13(dd, J₁ = 9.85Hz, J₂ = 6.82Hz, 1H), 3.97(d, J = 10.61Hz, 1H), 3.89(t, J = 9.85Hz, 1H), 3.62-3.76(m, 2H), 3.06-3.40(m, 9H), 2.65(q, J = 10.95Hz, 2H), 2.02(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.74(m, 4H), 1.60(m, 2H), 1.49(m, 9H). MS m/z 603.6 (M+H)⁺.

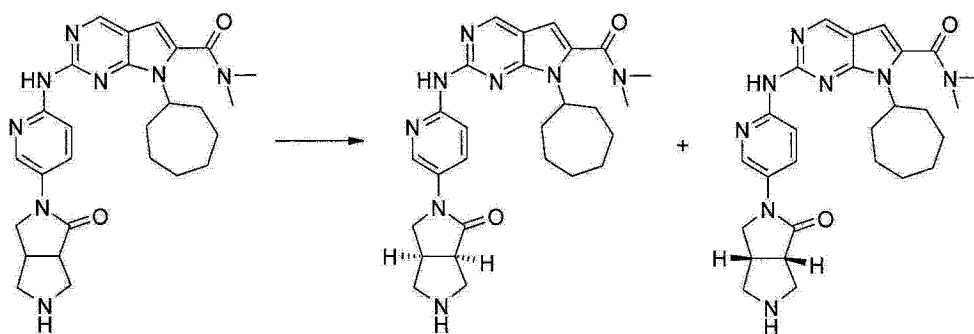
[1270] 步骤4

[1271] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1272] 按照脱保护方法2,纯化后,得到85%产率的7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(64mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73(s, 1H), 8.62(d, J = 9.6Hz, 1H), 8.42(d, J = 2.53Hz, 1H), 8.26(dd, J₁ = 9.09, J₂ = 3.03Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.54(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.63(dd, J₁ = 9.60, J₂ = 3.03Hz, 1H), 3.53(m, 1H), 3.31-3.12(m, 8H), 3.11-2.92(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.81-1.67(m, 5H), 1.59(m, 2H); HRMS m/z 503.2889 (M+H)⁺.

[1273] 步骤5

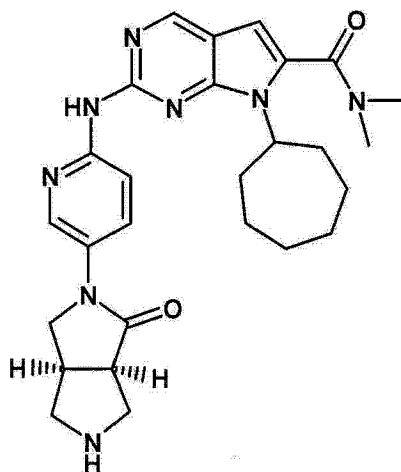
[1274]



[1275] 通过**CHIRALPAK®** AS-H 手性柱分离了 7-环庚基 -N, N- 二甲基 -2-(5-(顺式 -1- 氧代六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)- 基) 吡啶 -2- 基氨基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 噻啶 -6- 甲酰胺 (56mg), 为顺式外消旋化合物。分离流动相为含有 0.2% DEA 的 30% MeOH。收集两个峰。收集移动较快的对映异构体, 为对映异构体 -1 (23mg, 38% 产率), 移动较慢的对映异构体, 为对映异构体 -2 (25mg, 43% 产率)。

[1276] 实施例 82

[1277]

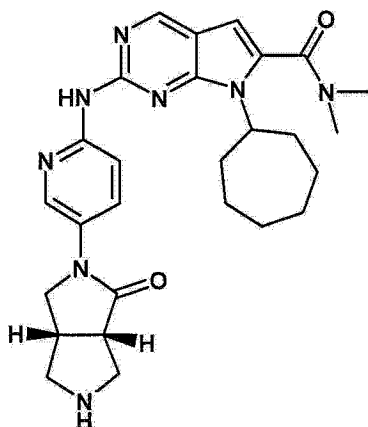


[1278] 7-环庚基 -N, N- 二甲基 -2-(5-((3aS,6aR)-1- 氧代六氢吡咯并 [3,4-c] 吡咯 -2(1H)- 基) 吡啶 -2- 基氨基)-7H- 吡咯并 [2,3-d] 噻啶 -6- 甲酰胺. 对映异构体 -1

[1279] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.73(s, 1H), 8.62(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.26(dd, $J_1 = 9.35$, $J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 8.02(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.54(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.63(dd, $J_1 = 9.85$, $J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 3.53(m, 1H), 3.31-3.12(m, 8H), 3.11-2.94(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.81-1.67(m, 5H), 1.59(m, 2H); HRMS m/z 503.2882 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1280] 实施例 83

[1281]

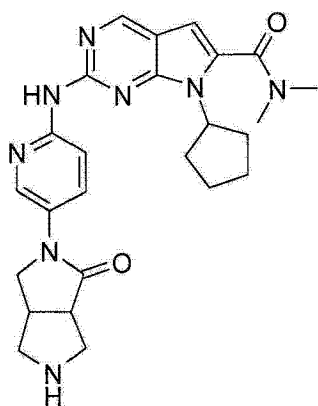


[1282] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-((3aR,6aS)-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺. 对映异构体-2

[1283] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.73(s, 1H), 8.62(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.26(dd, $J_1 = 8.84$, $J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 8.00(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.45(s, 1H), 4.54(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.63(dd, $J_1 = 9.85$, $J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 3.53(m, 1H), 3.31-3.12(m, 8H), 3.11-2.94(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.81-1.67(m, 5H), 1.59(m, 2H); HRMS m/z 503.2890 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1284] 实施例 84

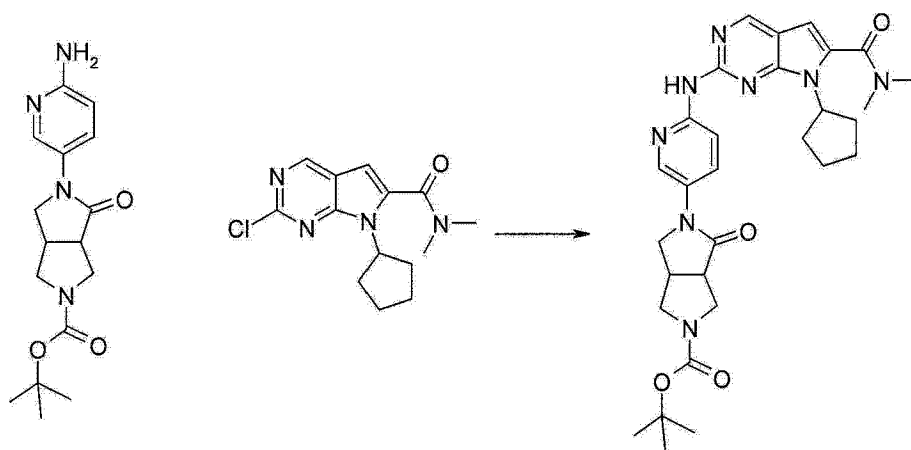
[1285]



[1286] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-顺式-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1287] 步骤 1

[1288]

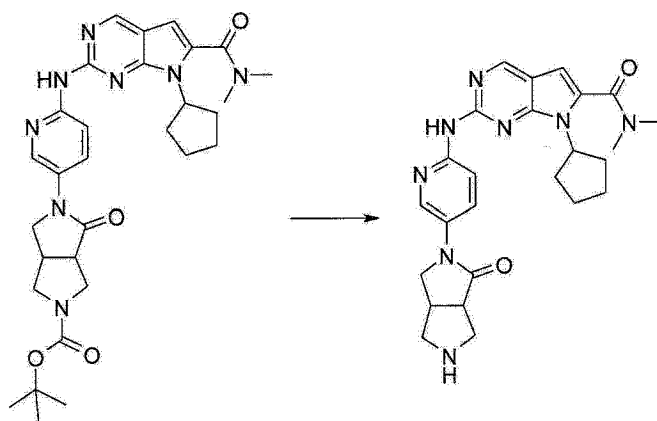


[1289] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-顺式-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1290] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺与顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯化合,纯化后,产生89%产率的顺式-5-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(82mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74(s, 1H), 8.52(d, J = 9.09Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.17(brs, 1H), 8.08(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.81(m, 1H), 4.11(dd, J₁ = 10.11Hz, J₂ = 6.57Hz, 1H), 3.96(d, J = 11.62Hz, 1H), 3.88(t, J = 9.60Hz, 1H), 3.67(m, 2H), 3.28(m, 2H), 3.14(m, 7H), 2.58(m, 2H), 2.08(m, 4H), 1.74(m, 2H), 1.48(m, 9H). LCMS m/z 575.6(M+H)⁺.

[1291] 步骤2

[1292]

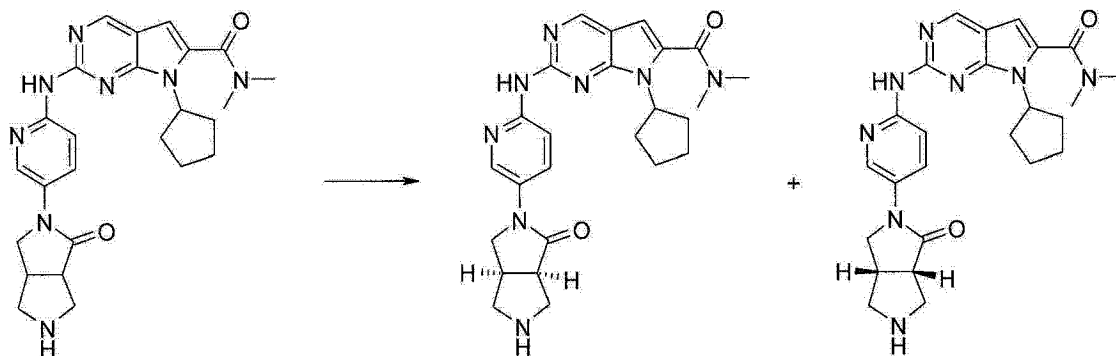


[1293] 按照脱保护方法2,得到90%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-顺式-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(61mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75(s, 1H), 8.51(d, J = 9.09Hz, 1H), 8.44(d, J = 2.53Hz, 1H), 8.23(dd, J₁ = 9.09, J₂ = 2.53Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.82(m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.62(dd, J₁ = 10.11, J₂ = 3.03Hz, 1H), 3.53(dd, J₁ = 11.12, J₂ = 2.02Hz, 1H), 3.29-3.13(m, 8H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.59(m, 2H), 2.08(m, 5H), 1.75(m, 2H)

[1294] HRMS m/z 475.2591(M+H)⁺.

[1295] 步骤3

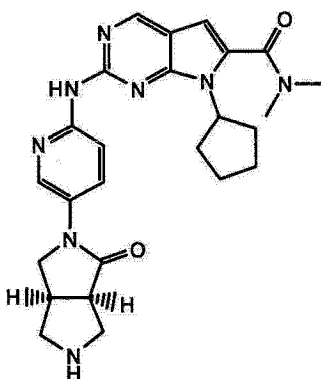
[1296]



[1297] 通过**CHIRALPAK®** AS-H 手性柱分离了 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-顺式-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (52mg)。分离流动相为含有 0.2% DEA 的 35% MeOH。收集两个峰。收集移动较快的对映异构体,为对映异构体 -1 (15mg, 29%产率), 移动较慢的对映异构体,为对映异构体 -2 (18mg, 34%产率)。

[1298] 实施例 85

[1299]



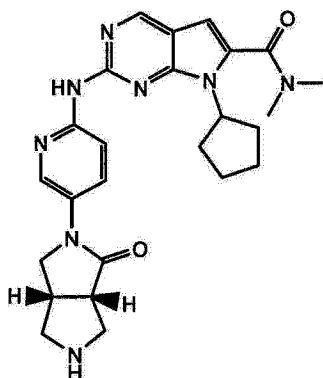
[1300] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aS,6aR)-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺. 对映异构体 -1

[1301] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J = 9.09, 3.03\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 9.85, J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 3.55 (d, $J = 11.12$, 1H), 3.29-3.13 (m, 8H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.09 (m, 5H), 1.75 (m, 2H)

[1302] HRMS m/z 475.2568 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1303] 实施例 86

[1304]



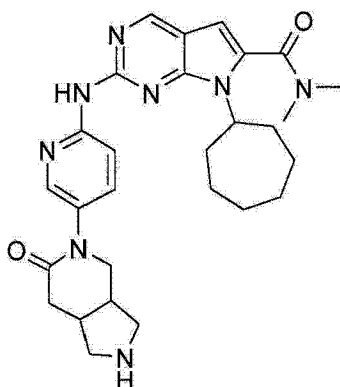
[1305] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aR,6aS)-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺. 对映异构体-2

[1306] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74(s, 1H), 8.51(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.24(dd, $J_1 = 9.09$, $J_2 = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.01(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.82(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.62(dd, $J = 9.85$, 2.78Hz , 1H), 3.53(d, $J = 11.62$, 1H), 3.29-3.13(m, 8H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.59(m, 2H), 2.09(m, 5H), 1.75(m, 2H)

[1307] HRMS m/z 475.2573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1308] 实施例 87

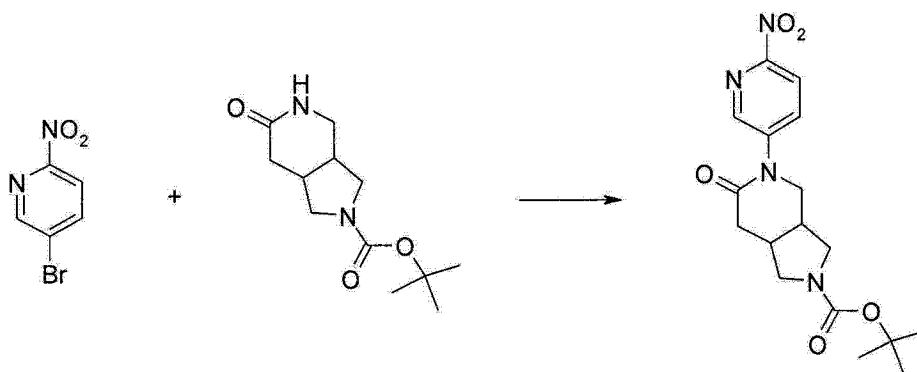
[1309]



[1310] 顺式-5-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯

[1311] 步骤 1

[1312]



[1313] 顺式-5-(6-硝基吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯

[1314] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5-溴-2-硝基吡啶与顺式-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯化合, 纯化后, 产生 85% 产率的顺式-5-(6-硝基吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯 (1.0g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58(d, J = 2.53Hz, 1H), 8.28(d, J = 8.59Hz, 1H), 8.07(dd, J₁ = 8.84, J₂ = 2.27Hz, 1H), 4.18-3.61(m, 4H), 3.29(m, 2H), 2.85(m, 3H), 2.55(m, 1H), 1.47(s, 9H)

[1315] LCMS m/z 362.8(M+H)⁺.

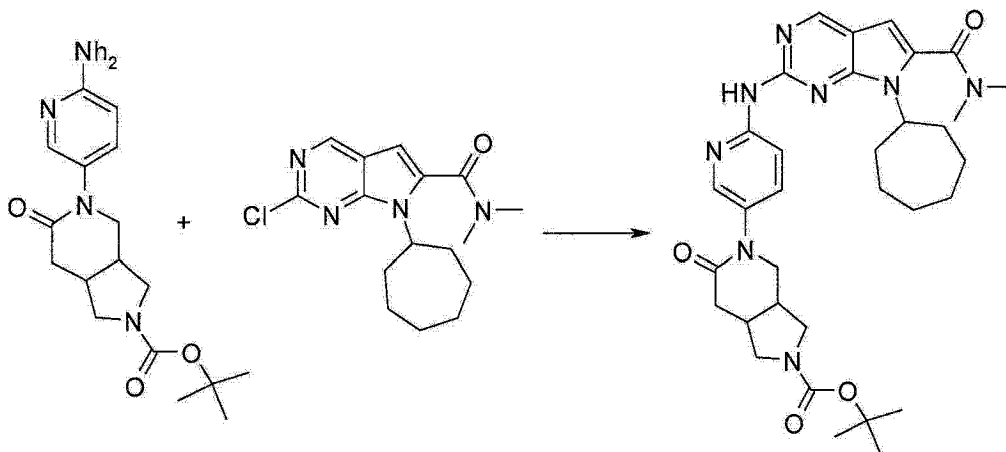
[1316] 步骤 2

[1317] 顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯的制备

[1318] 按照硝基还原方法 1, 得到 96% 产率的顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯 (300mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.93(d, J = 2.02Hz, 1H), 7.45(dd, J₁ = 9.09, J₂ = 2.53Hz, 1H), 6.59(d, J = 9.09Hz, 1H), 4.92(br s, 2H), 3.83-3.00(m, 6H), 2.91-2.66(m, 3H), 2.48(dd, J₁ = 16.42, J₂ = 5.81Hz, 1H). LCMS m/z 332.8(M+H)⁺.

[1319] 步骤 3

[1320]

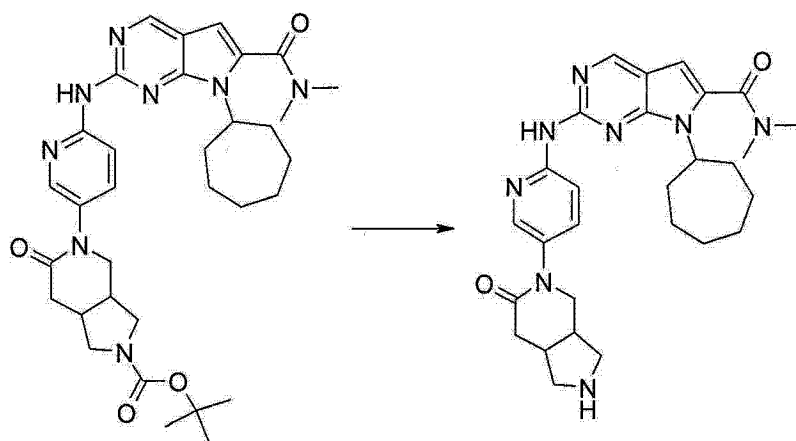


[1321] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1322] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺与顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯化合, 纯化后, 产生 86% 产率的顺式-5-(6-(7-环庚基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯 (85mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.77(s, 1H), 8.66(d, J = 9.09Hz, 1H), 8.48(br s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.64(dd, J₁ = 9.09Hz, J₂ = 2.53Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 4.53(m, 1H), 3.84(dd, J₁ = 13.14Hz, J₂ = 5.56Hz, 1H), 3.70(m, 3H), 3.31(m, 2H), 3.17(s, 6H), 2.82(m, 3H), 2.63(m, 2H), 2.51(dd, J₁ = 16.42Hz, J₂ = 5.81Hz, 1H), 2.01(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.73(m, 4H), 1.58(m, 2H), 1.48(s, 9H). LCMS m/z 617.7(M+H)⁺.

[1323] 步骤 4

[1324]

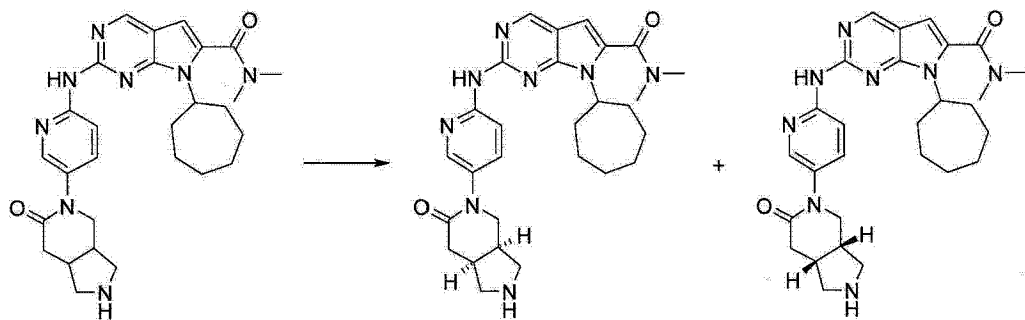


[1325] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1326] 按照脱保护方法 2, 得到 89% 产率的 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (64mg). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 8.84$, $J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.88 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 4.04\text{Hz}$, 1H), 3.63 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 5.05\text{Hz}$, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.84-2.50 (m, 7H), 2.02 (m, 2H), 1.93-1.66 (m, 7H), 1.58 (m, 2H). HRMS m/z 517.3062 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1327] 步骤 5

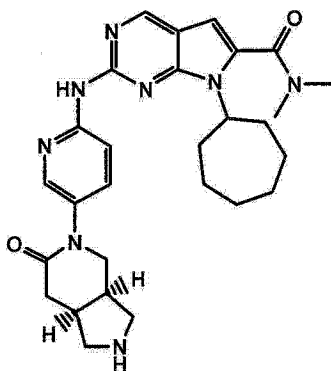
[1328]



[1329] 通过 **CHIRALPAK®** AD-H 手性柱分离了 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (56mg), 为顺式外消旋化合物。分离流动相为含有 0.2% DEA 的 35% MeOH。收集两个峰。收集移动较快的对映异构体, 为对映异构体 -1 (16mg, 28% 产率), 移动较慢的对映异构体, 为对映异构体 -2 (16mg, 28% 产率)。没有测定绝对立体构型。

[1330] 实施例 88

[1331]

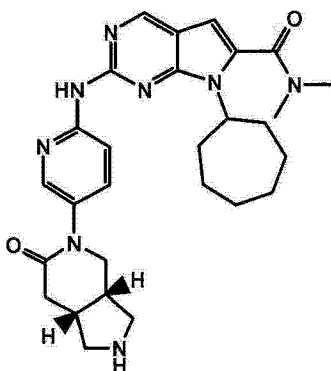


[1332] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺. 对映异构体-1

[1333] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.78 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 8.84$, $J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.90 (dd, $J_1 = 12.63$, $J_2 = 4.04\text{Hz}$, 1H), 3.71 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 4.55\text{Hz}$, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 2.94-2.57 (m, 7H), 2.02 (m, 2H), 1.96-1.65 (m, 7H), 1.58 (m, 2H). HRMS m/z 517.3051 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1334] 实施例 89

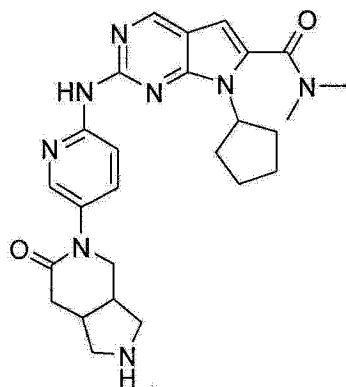
[1335]



[1336] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺. 对映异构体-2. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J_1 = 9.09$, $J_2 = 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.87 (dd, $J_1 = 13.39$, $J_2 = 4.29\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 5.56\text{Hz}$, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.87-2.50 (m, 7H), 2.04 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.58 (m, 2H). HRMS m/z 517.3044 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

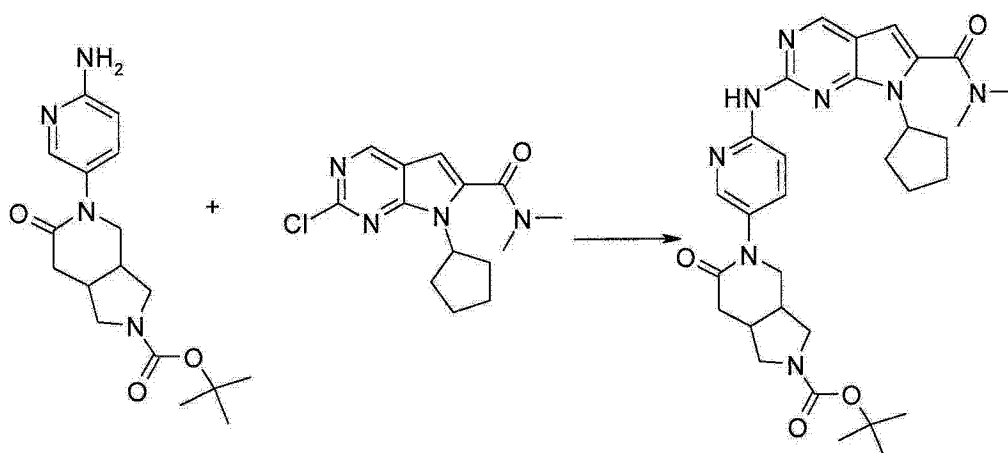
[1337] 实施例 90

[1338]



[1339] 步骤 1

[1340]

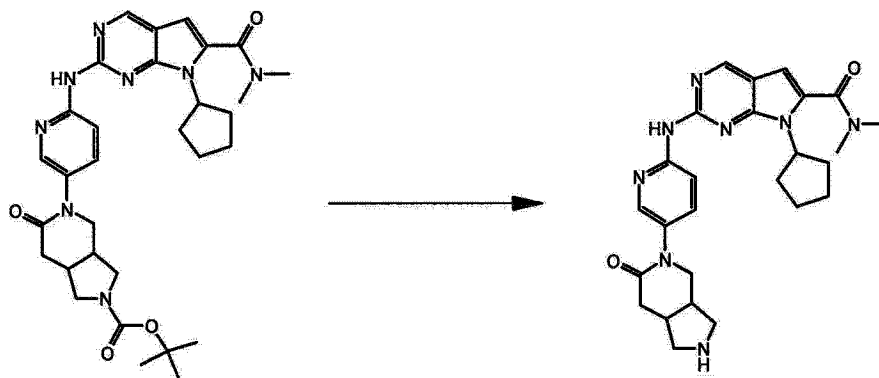


[1341] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)-吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1342] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺与顺式-5-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯化合, 纯化后, 产生 86% 产率的顺式-5-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基)-6-氧代六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯 (81mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.79(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.24(d, J = 2.53Hz, 1H), 7.63(dd, J₁ = 9.09Hz, J₂ = 2.53Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 4.81(m, 1H), 3.84(dd, J₁ = 13.14Hz, J₂ = 5.56Hz, 1H), 3.78-3.63(m, 3H), 3.49-3.21(m, 2H), 3.16(s, 6H), 2.79(m, 3H), 2.55(m, 3H), 2.07(m, 4H), 1.72(m, 2H), 1.48(s, 9H). LCMS m/z 589.6 (M+H)⁺.

[1343] 步骤 2

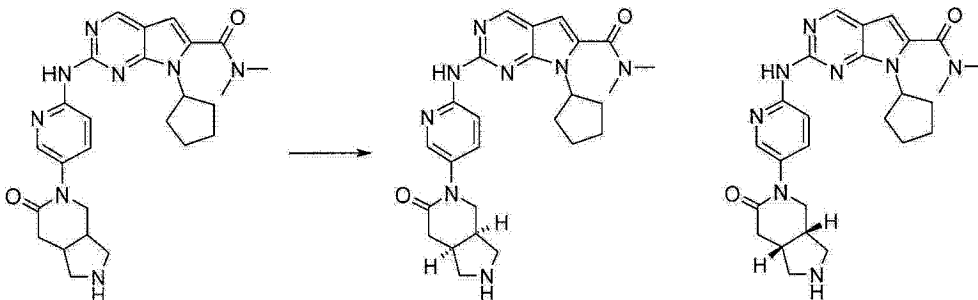
[1344]



[1345] 按照脱保护方法 2, 得到 86% 产率的 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (64mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.53Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (dd, J₁ = 8.84Hz, J₂ = 2.78Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.87 (dd, J₁ = 12.88Hz, J₂ = 4.29Hz, 1H), 3.63 (dd, J₁ = 12.88Hz, J₂ = 5.31Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 6H), 2.87-2.49 (m, 7H), 2.07 (m, 5H), 1.73 (m, 2H); HRMS m/z 489.2727 (M+H)⁺.

[1346] 步骤 3

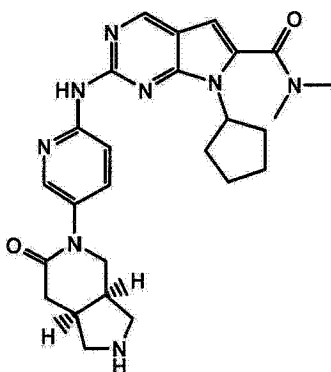
[1347]



[1348] 通过 **CHIRALPAK®** AD-H 手性柱手性分离了 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (56mg), 为顺式外消旋化合物。分离流动相为含有 0.2% DEA 的 40% IPA。收集两个峰。收集移动较快的对映异构体, 为对映异构体-1 (16mg, 28% 产率), 移动较慢的对映异构体, 为对映异构体-2 (17mg, 30% 产率)。没有测定绝对立体构型。

[1349] 实施例 91

[1350]

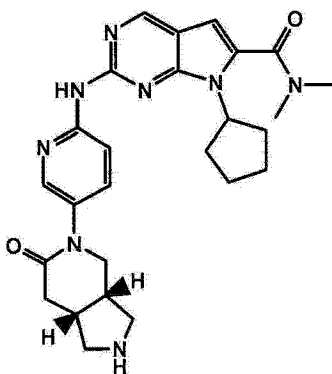


[1351] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1352] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.76(s, 1H), 8.53(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.27(m, 2H), 7.66(dd, $J_1 = 9.09\text{Hz}$, $J_2 = 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.47(s, 1H), 4.81(m, 1H), 3.88(d, $J = 13.64\text{Hz}$, 1H), 3.66(dd, $J_1 = 13.14\text{Hz}$, $J_2 = 5.05\text{Hz}$, 1H), 3.34(m, 2H), 3.17(m, 6H), 2.91-2.53(m, 7H), 2.07(m, 5H), 1.73(m, 2H); HRMS m/z 489.2726 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1353] 实施例 92

[1354]

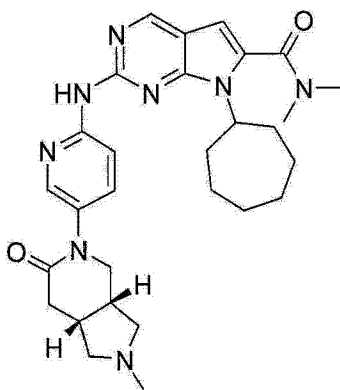


[1355] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(顺式-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1356] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.75(s, 1H), 8.52(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.24(m, 2H), 7.66(dd, $J_1 = 9.09\text{Hz}$, $J_2 = 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.46(s, 1H), 4.81(m, 1H), 3.88(dd, $J_1 = 13.14\text{Hz}$, $J_2 = 4.55\text{Hz}$, 1H), 3.65(dd, $J_1 = 13.39\text{Hz}$, $J_2 = 4.80\text{Hz}$, 1H), 3.32(m, 2H), 3.17(m, 6H), 2.89-2.52(m, 7H), 2.07(m, 5H), 1.74(m, 2H); HRMS m/z 489.2726 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1357] 实施例 93

[1358]



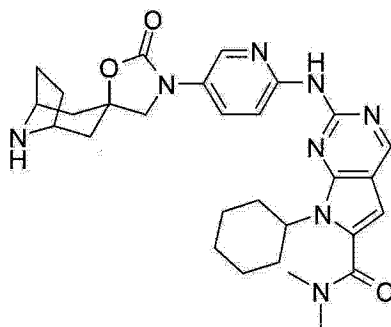
[1359] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-((3aS,7aR)-2-甲基-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1360] 向 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-((3aS,7aR)-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(来自实施例 89 的对映异构体-2)(66mg, 0.128mmol, 1eq) 在 THF(2.0mL) 中的溶液中加入 37% 甲醛水溶液(0.048mL, 0.639mmol, 5eq)。于室温将反应混合物搅拌 5 分钟。将固体三乙酰氧基硼

氢化钠 (81mg, 0.383mmol, 3eq) 加入混合物中。将反应物再搅拌 10 分钟, 用一滴 TFA 淬灭, 用在甲醇中的氨中和。将残余物在真空中浓缩, 通过柱色谱法 ($\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化, 得到定量产率的 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-((3aS,7aR)-2-甲基-6-氧代四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H,7H,7aH)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (67mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J_1 = 9.09$, $J_2 = 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.73 (s, 3H), 4.52 (m, 1H), 3.83 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 4.04\text{Hz}$, 1H), 3.65 (dd, $J_1 = 13.14$, $J_2 = 4.04\text{Hz}$, 1H), 3.17 (s, 6H), 2.91-2.51 (m, 7H), 2.36 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.79-1.51 (m, 5H); HRMS m/z 531.3219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1361] 实施例 94

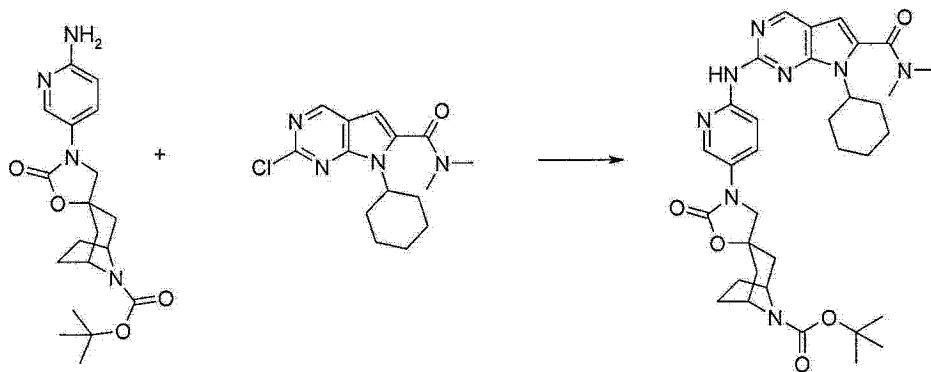
[1362]



[1363] 7-环己基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺.

[1364] 步骤 1

[1365]



[1366] (1R,3r,5S)-3'-(6-(7-环己基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-8-甲酸叔丁酯的制备

[1367] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 (1R,3r,5S)-3'-(6-氨基吡啶-3-基)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮 (0.350g, 0.935mmol, 1.0eq) 与 2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (0.287g, 0.935mmol, 1.0eq) 化合, 产生 75% 产率的 (1R,3r,5S)-3'-(6-(7-环己基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,

5'-噁唑烷]-8-甲酸叔丁酯 (0.454g)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.26-1.45(m, 3H) 1.49(s, 9H) 1.81(d, J = 11.62Hz, 1H) 1.87-2.05(m, 7H) 2.05-2.22(m, 4H) 2.22-2.32(m, 2H) 2.52-2.73(m, 2H) 3.16(s, 6H) 3.72(s, 2H) 4.22-4.47(m, 3H) 6.44(s, 1H) 8.06(dd, J = 9.35, 2.78Hz, 1H) 8.32(d, J = 2.53Hz, 1H) 8.43(s, 1H) 8.60(d, J = 9.09Hz, 1H) 8.76(s, 1H). MS m/z 645.7 (M+H)⁺

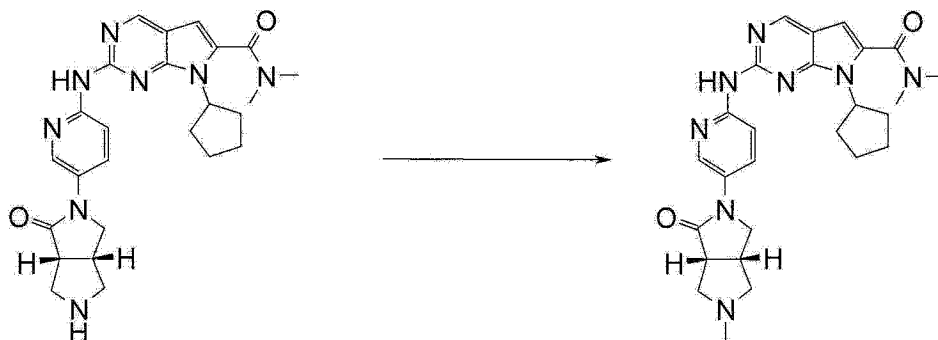
[1368] 步骤 2:

[1369] 7-环己基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1370] 按照脱保护方法 1, 使 (1R,3r,5S)-3'-(6-(7-环己基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-8-甲酸叔丁酯 (0.450g, 0.713mmol) 转化为 73% 产率的 7-环己基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (0.286g, 0.517mmol)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.28-1.51(m, 3H) 1.62(br. s., 1H) 1.71-1.87(m, 3H) 1.87-1.99(m, 5H) 2.01(d, J = 3.01Hz, 1H) 2.20(d, J = 14.05Hz, 2H) 2.25-2.37(m, 2H) 2.52-2.71(m, 2H) 3.16(s, 6H) 3.65(br. s., 2H) 3.71(s, 2H) 4.27-4.43(m, 1H) 6.44(s, 1H) 7.91(s, 1H) 8.10(dd, J = 9.29, 2.76Hz, 1H) 8.22(d, J = 2.51Hz, 1H) 8.58(d, J = 9.03Hz, 1H) 8.70(s, 1H); HRMS, 计算值: m/z = 545.2994, 实测值: m/z = 545.2989 (M+H)

[1371] 实施例 95

[1372]

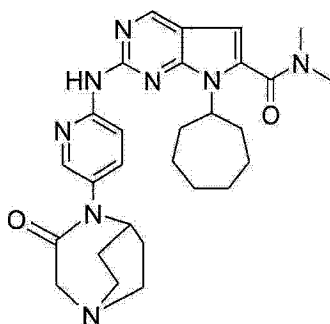


[1373] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3aR,6aS)-5-甲基-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1374] 按照通用还原烷基化方法 1, 制得 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((3as,6ar)-5-甲基-1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。

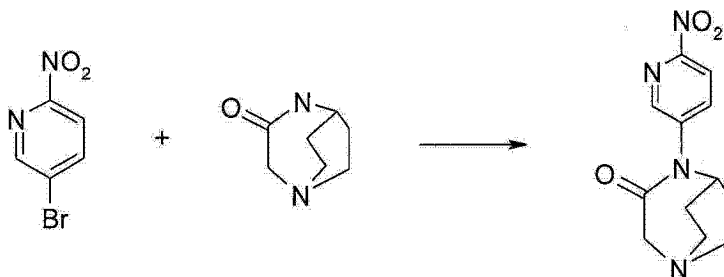
[1375] 实施例 96

[1376]



[1377] 步骤 1

[1378]



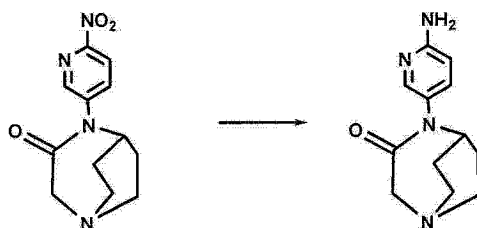
[1379] 4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮

[1380] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5-溴-2-硝基吡啶与 1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮化合, 产生 64% 产率的 4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮 (418mg)。

[1381] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.53 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J_1 = 8.59$, $J_2 = 2.53\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.93 (m, 3H), 3.19 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.13 (m, 2H); LCMS m/z 263.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1382] 步骤 2

[1383]



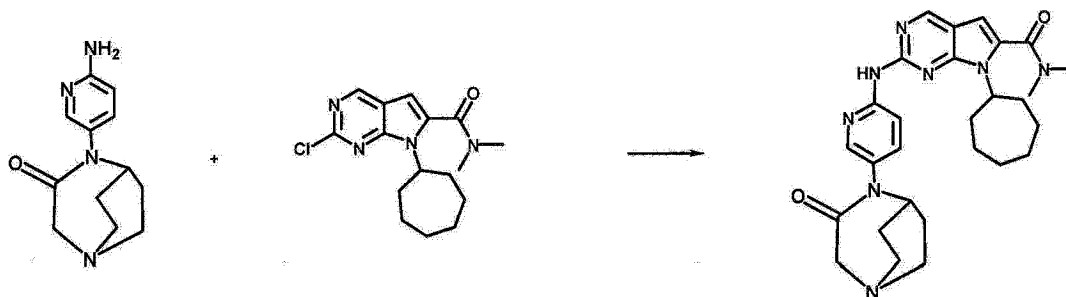
[1384] 4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮

[1385] 按照硝基还原方法 1, 得到 88% 产率的 4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮 (322mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.73 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J_1 = 8.84$, $J_2 = 2.78\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 5.98 (br s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 7.33\text{Hz}$, 4H), 2.25 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)

[1386] LCMS m/z 233.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[1387] 步骤 3

[1388]

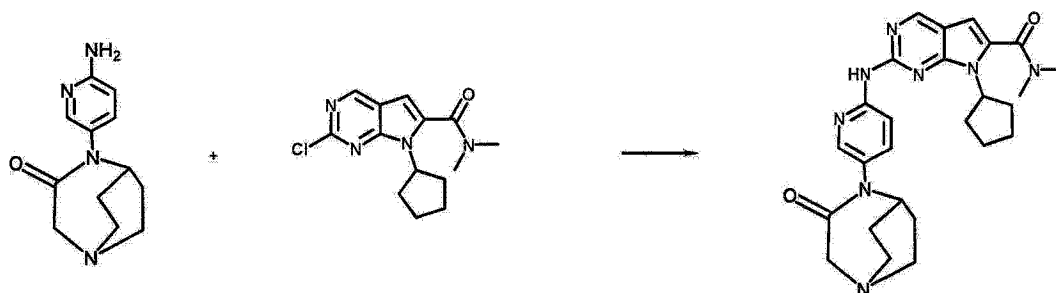


[1389] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(3-氧代-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1390] 按照通用N-C偶联方法1,使4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮与2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺化合,产生86%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(3-氧代-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(99mg)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.74(s,1H),8.55(d, J = 9.09Hz,1H),8.16(d, J = 2.02Hz,1H),8.09(s,1H),7.55(dd, J₁ = 9.09Hz, J₂ = 2.53Hz,1H),6.47(s,1H),4.81(m,1H),3.93(s,2H),3.82(m,1H),3.19(m,10H),2.59(m,2H),2.41(m,2H),2.07(m,6H),1.74(m,2H);HRMS m/z 489.2740(M+H)⁺.

[1391] 实施例 97

[1392]

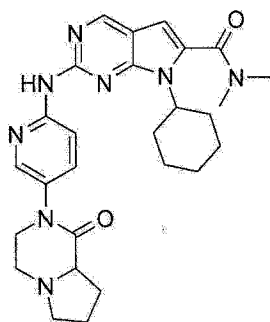


[1393] 7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(3-氧代-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1394] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环庚基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺与4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬-3-酮化合,产生77%产率的7-环庚基-N,N-二甲基-2-(5-(3-氧代-1,4-二氮杂二环[3.2.2]壬烷-4-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(103mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.73(s,1H),8.66(d, J = 9.09Hz,1H),8.17(d, J = 2.02Hz,1H),8.14(s,1H),7.55(dd, J₁ = 9.09Hz, J₂ = 2.53Hz,1H),6.45(s,1H),4.53(m,1H),3.95(s,2H),3.83(m,1H),3.21(m,10H),2.64(m,2H),2.42(m,2H),2.14-1.54(m,12H);HRMS m/z 517.3049(M+H)⁺.

[1395] 实施例 98

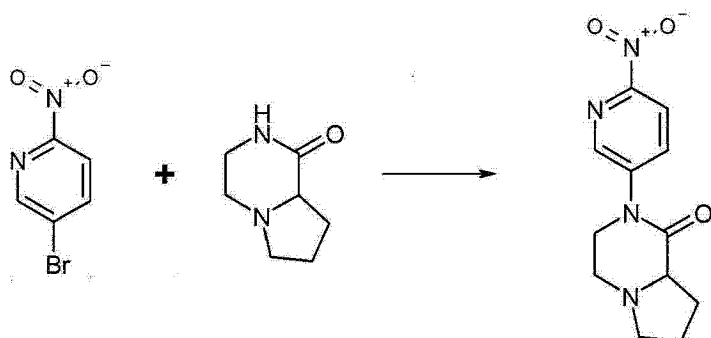
[1396]



[1397] 7-环己基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1398] 步骤1:

[1399]

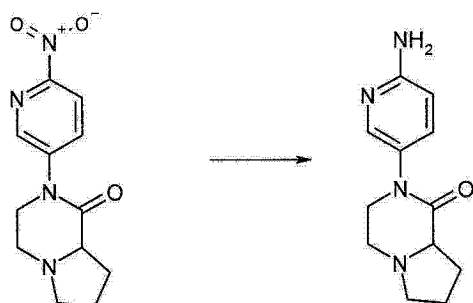


[1400] 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮的制备

[1401] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 (0.202g, 1.44mmol) 与 5-溴-2-硝基吡啶 (0.293g, 1.44mmol, 1.0eq) 化合, 产生 43% 产率的 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 (0.170g, 0.616mmol), 为黄褐色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.79-2.19 (m, 1H) 2.31 (br. s., 1H) 2.77 (br. s., 1H) 2.98-3.16 (m, 1H) 3.26 (dt, J = 12.05, 4.52Hz, 1H) 3.47 (br. s., 1H) 3.80 (br. s., 1H) 3.95-4.23 (m, 1H) 8.15 (dd, J = 8.53, 2.51Hz, 1H) 8.32 (d, J = 8.53Hz, 1H) 8.70 (d, J = 2.51Hz, 1H). MS m/z 263.1 (M+H)⁺.

[1402] 步骤2:

[1403]



[1404] 2-(6-氨基-吡啶-3-基)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮

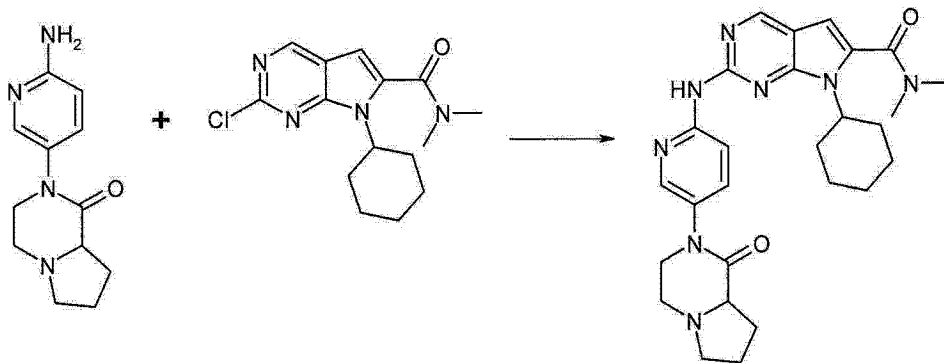
[1405] 按照硝基还原方法 1, 使 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 (0.170g, 0.648mmol) 转化为 2-(6-氨基-吡啶-3-基)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮, 分离为黄色固体 (0.126g, 0.542), 84% 产率。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm

1.78-2.11 (m, 1H) 2.16-2.35 (m, 1H) 2.80 (ddd, $J = 10.04, 8.03, 6.02\text{Hz}$, 1H) 2.97-3.11 (m, 1H) 3.11-3.25 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.59 (ddd, $J = 12.42, 4.39, 4.27\text{Hz}$, 1H) 3.85 (ddd, $J = 12.55, 8.53, 4.52\text{Hz}$, 1H) 6.60 (d, $J = 8.03\text{Hz}$, 1H) 7.39 (dd, $J = 9.03, 2.51\text{Hz}$, 1H) 7.83 (d, $J = 2.01\text{Hz}$, 1H)

[1406] MS m/z 233.2 ($M+H$)⁺.

[1407] 步骤 3:

[1408]

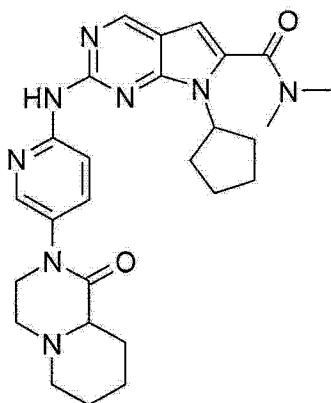


[1409] 7-环己基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1410] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-(6-氨基-吡啶-3-基)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮 (0.050g, 0.215mmol) 与 2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (0.066g, 0.215mmol, 1.0eq) 化合, 产生 65% 产率的 7-环己基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (75mg, 0.139mmol), 为浅褐色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.23-1.52 (m, 4H) 1.72-1.90 (m, 2H) 1.90-2.00 (m, 6H) 2.00-2.18 (m, 2H) 2.21-2.39 (m, 1H) 2.52-2.82 (m, 3H) 2.95-3.14 (m, 3H) 3.15-3.27 (m, 8H) 3.42 (t, $J = 8.28\text{Hz}$, 1H) 3.66 (dt, $J = 11.54, 4.02\text{Hz}$, 1H) 3.95 (ddd, $J = 11.80, 9.29, 4.52\text{Hz}$, 1H) 4.27-4.41 (m, 1H) 6.45 (s, 1H) 7.69 (dd, $J = 9.03, 2.51\text{Hz}$, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.25 (d, $J = 2.51\text{Hz}$, 1H) 8.65 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H) 8.73 (s, 1H); HRMS, 计算值: $m/z = 503.2883$, 实测值: $m/z = 503.2892 (M+H)$.

[1411] 实施例 99

[1412]

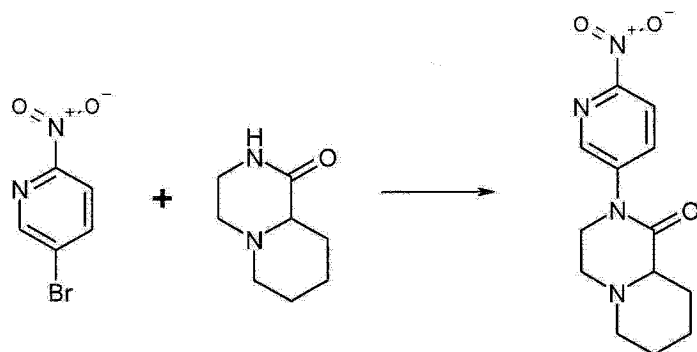


[1413] 7-环戊基-2-[5-(1-氧代-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1414] 步骤1:

[1415]

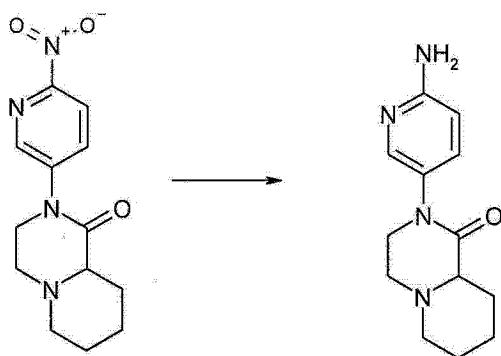


[1416] 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮的制备

[1417] 按照通用N-C偶联方法1,使六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮(0.300g, 1.945mmol)与5-溴-2-硝基吡啶(0.395g, 1.945mmol, 1.0eq)化合,产生81%产率的2-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮(0.481g, 1.567mmol)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27-1.53(m, 2H) 1.54-1.61(m, 4H) 1.66-1.81(m, 1H) 1.94(d, J = 12.55Hz, 1H) 2.22(td, J = 11.80, 3.01Hz, 1H) 2.39(d, J = 12.55Hz, 1H) 2.68-2.83(m, 2H) 2.96-3.12(m, 2H) 3.49(d, J = 3.51Hz, 1H) 3.56(dd, J = 10.79, 2.26Hz, 1H) 4.16(td, J = 11.29, 4.52Hz, 1H) 8.13(dd, J = 8.53, 2.51Hz, 1H) 8.29(d, J = 8.53Hz, 1H) 8.68(d, J = 2.51Hz, 1H); MS m/z 277.2(M+H)⁺.

[1418] 步骤2:

[1419]



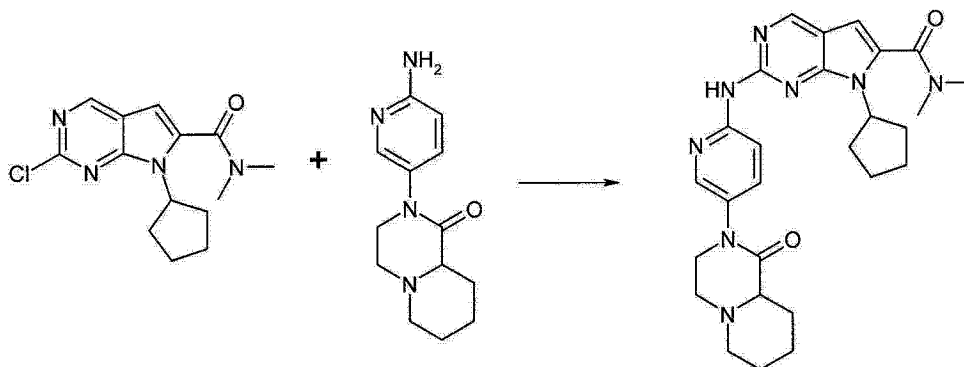
[1420] 2-(6-氨基-吡啶-3-基)-六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮的制备

[1421] 按照硝基还原方法1,使2-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮(0.200g, 0.724mmol)转化为95%产率的2-(6-氨基-吡啶-3-基)-六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮(0.170g, 0.690mmol)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28-1.55(m, 1H) 1.53-1.77(m, 1H) 1.91(d, J = 12.05Hz, 1H) 2.19(td, J = 11.42, 3.26Hz, 1H) 2.33-2.48(m, 1H) 2.60-2.75(m, 1H) 2.89-3.06(m, 1H) 3.39(dd, J = 11.54, 3.01Hz, 1H) 3.93(td, J = 11.80, 4.52Hz, 1H) 4.46(br. s., 1H) 6.51(d, J = 8.53Hz, 1H) 7.37(dd, J = 8.53, 2.51Hz, 1H) 7.99(d, J = 2.51Hz, 1H)

[1422] MS m/z 247.2(M+H)⁺.

[1423] 步骤3:

[1424]



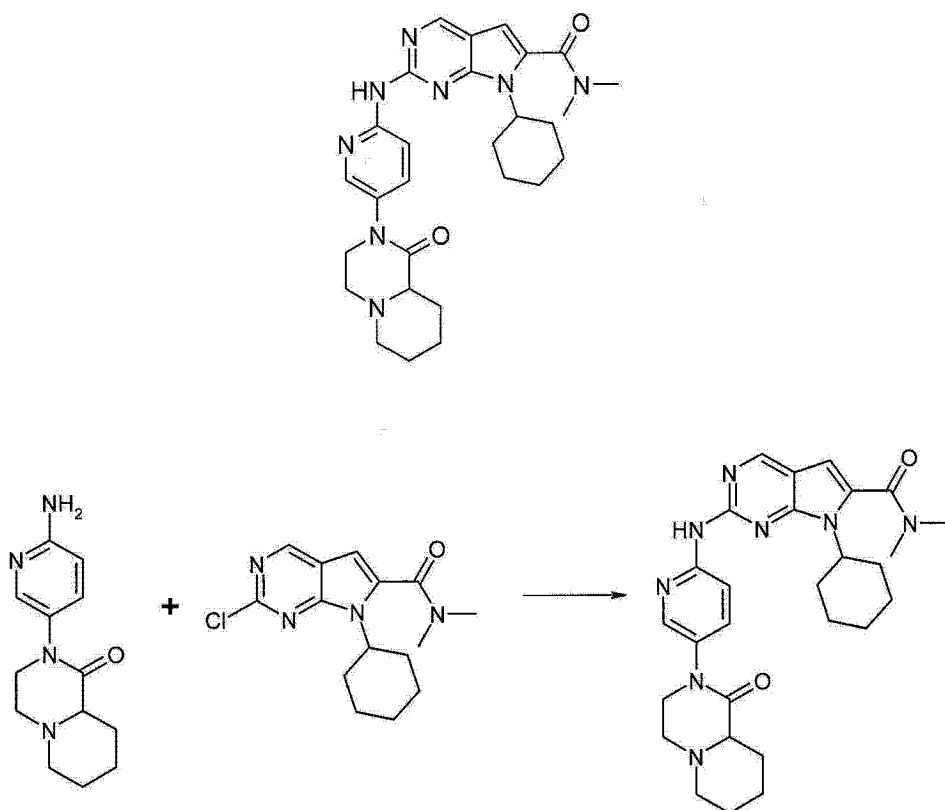
[1425] 7-环戊基-2-[5-(1-氧代-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1426] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-(6-氨基-吡啶-3-基)-六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮 (0.060g, 0.244mmol) 与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (0.072g, 0.246mmol, 1.01eq) 化合, 产生 56% 产率的 7-环戊基-2-[5-(1-氧代-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (0.070g, 0.136mmol)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31-1.50 (m, 2H) 1.66-1.82 (m, 4H) 1.91 (br. s., 1H) 1.98-2.14 (m, 5H) 2.21 (td, J = 11.42, 3.26Hz, 1H) 2.40 (br. s., 1H) 2.58 (dd, J = 12.30, 8.78Hz, 2H) 2.67-2.81 (m, 2H) 2.93-3.07 (m, 2H) 3.16 (s, 7H) 3.47 (dd, J = 11.29, 3.26Hz, 1H) 4.02 (td, J = 11.67, 4.77Hz, 1H) 4.79 (dq, J = 9.03, 8.87Hz, 1H) 6.46 (s, 1H) 7.66 (dd, J = 9.03, 2.51Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.23 (d, J = 2.01Hz, 1H) 8.54 (d, J = 9.03Hz, 1H) 8.71 (s, 1H)

[1427] HRMS, 计算值 :m/z = 503.2883, 实测值 :m/z = 503.2908 (M+H)

[1428] 实施例 100

[1429]

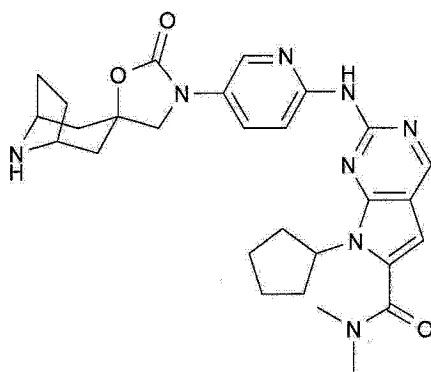


[1430] 7-环己基-2-[5-(1-氧代-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1431] 按照通用N-C偶联方法1,使2-(6-氨基-吡啶-3-基)-六氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮(0.060g,0.244mmol)与2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.075g,0.244mmol,1.0eq)化合,产生16%产率的7-环己基-2-[5-(1-氧代-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.020g,0.039mmol)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.19-1.41(m, 6H) 1.41-1.52(m, 5H) 1.61-1.75(m, 4H) 1.93(br. s., 9H) 2.21(td, J = 11.37, 3.54Hz, 2H) 2.40(br. s., 2H) 2.52-2.81(m, 7H) 2.93-3.05(m, 4H) 3.16(s, 11H) 3.47(dd, J = 11.37, 2.78Hz, 2H) 3.93-4.09(m, 2H) 4.26-4.42(m, 2H) 6.44(s, 2H) 7.68(dd, J = 8.84, 2.78Hz, 2H) 8.00(s, 2H) 8.23(d, J = 2.02Hz, 2H) 8.63(d, J = 9.09Hz, 2H) 8.71(s, 2H) HRMS, 计算值: m/z = 517.3039, 实测值: m/z = 517.3046 (M+H)

[1432] 实施例 101

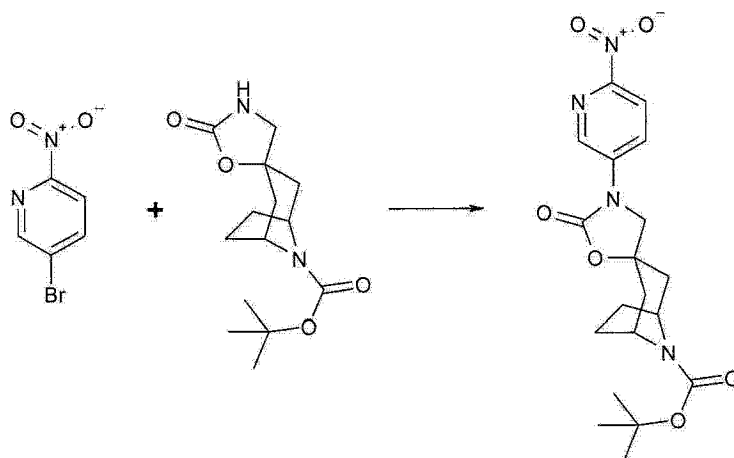
[1433]



[1434] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1435] 步骤1:

[1436]

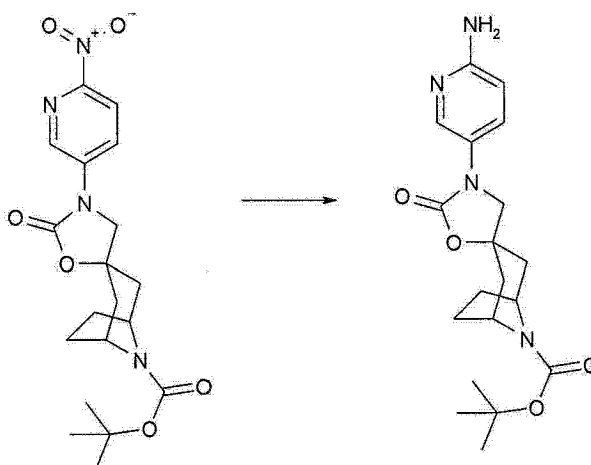


[1437] (1R,3r,5S)-3'-(6-硝基吡啶-3-基)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮的制备

[1438] 按照通用N-C偶联方法1,使(1R,3r,5S)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(0.488g,1.728mmol)(参考:德国专利DE102005030051A1(28/12/2006))与5-溴-2-硝基吡啶(0.351g,1.728,1.0eq)化合,产生88%产率的(1R,3r,5S)-3'-(6-硝基吡啶-3-基)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(0.615g,1.521mmol)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49(s, 9H) 1.91-2.10(m, 4H) 2.10-2.33(m, 6H) 3.81(s, 2H) 4.32(br. s., 1H) 4.37(br. s., 1H) 8.32(d, J = 8.53Hz, 1H) 8.47-8.57(m, 2H); MS m/z 405.2 (M+H)⁺.

[1439] 步骤2:

[1440]



[1441] (1R,3r,5S)-3'-(6-氨基吡啶-3-基)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮的制备

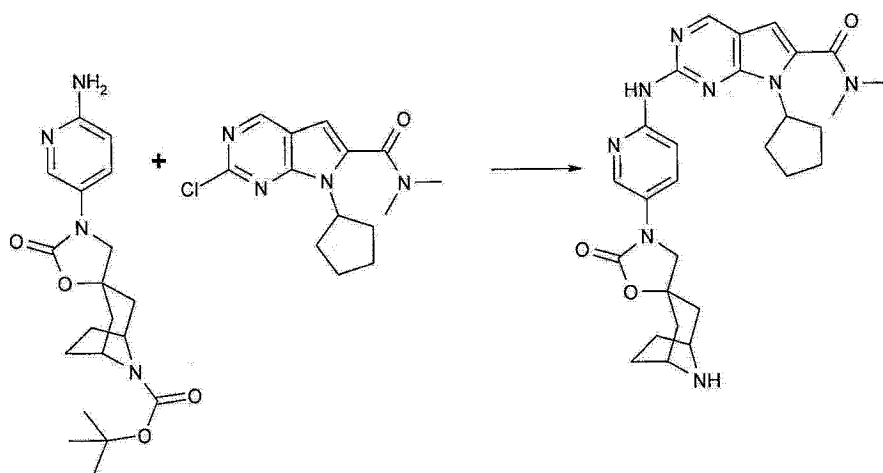
[1442] 按照硝基还原方法1,使(1R,3r,5S)-3'-(6-硝基吡啶-3-基)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮(0.705g,1.743mmol)转化为55%产率的(1R,3r,

5S)-3'-(6-氨基吡啶-3-基)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮 (0.356g, 0.951mmol), 为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48(s, 9H) 1.99(br. s., 4H) 2.07-2.19(m, 3H) 2.23(d, J = 6.02Hz, 2H) 3.63(s, 2H) 4.27(br. s., 1H) 4.35(br. s., 1H) 4.43(br. s., 2H) 6.55(d, J = 9.03Hz, 1H) 7.27(s, 1H) 7.85-7.91(m, 1H) 7.93(d, J = 2.51Hz, 1H)

[1443] MS m/z 375.2 (M+H)⁺.

[1444] 步骤 3:

[1445]

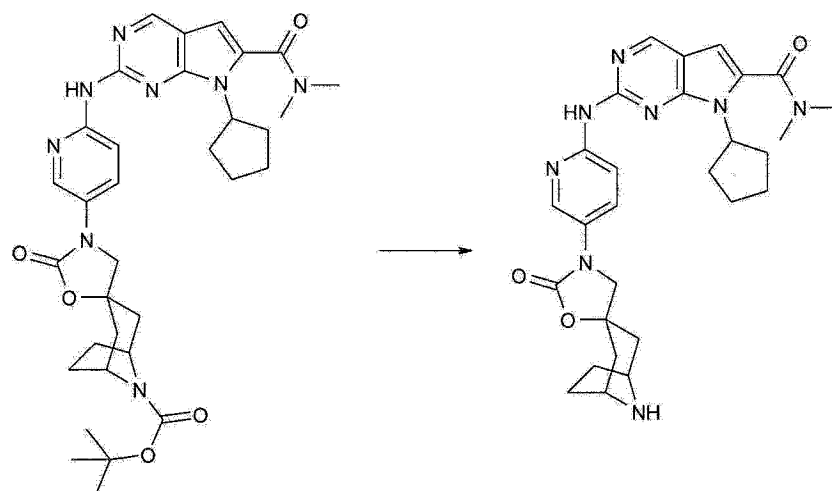


[1446] (1R,3r,5S)-3'-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-8-甲酸叔丁酯的制备

[1447] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 (1R,3r,5S)-3'-(6-氨基吡啶-3-基)-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-2'-酮与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺化合, 产生 78% 产率的 (1R,3r,5S)-3'-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-8-甲酸叔丁酯 (0.458g, 0.726mmol), 为深色固体, 其未经纯化用于下一步。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49(s, 9H) 1.66-1.81(m, 2H) 1.98-2.27(m, 12H) 2.48-2.67(m, 2H) 3.16(s, 6H) 3.72(s, 2H) 4.36(br. s., 2H) 4.80(dq, J = 9.03, 8.87Hz, 1H) 6.46(s, 1H) 8.03-8.11(m, 2H) 8.26(d, J = 3.01Hz, 1H) 8.51(d, J = 9.03Hz, 1H) 8.74(s, 1H). MS m/z 631.4 (M+H)⁺.

[1448] 步骤 4:

[1449]

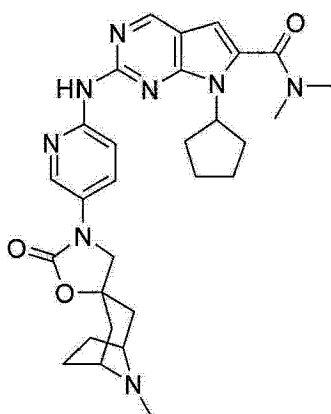


[1450] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1451] 按照脱保护方法1,使(1R,3r,5S)-3'-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-8-甲酸叔丁酯(0.450g,0.713mmol)转化为73%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.286g,0.517mmol)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.62(br. s., 1H) 1.66-1.84(m, 4H) 1.93-2.14(m, 7H) 2.20(d, J = 14.56Hz, 2H) 2.24-2.37(m, 2H) 2.47-2.68(m, 2H) 3.16(s, 6H) 3.65(br. s., 2H) 3.71(s, 2H) 4.80(五重峰, J = 8.78Hz, 1H) 6.46(s, 1H) 8.08(dd, J = 9.03, 2.51Hz, 1H) 8.19-8.32(m, 2H) 8.50(d, J = 9.03Hz, 1H) 8.75(s, 1H); HRMS, 计算值: m/z = 531.2832, 实测值: m/z = 531.2858 (M+H)⁺.

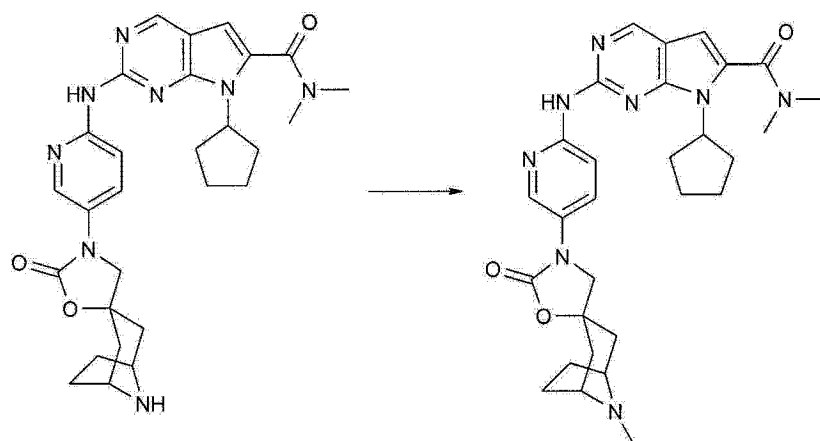
[1452] 实施例 102

[1453]



[1454] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-8-甲基-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1455]



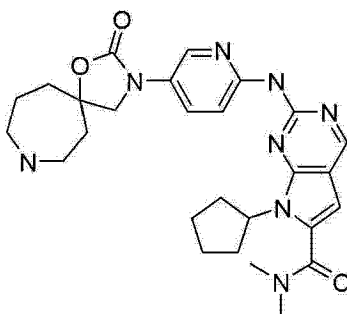
[1456] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-8-甲基-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1457] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.216g,0.407mmol)转化为54%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,3r,5S)-8-甲基-2'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,5'-噁唑烷]-3'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.120g,0.220mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.52-1.82(m, 4H) 1.93-2.11(m, 7H) 2.11-2.25(m, 6H) 2.34(br. s., 4H) 2.48-2.68(m, 2H) 3.16(s, 6H) 3.25(br. s., 2H) 3.71(s, 2H) 4.80(qd, J = 8.95, 8.78Hz, 1H) 6.46(s, 1H) 7.98(s, 1H) 8.07(dd, J = 9.29, 2.76Hz, 1H) 8.23(d, J = 2.51Hz, 1H) 8.49(d, J = 9.54Hz, 1H) 8.72(s, 1H)

[1458] HRMS,计算值:m/z = 545.2989,实测值:m/z = 545.2988(M+H)⁺.

[1459] 实施例103

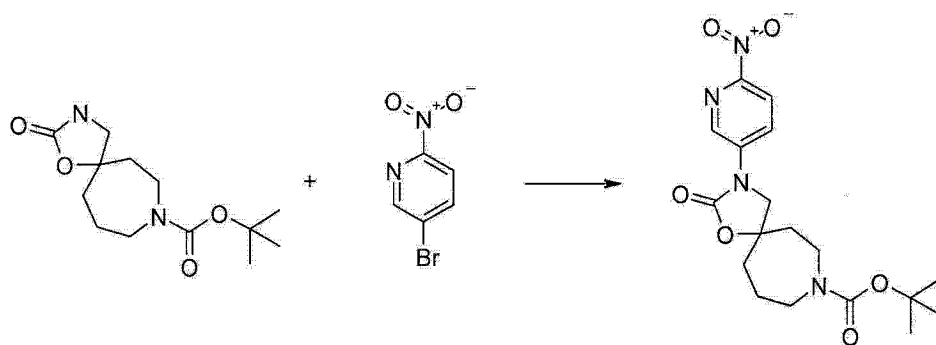
[1460]



[1461] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1462] 步骤1:

[1463]

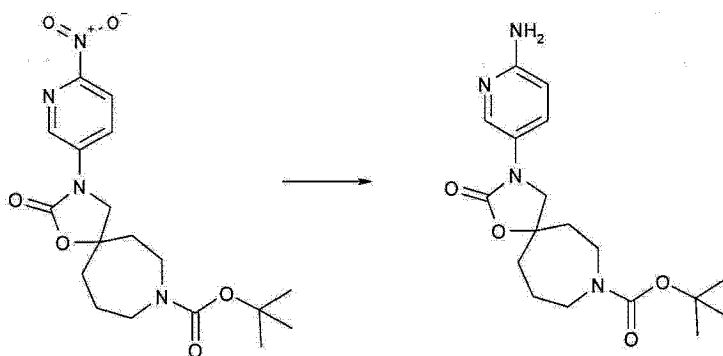


[1464] 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1465] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯 (0.510g, 1.887mmol) (参考: 德国专利 DE10 2005 030051A1 (28/12/2006)) 与 5-溴-2-硝基吡啶 (0.400g, 1.971mmol, 1.05eq) 化合, 产生 92% 产率的 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯 (0.684g, 1.743mmol), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (br. s., 9H) 1.54-1.72 (m, 1H) 1.86-2.16 (m, 3H) 3.30 (d, J = 8.03Hz, 1H) 3.66 (br. s., 2H) 3.81 (d, J = 9.03Hz, 1H) 3.94 (d, J = 7.53Hz, 1H) 8.33 (d, J = 9.03Hz, 1H) 8.52 (br. s., 1H) 8.60 (dd, J = 9.03, 3.01Hz, 1H). MS m/z 337.1 (M+H)⁺

[1466] 步骤 2:

[1467]

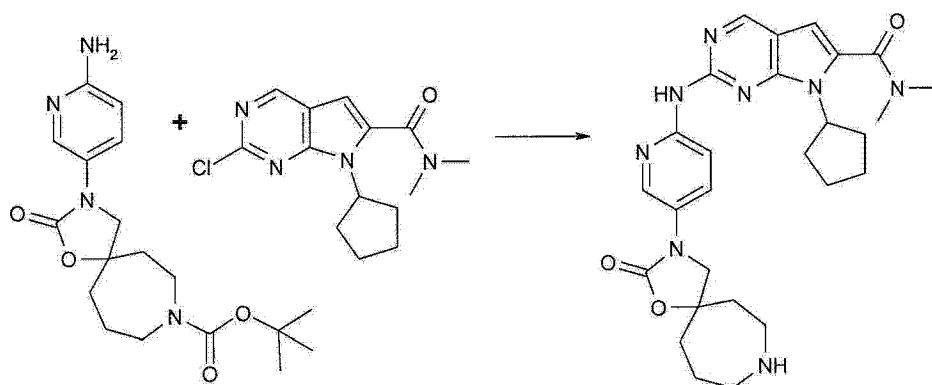


[1468] 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1469] 按照硝基还原方法 1, 使 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-2-酮 (0.620g, 1.580mmol) 转化为 93% 产率的 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯 (0.532g, 1.47mmol), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (s, 9H) 1.80 (dd, J = 13.55, 9.54Hz, 2H) 1.86-2.01 (m, 1H) 2.06-2.24 (m, 3H) 3.18-3.34 (m, 2H) 3.58-3.80 (m, 4H) 4.40 (br. s., 2H) 6.54 (d, J = 8.53Hz, 1H) 7.87-7.97 (m, 2H). MS m/z 363.2 (M+H)⁺

[1470] 步骤 3:

[1471]

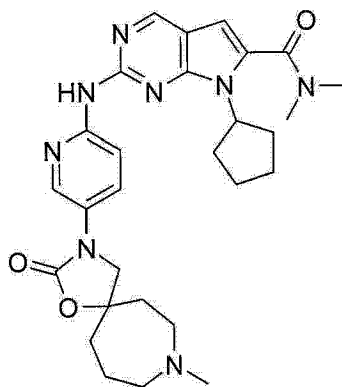


[1472] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1473] 按照通用N-C偶联方法1,使3-(6-氨基-吡啶-3-基)-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-2-酮(0.100g,0.276mmol)与2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.081g,0.276mmol,1.0eq)化合,产生50%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.075g,0.139mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.58-1.82(m,4H) 1.97-2.27(m,14H) 2.47-2.65(m,2H) 2.86-3.11(m,4H) 3.16(s,7H) 3.80-3.88(m,2H) 4.80(qd, J = 8.95, 8.78Hz, 1H) 6.46(s, 1H) 8.06(s, 1H) 8.13(dd, J = 9.03, 3.01Hz, 1H) 8.21-8.32(m, 1H) 8.50(d, J = 9.03Hz, 1H) 8.72(s, 1H); HRMS, 计算值:m/z = 531.2832, 实测值:m/z = 531.2858(M+H)⁺.

[1474] 实施例104

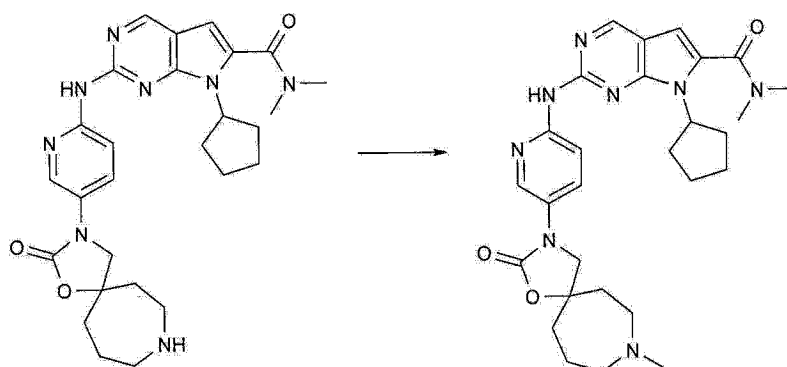
[1475]



[1476] 7-环戊基-2-[5-(8-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1477] 步骤1

[1478]

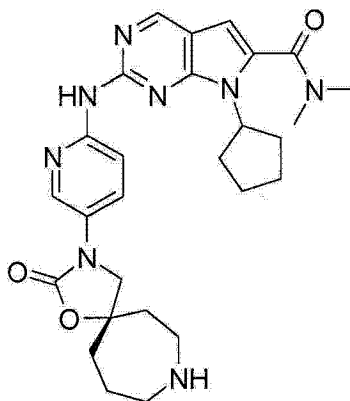


[1479] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(8-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1480] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺转化为77%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(8-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.6]十一烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.062g,0.112mmol)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52-1.79(m, 5H) 1.84-2.05(m, 8H) 2.07(t, J = 5.27Hz, 2H) 2.28(s, 3H) 3.06(d, J = 10.54Hz, 7H) 3.90(s, 2H) 4.68-4.84(m, 1H) 6.63(s, 1H) 7.99(dd, J = 9.03, 2.51Hz, 1H) 8.33(d, J = 9.03Hz, 1H) 8.43(d, J = 2.51Hz, 1H) 8.80(s, 1H) 9.73(s, 1H); HRMS, 计算值:m/z = 533.2989, 实测值:m/z = 533.3009(M+H)⁺.

[1481] 实施例 105

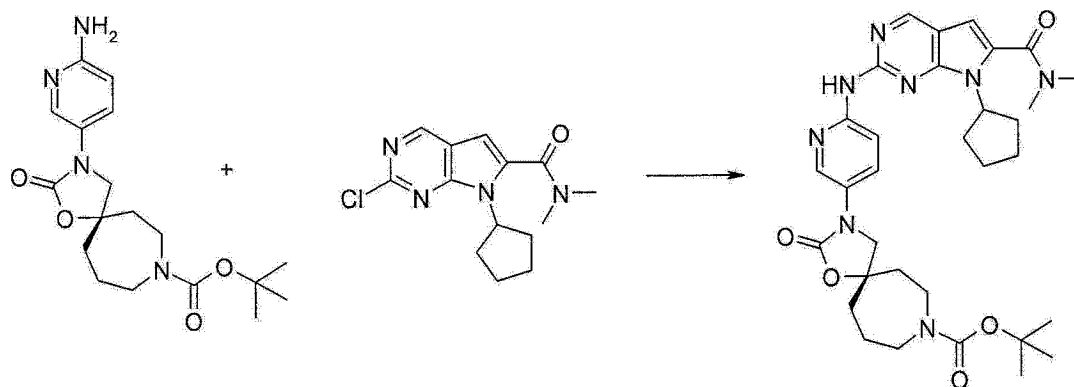
[1482]



[1483] 7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1484] 步骤 1:

[1485]

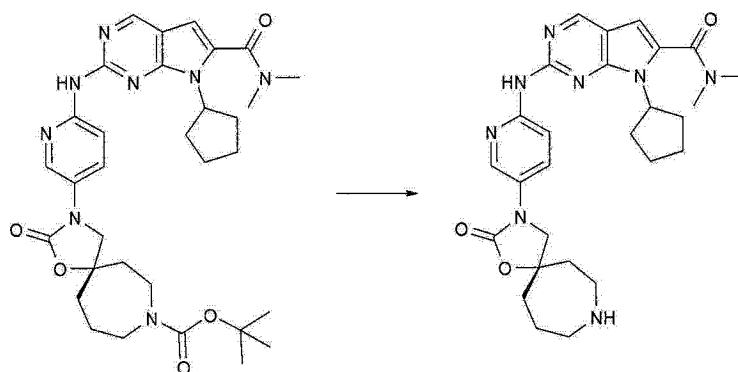


[1486] (S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1487] 按照通用N-C偶联方法1,使(S)-3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯与2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺化合,产生35%产率的(S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯(0.075g,0.115mmol),为白色固体。MSm/z 619.5(M+H)⁺。

[1488] 步骤2:

[1489]

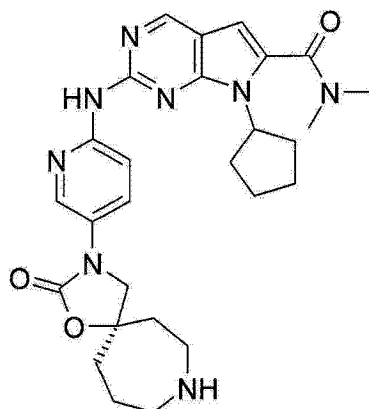


[1490] 7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1491] 按照脱保护方法1,使(S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯转化为67%产率的7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.040g,0.076mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.67-1.86(m, 3H) 1.91-2.17(m, 8H) 2.19-2.28(m, 2H) 2.49-2.65(m, 2H) 2.86-3.09(m, 4H) 3.11-3.21(m, 7H) 3.95(s, 2H) 4.78(dq, J = 9.03, 8.87Hz, 1H) 8.05(dd, J = 9.03, 3.01Hz, 1H) 8.40-8.49(m, 2H) 8.75(s, 1H); HRMS, 计算值:m/z = 519.2832, 实测值:m/z = 519.2842(M+H)⁺。

[1492] 实施例106

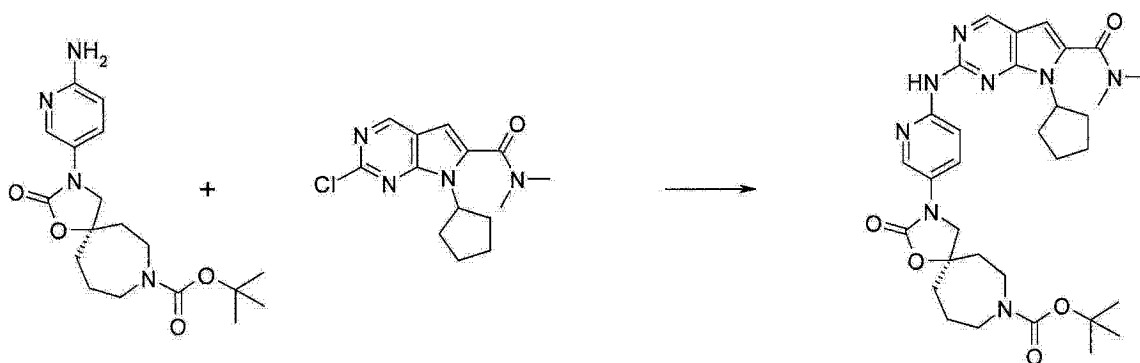
[1493]



[1494] 7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1495] 步骤 1

[1496]

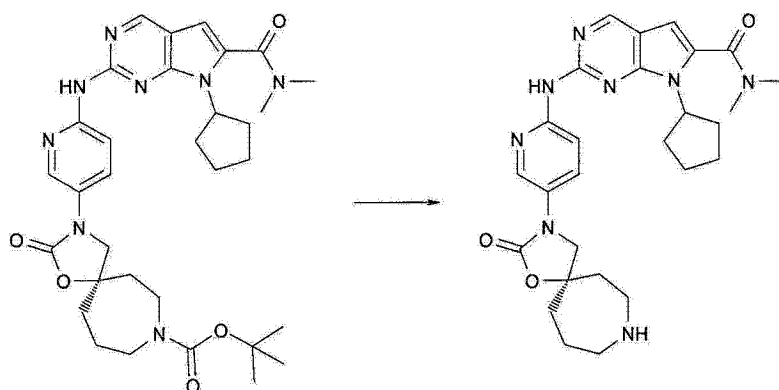


[1497] (R)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1498] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 (R)-3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺化合, 产生 66% 产率的 (R)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯 (0.175g, 0.272mmol), 为白色固体。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (s, 9H) 1.61-1.78 (m, 3H) 1.79-1.96 (m, 3H) 1.96-2.14 (m, 7H) 2.38-2.48 (m, 2H) 3.06 (d, J = 10.54Hz, 6H) 3.20-3.33 (m, 2H) 3.36-3.63 (m, 2H) 3.82-3.97 (m, 2H) 4.75 (五重峰, J = 8.78Hz, 1H) 6.63 (s, 1H) 7.98 (d, J = 9.03Hz, 1H) 8.34 (d, J = 9.54Hz, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.81 (s, 1H) 9.78 (s, 1H). MS m/z 619.5 (M+H)⁺.

[1499] 步骤 2

[1500]

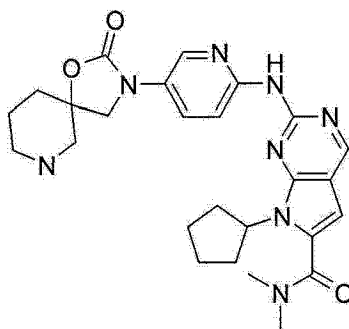


[1501] 7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1502] 按照脱保护方法1,使(R)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-8-甲酸叔丁酯转化为70%产率的7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂-螺[4.6]十一烷-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.090g,0.167mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.65-1.86(m, 3H) 1.97(dd, J = 10.79, 4.27Hz, 1H) 2.01-2.29(m, 9H) 2.46-2.64(m, 2H) 2.88-3.11(m, 4H) 3.13-3.22(m, 6H) 3.94(s, 2H) 4.77(dq, J = 9.03, 8.87Hz, 1H) 6.63(s, 1H) 8.04(dd, J = 9.29, 2.76Hz, 1H) 8.40-8.49(m, 2H) 8.76(s, 1H). HRMS, 计算值 : m/z = 519.2832, 实测值 : m/z = 519.2834(M+H)⁺.

[1503] 实施例 107

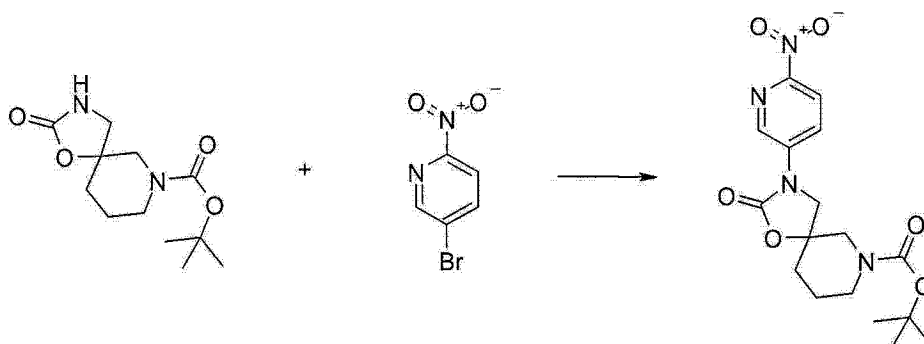
[1504]



[1505] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1506] 步骤 1:

[1507]



[1508] 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1509] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(0.546g,2.130mmol)(参考:德国专利DE10 2005 030051A1(28/12/2006))与5-溴-2-硝基吡啶(0.432g,2.130mmol,1.0eq)化合,产生81%产率的3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(0.709g,1.735mmol),为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46(br. s., 9H) 1.55-1.73(m, 2H) 1.89-2.17(m, 3H) 3.41(br. s., 2H) 3.65(br. s., 2H) 3.78-3.88(m, 1H) 3.95(d, J = 8.03Hz, 1H) 8.34(d, J = 9.03Hz, 1H) 8.54(br. s., 1H) 8.61(dd, J = 9.03, 3.01Hz, 1H)

[1510] MS m/z 379.1(M+H)⁺.

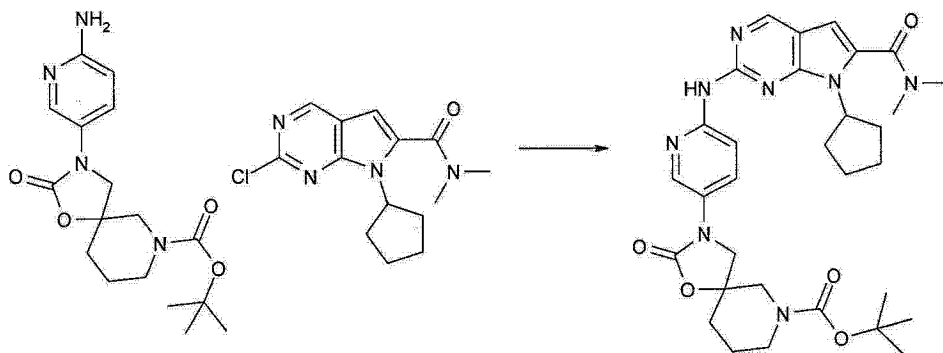
[1511] 步骤2:

[1512] 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1513] 按照硝基还原方法1,使3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(0.605g,1.599mmol)转化为92%产率的3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯(0.549g,1.45mmol)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45(s, 1H) 1.50-1.70(m, 1H) 1.79-2.08(m, 1H) 3.21(t, J = 10.04Hz, 1H) 3.31-3.47(m, 1H) 3.65(d, J = 9.03Hz, 1H) 3.70-3.85(m, 1H) 4.41(br. s., 1H) 6.55(d, J = 8.53Hz, 1H) 7.91(dd, J = 8.78, 2.76Hz, 1H) 7.96(d, J = 2.51Hz, 1H). MSm/z 349.1(M+H)⁺.

[1514] 步骤3:

[1515]

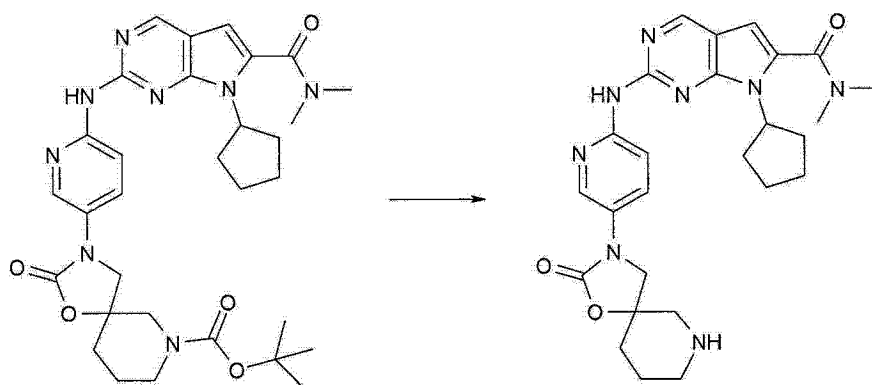


[1516] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1517] 按照通用N-C偶联方法1,使3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯与2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.084g,0.287mmol,1.0eq)化合,产生3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯,其直接用于以下BOC脱保护。

[1518] 步骤4

[1519]

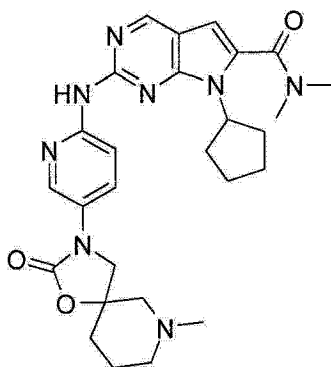


[1520] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1521] 按照脱保护方法1,使3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯转化为47%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.070g, 0.135mmol),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54-1.68(m, 1H) 1.68-1.81(m, 2H) 1.81-1.98(m, 4H) 1.98-2.14(m, 6H) 2.46-2.69(m, 2H) 2.77-2.91(m, 2H) 2.91-3.12(m, 2H) 3.16(s, 6H) 3.75(d, J = 8.53Hz, 1H) 3.91(d, J = 8.53Hz, 1H) 4.80(dq, J = 9.03, 8.87Hz, 1H) 6.46(s, 1H) 8.13(dd, J = 9.03, 3.01Hz, 1H) 8.33(br. s., 1H) 8.36(d, J = 2.51Hz, 1H) 8.51(d, J = 9.03Hz, 1H) 8.76(s, 1H). HRMS, 计算值:m/z = 505.2676, 实测值:m/z = 505.2676(M+H)⁺.

[1522] 实施例 108

[1523]



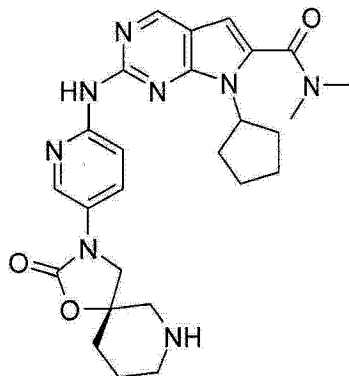
[1524] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1525] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.116mmol)转化为85%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(7-甲基-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(0.052g, 0.098mmol),其被分离为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51-1.79(m, 6H) 1.85(br. s., 1H) 1.99(s, 5H) 2.09(br. s., 1H) 2.22(s, 4H) 2.37-2.48(m, 3H) 2.68(d, J = 8.03Hz, 1H) 3.06(d, J = 11.04Hz, 7H) 3.86-3.98(m, 2H) 4.69-4.83(m,

1H) 6.63 (s, 1H) 8.03 (dd, $J = 9.29, 2.76\text{Hz}$, 1H) 8.34 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H) 8.48 (d, $J = 3.01\text{Hz}$, 1H) 8.81 (s, 1H) 9.74 (s, 1H). HRMS, 计算值: $m/z = 519.2832$, 实测值: $m/z = 519.2834 (M+H)^+$.

[1526] 实施例 109

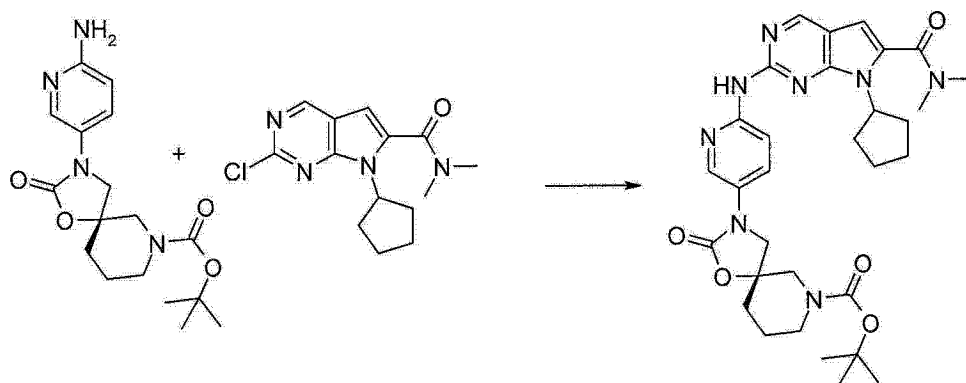
[1527]



[1528] 7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1529] 步骤 1:

[1530]

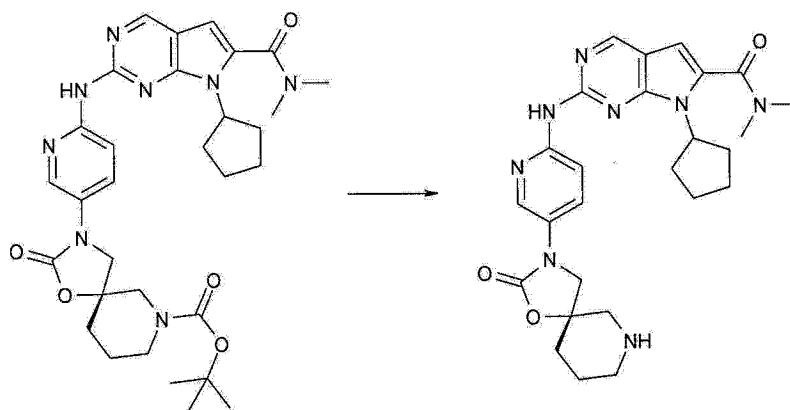


[1531] (S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1532] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 (S)-3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺化合, 产生 43% 产率的 (S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯 (0.115g, 0.190mmol), 为白色固体。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.37-1.51 (m, 13H) 1.51-1.69 (m, 3H) 1.69-1.84 (m, 2H) 1.85-2.15 (m, 11H) 2.47-2.68 (m, 2H) 3.10-3.19 (m, 6H) 3.19-3.33 (m, 2H) 3.43 (d, $J = 14.05\text{Hz}$, 1H) 3.58-3.71 (m, 2H) 3.71-3.80 (m, 2H) 3.85 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 2H) 4.12 (q, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H) 4.44 (br. s., 1H) 4.80 (五重峰, $J = 8.78\text{Hz}$, 1H) 6.46 (s, 1H) 7.87-7.99 (m, 1H) 8.11 (dd, $J = 9.29, 2.76\text{Hz}$, 1H) 8.21 (br. s., 1H) 8.30 (br. s., 1H) 8.52 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H) 8.75 (s, 1H). MS m/z 605.5 (M+H)⁺.

[1533] 步骤 2:

[1534]

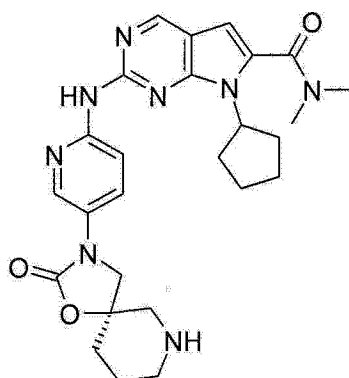


[1535] 7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1536] 按照脱保护方法1,使(S)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯转化为71%产率的7-环戊基-2-[5-((S)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(0.062g,0.123mmol)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.66(ddd, $J = 9.66, 6.65, 3.26$ Hz, 1H) 1.70-1.81(m, 2H) 1.81-2.00(m, 2H) 2.00-2.16(m, 5H) 2.47-2.64(m, 2H) 2.66-2.80(m, 1H) 2.80-2.90(m, 1H) 2.90-2.99(m, 1H) 2.99-3.10(m, 1H) 3.16(d, $J = 4.52$ Hz, 7H) 3.83-3.90(m, 1H) 3.90-3.99(m, 1H) 4.78(dq, $J = 9.03, 8.87$ Hz, 1H) 8.07(dd, $J = 9.29, 2.76$ Hz, 1H) 8.44(s, 1H) 8.46(d, $J = 5.02$ Hz, 1H) 8.75(s, 1H)。HRMS, 计算值: $m/z = 505.2676$, 实测值: $m/z = 505.2683$ (M+H)⁺。

[1537] 实施例 110

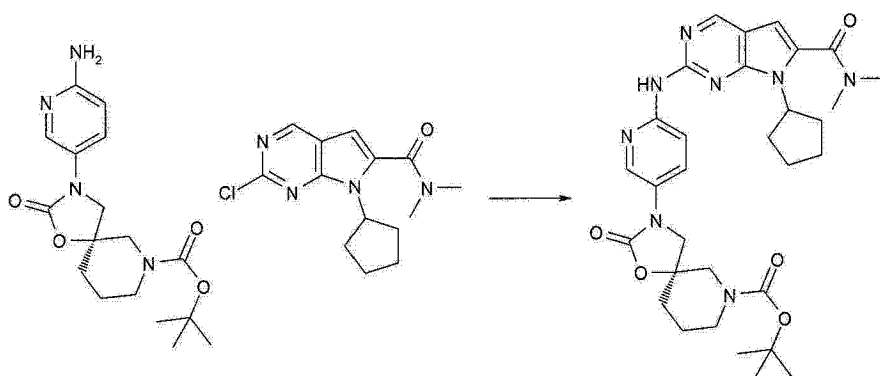
[1538]



[1539] 7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1540] 步骤 1

[1541]

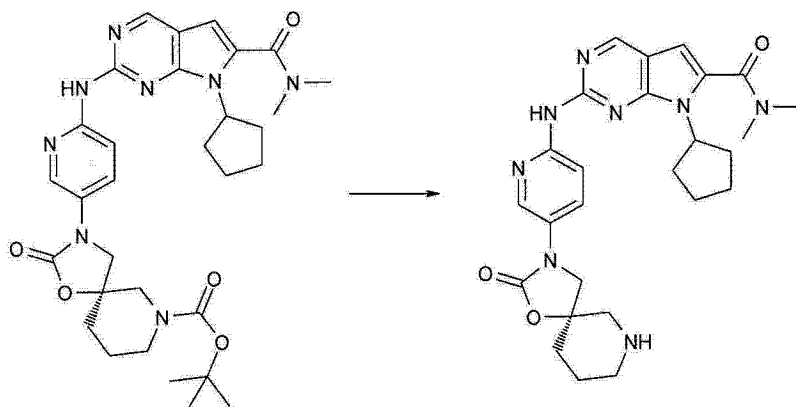


[1542] (R)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯的制备

[1543] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 (R)-3-(6-氨基-吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺化合, 产生 64% 产率的 (R)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯 (0.175g, 0.275mmol), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (s, 9H) 1.55-1.68 (m, 2H) 1.68-1.85 (m, 3H) 1.88-2.18 (m, 8H) 2.50-2.68 (m, 2H) 3.13-3.21 (m, 6H) 3.21-3.32 (m, 1H) 3.37-3.58 (m, 1H) 3.61-3.72 (m, 1H) 3.75 (d, J = 8.53Hz, 2H) 3.86 (d, J = 8.53Hz, 2H) 4.72-4.95 (m, J = 8.91, 8.91, 8.78, 8.53Hz, 1H) 6.48 (s, 1H) 8.14 (dd, J = 9.29, 2.76Hz, 1H) 8.31 (br. s., 1H) 8.53 (d, J = 9.54Hz, 1H) 8.76 (s, 1H). MS m/z 605.5 (M+H)⁺.

[1544] 步骤 2

[1545]



[1546] 7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1547] 按照脱保护方法 1, 使 (R)-3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷-7-甲酸叔丁酯转化为 85% 产率的 7-环戊基-2-[5-((R)-2-氧代-1-氧杂-3,7-二氮杂-螺[4.5]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (0.120g, 0.238mmol), 为白色固体。

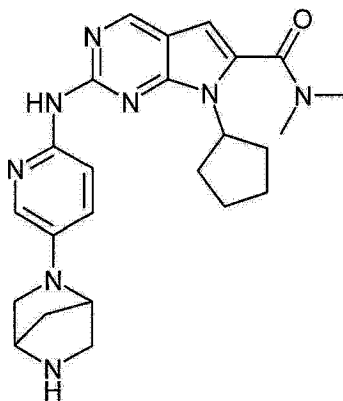
[1548] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.66 (ddd, J = 9.79, 6.53, 3.26Hz, 1H) 1.70-1.81 (m, 2H) 1.81-2.01 (m, 2H) 2.01-2.18 (m, 5H) 2.47-2.64 (m, 2H) 2.69-2.82 (m, 1H) 2.85 (d,

$J = 6.02\text{Hz}$, 1H) 2.91–2.99 (m, 1H) 2.99–3.09 (m, 1H) 3.10–3.20 (m, 6H) 3.82–3.90 (m, 1H) 3.90–3.99 (m, 1H) 4.78 (qd, $J = 8.95, 8.78\text{Hz}$, 1H) 6.63 (s, 1H) 8.07 (dd, $J = 9.54, 2.51\text{Hz}$, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.46 (d, $J = 5.02\text{Hz}$, 1H) 8.75 (s, 1H)

[1549] HRMS, 计算值 : $m/z = 505.2676$, 实测值 : $m/z = 505.2676 (M+H)^+$.

[1550] 实施例 111

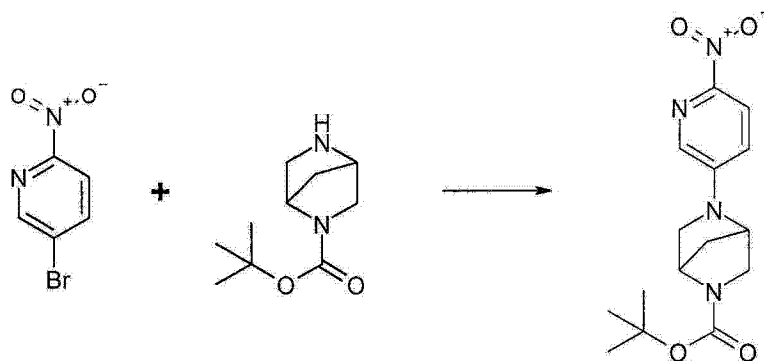
[1551]



[1552] 7-环戊基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺.

[1553] 步骤 1 :

[1554]

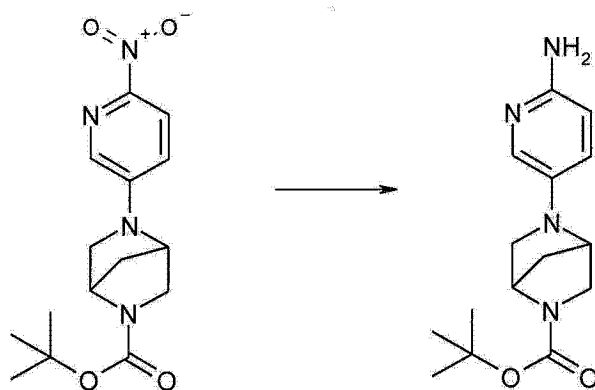


[1555] 5-(6-硝基-吡啶-3-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯的制备

[1556] 将 2-溴-5-硝基吡啶 (4.75g, 23.4mmol, 1.0eq) 和 (R,R)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (5.04g, 25.4mmol, 1.1eq) 在 DMF (60mL) 中合并, 加热至 100°C 。将反应物冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤数次, 然后用盐水洗涤, 将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 将有机物浓缩。使用色谱法、用 MeOH/DCM 混合物洗脱将粗品纯化, 产生预期产物 (4.3g, 57%)。MS m/z 278.4 ($M-\text{C}_4\text{H}_9$)。

[1557] 步骤 2 :

[1558]

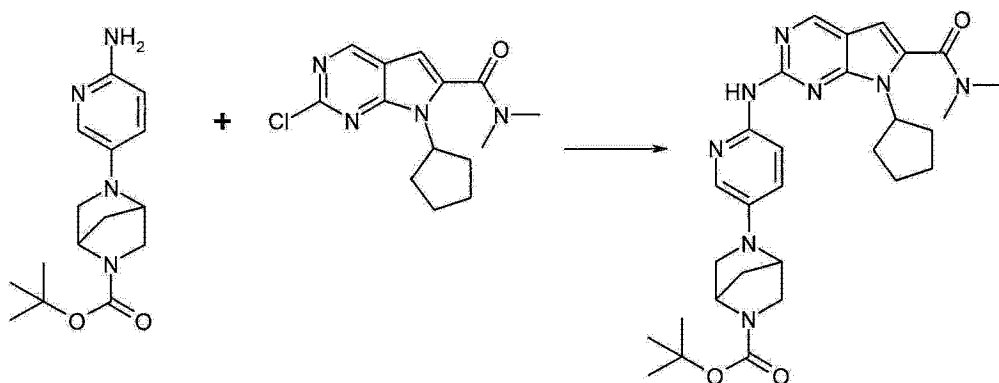


[1559] 5-(6-氨基-吡啶-3-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1560] 将 5-(6-硝基-吡啶-3-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (1.00g, 3.12 mmol, 1.0 eq) 在 Parr 烧瓶中于 50 psi 使用 Pd/C (0.250g) 在乙酸乙酯 (25 mL) 中氢化 16 小时。将反应物通过硅藻土过滤, 用 MeOH 洗涤, 将滤液浓缩。通过色谱法、使用 (MeOH/CH₂Cl₂) 混合物将粗品纯化, 产生紫色固体 (0.648g, 68%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.44 (d, J = 19.71 Hz, 12H) 1.84-2.07 (m, 3H) 3.11 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 3.29-3.51 (m, 3H) 3.52-3.60 (m, 1H) 4.02 (br. s., 2H) 4.29 (s, 1H) 6.46-6.55 (m, 1H) 6.84 (dd, J = 8.59, 2.53 Hz, 1H) 7.50 (b r. s., 1H); MS m/z 291.6 (M+H)⁺.

[1561] 步骤 3:

[1562]

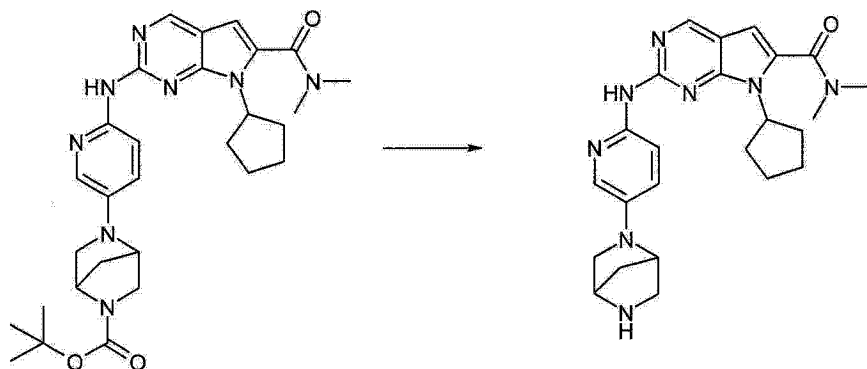


[1563] 4-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

[1564] 使用通用 Buchwald 方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (200mg, 0.683 mmol, 1.0 eq) 与 5-(6-氨基-吡啶-3-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (218mg, 0.751 mmol, 1.1 eq) 化合, 产生 4-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (350mg, 94% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 6H) 1.39 (s, 6H) 1.62 (br. s., 3H) 1.94 (br. s., 8H) 2.41 (br. s., 3H) 2.92-3.02 (m, 2H) 3.05 (br. s., 7H) 3.26 (d, J = 11.12 Hz, 3H) 3.34 (br. s., 3H) 3.51-3.64 (m, 1H) 4.39 (s, 1H) 4.45 (b r. s., 1H) 4.55 (b r. s., 1H) 4.72 (t, J = 8.59 Hz, 1H) 6.58 (s, 1H) 7.12 (dd, J = 9.09, 3.03 Hz, 1H) 7.74 (d, J = 2.53 Hz, 1H) 8.02 (t, J = 8.08 Hz, 1H) 8.72 (s, 1H) 9.15 (s, 1H); MS m/z 547.1 (M+H)⁺.

[1565] 步骤 4:

[1566]

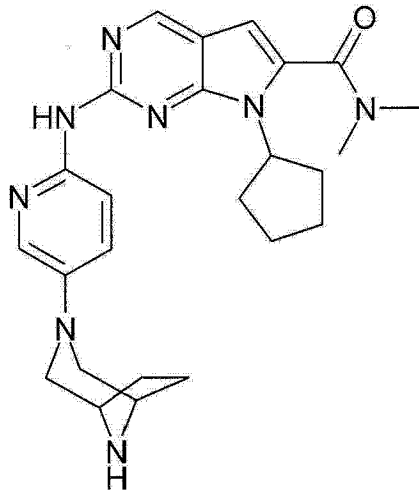


[1567] 7-环戊基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1568] 使用用于除去 BOC 基团的通用脱保护方法 2, 将 4-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯用 TFA 处理, 产生 7-环戊基-2-[5-(2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (117mg, 47%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 (br. s., 3H) 1.79 (s, 1H) 1.90 (s, 1H) 1.93-2.02 (m, 5H) 2.43 (br. s., 3H) 2.82-2.91 (m, 3H) 3.05 (br. s., 6H) 3.49-3.57 (m, 1H) 3.64 (br. s., 1H) 4.37 (s, 1H) 4.67-4.79 (m, 1H) 6.57 (s, 1H) 7.04 (dd, J = 9.09, 3.03Hz, 1H) 7.68 (d, J = 3.03Hz, 1H) 8.03 (d, J = 9.09Hz, 1H) 8.71 (s, 1H) 9.07 (s, 1H); MS m/z 447.2 (M+H)⁺.

[1569] 实施例 112

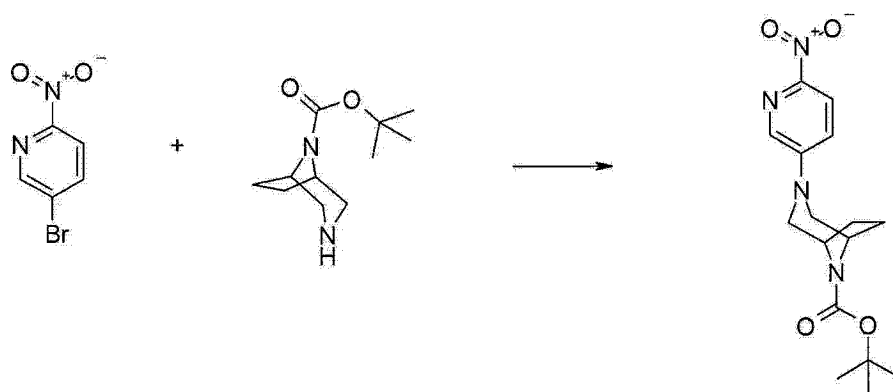
[1570]



[1571] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1572] 步骤 1:

[1573]

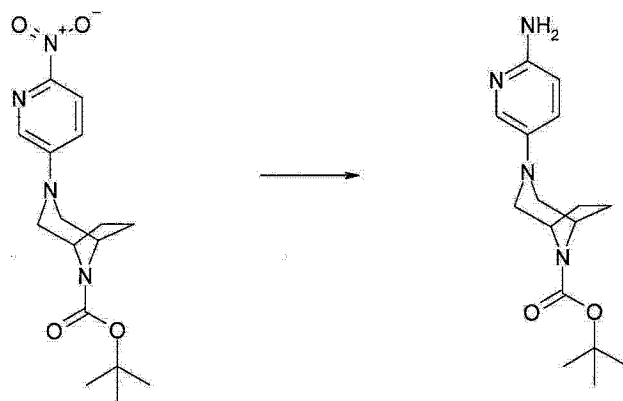


[1574] 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1575] 按照实施例 78 的步骤 1, 使用 5-溴-2-硝基吡啶 (200mg, 0.985mmol, 1.0eq) 和 (3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (934mg, 4.40mmol, 4.5eq), 产生 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (242mg, 74%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.51 (s, 10H) 1.75-1.89 (m, 2H) 2.01-2.12 (m, 2H) 3.27 (d, $J = 11.12$ Hz, 2H) 3.59 (d, $J = 11.62$ Hz, 2H) 4.48 (br. s., 2H) 7.17 (dd, $J = 9.09, 3.03$ Hz, 1H) 8.10 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H) 8.19 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H); MS m/z 335.1 (M+H)⁺.

[1576] 步骤 2:

[1577]

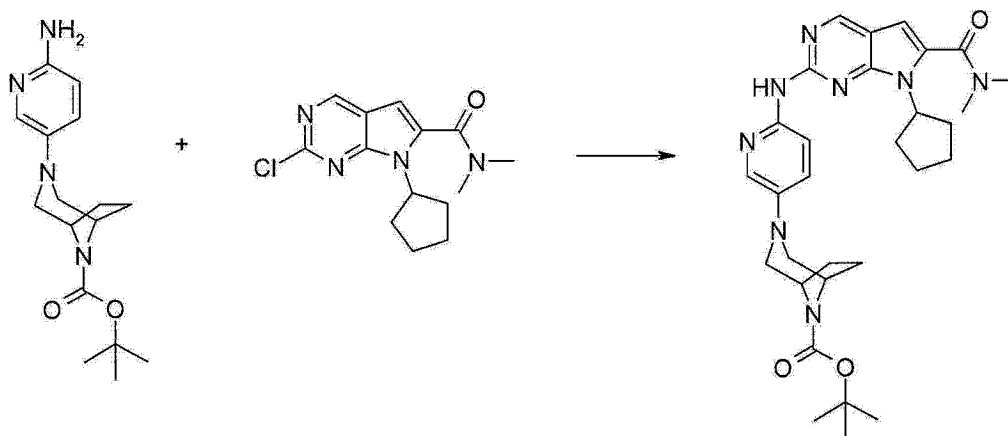


[1578] 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1579] 按照实施例 78 的步骤 2, 使用 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (240mg, 0.718mmol, 1.0eq) 和 Pd/C (76mg), 产生 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (205mg, 94%)。MS m/z 305.2 (M+H)⁺.

[1580] 步骤 3:

[1581]

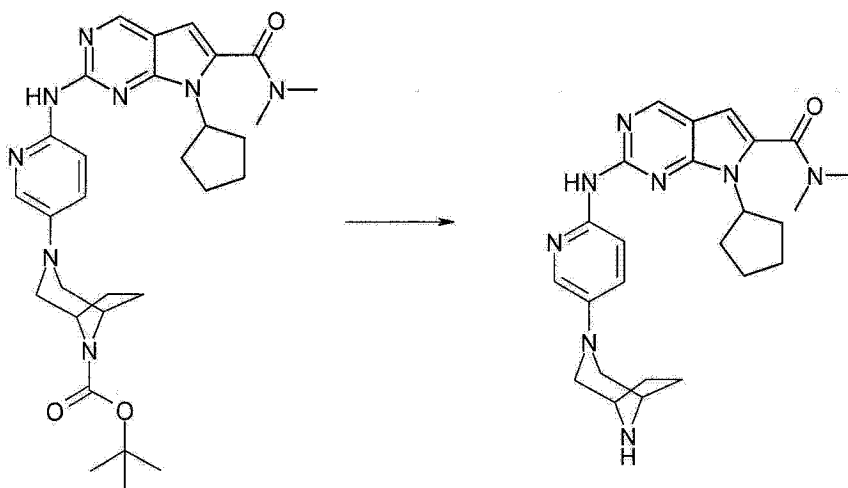


[1582] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1583] 使用通用 Buchwald 方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (139mg, 0.476mmol, 1.0eq) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (145mg, 0.476mmol, 1.0eq) 化合, 产生 3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (143mg, 51% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.42 (s, 9H) 1.57-1.70 (m, 2H) 1.74-1.92 (m, 4H) 1.98 (br. s., 4H) 2.36-2.48 (m, 2H) 2.78 (d, J = 10.11Hz, 2H) 3.05 (br. s., 6H) 3.48 (d, J = 10.11Hz, 2H) 4.24 (br. s., 2H) 4.73 (qd, J = 8.76, 8.59Hz, 1H) 6.59 (s, 1H) 7.37 (dd, J = 9.09, 3.03Hz, 1H) 7.94 (d, J = 3.03Hz, 1H) 8.13 (d, J = 9.09Hz, 1H) 8.75 (s, 1H) 9.24 (s, 1H); MS m/z 561.3 (M+H).

[1584] 步骤 4:

[1585]



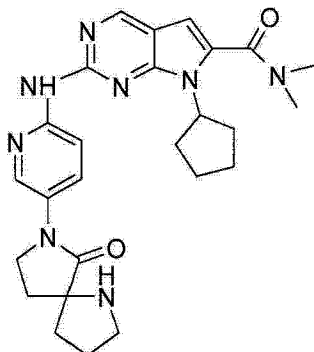
[1586] 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1587] 使用用于除去 BOC 基团的通用脱保护方法 2, 将 3-[6-(7-环戊基-6-二甲氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯用 TFA 处理, 产生 7-环戊基-2-[5-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (83mg, 76%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54-1.72 (m, 2H) 1.86-2.04 (m, 8H) 2.36-2.48 (m,

2H) 2.93–3.11 (m, 8H) 3.59 (d, $J = 10.11\text{Hz}$, 2H) 4.06 (b r. s., 2H) 4.74 (qd, $J = 8.76$, 8.59Hz , 1H) 6.60 (s, 1H) 7.41 (dd, $J = 9.35, 2.78\text{Hz}$, 1H) 7.97 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H) 8.16 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H) 8.36 (br. s., 1H) 8.75 (s, 1H) 9.30 (s, 1H); MS m/z 461.2 (M+H)

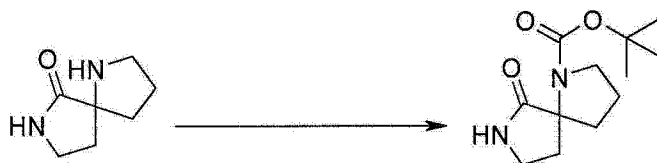
[1588] 实施例 113

[1589]



[1590] 步骤 1

[1591]

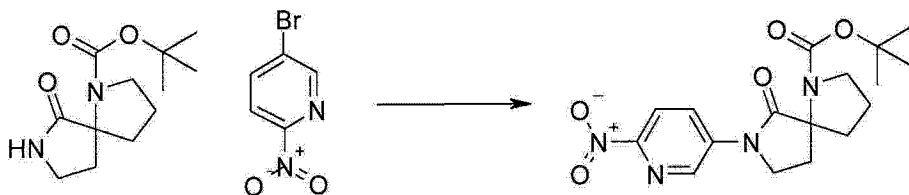


[1592] 6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 1 的制备

[1593] 向盐酸 1,7-二氮杂螺[4,4]壬烷-6-酮 (0.98g, 5.4mmol) 在二氯甲烷中的溶液中加入焦碳酸叔丁酯 (1.41g, 6.48mmol) 和三乙胺 (1.3g, 13.5mmol)。于室温将所得溶液搅拌过夜。将溶液用水稀释,用二氯甲烷萃取。分离有机相,干燥,过滤,浓缩,得到 100% 产率的 6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯产物 (1.3g), 为白色粉末,其未经进一步纯化直接进行使用。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 6.13–5.74 (br, 1H), 3.59–3.20 (m, 4H), 2.75–2.49 (m, 1H), 2.16–1.76 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.42 (s, 6H). MS m/z 241.2 (M+H) $^+$

[1594] 步骤 2

[1595]

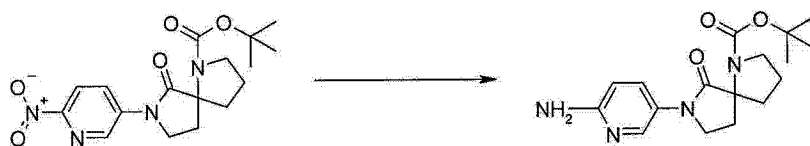


[1596] 7-(6-硝基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1597] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (1.3g, 5.41mmol) 与 5-溴-2-硝基吡啶 (1.10g, 5.41mmol) 化合, 产生 79% 产率的 7-(6-硝基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (1.55g)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) 8.94–8.81 (m, 1H), 8.68–8.59 (m, 1H), 8.38–8.27 (m, 1H), 4.17–3.74 (m, 2H), 3.66–3.45 (m, 2H), 2.88–2.58 (m, 1H), 2.26–1.87 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HR-MS m/z 368.1620 (M+H) $^+$

[1598] 步骤 2

[1599]

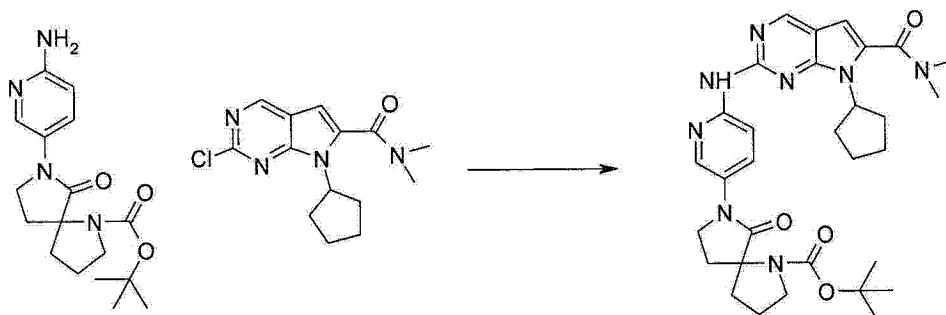


[1600] 7-(6-氨基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1601] 按照硝基还原方法 1, 使 7-(6-硝基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (1.55g, 4.28mmol) 转化为 70% 产率的 7-(6-氨基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (1g)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.21-8.05 (m, 1H), 7.87-7.68 (m, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.67-2.47 (m, 1H), 2.23-1.83 (m, 5H), 1.469s, 3H), 1.39 (s, 6H). HR-MS m/z 333.1933 (M+H)⁺

[1602] 步骤 3

[1603]

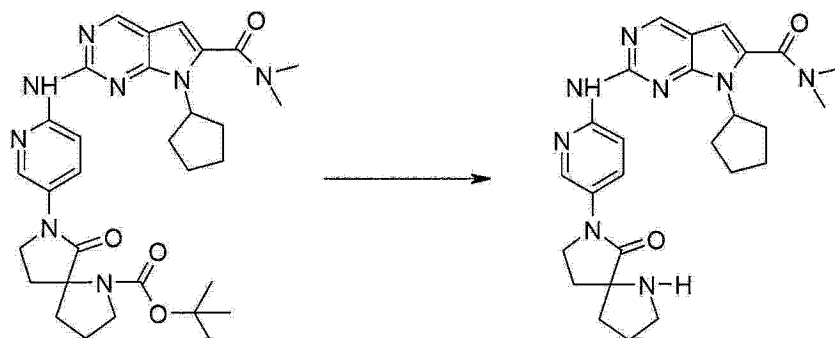


[1604] 7-(6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-氨基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1605] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 7-(6-氨基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (114mg, 0.34mmol) 与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (100mg, 0.34mmol) 化合, 进行硅胶柱色谱法后, 产生 49% 产率的 7-(6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-氨基-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (100mg)。MS m/z 589.5 (M+H)⁺

[1606] 步骤 4

[1607]

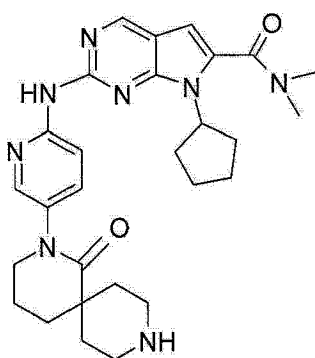


[1608] 7-环戊基-2-[5-(6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬-7-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1609] 按照脱保护方法1,使7-(6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基-氨基)-吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol)转化为96%产率的7-环戊基-2-[5-(6-氧代-1,7-二氮杂-螺[4,4]壬-7-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(80mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.77(s, 1H), 8.60-8.53(m, 1H), 8.50-8.42(m, 1H), 8.18-8.16(m, 1H), 6.63(s, 1H), 4.83-4.67(m, 1H), 3.93-3.78(m, 2H), 3.25-3.11(m, 1H), 3.15(s, 6H), 3.06-2.95(m, 1H), 2.65-2.46(m, 2H), 2.32-1.83(m, 10H), 1.83-1.68(m, 2H). HR-MS m/z 489.2727 (M+H)⁺

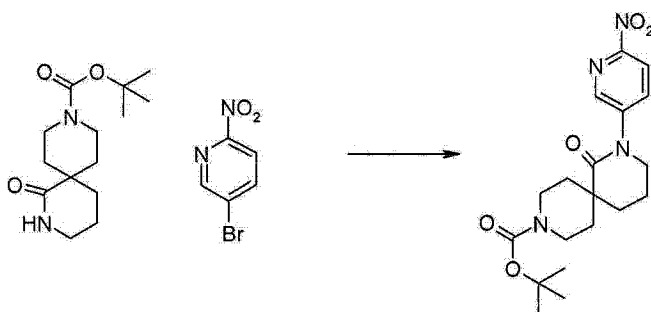
[1610] 实施例 114

[1611]



[1612] 步骤 1

[1613]

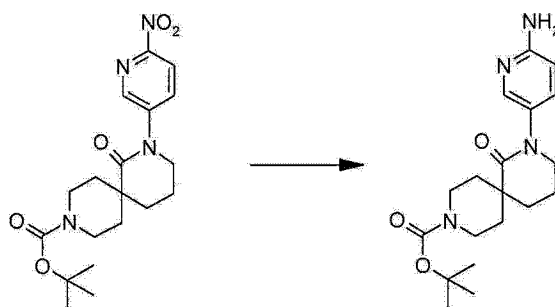


[1614] 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1615] 按照通用 N-C 偶联方法 1,使在二噁烷中的 1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(200mg,0.74mmol)与 5-溴-2-硝基吡啶(150mg,0.74mmol)化合,纯化后,产生 34%产率的 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(100mg)。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) 8.56(d, J = 2.51Hz, 1H), δ 8.28(d, J = 8.53Hz, 1H), 8.03-7.98(m, 1H), 3.91-3.75(m, 4H), 3.29-3.16(m, 2H), 2.23-1.94(m, 6H), 1.65-1.55(m, 2H), 1.47(s, 9H). MS m/z 391.2 (M+H)⁺

[1616] 步骤 2

[1617]

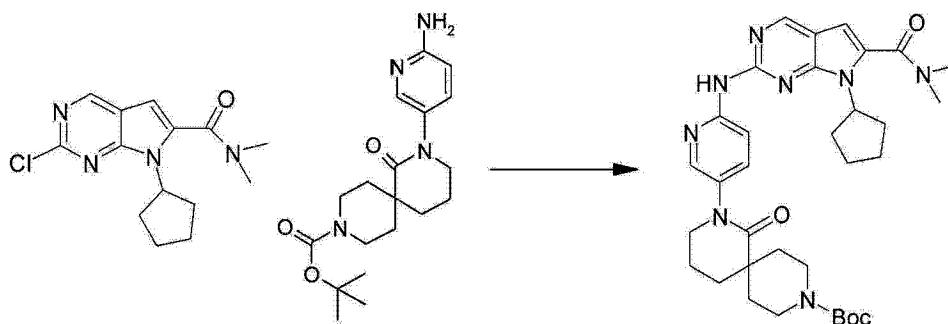


[1618] 2-(6-氨基-吡啶-3-基)-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1619] 按照硝基还原方法1,使2-(6-硝基-吡啶-3-基)-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(100mg,0.26mmol)转化为100%产率的2-(6-氨基-吡啶-3-基)-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(92mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.75(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 6.59(d, J = 9.54Hz, 1H), 3.89-3.74(m, 3H), 3.67-3.54(m, 3H), 2.11-1.92(m, 6H), 1.65-1.52(m, 2H), 1.45(s, 9H). MS m/z 361.5(M+H)⁺

[1620] 步骤3

[1621]

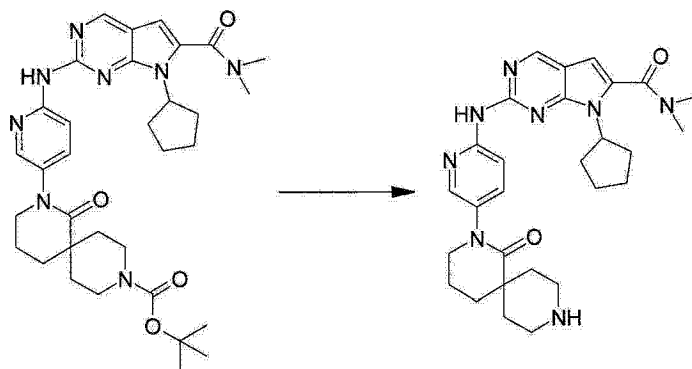


[1622] 2[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1623] 按照通用N-C偶联方法1,使2-(6-氨基-吡啶-3-基)-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(98mg,0.27mmol)与2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(80mg,0.27mmol)化合,产生92%产率的2[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(155mg)。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.92-8.70(m, 1H), 8.63-8.53(m, 1H), 8.25-8.13(m, 1H), 7.75-7.36(m, 1H), 6.59-6.46(m, 1H), 4.93-4.70(m, 1H), 3.93-3.78(m, 2H), 3.74-3.65(m, 2H), 3.28-3.18(m, 2H), 3.14(s, 6H), 2.65-2.49(m, 2H), 2.24-1.88(m, 9H), 1.85-1.71(m, 2H), 1.65-1.50(m, 3H), 1.47(s, 9H); HR-MS m/z 617.3583(M+H)⁺

[1624] 步骤4

[1625]

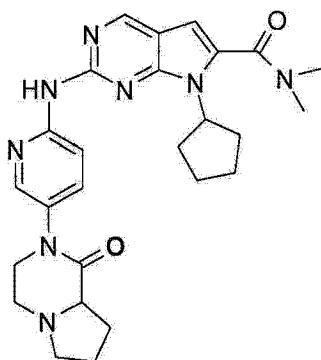


[1626] 7-环戊基-2-[5-(1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1627] 按照脱保护方法1,使2-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-9-甲酸叔丁酯(45mg,0.07mmol)转化为80%产率的7-环戊基-2-[5-(1-氧代-2,9-二氮杂-螺[5,5]十一烷-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(30mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.77(s,1H),8.51(d, J = 9.03Hz,1H),8.18-8.12(m,1H),7.73-7.64(m,1H),6.64(s,1H),4.85-4.71(m,1H),3.74-3.64(m,2H),3.15(s,6H),3.08-2.96(m,2H),2.92-2.81(m,2H),2.64-2.48(m,2H),2.21-1.98(m,10H),1.81-1.69(m,2H),1.68-1.58(m,2H). HR-MS m/z 517.3040 (M+H)⁺

[1628] 实施例 115

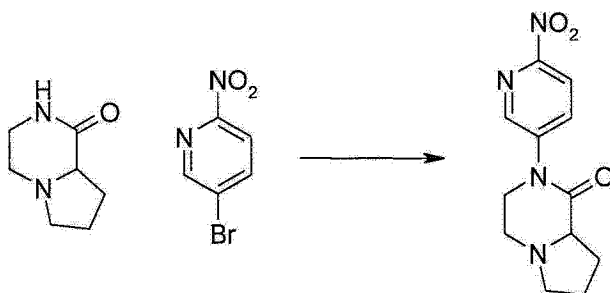
[1629]



[1630] 7-环戊基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1631] 步骤 1

[1632]

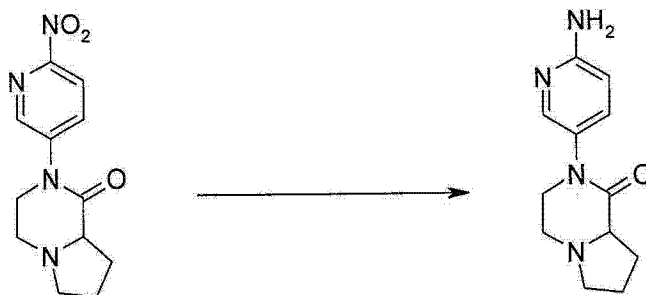


[1633] 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-酮的制备

[1634] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -1- 酮与 5- 溴 -2- 硝基吡啶化合, 产生 66% 产率的 2-(6- 硝基 - 吡啶 -3- 基) - 六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -1- 酮 (250mg)。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.73 (d, J = 2.51Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.53Hz, 1H), 8.29-8.19 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.27-3.02 (m, 3H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.13-1.79 (m, 3H). HR-MS m/z 263.1146 (M+H)⁺

[1635] 步骤 2

[1636]

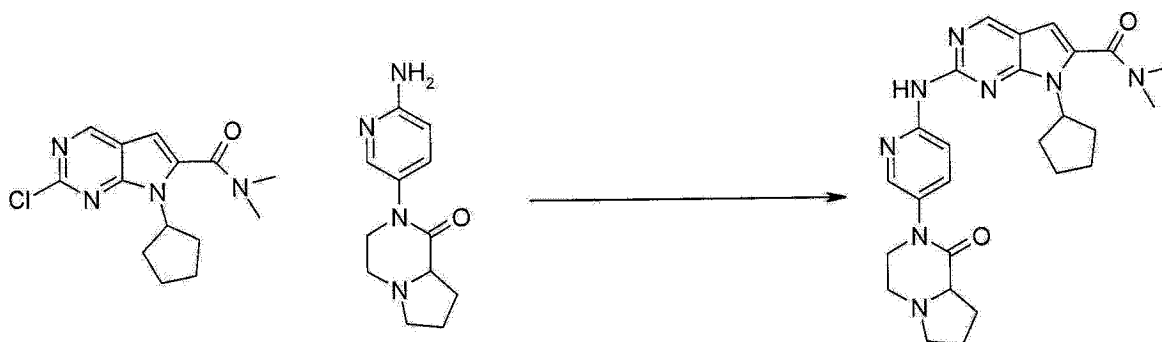


[1637] 2-(6-氨基 - 吡啶 -3- 基) - 六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -1- 酮的制备

[1638] 按照硝基还原方法 1, 使 2-(6- 硝基 - 吡啶 -3- 基) - 六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -1- 酮转化为 99% 产率的 2-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基) - 六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -1- 酮 (220mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.07-7.78 (m, 1H), 7.65-7.33 (m, 1H), 7.06-6.55 (m, 1H), 3.98-3.78 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.23-2.96 (m, 3H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 1H), 2.07-1.75 (m, 3H). HR-MS m/z 233.1408 (M+H)⁺

[1639] 步骤 3

[1640]

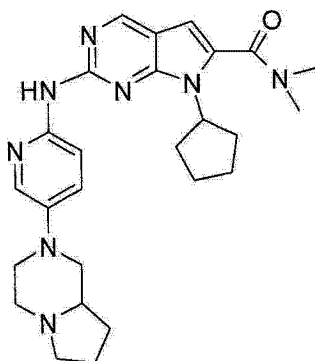


[1641] 7- 环戊基 -2-[5-(1- 氧代 - 六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -2- 基) - 吡啶 -2- 基氨基] -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺的制备

[1642] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基) - 六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -1- 酮与 2- 氯 -7- 环戊基 -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺化合, 产生 31% 产率的 7- 环戊基 -2-[5-(1- 氧代 - 六氢 - 吡咯并 [1,2-a] 吡嗪 -2- 基) - 吡啶 -2- 基氨基] -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -6- 甲酸二甲基酰胺 (67mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 9.03Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.51Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.16 (s, 6H), 3.25-3.05 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.16-1.92 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H). HR-MS m/z 489.2734 (M+H)⁺

[1643] 实施例 116

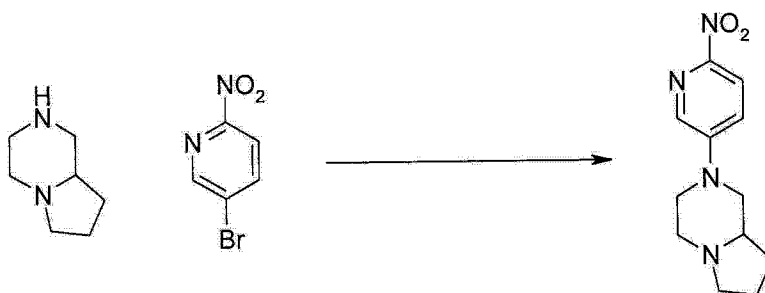
[1644]



[1645] 7-环戊基-2-(5-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1646] 步骤 1

[1647]



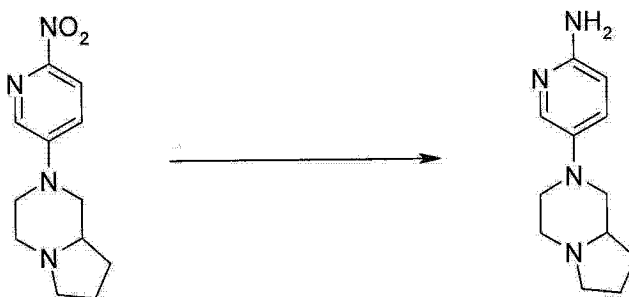
[1648] 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪的制备

[1649] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5-溴-2-硝基吡啶 (483mg, 2.38mmole) 与八氢吡咯并[1,2-c]嘧啶 (300mg, 2.38mmole) 化合, 产生 45% 产率的 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪 (270mg)。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.19-8.09 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 3H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.02-1.72 (m, 3H), 1.61-1.44 (m, 1H)

[1650] MS m/z 249.2 (M+H)⁺

[1651] 步骤 2

[1652]



[1653] 5-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-2-胺的制备

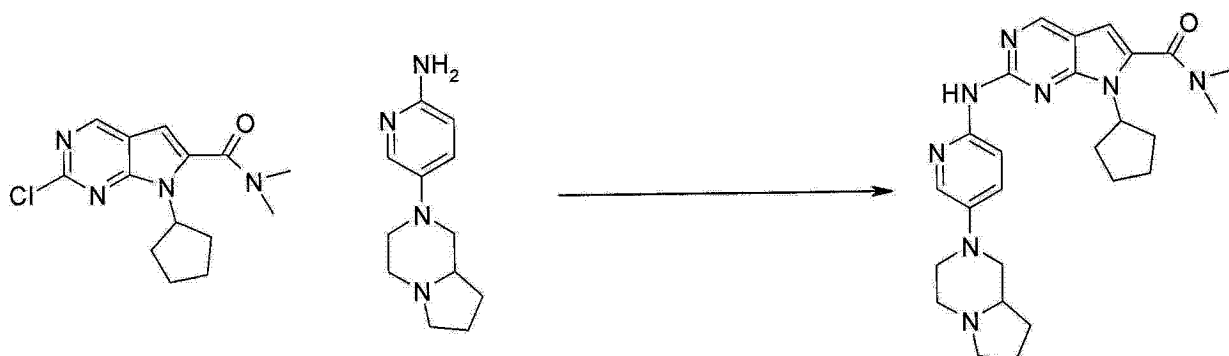
[1654] 按照硝基还原方法 1, 使 2-(6-硝基-吡啶-3-基)-八氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪 (270mg, 1.09mmole) 转化为 94% 产率的 5-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-2-胺 (223mg)。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9.03Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.02Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.81-2.71 (m,

1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.52-1.37 (m, 1H)

[1655] HR-MS m/z 219.1612 (M+H)⁺

[1656] 步骤 3

[1657]



[1658] 7-环戊基-2-(5-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

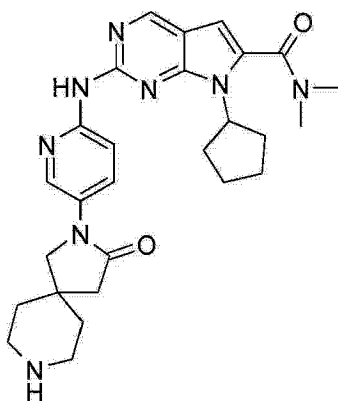
[1659] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (100mg, 0.34mmole) 与 5-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-2-胺 (74.6mg, 0.34mmole) 化合, 产生 37% 产率的 7-环戊基-2-(5-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)吡啶-2-基氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (60mg)。

[1660] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.51-2.31 (m, 4H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.13-1.91 (m, 6H), 1.88-1.58 (m, 5H), 1.43-1.33 (m, 1H)

[1661] HR-MS m/z 475.2941 (M+H)⁺

[1662] 实施例 117

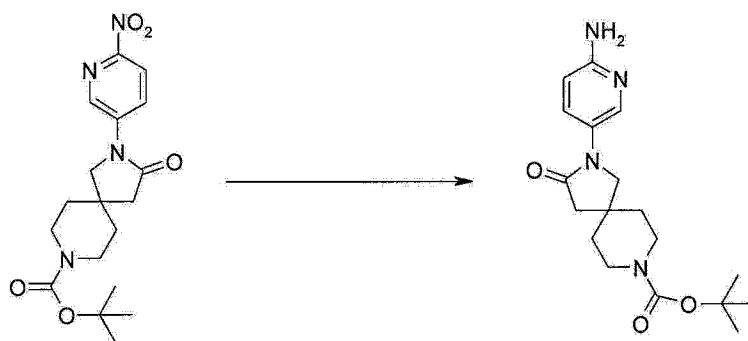
[1663]



[1664] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1665] 步骤 1

[1666]

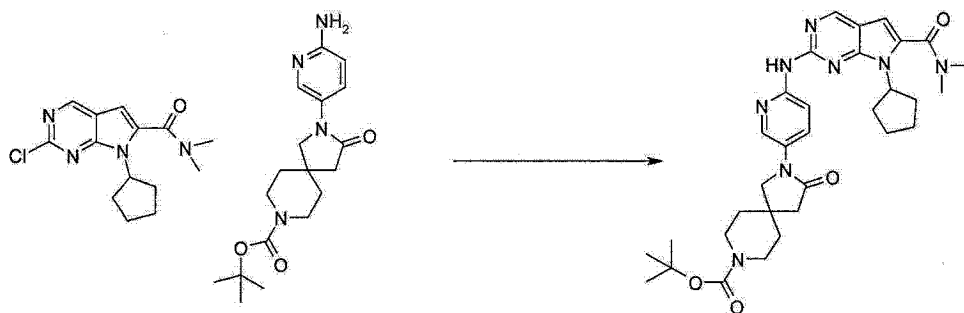


[1667] 2-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1668] 按照硝基还原方法1,使2-(6-硝基吡啶-3-基)-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(400mg,1.06mmole)转化为67%产率的2-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(250mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.03(s, 1H), 7.73-7.63(m, 1H), 6.64-6.56(m, 1H), 3.68(s, 2H), 3.61-3.48(m, 2H), 3.45-3.34(m, 2H), 2.51(s, 2H), 1.73-1.62(m, 4H), 1.45(s, 9H); HR-MS m/z 347.2092(M+H)⁺

[1669] 步骤2

[1670]

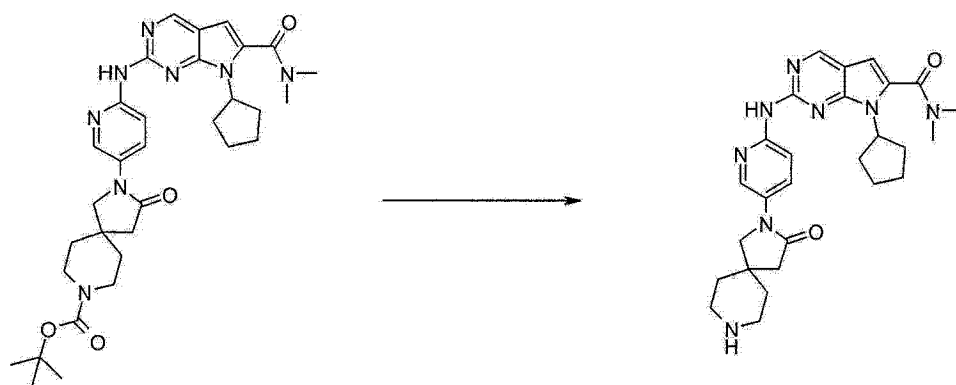


[1671] 2-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1672] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(135mg,0.46mmole)与2-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(160mg,0.46mmole)化合,产生97%产率的2-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(270mg)。¹H NMR(400MHz,CD₂Cl₂) δ 8.70(s, 1H), 8.47-8.36(m, 2H), 8.29(s, 1H), 8.02-7.94(m, 1H), 6.38(s, 1H), 4.79-4.66(m, 1H), 3.58(s, 2H), 3.54-3.45(m, 2H), 3.28-3.18(m, 2H), 3.02(s, 6H), 2.55-2.40(m, 2H), 2.42(s, 2H), 2.04-1.90(m, 4H), 1.73-1.49(m, 6H), 1.36(s, 9H); HR-MS m/z 603.3406(M+H)⁺

[1673] 步骤3

[1674]



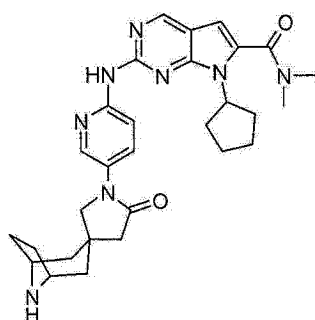
[1675] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1676] 按照脱保护方法1,使2-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(270mg,0.45mmole)转化为38%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(1-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(86mg)。

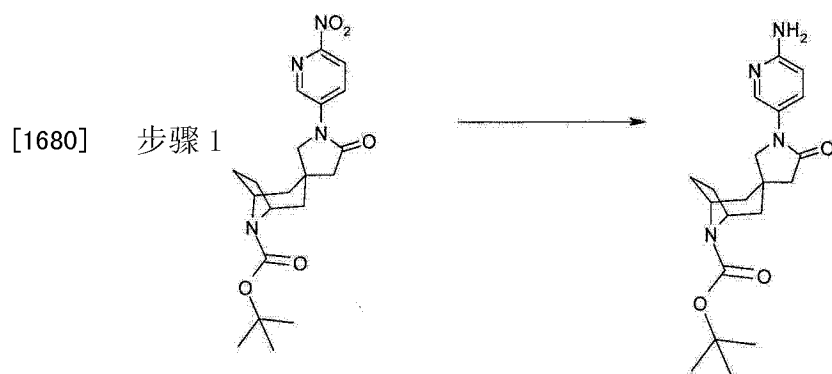
¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.76(s, 1H), 8.53-8.50(m, 1H), 8.48-8.42(m, 1H), 8.11-8.05(m, 1H), 6.64(s, 1H), 4.84-4.71(m, 1H), 3.79(s, 2H), 3.21-3.10(m, 6H), 2.96-2.82(m, 4H), 2.62-2.50(m, 4H), 2.16-2.01(m, 4H), 1.82-1.67(m, 6H). HR-MS m/z 503.2882(M+H)⁺

[1677] 实施例 118

[1678]



[1679] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-1'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[1681] 1'-(6-氨基吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡

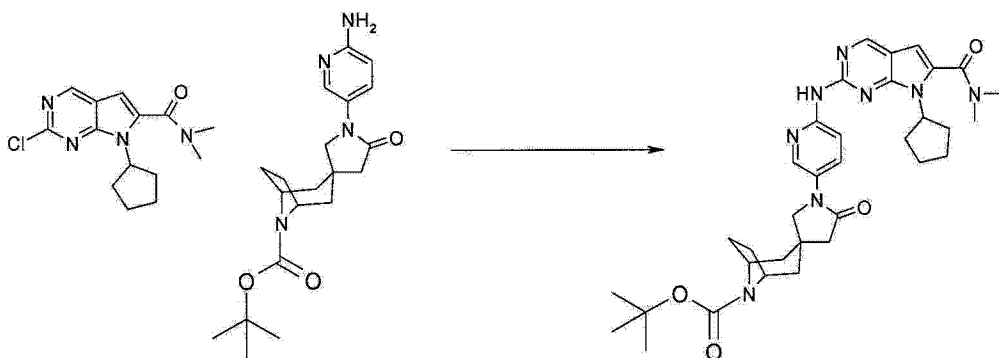
咯烷]-8-甲酸叔丁酯的制备

[1682] 按照硝基还原方法 1, 使 1'-(6-硝基吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯 (400mg, 0.99mmole) 转化为 40% 产率的 1'-(6-氨基吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯 (150mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 6.63-6.55 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.07-1.83 (m, 8H), 1.49 (s, 9H)

[1683] HR-MS m/z 373.2239 (M+H)⁺

[1684] 步骤 2

[1685]



[1686] 1'-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯的制备

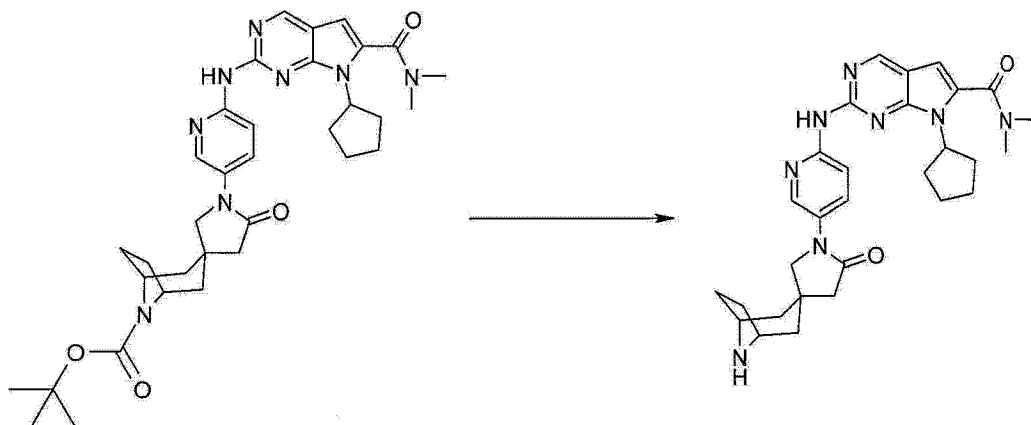
[1687] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (162mg, 0.55mmole) 与 1'-(6-氨基吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.55mmole) 化合, 产生 86% 产率的 1'-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯 (250mg)。

[1688] ¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.76 (s, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.88-4.77 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.14 (s, 6H), 2.82 (s, 2H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.16-1.53 (m, 14H), 1.49 (s, 9H)

[1689] HR-MS m/z 629.3568 (M+H)⁺

[1690] 步骤 3

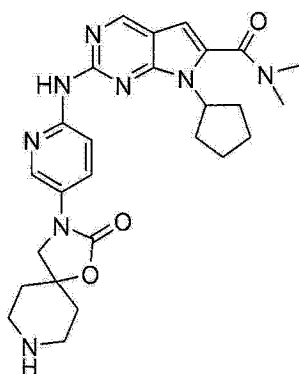
[1691]



[1692] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-1'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1693] 按照通用酰胺形成方法1,使1'-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯(250mg,0.47mmole)转化为22%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-1'-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(56mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.76(s, 1H), 8.50-8.41(m, 2H), 8.06-8.00(m, 1H), 6.64(s, 1H), 4.83-4.72(m, 1H), 3.73(br, 2H), 3.66(s, 2H), 3.16(s, 6H), 2.82(s, 2H), 2.64-2.49(m, 2H), 2.16-1.89(m, 12H), 1.83-1.69(m, 2H). HR-MS m/z 529.3035 (M+H)⁺

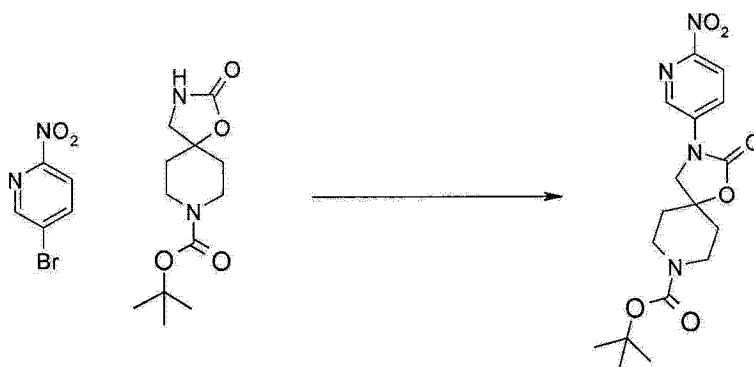
[1694] 实施例 119



[1695] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1696] 步骤 1

[1697]



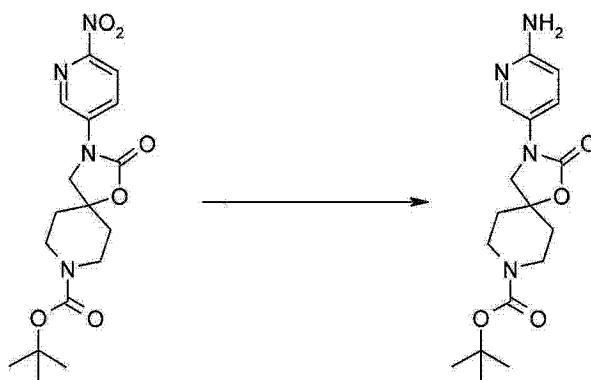
[1698] 3-(6-硝基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1699] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5-溴-2-硝基吡啶 (238mg, 1.17mmole) 与 2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (300mg, 1.17mmole) 化合, 产生 90% 产率的 3-(6-硝基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (400mg)。

[1700] ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8.66 (s, 1H), 8.51-8.44 (m, 1H), 8.37-8.31 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). MS m/z 379.1616 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1701] 步骤 2

[1702]

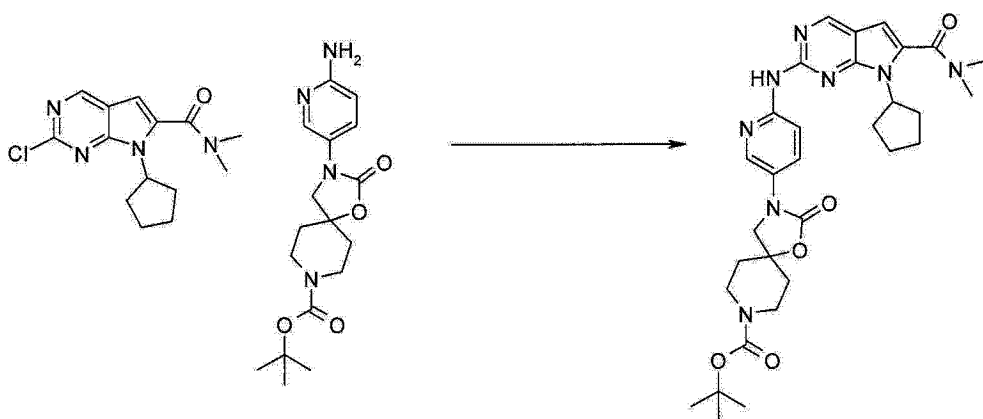


[1703] 3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1704] 按照硝基还原方法 1, 使 3-(6-硝基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (400mg, 1.06mmole) 转化为 100% 产率的 3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (370mg)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J = 9.03\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). MS m/z 349.1879 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1705] 步骤 3

[1706]



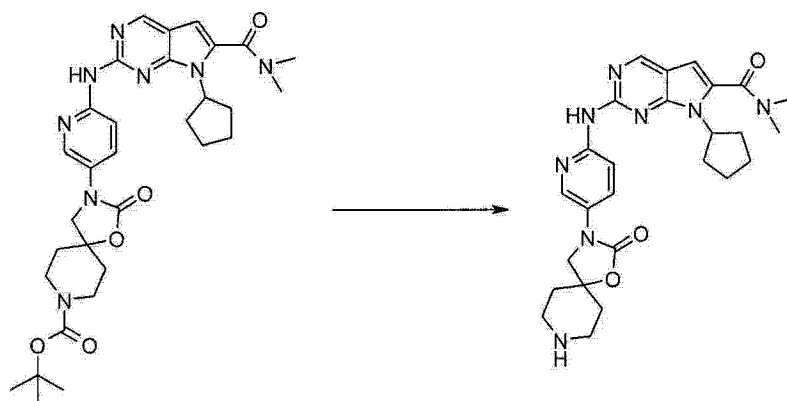
[1707] 3-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1708] 按照通用N-C偶联方法1,使2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(133mg,0.45mmole)与3-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(158mg,0.45mmole)化合,产生62%产率的3-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(170mg)。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.89(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.46(d, J = 9.03Hz, 1H), 8.38(d, J = 2.51Hz, 1H), 7.97-7.92(m, 1H), 6.40(s, 1H), 4.78-4.68(m, 1H), 3.83-3.73(m, 2H), 3.71(s, 2H), 3.33-3.21(m, 2H), 3.02(s, 6H), 2.54-2.40(m, 2H), 2.05-1.86(m, 6H), 1.78-1.58(m, 4H), 1.38(s, 9H)

[1709] HR-MS m/z 605.3221 (M+H)⁺

[1710] 步骤4

[1711]



[1712] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1713] 按照脱保护方法1,使3-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(150mg,0.25mmole)转化为62%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-(2-氧代-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(170mg)。

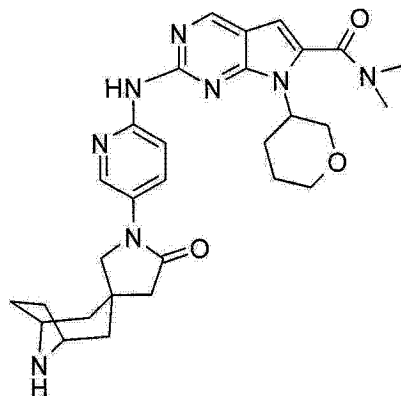
[1714] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.72(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.49-8.43(m, 1H),

8.37-8.31 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.55-2.36 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.72-1.59 (m, 2H)

[1715] HR-MS m/z 505.2694 (M+H)⁺

[1716] 实施例 120

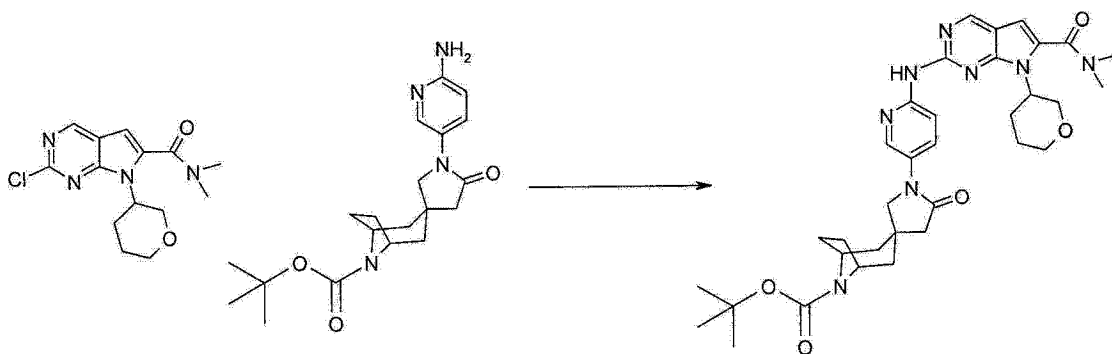
[1717]



[1718] N,N-二甲基-2-(5-(5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-1'-基)吡啶-2-基氨基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

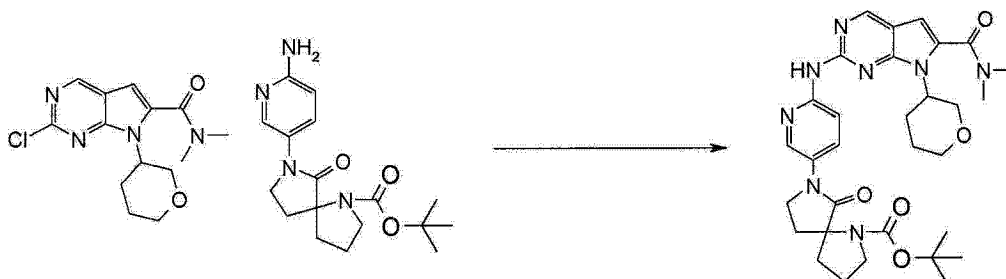
[1719] 步骤 1

[1720]



[1721] 1'-(6-(6-(二甲基氨基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯的制备

[1722] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-N,N-二甲基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (70.6mg, 0.23mmole) 与 1'-(6-氨基吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯 (62mg, 0.23mmole) 化合, 产生 57% 产率的 1'-(6-(6-(二甲基氨基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-5'-氧代-8-氮杂螺[二环[3.2.1]辛烷-3,3'-吡咯烷]-8-甲酸叔丁酯 (71mg)。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.77 (s, 1H), 8.65-8.57 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.30 (br, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 3H), 3.18 (s, 6H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.16-1.99 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 5H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1.51 (s, 9H). HR-MS

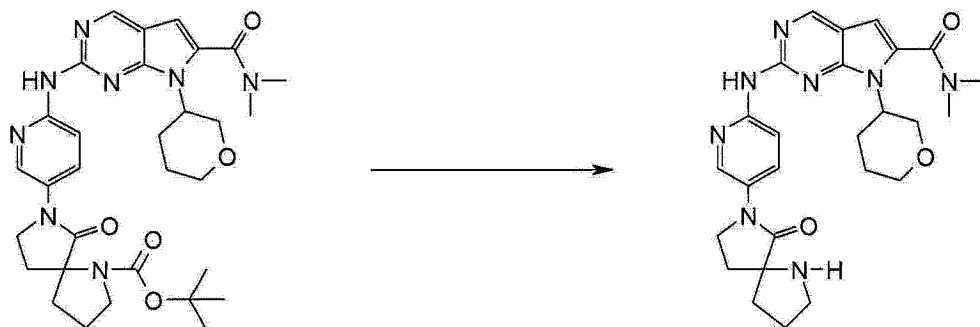


[1732] 7-(6-(6-(二甲基氨甲酰基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯的制备

[1733] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-N,N-二甲基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (76mg, 0.246mmole) 与 7-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (82mg, 0.246mmole) 化合, 产生 72% 产率的 7-(6-(6-(二甲基氨甲酰基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (107mg)。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.80 (s, 1H), 8.69-8.57 (m, 2H), 8.35-8.25 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.64-3.46 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.02-2.84 (m, 1H), 2.84-2.59 (m, 1H), 2.24-1.99 (m, 6H), 1.96-1.79 (m, 3H), 1.77-1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 4H), 1.39 (s, 5H). HR-MS m/z 605.3210 (M+H)⁺

[1734] 步骤 2

[1735]

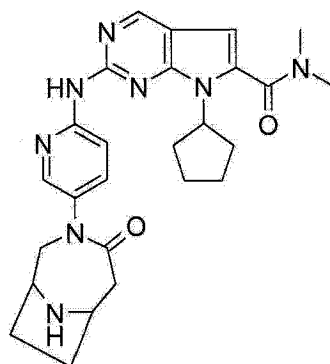


[1736] N,N-二甲基-2-(5-(6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)吡啶-2-基氨基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

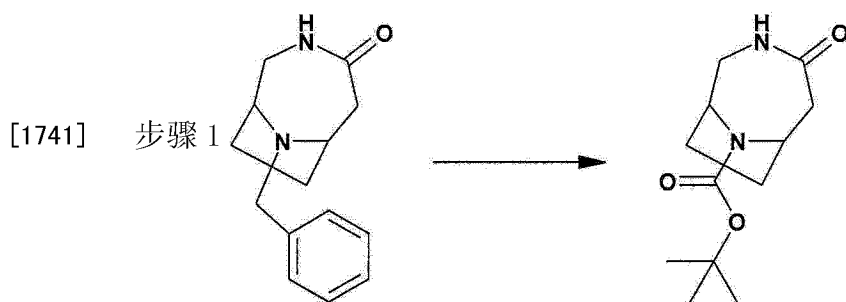
[1737] 按照脱保护方法 1, 使 7-(6-(6-(二甲基氨甲酰基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.165mmole) 转化为 74% 产率的 N,N-二甲基-2-(5-(6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-7-基)吡啶-2-基氨基)-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (62mg)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.58-8.56 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 2.13-1.77 (m, 7H). HR-MS m/z 505.2693 (M+H)⁺

[1738] 实施例 122

[1739]



[1740] 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。



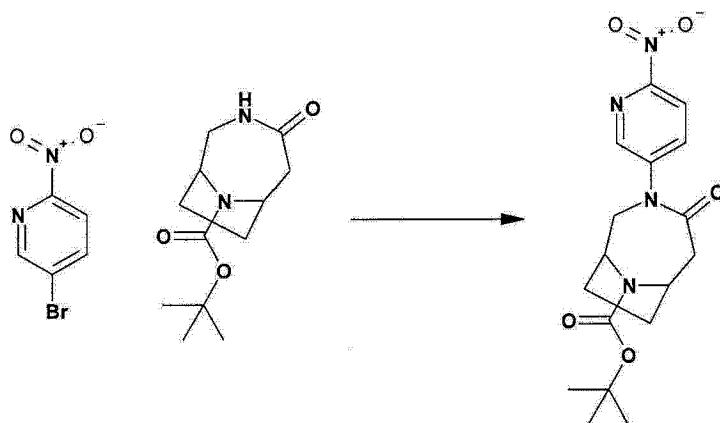
[1742] 4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1743] 向 500ml Parr 振荡瓶中加入 10.53 克 (45.7mmoles) 外消旋的 9-苄基-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-4-酮、100ml 甲醇和 20ml 四氢呋喃。一次性加入 11g (50.4mmoles) 焦碳酸二叔丁酯。然后将该混合物置于氮气下,加入约 0.5 克 10% 钯/碳。在振荡下在约 50psi 氢气下将产生的混合物氢化 36 小时。将混合物从 Parr 振荡器中取出,加入约 100ml 二氯甲烷和 25 克硅藻土,搅拌。将混合物通过硅藻土垫过滤。将垫用过量二氯甲烷洗涤。合并有机物,将其浓缩至稠厚残余物,将其在真空下固化。将固体在二氯甲烷/庚烷中重结晶,将白色固体在真空下干燥,产生 98% 产率的 4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (10.63 克)。

[1744] MS m/z 241 ($M+H$)⁺。

[1745] 步骤 2

[1746]



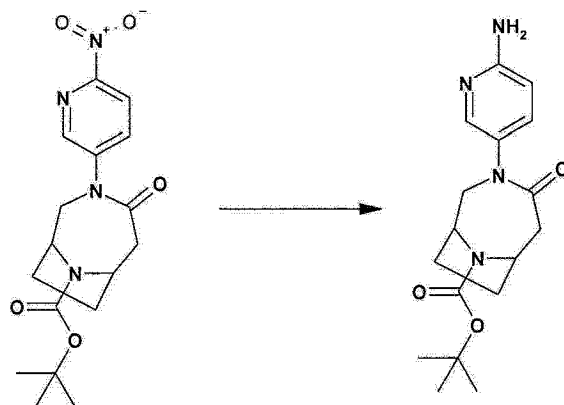
[1747] 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁

酯的制备

[1748] 按照通用N-C偶联方法1,使4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(1.86g,7.72mmoles)与5-溴-2-硝基-吡啶(1.51g,7.42mmoles)化合,在 CH_2Cl_2 -庚烷中重结晶后,产生58%产率的3-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(1.59g)。TLC $R_f \sim 0.45$ (75%乙酸乙酯-庚烷)。MS m/z 363($M+H$)⁺

[1749] 步骤3

[1750]



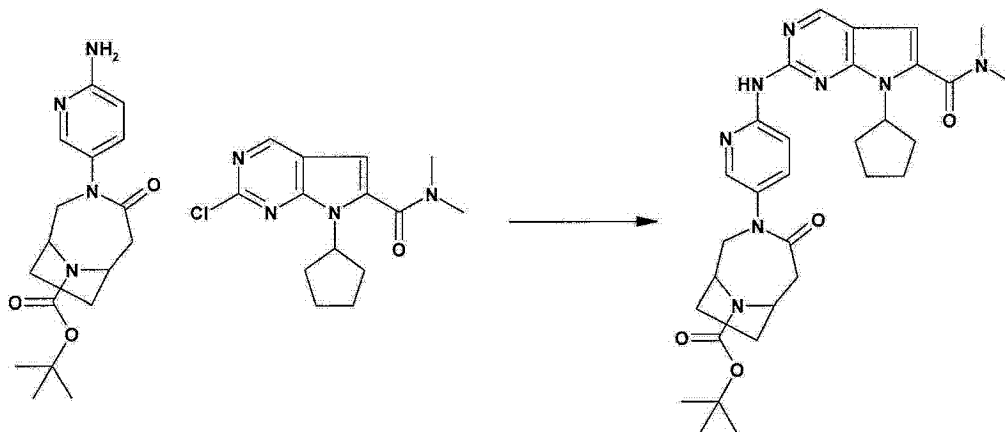
[1751] 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1752] 按照硝基还原方法1,使3-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(1.59克,4.24mmoles)转化为98%产率的3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(1.41克)。

[1753] MS m/z 333($M+H$)⁺.

[1754] 步骤4

[1755]



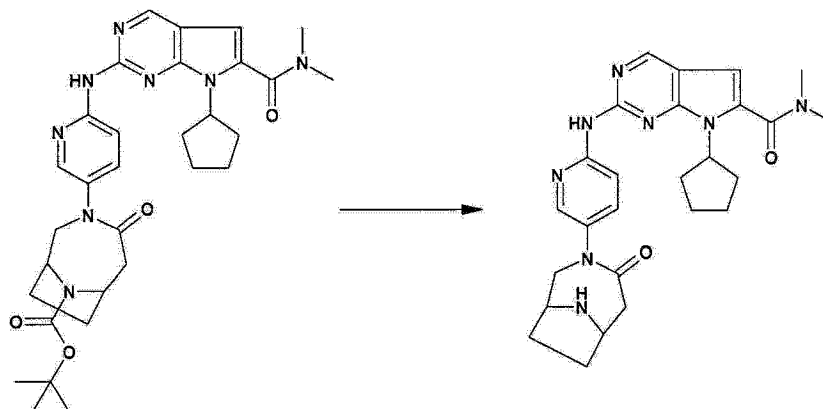
[1756] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1757] 按照通用流程5,以1.023mmole规模,使3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯与2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺化合,进行 SiO_2 凝胶色谱法(5-8% CH_3OH -乙酸乙酯)后,产生

0.57 克 (95% 产率) 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯, TLC RF 0.4 (在 5% CH₃OH-乙酸乙酯中), MS_{m/z} 589 (M+H)⁺

[1758] 步骤 5

[1759]



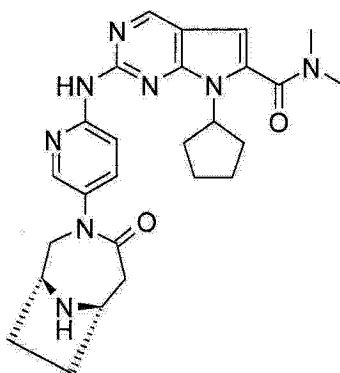
[1760] 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺二盐酸盐的制备

[1761] 向 0.55 克 (0.96mmoles) 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯中加入 15ml 乙酸乙酯。于室温在 N₂ 下将该混合物搅拌, 冷却至冰浴温度。向该混合物中加入 5ml 4N HCl (在二噁烷中)。将产生的混合物搅拌直至所有原料耗尽。将产生的混合物搅拌直至通过 HPLC-MS 测定所有原料耗尽。向该混合物中加入 50ml 乙酸乙酯/乙醚的 1:1 混合物以使固体沉淀出。将固体过滤, 用过量的乙酸乙酯/乙醚的 1:1 混合物洗涤, 在真空中干燥至恒重, 产生 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺二盐酸盐 (0.213 克, 45% 产率)。MS m/z 489 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, D6DMSO) δ 10.2 (s, 1H, 宽峰), 9.05 (s, 1H, 宽峰), 8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.82 (m, 1H, 宽峰), 4.6 (d, 1H), 4.25 (s, 1H, 宽峰), 4.15 (s, 1H, 宽峰), 3.82 (m, 1H, 宽峰), 3.5 (d, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 10H, 宽峰), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H).

[1762] 实施例 123

[1763] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1764]



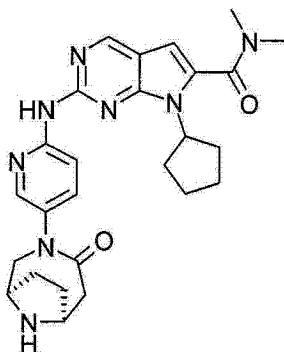
[1765] 手性分离外消旋的 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (235mg), 产生约等量的 (+) 和 (-) 对映异构体。

[1766] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺. MS m/z 489 (M+H)⁺

[1767] ¹H NMR (400MHz, D6DMSO) δ 10.2 (s, 1H, 宽峰), 9.05 (s, 1H, 宽峰), 8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.82 (m, 1H, 宽峰), 4.6 (d, 1H), 4.25 (s, 1H, 宽峰), 4.15 (s, 1H, 宽峰), 3.82 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 10H, 宽峰), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H)

[1768] 实施例 123

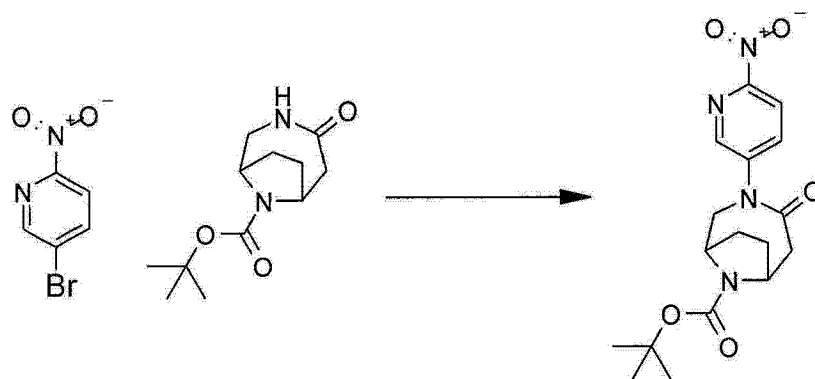
[1769]



[1770] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1771] 步骤 1

[1772]



[1773] 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔

丁酯的制备

[1774] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 5- 溴 -2- 硝基吡啶 (1gm, 4.93mmol) 与 4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯 (1.18gm, 4.93mmol) 化合, 产生 78% 产率的 3-(6- 硝基吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯 (1.4gm)。

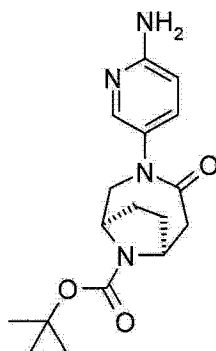
[1775] 步骤 2

[1776] 使用以下条件分离 1gm 外消旋物 3-(6- 硝基 - 吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂 - 二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯: 20×250mm 5um prep IA 柱, 流动相为 30% MeOH/70% CO₂, 产生约 320mg (1S, 6R) -3-(6- 硝基吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯。MS m/z 363.4 (M+H)

[1777] 对映异构体 2, (1R, 6S) -3-(6- 硝基吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯和 (1S, 6R) -3-(6- 硝基吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯 (320mg)。MS m/z 363.4 (M+H)

[1778] 步骤 3

[1779]

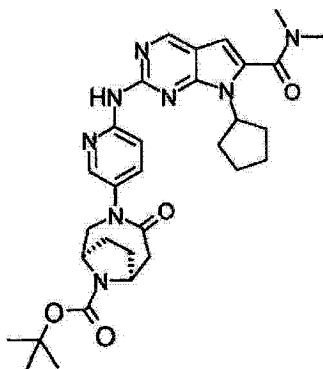


[1780] (1R, 6S) -3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯的制备

[1781] 按照硝基还原方法 1, 使 (1R, 6S) -3-(6- 硝基吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯 (360mg, 0.96mmol) 转化为 92% 产率的 (1R, 6S) -3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂 - 二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯 (293mg)。MS m/z 332.9 (M+H)

[1782] 步骤 4

[1783]

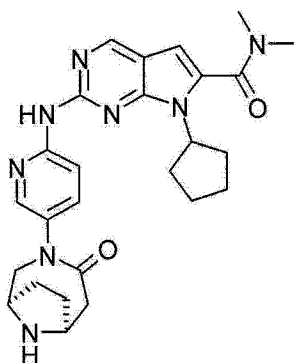


[1784] (1R, 6S) -3-(6-(7- 环戊基 -6-(二甲基氨甲酰基) -7H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 吡啶 -3- 基) -4- 氧代 -3, 9- 二氮杂二环 [4.2.1] 壬烷 -9- 甲酸叔丁酯的制备

[1785] 按照通用N-C偶联方法1,使(1R,6S)-3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(0.548gm,1.65mmol)与2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(483mg,1.65mmol)化合,产生88%产率的(1R,6S)-3-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(858mg)。MS m/z 588.7(M+H)

[1786] 步骤5

[1787]

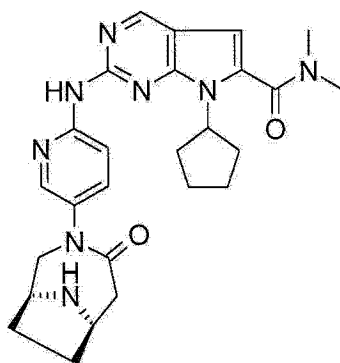


[1788] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1789] 按照脱保护方法1,使(1R,6S)-3-(6-(7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(858mg,1.46mmol)转化为98%产率的7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(700mg)。MS m/z 488.7(M+H)⁺。

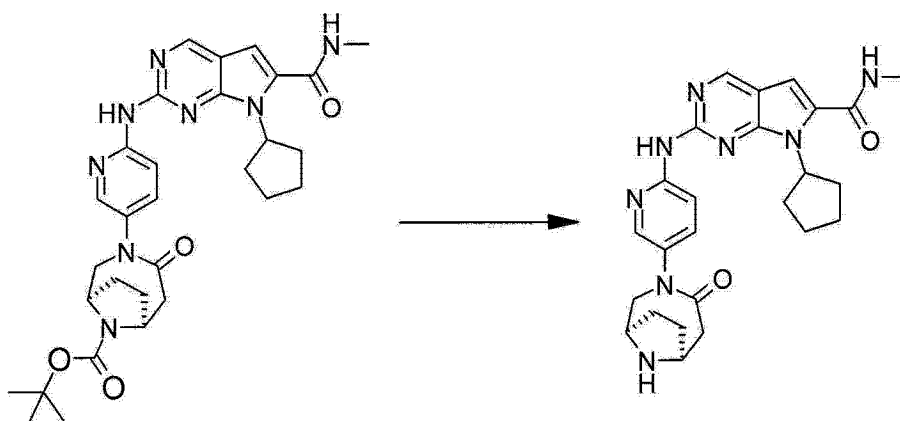
[1790] 实施例124

[1791]



[1792] 通过手性分离来自先前已经进行的实施例122的外消旋物,制得7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[1793] ¹H NMR(400MHz, D6DMSO) δ 10.2(s,1H,宽峰),9.05(s,1H,宽峰),8.35(s,1H),8.0(d,1H),7.7(d,1H),6.9(s,1H),4.82(m,1H,宽峰),4.6(d,1H),4.25(s,1H,宽峰),4.15(s,1H,宽峰),3.82(m,1H),3.5(d,1H),3.05(s,6H),2.82(m,1H),2.3(m,2H),2.2-1.95(m,10H,宽峰),1.89(m,1H),1.65(m,2H)。MS m/z 489(M+H)⁺

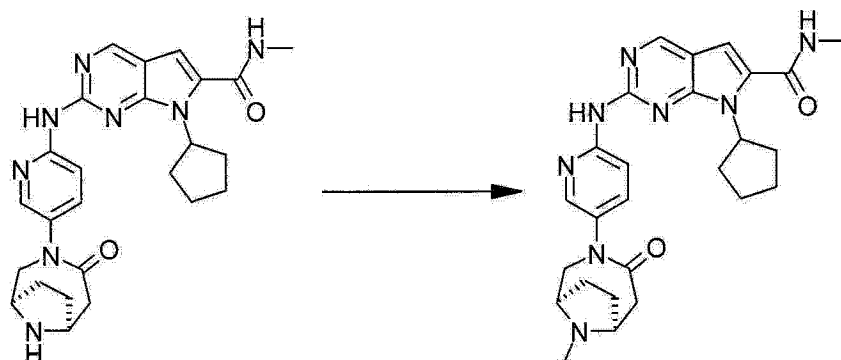


[1803] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺的制备

[1804] 按照脱保护方法1,使(1R,6S)-3-[6-(7-环戊基-6-甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯转化为52%产率的7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺(550mg)。MS 475.6m/z (M+H)

[1805] 步骤3

[1806]



[1807] 7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺的制备

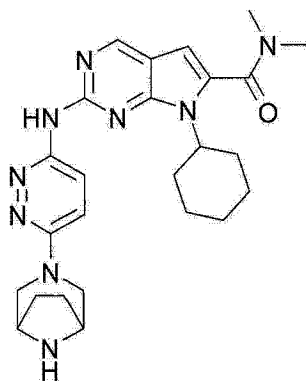
[1808] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺与甲醛化合,产生98%产率的7-环戊基-2-[5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲基酰胺(100mg)。

[1809] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 8.75(s, 1H), 8.49(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.21(s, 1H), 8.16(d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.53(dd, $J = 8.84, 2.78\text{Hz}$, 1H), 6.66(s, 1H), 6.21(d, $J = 4.55\text{Hz}$, 1H), 5.48(t, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H), 4.22(d, $J = 14.65\text{Hz}$, 1H), 3.41(m, 1H), 3.32(ddd, $J = 17.43, 6.57, 6.32\text{Hz}$, 2H), 3.01(d, $J = 5.05\text{Hz}$, 6H), 2.76(dd, $J = 15.66, 7.07\text{Hz}$, 1H), 2.59(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.20(m, 2H), 2.06(br. s., 4H), 1.94(m, 2H)

[1810] MS 489.1 m/z (M+H)

[1811] 实施例126

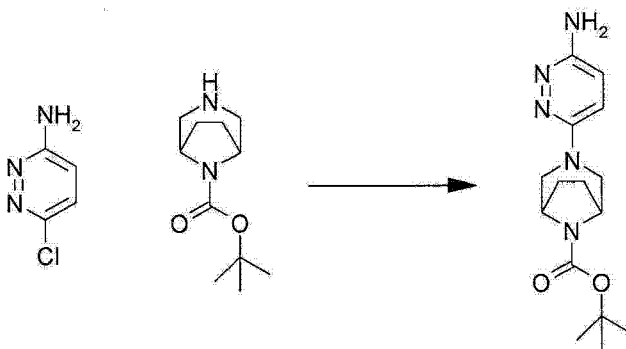
[1812]



[1813] 7-环己基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-吡嗪-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1814] 步骤 1

[1815]

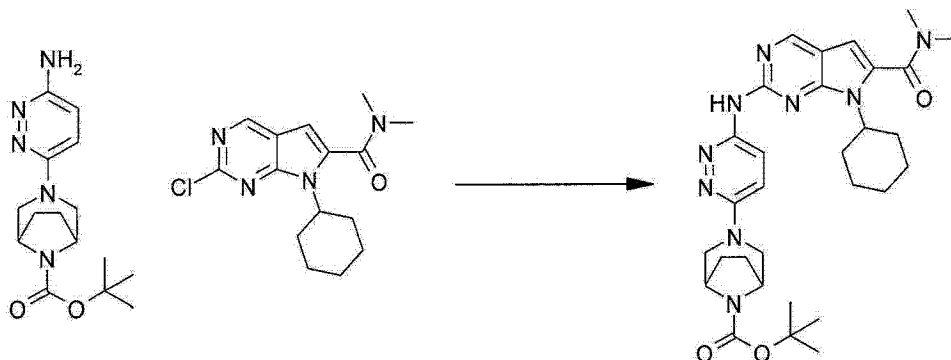


[1816] 3-(6-氨基-吡嗪-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1817] 在研钵和研棒中将 6-氯-吡嗪-3-基胺 (100mg, 0.772mmol) 和 3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (180mg, 0.849mmol) 一起研磨, 置于密封管中, 于 130℃ 加热 16 小时。将反应物冷却至室温, 然后将内容物溶于最少量的二氯甲烷中。通过硅胶色谱法、使用 0-50% 乙酸乙酯/庚烷梯度将粗产物纯化, 产生 30% 产率的 3-(6-氨基-吡嗪-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (70.7mg, 0.232mmol)。MS m/z 306.1 (M+H)⁺。

[1818] 步骤 2

[1819]



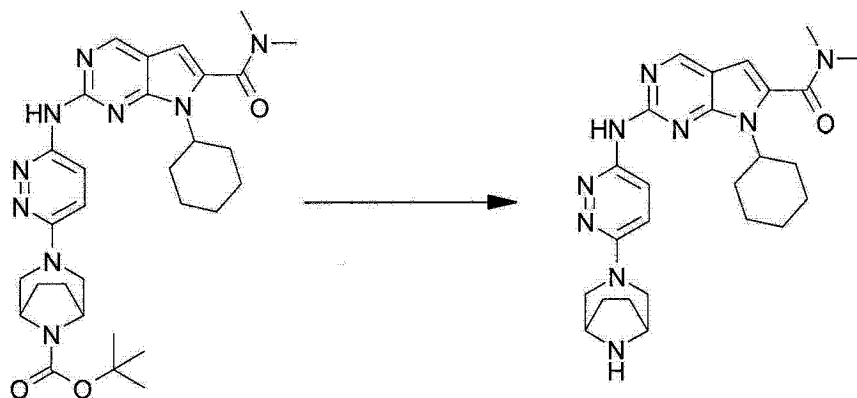
[1820] 3-[6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡

嗪-3-基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯的制备

[1821] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-环己基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (25.2mg, 0.082mmol) 与 3-(6-氨基-哒嗪-3-基)-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (25mg, 0.043mmol) 化合, 硅胶纯化 (0-10% 甲醇 / 乙酸乙酯梯度) 后, 产生 3-[6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-哒嗪-3-基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (25mg, 0.043mmol)。MS m/z 576.3 (M+H)⁺。

[1822] 步骤 3

[1823]



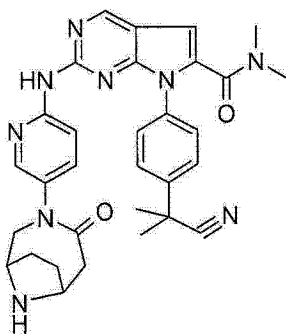
[1824] 7-环己基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-哒嗪-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1825] 按照脱保护方法 2, 使 3-[6-(7-环己基-6-二甲基氨基甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-哒嗪-3-基]-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (25mg, 0.043mmol) 转化为 88% 产率的 7-环己基-2-[6-(3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-哒嗪-3-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (18mg, 0.038mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.66 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.60Hz, 1H), 7.21 (d, J = 10.11Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (br. s., 2H), 3.05 (br. s., 6H), 2.92 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.82 (t, J = 13.39Hz, 5H), 1.67 (m, 5H), 1.27 (m, 3H)。

[1826] MS m/z 476.2 (M+H)⁺。

[1827] 实施例 127

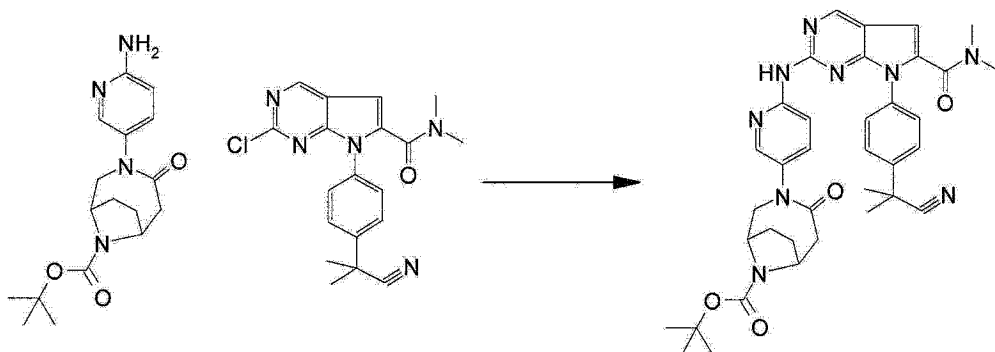
[1828]



[1829] 7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-N,N-二甲基-2-(5-(4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1830] 步骤 1

[1831]

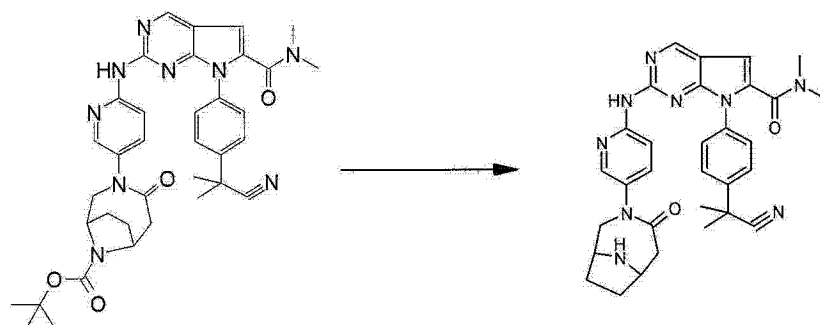


[1832] 3-(6-(7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1833] 按照通用N-C偶联方法1,使3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯与2-氯-7-[4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺化合,产生89%产率的3-(6-(7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯(160mg)。MSm/z 664.7

[1834] 步骤2

[1835]

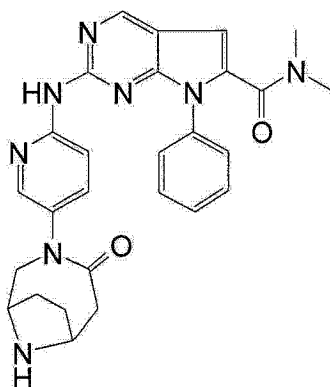


[1836] 7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-N,N-二甲基-2-(5-(4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1837] 按照脱保护方法1,使3-(6-(7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-6-(二甲基氨甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯转化为53%产率的7-(4-(2-氰基丙烷-2-基)苯基)-N,N-二甲基-2-(5-(4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(72mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.91(br. s., 1H), 9.63(br. s., 2H), 8.94(s, 1H), 8.23(d, J = 8.59Hz, 1H), 8.16(br. s., 1H), 7.72(d, J = 8.59Hz, 1H), 7.54(m, 1H), 6.95(s, 1H), 4.40(d, J = 16.17Hz, 1H), 4.16(m, 2H), 3.73(dd, J = 16.17, 6.57Hz, 1H), 3.31(m, 3H), 3.02(m, 6H), 2.80(dd, J = 16.67, 7.58Hz, 1H), 2.08(m, 3H), 1.89(br. s., 1H), 1.77(s, 6H)。MS m/z 546.0(M+H)

[1838] 实施例128

[1839]



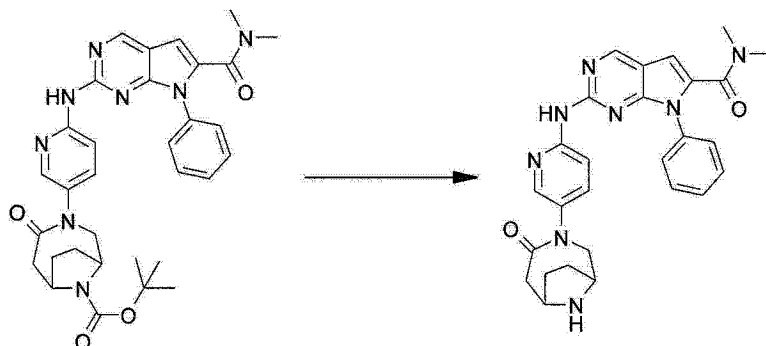
[1840] 2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1841] 步骤 1

[1842] 3-[6-(6-二甲基氨基甲酰基-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1843] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 2-氯-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (181mg, 0.602mmol) 与 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.602mmol) 化合, 产生 86% 产率的 3-[6-(6-二甲基氨基甲酰基-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (320mg, 0.536mmol)。MS m/z 597.6 (M+H)⁺。

[1844] 步骤 2



[1845] 2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1846] 按照脱保护方法 1, 使 3-[6-(6-二甲基氨基甲酰基-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (320mg, 0.536mmol) 转化为 2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺盐酸盐 (200mg, 0.403mmol)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.74 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.53Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.08Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.58Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.83Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.44 (d, J = 16.17Hz, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 3.76 (dd, J = 16.17, 6.57Hz, 1H), 3.57 (s, 0H), 2.91 (m, 8H), 2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H)。

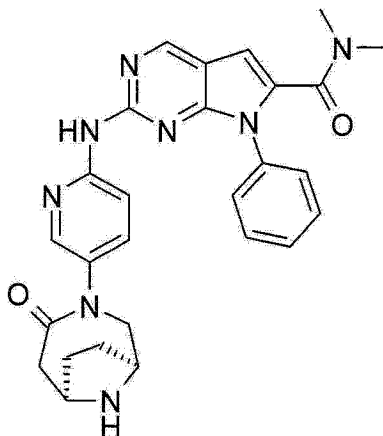
[1847] MS m/z 496.8 (M+H)⁺。

[1848] 步骤 3

[1849] 使用手性色谱法 (AD-H 柱, 21×250mm 柱, 含有 0.2% 二乙胺的 40% 异丙醇 /60% CO₂) 分离 2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的对映异构体, 产生以下化合物。

[1850] 实施例 129

[1851]

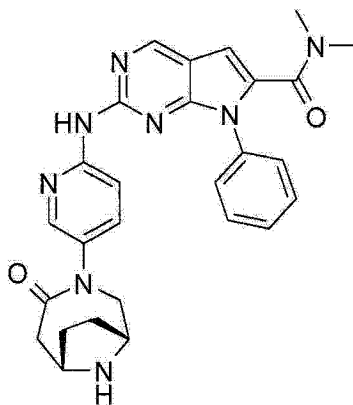


[1852] 2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1853] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.74 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.53Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.08Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.58Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.83Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.44 (d, J = 16.17Hz, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 3.76 (dd, J = 16.17, 6.57Hz, 1H), 3.57 (s, 0H), 2.91 (m, 8H), 2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H). MS m/z 497 (M+H)⁺. 保留时间为 1.88

[1854] 实施例 130

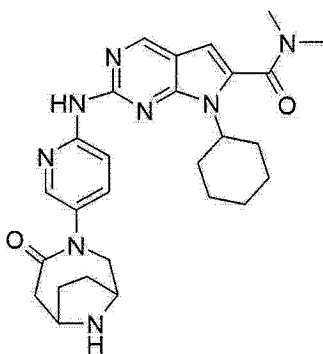
[1855]



[1856] 2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.74 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.53Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.08Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.58Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.83Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.44 (d, J = 16.17Hz, 1H), 4.22 (br. s., 2H), 3.76 (dd, J = 16.17, 6.57Hz, 1H), 3.57 (s, 0H), 2.91 (m, 8H), 2.10 (m, 3H), 1.90 (m, 1H). MS m/z 497 (M+H)⁺. 保留时间为 2.61 分钟.

[1857] 实施例 131

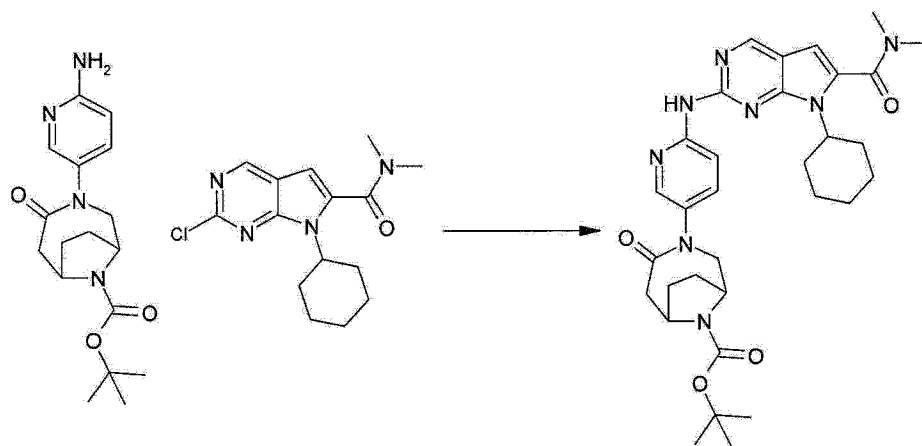
[1858]



[1859] 7-环己基-N,N-二甲基-2-(5-(4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1860] 步骤 1

[1861]

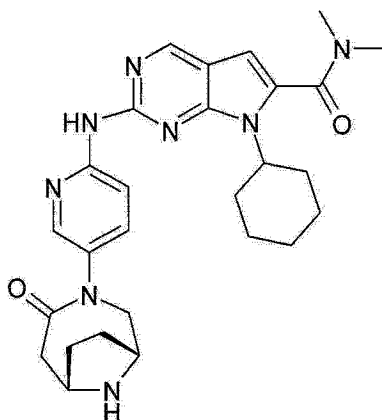


[1862] 3-(6-(7-环己基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

[1863] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 3-(6-氨基吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (120mg, 0.361mmol) 与 2-氯-7-环己基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (111mg, 0.361mmol) 化合, 产生 55.1% 产率的 3-(6-(7-环己基-6-(二甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (120mg)。MSm/z 603.6 (M+H)⁺。

[1864] 步骤 2

[1865]

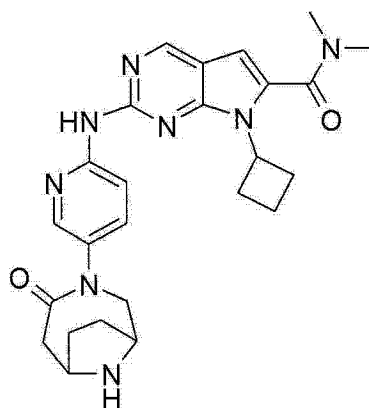


[1875] 7-环己基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1876] 对映异构体 2 具有的保留时间为 2.21 分钟。

[1877] 实施例 134

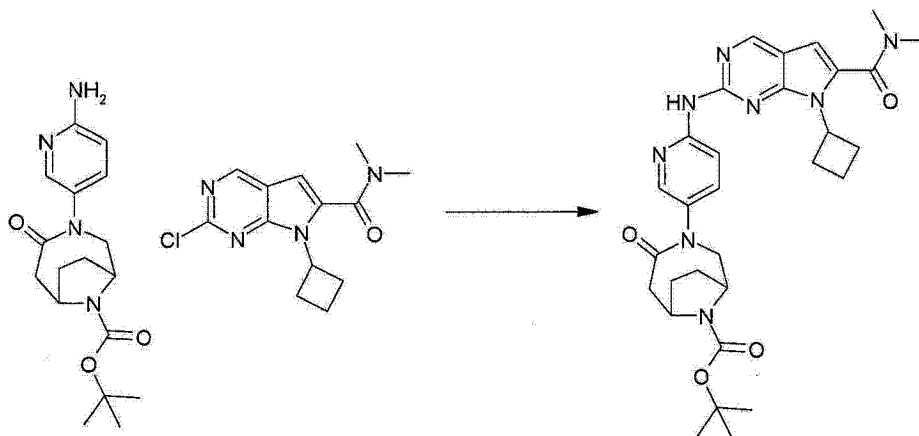
[1878]



[1879] 7-环丁基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1880] 步骤 1

[1881]



[1882] 3-(6-(7-环丁基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯的制备

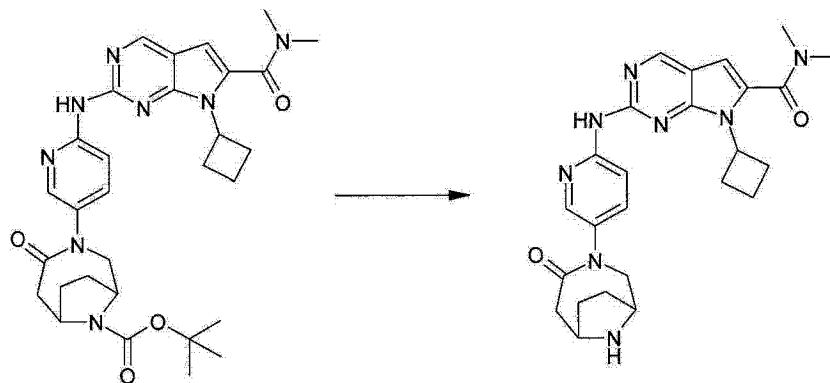
[1883] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 3-(6-氨基吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环

[4.2.1] 壬烷-9-甲酸叔丁酯 (119mg, 0.359mmol) 与 2-氯-7-环丁基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (100mg, 0.359mmol) 化合, 产生 73% 产率的 3-(6-(7-环丁基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (150mg)。MS

[1884] m/z 575.2 (M+H)⁺.

[1885] 步骤 2

[1886]

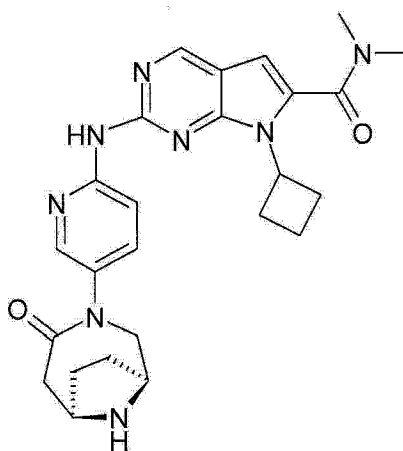


[1887] 7-环丁基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1888] 按照脱保护方法 1, 使 3-(6-(7-环丁基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-9-甲酸叔丁酯 (153mg, 0.266mmol) 转化为 60% 产率的 7-环丁基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 HCl 盐 (76mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, J = 9.09Hz, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.00 (t, J = 8.59Hz, 1H), 4.12 (d, J = 14.65Hz, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.62 (dd, J = 14.91, 6.32Hz, 1H), 3.24 (dd, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.94 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.98 (m, 7H). MS m/z 475.4 (M+H)⁺.

[1889] 实施例 135

[1890]



[1891] 7-环丁基-2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

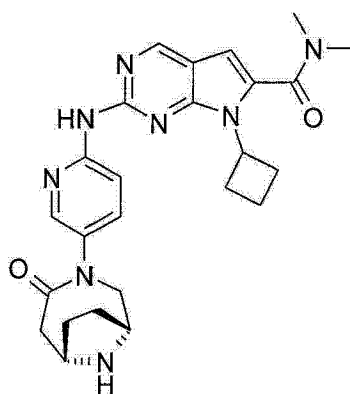
[1892] 使用手性色谱法 (IA 柱, 21×250mm 柱, 含有 0.2% 二乙胺的 40% 异丙醇 / 60%

CO₂), 分离了 7-环丁基-2-[5-(4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的对映异构体。

[1893] 对映异构体 1: 7-环丁基-2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺具有的保留时间为 1.98 分钟。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.75(s, 1H), 8.63(d, J = 9.09Hz, 1H), 8.17(m, 2H), 7.59(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.00(t, J = 8.59Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.65Hz, 1H), 3.75(m, 2H), 3.62(dd, J = 14.91, 6.32Hz, 1H), 3.24(dd, 2H), 3.17(s, 6H), 2.94(m, 2H), 2.50(m, 2H), 1.98(m, 7H). MS m/z 475.4 (M+H)⁺.

[1894] 实施例 136

[1895]



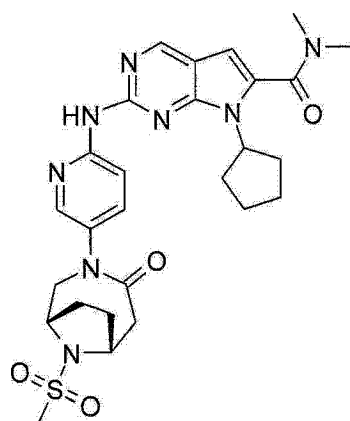
[1896] 7-环丁基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1897] 对映异构体 2: 7-环丁基-2-[5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺具有的保留时间为 2.72 分钟。¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.75(s, 1H), 8.63(d, J = 9.09Hz, 1H), 8.17(m, 2H), 7.59(dd, J = 8.59, 2.53Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.00(t, J = 8.59Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.65Hz, 1H), 3.75(m, 2H), 3.62(dd, J = 14.91, 6.32Hz, 1H), 3.24(dd, 2H), 3.17(s, 6H), 2.94(m, 2H), 2.50(m, 2H), 1.98(m, 7H).

[1898] MS m/z 475.4 (M+H)⁺.

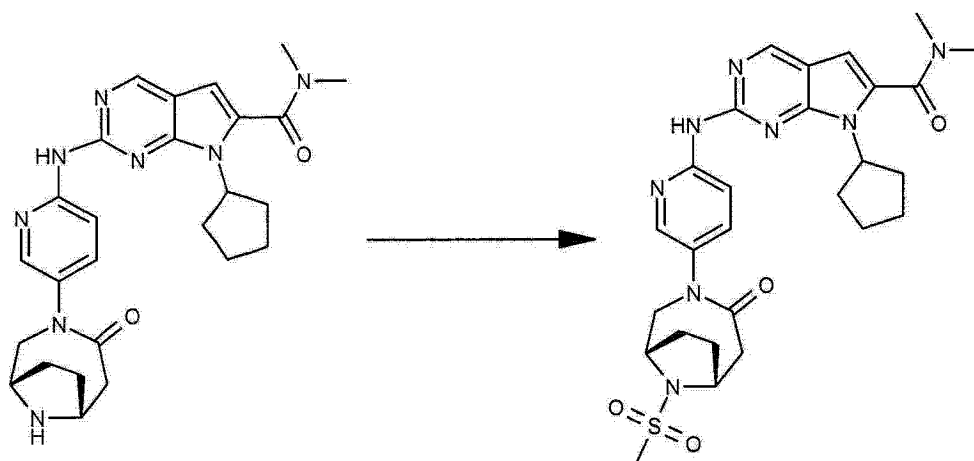
[1899] 实施例 137

[1900]



[1901] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-9-(甲磺酰基)-4-氧代-3,9-二氮杂

二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺
[1902]

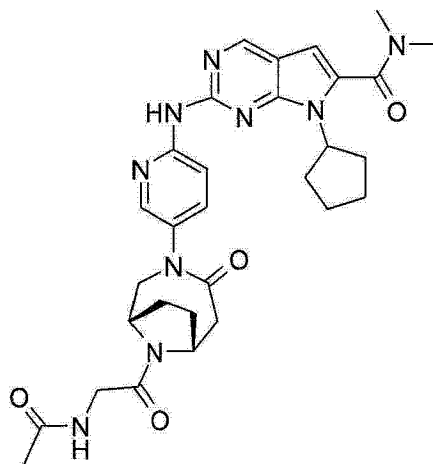


[1903] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-9-(甲磺酰基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1904] 将7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的样品(50mg, 0.102mmol)、甲磺酰氯(12.3mg, 0.107mmol)和二异丙基乙胺(0.027ml, 0.154mmol)与搅拌棒一起合并到在螺旋盖小瓶中的1ml DCM中,将其搅拌16小时。然后将反应物加入EtOAc中,用饱和Na₂CO₃溶液萃取,然后用盐水萃取,将有机层通过Na₂SO₄干燥。将粗产物通过正相色谱法(在庚烷中的0-75%乙酸乙酯)纯化,产生44%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-9-(甲磺酰基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(25mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.66(s, 2H), 8.47(d, J = 9.09Hz, 2H), 8.07(d, J = 2.53Hz, 1H), 7.46(m, 1H), 6.40(s, 1H), 4.73(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.20(d, 1H), 3.64(s, 2H), 3.09(s, 6H), 3.00(d, J = 4.04Hz, 1H), 2.90(s, 3H), 2.49(m, 2H), 2.00(m, 4H), 1.66(br. s., 4H). MS m/z 566.9 (M+H).

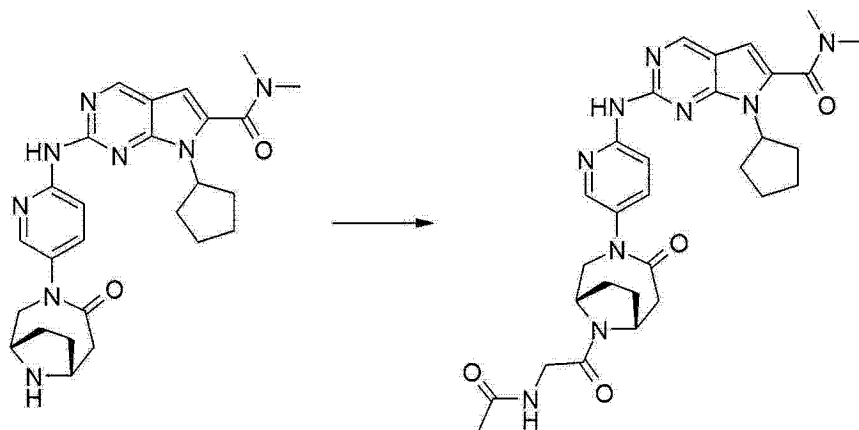
[1905] 实施例 138

[1906]



[1907] 2-(5-((1S,6R)-9-(2-乙酰氨基乙酰基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1908]

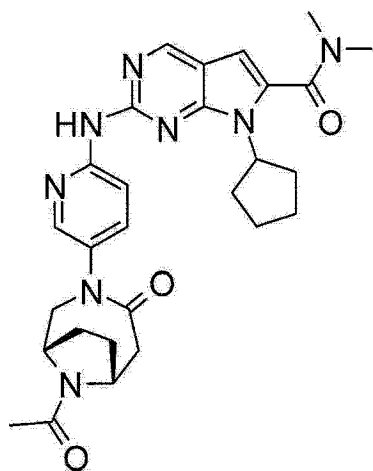


[1909] 2-(5-((1S,6R)-9-(2-乙酰氨基乙酰基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1910] 将 2-乙酰氨基乙酸 (12mg, 0.102mmol) 与二异丙基乙胺 (0.018ml, 0.102mmol) 和 HBTU (38.8mg, 0.102mmol) 在 DMF (1ml) 中合并 15 分钟。然后加入 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (50mg, 0.102mmol), 将反应物搅拌 4 小时。然后将反应物倒入盐水中, 用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 将所得残余物通过硅胶色谱法纯化, 产生 77% 产率的 2-(5-((1S,6R)-9-(2-乙酰氨基乙酰基)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (45mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.71 (d, J = 8.08Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.53Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.06Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.09Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 4.76 (m, 2H), 4.53 (br. s., 1H), 4.44 (br. s., 0H), 4.21 (d, J = 14.65Hz, 0H), 3.95 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 14.91, 5.81Hz, 1H), 3.04 (m, 6H), 2.78 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 2.00 (m, 6H), 1.89 (s, 3H), 1.66 (m, 3H). MS m/z 588.6 (M+H)

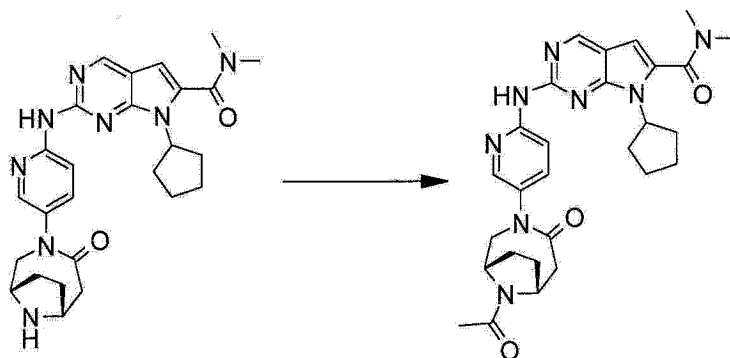
[1911] 实施例 139

[1912]



[1913] 2-(5-((1S,6R)-9-乙酰基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1914]

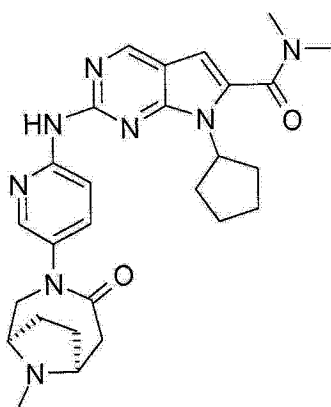


[1915] 2-(5-((1S,6R)-9-乙酰基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1916] 将 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的样品 (50mg, 0.102mmol)、醋酸酐 (0.020ml, 0.113mmol) 和二异丙基乙胺 (0.014ml, 0.154mmol) 与 1ml DCM 合并。将该混合物搅拌 16 小时, 然后加入 EtOAc 中, 用盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 产生 52% 产率的 2-(5-((1S,6R)-9-乙酰基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (32mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.70 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 9.09, 6.06\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.09, 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.76 (t, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H), 4.70 (br. s., 0H), 4.55 (m, 0H), 4.43 (s, 0H), 4.34 (br. s., 0H), 4.18 (d, $J = 14.65\text{Hz}$, 0H), 4.06 (d, $J = 14.15\text{Hz}$, 0H), 3.59 (m, 1H), 3.06 (br. s., 6H), 2.98 (d, $J = 16.17\text{Hz}$, 1H), 2.87 (d, $J = 14.65\text{Hz}$, 0H), 2.73 (m, 1H), 2.44 (br. s., 2H), 2.19 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 4.55\text{Hz}$, 3H), 1.98 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 5.56\text{Hz}$, 3H), 1.23 (br. s., 1H). MS m/z 531.6 (M+H).

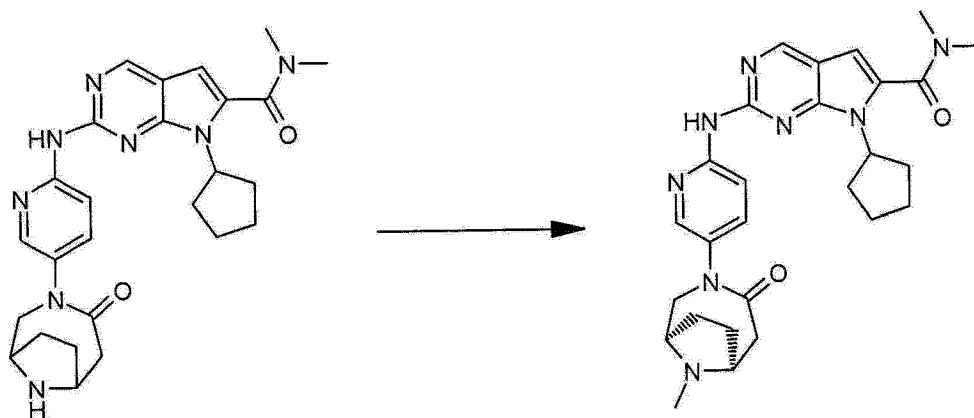
[1917] 实施例 140

[1918]



[1919] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1920]



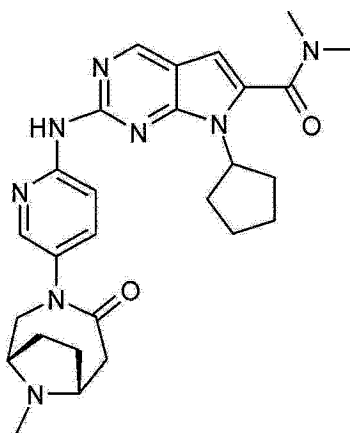
[1921] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1922] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(90mg,0.184mmol)与甲醛(在水中的37%溶液,0.041ml,1.474mmol)化合,进行硅胶色谱法后,产生97%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(90mg)。

[1923] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.31(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.12(d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.58(dd, $J = 9.09, 2.53\text{Hz}$, 1H), 6.63(s, 1H), 4.76(m, 1H), 4.16(d, $J = 14.65\text{Hz}$, 1H), 3.35(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.20(t, $J = 6.57\text{Hz}$, 1H), 3.06(br. s., 6H), 2.99(m, 1H), 2.46(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.06(m, 6H), 1.81(m, 2H), 1.67(m, 3H). MS m/z 503.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

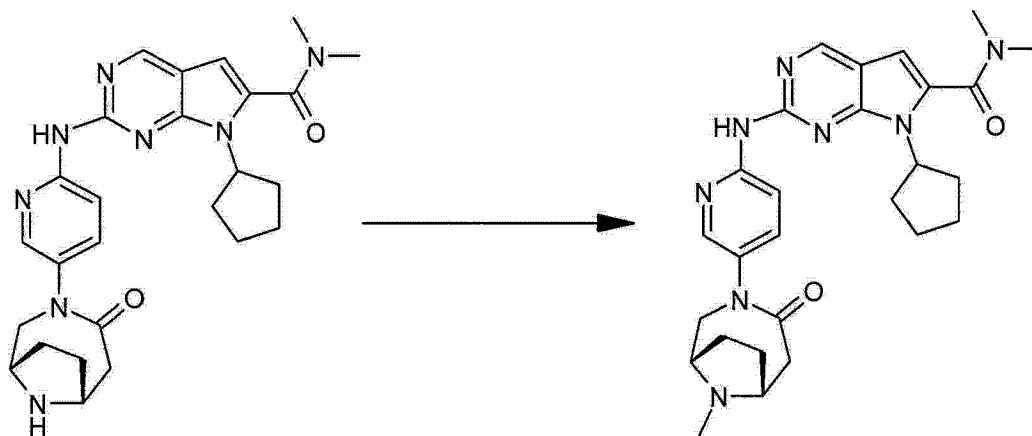
[1924] 实施例 141

[1925]



[1926] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1927]



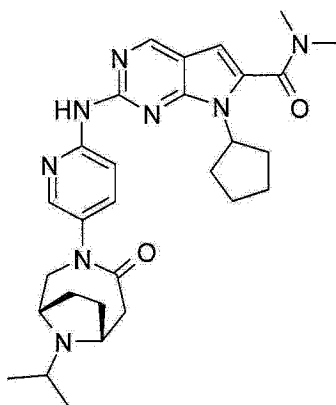
[1928] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1929] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺与甲醛(在水中的37%溶液)化合,纯化后,产生80%产率的7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(41mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.69(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.31(d, J = 9.09Hz, 1H), 8.12(d, J = 2.53Hz, 1H), 7.58(dd, J = 9.09, 2.53Hz, 1H), 6.63(s, 1H), 4.76(m, 1H), 4.16(d, J = 14.65Hz, 1H), 3.35(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.20(t, J = 6.57Hz, 1H), 3.06(br. s., 6H), 2.99(m, 1H), 2.46(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.06(m, 6H), 1.81(m, 2H), 1.67(m, 3H)。

[1930] MS m/z 502.9(M+H)⁺。

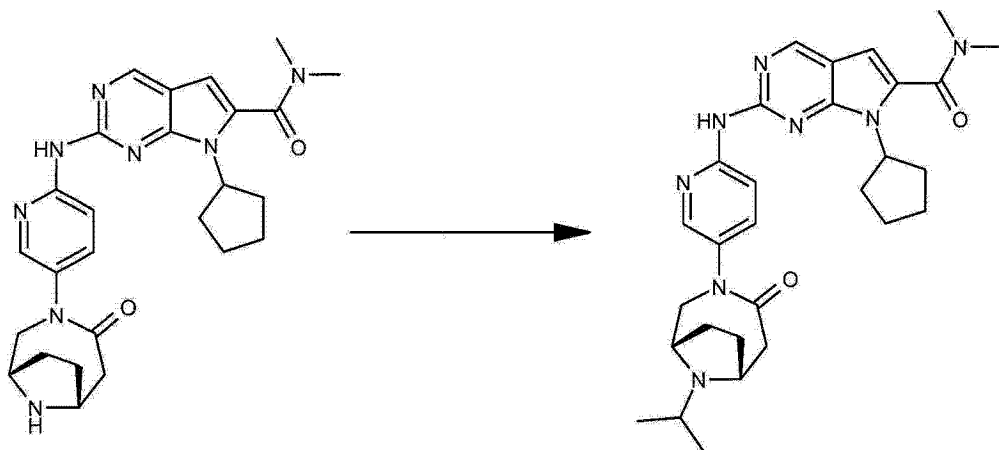
[1931] 实施例142

[1932]



[1933] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-异丙基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1934]

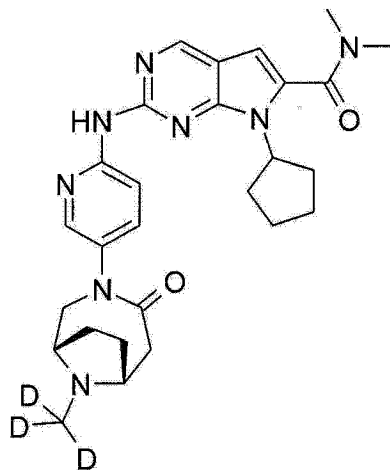


[1935] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-异丙基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1936] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(65mg,0.133mmol)与丙酮(0.05mL,0.665mmol)化合,产生86%产率的7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-异丙基-4-氧代-3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(61mg)。¹HNMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.67(s,1H),8.44(d,J=8.59Hz,1H),8.12(s,1H),8.08(d,J=2.53Hz,1H),7.46(dd,J=8.59,2.53Hz,1H),6.38(s,1H),4.73(t,J=9.09Hz,1H),4.24(d,J=14.65Hz,1H),3.59(m,2H),3.21(br.s.,1H),3.08(m,7H),2.97(b r.s.,1H),2.53(m,3H),1.95(m,6H),1.66(m,3H),1.07(t,J=5.81Hz,6H)。MS m/z 531.6(M+H)

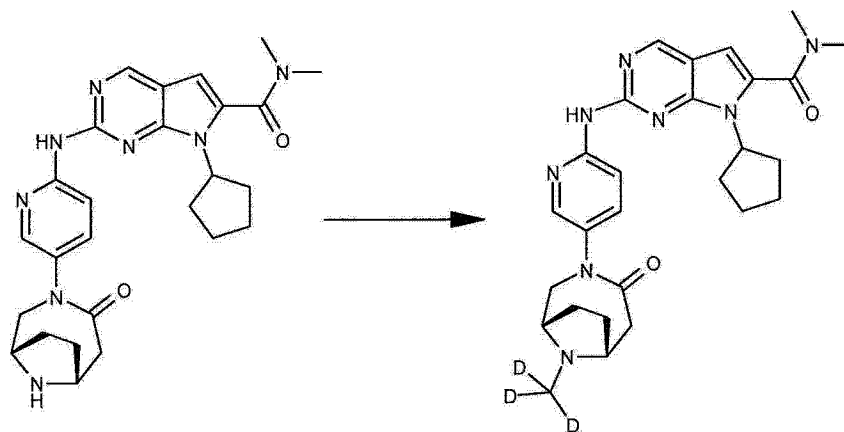
[1937] 实施例143

[1938]



[1939] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-三氘甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1940]

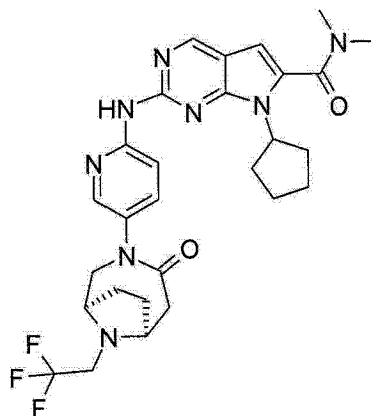


[1941] 7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-三氘甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1942] 按照通用还原烷基化方法1,使7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(50mg,0.102mmol)与甲醛-d₂(0.015mL,0.015mL)化合,产生85%产率的7-环戊基-2-[5-((1S,6R)-9-三氘甲基-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺(43mg)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.75(s,1H),8.53(d, J = 9.09Hz,1H),8.16(m,1H),7.56(dd, J = 9.09, 2.53Hz,1H),6.48(s,1H),4.82(t, J = 8.84Hz,1H),4.26(m,1H),3.41(m,6H),3.16(m,2H), 2.79(m,3H),2.59(m,2H),2.24(br. s.,2H),2.08(m,6H),1.75(m,3H). MS m/z 506.6 (M+H)

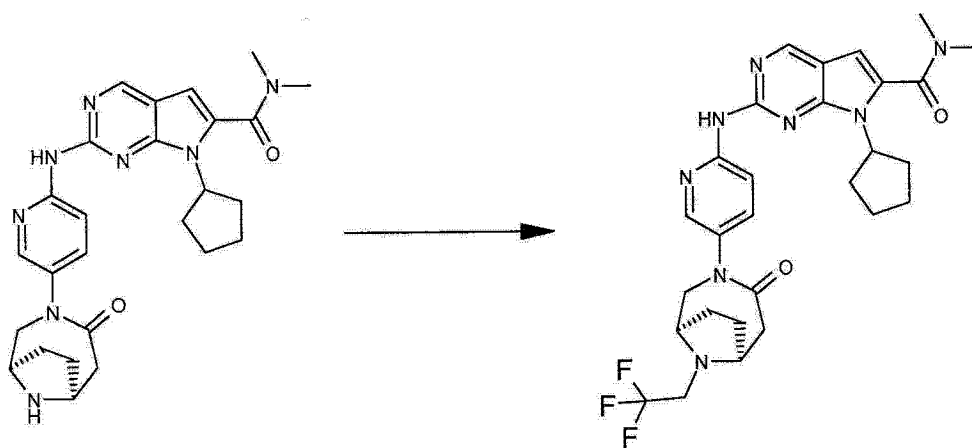
[1943] 实施例144

[1944]



[1945] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-4-氧代-9-(2,2,2-三氟乙基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1946]



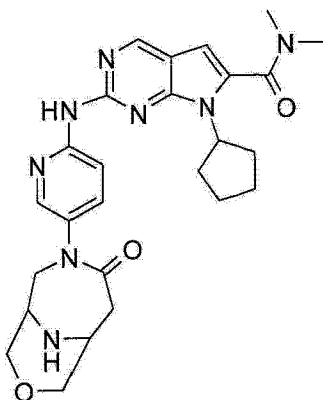
[1947] 7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-4-氧代-9-(2,2,2-三氟乙基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的制备

[1948] 将7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1S,6R)-4-氧代-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺的样品(60mg, 0.123mmol)与三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.035ml, 0.246mmol)(在二甲基甲酰胺(1mL)中)合并,于(80℃)加热过夜。然后将反应物倒入水中,用乙酸乙酯萃取。将水层用乙酸乙酯洗涤。合并有机物,将其通过硫酸钠干燥,过滤,浓缩,产生粗物质,将其通过硅胶柱色谱法纯化,产生64%产率的7-环戊基-N,N-二甲基-2-(5-((1R,6S)-4-氧代-9-(2,2,2-三氟乙基)-3,9-二氮杂二环[4.2.1]壬烷-3-基)吡啶-2-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(45mg)。

[1949] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74(s, 1H), 8.51(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.22(s, 1H), 8.15(d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.52(dd, $J = 8.84, 2.78\text{Hz}$, 1H), 6.46(s, 1H), 4.80(t, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 4.23(d, $J = 13.64\text{Hz}$, 1H), 3.47(m, 3H), 3.16(s, 6H), 3.06(m, 3H), 2.83(dd, $J = 15.66, 7.07\text{Hz}$, 1H), 2.57(dd, $J = 12.13, 8.59\text{Hz}$, 2H), 2.04(m, 6H), 1.70(m, 4H). MS m/z 571.6 (M+H)

[1950] 实施例 145

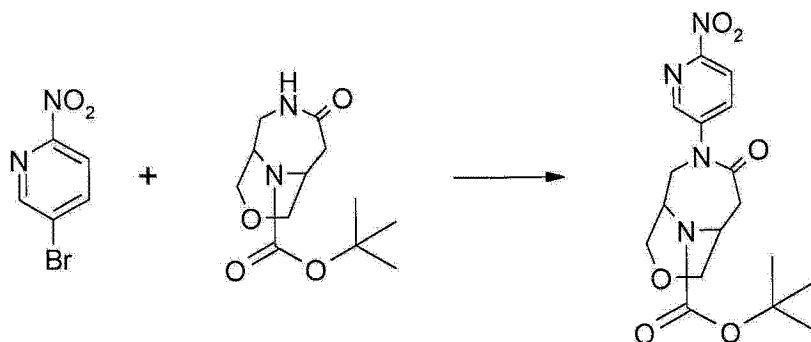
[1951]



[1952] 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺

[1953] 步骤 1

[1954]

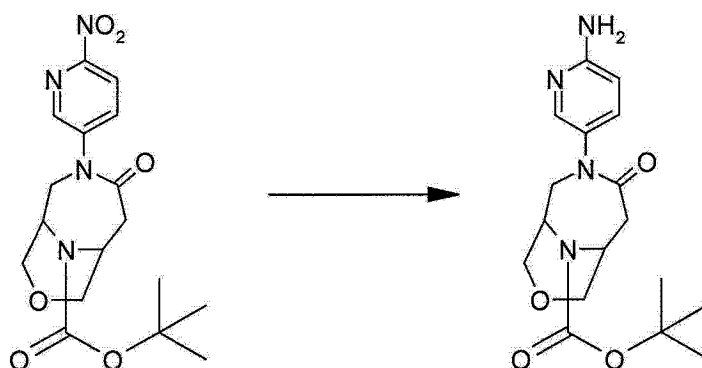


[1955] 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯的制备

[1956] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯 (0.776g, 3.03mmol) 与 5-溴-2-硝基-吡啶 (0.676g, 3.33mmol) 化合, 产生 57.2% 产率的 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯 (0.69g, 1.732)。MS m/z 379.4 (M+H)

[1957] 步骤 2

[1958]

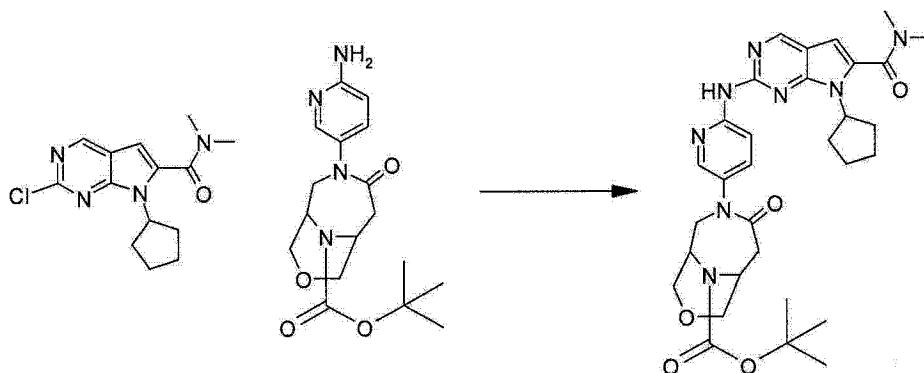


[1959] 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯的制备

[1960] 按照通用硝基还原方法, 使 3-(6-硝基-吡啶-3-基)-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯 (690mg, 1.824mmol) 转化为 55.2% 产率的 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯 (351mg, 1.007mmol)。MS m/z 349.3 (M+H)

[1961] 步骤 3

[1962]

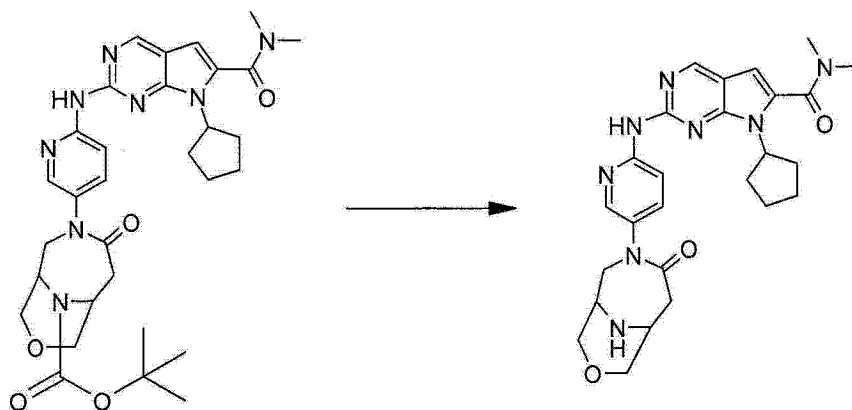


[1963] 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯的制备

[1964] 按照通用 N-C 偶联方法 1, 使 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯 (350mg, 1.047mmol) 与 2-氯-7-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (337mg, 1.151mmol) 化合, 产生 75% 产率的 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯 (476mg, 0.787mmol)。MS m/z 604.6 (M+H)

[1965] 步骤 4

[1966]



[1967] 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的制备

[1968] 按照脱保护方法 1, 使 3-[6-(7-环戊基-6-二甲基氨甲酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)-吡啶-3-基]-4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸烷-10-甲酸叔丁酯 (470mg, 0.777mmol) 转化为 58.8% 产率的 7-环戊基-2-[5-(4-氧代-8-氧杂-3,10-二氮杂-二环[4.3.1]癸-3-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺 (231mg, 0.457mmol)。 ^1H NMR (400MHz, D6DMSO) δ 10.2 (s, 1H, 宽峰), 9.05 (s, 1H, 宽峰), 8.35 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.82 (m, 1H, 宽峰), 4.6 (d, 1H), 4.25 (s, 1H, 宽峰), 4.15 (s, 1H, 宽峰), 3.82 (m, 1H, 宽峰), 3.5 (d, 1H), 3.05 (s, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 10H, 宽峰), 1.89 (m, 1H), 1.65 (m, 2H)

[1969] MS m/z 504.6 (M+H)

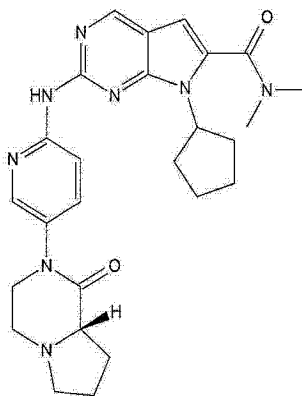
[1970] 实施例 146-147

[1971] 将 7-环戊基-2-[5-(1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基

氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺的样品进行手性分离,产生(对映异构体1)7-环己基-2-[5-((S)-1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺和(对映异构体2)7-环己基-2-[5-((R)-1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[1972] 实施例 146

[1973]

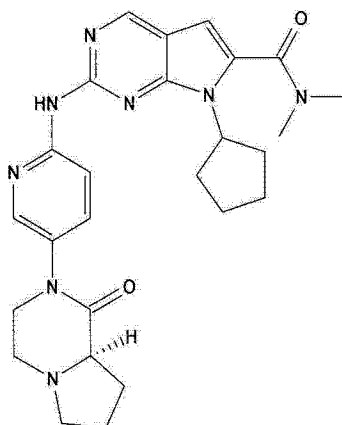


[1974] 7-环己基-2-[5-((S)-1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。

[1975] 白色固体 (4mg) MS m/z 489.3 (M+H)⁺。

[1976] 实施例 147

[1977]



[1978] 7-环己基-2-[5-((R)-1-氧代-六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-吡啶-2-基氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸二甲基酰胺。白色固体 (5mg) MS m/z 489.3 (M+H)⁺。

[1979] 生物学测定

[1980] CDK4/细胞周期蛋白 D1 酶活性测定

[1981] 使用 TR-FRET、以 384 孔形式进行了用于监测 CDK4/细胞周期蛋白 D1 催化的 pRb 在 Ser780 部位磷酸化的测定,并且使用该测定法进行了 IC₅₀测定和动力学分析。反应以 30 μ L 体积进行,该体积含有在测定缓冲液 (50mM HEPES-Na, pH 7.5; 5mM MgCl₂、1mM DTT、0.02% 吐温-20 和 0.05% BSA) 中的 0.3nM CDK4/细胞周期蛋白 D1、150nM 生物素-pRb (773-924)、3 μ M ATP 和 1.3% DMSO (或在 DMSO 中的化合物)。最后加入 3 μ M ATP 以引发反应。于 22°C 孵育 60 分钟后,将反应物用 10 μ L 240mMEDTA-Na (pH 8.0) 淬灭。加入 40 μ L 检测溶液使

信号显示,该检测溶液含有在检测缓冲液(50mM HEPES-Na,pH 7.5;60mM EDTA-Na,pH 8.0;0.05% BSA 和 0.1% Triton X-100)中的 40nM SA-APC、143ng/mL 抗-磷酸-pRb(S780)抗体和 1nM Eu-W1024 抗-兔 IgG 抗体。在暗处孵育 60 分钟后,在 Envision(Perkin Elmer 2102-0010)上对板进行读数。

[1982] 通过杆状病毒感染,在 Sf21 细胞中表达了人 CDK4/细胞周期蛋白 D1。

[1983] 可以使用在 CDK4/细胞周期蛋白 D1 酶测定中概述的通用方法进行 CDK6/细胞周期蛋白 D3 酶活性测定。CDK6/细胞周期蛋白 D3 酶复合物可以购自商业来源(CarnaBiosciences,目录号 04-107)。

[1984] CDK1/细胞周期蛋白 B 酶活性测定

[1985] 使用 384 孔微量滴定 IMAP-FP™(Molecular Devices Trade Mark Technology)终点测定法进行了 CDK1/细胞周期蛋白 B 激酶活性测定。使用相同测定法进行了小分子抑制剂的 IC₅₀测定。通常,激酶反应以 20 μL 体积在反应溶液中进行,其由 2 μL 化合物(在 20% DMSO 中)、8 μL CDK1/细胞周期蛋白 B(在 1× 反应缓冲液中)(Molecular Devices,目录号 R8139)、在新鲜加入有 1mM DTT 的 1× 反应缓冲液中的 Tamra 组蛋白-H1 肽(Molecular Devices,目录号 R7384)和 ATP(Amersham Pharmacia,目录号 27-2056-01)的 10 μL 底物混合物组成。最终的反应混合物含有浓度在 0.005-10 μM 之间的化合物(抑制剂)、2% DMSO、0.25nM CDK1/细胞周期蛋白 B、100nM Tamra 组蛋白-H1 肽和 20 μM ATP。

[1986] 所有反应均在室温下在黑色 384 孔平底 Costar 板(Corning,目录号 3710)中进行 120 分钟,然后加入 60 μL 稀释 400 倍的 1× 逐步结合缓冲液 A(Molecular Devices,目录号 R8139)使其淬灭。于室温孵育 2 小时后,在 Evison 多标记读数器(Perkin Elmer,Envision 2102-0010)上读取荧光偏振信号。注:IC₅₀< 0.005nM 或 IC₅₀> 10 μM 表明真实的 IC₅₀超出检测范围。CDK4 细胞测定

[1987] 测定 pRb 在 Ser780 部位的磷酸化水平的基于细胞的测定法使用了酶联免疫吸附测定法(ELISA)(表 6)。选择 JeKo-1(套细胞淋巴瘤细胞系)用于该测定,这是由于其已知的易位和随后的细胞周期蛋白 D1 的过表达。[参考:Amin, H. M.;McDonnell, T. J.;Medeiros, L. J.;Rassidakis, G. z.;Leventaki, V.;O' Connor, S. L.;Keating, M. J.;Lai, R.Characterization of 4mantle cell lymphoma cell lines-Establishment of an in vitro study model.Arch.Pathol.Lab.Med.2003,127,424-431]

[1988] 将 pRb 表达的 JeKo-1 套细胞淋巴瘤细胞系在完全培养基中培养,完全培养基包含 RPMI1640(Gibco,目录号 22400-071)、20% FBS(Gibco,目录号 10082-131)、2mM L-谷氨酰胺(Gibco,目录号 25030-081)和 1%青霉素/链霉素(Gibco,目录号 15140-133)。将 JeKo-1 细胞以 20,000 个细胞/孔、以 100 μL 终体积的完全培养基接种在 Biocoat 细胞环境聚-D-赖氨酸 96 孔组织培养板(Becton Dickinson,目录号 356461)中。使细胞粘附过夜。将化合物制备成在 DMSO 中的 10mM 储备液,用完全培养基在 96 孔组织培养板中稀释至 110 μM 的浓度,然后连续稀释 4 倍,使 7 点滴定曲线具有 26nM 的终浓度。然后将 10 μL 稀释液转移到细胞培养板中,使终浓度范围为 10 μM 至 2nM。于 37℃用 5% CO₂进行孵育。所有化合物在每个浓度一式三份进行测试。化合物孵育后,移去培养基,将细胞用 35 μL 溶解缓冲液溶解,溶解缓冲液包含 50mM Tris.Cl, pH 7.2、120mM NaCl、1mMEDTA、6mM EGTA、1% NP-40、完全蛋白酶抑制剂混合物(Roche,目录号 11836170001)和来自 Calbiochem(目录号

524525) 的蛋白酶抑制剂混合物。将板于 4℃ 放置,同时剧烈振荡 5 分钟以使细胞溶解。所得溶解物含有约 1 μg/μL 蛋白质。

[1989] 将来自 Cell signaling technology(目录号 9309) 的 4H1 总 pRb 抗体以 50ng/孔的浓度(在 50 μL Dulbecco 磷酸盐缓冲盐水 (DPBS) (Gibco, 目录号 14190-144) 中) 加入澄清的 MaxiSorp 板 (Nunc, 目录号 442404) 中。于 4℃ 在摇动下将板孵育过夜。用 250 μL TBST(Teknova, 目录号 T9501) 洗涤并进行印迹干燥后,向每孔加入 250 μL Superblock(Pierce, 目录号 37535)。振荡 10 分钟后,将 Superblock 溶液用新鲜的 Superblock 替换,将板在振荡器上另外孵育 50 分钟。封闭后,一式三份向孔中加入含有约 10 μg 总蛋白质的 30 μL JeKo-1 细胞溶解物。将含有 10% Superblock(Pierce, 目录号 37535) 的 20 μL PBS(Bibco, 目录号 10010-023) 加入每孔中以使最终反应体积为 50 μL。然后将板用 Uniseal 板密封器 (Whatman, 目录号 7704-0007) 密封,于室温在振荡器上孵育 2 小时。将板用 3×250 μL TBST 洗涤。加入 50 μL 抗-磷酸 Rb Ser⁷⁸⁰(来自 Cell Signaling, 目录号 9307) 在 PBS/10% Superblock 中的 1 : 1000 稀释液,于室温在振荡器上将板孵育 1 小时。对于所有孵育步骤,将板用 Uniseal 板密封器封闭。孵育后,将板用 3×250 μL TBST 洗涤。然后,加入 50 μL 驴-抗-兔 HRP(Promega, 目录号 W401B) 在 PBS/10% Superblock 中的 1 : 2500 稀释液,于室温在振荡器上将板孵育 30 分钟。按照上述方法将板再次洗涤。最后,加入 50 μL Ultra TMB ELISA(Pierce, 目录号 34028),将板孵育,拆封,置于暗处 5-15 分钟,直至逐步显示出蓝色。孵育后,将 50 μL 2M 硫酸加入板中以终止反应,在 SpectraMax(Molecular Devices, Sunnydale, CA) 上在 15 分钟内于 450nm 处测定吸光度。所有洗涤均使用 Bio-Tek 板洗涤器进行。

[1990] 使用总 Rb ELISA 试剂盒 (Invitrogen, 目录号 KH00011) 测定了总 pRb 水平。该试剂盒使用预先涂有用于捕获的专属总 pRb 抗体的孔。除细胞溶解物外,列出的所有试剂均包含在试剂盒内。用于捕获和检测的抗体的性质被标为专属的并且没有被公开。将 10 μg 细胞溶解物装入孔中,用标准稀释缓冲液将体积调至 50 μL。将板用试剂盒中包含的膜密封,于室温在振荡器上孵育 2 小时。然后将板用 250 μL 洗涤缓冲液手工洗涤 3 次。将 50 μL 专属一级抗体(预先与生物素结合)加入孔中,于室温在振荡器上孵育 1 小时。然后如上所述再次洗涤板。将二级抗体(预先与链霉抗生物素结合的 HRP) 用链霉抗生物素-HRP 稀释缓冲液以 1 : 100 稀释,将 50 μL 加入每孔中。然后将板孵育 30 分钟。然后,如上所述将板用缓冲液洗涤 4 次。最后,每孔加入 50 μL 稳定化色原 (Chromogen),将板孵育 15 分钟,此时加入 50 μL 终止溶液。然后在 Spectramax 上在 450nm 处对板进行读数。

[1991] 对 pRb 磷酸化 (p-pRb) 水平进行定量,得到每个受试浓度的%抑制值,将它们用于测定特定化合物的 50%抑制浓度 (IC₅₀) (未标准化)。然后使用总 pRb 水平调整 p-pRb%抑制值以计算由于没有 pRb 蛋白本身而引起的任何信号损失,由调整的%抑制所得到的 IC₅₀ 值代表标准化的细胞 p-pRb IC₅₀。

[1992] 自动电生理学研究 (Q-膜片钳测定法)

[1993] 细胞培养:组成型表达功能性 hERG 通道的 CHO 细胞购自 AVIVABiosciences Corp. (圣地亚哥,CA)。将细胞在补充有以下物质的 DMEM/F12(Gibco 目录号 11039-021) 中培养: 10% FBS(Gibco 目录号 10082-142)、1%青霉素-链霉素 (Gibco 目录号 15140-122) 和 1%遗传霉素 (Gibco 目录号 10131-027)。当细胞达到~ 70-90%汇合时,通过从培养物中吸取

培养基而使细胞分离,用 Dulbecco PBS(Gibco 目录号 14190-136) 冲洗细胞单层。移去冲洗缓冲液后,加入胰蛋白酶/EDTA(0.05%,Gibco 目录号 25300-054) 以覆盖细胞单层,于室温孵育 1 分钟。吸出胰蛋白酶/EDTA,将细胞再放置 1 分钟。通过轻敲培养瓶将细胞从瓶中移出。加入完全培养基,上下吸液数次以混合和离解细胞团块直至细胞分离。对细胞进行计数,将细胞再次接种在瓶中,在 37℃、5.0% CO₂、100%湿度培养箱中用于细胞传代,在 30℃、5.0% CO₂、100%湿度下用于化合物筛选。在 Q 膜片测定前,将生长培养基从培养瓶中移出,将细胞用 12ml D-PBS 温和冲洗 1 次。于室温将细胞浸入 10ml 胰蛋白酶/EDTA(由含有 D-PBS 的 10× 冷冻储备液新鲜制备)中约 30 秒,然后吸取溶液,于 37℃孵育 3-4 分钟。在孵育结束时,未进行任何轻敲即容易地将明显是圆形的细胞从瓶底移出。加入 Q 膜片改变的贮存培养基(CHO-S-SFM II、25mM HEPES 和 0.04mg/ml 大豆胰蛋白酶抑制剂),通过上下吸液 6-10 次而温和地将细胞重新混悬。使用 Beckman Vicell 测定细胞密度和成活力。用 Q 膜片改变的贮存培养基将细胞密度调至 2-3×10⁶个/ml。立即将细胞混悬液置于在 Q 膜片平台上的贮存容器中。

[1994] 溶液和药物:将细胞离心(150g,2min),移去上层液,将细胞沉淀物洗涤 2 次,最后重新混悬在含有以下成分(mM)的细胞外溶液(Na-Ringer)中:145NaCl、4KCl、2CaCl₂、1MgCl₂、10HEPES(调至 pH 7.4)。将该混悬液(3-103106 个细胞/ml)的等分试样(300ul)转移到芯片中。细胞内溶液含有以下成分(mM):120KCl、5.374CaCl₂、1.75MgCl₂、10KOH/EGTA、10HEPES、5K₂-ATP(调至 pH 7.2)。阿米替林(参考对照)来自 Sigma。在 100% DMSO 中以 10mM 制备所有化合物。通过用 100% DMSO 进行 5 倍系列稀释在 96 孔板中制备每个浓度,一式三份。然后将每份稀释物转移,在 96 孔玻璃覆盖的板中用细胞外溶液进一步稀释 333 倍(测试浓度:0.2 至 30 μM)。最终 DMSO 浓度≤0.3%。

[1995] 电生理学:所有电生理实验均在单通道 Q 膜片测试版上进行。Q-板具有 16 个记录室,每个室具有平行操作的膜片钳放大器。放大器受定制的 Sophion 的数字信号处理(DSP)板控制,该 DSP 板以全细胞模式进行单细胞的电压钳。在 hERG 测定中,在电压方案执行过程中全细胞电流的采集速度为 10kHz。用 3kHz 截止频率(Bessel 过滤器,阶数=4)将该电流信号进行数字过滤。将 CHO-hERG 细胞在 -80mV 静息膜电位保持 100 毫秒,在 -50mV 保持 100 毫秒(漏减),去极化至 +20mV 4 秒(预脉冲),然后复极化至 -50mV 4 秒(试验脉冲),然后返回保持电位 -80mV。该方案每 20 秒重复一次。在每条基线和剂量增加应用期间,执行约 10 种电压方案。

[1996] 射流(Fluidics):将 5-15 μl 体积的细胞混悬液、化合物样品和 Na-Ringer(洗涤液)吸入芯片中。

[1997] 数据分析:通过 Hill 方程由最佳拟合的实验剂量-响应数据估计了 IC₅₀ 和 Hill 系数:

[1998] 剩余电流(%) = $\text{MaxI} + ((\text{MinI} - \text{MaxI}) / (1 + ((\text{Conc.} / \text{IC}_{50})^{\text{Hill}})))$

[1999] 其中:MaxI = 100, MinI = 0。

[2000] 由该拟合方法得到两个可变参数 IC₅₀ 值和 Hill 斜率的值。

[2001] 在 Q-膜片钳测定法中评价了本发明的一些实施例。

[2002] 生物学数据

[2003] 表 1 给出了 CDK4 和 CDK1 酶活性测定以及 CDK4 细胞测定的结果。

[2004] 表 1.

[2005]

实施例	生物化学 CDK4 酶 IC50 / μM	细胞 ppRb 抑制 IC50 / μM	标准化细胞 ppRb 抑制 IC50 / μM	生物化学 CDK1 酶 IC50 / μM
1	0.017	0.364	0.538	> 15
2	0.005	0.066	0.084	> 15
3	0.001	0.019 至 0.026	0.029 至 0.033	4.2 至 5.143
4	0.004	0.009	0.01	7.065
5	0.008 至 0.016	0.115	0.117	> 15
6	0.187	0.148	0.889	> 15
7	0.021	0.127	0.288	17.59
8	0.039	0.072	0.259	> 15
9	<0.004	0.055	0.12	7.101
10	<0.005 至 0.005	0.021	0.025	4.137
11	0.009	0.039	0.068	> 15
12	0.049	0.255	0.724	> 15
13	0.006	0.065	0.145	8.439

[2006]

14	0.019	0.133	0.371	> 15
15	0.018	0.043	0.264	> 15
16	0.015	0.092	0.233	> 15
17	0.065	0.281	0.643	> 15
18	0.008 至 0.024	0.012 至 0.037	0.026 至 0.09	13.206
19	0.005 至 0.008	0.054 至 0.055	0.064 至 0.116	> 15
20	0.064	0.267	0.452	> 15
21	0.047	0.187	0.401	> 15
22	0.062 至 0.083	0.086 至 0.513	0.086 至 0.817	> 15
23	1.63	6.77	6.77	> 15
24	0.049	0.266	0.272	> 15
25	0.008	0.02	0.022	> 15
26	0.038	0.325	0.388	> 15
27	0.046	0.194	0.201	> 15
28	0.022	0.063	0.069	> 15
29	0.014 至 0.017	0.024 至 0.034	0.02 至 0.048	> 15
30	0.088 至 0.114	0.422 至 0.542	0.344 至 0.582	> 15
31	0.069 至 0.081	0.252 至 0.352	0.497 至 0.591	> 15
32	0.015 至 0.021	0.131	0.212	> 15
33	0.094 至 0.144	0.377 至 0.919	0.43 至 1.3	> 15
34	0.022	0.075	0.14	> 15
35	0.026	0.069	0.197	> 15
36	0.003	0.023	0.028	12.965
37	<0.005 至 0.006	0.121 至 0.301	0.288 至 0.438	> 15
38	0.045 至 0.084	0.075 至 0.259	0.139 至 0.783	> 15
39	0.077	0.079	0.136	> 15
40	0.036 至 0.052	0.04 至 0.099	0.051 至 0.222	> 15
41	0.015 至 0.017	0.112 至 0.228	0.132 至 0.415	> 15

[2007]

42	0.015	0.086	0.241	> 15
43	0.176 至 0.198	0.461 至 0.745	0.469 至 1.28	>15
44	0.177 至 0.351	0.72 至 1.493	0.778 至 ND	> 15
45	0.014 至 0.024	0.064	0.064	12.815
46	0.1	0.724	0.73	> 15
47	0.03	0.315	0.352	> 15
48	0.024	0.152	0.229	> 15
49	0.045	0.044 至 0.231	0.052 至 0.431	> 15
50	0.021	0.041	0.09	> 15
51	0.023	0.028	0.06	> 15
52	0.027	0.021 至 0.047	0.045 至 0.053	> 15
53	0.003	0.007 至 0.014	0.007 至 0.027	> 15
54	0.003	0.006 至 0.033	0.008 至 0.047	1.992
55	0.014 至 0.036	0.031 至 0.112	0.035 至 0.164	> 15
56	0.112	0.395	0.47	> 15
57	1.566	>10	>10	> 15
58	0.074	0.105 至 0.188	0.288 至 0.338	> 15
59	0.008	2.5	>10	> 15
60	0.019	0.021	0.047	> 15
61	0.02	0.021	0.053	> 15
62	0.01	0.291	0.723	39.91
63	0.011 至 0.024	0.034 至 0.078	0.04 至 0.242	> 15
64	0.072 至 0.179	0.323 至 0.466	0.771 至 2.2	> 15
65	0.076	0.126 至 0.211	0.132 至 0.458	> 15
66	0.004 至 0.007	0.038	0.041	> 15
67	0.003	0.051	0.054	10.377
68	<0.005 至 0.008	0.266	0.712	> 15
69	<0.005 至 0.018	0.024	0.048	> 15
70	0.039	0.117	0.18	> 15
71	<0.005 至 0.006	0.031	0.056	12.731

[2008]

72	0.013	0.048	0.112	> 15
73	0.045 至 0.084	0.075 至 0.259	0.139 至 0.783	>15
74	0.067	0.151	0.257	> 15
75	0.047	0.081	0.525	> 15
76	0.021	0.16	0.216	>15
77	0.027	0.172	0.225	> 15
78	0.076	0.059	ND	> 15
79	0.042	0.030	0.117	> 15
80	0.012 至 0.014	0.051 至 0.32	0.074 至 0.474	14.016
81	<0.005	0.003	0.004	3.812
82	0.004	0.005	0.009	2.659
83	0.003	0.005	0.009	5.316
84	<0.005	0.007 至 0.017	0.01 至 0.028	18.028
85	<0.005 至 0.007	0.005 至 0.017	0.009 至 0.021	8.977 to 11.168
86	<0.005 至 0.006	0.008 至 0.017	0.013 至 0.014	20.621
87	<0.005	0.005 至 0.008	0.006 至 0.015	4.14
88	< 0.005 至 0.005	0.007	0.011	2.511
89	0.003	<0.005 至 0.007	0.004 至 0.015	6.483
90	0.005	0.009 至 0.034	0.014 至 0.056	> 15
91	<0.005 至 0.007	0.01 至 0.027	0.022 至 0.074	13.307 to 14.904
92	<0.005 至 0.007	0.005 至 0.02	0.019 至 0.038	25.059
93	<0.005	0.008	0.02	> 15
94	0.041 至 0.044	0.025 至 0.154	0.034 至 0.206	> 15
95	0.007	0.004 至 0.02	0.021 至 0.065	13.974 to 14.344
96	0.015 至 0.028	0.031 至 0.039	0.073 至 0.107	10.777
97	0.051	0.066	0.145	> 15
98	0.016 至 0.098	0.136 至 0.266	0.291 至 0.887	> 15
99	0.071	0.463	0.618	> 15
100	0.035	0.188	0.218	> 15
101	0.02	0.058	0.11	> 15

[2009]

102	0.018	0.039	0.071	> 15
103	0.017	0.024 至 0.072	0.064 至 0.169	> 15
104	0.02	0.029	0.064	> 15
105	0.012	0.061	0.1	> 15
106	0.015	0.07	0.114	> 15
107	0.009	0.013 至 0.049	0.037 至 0.114	> 15
108	0.013	0.061	0.069	> 15
109	0.012	0.048	0.075	> 15
110	0.008	0.041	0.062	> 15
111	0.041	0.371	0.452	9.17
112	0.011 至 0.034	0.092	0.231	> 15
113	0.017 至 0.021	0.177 至 0.205	0.204 至 0.245	11.561 to >15
114	0.19	1.35	7.1	> 15
115	0.02 至 0.051	0.135 至 0.306	0.369 至 0.407	> 15
116	0.11	0.604	0.605	> 15
117	0.007 至 0.009	0.04 至 0.067	0.051 至 0.082	> 15
118	<0.005 至 0.014	0.034 至 0.147	0.047 至 0.153	> 15
119	0.012	0.026 至 0.047	0.072 至 0.083	> 15
120	0.066	0.677	1.03	> 15
121	0.079 至 0.107	0.184 至 0.489	0.199 至 0.791	> 15
122	<0.005 至 0.01	0.009	0.014	> 15
123	0.003	0.005 至 0.016	0.008 至 0.099	29.281
124	0.023	0.158	0.261	> 15
125	0.015	0.083	0.161	> 15
126	0.01 至 0.031	0.023 至 0.032	0.045 至 0.049	> 15
127	0.005	0.119 至 0.917	0.247 至 1.52	> 15
128	0.009	0.081	0.14	> 15
129	0.048	0.194	0.221	> 15
130	0.009	0.019 至 0.026	0.022 至 0.045	> 15
131	0.004	0.014	0.024	> 15

[2010]

132	0.019	0.021 至 0.05	0.028 至 0.047	> 15
133	<0.005	0.005	0.007	13.338
134	0.008	0.066	0.123	> 15
135	0.007	0.019	0.038	> 15
136	0.054	0.077	0.218	> 15
137	0.062	0.155	0.15	> 15
138	0.106	1.6	ND	> 15
139	0.114	0.605	0.638	> 15
140	<0.005 至 0.006	0.005 至 0.009	0.011 至 0.018	> 15
141	0.045	0.024	0.034	> 15
142	0.034	0.006	0.013	> 15
143	0.044	0.119	0.251	> 15
144	0.019	0.031	0.049	> 15
145	0.032	0.045	0.162	> 15
146	0.619	2.7	2.9	> 15
147	0.027	0.257	0.31	> 15