



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118574834 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 30

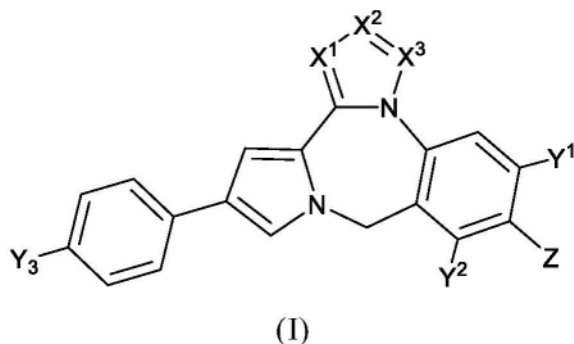
(21) 申请号 202280017211.9
(22) 申请日 2022.01.10
(66) 本国优先权数据
PCT/CN21/71062 2021.01.11 CN
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.08.25
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/011824 2022.01.10
(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/150707 EN 2022.07.14
(71) 申请人 泰博生物科技股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72) 发明人 M·H·塞拉诺斯-吴 Z·叶
郑卫红
(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287
专利代理师 蒋林清
(51) Int.Cl.
C07D 487/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

权利要求书24页 说明书137页

(54) 发明名称
稠合的四环化合物、其组合物和用途

(57) 摘要
本文提供被取代的稠合四环化合物,其适于用作MK2抑制剂。本发明进一步提供本发明化合物的医药组合物。本发明还提供被取代的稠合四环化合物的医疗用途。

1. 一种具有式 (I) 结构的化合物或其药学上可接受的盐,



其中

X¹、X²和X³各自独立地是CH、C- (烷基) 或N;

Y^1 和 Y^2 各自独立地是H或卤素;

Y³是CN或卤素；

Z是 $-\text{C}(\text{O})\text{NZ}^1\text{Z}^2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NZ}^3\text{Z}^4$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{HZ}^5\text{Z}^6)$ 或 $-\text{NZ}^7\text{Z}^8$;

Z^1 是H或烷基；

Z²是任选地被取代的烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基或杂环烷基；或

Z¹和Z²与其所结合的N组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元杂环或任选地被取代的杂二环；

Z³和Z⁴与其所结合的N组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元杂环；

Z⁵和Z⁶与其所结合的C组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元杂环;并且

Z⁷和Z⁸与其所结合的N组合以形成任选地被取代的5元或6元环酰胺、环脲或环氨基甲酸酯。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 中的至少一个是N。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中Z是 $-C(O)NZ^1Z^2$ 。

4. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 Z^1 是H或 CH_3 。

5. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物, 其中 Z^2 是被取代的烷基或被取代的氨基烷基。

6. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物, 其中 Z^2 是被取代的直链 C_1 - C_6 烷基。

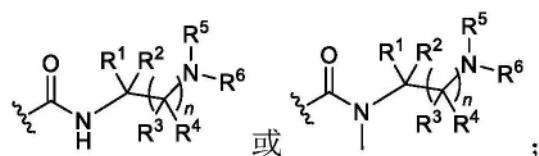
7. 根据权利要求1至5中任一权利要求所述的化合物, 其中 Z^2 是被取代的分支链 C_2-C_6 烷基。

8. 根据权利要求5至7中任一权利要求所述的化合物, 其中Z²被烷基氨基取代。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 Z^2 被甲基氨基或二甲氨基取代。

10. 根据权利要求5至7中任一权利要求所述的化合物, 其中 Z^2 被羟基烷基取代。

11. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物, 其中Z是



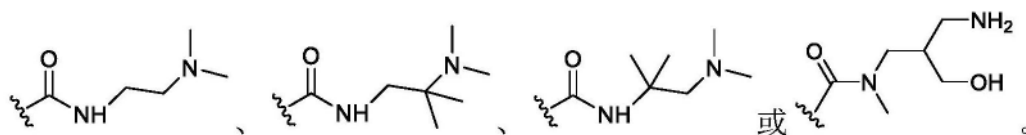
n是0、1或2；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地是H、烷基或羟基烷基；并且 R^5 和 R^6 在每次出现时独立地是H或烷基。

12. 根据权利要求11所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地是H或 CH_3 ；并且 R^5 和 R^6 在每次出现时是 CH_3 。

13. 根据权利要求11所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时是H；并且 R^5 和 R^6 在每次出现时是 CH_3 。

14. 根据权利要求11所述的化合物，其中Z是

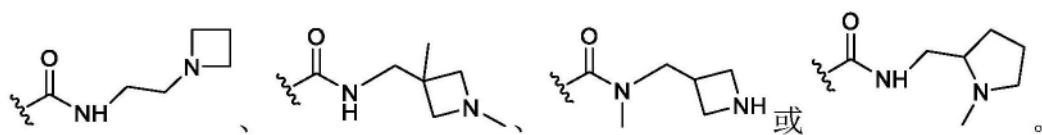


15. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物，其中 Z^2 是任选地被取代的杂环烷基。

16. 根据权利要求15所述的化合物，其中所述杂环烷基包含氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

17. 根据权利要求15或16所述的化合物，其中所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基取代。

18. 根据权利要求15所述的化合物，其中Z是



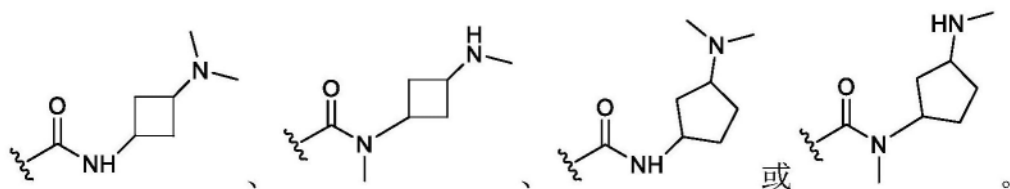
19. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物，其中 Z_2 是任选地被取代的环烷基。

20. 根据权利要求19所述的化合物，其中 Z_2 是任选地被取代的环丁基、环戊基或环己基。

21. 根据权利要求20所述的化合物，其中所述环丁基、环戊基或环己基当被取代时被烷基氨基取代。

22. 根据权利要求21所述的化合物，其中所述烷基氨基是甲基氨基或二甲基氨基。

23. 根据权利要求19所述的化合物，其中Z是

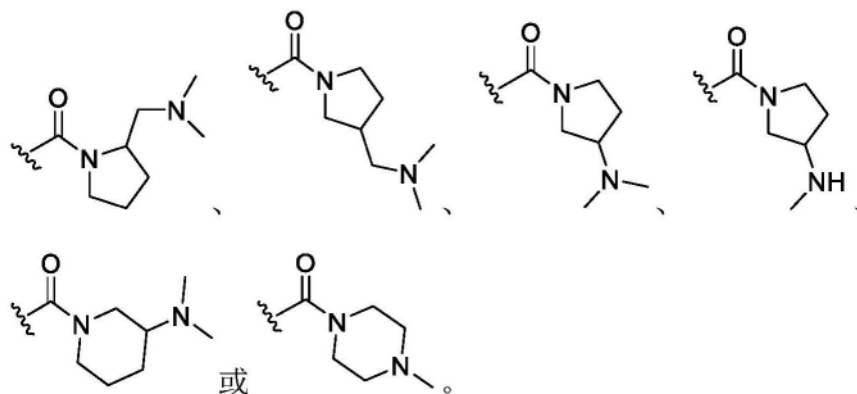


24. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物，其中 Z^2 是任选地被取代的杂环基。

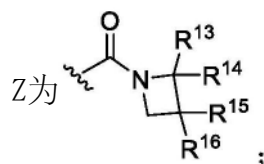
25. 根据权利要求24所述的化合物，其中所述 Z^2 是任选地被取代的氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

26. 根据权利要求25所述的化合物，其中所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基取代。

38. 根据权利要求30或34中任一权利要求所述的化合物, 其中Z是



39. 根据权利要求29所述的化合物, 其中



R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是H、CN、卤基、烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基; 且

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基, 或

R^{15} 与 R^{16} 组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元含氮杂环。

40. 根据权利要求39所述的化合物, 其中

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是H、CN、烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基。

41. 根据权利要求39或40所述的化合物, 其中 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是H、CN、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。

42. 根据权利要求40或41所述的化合物, 其中所述烷基氨基是甲基氨基或二甲基氨基。

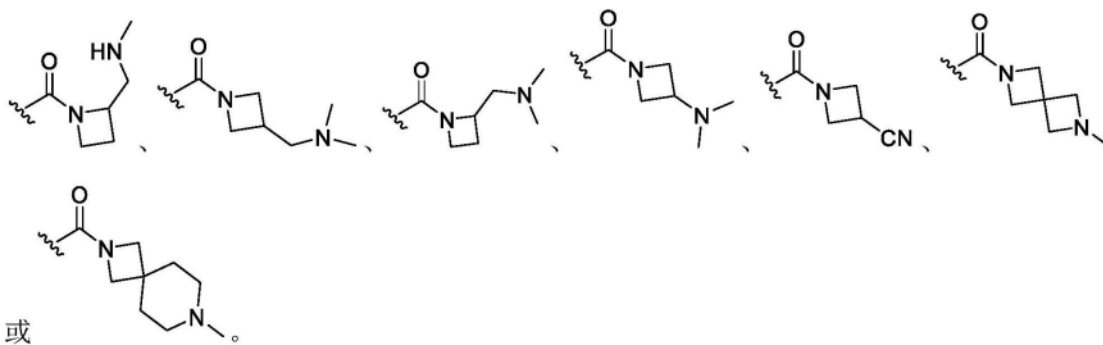
43. 根据权利要求40或41所述的化合物, 其中所述烷基氨基烷基是甲基氨基烷基或二甲基氨基烷基。

44. 根据权利要求43所述的化合物, 其中 R^{13} 和 R^{14} 各自是H; 且 R^{15} 与 R^{16} 组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元含氮杂环。

45. 根据权利要求44所述的化合物, 其中所述任选地被取代的4元、5元或6元含氮杂环是氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶。

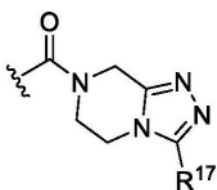
46. 根据权利要求45所述的化合物, 其中所述氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶当被取代时被烷基取代。

47. 根据权利要求39中任一权利要求所述的化合物, 其中Z是



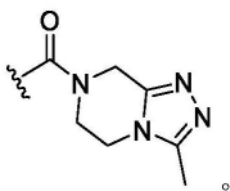
48. 根据权利要求1至3中任一权利要求所述的化合物,其中 Z_1 和 Z_2 与其所结合的N一起组合以形成任选地被取代的杂二环。

49. 根据权利要求48所述的化合物,其中Z是

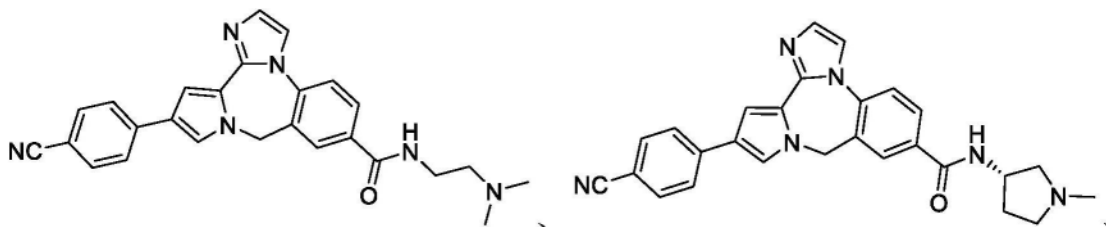


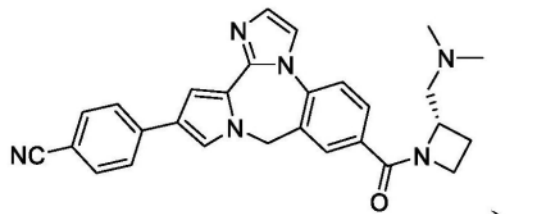
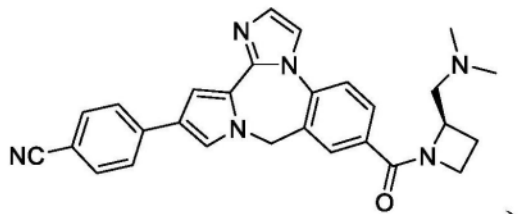
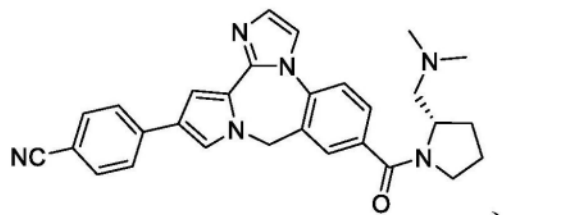
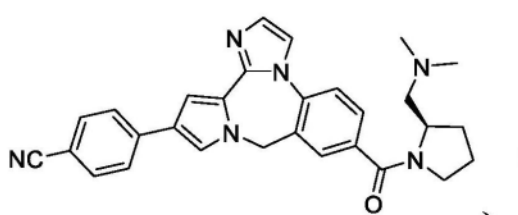
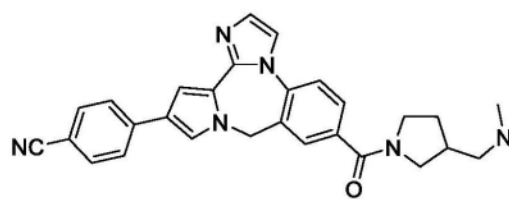
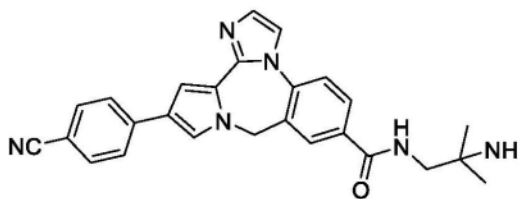
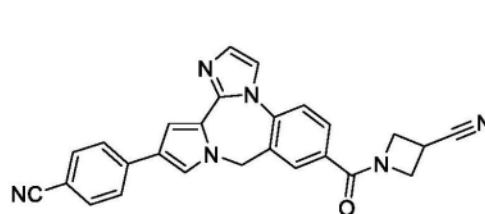
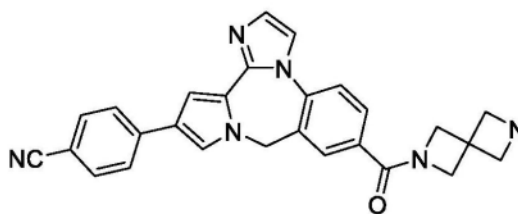
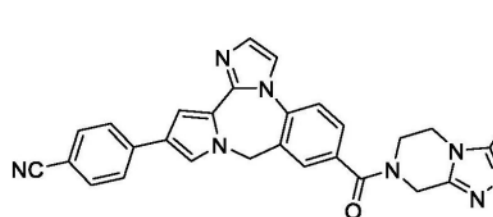
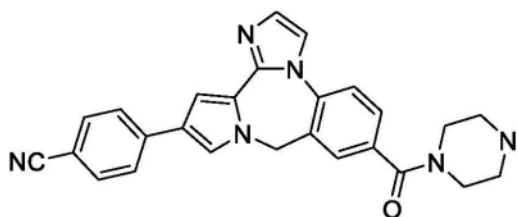
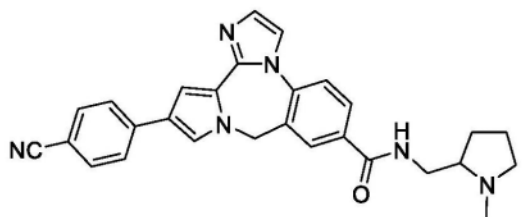
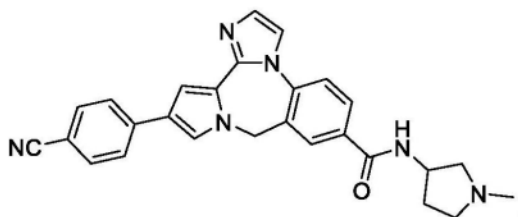
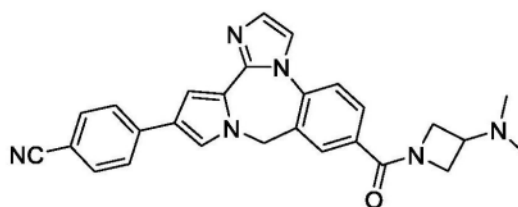
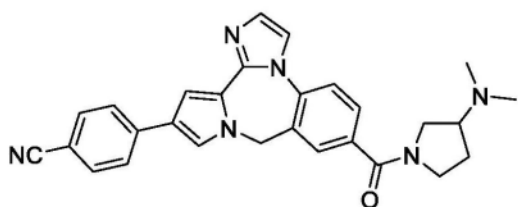
其中 R^{17} 是H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。

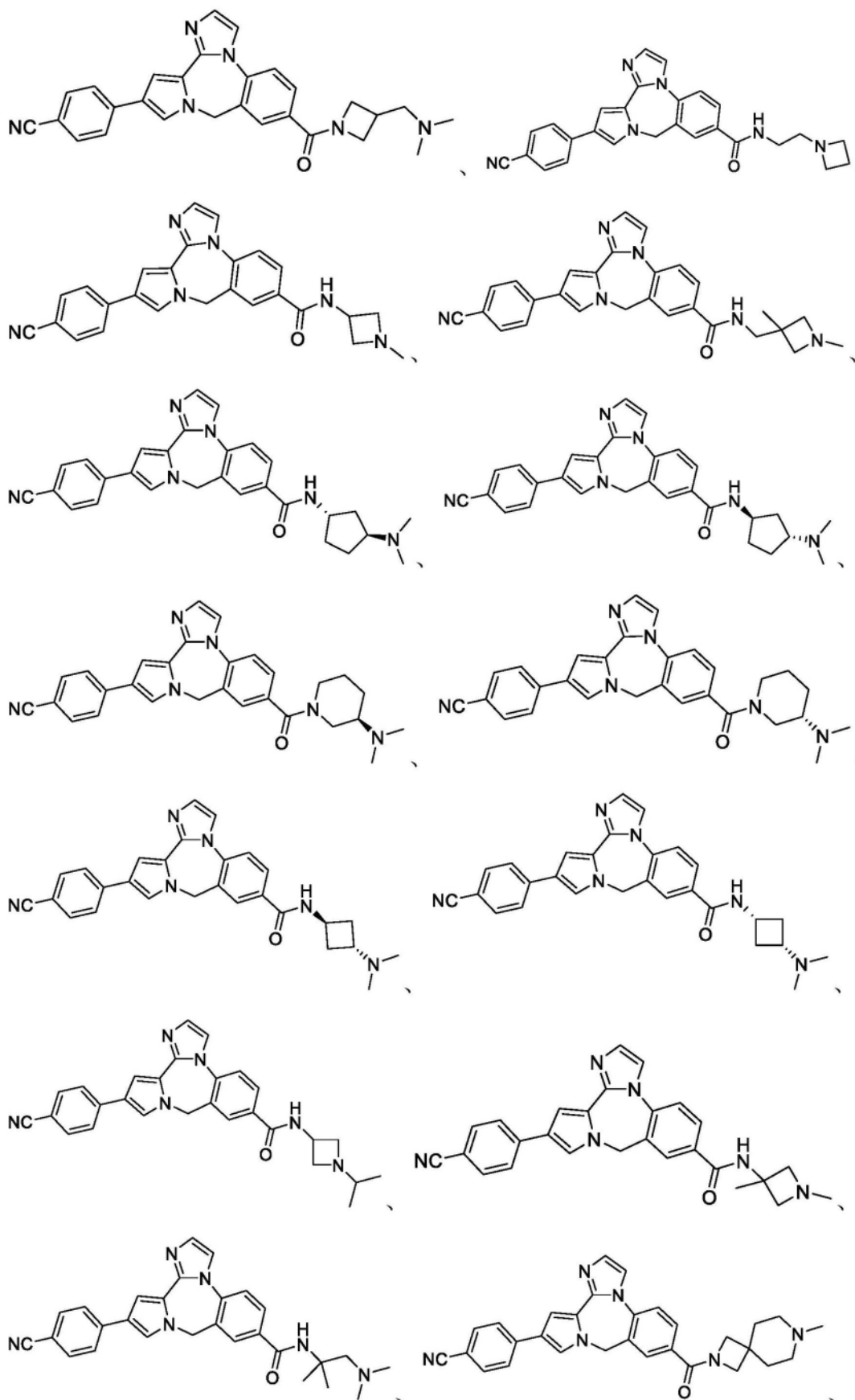
50. 根据权利要求49所述的化合物,其中Z是

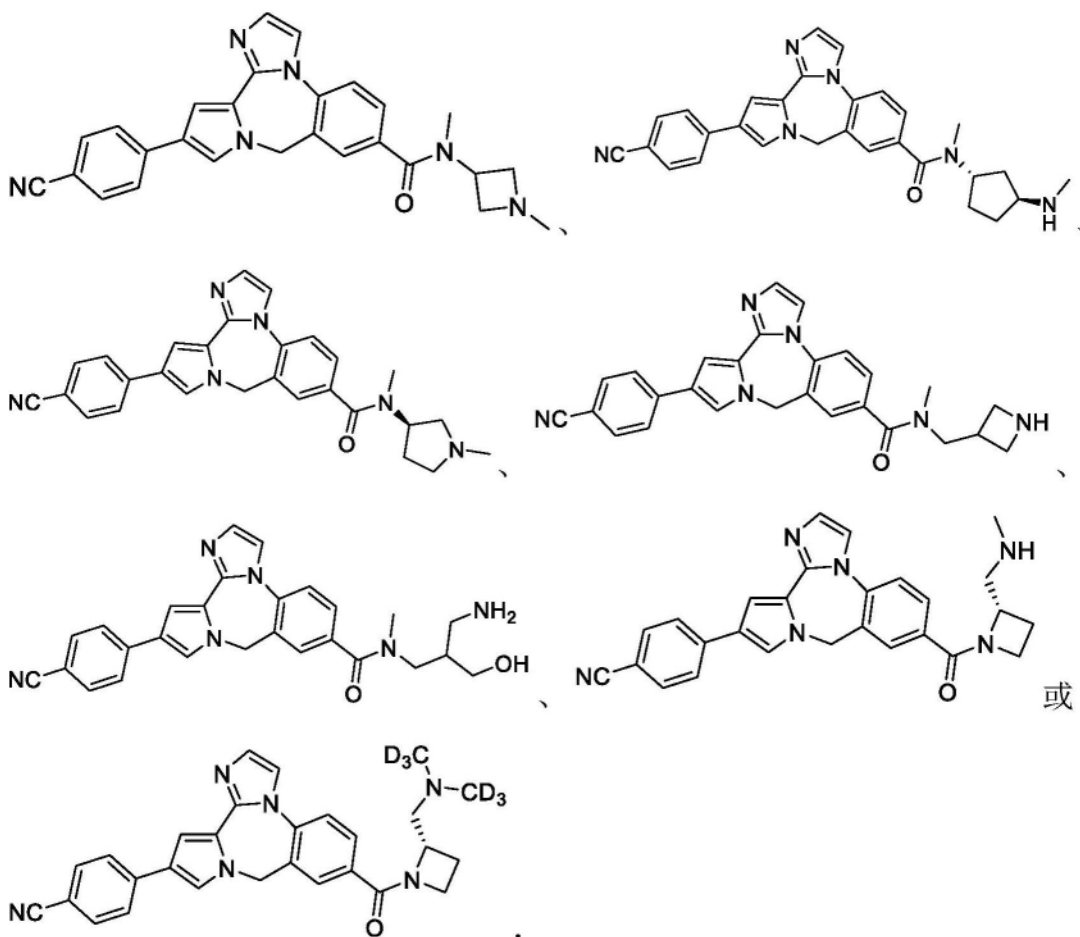


51. 根据权利要求1或2所述的化合物,其具有结构:





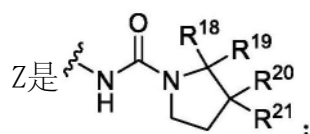




或所述化合物的药学上可接受的盐。

52. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中Z是 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NZ}^3\text{Z}^4$, 且 Z^3 和 Z^4 与其所结合的N一起组合以形成任选地被取代的5元杂环。

53. 根据权利要求52所述的化合物, 其中



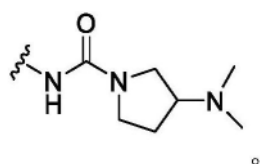
R^{18} 和 R^{19} 各自独立地是H、CN、卤基、烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基; 且

R^{20} 和 R^{21} 各自独立地是H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。

54. 根据权利要求53所述的化合物, 其中 R^{20} 和 R^{21} 各自独立地是H或烷基氨基。

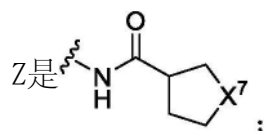
55. 根据权利要求53或54所述的化合物, 其中所述烷基氨基是甲基氨基或二甲基氨基。

56. 根据权利要求53所述的化合物, 其中Z是



57. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中Z是 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}(\text{HZ}^5\text{Z}^6)$, 且 Z^5 和 Z^6 与其所结合的N一起组合以形成任选地被取代的5元杂环。

58. 根据权利要求57所述的化合物, 其中



X^7 是 CHR^{22} 或 NR^{23} ;

R^{22} 是 H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基; 且

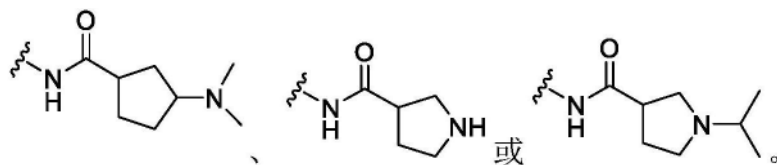
R^{23} 是 H、烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。

59. 根据权利要求58所述的化合物, 其中 X^7 是 CHR^{22} ; 且 R^{22} 是烷基氨基。

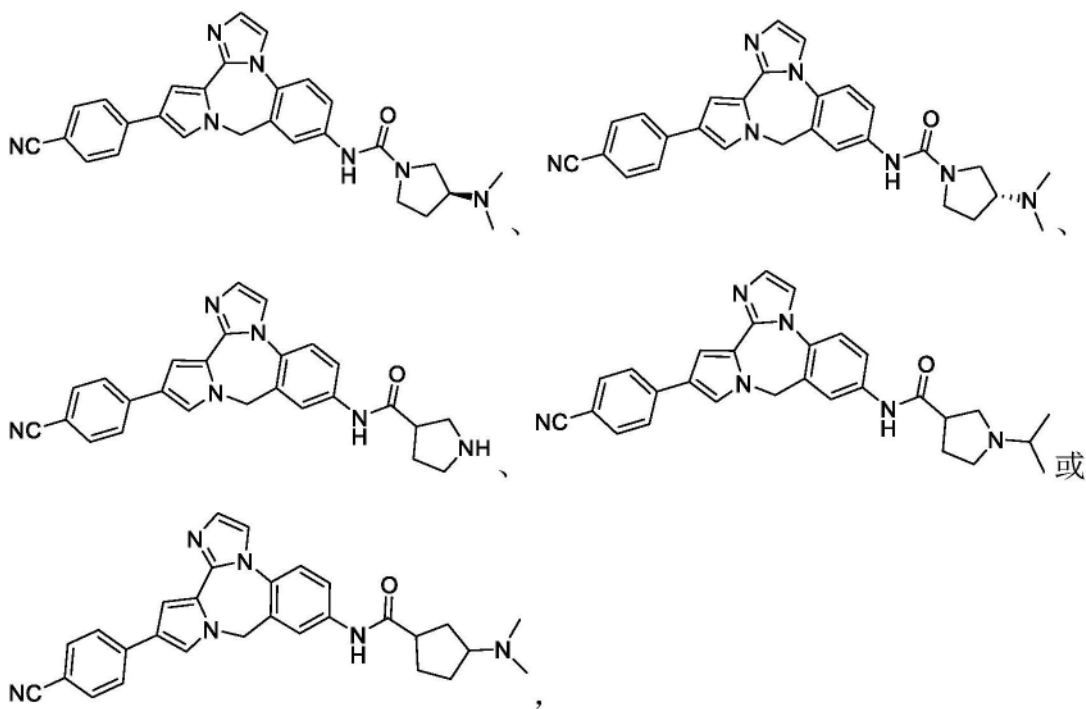
60. 根据权利要求59所述的化合物, 其中所述烷基氨基是甲基氨基或二甲基氨基。

61. 根据权利要求58所述的化合物, 其中 X^7 是 NR^{23} ; 且 R^{23} 是 H 或烷基。

62. 根据权利要求52或58所述的化合物, 其中 Z 是



63. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其具有结构:

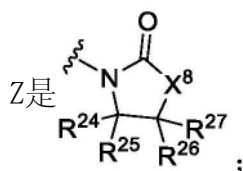


或所述化合物的药学上可接受的盐。

64. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中 Z 是 $-NZ^7Z^8$ 。

65. 根据权利要求64所述的化合物, 其中 Z^7 和 Z^8 与其所结合的 N 一起组合以形成任选地被取代的 5 元或 6 元环酰胺、环脲或环氨基甲酸酯。

66. 根据权利要求65所述的化合物, 其中



X^8 是 $CR^{28}R^{29}$ 、 NR^{30} 或O；

R^{24} 和 R^{26} 各自独立地是H或烷基；

R^{25} 是H或任选地被取代的烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环烷基或杂环基； R^{27} 是H或任选地被取代的烷基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环烷基或杂环基；

R^{28} 和 R^{29} 各自独立地是H、烷基、烷基氨基、氨基烷基或任选地被取代的烷基氨基烷基；

R^{30} 是H、烷基、烷基氨基烷基或任选地被取代的环烷基或杂环基；且

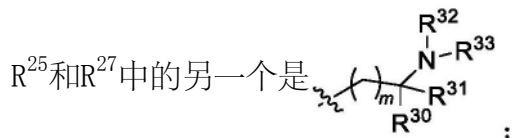
当 X^8 是 NR^{30} 或O时，则 R^{30} 不是氨基或烷基氨基。

67. 根据权利要求66中任一权利要求所述的化合物，其中 X^8 是NH或N-CH₃。

68. 根据权利要求66中任一权利要求所述的化合物，其中 X^8 是CH₂。

69. 根据权利要求66中任一权利要求所述的化合物，其中 X^8 是O。

70. 根据权利要求66至69中任一权利要求所述的化合物，其中 R^{25} 和 R^{27} 中的一个为H，且



m 是0、1或2；

R^{30} 和 R^{31} 各自独立地是H或烷基，或 R^{30} 和 R^{31} 与其所结合的C一起形成碳环；且

R^{32} 和 R^{33} 各自独立地是H、烷基、羟基烷基、任选地被取代的环烷基或任选地被取代的杂环基，或与其所结合的N一起形成任选地被取代的杂环。

71. 根据权利要求70所述的化合物，其中 R^{30} 和 R^{31} 各自是H。

72. 根据权利要求70所述的化合物，其中 R^{30} 和 R^{31} 各自是烷基。

73. 根据权利要求70至72中任一权利要求所述的化合物，其中 R^{32} 和 R^{33} 各自是H。

74. 根据权利要求70至72中任一权利要求所述的化合物，其中 R^{32} 和 R^{33} 各自是烷基。

75. 根据权利要求70至72中任一权利要求所述的化合物，其中 R^{32} 是H或CH₃；且

R^{33} 是烷基、羟基烷基、任选地被取代的环烷基、或任选地被取代的杂环基。

76. 根据权利要求75所述的化合物，其中所述任选地被取代的环烷基是环丙基或环丁基。

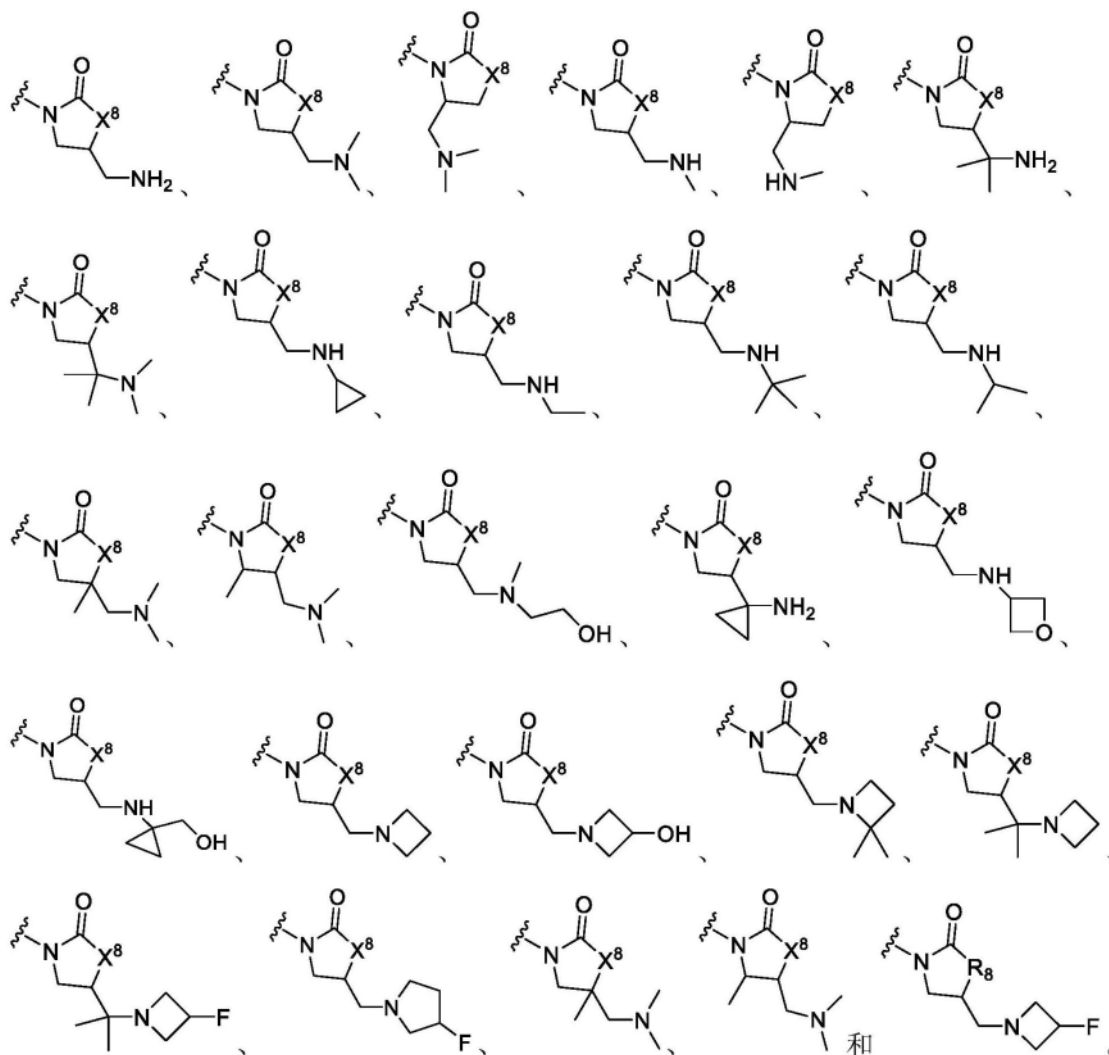
77. 根据权利要求75所述的化合物，其中所述任选地被取代的杂环基是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

78. 根据权利要求76或77所述的化合物，其中所述环烷基或杂环基当被取代时被卤基、烷基、羟基、羟基烷基或氨基甲酸酯取代。

79. 根据权利要求70至72中任一权利要求所述的化合物，其中 R^{32} 与 R^{33} 组合以形成任选地被取代的氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶。

80. 根据权利要求79所述的化合物，其中所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被卤基、烷基或羟基取代。

81. 根据权利要求70所述的化合物，其中Z是

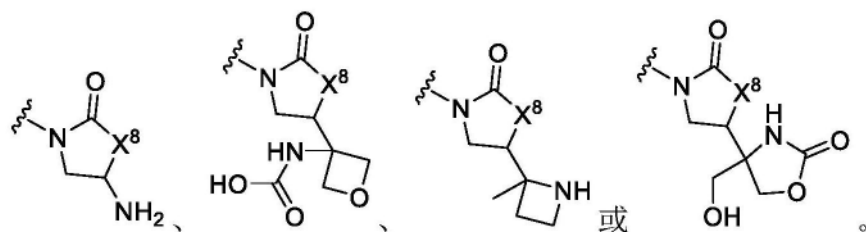


82. 根据权利要求70至72中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^{25} 中的一个 H 且 R^{27} 是氨基或任选地被取代的杂环基。

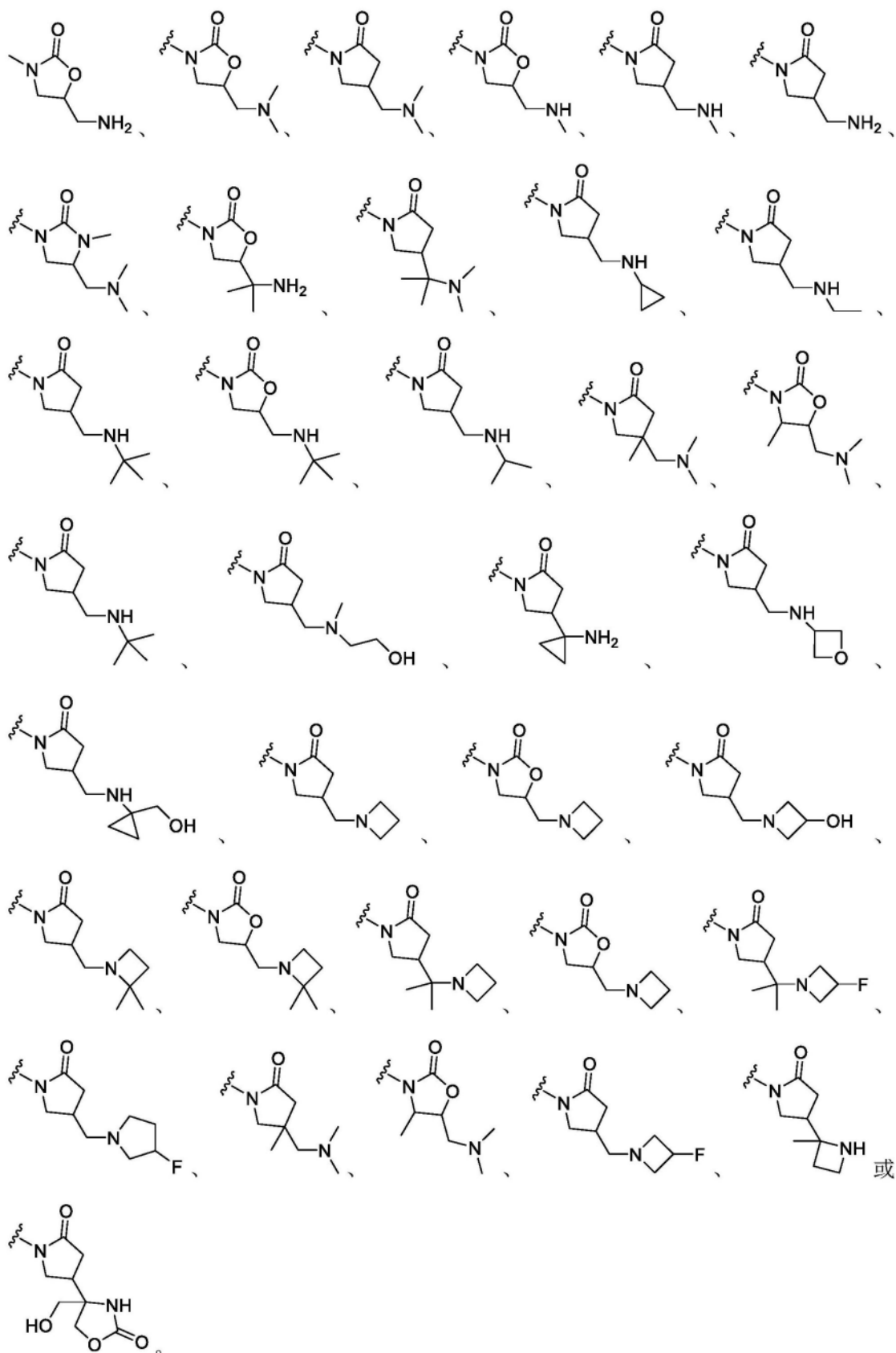
83. 根据权利要求82所述的化合物, 其中所述任选地被取代的杂环基是任选地被取代的氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷酮基。

84. 根据权利要求83所述的化合物, 其中所述氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷酮基当被取代时被烷基、羟基烷基或氨基甲酸酯取代。

85. 根据权利要求82所述的化合物, 其中 Z 是



86. 根据权利要求66所述的化合物, 其中 Z 是



87. 根据权利要求66所述的化合物, 其中 X^8 是 $CR^{28}R^{29}$; 并且 R^{28} 和 R^{29} 各自独立地是H、烷基、烷基氨基、氨基烷基或任选地被取代的烷基氨基烷基; 并且 R^{30} 是烷基、烷基氨基烷基或任选地被取代的环烷基或杂环基。

88. 根据权利要求87所述的化合物, 其中 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自是H。

89. 根据权利要求86或87所述的化合物, 其中 R^{28} 和 R^{29} 中的一个为H或 CH_3 且 R^{28} 和 R^{29} 中的另一个为烷基氨基、氨基烷基或任选地被取代的烷基氨基烷基。

90. 根据权利要求89所述的化合物, 其中所述烷基氨基烷基当被取代时被羟基取代。

91. 根据权利要求86或87所述的化合物, 其中 X^8 是 NR^{30} ; 且 R^{30} 是烷基氨基烷基或任选地被取代的环烷基或杂环基。

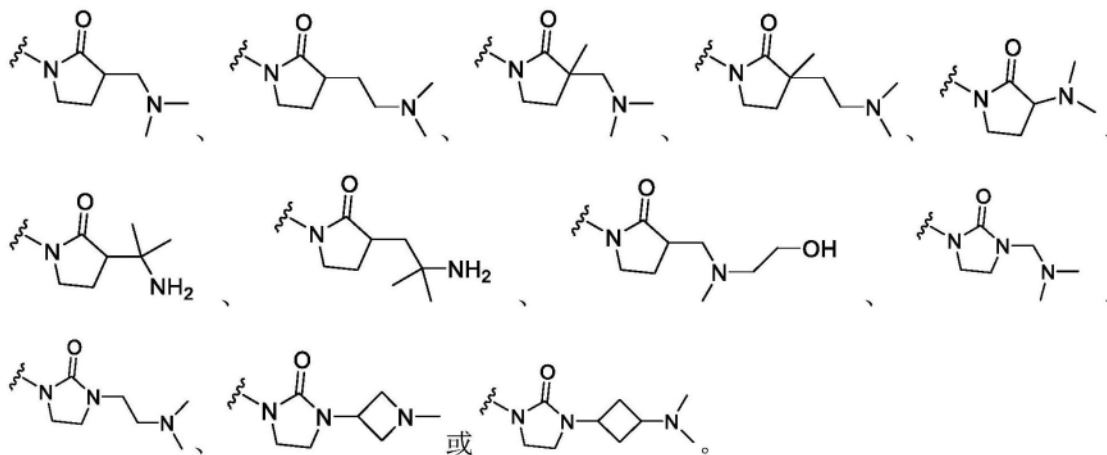
92. 根据权利要求90所述的化合物, 其中所述任选地被取代的环烷基是环丙基或环丁基。

93. 根据权利要求91所述的化合物, 其中所述环丙基或环丁基当被取代时被烷基氨基取代。

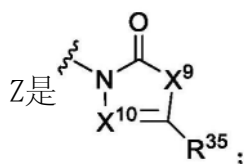
94. 根据权利要求91所述的化合物, 其中所述任选地被取代的杂环基是氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

95. 根据权利要求94所述的化合物, 其中所述氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基取代。

96. 根据权利要求87所述的化合物, 其中Z是



97. 根据权利要求65所述的化合物, 其中



X^9 是 $CR^{36}R^{37}$ 或 NR^{38} ;

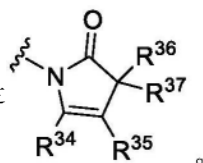
X^{10} 是N或 CR^{34} ;

R^{34} 和 R^{35} 各自独立地是H或任选地被取代的烷基; 且

R^{36} 和 R^{37} 各自独立地是H、烷基、烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、或任选地被取代的杂环基; 且

R^{38} 是烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基。

98. 根据权利要求97所述的化合物, 其中Z是

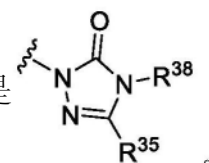


99. 根据权利要求98所述的化合物, 其中 R^{36} 和 R^{37} 中的一个为H或烷基且 R^{36} 和 R^{37} 中的另一个为烷基氨基烷基或任选地被取代的杂环基。

100. 根据权利要求99所述的化合物, 其中所述任选地被取代的杂环基是氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

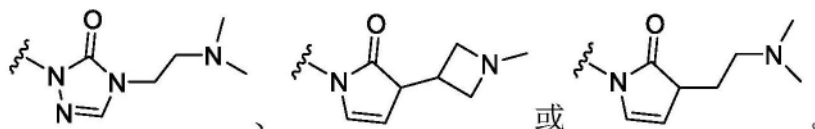
101. 根据权利要求99所述的化合物, 其中所述氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基取代。

102. 根据权利要求97所述的化合物, 其中Z是

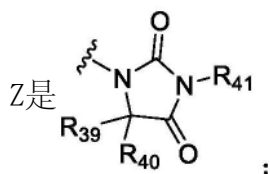


103. 根据权利要求102所述的化合物, 其中 R^{38} 是烷基氨基烷基。

104. 根据权利要求97所述的化合物, 其中Z是



105. 根据权利要求65所述的化合物, 其中



R^{39} 和 R^{40} 各自独立地为H或任选地被取代的烷基; 且

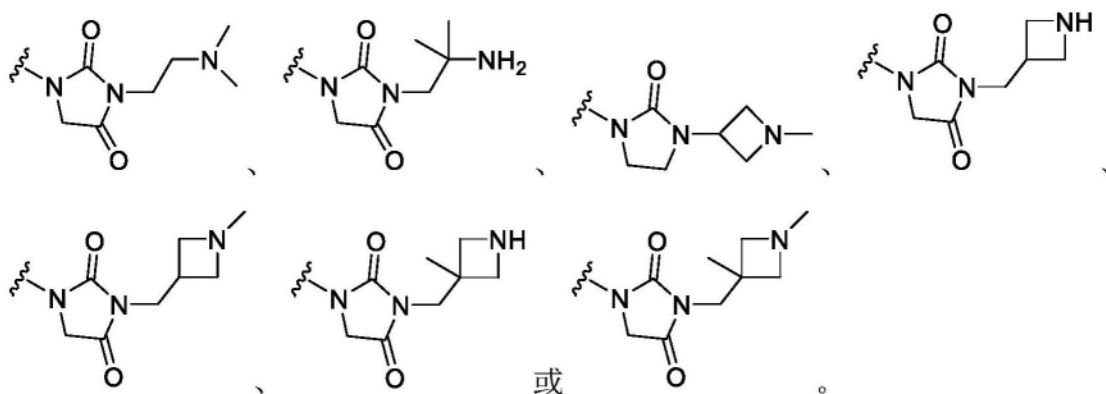
R^{41} 是氨基烷基、烷基氨基烷基、或任选地被取代的杂环基或杂环烷基。

106. 根据权利要求105所述的化合物, 其中 R^{41} 是氨基烷基或烷基氨基烷基。

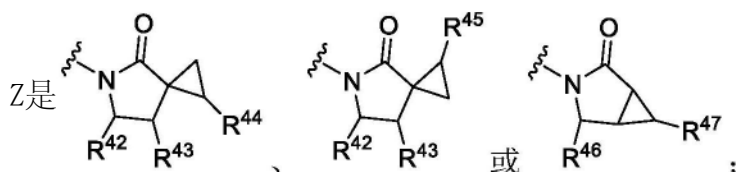
107. 根据权利要求105所述的化合物, 其中 R^{41} 是任选地被取代的杂环基或杂环烷基。

108. 根据权利要求107所述的化合物, 其中所述被杂环基或杂环烷基取代的烷基当被取代时被烷基取代。

109. 根据权利要求105中任一权利要求所述的化合物, 其中Z是



110. 根据权利要求65所述的化合物, 其中



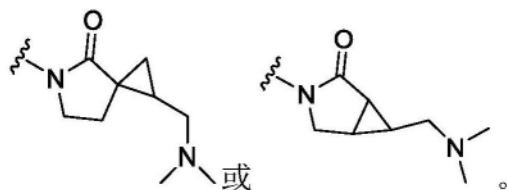
R^{42} 、 R^{43} 和 R^{46} 各自独立地是H或任选地被取代的烷基; 且

R^{44} 、 R^{45} 和 R^{47} 各自独立地是H、烷基氨基、氨基烷基或烷基氨基烷基。

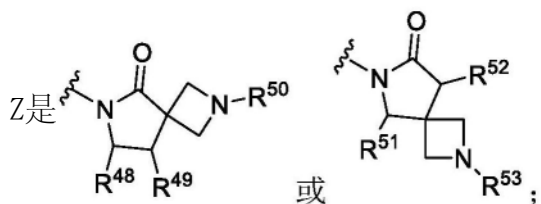
111. 根据权利要求110所述的化合物, 其中 R^{42} 、 R^{43} 和 R^{46} 各自是H。

112. 根据权利要求110或111所述的化合物, 其中 R^{44} 、 R^{45} 和 R^{47} 各自是烷基氨基烷基。

113. 根据权利要求110所述的化合物, 其中Z是



114. 根据权利要求65所述的化合物, 其中



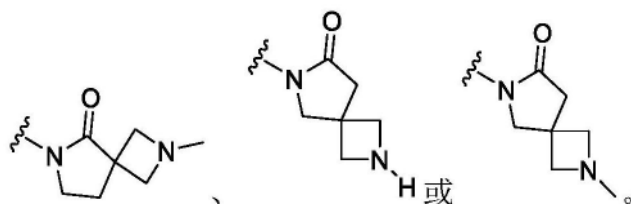
R^{48} 、 R^{49} 、 R^{51} 和 R^{52} 各自独立地是H或任选地被取代的烷基; 且

R^{50} 和 R^{53} 各自独立地是H、烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基。

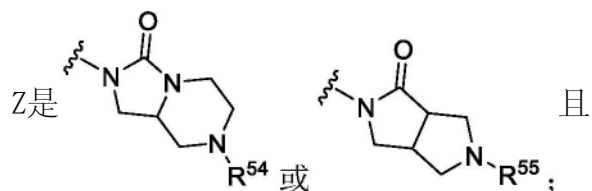
115. 根据权利要求114所述的化合物, 其中 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{51} 和 R^{52} 各自是H。

116. 根据权利要求114或115所述的化合物, 其中 R^{50} 和 R^{53} 各自是烷基。

117. 根据权利要求113所述的化合物, 其中Z是



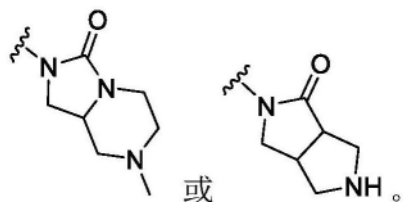
118. 根据权利要求65所述的化合物, 其中



R^{54} 和 R^{55} 各自独立地是H、烷基、氨基烷基、或烷基氨基烷基。

119. 根据权利要求118所述的化合物,其中 R^{54} 和 R^{55} 各自是烷基。

120. 根据权利要求118所述的化合物,其中Z是



121. 根据权利要求65所述的化合物,其中



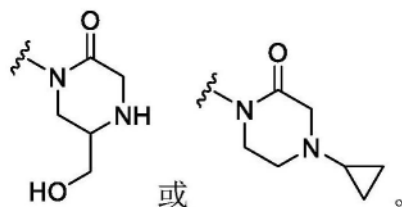
R^{54} 是H、或任选地被取代的烷基或羟基烷基;且

R^{55} 是H、烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或环烷基。

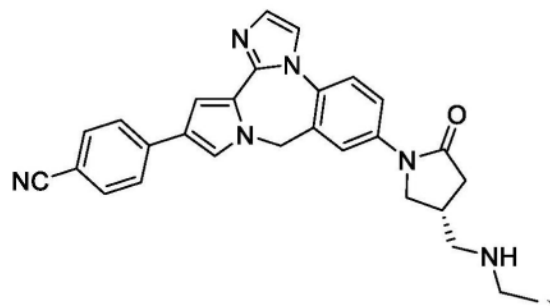
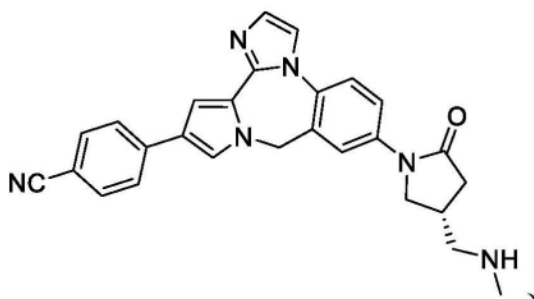
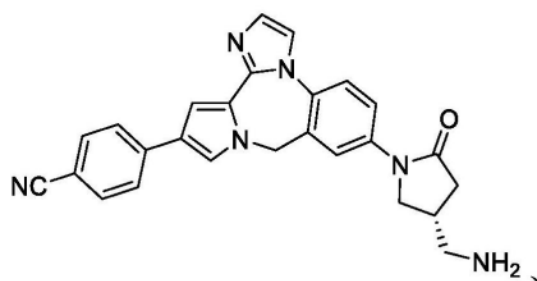
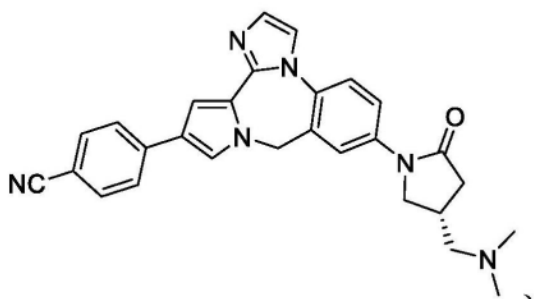
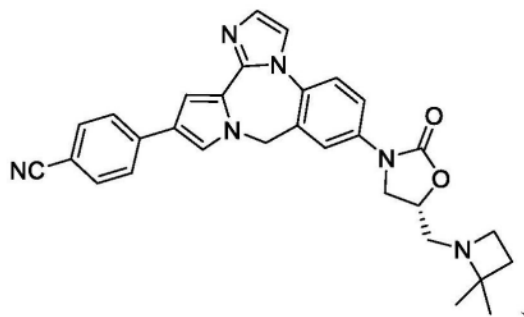
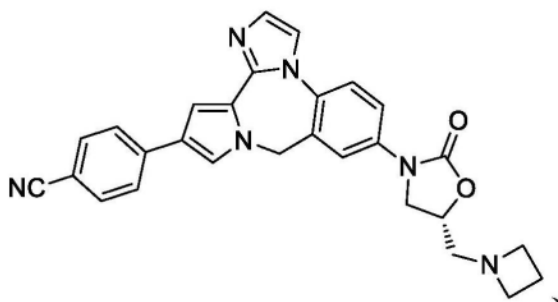
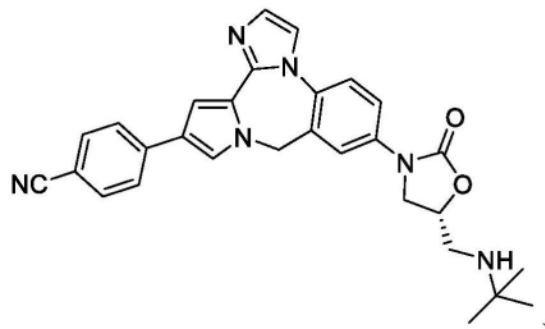
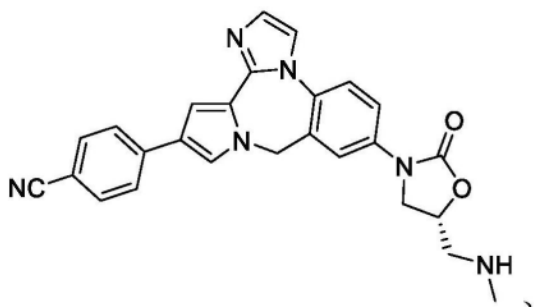
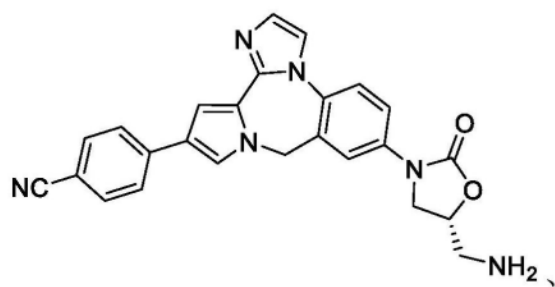
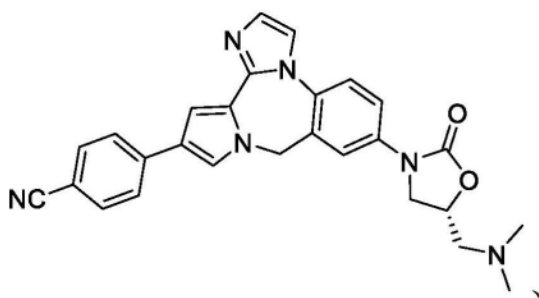
122. 根据权利要求121所述的化合物,其中 R^{54} 是H或羟基烷基。

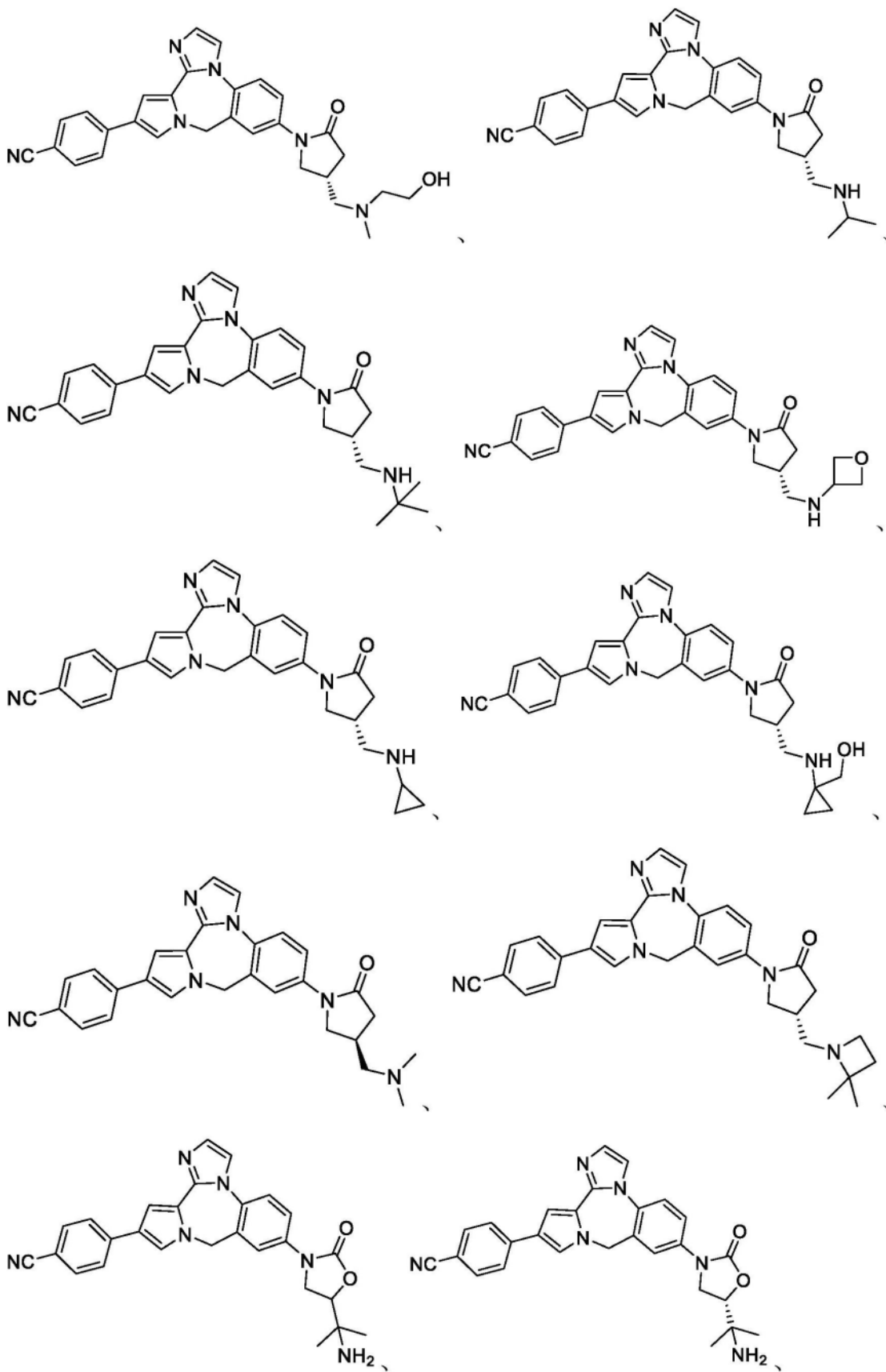
123. 根据权利要求121或122所述的化合物,其中 R^{55} 是H或环烷基。

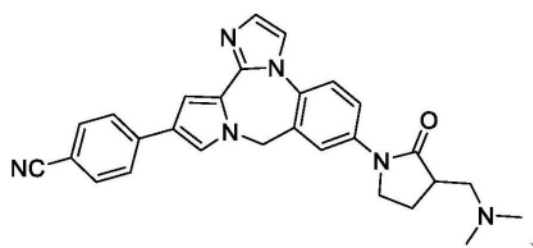
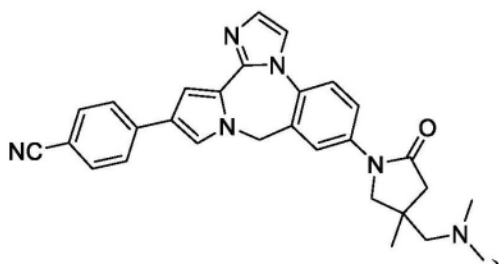
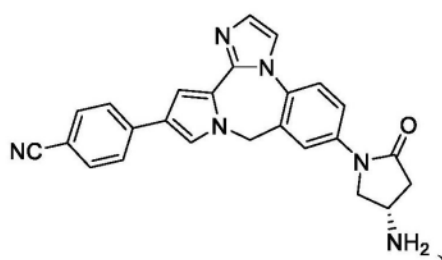
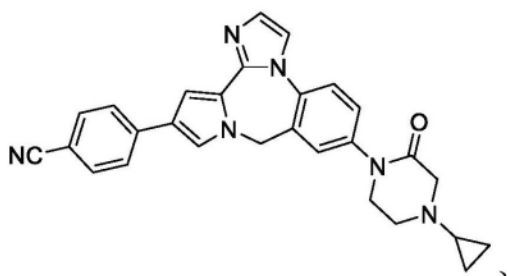
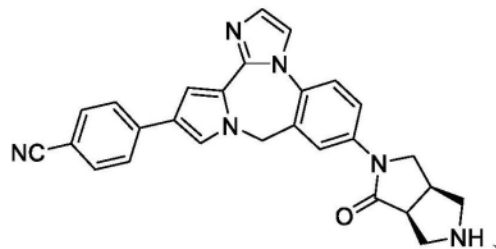
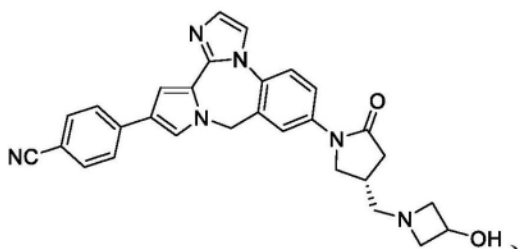
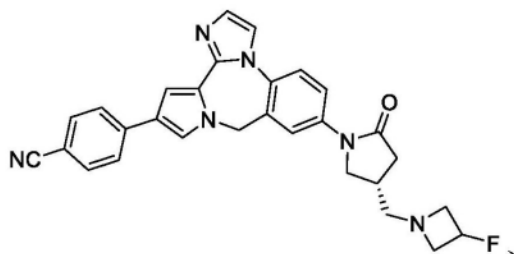
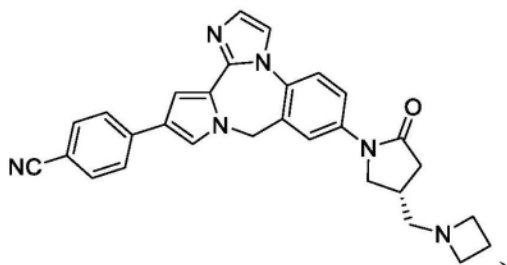
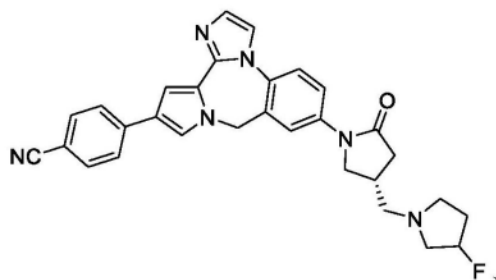
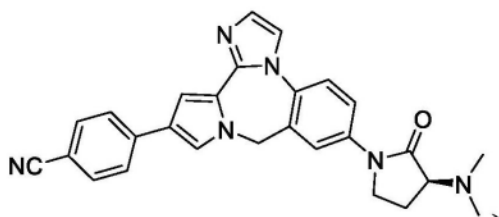
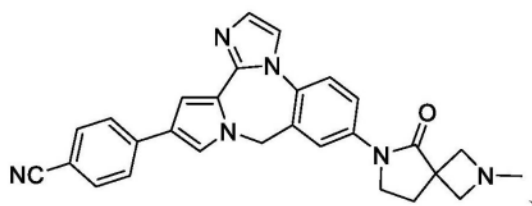
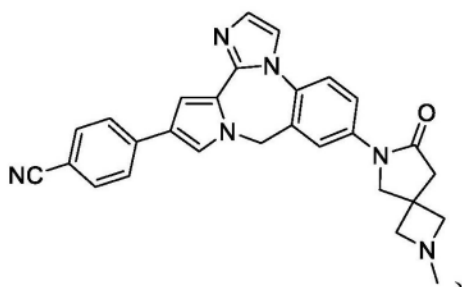
124. 根据权利要求121中任一权利要求所述的化合物,其中Z是

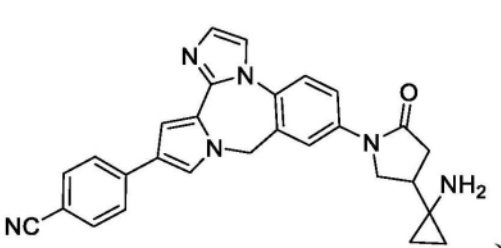
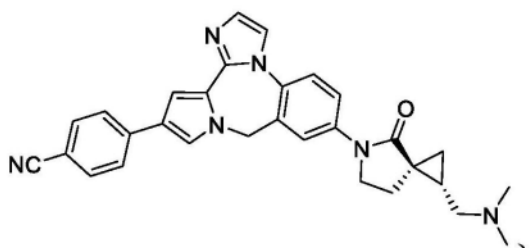
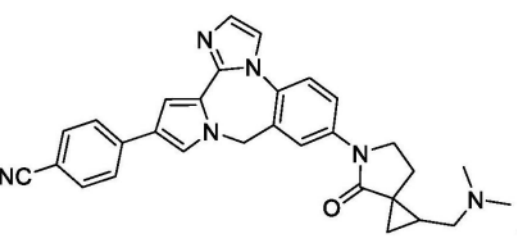
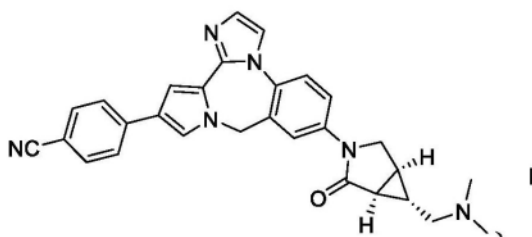
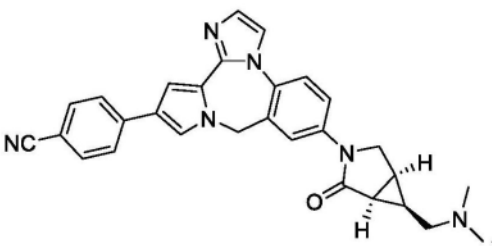
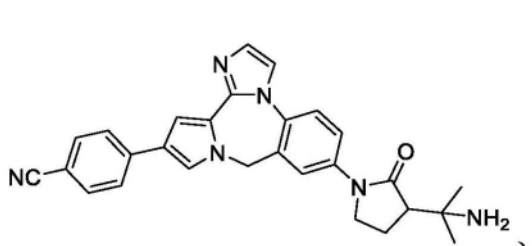
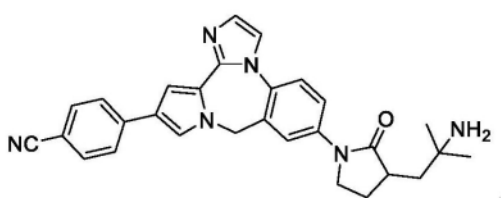
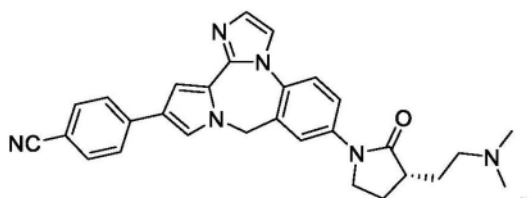
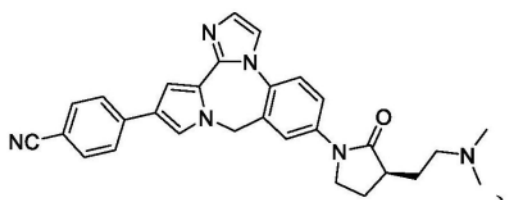
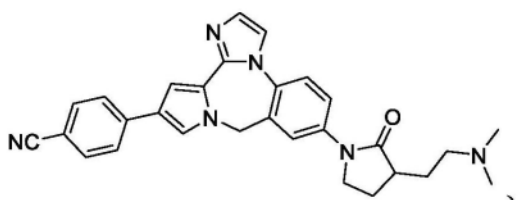
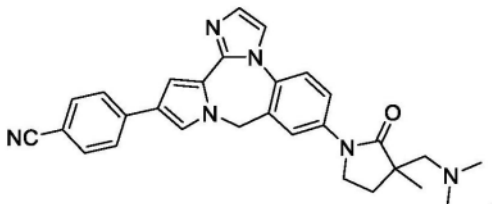
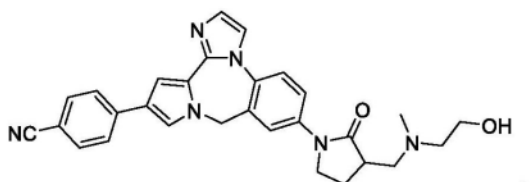
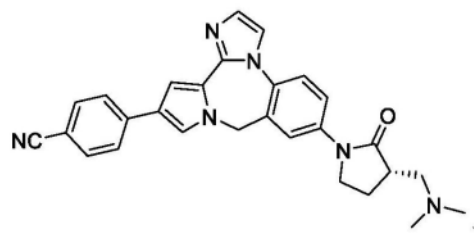
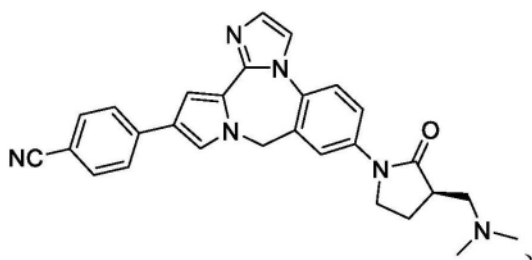


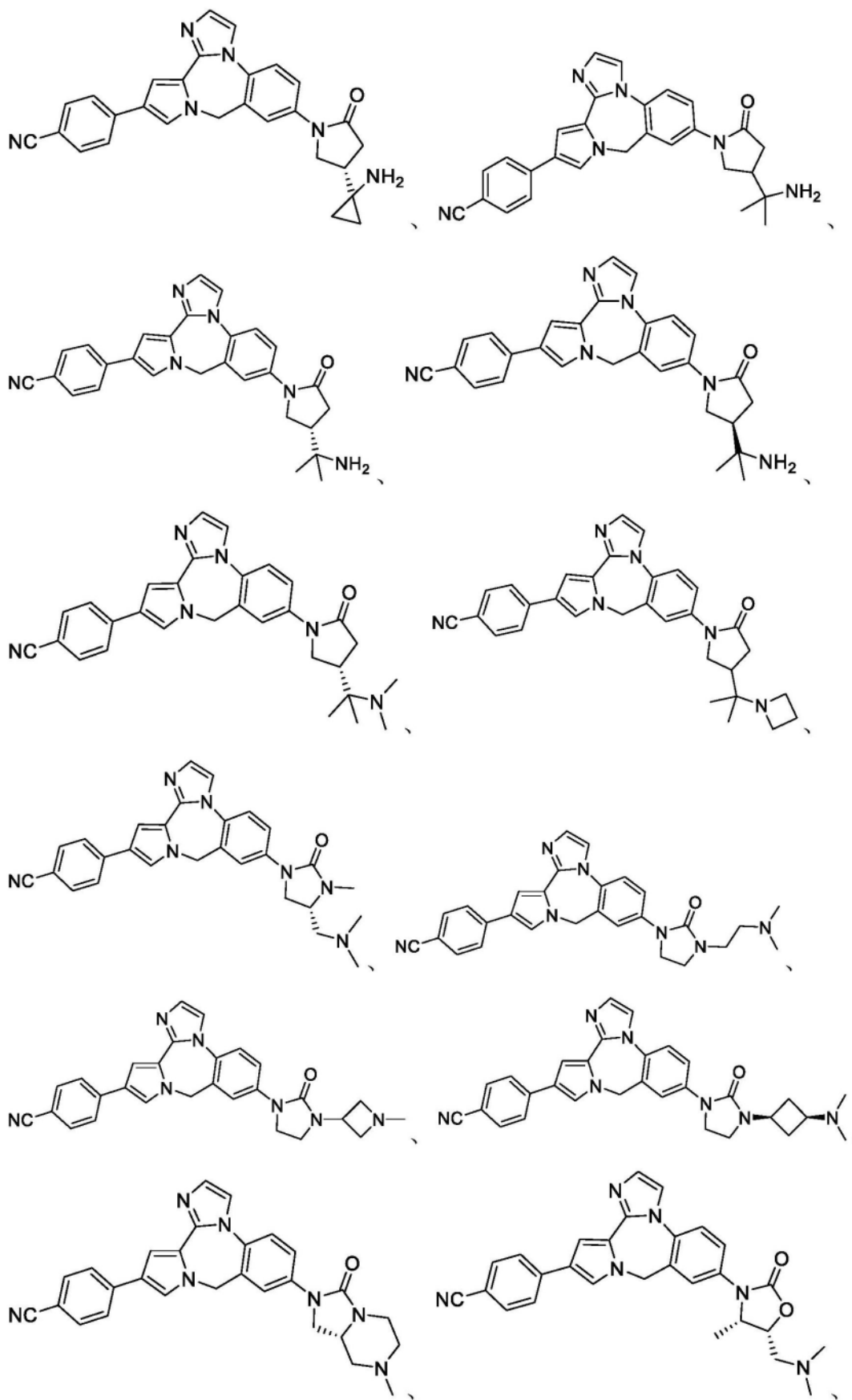
125. 根据权利要求1或2所述的化合物,其具有结构:

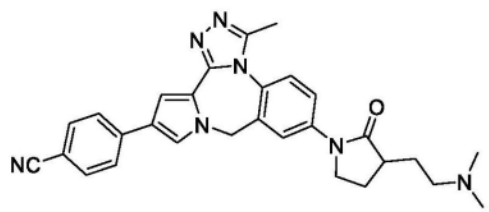
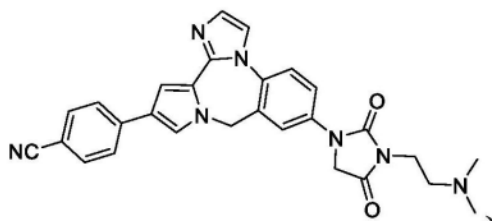
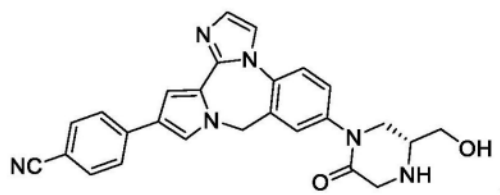
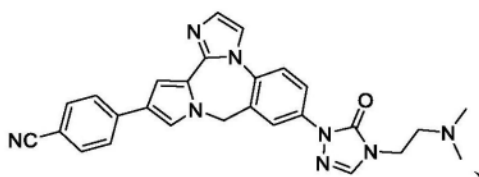
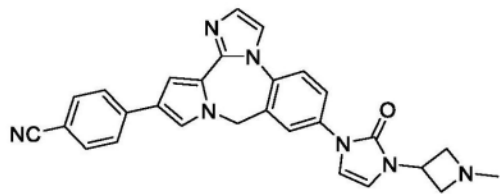
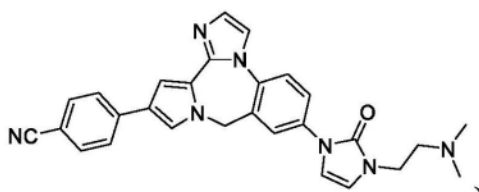
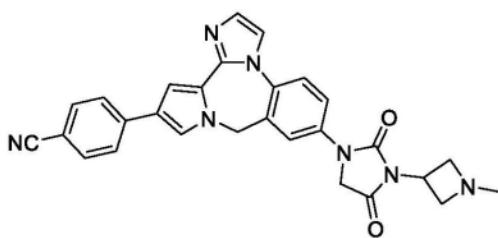
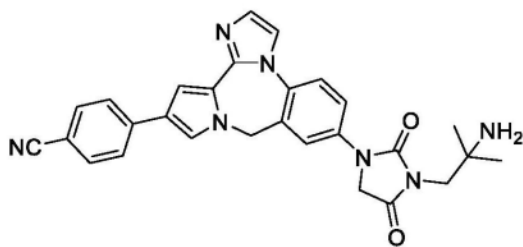
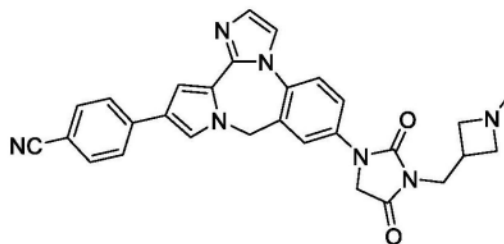
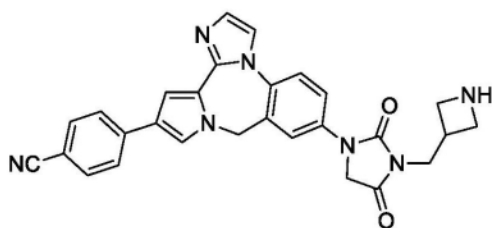
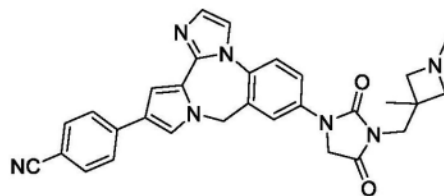
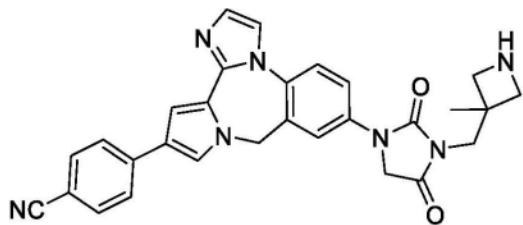
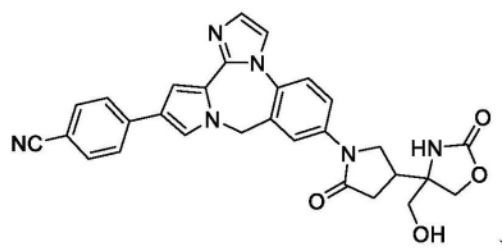
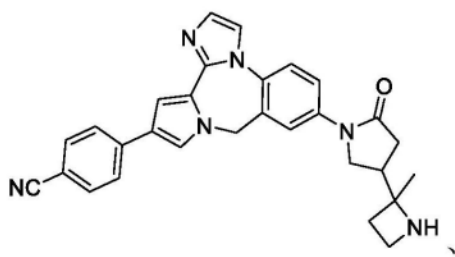


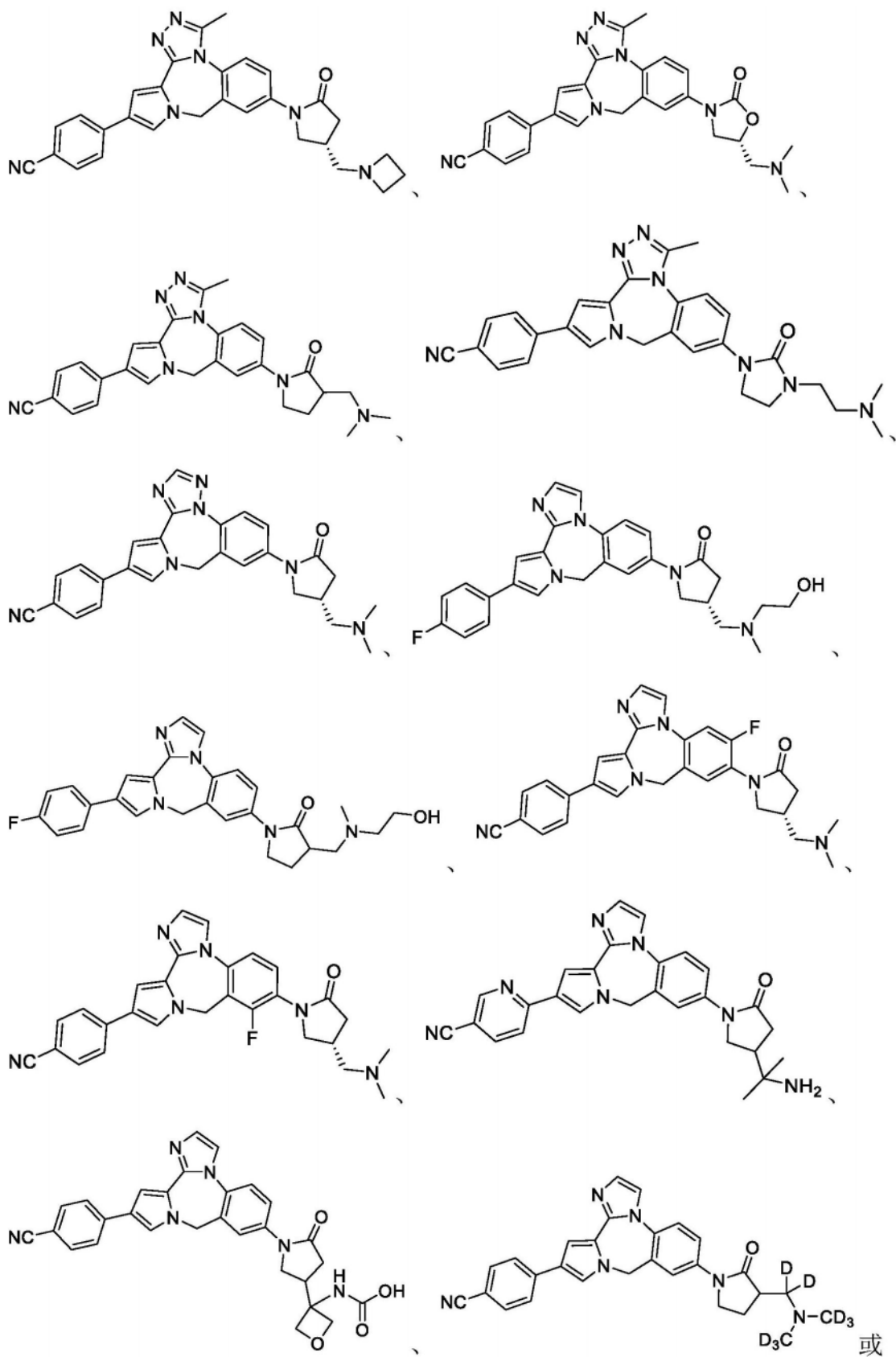


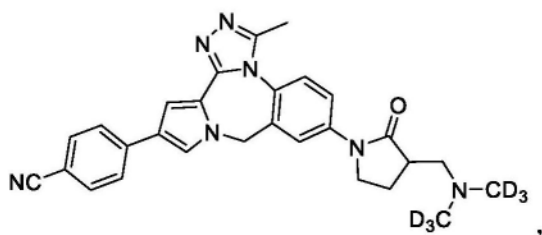












或所述化合物的药学上可接受的盐。

126. 一种医药组合物,其包含根据权利要求1至125中任一权利要求所述的化合物和药学上可接受的载剂。

127. 一种治疗或预防有丝分裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶-2 (MK2) 相关病症的方法,其包括将根据权利要求1至125中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求126所述的医药组合物施予个体,以便借此治疗或预防所述个体的所述MK2相关病症。

128. 根据权利要求127所述的方法,其中所述MK2相关病症是发炎病症。

129. 根据权利要求127所述的方法,其中所述MK2相关病症是癌症。

130. 根据权利要求129所述的方法,其中所述癌症是KRAS或BRAF依赖性癌症。

131. 根据权利要求129或130所述的方法,其进一步包括联合施予一或多种额外化学治疗剂或组合法。

132. 根据权利要求131所述的方法,其中所述额外化学治疗剂是CHK1抑制剂或烷基化剂。

133. 根据权利要求132所述的方法,其中所述CHK1抑制剂是PF477736或LY2603618。

134. 根据权利要求132所述的方法,其中所述烷基化剂是顺铂。

135. 一种抑制癌细胞增殖的方法,其包括使癌细胞与根据权利要求1至125中任一权利要求所述的化合物接触。

136. 一种抑制细胞中的MK2活性的方法,其包括使细胞与根据权利要求125中任一权利要求所述的化合物接触。

137. 一种治疗或预防代谢病症的方法,其包括将根据权利要求1至125中任一权利要求所述的化合物或根据权利要求126所述的医药组合物施予个体,以便借此治疗或预防所述个体的所述代谢病症。

138. 根据权利要求137所述的方法,其中所述代谢病症是糖尿病、抗胰岛素症、肥胖症或代谢综合征。

139. 根据权利要求138所述的方法,其中所述糖尿病是I型、II型或妊娠期糖尿病。

140. 根据权利要求137至139中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗或预防影响所述个体的糖原分解或糖原异生。

141. 根据权利要求137至140中任一权利要求所述的方法,其中所述治疗或预防减轻所述个体的肝葡萄糖产生、高血糖症、脂肪肝、抗胰岛素症、抗胰岛素症相关炎症、抗胰岛素症相关血脂异常或其任何组合。

142. 根据权利要求137至141中任一权利要求所述的方法,其进一步包括施予一或多种额外抗糖尿病药剂。

143. 根据权利要求142所述的方法,其中所述一或多种额外抗糖尿病药剂包含二甲双胍。

耦合的四环化合物、其组合物和用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2021年1月11日提交的PCT国际申请第PCT/CN21/71062号的优先权,所述PCT国际申请以全文引用的方式并入本文中。

背景技术

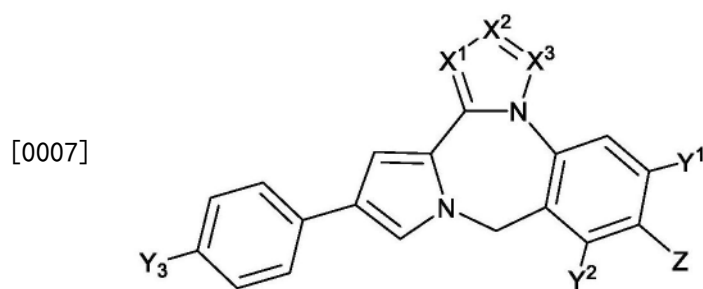
[0003] p38有丝分裂原活化的蛋白激酶(p38 MAPK)转导一系列胞外信号,引起发炎应答、细胞分裂和分化、细胞凋亡以及细胞迁移。最初相信p38 MAPK是消炎治疗剂的理想目标。然而,超过十几种化学不同化合物在临床阶段的失败表明p38 MAPK可能是不良的治疗目标。发现这些化合物中多种具有不同程度的肝毒性并且对数周内产生的消炎作用具有耐受性。事后明白,由于不必要的副作用所致的临床试验失败可能并不出人意料,因为p38 MAPK调节超过60种底物的活性。

[0004] p38 MAPK下游底物之一是有丝分裂原活化的蛋白激酶活化的蛋白激酶-2(MAPKAPK或MK2)。在其它作用中,MK2调节肿瘤坏死因子 α 和其它细胞因子的生物合成。另外,MK2是在DNA损伤、引起细胞周期停滞之后活化,使得细胞具有修复其DNA且继续增殖的能力。MK2也使热休克27(Hsp27)(癌症恶化的一种显著生物标记物)磷酸化。因此,MK2可充当潜在的消炎目标和抗癌目标,以便改善化学疗法的功效而无影响上游其它目标(即,p38 MAPK)的不必要的副作用。

[0005] 因此,不断地需要发现和研发抑制MK2且可作为适用治疗剂的新颖化合物。

发明内容

[0006] 在某些实施例中,本发明涉及具有式(I)结构的化合物:



[0008]

(I)

[0009] 和其药学上可接受的盐,其中X¹-X³、Y¹-Y³和Z如说明书中所定义。

[0010] 在一些实施例中,本发明涉及医药组合物,其包含式(I)化合物和药学上可接受的载剂。

[0011] 本发明还涉及治疗MK2相关病症的方法,包括向个体施予本发明的化合物。

[0012] 本发明进一步涉及抑制癌细胞增殖的方法,包括使癌细胞与本发明的化合物接触。

[0013] 本发明还提供抑制细胞中的MK2活性的方法,包括使细胞与本发明的化合物接触。

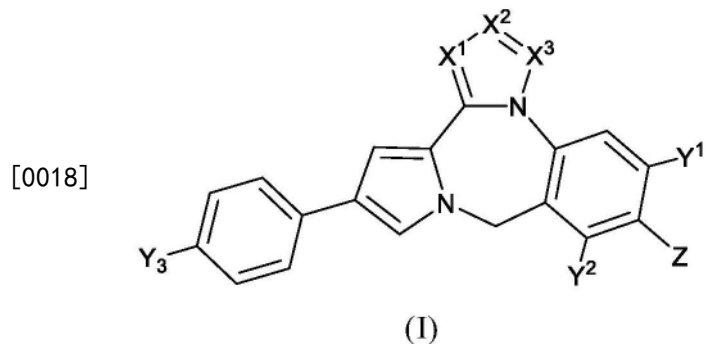
[0014] 本发明还提供治疗或预防代谢病症的方法,包括向个体施予本发明的化合物。

具体实施方式

[0015] 在某些方面中,本发明提供被取代的稠合四环化合物和其医药组合物。具体地说,此类被取代的稠合四环化合物适用作MK2抑制剂,并且因此可用作抗癌剂、消炎剂或抗糖尿病药剂。

[0016] I. 化合物

[0017] 在某些实施例中,本发明涉及具有式(I)结构的化合物:



[0019] 其中

[0020] X^1 、 X^2 和 X^3 各自独立地是CH、C-(烷基),或N;

[0021] Y^1 和 Y^2 各自独立地是H或卤素;

[0022] Y^3 是CN或卤素;

[0023] Z是-C(O)N Z^1 Z Z^2 、-NHC(O)N Z^3 Z Z^4 、-NHC(O)C(H Z^5 Z Z^6)或-N Z^7 Z Z^8 ;

[0024] Z^1 是H或烷基;

[0025] Z^2 是任选地被取代的烷基、氨基烷基、环烷基、杂环基或杂环烷基;或

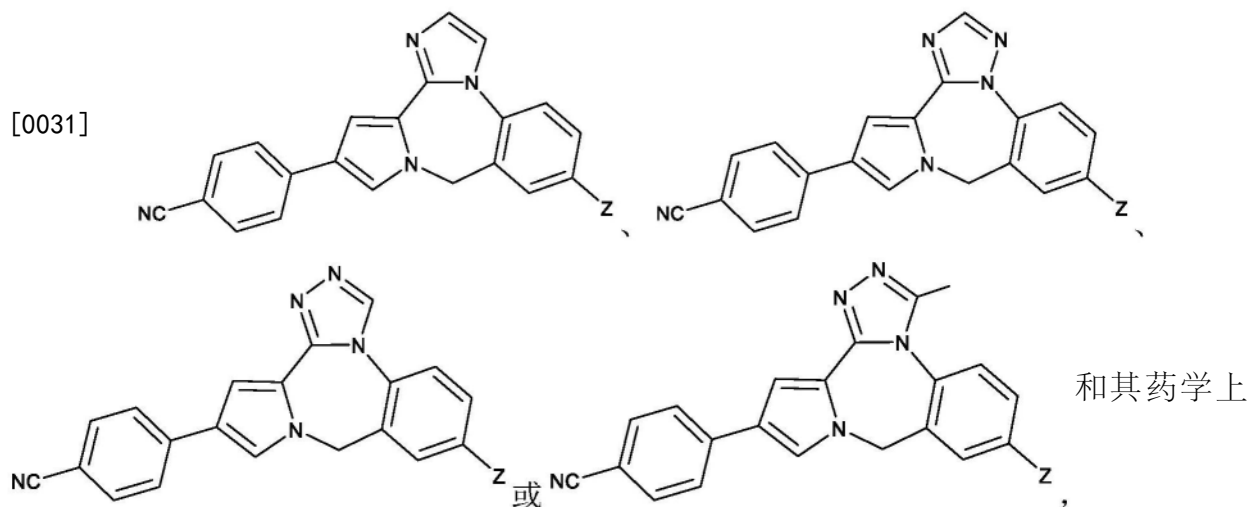
[0026] Z^1 和 Z^2 与其所结合的N组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元杂环或任选地被取代的杂二环;

[0027] Z^3 和 Z^4 与其所结合的N组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元杂环;

[0028] Z^5 和 Z^6 与其所结合的C组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元杂环;并且

[0029] Z^7 和 Z^8 与其所结合的N组合以形成任选地被取代的5元或6元环酰胺、环脲或环氨基甲酸酯。

[0030] 在某些实施例中,本发明涉及具有以下结构的化合物:



可接受的盐,其中Z如说明书中所定义。

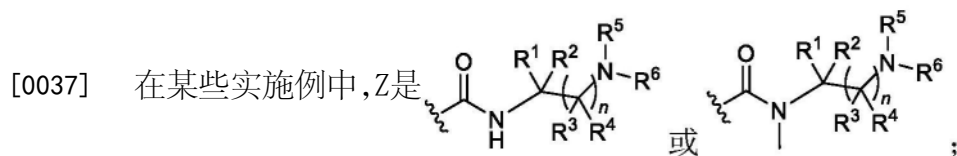
[0032] 在某些实施例中, X^1 、 X^2 和 X^3 之一是N,例如 X^1 是N,且 X^2 和 X^3 各自是CH。在其他实施例中, X^1 、 X^2 和 X^3 中的两个是N,例如 X^1 和 X^3 各自是N,且 X^2 是CH,或 X^1 和 X^2 各自是N,且 X^3 是CH,或 X^1 和 X^2 各自是N,且 X^3 是 CCH_3 。在其他实施例中, X^1 、 X^2 和 X^3 中的每一个是N。

[0033] 在某些实施例中,Z是 $-C(O)NZ^1Z^2$ 。

[0034] 在某些实施例中, Z^1 是H或 CH_3 。

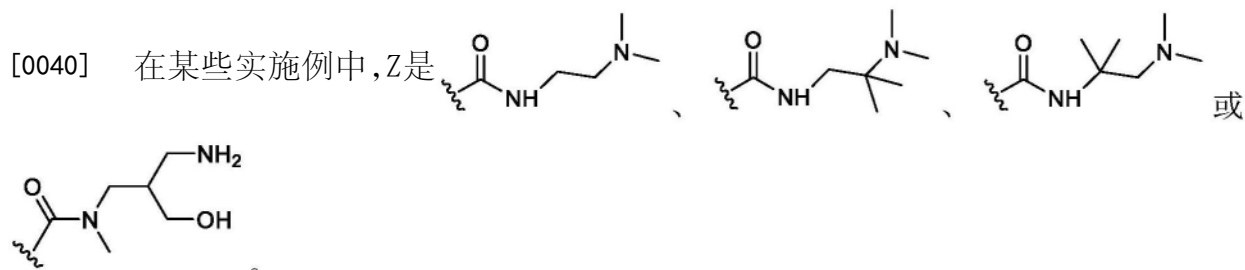
[0035] 在某些实施例中, Z^2 是被取代的烷基或被取代的氨基烷基。在其它实施例中, Z^2 是被取代的直链 C_1 - C_6 烷基。在其它实施例中, Z^2 是被取代的分支链 C_2 - C_6 烷基。

[0036] 在某些实施例中, Z^2 被烷基氨基(例如甲基氨基或二甲基氨基)取代。在其它实施例中, Z^2 被羟基烷基取代。



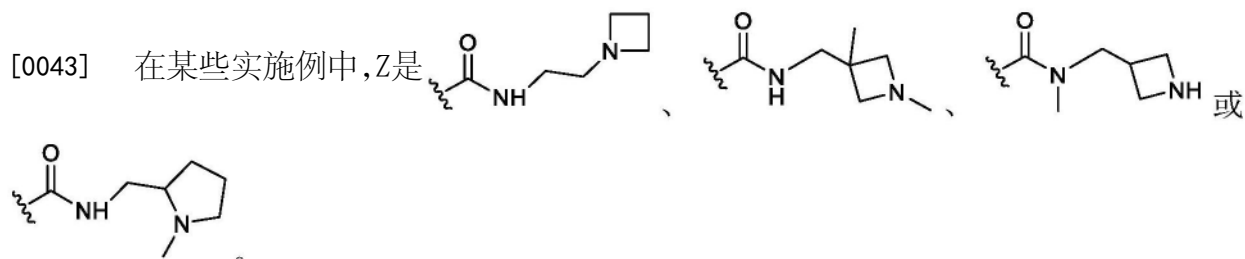
[0038] n 是0、1或2; R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地是H、烷基或羟基烷基;并且 R^5 和 R^6 在每次出现时独立地是H或烷基。

[0039] 在某些实施例中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时独立地是H或 CH_3 ;并且 R^5 和 R^6 在每次出现时是 CH_3 。在其它实施例中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在每次出现时是H;并且 R^5 和 R^6 在每次出现时是 CH_3 。



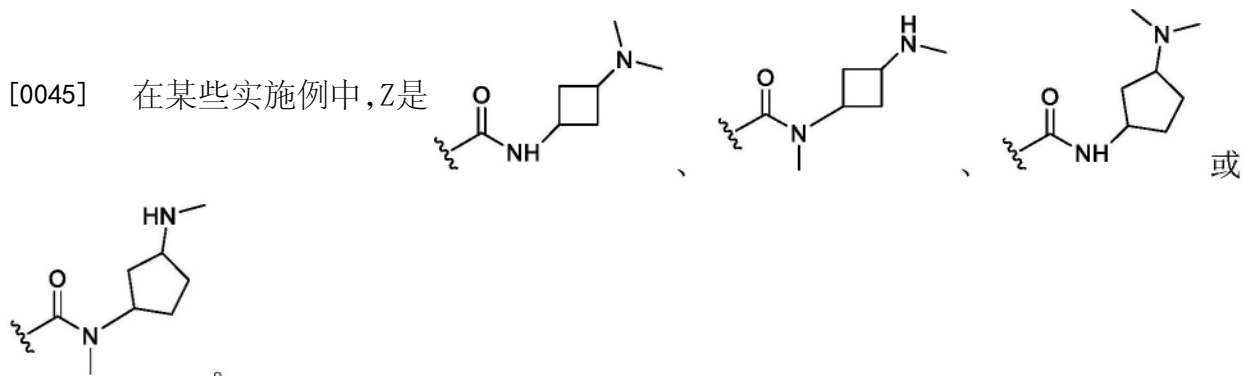
[0041] 在某些实施例中, Z^2 是任选地被取代的杂环烷基。

[0042] 在某些实施例中,杂环烷基包含氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。在其它实施例中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基取代。



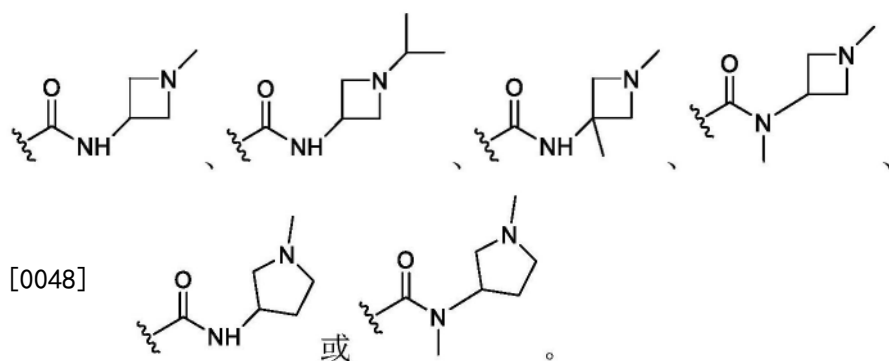
[0044] 在某些实施例中, Z_2 是任选地被取代的环烷基,例如任选地被取代的环丁基、环戊基或环己基。在其它实施例中,环丁基、环戊基或环己基当被取代时被烷基氨基(例如甲基氨基或二甲基氨基)取代。

[0045] 在某些实施例中,Z是

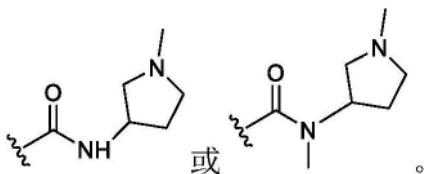


[0046] 在某些实施例中, Z^2 是任选地被取代的杂环基,例如任选地被取代的氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。在其它实施例中,氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基(例如甲基或异丙基)取代。

[0047] 在某些实施例中,Z是

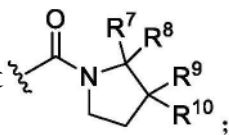


[0048] 在某些实施例中,Z是



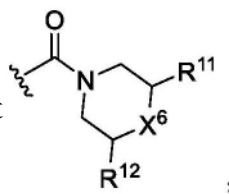
[0049] 在某些实施例中,Z是 $-C(=O)NZ^1Z^2$;并且 Z^1 和 Z^2 与其所结合的N组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元杂环。

[0050] 在某些实施例中,Z是



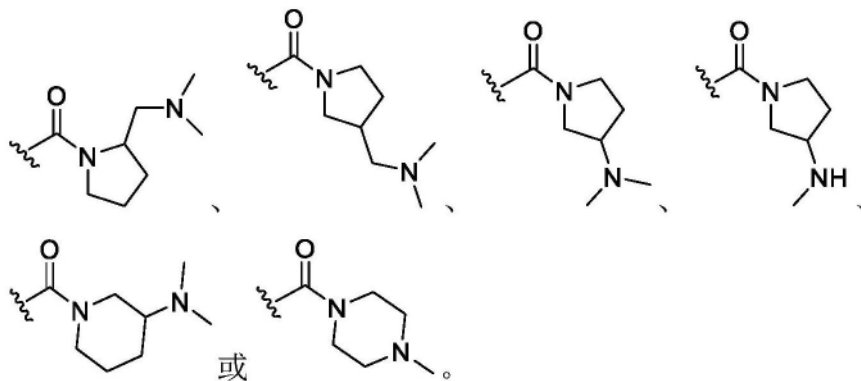
烷基或烷基氨基烷基;并且 R^9 和 R^{10} 各自独立地是H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。在其它实施例中, R^7 和 R^8 各自独立地是H、烷基或烷基氨基烷基;并且 R^9 和 R^{10} 各自独立地是H、烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基,例如甲基氨基、二甲基氨基、甲基氨基烷基或二甲基氨基烷基。

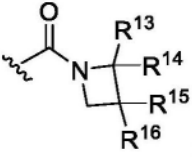
[0051] 在某些实施例中,Z是



X^6 是 CH_2 、NH或N(烷基); R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基;并且当 X^6 是NH或N(烷基)时,则 R^{11} 和 R^{12} 不是羟基、氨基或烷基氨基。在其它实施例中, R^{11} 和 R^{12} 各自独立地是H、CN、烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基,例如甲基氨基、二甲基氨基、甲基氨基烷基或二甲基氨基烷基。

[0053] 在某些实施例中,Z是



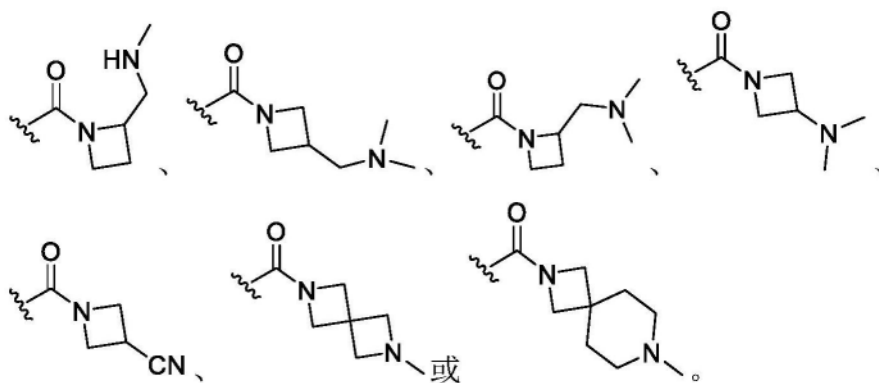
[0054] 在某些实施例中,Z是  R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是H、CN、卤基、烷基、氨基

烷基或烷基氨基烷基; R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基,或 R^{15} 与 R^{16} 组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元含氮杂环。

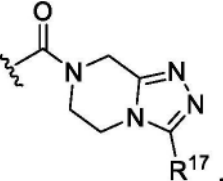
[0055] 在其它实施例中, R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是H、CN、烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基。在其它实施例中, R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是H、CN、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基,例如甲基氨基、二甲基氨基、甲基氨基烷基或二甲基氨基烷基。在其它实施例中, R^{13} 和 R^{14} 各自是H;并且 R^{15} 与 R^{16} 组合以形成任选地被取代的4元、5元或6元含氮杂环。

[0056] 在某些实施例中,任选地被取代的4元、5元或6元含氮杂环是氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶。在其它实施例中,氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶当被取代时被烷基(例如甲基)取代。

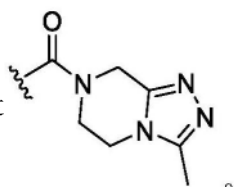
[0057] 在某些实施例中,Z是



[0058] 在某些实施例中,Z是 $-C(O)NZ^1Z^2$;并且 Z^1 和 Z^2 与其所结合的N组合以形成任选地被取代的杂二环。

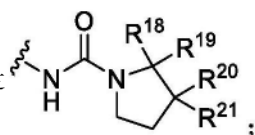
[0059] 在某些实施例中,Z是  其中 R^{17} 是H、-CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。

[0060] 在某些实施例中,Z是



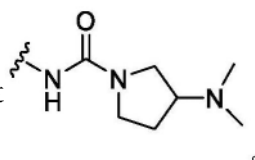
[0061] 在某些实施例中,Z是 $-\text{NHC}(O)\text{NZ}^3\text{Z}^4$;并且 Z^3 和 Z^4 与其所结合的N组合以形成任选地被取代的5元杂环。

[0062] 在某些实施例中,Z是



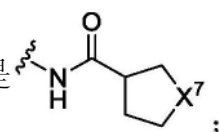
基烷基或烷基氨基烷基;并且 R^{20} 和 R^{21} 各自独立地是H、CN、卤基、羟基、氨基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。在其它实施例中, R^{20} 和 R^{21} 各自独立地是H或烷基氨基。在其它实施例中,烷基氨基是甲基氨基或二甲基氨基。

[0063] 在某些实施例中,Z是



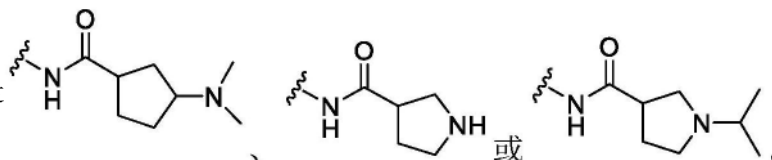
[0064] 在某些实施例中,Z是 $-\text{NHC}(O)\text{C}(\text{HZ}^5\text{Z}^6)$;并且 Z^5 和 Z^6 与其所结合的C组合以形成任选地被取代的5元杂环。

[0065] 在某些实施例中,Z是



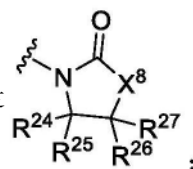
基、烷基、氨基烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基;并且 R^{23} 是H、烷基、烷基氨基或烷基氨基烷基。在其它实施例中,Z是 X^7 是 CHR^{22} ;并且 R^{22} 是烷基氨基,例如甲基氨基或二甲基氨基。在其它实施例中, X^7 是 NR^{23} ;并且 R^{23} 是H或烷基,例如甲基或异丙基。

[0066] 在某些实施例中,Z是



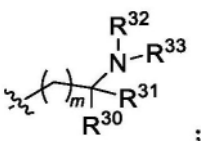
[0067] 在某些实施例中,Z是 $-\text{NZ}^7\text{Z}^8$;并且 Z^7 和 Z^8 与其所结合的N组合以形成任选地被取代的5元或6元环酰胺、环脲或环氨基甲酸酯。

[0068] 在某些实施例中,Z是



烷基; R^{25} 是H或任选地被取代的烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环烷基或杂环基; R^{27} 是H或任选地被取代的烷基、氨基、烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、杂环烷基或杂环基; R^{28} 和 R^{29} 各自独立地H、烷基、烷基氨基、氨基烷基或任选地被取代的烷基氨基烷基; R^{30} 是H、烷基、烷基氨基烷基或任选地被取代的环烷基或杂环基;并且当 X^8 是 NR^{30} 或O时,则 R^{30} 不是氨基或烷基氨基。

[0069] 在某些实施例中, X^8 是 NH 或 N-CH₃。在其它实施例中, X^8 是 CH₂。在其它实施例中, X^8 是 O。

[0070] 在某些实施例中, R^{25} 和 R^{27} 是 H 且 R^{25} 和 R^{27} 中的另一个是  m 是 0、1 或 2;

R^{30} 和 R^{31} 各自独立地是 H 或烷基, 或 R^{30} 和 R^{31} 与其所结合的 C 一起形成碳环; 并且 R^{32} 和 R^{33} 各自独立地是 H、烷基、羟基烷基、任选地被取代的环烷基或任选地被取代的杂环基, 或与其所结合的 N 一起形成任选地被取代的杂环。

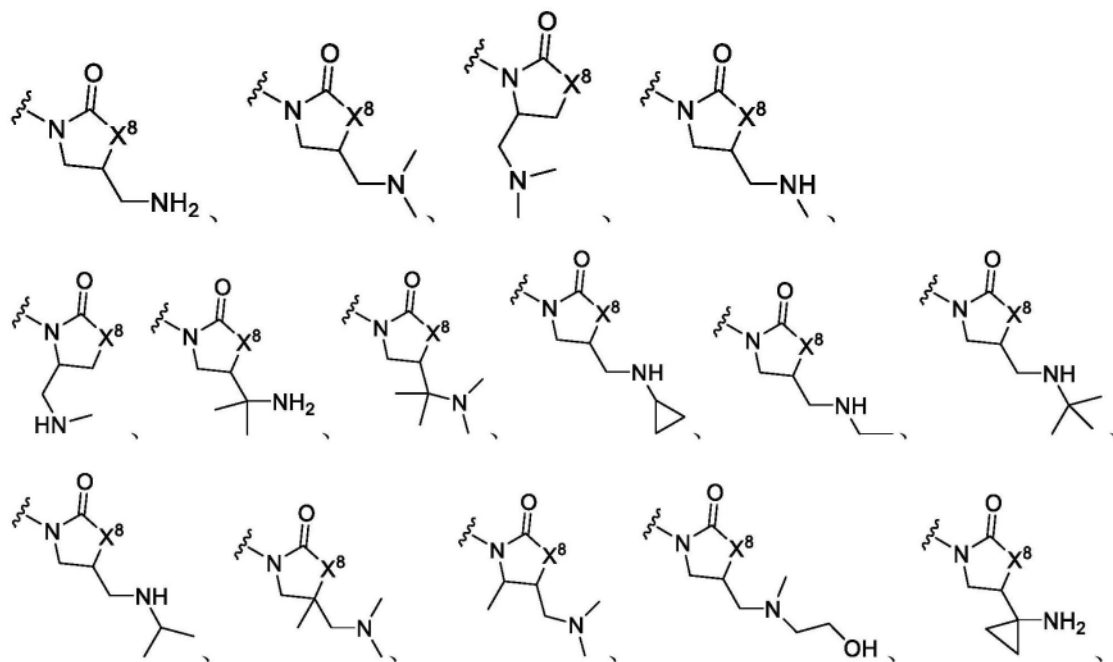
[0071] 在某些实施例中, R^{30} 和 R^{31} 各自是 H。在其它实施例中, R^{30} 和 R^{31} 各自是烷基, 例如甲基。

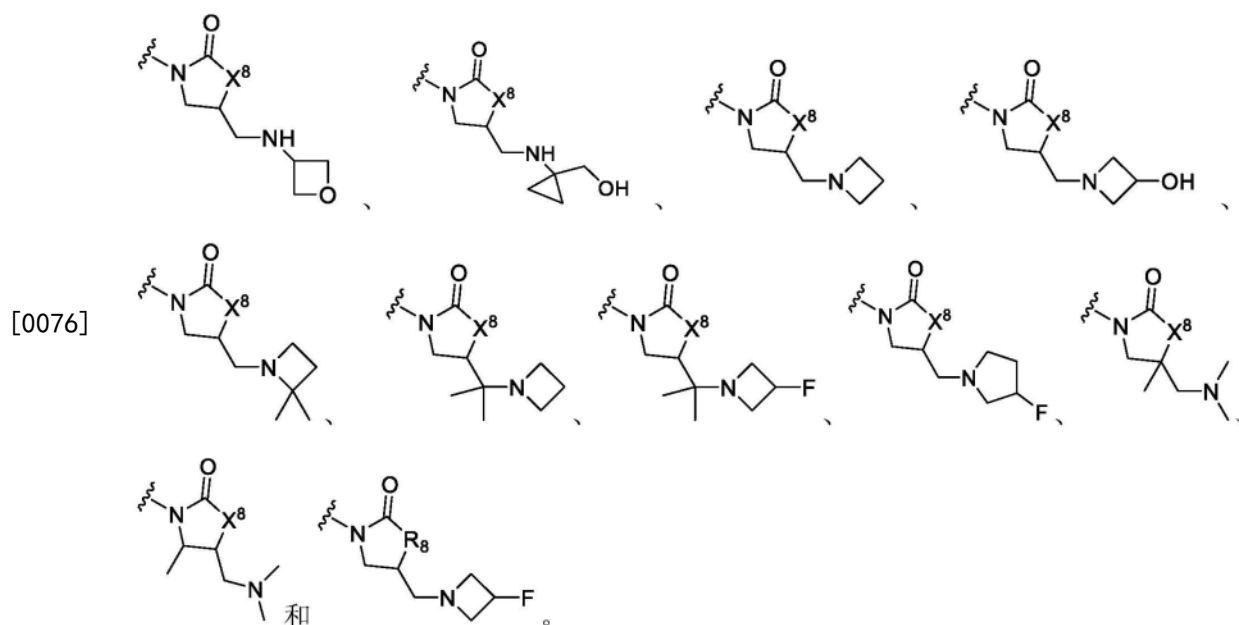
[0072] 在某些实施例中, R^{32} 和 R^{33} 各自是 H。在其它实施例中, R^{32} 和 R^{33} 各自是烷基, 例如甲基。

[0073] 在某些实施例中, R^{32} 是 H 或 CH₃; 并且 R^{33} 是烷基、羟基烷基、任选地被取代的环烷基或任选地被取代的杂环基, 例如环丙基、环丁基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。在其它实施例中, 环烷基或杂环基当被取代时被卤基、烷基、羟基、羟基烷基或氨基甲酸酯取代。

[0074] 在某些实施例中, R^{32} 与 R^{33} 组合以形成任选地被取代的氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶。在其它实施例中, 氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被卤基、烷基或羟基取代。

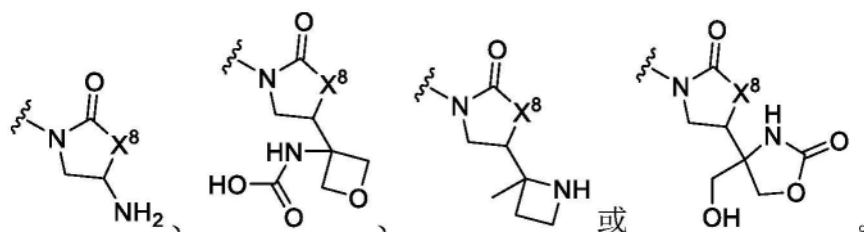
[0075] 在某些实施例中, Z 是



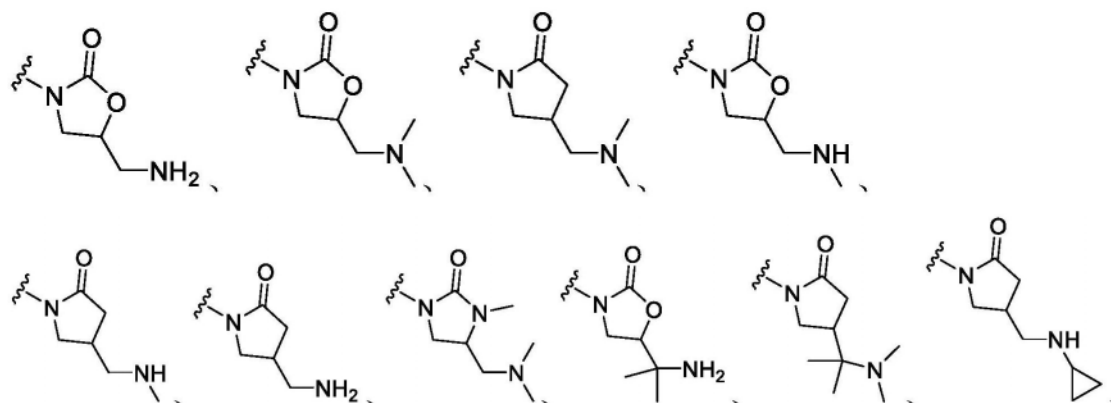


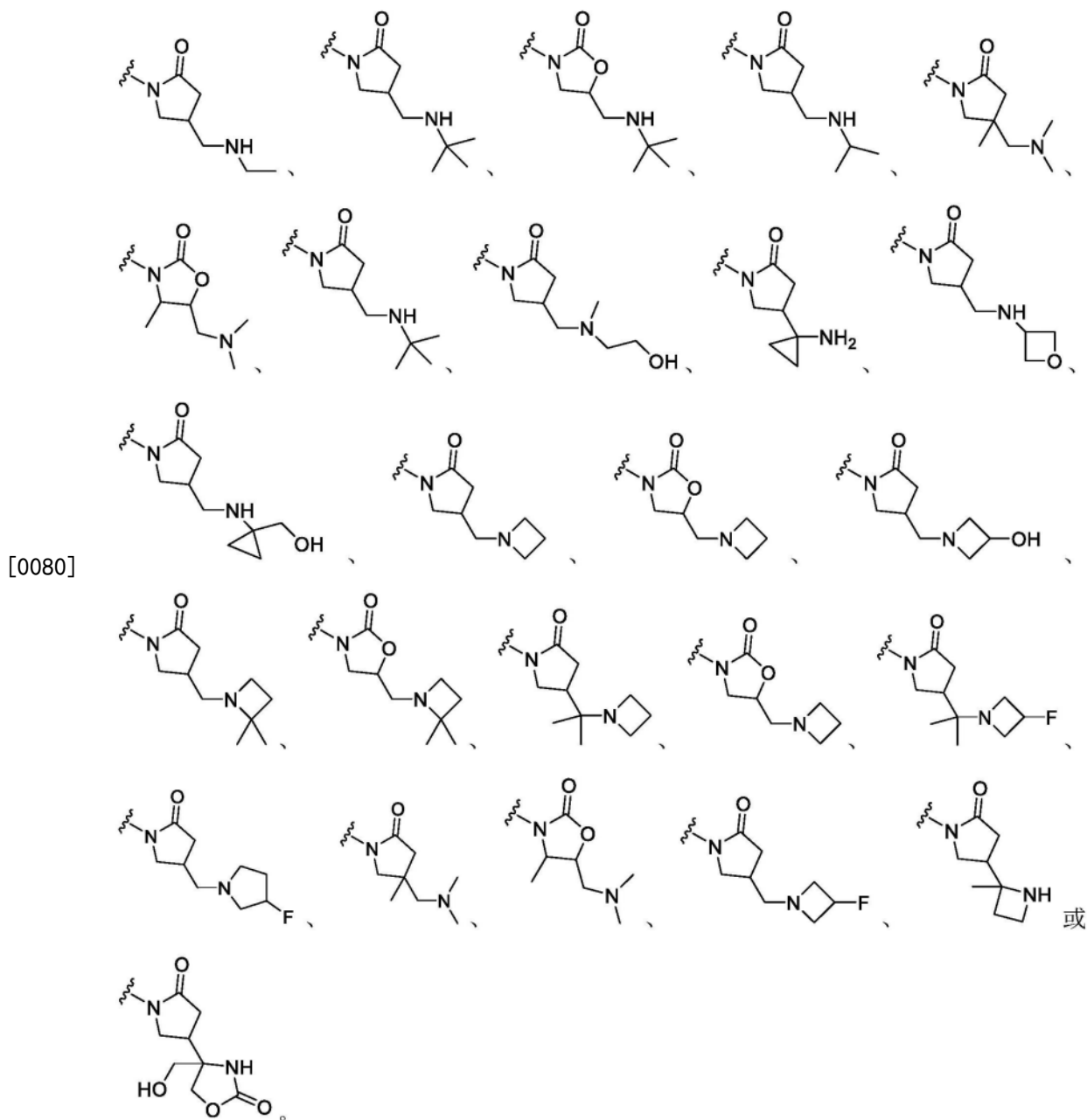
[0077] 在某些实施例中, R^{25} 是H; 并且 R^{27} 是氨基或任选地被取代的杂环基。在其它实施例中, 任选地被取代的杂环基是任选地被取代的氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷酮基。在其它实施例中, 氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或噁唑烷酮基当被取代时被烷基、羟基烷基或氨基甲酸酯取代。

[0078] 在某些实施例中, Z是



[0079] 在某些实施例中, Z是



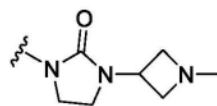
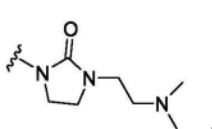
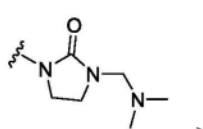
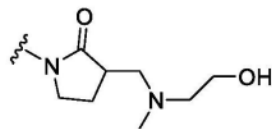
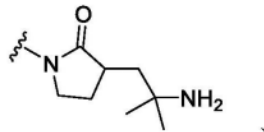
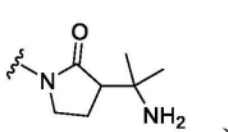
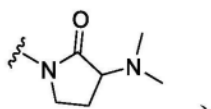
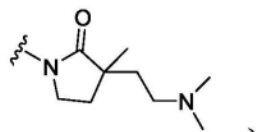
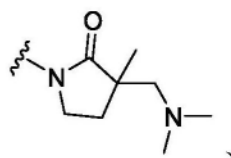
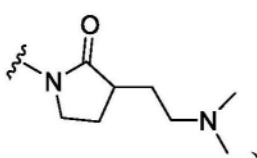
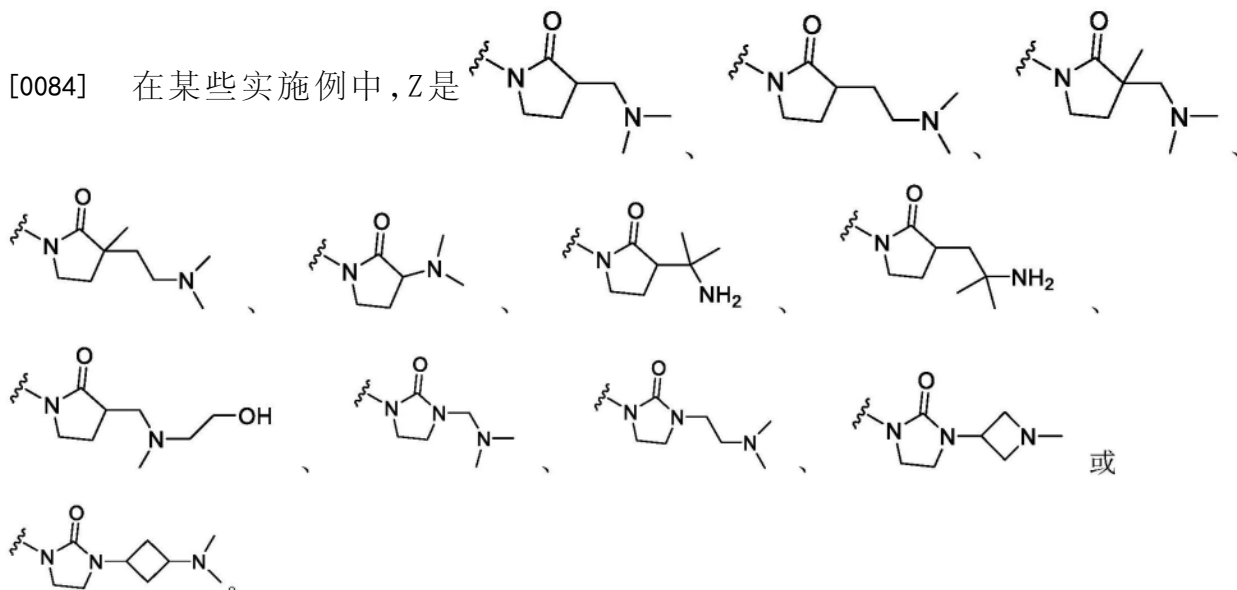


[0081] 在某些实施例中, X^8 是 $CR^{28}R^{29}$; 并且 R^{28} 和 R^{29} 各自独立地是 H、烷基、烷基氨基、氨基烷基或任选地被取代的烷基氨基烷基; 并且 R^{30} 是烷基、烷基氨基烷基, 或任选地被取代的环烷基或杂环基。在其它实施例中, R^{28} 和 R^{29} 之一是 H 或 CH_3 并且 R^{28} 和 R^{29} 中的另一个是烷基氨基、氨基烷基, 或任选地被取代的烷基氨基烷基。在其它实施例中, 烷基氨基烷基当被取代时被羟基取代。

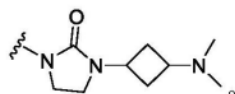
[0082] 在某些实施例中, R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 和 R^{27} 各自是 H。

[0083] 在某些实施例中, X^8 是 NR^{30} ; 并且 R^{30} 是烷基氨基烷基, 或任选地被取代的环烷基或杂环基, 例如任选地被取代的环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。在其它实施例中, 环丙基或环丁基当被取代时被烷基氨基 (例如甲基氨基或二甲基氨基) 取代。在其它实施例中, 氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基 (例如甲基) 取代。

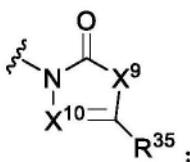
[0084] 在某些实施例中, Z是



或



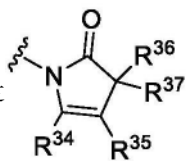
[0085] 在某些实施例中,Z是



X^9 是 $CR^{36}R^{37}$ 或 NR^{38} ; X^{10} 是 N 或 CR^{34} ; R^{34} 和 R^{35} 各自

独立地是H或任选地被取代的烷基;R³⁶和R³⁷各自独立地是H、烷基、烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基,或任选地被取代的杂环基;并且R³⁸是烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基。

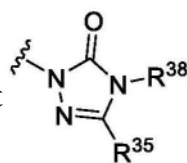
[0086] 在其它实施例中,Z是



在其它实施例中, R^{36} 和 R^{37} 之一是H或烷基并且

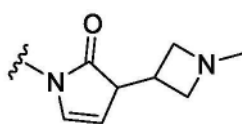
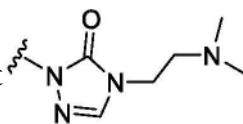
R³⁶和R³⁷中的另一个是烷基氨基烷基或任选地被取代的杂环基。在其它实施例中,任选地被取代的杂环基是氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。在其它实施例中,氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基当被取代时被烷基取代。

[0087] 在其它实施例中,Z是

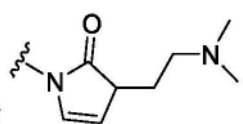


在其它实施例中,R³⁸是烷基氨基烷基。

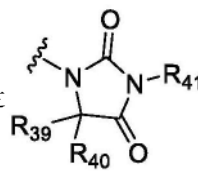
[0088] 在某些实施例中,Z是



或



[0089] 在某些实施例中,Z是

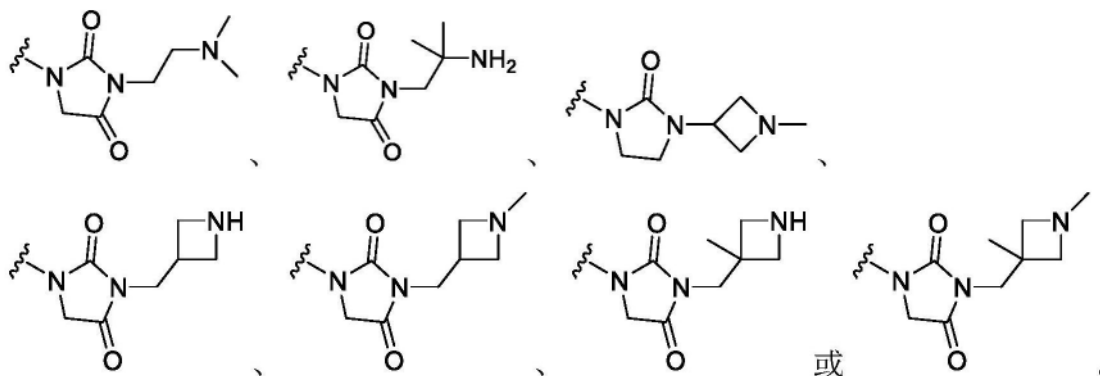


¹ R³⁹和R⁴⁰各自独立地是H或任选地被取代的烷

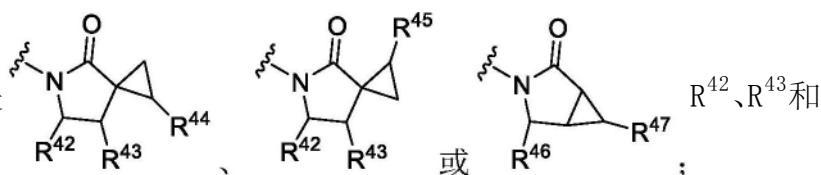
基;并且R⁴¹是氨基烷基、烷基氨基烷基,或任选地被取代的杂环基或杂环烷基。在其它实施例中,R⁴¹是氨基烷基或烷基氨基烷基。在其它实施例中,R⁴¹是任选地被取代的杂环基或杂

环烷基。在其它实施例中,被杂环基或杂环烷基取代的烷基当被取代时被烷基(例如甲基)取代。

[0090] 在某些实施例中,Z是

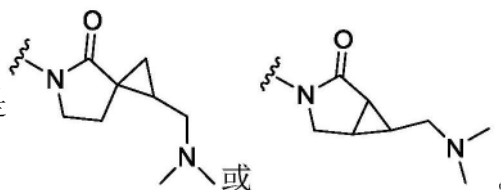


[0091] 在某些实施例中,Z是

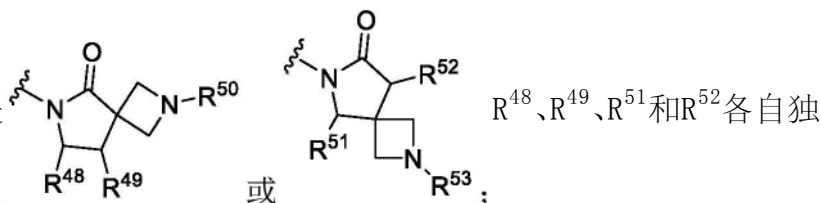


R^{46} 各自独立地是H或任选地被取代的烷基;并且 R^{44} 、 R^{45} 和 R^{47} 各自独立地是H、烷基氨基、氨基烷基或烷基氨基烷基。在其它实施例中, R^{42} 、 R^{43} 和 R^{46} 各自是H。在其它实施例中, R^{44} 、 R^{45} 和 R^{47} 各自是烷基氨基烷基。

[0092] 在某些实施例中,Z是

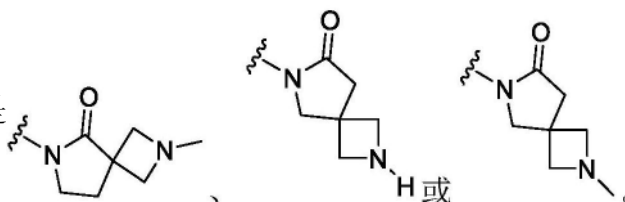


[0093] 在某些实施例中,Z是

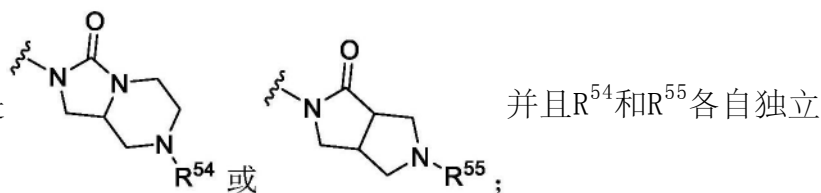


立地是H或任选地被取代的烷基;并且 R^{50} 和 R^{53} 各自独立地是H、烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基。在其它实施例中, R^{48} 、 R^{49} 、 R^{51} 和 R^{52} 各自是H。在其它实施例中, R^{50} 和 R^{53} 各自是烷基。

[0094] 在某些实施例中,Z是

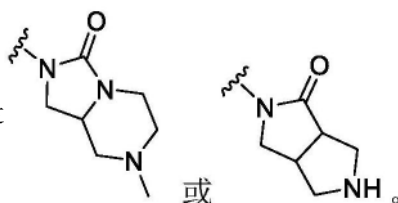


[0095] 在某些实施例中,Z是



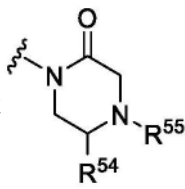
地是H、烷基、氨基烷基或烷基氨基烷基。在其它实施例中, R^{54} 和 R^{55} 各自是烷基,例如甲基。

[0096] 在某些实施例中,Z是



或

[0097] 在某些实施例中,Z是

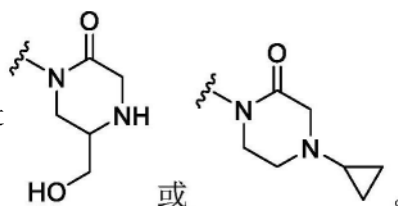


R^{54} 是H,或任选地被取代的烷基或羟基烷基;

;

并且 R^{55} 是H、烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或环烷基。在其它实施例中, R^{54} 是H或羟基烷基。在其它实施例中, R^{55} 是H或环烷基,例如环丙基。

[0098] 在某些实施例中,Z是



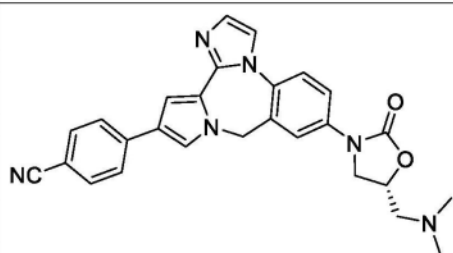
或

[0099] 表1中描绘式I的示例性化合物。表1的化合物应理解为涵盖游离碱和共轭酸。举例来说,表1中的化合物可描绘为游离碱形式,但所述化合物与三氟乙酸或氢氯酸的相应络合物或盐或与其它酸的盐同样在本发明的范围内。化合物可以游离碱形式、以盐形式(例如盐酸盐)或以两种形式分离。在下文所示的化学结构中,有时使用标准化学缩写。

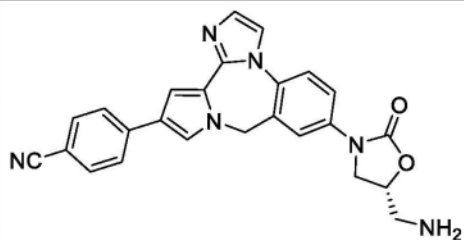
[0100] 表1. 本发明的示例性化合物

[0101]	结构	实例编号
--------	----	------

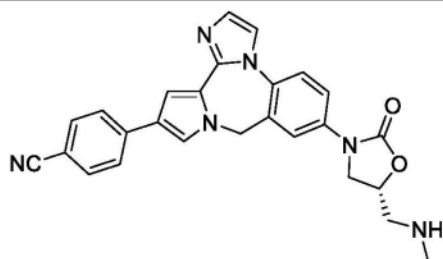
[0102]



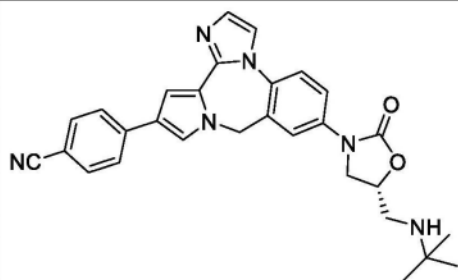
1



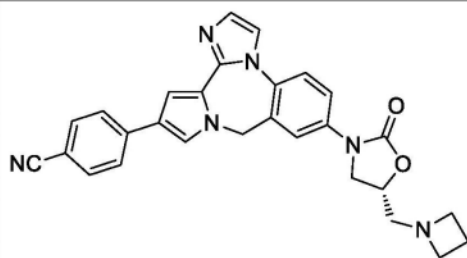
2



3

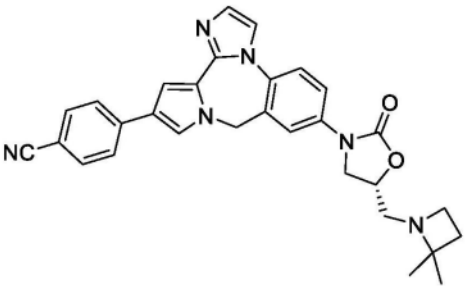
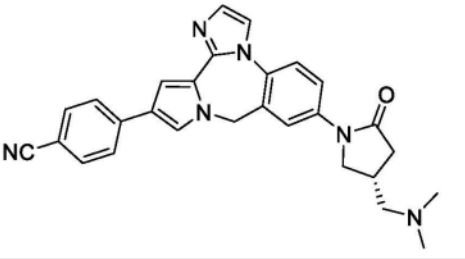
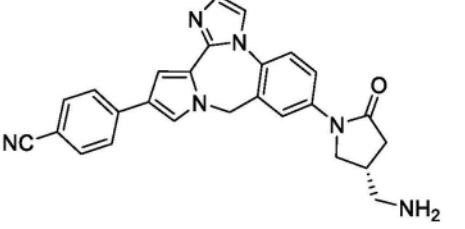
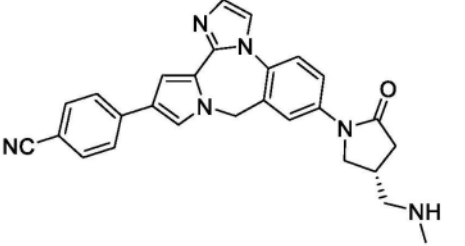
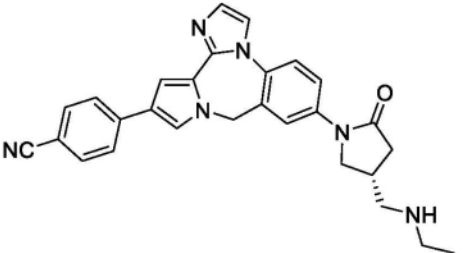
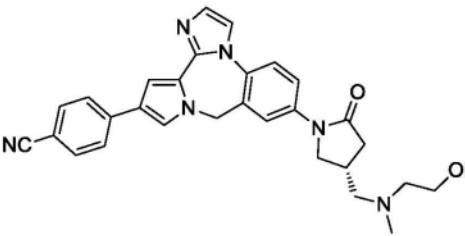


4

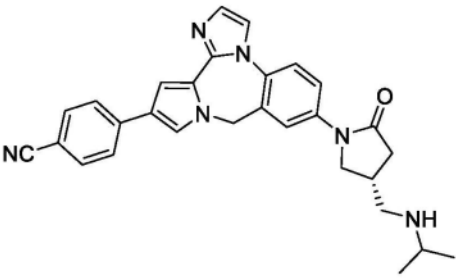
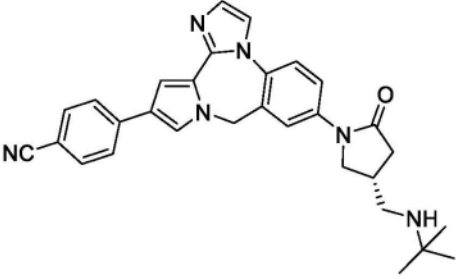
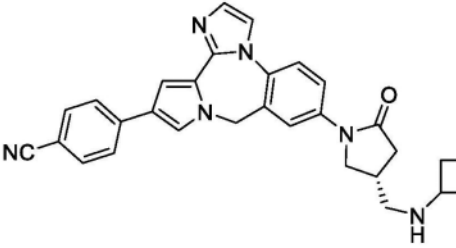
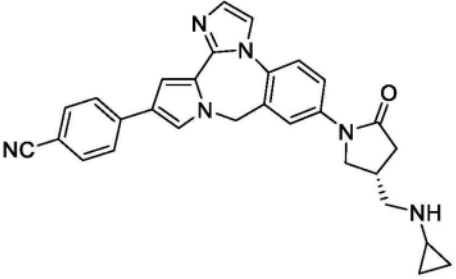
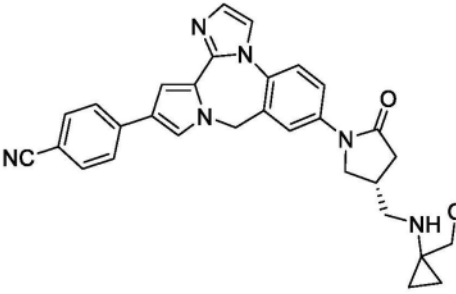


5

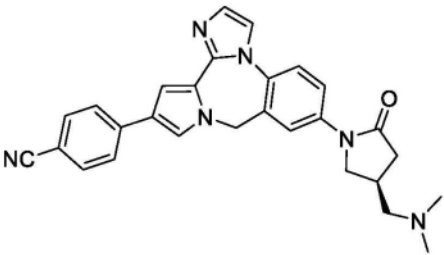
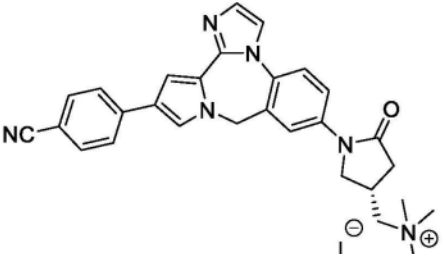
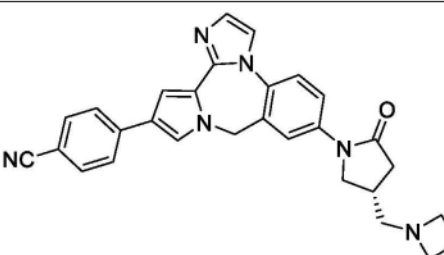
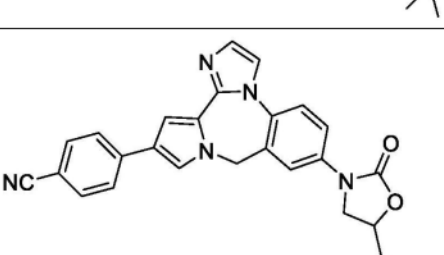
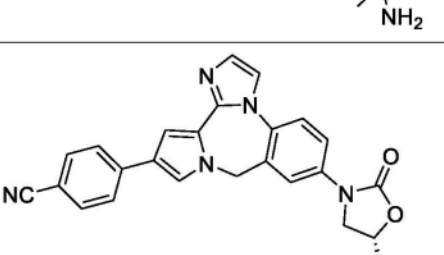
[0103]

	6
	7
	8
	9
	10
	11

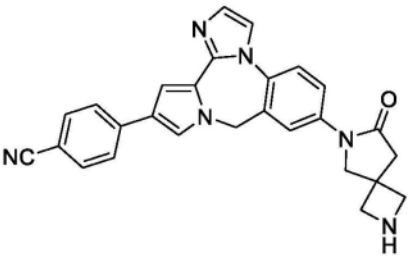
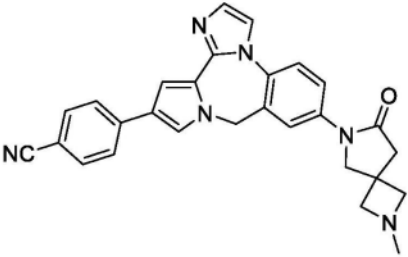
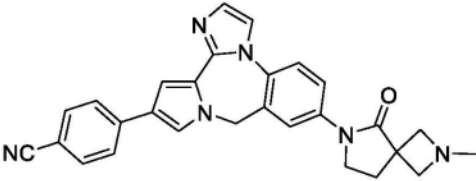
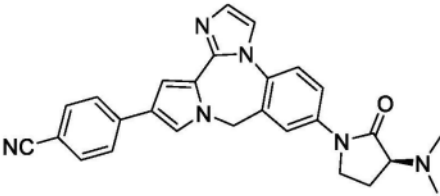
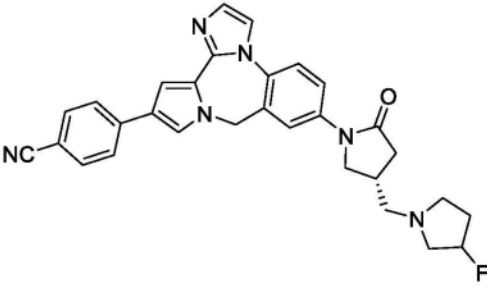
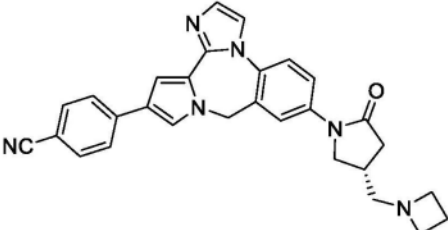
[0104]

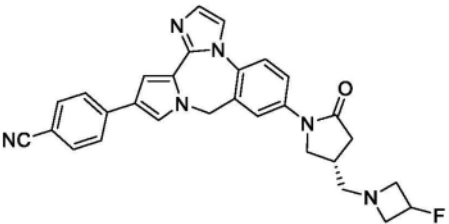
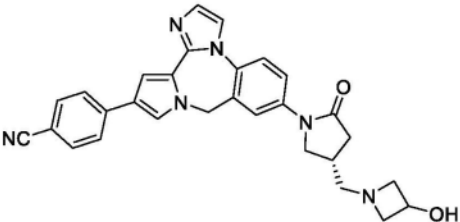
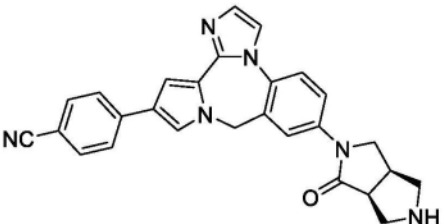
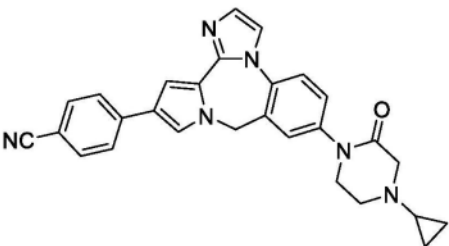
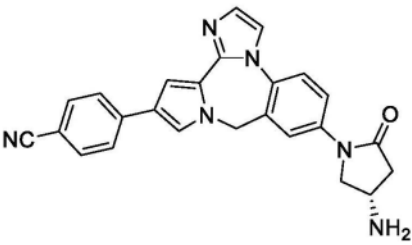
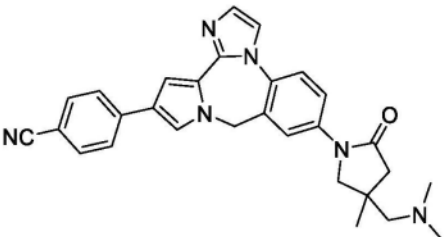
	12
	13
	14
	15
	16

[0105]

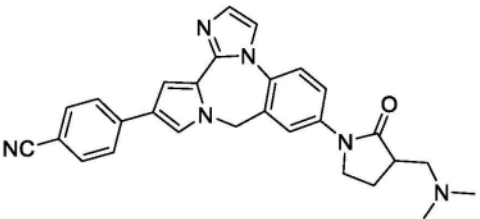
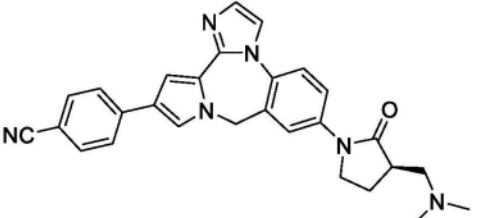
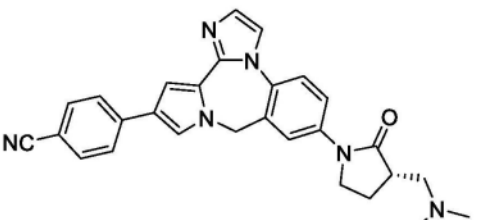
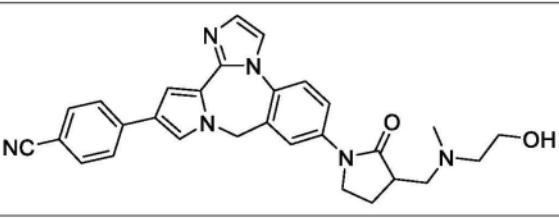
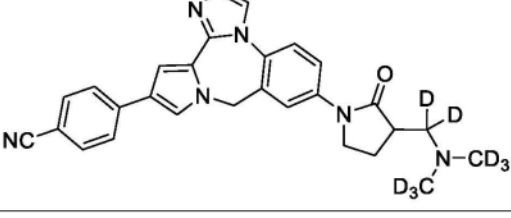
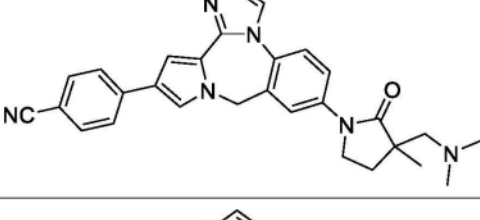
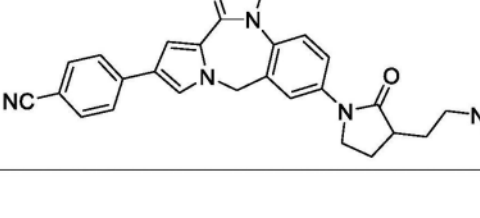
	17
	18
	19
	20
	21

[0106]

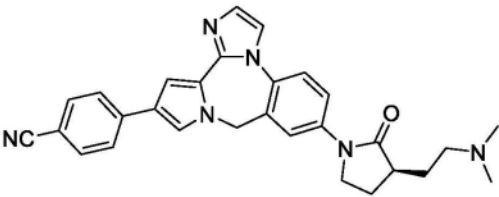
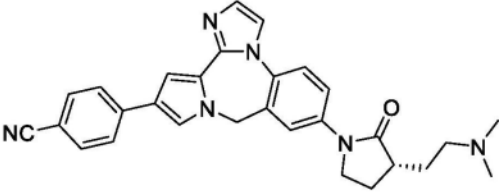
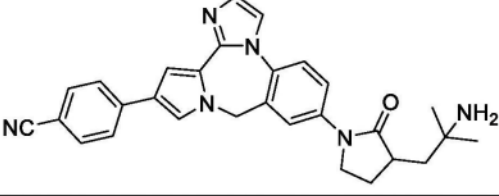
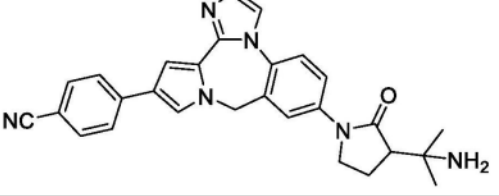
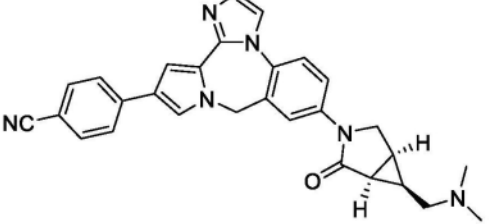
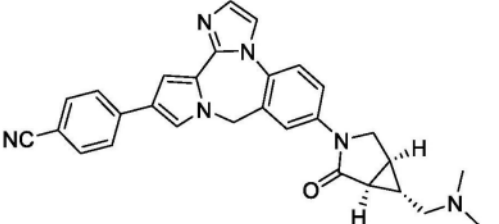
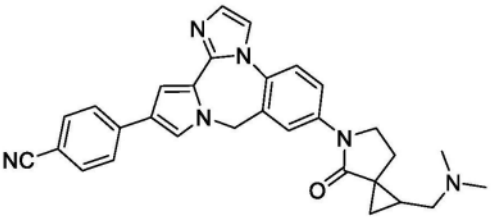
	22
	23
	24
	25
	26
	27

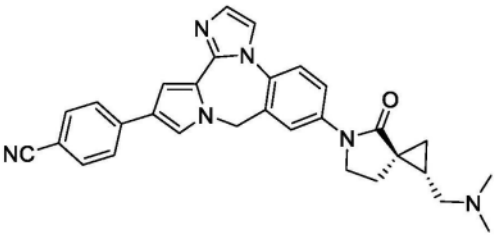
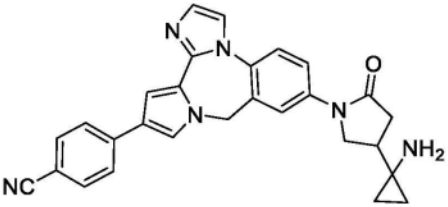
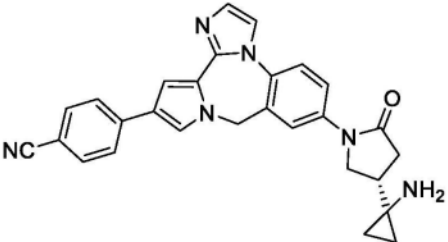
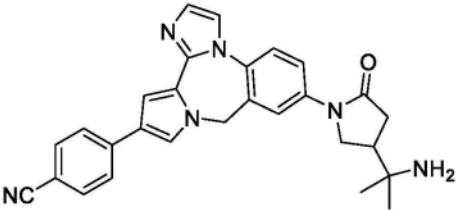
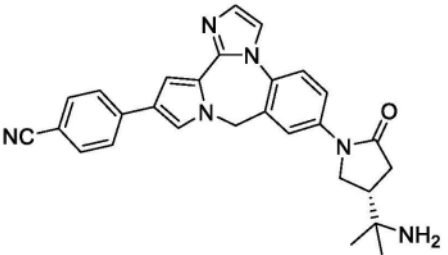
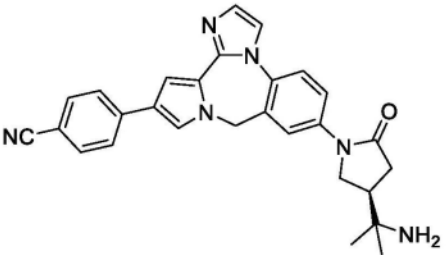
	28
	29
	30
[0107] 	31
	32
	33

[0108]

	34
	35
	36
	37
	38
	39
	40

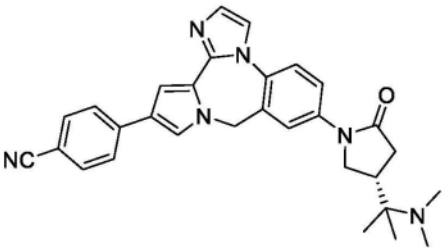
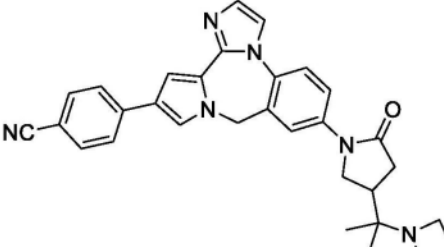
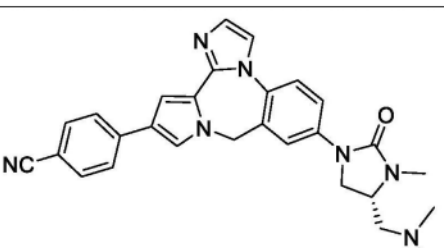
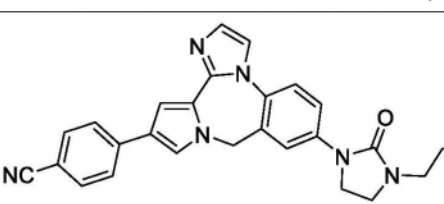
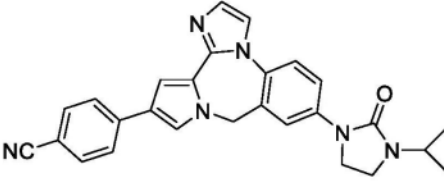
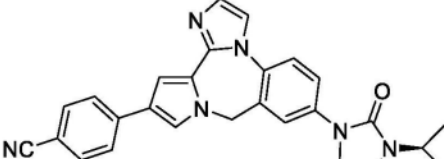
[0109]

	41
	42
	43
	44
	45
	46
	47

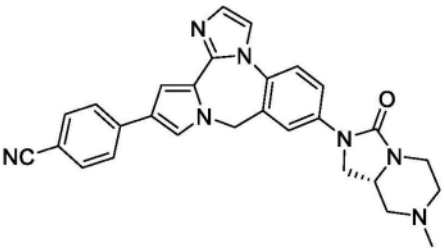
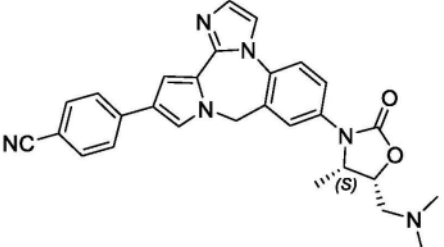
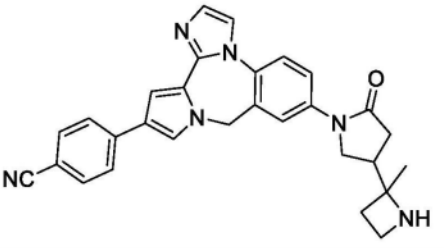
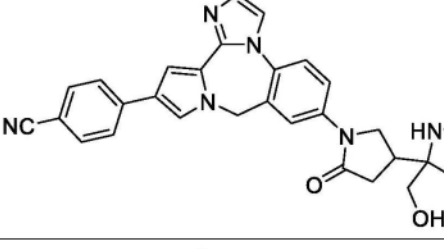
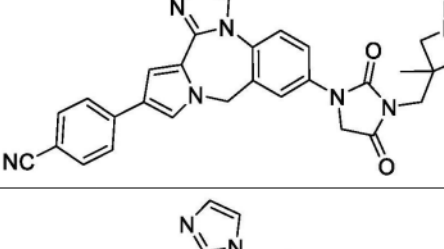
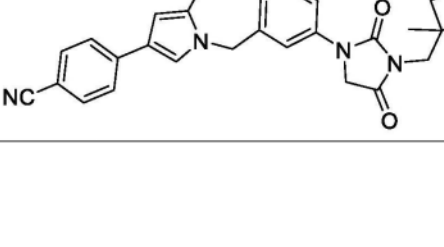
	48
	49
	50
	51
	52
	53

[0110]

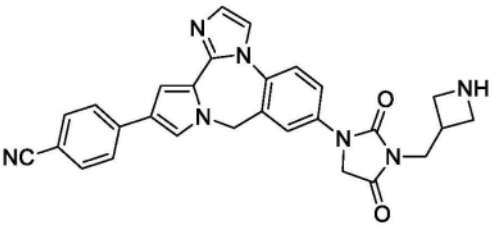
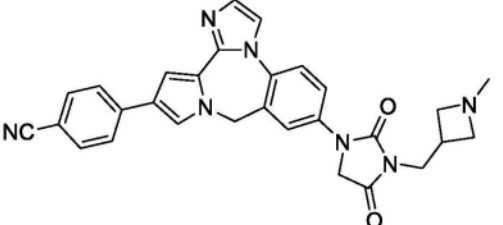
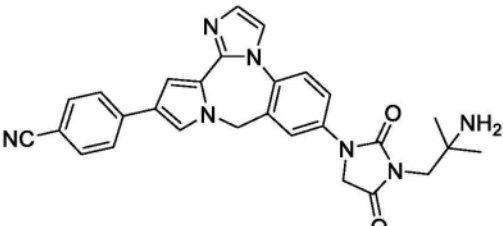
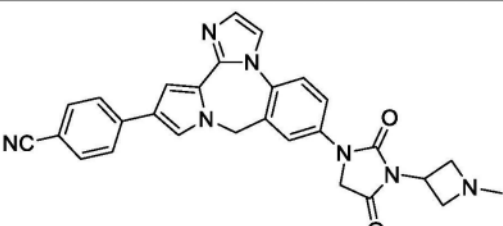
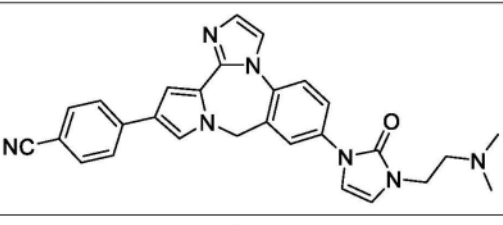
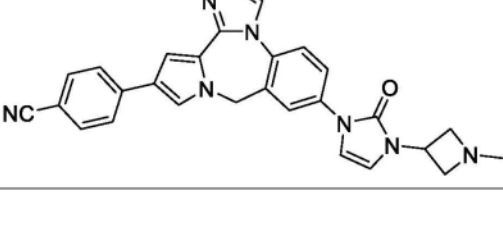
[0111]

	54
	55
	56
	57
	58
	59

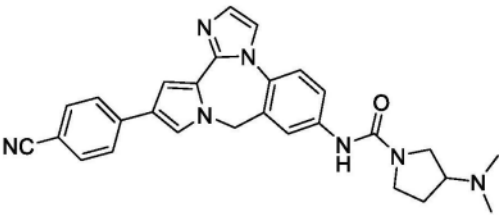
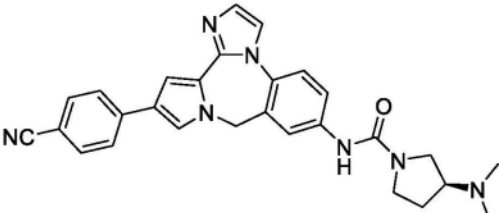
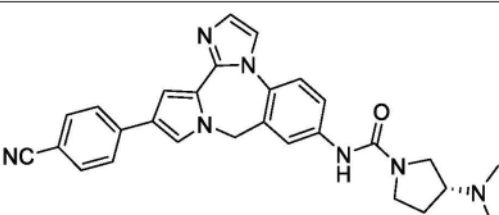
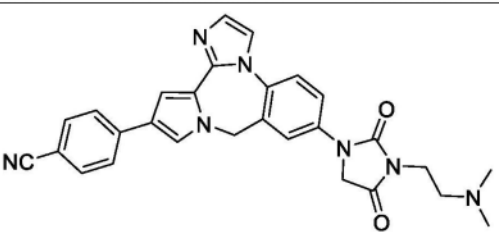
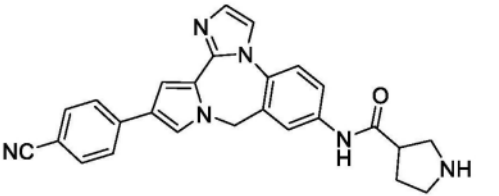
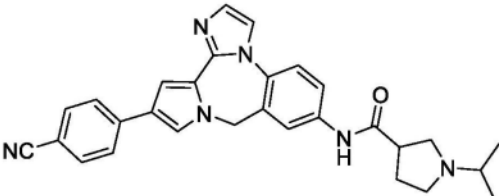
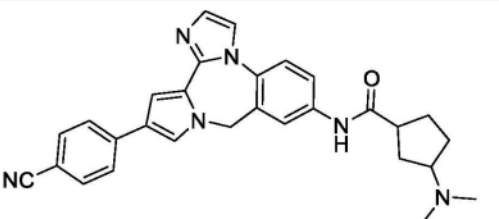
[0112]

	60
	61
	62
	63
	64
	65

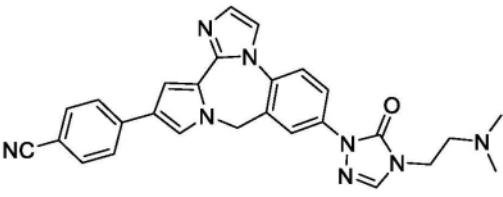
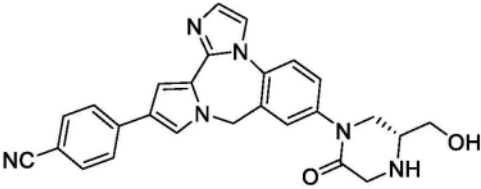
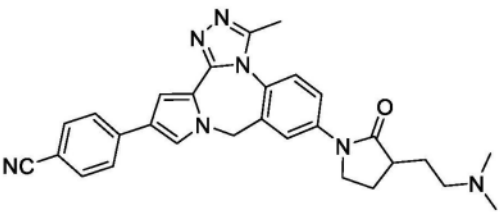
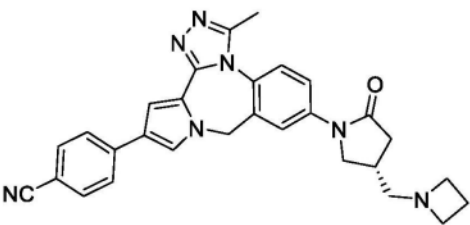
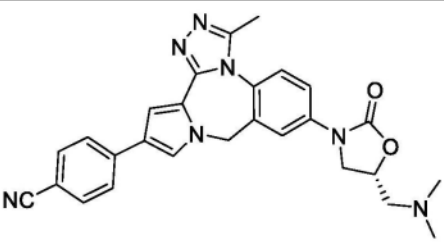
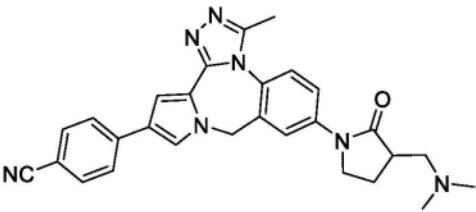
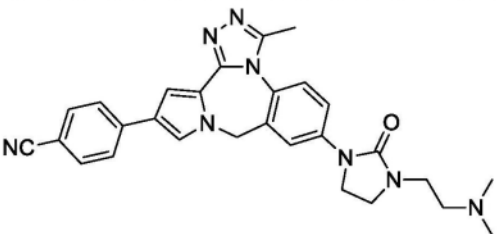
[0113]

	66
	67
	68
	69
	70
	71

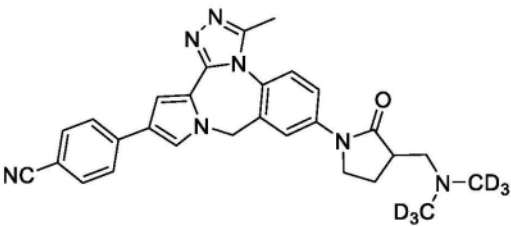
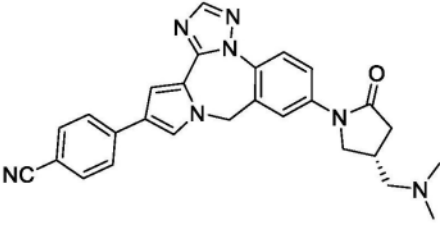
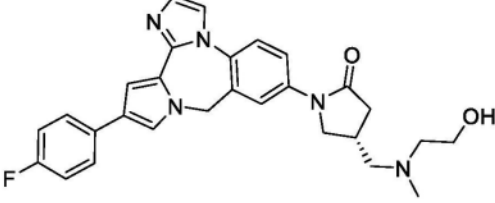
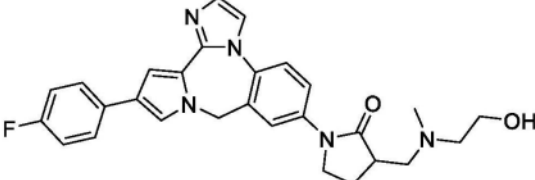
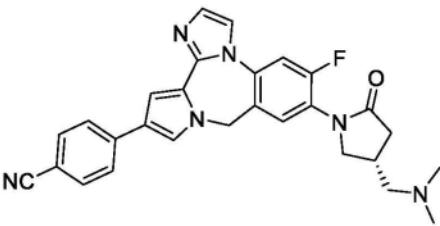
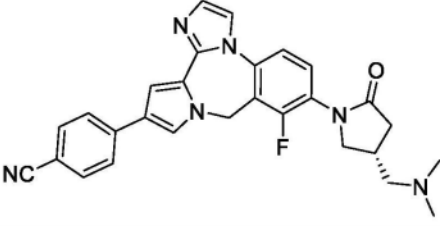
[0114]

	72
	73
	74
	75
	76
	77
	78

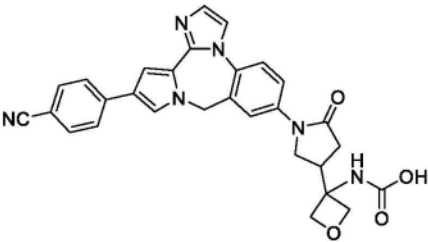
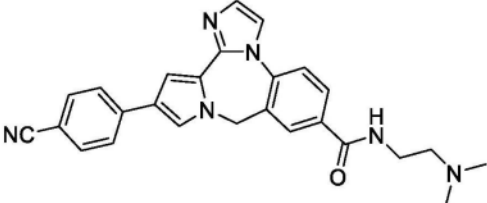
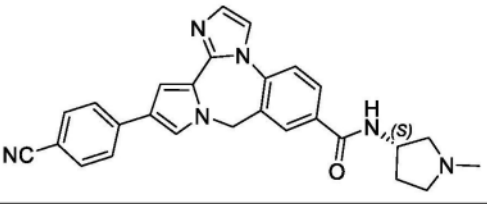
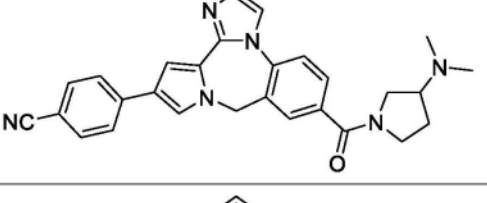
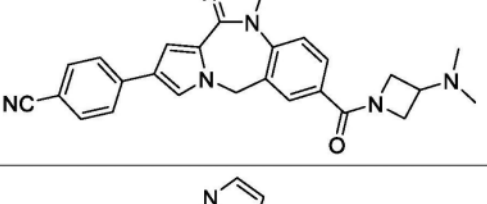
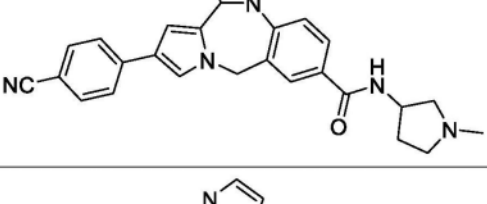
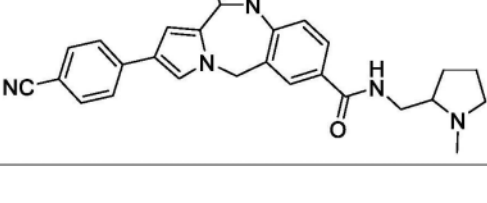
[0115]

	79
	80
	81
	82
	83
	84
	85

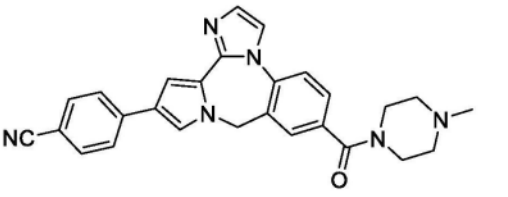
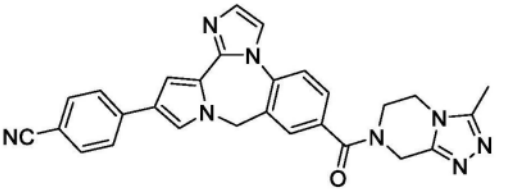
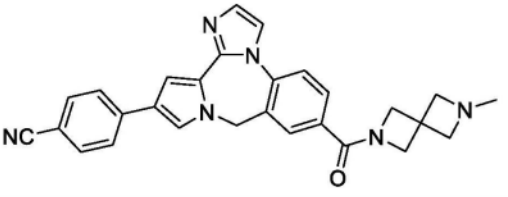
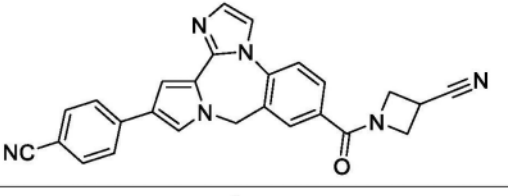
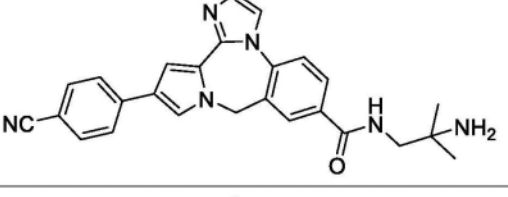
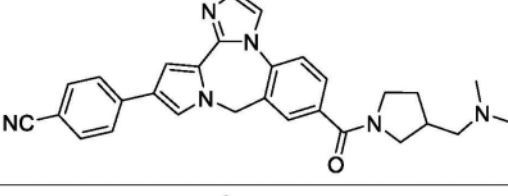
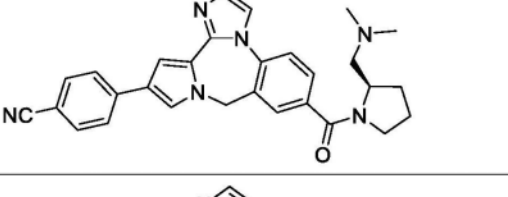
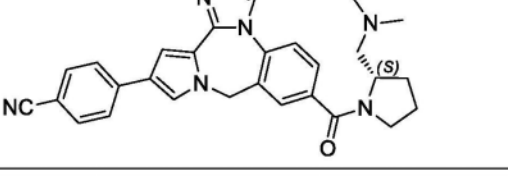
[0116]

	86
	87
	89
	90
	91
	92

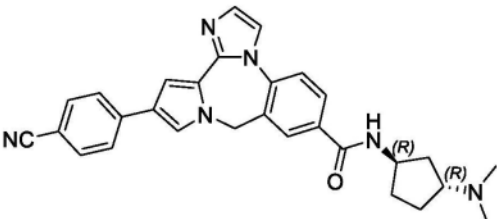
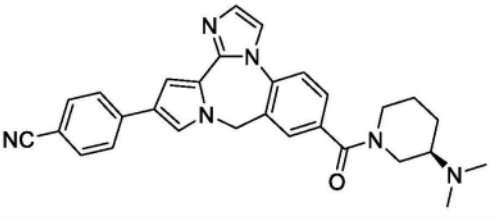
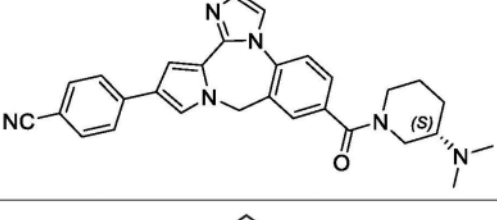
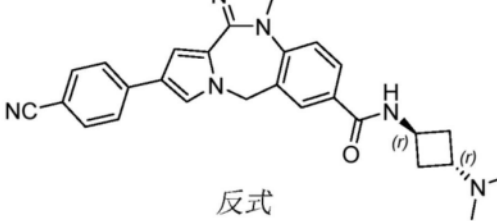
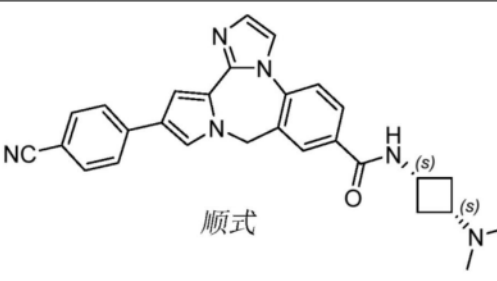
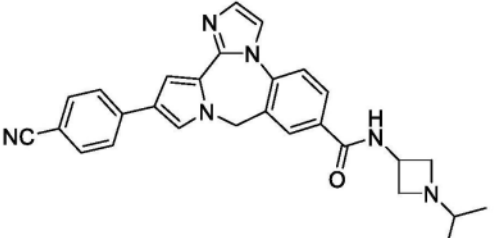
[0117]

	94
	101
	102
	103
	104
	105
	106

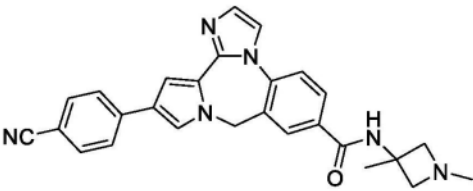
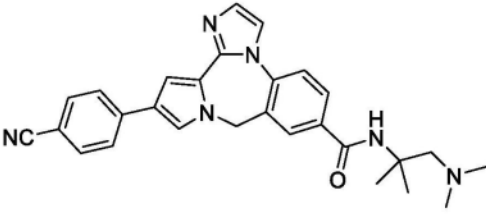
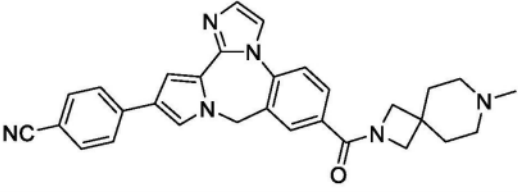
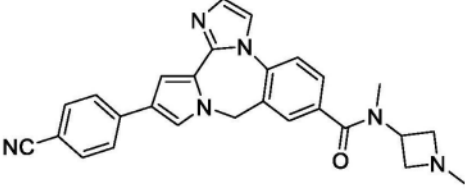
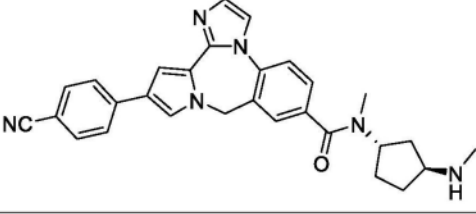
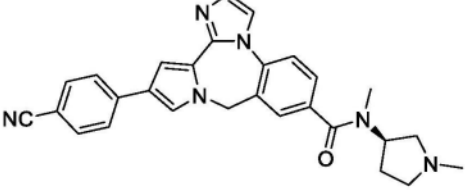
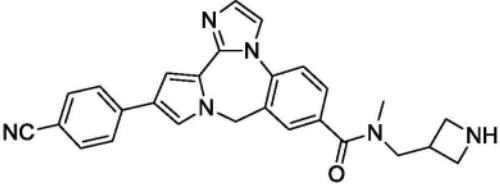
[0118]

	107
	108
	109
	110
	111
	112
	113
	114

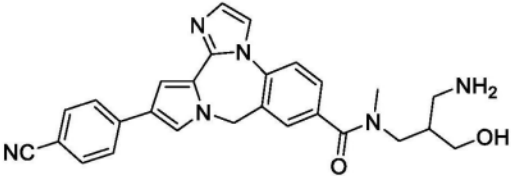
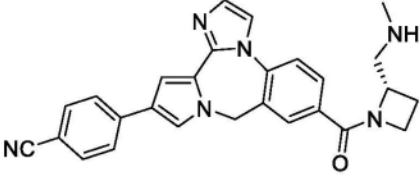
[0120]

	123
	124
	125
	126
	127
	128

[0121]

	129
	130
	131
	132
	133
	134
	135

[0122]

	136
	137

[0123] 在某些实施例中,本发明的化合物可以是式I化合物的前药,例如其中母化合物中的羟基呈现为酯或碳酸酯,或存在于母化合物中的羧酸呈现为酯。在某些此类实施例中,使前药在活体内代谢为活性母化合物(例如使酯水解为相应羟基或羧酸)。

[0124] 在某些实施例中,本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施例中,本发明的化合物可富含一种对映异构体。举例来说,本发明的化合物可具有大于30% ee、40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee或甚至95% ee或更大的ee。本发明的某些化合物具有超过一个立体异构中心。因此,此类化合物可富含一或多种非对映异构体。举例来说,本发明的化合物可具有大于30% de、40% de、50% de、60% de、70% de、80% de、90% de或甚至95% de或更大de。

[0125] 在某些实施例中,如下文将详细地描述,本发明涉及用式I化合物或其药学上可接受的盐治疗或预防癌症或发炎病症的方法。在某些实施例中,可将待施予的治疗制剂富集,以提供化合物(例如式I化合物)的占主导的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可包含例如至少60mol%的一种对映异构体,或更优选地,至少75、90、95或甚至99mol%的一种对映异构体。在某些实施例中,富含一种对映异构体的化合物基本上不含另一种对映异构体,其中基本上不含意指与另一种对映异构体(例如组合物或化合物混合物中的另一种对映异构体)的量相比,所讨论的物质占小于10%,或小于5%,或小于4%,或小于3%,或小于2%,或小于1%。举例来说,如果组合物或化合物混合物含有98克的第一对映异构体和2克的第二对映异构体,则称其含有98mol%的第一对映异构体和仅2mol%的第二对映异构体。

[0126] 在某些实施例中,可将治疗制剂富集,以提供化合物(例如式I化合物)的占主导的一种对映异构体。非对映异构体富集的混合物可包含例如至少60mol%的一种对映异构体,或更优选地,至少75、90、95或甚至99mol%的一种对映异构体。

[0127] 在某些实施例中,本发明提供一种适用于治疗人类患者的癌症或发炎病症的医药制剂,其包含有效量的任何式I化合物和一或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施例中,医药制剂可用于治疗或预防如本文所述的病状或疾病。在某些实施例中,医药制剂具有低足以适用于人类患者的热原质活性。

[0128] 任一种上述结构的化合物可用于制造供治疗本文所公开的任何疾病或病状用的药剂。

[0129] 本发明还打算包括本文所公开的化合物上存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数、但具有不同质量数的那些原子。作为一般实例而非限制,氢的同位素包括

氘(D)。在整篇本申请中对结构中的碳的任何记法在不使用其它记法时,旨在代表碳的所有同位素,例如 ^{12}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 。在整篇本申请中对结构中的氢的任何记法当不使用其它记法时,旨在代表氢的所有同位素,例如 ^1H 、 ^2H 或 ^3H 。同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,使用适当的同位素标记的试剂代替所用的非标记试剂来制备。

[0130] 式I的示例性化合物描绘于实例1至93和101至137中。实例1至93和101至137的化合物应理解为涵盖游离碱和共轭酸。举例来说,实例1至93和101至137中的化合物可描绘为与三氟乙酸或氢氯酸的络合物或盐形式,但所述化合物的相应游离碱形式或与其它酸的盐形式同样在本发明的范围内。化合物可以游离碱形式、以盐形式(例如盐酸盐)或以两种形式分离。在下文所示的化学结构中,有时使用标准化学缩写。

[0131] II. MK2抑制剂的用途

[0132] 在某些方面中,本发明提供治疗或预防有丝分裂原活化的蛋白激酶活化的蛋白激酶-2(MK2)相关病症的方法,包括向个体施予式I化合物,例如治疗有效量的式I化合物。

[0133] 在某些实施例中,MK2相关病症是发炎病症。在其它实施例中,MK2相关病症是癌症。

[0134] 在某些方面中,本发明提供治疗癌症的方法,包括向个体施予式I化合物,例如治疗有效量的式I化合物。

[0135] 在某些实施例中,癌症可以是以下中的一种或变型:急性淋巴母细胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症(卡波西肉瘤(Kaposi Sarcoma)和淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外胆管癌)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤(例如星形细胞瘤、脑和脊髓肿瘤、脑干神经胶质瘤、中枢神经系统非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、中枢神经系统胚胎肿瘤、颅咽管瘤、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、神经管胚细胞瘤、髓上皮瘤、中度分化的松果体实质性肿瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤)、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt Lymphoma)、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外胆管癌)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、类癌肿瘤、原发不明的癌瘤、中枢神经系统(例如非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、胚胎肿瘤和淋巴瘤)、子宫颈癌、儿童期癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病症、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(蕈样真菌病和塞扎莱综合征(Sézary Syndrome))、胆管癌(肝外)、乳腺管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤(中枢神经系统)、子宫内膜癌、室管膜母细胞瘤、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing Sarcoma)家族肿瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌(如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、骨骼纤维状组织细胞瘤(包括恶性和骨肉瘤)、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤(颅外、性腺外、卵巢)、妊娠期滋养细胞肿瘤、神经胶母细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞(肝脏)癌症、组织细胞增多症、兰格汉氏细胞(Langerhans Cell)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma)、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌、胰脏)、卡波西肉瘤、肾脏(包括肾细胞)、兰格汉氏细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病(包括急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、毛细胞白血病)、唇和口腔癌、肝癌(原发)、小叶原位癌(LCIS)、肺癌(非小细胞和小细胞)、淋巴瘤(AIDS相关淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、皮

肤T细胞淋巴瘤(蕈样真菌病和塞扎莱综合征)、霍奇金、非霍奇金、原发中枢神经系统(CNS)、男性乳腺癌、骨骼恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、神经管胚细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤(包括眼内(眼))、梅克尔细胞癌、间皮瘤(恶性)、隐匿性原发性转移鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线束癌、口腔癌、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞赘瘤、蕈样真菌病、骨髓发育不良综合征、骨髓发育不良/骨髓增生性赘瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓瘤和多发性骨髓瘤、骨髓增生性病症(慢性)、鼻腔和鼻旁窦癌症、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌、唇和口咽癌症、骨肉瘤和骨骼恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌(例如上皮、生殖细胞肿瘤和低恶性潜在肿瘤)、胰腺癌(包括胰岛细胞瘤)、乳头瘤病、副神经节瘤、鼻旁窦和鼻腔癌、副甲状腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、中度分化的松果体实质性肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体肿瘤、浆细胞赘瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠和乳腺癌、原发中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾脏)癌症、肾盂和输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌症、肉瘤(例如尤文氏肉瘤家族肿瘤、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫肉瘤)、塞扎莱综合征、皮肤癌(例如黑色素瘤、梅克尔细胞癌、非黑色素瘤)、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、隐匿性原发性鳞状颈癌、转移性胃部(胃)癌症、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤(皮肤、蕈样真菌病和塞扎莱综合征)、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤(妊娠期)、原发不明的儿童期异常癌症、输尿管和肾盂移行细胞癌症、尿道癌、子宫癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström Macroglobulinemia)和威尔姆斯肿瘤(Wilms Tumor)。

[0136] 在某些实施例中,癌症是KRAS或BRAF依赖性癌症。

[0137] 在某些实施例中,癌症是实体肿瘤。个体通常是已诊断患有癌变肿瘤的个体或先前已接受癌变肿瘤治疗(例如先前已通过手术去除肿瘤)的个体。癌变肿瘤可以是原发肿瘤和/或继发(例如转移)肿瘤。

[0138] 在某些实施例中,个体是哺乳动物,例如人类。

[0139] 在某些实施例中,癌症与膀胱、骨髓、乳房、结肠、肾脏、肝脏、肺、卵巢、胰脏、前列腺、皮肤或甲状腺的组织相关。

[0140] 在某些实施例中,治疗癌症的方法进一步包括联合施予辐射疗法。

[0141] 在一些实施例中,治疗癌症的方法进一步包括联合施予一或多种额外化学治疗剂。

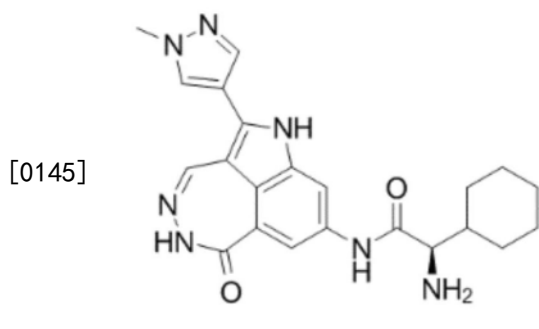
[0142] 可与本发明化合物联合施予的化学治疗剂包括:ABT-263、胺鲁米特(aminoglutethimide)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、天冬酰胺酶(asparaginase)、AZD5363、卡介菌疫苗(Bacillus Calmette-Guérin vaccine)(bcg)、比卡鲁胺(bicalutamide)、博莱霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、白消安(busulfan)、喜树碱(camptothecin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯奎(chloroquine)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯屈膦酸盐(clodronate)、考比替尼(cobimetinib)、秋水仙碱(colchicine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、去甲氧基绿胶霉素

(demethoxyviridin)、地塞米松(dexamethasone)、二氯乙酸酯、双烯雌酚(dienestrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、多西他赛(docetaxel)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、雌二醇(estradiol)、雌氮芥(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟达拉滨(fludarabine)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟尿嘧啶和5-氟尿嘧啶、氟羟甲基睾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、吉西他滨(gemcitabine)、染料木黄酮(genistein)、戈舍瑞林(goserelin)、羟脲(hydroxyurea)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、干扰素、伊立替康(irinotecan)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、亮丙立德(leuprolide)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、LY2603618、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司钠(mesna)、二甲双胍(metformin)(例如二甲双胍HCl)、甲氨蝶呤(methotrexate)、米替福新(miltefosine)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MK2206、尼鲁米特(nilutamide)、诺考达唑(nocodazole)、奥曲肽(octreotide)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、喷司他汀(pentostatin)、帕唑帕尼(pazopanib)、哌立福辛(perifosine)、PF-04691502、PF477736、普卡霉素(plicamycin)、泊马度胺(pomalidomide)、吡吩姆(porfimer)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷替曲赛(raltitrexed)、利妥昔单抗(rituximab)、罗米地辛(romidepsin)、司美替尼(selumetinib)、索拉非尼(sorafenib)、链脲霉素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、苏拉明(suramin)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、坦西莫司(temsirrolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、沙立度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、噻替派(thiotepa)、二氯化二茂钛、拓扑替康(topotecan)、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)和伏立诺他(vorinostat)(SAHA)。

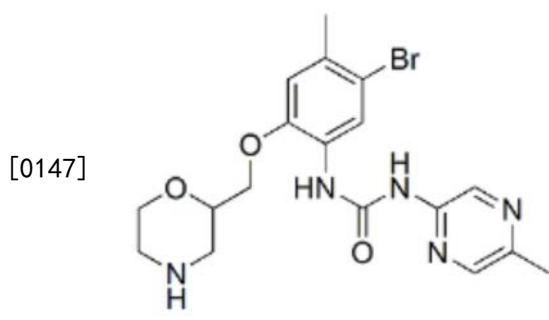
[0143] 举例来说,可与本发明的化合物联合施予的化学治疗剂包括:胺鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、卡介苗、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡非佐米、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氯奎、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、道诺霉素、去甲氧基绿胶霉素、二氯乙酸酯、双烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、阿霉素、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟羟甲基睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙立德、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼达明、二氯甲基二乙胺、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、二甲双胍(例如二甲双胍HCl)、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、喷司他汀、哌立福辛、普卡霉素、泊马度胺、吡吩姆、丙卡巴肼、雷替曲赛、利妥昔单抗、索拉非尼、链脲霉素、舒尼替尼、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、坦西莫司、替尼泊苷、睾酮、沙立度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、二氯化二茂钛、拓扑替康、曲妥珠单抗、维甲酸、长春碱、长

春新碱、长春地辛和长春瑞滨。在某些实施例中,化学治疗剂是顺铂。在某些实施例中,额外化学治疗剂是CHK1抑制剂。在某些实施例中,额外化学治疗剂是烷基化剂。

[0144] “PF477736”是指至少购自西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich)的以下结构(目录号PZ0186):



[0146] “LY2603618”是指至少购自西格玛-奥德里奇的以下结构(目录号SML2855):



[0148] 已研发出治疗癌症的多种组合疗法。在某些实施例中,本发明的化合物可与组合疗法联合施予。表2中包括可与本发明的化合物联合施予的组合疗法实例。

[0149] 表2. 用于治疗癌症的示例性组合疗法.

名称	治疗剂
ABV	阿霉素、博莱霉素、长春碱
ABVD	阿霉素、博莱霉素、长春碱、达卡巴嗪
AC (乳房)	阿霉素、环磷酰胺
AC (肉瘤)	阿霉素、顺铂
AC (神经母细胞瘤)	环磷酰胺、阿霉素
ACE	环磷酰胺、阿霉素、顺铂
ACe	环磷酰胺、阿霉素
AD	阿霉素、达卡巴嗪

[0151]

名称	治疗剂
AP	阿霉素、顺铂
ARAC-DNR	阿糖胞苷、道诺霉素
B-CAVe	博莱霉素、洛莫司汀、阿霉素、长春碱
BCVPP	卡莫司汀、环磷酰胺、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松(Prednisone)
BEACOPP	博莱霉素、顺铂、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松、非格司亭(Filgrastim)
BEP	博莱霉素、顺铂、顺铂
BIP	博莱霉素、顺铂、异环磷酰胺(Ifosfamide)、美司钠(Mesna)
BOMP	博莱霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素(Mitomycin)
CA	阿糖胞苷、天冬酰胺酶
CABO	顺铂、甲氨蝶呤、博莱霉素、长春新碱
CAF	环磷酰胺、阿霉素、氟尿嘧啶
CAL-G	环磷酰胺、道诺霉素、长春新碱、泼尼松、天冬酰胺酶
CAMP	环磷酰胺、阿霉素、甲氨蝶呤、丙卡巴肼
CAP	环磷酰胺、阿霉素、顺铂
CaT	卡铂、紫杉醇
CAV	环磷酰胺、阿霉素、长春新碱
CAVE ADD	CAV 和顺铂
CA-VP16	环磷酰胺、阿霉素、顺铂
CC	环磷酰胺、卡铂
CDDP/VP-16	顺铂、顺铂
CEF	环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶
CEPP(B)	环磷酰胺、顺铂、泼尼松，联合或不联合博莱霉素
CEV	环磷酰胺、顺铂、长春新碱
CF	顺铂、氟尿嘧啶或卡铂、氟尿嘧啶
CHAP	环磷酰胺或环磷酰胺、六甲蜜胺、阿霉素、顺铂
ChIVPP	苯丁酸氮芥、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松
CHOP	环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松
CHOP-BLEO	博莱霉素添加到 CHOP 中
CISCA	环磷酰胺、阿霉素、顺铂
CLD-BOMP	博莱霉素、顺铂、长春新碱、丝裂霉素
CMF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、环磷酰胺
CMFP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、泼尼松
CMFVP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松

[0152]

名称	治疗剂
CMV	顺铂、甲氨蝶呤、长春碱
CNF	环磷酰胺、米托蒽醌、氟尿嘧啶
CNOP	环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、泼尼松
COB	顺铂、长春新碱、博来霉素
CODE	顺铂、长春新碱、阿霉素、顺铂
COMLA	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、阿糖胞苷
COMP	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、泼尼松
库柏疗法(Cooper Regimen)	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
COP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松
COPE	环磷酰胺、长春新碱、顺铂、顺铂
COPP	环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松
CP (慢性淋巴细胞性白血病)	苯丁酸氮芥、泼尼松
CP (卵巢癌)	环磷酰胺、顺铂
CT	顺铂、紫杉醇
CVD	顺铂、长春碱、达卡巴嗪
CVI	卡铂、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
CVP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松
CVPP	洛莫司汀、丙卡巴肼、泼尼松
CYVADIC	环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、达卡巴嗪
DA	道诺霉素、阿糖胞苷
DAT	道诺霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DAV	道诺霉素、阿糖胞苷、顺铂
DCT	道诺霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DHAP	顺铂、阿糖胞苷、地塞米松
DI	阿霉素、异环磷酰胺
DTIC/他莫昔芬	达卡巴嗪、他莫昔芬
DVP	道诺霉素、长春新碱、泼尼松
EAP	顺铂、阿霉素、顺铂
EC	顺铂、卡铂
EFP	依托泊苷、氟尿嘧啶、顺铂
ELF	顺铂、甲酰四氢叶酸、氟尿嘧啶
EMA 86	米托蒽醌、顺铂、阿糖胞苷

[0153]

名称	治疗剂
EP	顺铂、顺铂
EVA	顺铂、长春碱
FAC	氟尿嘧啶、阿霉素、环磷酰胺
FAM	氟尿嘧啶、阿霉素、丝裂霉素
FAMTX	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、阿霉素
FAP	氟尿嘧啶、阿霉素、顺铂
F-CL	氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
FEC	氟尿嘧啶、环磷酰胺、表柔比星
FED	氟尿嘧啶、顺铂、顺铂
FL	氟他胺、亮丙立德
FZ	氟他胺、戈舍瑞林乙酸盐植入物
HDMTX	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
Hexa-CAF	六甲蜜胺、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶
ICE-T	异环磷酰胺、卡铂、顺铂、紫杉醇、美司钠
IDMTX/6-MP	甲氨蝶呤、巯基嘌呤、甲酰四氢叶酸
IE	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IfoVP	异环磷酰胺、顺铂、美司钠
IPA	异环磷酰胺、顺铂、阿霉素
M-2	长春新碱、卡莫司汀、环磷酰胺、泼尼松、美法仑
MAC-III	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、更生霉素、环磷酰胺
MACC	甲氨蝶呤、阿霉素、环磷酰胺、洛莫司汀
MACOP-B	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、博莱霉素、泼尼松
MAID	美司钠、阿霉素、异环磷酰胺、达卡巴嗪
m-BACOD	博莱霉素、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
MBC	甲氨蝶呤、博莱霉素、顺铂
MC	米托蒽醌、阿糖胞苷
MF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
MICE	异环磷酰胺、卡铂、顺铂、美司钠
MINE	美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、顺铂
mini-BEAM	卡莫司汀、顺铂、阿糖胞苷、美法仑
MOBP	博莱霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
MOP	氮芥(Mechlorethamine)、长春新碱、丙卡巴肼

[0154]

名称	治疗剂
MOPP	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松
MOPP/ABV	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松、阿霉素、博莱霉素、长春碱
MP (多发性骨髓瘤)	美法仑、泼尼松
MP (前列腺癌)	米托蒽醌、泼尼松
MTX/6-MO	甲氨蝶呤、巯基嘌呤
MTX/6-MP/VP	甲氨蝶呤、巯基嘌呤、长春新碱、泼尼松
MTX-CDDPAdr	甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、顺铂、阿霉素
MV (乳腺癌)	丝裂霉素、长春碱
MV (急性骨髓细胞性白血病)	米托蒽醌、顺铂
M-VAC 甲氨蝶呤	长春碱、阿霉素、顺铂
MVP 丝裂霉素	长春碱、顺铂
MVPP	氮芥、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松
NFL	米托蒽醌、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
NOVP	米托蒽醌、长春碱、长春新碱
OPA	长春新碱、泼尼松、阿霉素
OPPA	丙卡巴肼添加到 OPA 中
PAC	顺铂、阿霉素
PAC-I	顺铂、阿霉素、环磷酰胺
PA-CI	顺铂、阿霉素
PC	紫杉醇、卡铂或紫杉醇、顺铂
PCV	洛莫司汀、丙卡巴肼、长春新碱
PE	紫杉醇、雌莫司汀(Estramustine)
PFL	顺铂、氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸
POC	泼尼松、长春新碱、洛莫司汀
ProMACE	泼尼松、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、阿霉素、环磷酰胺、顺铂
ProMACE/cytaBOM	泼尼松、阿霉素、环磷酰胺、顺铂、阿糖胞苷、博莱霉素、长春新碱、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、可曲恶唑(Cotrimoxazole)
PRoMACE/MOPP	泼尼松、阿霉素、环磷酰胺、顺铂、氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸
Pt/VM	顺铂、替尼泊苷(Teniposide)
PVA	泼尼松、长春新碱、天冬酰胺酶
PVB	顺铂、长春碱、博莱霉素

[0155]

名称	治疗剂
PVDA	泼尼松、长春新碱、道诺霉素、天冬酰胺酶
SMF	链脲霉素(Streptozocin)、丝裂霉素、氟尿嘧啶
TAD	氮芥、阿霉素、长春碱、长春新碱、博莱霉素、顺铂、泼尼松
TCF	紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶
TIP	紫杉醇、异环磷酰胺、美司钠、顺铂
TTT	甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氢化可的松(Hydrocortisone)
Topo/CTX	环磷酰胺、拓扑替康、美司钠
VAB-6	环磷酰胺、更生霉素、长春碱、顺铂、博莱霉素
VAC	长春新碱、更生霉素、环磷酰胺
VACAdr	长春新碱、环磷酰胺、阿霉素、更生霉素、长春新碱
VAD	长春新碱、阿霉素、地塞米松
VATH	长春碱、阿霉素、噻替派、氟羟甲基睾酮素(Flouxymesterone)
VBAP	长春新碱、卡莫司汀、阿霉素、泼尼松
VBCMP	长春新碱、卡莫司汀、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VC	长春瑞滨(Vinorelbine)、顺铂
VCAP	长春新碱、环磷酰胺、阿霉素、泼尼松
VD	长春瑞滨、阿霉素
VelP	长春碱、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VIP	顺铂、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VM	丝裂霉素、长春碱
VMCP	长春新碱、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VP	顺铂、顺铂
V-TAD	顺铂、硫鸟嘌呤、道诺霉素、阿糖胞苷
5 + 2	阿糖胞苷、道诺霉素、米托蒽醌
7 + 3	阿糖胞苷联合道诺霉素或伊达比星(Idarubicin)或米托蒽醌
“8 合 1”	甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)、长春新碱、洛莫司汀、丙卡巴肼、羟脲、顺铂、阿糖胞苷、达卡巴嗪

[0156] 在一些实施例中,联合施予的化学治疗剂是免疫肿瘤学治疗剂,例如CTLA-4、吡咯胺2,3-双加氧酶和/或PD-1/PD-L1的抑制剂。

[0157] 在某些实施例中,相对于MK2抑制剂(例如式I化合物)或一或多种额外治疗剂的各独立施予,式I的MK2抑制剂与一或多种额外治疗剂(例如一或多种额外化学治疗剂)的联合施予提供改善的功效。在某些此类实施例中,联合施予提供累加效应,其中累加效应是指MK2抑制剂和一或多种额外治疗剂独立施予的各种作用的总和。在某些实施例中,共施予产生协同作用。

[0158] 在某些实施例中,MK2抑制剂和一或多种额外化学治疗剂同时施予。在替代实施例中,一或多种额外化学治疗剂是在MK2抑制剂施予之前或之后的约5分钟内至约168小时内施予。

[0159] 在某些实施例中,本发明提供抑制癌细胞增殖的方法,包括使癌细胞与有效量的式I化合物接触。

[0160] 本发明还提供抑制细胞中的MK2活性的方法,包括使细胞与式I化合物接触。在某些实施例中,细胞是癌细胞。此类方法可在活体内或活体外进行。

[0161] 本发明还提供治疗或预防代谢病症的方法,包括向个体施予式I化合物。在某些实施例中,代谢病症是糖尿病、抗胰岛素症、肥胖症或代谢综合征。在一些实施例中,糖尿病是I型、II型或妊娠期糖尿病。在一些实施例中,治疗或预防影响个体的糖原分解或糖原异生。在一些实施例中,治疗或预防减少个体的肝葡萄糖产生、高血糖症、脂肪肝、抗胰岛素症、胰岛素抗性相关炎症、胰岛素抗性相关血脂异常,或其任何组合。

[0162] 在某些实施例中,例如在糖尿病治疗方法的某些实施例中,方法进一步包括联合施予一或多种额外的抗糖尿病药剂。可与本发明的化合物联合施予的抗糖尿病药剂包括但不限于磺酰脲、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑啉二酮(TZD)、二肽基肽酶抑制剂(DPP-4抑制剂)、非磺酰脲胰岛素促分泌物、升糖素样肽-1类似物(GLP-1类似物)和胰岛素。更具体地说,抗糖尿病药物包括但不限于二甲双胍(二甲双胍HCl)、格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)、格列甲脲(glipryride)、格列吡嗪(glipizide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列齐特(gliclazide)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、吡格列酮(pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、伊萨列酮(isaglitazone)、目拉替扎(muraglitazar)、培力拓扎(peliglitazar)、西他列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、杜特列汀(dutogliptin)、杜特列汀(dutogliptin)、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米替啉啉(mitiglinide)、艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)和胰岛素。在某些优选实施例中,一或多种额外的抗糖尿病药剂包含二甲双胍。

[0163] III. 医药组合物

[0164] 在某些实施例中,本发明提供医药组合物,其包含式I化合物和药学上可接受的载剂。

[0165] 本发明的组合物和方法可以用于治疗有需要的个体。在某些实施例中,个体是哺乳动物,例如人类或非人类哺乳动物。组合物或化合物当施予动物(例如人类)时,优选地作为包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载剂的医药组合物施予。药学上可接受的载剂是本领域众所周知的,并且包括例如水溶液,例如水或生理缓冲盐水或其它溶剂或媒剂,例如二醇、丙三醇、油类,例如橄榄油,或可注射的有机酯。在优选的实施例中,当此类医药组合物施予人时,特别是通过侵入性施予途径(即,规避通过上皮屏障输送或扩散的途径,例如注射或植入)施予人时,水溶液是无热原质的,或基本上是无热原质的。可选择赋形剂,例如实现药剂延迟释放或选择性地靶向一或多种细胞、组织或器官的赋形剂。医药组合物可采取单位剂型,例如片剂、胶囊(包括微丸胶囊和明胶胶囊)、颗粒、供复原的冻干物、粉末、溶液、糖浆、栓剂、注射剂等。组合物也可存在于透皮递送系统中,例如皮肤贴片。组合物也可存在于适于体表施予的溶液中,例如滴眼剂。

[0166] 药学上可接受的载剂可含有生理学上可接受的药剂,其作用是例如使化合物(例

如本发明的化合物) 稳定、增加其溶解度或增加其吸收率。生理学上可接受的此类药剂包括例如碳水化合物, 例如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖; 抗氧化剂, 例如抗坏血酸或谷胱甘肽; 螯合剂、低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载剂(包括生理学上可接受的药剂) 的选择取决于例如组合物的施予途径。制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。医药组合物(制剂) 也可以是其中可并有例如本发明化合物的脂质体或其它聚合物基质。脂质体, 例如包括磷脂或其它脂质的脂质体, 是制备和施予相对简单的无毒、生理学上可接受的和可代谢的载剂。

[0167] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症, 与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0168] 如本文所用, 短语“药学上可接受的载剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒剂, 例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。各种载剂就与调配物的其它成分相容且对患者无害来说必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载剂的材料的一些实例包括: (1) 糖类, 例如乳糖、葡萄糖和蔗糖; (2) 淀粉, 例如玉米淀粉和马铃薯淀粉; (3) 纤维素及其衍生物, 例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素; (4) 粉末状黄芪胶; (5) 麦芽; (6) 明胶; (7) 滑石; (8) 赋形剂, 例如可可脂和栓剂蜡; (9) 油类, 例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油; (10) 二醇, 例如丙二醇; (11) 多元醇, 例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇; (12) 酯类, 例如油酸乙酯和月桂酸乙酯; (13) 琼脂; (14) 缓冲剂, 例如氢氧化镁和氢氧化铝; (15) 褐藻酸; (16) 无热原质水; (17) 等张生理盐水; (18) 林格氏溶液(Ringer's solution); (19) 乙醇; (20) 磷酸盐缓冲溶液; 以及(21) 医药调配物中使用的其它无毒性相容物质。

[0169] 可通过多种施药途径中的任一种将医药组合物(制剂) 施予个体, 包括例如口服(例如存在水性或非水性溶液或悬浮液中的顿服药、片剂、胶囊(包括微丸胶囊和明胶胶囊)、大丸药、粉末、颗粒、施予舌的糊剂); 经由口腔粘膜吸收(例如舌下); 经肛门、直肠或阴道(例如作为子宫托、乳膏或泡沫); 肠胃外(包括肌肉内、静脉内、皮下或鞘内, 例如作为无菌溶液或悬浮液); 经鼻; 腹膜内; 皮下; 透皮(例如作为施予皮肤的贴片); 以及体表(例如作为施予皮肤的乳膏、软膏或喷雾, 或作为滴眼剂)。化合物也可以调配成供吸入。在某些实施例中, 化合物可简单地溶解或悬浮于无菌水中。适当施药途径和适于其的组合物的细节可见于例如美国专利第6,110,973号、第5,731,000号、第5,541,231号、第5,427,798号、第5,358,970号和第4,172,896号以及其中引用的专利。

[0170] 调配物宜呈现为单位剂型, 并且可通过药学领域众所周知的任何方法来制备。可以与载剂材料合并以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主、具体的施药方式而变化。可以与载体材料合并以产生单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗作用的化合物的量。一般来说, 以百分之一百计, 此量将在活性成分的约1%至约99%, 优选约5%至约70%, 最优选约10%至约30%范围内。

[0171] 制备这些调配物或组合物的方法包括使活性化合物(例如本发明的化合物) 与载剂和任选地一或多种辅助成分合并的步骤。一般来说, 如下制备调配物: 将本发明化合物与液体载剂或细粉状固体载剂或两者均匀且紧密地合并, 然后必要时使产物成形。

[0172] 适于口服的本发明调配物可采取胶囊(包括微丸胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、

片剂、口含锭(使用调味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)、冻干物、粉末、颗粒形式;或水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;或水包油或油包水液体乳剂;或酞剂或糖浆;或含片(使用惰性基质,例如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶);和/或作为漱口剂等,其各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。组合物或化合物也可以作为大丸药、舐剂或糊剂施予。

[0173] 为了制备口服固体剂型(胶囊(包括微丸胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣药丸、粉末、颗粒等),将活性成分与一或多种药学上可接受的载剂(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)混合,和/或以下中的任一种:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、褐藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,例如丙三醇;(4)崩解剂,例如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收加速剂,例如季铵化合物;(7)湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和其混合物;(10)络合剂,例如改性和未改性的环糊精;以及(11)着色剂。在胶囊(包括微丸胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下,医药组合物还可以包含缓冲剂。类型相似的固体组合物也可以作为填充剂用于软填充和硬填充的明胶胶囊,所述明胶胶囊使用乳糖或奶糖等赋形剂,以及高分子量聚乙二醇等等。

[0174] 片剂可以通过压缩或成型,任选地使用一或多种辅助成分制备。可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如乙醇酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备压缩片剂。可通过使惰性液体稀释剂湿润的粉末状化合物的混合物在适合机器中成型来制造成型片剂。

[0175] 医药组合物的片剂和其它固体剂型,例如糖衣药丸、胶囊(包括微丸胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒,可任选地刻痕或制备有包衣和壳层,例如医药调配领域中众所周知的肠溶包衣和其它包衣。它们也可以使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素(提供所需的释放特征曲线)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体调配,以便提供其中活性成分的缓慢或控制释放。它们可例如经由细菌截留过滤器过滤来灭菌,或在即将使用之前,通过将灭菌剂并入、以可溶解于无菌水或一些其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式灭菌。这些组合物也可以任选地含有遮光剂并且可具有使它们仅释放活性成分或优先在肠道的某个部分中释放活性成分、任选地以延迟的方式释放活性成分的组成。可使用的包埋型组合物的实例包含聚合物物质和蜡。适当时,活性成分也可利用一或多种上述赋形剂制成微囊封形式。

[0176] 适用于口服的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、复原的冻干物、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除了活性成分之外,液体剂型还可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、环糊精和其衍生物、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(具体地说,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、丙三醇、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,以及其混合物。

[0177] 除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包括佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0178] 除活性化合物外,悬浮液还可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯

山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄芪胶,以及其混合物。

[0179] 直肠、阴道或尿道施予的医药组合物调配物可呈现为栓剂,其可通过将一或多种活性化合物与一种或多种适合的无刺激性赋形剂或载剂混合来制备,所述赋形剂或载剂包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,它在室温下是固体,但在体温下是液体,因此会在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

[0180] 施予口腔的医药组合物调配物可呈现为漱口水或口服喷雾剂或口服软膏。

[0181] 或者或另外,组合物可被调配成经由导管、血管内支架、丝线或其它腔内装置递送。经由此类装置递送可尤其适用于递送到膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠。

[0182] 适合施予阴道的调配物还包括子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾调配物,其含有本领域已知为适当的此类载剂。

[0183] 用于体表或透皮施予的剂型包括粉末、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载剂和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0184] 除活性化合物之外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶还可以含有赋形剂,例如动物和植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0185] 除活性化合物之外,粉末和喷雾剂还可以含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常规推进剂,例如氯氟烃和挥发性未取代烃,例如丁烷和丙烷。

[0186] 透皮贴片具有使得本发明化合物可控递送到身体的额外优点。此类剂型可通过将活性化合物溶解或分散于适当介质中来制成。还可以使用吸收增强剂来提高化合物穿过皮肤的通量。此类通量的速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0187] 眼科调配物、眼用软膏、粉末、溶液等也被考虑处在本发明的范围内。示例性的眼科调配物描述于美国公开案第2005/0080056号、第2005/0059744号、第2005/0031697号和第2005/004074号以及美国专利第6,583,124号,所述文献的内容以引用的方式并入本文中。必要时,眼科液体调配物的特性类似于泪液、眼房液或玻璃体液的特性或与此类体液相容。优选的施予途径是局部施药(例如体表施药,例如滴眼剂,或经由植入物施药)。

[0188] 如本文所用,短语“肠胃外施药”意指除肠内和体表施药之外的施药方式,通常是注射并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。适于肠胃外施药的医药组合物包含一或多种化合物与药学上可接受的一或多种无菌等张水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳剂或无菌粉末的组合,所述无菌粉末可以在临用前复原成无菌可注射溶液或分散液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使调配物对于预定接受者的血液具有等张性的溶质,或悬浮剂或增稠剂。

[0189] 可以在本发明的医药组合物中使用的适合水性和非水性载剂的实例包括水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)和其适合的混合物;植物油,例如橄榄油;以及可注射的有机酯,例如油酸乙酯。适当的流动性可以例如通过使用例如卵磷脂等包衣材

料、在分散体的情况下通过维持所需的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持。

[0190] 这些组合物还可以含有佐剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保防止微生物的作用。还可能需要将等张剂(例如糖类、氯化钠等)包含于组合物中。另外,可以通过包含吸收延迟剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来达成可注射医药形式吸收的延长。

[0191] 在一些情况下,为了延长药物的作用,需要减缓来自皮下注射或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶解速率,所述溶解速率进而可以取决于晶体尺寸和晶形。或者,肠胃外施予的药物形式的延迟吸收可以通过将药物溶解或悬浮于油性媒剂中来实现。

[0192] 通过形成本发明化合物于生物可降解聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微囊封基质来制造可注射积存形式。依据药物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物截留于与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备积存式可注射调配物。

[0193] 为了用于本发明的方法中,活性化合物本身可给予或可作为医药组合物给予,所述医药组合物含有例如0.1%至99.5%(更优选地,0.5%至90%)活性成分与药学上可接受的载剂的组合。

[0194] 引入方法也可以由可再充电或生物可降解装置提供。近年来,已经研发出了用于可控递送药物(包括蛋白质生物医药)的各种缓释聚合物装置并且在活体内进行了测试。多种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括生物可降解聚合物与不可降解聚合物,可用于形成在特定靶点处持续释放化合物的植入物。

[0195] 医药组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以便获得对于特定患者、组合物和施药方式有效实现所需治疗反应而对患者无毒的活性成分的量。

[0196] 所选剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性、施药途径、施药时间、所使用的特定化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所使用的特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、病状、总体健康状况和既往病史以及医学领域众所周知的类似因素。

[0197] 具有本领域普通技能的医生或兽医可以容易地确定并且开出所需医药组合物的治疗有效量。举例来说,医师或兽医可以低于为了达成所需治疗效果而必需的水平开始给予医药组合物或化合物,并且逐渐增加剂量直至实现所需效果。“治疗有效量”意指足以引发所需治疗效果的化合物的量。通常应理解,化合物的有效量将根据个体的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可包括但不限于患者病状的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性以及必要时与本发明的化合物一起施予的另一种类型的治疗剂。通过多次施予药剂可以递送更大的总剂量。测定功效和剂量的方法为本领域的技术人员已知(伊塞尔巴谢(Isselbacher)等人,(1996),哈里森内科学原理(Harrison's Principles of Internal Medicine)第13版,1814-1882,其以引用的方式并入本文中)。

[0198] 一般来说,用于本发明的组合物和方法中的活性化合物的适合日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。此一有效剂量通常取决于上述因素。

[0199] 必要时,活性化合物的有效日剂量可作为一次、两次、三次、四次、五次、六次或更多次亚剂量施予,所述剂量在全天中以适当间隔分开施予,任选地以单位剂型施予。在本发

明的某些实施例中,活性化合物可以每天施予两次或三次。在优选实施例中,活性化合物将每天施予一次。

[0200] 接受此疗法的患者是任何需要的动物,包含灵长类动物,特别是人类;以及其它哺乳动物,例如马、牛、猪和绵羊;以及一般的家禽和宠物。

[0201] 在某些实施例中,本发明的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施予。如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同治疗剂的任何施予形式,使得先前施予的治疗剂在体内仍然有效时施予第二药剂(例如,两种化合物在患者体内同时有效,其可包括两种化合物的协同作用)。举例来说,不同的治疗化合物可在同一调配物中施予或在分开的调配物中同时或依序施予。在某些实施例中,不同治疗化合物可彼此在一小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施予。因此,接受此类疗法的个体可受益于不同治疗化合物的组合效应。

[0202] 在某些实施例中,相对于本发明化合物(例如式I化合物)或一或多种额外治疗剂的各独立施予,本发明化合物与一或多种额外治疗剂(例如一或多种额外化学治疗剂)的联合施予提供改善的功效。在某些此类实施例中,联合施予提供累加效应,其中累加效应是指本发明化合物和一或多种额外治疗剂独立施予的各种作用的总和。

[0203] 本发明包括本发明化合物的药学上可接受的盐用于本发明组合物和方法的用途。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”包括衍生自无机酸或有机酸的盐,包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、过氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、丁二酸、酒石酸、乙醇酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸以及其它酸。药学上可接受的盐形式可包括其中包含盐的分子的比率不是1:1的形式。举例来说,盐可包含每个碱分子超过一个无机酸或有机酸分子,例如每个式I化合物分子两个氢氯酸分子。作为另一实例,盐可包含每个碱分子少于一个无机酸或有机酸分子,例如每个酒石酸分子两个式I化合物分子。

[0204] 在其它实施例中,本发明所考虑的盐包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施例中,本发明所考虑的盐包括但不限于L-精氨酸、苯乙胺、苄星(benzathine)、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、丹醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、缓血酸胺和锌盐。在某些实施例中,本发明所考虑的盐包括但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。

[0205] 药学上可接受的酸加成盐也可以作为各种溶剂化物存在,例如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂化物。也可以制备此类溶剂化物的混合物。此类溶剂化物的来源可来自结晶的溶剂,可为制备或结晶的溶剂中固有的,或对于此类溶剂来说可为外来的。

[0206] 组合物中还可以存在湿润剂、乳化剂和润滑剂(例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0207] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基大茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0208] IV. 定义

[0209] 术语“酰基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(0)-表示的基团,优选烷基C(0)-。

[0210] 术语“酰基氨基”是本领域公认的,并且是指被酰基取代的氨基,并且可以例如由式烃基C(0)NH-表示。

[0211] 术语“酰氧基”是本领域公认的,并且是指由通式烃基C(0)O-表示的基团,优选烷基C(0)O-。

[0212] 术语“烷氧基”是指与氧连接的烷基,优选低级烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、-OCF₃、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0213] 术语“环烷基氧基”是指与氧连接的环烷基。

[0214] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基,并且可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0215] 术语“烷基氨基烷基”是指被烷基氨基取代的烷基。

[0216] 如本文所用,术语“烯基”是指含有至少一个双键的脂肪族基团,并且希望包括“未被取代的烯基”和“被取代的烯基”两者,其中后者是指烯基的一或多个碳上的氢被取代基置换的烯基部分。此类取代基可在一或多个双键包括或不包括的一或多个碳上出现。此外,此类取代基包括关于烷基所考虑的所有那些取代基,如下文所论述,除了其中因稳定性而受限制的取代基之外。举例来说,考虑烯基被一或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代。

[0217] “烷基”或“烷烃”是完全饱和的直链或分支链非芳香族烃。典型地,除非另外定义,否则直链或分支链烷基具有1到约20个碳原子,优选1到约10个碳原子。直链和分支链烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基和辛基。C₁-C₆直链或分支链烷基也称为“低级烷基”。

[0218] 此外,如整篇说明书、实例和权利要求书所用,术语“烷基”(或“低级烷基”)旨在包括“未取代的烷基”和“被取代的烷基”,后者是指烃主链的一或多个碳上的氢被取代基置换的烷基部分。如果未另外说明,则此类取代基可包括例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、硫氢基、烷基硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基,或芳香族或杂芳香族部分。本领域技术人员应了解,适当时,烃链上被取代的部分本身可以被取代。举例来说,被取代的烷基的取代基可包括被取代和未取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰胺基、磷酰基(包括膦酸酯和亚膦酸酯)、磺酰基(包括硫酸酯、磺酰胺基、氨磺酰基和磺酸酯)和硅烷基,以及醚、烷基硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯和酯)、-CF₃、-CN等等。示例性的被取代烷基描述于下文中。环烷基可以进一步被以下基团取代:烷基、烯基、烷氧基、烷基硫基、氨基烷基、被羰基取代的烷基、-CF₃、-CN等等。

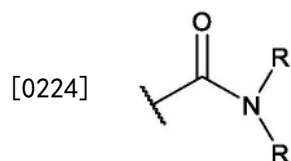
[0219] 术语“C_{x-y}”当结合化学部分(例如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)使用时,希望包括链中含有x到y个碳的基团。举例来说,术语“C_{x-y}烷基”是指被取代或未被取代的饱和烃基,包括链中含有x至y个碳的直链烷基和分支链烷基,包括卤烷基,例如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。C₀烷基表示氢(基团处于末端位置时)、一键(如果在内部)。术语“C_{2-y}烯基”和“C_{2-y}炔基”是指被取代或未被取代的不饱和脂肪族基团,其长度和可能的取代与上述烷基类似,但是分别含有至少一个双键和三键。

[0220] 如本文所用,术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

[0221] 如本文所用,术语“烷基硫基”是指被烷基取代的硫醇基,并且可以由通式烷基-S-表示。

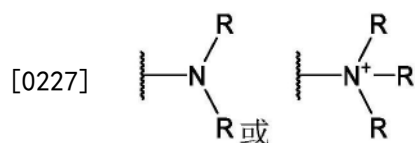
[0222] 如本文所用,术语“炔基”是指包含至少一个三键的脂肪族基团,并且希望包括“未被取代的炔基”和“被取代的炔基”两者,其中后者是指炔基的一或多个碳上的氢被取代基置换的炔基部分。此类取代基可在一或多个三键包括或不包括的一或多个碳上出现。此外,此类取代基包括关于烷基所考虑的所有那些取代基,如上文所论述,除了其中因稳定性而受限制的取代基之外。举例来说,考虑炔基被一或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代。

[0223] 如本文所用,术语“酰胺”是指基团



[0225] 其中各R独立地表示氢或烃基,或两个R与其所连接的N原子结合在一起完成在环结构中具有4到8个原子的杂环。

[0226] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的,并且是指未被取代和被取代的胺和其盐,例如可由以下表示的部分



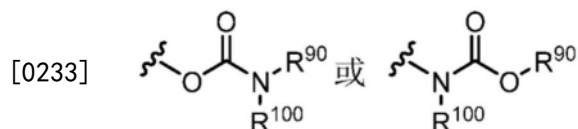
[0228] 其中各R独立地表示氢或烃基,或两个R与其所连接的N原子结合在一起完成在环结构中具有4到8个原子的杂环。

[0229] 如本文所用,术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0230] 如本文所用,术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0231] 如本文所用,术语“芳基”包括被取代或未被取代的单环芳香族基团,其中环中的各原子是碳。环优选5元到7元环,更优选6元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个邻接环所共享,其中至少一个环是芳香族环,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等等。

[0232] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公认的,并且是指基团



[0234] 其中 R^{90} 和 R^{100} 独立地表示氢或烃基,例如烷基,或 R^{90} 和 R^{100} 与中间原子结合在一起完成在环结构中具有4到8个原子的杂环。如本文所用,术语“碳环”和“碳环的”是指其中环的各原子是碳的饱和或不饱和环。术语碳环包括芳香族碳环和非芳香族碳环两者。非芳香族碳环包括其中所有碳原子都饱和的环烷烃环和含有至少一个双键的环烯烃环两者。“碳环”包括5元至7元单环和8元至12元双环。双环碳环中的各环可以选自饱和、不饱和以及芳

香族环。碳环包括其中在两个环之间共享一个、两个或三个或更多个原子的双环分子。术语“稠合碳环”是指其中各环与另一个环共享两个相邻原子的双环碳环。稠合碳环中的各环可以选自饱和、不饱和以及芳香族环。在一个例示性实施例中,芳香族环(例如苯基)可与饱和或不饱和环(例如环己烷、环戊烷或环己烯)稠合。当价态允许时,碳环的定义包括饱和、不饱和和芳香族双环的任何组合。示例性“碳环”包括环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性稠合碳环包括十氢萘、萘、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茛和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够携带氢原子的任何一或多个位置处被取代。

[0235] “环烷基”是完全饱和的环烃。“环烷基”包括单环和双环。典型地,除非另外定义,否则单环环烷基具有3到约10个碳原子,更典型地3到8个碳原子。双环环烷基中的第二个环可选自饱和、不饱和以及芳香族环。环烷基包括其中在两个环之间共享一个、两个或三个或更多个原子的双环分子。术语“稠合环烷基”是指其中各环与另一个环共享两个相邻原子的双环环烷基。稠合双环环烷基中的第二个环可选自饱和、不饱和以及芳香族环。“环烯基”是包含一或多个双键的环烃。

[0236] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0237] 术语“碳酸酯”是本领域公认的且是指基团-OC(=O)-R¹⁰,其中R¹⁰表示烷基。

[0238] 如本文所用,术语“羧基”是指由式-C(=O)OH表示的基团。

[0239] 如本文所用,术语“酯”是指基团-C(=O)OR¹⁰,其中R¹⁰表示烷基。

[0240] 如本文所用,术语“醚”是指一个烷基经由氧连接到另一个烷基。因此,烷基的醚取代基可以是烷基-O-。醚可以是对称的或非对称的。醚的实例包括但不限于杂环-O-杂环和芳基-O-杂环。醚包括“烷氧基烷基”基团,所述基团可由通式烷基-O-烷基表示。

[0241] 如本文所用,术语“卤基”和“卤素”意指卤素并且包括氯、氟、溴和碘。

[0242] 如本文所用,术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”是指被杂芳基取代的烷基。

[0243] 如本文所用,术语“杂烷基”是指具有碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和链,其中没有两个杂原子相邻。

[0244] 如本文所用,术语“杂烷基氨基”是指被杂烷基取代的氨基。

[0245] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括被取代或未被取代的芳香族单环结构,优选5元到7元环,更优选5元到6元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一个到四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个邻接环所共享,其中至少一个环是芳香族环,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、吡啶、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等等。

[0246] 如本文所用,术语“杂原子”是指除碳或氢之外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0247] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”是指被取代或未被取代的非芳香族环结构,优选3元至10元环,更优选3元至7元环,其环结构包含至少一个杂原子,优选一个至四个杂原子,更优选一个或两个杂原子。术语“杂芳基”和“杂芳基”还包括具有两个或更多个环的多

环系统,其中两个或更多个碳为两个邻接环所共享,其中至少一个环是芳香族环,例如,其它环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包含例如哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。杂环基也可以被氧代基团取代。举例来说,“杂环基”涵盖吡咯烷和吡咯烷酮。

[0248] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指被杂环基取代的烷基。

[0249] 如本文所用,术语“杂环烷基氨基”是指被杂环烷基取代的氨基。

[0250] 如本文所用,术语“烃基”是指通过不具有 $=O$ 或 $=S$ 取代基的碳原子键结的基团,并且典型地具有至少一个碳-氢键和主要碳主链,但可任选地包含杂原子。因此,出于本申请的目的,如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基等基团被视为烃基,但例如乙酰基(其在连接碳上具有 $=O$ 取代基)和乙氧基(其经由氧而非碳连接)等取代基不被视为烃基。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基以及其组合。

[0251] 如本文所用,术语“羟基烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0252] 术语“低级”当结合化学部分(例如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)使用时,希望包括其中在取代基中存在十个或更少,优选六个或更少的非氢原子的基团。举例来说,“低级烷基”是指含有十个或更少碳原子,优选六个或更少碳原子的烷基。在某些实施例中,本文定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论其单独出现或与其它取代基组合出现,例如在羟基烷基和芳烷基的叙述中(在这种情况下,例如,当对烷基取代基中的碳原子进行计数时,不对芳基内的原子进行计数)。

[0253] 如本文所用,术语“氧代”是指羰基。当原本饱和的基团上存在氧代取代基时(例如被氧代取代的环烷基(例如3-氧代-环丁基)),被取代的基团仍希望是饱和基团。当提及一个基团被“氧代”基团取代时,此可意指羰基部分(即, $-C(=O)-$)置换亚甲基单元(即, $-CH_2-$)。

[0254] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”是指两个或更多个环(例如环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子是两个邻接环共享的,例如环是“稠环”。多环中的各环可以被取代或未被取代。在某些实施例中,多环中的各环在环中含有3至10个原子,优选5至7个原子。

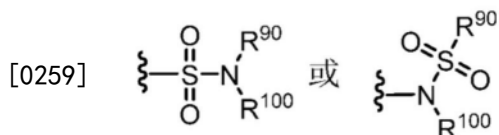
[0255] 术语“硅烷基”是指与三个烃基部分连接的硅部分。

[0256] 术语“取代”是指主链中的一或多个碳上的氢被取代基置换的部分。应理解,“取代”或“被取代”包括以下隐含的限制条件:此类取代与被取代原子和取代基的允许价数一致,并且取代产生了稳定化合物,例如不会自发地经历转化(例如重排、环化、消去等)的化合物。如本文所用,术语“取代”考虑包括有机化合物的所有可容许取代基。在一个广泛方面中,可容许取代基包括有机化合物的非环状和环状、分支和未分支碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。对于适当的有机化合物来说,可容许的取代基可以是一或多种并且可以相同或不同。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可以具有氢取代基和/或满足杂原子价数的本文所述有机化合物的任何可容许取代基。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如烷基、烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、硫氢基、烷基硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨

磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基,或芳香族或杂芳香族部分。本领域的技术人员应理解,适当时,取代基本身可以被取代。除非具体陈述为“未被取代的”,否则本文中提及化学部分应理解为包括被取代的变体。举例来说,提及“芳基”基团或部分隐含地包括被取代和未被取代的变体两者。

[0257] 术语“硫酸盐”是本领域公认的并且是指基团-OSO₃H,或其药学上可接受的盐。

[0258] 术语“磺酰胺”是本领域公认的并且是指由以下通式表示的基团:



[0260] 其中R⁹⁰和R¹⁰⁰独立地表示氢或烃基,例如烷基,或R⁹⁰和R¹⁰⁰与中间原子结合在一起完成在环结构中具有4到8个原子的杂环。

[0261] 术语“亚砷”是本领域公认的并且是指基团-S(O)-R,其中R表示烃基。

[0262] 术语“磺酸盐”是本领域公认的并且是指基团SO₃H,或其药学上可接受的盐。

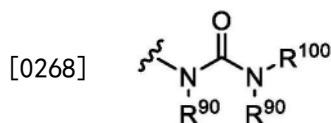
[0263] 术语“砷”是本领域公认的并且是指基团-S(O)₂-R,其中R表示烃基。

[0264] 如本文所用,术语“硫代烷基”是指被硫醇基取代的烷基。

[0265] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团-C(O)SR或-SC(O)R,其中R¹⁰表示烃基。

[0266] 如本文所用,术语“硫醚”相当于醚,其中氧被硫置换。

[0267] 术语“脲”是本领域公认的并且可以由以下通式表示



[0269] 其中R⁹⁰和R¹⁰⁰独立地表示氢或烃基,例如烷基,或存在的R⁹⁰和R¹⁰⁰与中间原子结合在一起完成在环结构中具有4到8个原子的杂环。

[0270] “保护基”是指原子基团,其当连接至分子中的反应性官能团时,遮蔽、减少或阻止官能团的反应性。典型地,在合成过程中,必要时可选择性地去除保护基。保护基的实例可见于格林(Greene)和伍兹(Wuts),有机化学中的保护基(Protective Groups in Organic Chemistry)第3版,1999,纽约州约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons);和哈里森(Harrison)等人,有机合成方法概要(Compendium of Synthetic Organic Methods)第1至8卷,1971-1996,纽约州约翰·威利父子公司。代表性氮保护基包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲基、苯甲氧羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基硅烷基(“TMS”)、2-三甲基硅烷基-乙烷磺酰基(“TES”)、三苯甲基和被取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基(“Fmoc”)、硝基-苄基氧基羰基(“NVOC”)等等。代表性羟基保护基包括但不限于其中羟基被酰基化(酯化)或烷基化的保护基,例如苯甲基和三苯甲基醚,以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基硅烷基醚(例如TMS或TIPS基团)、二醇醚,例如乙二醇和丙二醇衍生物和烯丙基醚。

[0271] 如本文所用,“预防”病症或病状的治疗剂是指在统计样本中,相对于未治疗的对照样本,减少已治疗的样本的病症或病状的发生,或相对于未治疗的对照样本,延迟病症或病状的一或多种症状的发作或减轻其严重程度的化合物。

[0272] 术语“治疗”包括预防和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公

认的并且包括向宿主施予一或多种本发明组合物。如果在不需要的病状(例如宿主动物的疾病或其它不需要的状态)临床表现之前施予,则治疗是预防性的(即,其保护宿主以免产生不需要的病状,然而如果在不需要的病状表现之后施予,则治疗是治疗性的(即,希望减轻、改善或稳定现存的不需要病状或其副作用)。

[0273] 术语“前药”希望涵盖在生理学条件下转化成本发明的治疗活性剂(例如式I化合物)的化合物。制备前药的常见方法是包括使一或多个所选部分在生理学条件下水解以展现所需分子。在其它实施例中,通过宿主动物的酶活性使前药转化。举例来说,酯或碳酸酯(例如醇或羧酸的酯或碳酸酯)是本发明的优选前药。在某些实施例中,上文所示之调配物中的一些或所有式I化合物可用相应的适合前药置换,例如其中母化合物中的羟基呈现为酯或碳酸酯或存在于母化合物中的羧酸呈现为酯。术语“MK2相关病症”是一种病症或病状,MK2在所述疾病或病症的发病或症状中起作用。举例来说,MK2相关病症包括但不限于发炎疾病、自体免疫疾病、破坏性骨骼病症、增生性病症、血管生成病症、感染性疾病、神经退化性疾病和病毒疾病。

[0274] 如本文所用,术语“发炎病症”或“发炎疾病”包括由炎症引起或主要由炎症引起的疾病和病症,以及其中炎症在疾病或病症的发病或症状、疾病或病症的蔓延、疾病或病症的症状恶化和/或患者预后或生存时间因疾病或病症所致的恶化中起作用的疾病和病症。

[0275] 实例

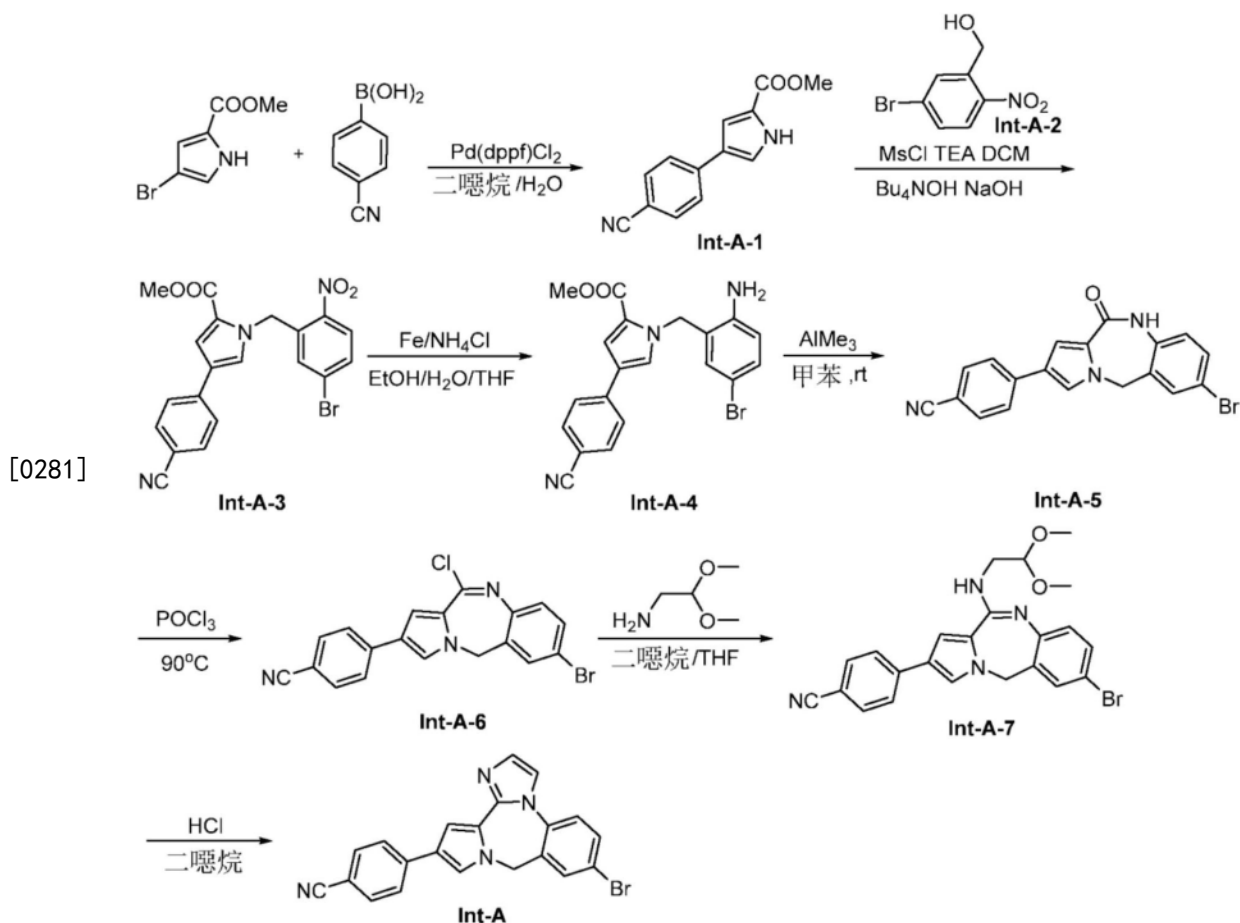
[0276] A. 化学合成

[0277] 下文描述本发明化合物制备方法中所用的通用程序。

[0278] 通用方法

[0279] 除非另外指明,否则所有溶剂和试剂均获自商业来源且不经进一步纯化即使用。在以400MHz操作的Bruker Neo 400M光谱仪上获得NMR谱。以百万分率(δ)报告相对于指定溶剂中的四甲基硅烷共振的化学位移。利用梯度洗脱,用溶剂A(含有0.05% TFA的ACN)和B(含有0.05% TFA的水)的混合物洗脱,使用Welch Biomate柱(C18,2.7 μ m,4.6*50mm),使用Agilent 1260-6125B单四极质谱仪获得LC-质谱。用DAD(254nm和210nm)进行检测。用ESI进行电离。使用Chemstation软件分析频谱。在Waters ARC系统上,在YMC Pack Pro柱(C18 S-3 μ m,12nm,150*2.0mm)上用溶剂A(含有0.05% TFA的ACN)和B(含有0.05% TFA的水)的混合物洗脱,在含酸条件下;或在Agilent Poroshell1 HPH C18柱(2.7 μ m,2.1*150mm)上利用梯度洗脱、用溶剂C(含有0.1% NH_4OH 的水)和D(含有0.1% NH_4OH 的ACN)的混合物洗脱,在含碱条件下进行分析型HPLC。用DAD(254nm和210nm)进行检测。使用Welch C18柱(5 μ m,25*150mm),用溶剂A和B的混合物洗脱,在与单四极质谱仪耦合的Waters AutoP系统上进行制备型HPLC。在使用Welch WelFlash快速柱(40-63 μ m)的Biotage Isolera Prime系统上、用如实验程序中指定的溶剂混合物洗脱来进行快速色谱。

[0280] 流程1:



[0282] 4-(4-氰基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(Int-A-1)

[0283] 将4-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(100g, 489mmol)、((4-氰基苯基)硼酸(108g, 734.6mmol)、 K_2CO_3 (202g, 1467mmol, 3.0eq.)、 Pd(dppf)Cl_2 (17.9g, 24.5mmol, 0.05eq.)于二噁烷/ H_2O (1.8L, 5:1)中的悬浮液脱气且然后在 N_2 下加热至 100°C 维持20小时。然后将反应混合物冷却到室温且在搅拌下倾入冰水(2L)中。形成的沉淀物通过过滤收集,再溶解于DCM(约3L)中且用盐水洗涤。使有机溶剂通过短硅胶柱并且用PE:DCM(1:1)洗脱。将含有产物的洗脱份合并且在减压下浓缩。将残余物再溶解于DCM(约1L)中并且向其中缓慢添加10L石油醚以使产物沉淀析出。搅拌1小时之后,通过过滤收集固体且干燥,得到呈浅黄色固体状的所需产物(92g, 93%纯度)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=227.1$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.30(br.s., 1H), 7.84(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.79-7.69(m, 3H), 7.33(br.s., 1H), 3.80(s, 3H)。

[0284] (5-溴-2-硝基苯基)甲醇(Int-A-2)

[0285] 在 0°C 下,历经30分钟将 NaBH_4 (12.4g, 326mmol)分批添加至5-溴-2-硝基苯甲醛(250g, 1.086mol)于MeOH(1.0L)中的溶液中。添加之后,使混合物升温至室温且继续搅拌10分钟。然后通过缓慢添加饱和 NH_4Cl (1L)来淬灭混合物且在减压下浓缩以去除挥发性溶剂。残余物用EA(1L $\times$ 3)萃取,且合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,然后在减压下浓缩,得到呈白色固体状的所需产物(252g, 1086mmol)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=232.2/234.2$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.98-7.91(m, 2H), 7.55(dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.97(br.s., 2H), 2.77(br.s., 1H)。

[0286] 1-(5-溴-2-硝基苯基)-4-(4-氰基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(Int-A-3)

[0287] 在0℃下,向化合物Int-A-2(105g,442.5mmol)和TEA(123mL,885mmol,2.0eq.)于DCM(1.5L)中的溶液中添加MsCl(37.6mL,486.7mmol,1.1eq.),并且在20℃下搅拌混合物0.5小时。在0℃下,向溶液中添加化合物Int-A-1(100g,442.5mmol),随后添加四丁基氢氧化铵(45g,44.2mmol,0.1eq.)和NaOH溶液(2M,1.1L,5.0eq.)。然后使混合物在室温下搅拌2小时。通过过滤收集所得黄色固体。将残余物添加至EtOH(200mL)中且搅拌1小时。通过过滤收集沉淀物,得到呈灰白色固体状的所需产物(280g,636mmol,71.9%产率)。ESI: $[M+H]^+ = 440.1/442.1$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(d, J=1.8Hz, 1H), 7.84-7.76(m, 5H), 7.55(d, J=1.8Hz, 1H), 6.71(d, J=1.3Hz, 1H), 5.86(s, 2H), 3.29(s, 3H)。

[0288] 1-(2-氨基-5-溴苯甲基)-4-(4-氰基苯基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(Int-A-4)

[0289] 将化合物Int-A-3(186g,423.4mmol)、Fe(118.2g,2.1mol)和NH₄Cl(226.5g,4.2mol,10.0eq.)于EtOH(2L)、H₂O(1L)和THF(2L)中的悬浮液加热至80℃维持2小时。然后将混合物浓缩到干燥且将残余物再溶解于热THF(20L*5)中。通过硅藻土垫过滤混合物并且浓缩滤液。用EtOH(1L)将残余物制成浆液且搅拌1小时。通过过滤收集固体,得到所需产物(138g)。ESI: $[M+H]^+ = 410.2/412.2$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 7.88(br.s., 1H), 7.85-7.68(m, 4H), 7.50(br.s., 1H), 7.09(d, J=7.9Hz, 1H), 6.62(d, J=8.4Hz, 1H), 6.33(br.s., 1H), 5.37(br.s., 4H), 3.73(br.s., 3H)。

[0290] 4-(7-溴-11-氧代-10,11-二氢-5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-2-基)苯甲腈(Int-A-5)

[0291] 在0℃下,将Me₃Al(2M于甲苯中,609mL)逐滴添加至化合物Int-A-4(100g,244mmol)于甲苯(1L)中的悬浮液中且在20℃下、在N₂下搅拌混合物10小时。然后将混合物倾入冰冷的1M HCl(2M,500mL)中。过滤所得混合物并且用NaHCO₃(1L)洗涤滤饼。用EtOH(700mL)将固体制成浆液且搅拌2小时且然后通过过滤收集。在真空下干燥之后,获得呈黄色固体状的所需产物(86.2g,166mmol,93.7%产率)。ESI: $[M+H]^+ = 378.2/380.2$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.30(s, 1H), 7.73(s, 4H), 7.66(dd, J=2.0, 4.2Hz, 2H), 7.50(dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H), 7.27(d, J=1.8Hz, 1H), 7.13(d, J=8.8Hz, 1H), 5.21(s, 2H)。

[0292] 4-(7-溴-11-氯-5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-2-基)苯甲腈(Int-A-6)

[0293] 化合物Int-A-5(80g,211mmol)于POCl₃(300mL)中的溶液在90℃下搅拌18小时。在减压下浓缩溶液且将残余物溶解于EA(3L)中。将有机溶液倾入冰冷的NaHCO₃溶液(2L)中并且搅拌30分钟。分离出有机层并且用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩之后,粗产物(76g,93.7%产率)随即用于下一步骤。ESI: $[M+H]^+ = 396.2/398.2$

[0294] 4-(7-溴-11-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-2-基)苯甲腈(Int-A-7)

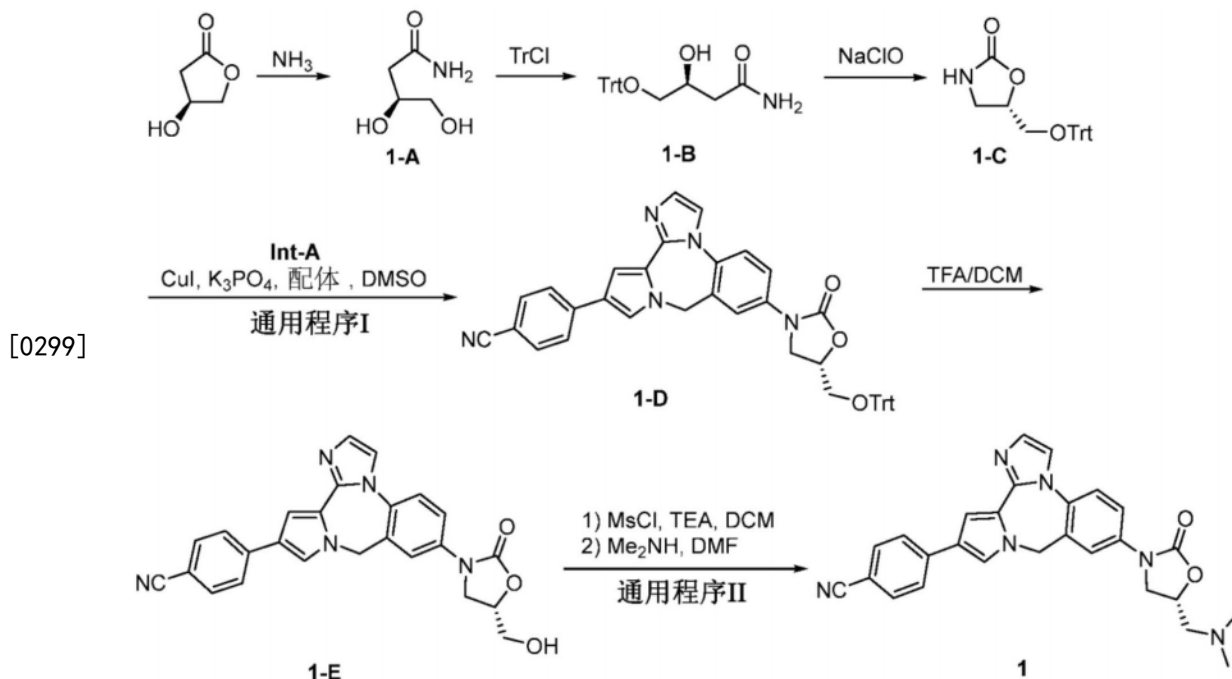
[0295] 向化合物Int-A-6(75g,190mmol)于THF/二噁烷(500mL/1L)中的溶液中添加2,2-二甲氧基乙胺(100g,949mmol)。在100℃下搅拌所得溶液18小时。然后在减压下浓缩混合物。将残余物再溶解于EA(300mL)中并且将HCl(1M,1.2L)缓慢添加到以上溶液中。在添加期间形成沉淀物,通过过滤收集。用EA洗涤滤饼若干次且在真空下干燥,得到所需产物(湿固体),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI: $[M+H]^+ = 465.2/467.2$

[0296] 4-(7-溴-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈

(Int-A)

[0297] 向上述固体于二噁烷(800mL)中的溶液中添加HCl(1M,400mL),且所得混合物在80℃下搅拌20小时。然后将反应混合物冷却到室温且过滤。滤饼用饱和NaHCO₃溶液(1L)洗涤,随后用去离子水(1L)洗涤。然后再次用MeOH(300mL)将固体制成浆液。在过滤之后,收集滤饼且在真空下干燥,得到呈白色固体状的所要产物(36g)。ESI: [M+H]⁺=401.2/403.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.92(d, J=2.3Hz, 1H), 7.84(d, J=1.4Hz, 1H), 7.75-7.774(m, 4H), 7.65(d, J=1.9Hz, 1H), 7.56(d, J=8.6Hz, 1H), 7.25(d, J=1.4Hz, 1H), 7.06(d, J=1.9Hz, 1H), 5.24(s, 2H)。

[0298] 流程2:



[0300] (S)-3,4-二羟基丁酰胺(1-A)

[0301] (S)-4-羟基二氢呋喃-2(3H)-酮(5g,49mmol)于NH₃的MeOH溶液(7mol/L,12mL)中的溶液在25℃下搅拌19小时。浓缩混合物,得到所需产物(6g,产率100%)。ESI: [M+H]⁺=120.1

[0302] (S)-3-羟基-4-(三苯甲基)丁酰胺(1-B)

[0303] 向化合物011-A(6g,50.39mmol)和吡啶(6mL)于THF(25mL)和DMF(25mL)中的溶液中加入高含量三苯甲基氯(15.45g,55.43mmol)且在25℃下搅拌18小时。然后向混合物中添加NH₄Cl水溶液(200mL)和EA(200mL)。搅拌30分钟之后,分离出混合物中的有机层且用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩,得到呈黄色固体状的所需化合物(5.3g,产率:29%)。ESI: [M+H]⁺=362.1

[0304] (S)-4-(((2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基)二苯甲基)苯-1-酮(1-C)

[0305] 将NaOH(2.52g,63.5mmol)的H₂O溶液(15.75mL)添加到化合物1-B(5.67g,15.7mmol)和13% NaClO(25.2mL)于THF(47mL)中的溶液中。所得混合物在60℃下搅拌1小时,随后添加水(200mL)和EA(200mL)。分离出混合物中的有机层且用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤和减压下浓缩之后,通过硅胶色谱(DCM:MeOH=40:1)纯化残余物,得到

所需化合物(3.87g,产率68.6%)。ESI: $[M+H]^+ = 360.2$

[0306] 通用程序I-乌尔曼反应(Ullmann reaction):

[0307] (S)-4-(7-(2-氧代-5-((三苯甲基)甲基)噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(1-D)

[0308] Int-A(100mg,0.25mmol)、化合物1-C(134.25mg,0.37mmol)、CuI(4.75mg,0.025mmol)、 Cs_2CO_3 (162.4mg,0.5mmol)、反-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(7.09mg,0.05mmol)于无水DMSO(2mL)中的溶液在115℃下、在 N_2 下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却到室温且添加 H_2O (10mL)、EA(10mL)和 $NH_4OH:NH_4Cl = 1:10$ (30mL)。搅拌所得混合物且然后过滤。分离出滤液中的有机层且用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤和浓缩之后,通过硅胶色谱(DCM:MeOH=30:1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的所需化合物(230mg,产率>99%)。ESI: $[M+H]^+ = 680.3$

[0309] (S)-4-(7-(5-(羟基甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(1-E)

[0310] 向化合物1-D(230mg,0.34mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。在25℃下搅拌30分钟之后,向溶液中添加 $NaHCO_3$ (20mL)和DCM(20mL)。分离出有机层且用盐水洗涤且经无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤和浓缩之后,通过硅胶色谱(DCM:MeOH=100:1)纯化残余物,得到呈棕色固体状的所需产物(117.4mg,产率:73%)。ESI: $[M+H]^+ = 348.1$

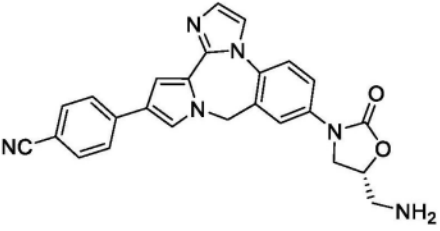
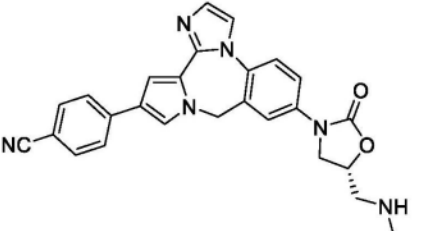
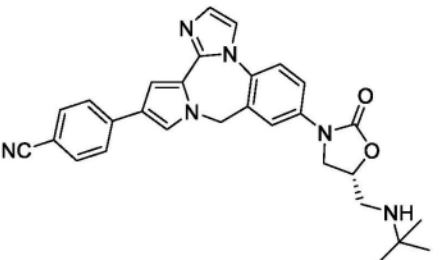
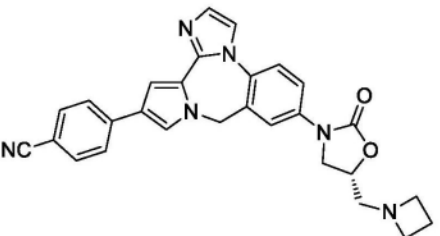
[0311] 通用程序II:

[0312] (R)-4-(7-(5-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(1)

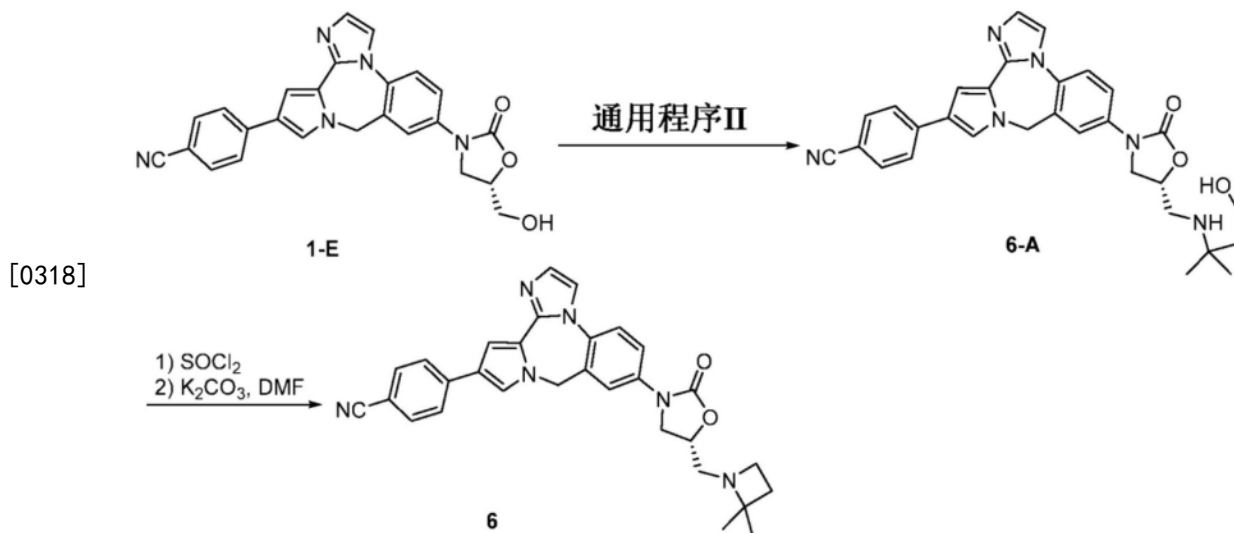
[0313] 在0℃下,向化合物1-E(100mg,0.23mmol)、TEA(46.25mg,0.46mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加MsCl(0.1mL,1.26mmol),且在0℃下搅拌所得溶液3.5小时。混合物用冰水(100mL)稀释且用DCM(100mL)萃取。有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。在过滤和浓缩之后,获得呈棕色固体状的粗化合物(115mg),其直接用于下一步骤。ESI: $[M+H]^+ = 516.1$ 。将上述化合物(50mg,0.1mmol)、含 Me_2NH 的THF(2mL,2mmol)于DMF(2mL)中的溶液在微波反应器中、在100℃下放置2小时。混合物用 H_2O (50mL)稀释并且用DCM(50mL)萃取。有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的所需化合物(11.1mg,产率:23%)。ESI: $[M+H]^+ = 465.2$; ^1H-NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.9(brs,1H),7.6-8.0(m,10H),7.55(s,1H),5.36(s,2H),5.20(s,1H),4.30(t,1H),3.88(s,2H),2.89(s,6H),2.68(s,1H),2.38(s,1H)。

[0314] 使用上述程序合成表3中的以下实例。

[0315] 表3.

结构	实例#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	2	(400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8.03 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 4H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H).	437.2
	3	(400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 5.7, 3.8 Hz, 4H), 7.70 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 3H), 2.82 (s, 3H).	451.2
	4	(400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8.01 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.1 Hz, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 4H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.49 (dt, <i>J</i> = 23.0, 11.9 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).	493.2
	5	(400 MHz, MeOH-d ₄): δ 8.02 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.2 Hz, 2H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 4H), 7.73 - 7.67 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.06 - 4.96 (m, 4H), 4.32 (dd, <i>J</i> = 17.1, 8.5 Hz, 4H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 2H).	477.2

[0317] 流程3:



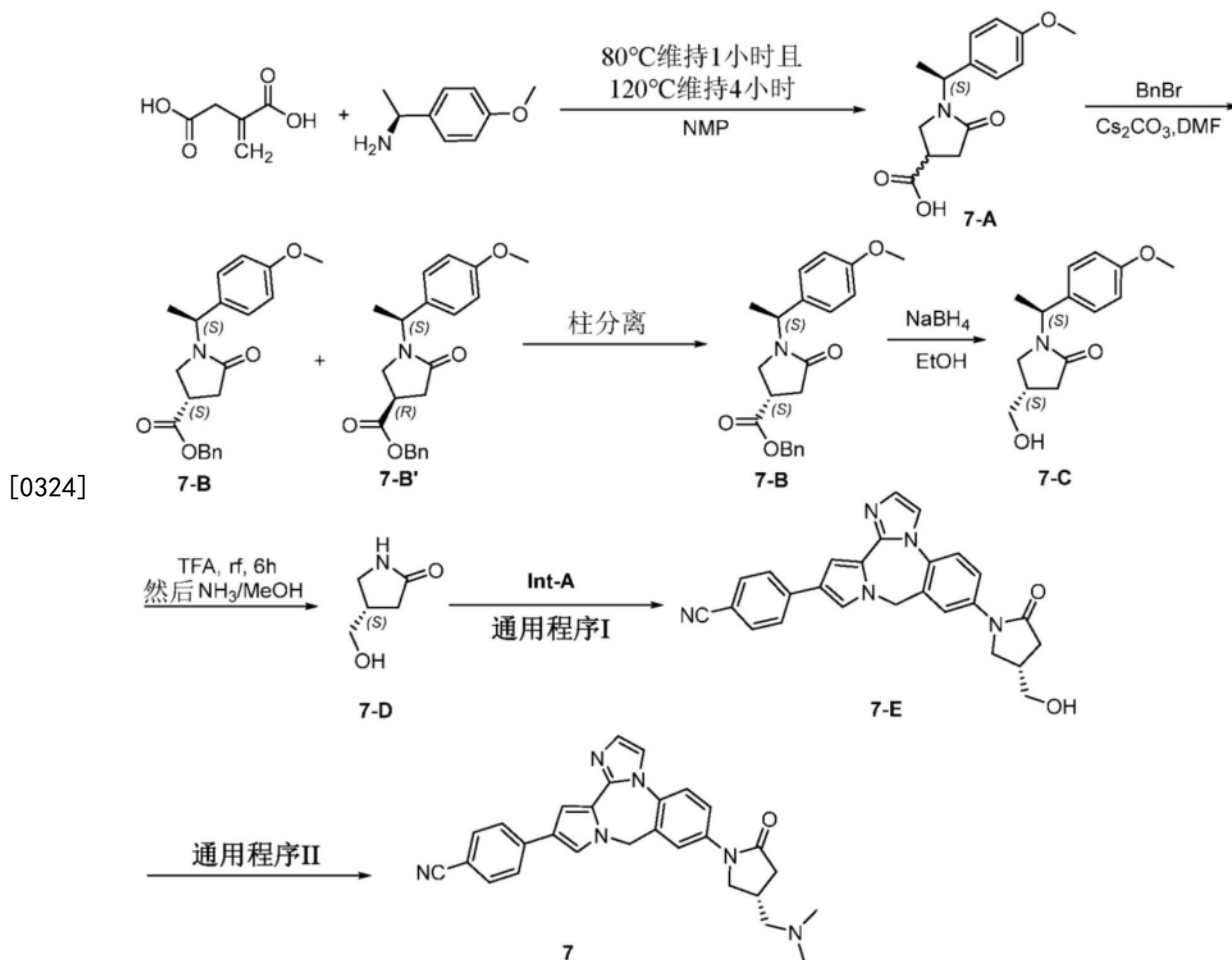
[0319] (R)-4-(7-(5-(((4-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基)甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(6-A)

[0320] 使用上述程序合成化合物6-A。ESI: [M+H]⁺=523.2。

[0321] (R)-4-(7-(5-((2,2-二甲基氮杂环丁-1-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(6)

[0322] 向化合物6-A于无水DCM(1mL)中的溶液中添加SOCl₂(1滴),且所得溶液在40℃下搅拌30分钟。反应完成之后,浓缩混合物,得到粗化合物(11mg)。ESI: [M+H]⁺=541.2。向上述化合物(11mg, 0.02mmol)于无水DMF(1mL)中的溶液中添加K₂CO₃(10mg),且将混合物在微波反应器中、在80℃下放置2小时。浓缩反应混合物且通过制备型HPLC纯化,得到所需化合物(2mg, 产率:20%)。ESI: [M+H]⁺=505.2; ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ8.01(dd, J=10.2, 2.2Hz, 2H), 7.80(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.78-7.73(m, 4H), 7.72-7.68(m, 2H), 7.65(d, J=1.8Hz, 1H), 7.27(d, J=1.8Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 5.03(s, 1H), 4.36(t, J=9.1Hz, 1H), 4.16(s, 3H), 3.90(dd, J=9.2, 6.4Hz, 1H), 3.59(s, 2H), 2.57(s, 1H), 2.29(s, 1H), 1.69(d, J=6.3Hz, 6H)。

[0323] 流程4:



[0325] 1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸 (7-A)

[0326] 将(S)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺 (13.5g, 99.15mmol) 和衣康酸 (13g, 98.2mmol) 于1-甲基-2-吡咯烷酮 (80mL) 中的悬浮液加热到80°C维持1小时。在120°C下搅拌溶液额外4小时。将反应混合物冷却到25°C并且倾入500mL去矿物质水中。过滤所形成的沉淀物, 用去矿物质水洗涤且在50°C下干燥, 得到呈白色固体状的所需化合物 (21g, 79.8mmol, 89%产率)。

[0327] 1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(S)-苯甲酯 (7-B)。

[0328] 化合物7-A (21g, 79.8mmol)、苯甲基溴 (10.34mL, 87.8mmol, 1.1eq.) 和碳酸铯 (28.55g, 87.8mmol, 1.1eq.) 于DMF (100mL) 中的溶液在室温下搅拌45分钟。将水和乙酸乙酯添加到反应混合物中。分离出有机层且用EtOAc (200mL*2) 萃取水层。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱 (溶剂梯度: 5%至50%石油醚/乙酸乙酯) 来纯化, 得到1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(S)-苯甲酯 (11.2g, 31.73mmol, 39.7%产率) 作为第一洗脱剂和1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(R)-苯甲酯 (11.6g, 32.86mmol, 41.2%产率) 作为第二洗脱剂。

[0329] 7-B: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.42-7.28 (m, 5H), 7.20 (t, J=5.7Hz, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 5.44 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (dd, J=9.4, 5.8Hz, 1H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.73 (qd, J=17.1, 8.4Hz, 2H), 1.48 (d, J=7.1Hz, 3H)

[0330] 7-B': ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.38-7.30 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.18 (t, J=5.7Hz, 2H), 6.88-6.80 (m, 2H), 5.44 (q, J=7.1Hz, 1H), 5.06 (d, J=1.5Hz, 2H), 3.77 (d, J=

9.0Hz, 3H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 2.80-2.61 (m, 2H), 1.49 (d, J=7.1Hz, 3H)。ESI: $[M+H]^+ = 354$

[0331] (S)-4-(羟基甲基)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(007-C)

[0332] 在0℃下,向化合物7-B(11.2g, 31.7mmol)于EtOH(75mL)中的溶液中添加NaBH₄(4.2g, 111mmol)。在室温下搅拌混合物8小时。通过添加NH₄Cl来淬灭反应。添加EtOAc并且分离有机层。用EtOAc(3*200mL)萃取水层。合并的有机层用饱和盐洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。所得残余物通过硅胶色谱(PE:EA=5:1至DCM:MeOH=100:1)纯化,得到所需醇(7.5g, 30.12mmol, 95%产率)。ESI: $[M+H]^+ = 250$

[0333] (S)-4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮-D

[0334] 将化合物7-C(7.5g, 30.12mmol, 1.0eq)于TFA(40mL)中的溶液加热到80℃且搅拌16小时。在减压下去除挥发性溶剂。将残余物再溶解于MeOH(50mL)中,且在室温下将NH₃·H₂O添加到上述溶液中。在搅拌1小时之后,浓缩反应混合物,且残余物通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=100:1至10:1)来纯化,得到所需产物(3.0g, 26.1mmol)。ESI: $[M+H]^+ = 116$; ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ3.58-3.51 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, J=10.1, 5.3Hz, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, J=17.1, 9.1Hz, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H)。

[0335] (S)-4-(7-(4-(羟基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(07-E)

[0336] 使用上述程序合成化合物7-E。ESI: $[M+H]^+ = 436$

[0337] (R)-4-(7-(4-((二甲氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(7)

[0338] 使用上述程序合成化合物7。ESI: $[M+H]^+ = 436.3$; ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ7.97 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.25 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (dd, J=9.7, 7.8Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.51 (dd, J=12.3, 7.7Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)。

[0339] 使用上述程序合成表4中的以下实例。

[0340] 表4。

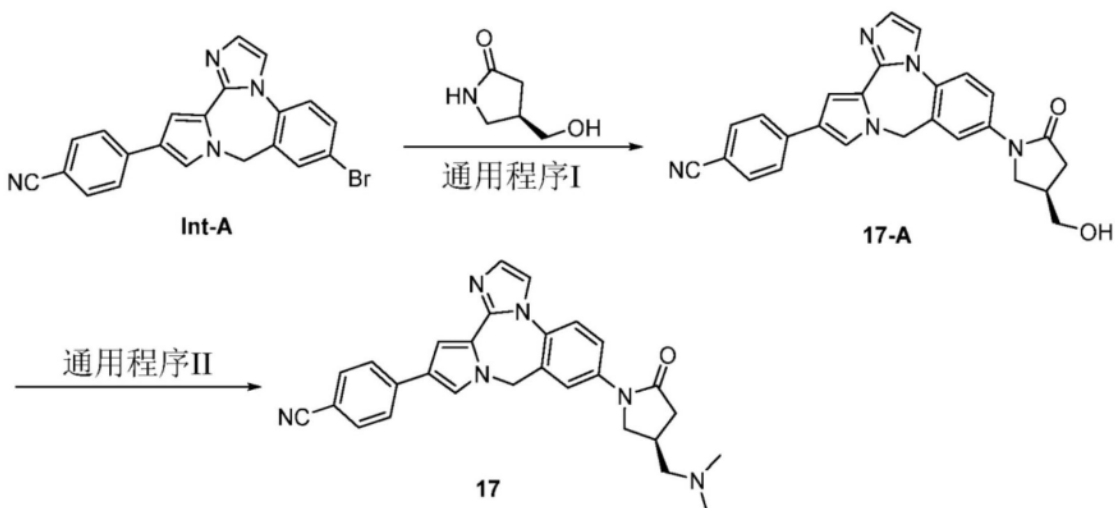
[0341]

结构	实例#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	8	(400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ 8.01 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 8H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.12 (dd, <i>J</i> = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.09 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.51 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.0 Hz, 1H).	435.5
	9	(400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ 8.12 (s, 2H), 7.97 - 7.63 (m, 8H), 7.38 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (dd, <i>J</i> = 16.8, 6.8 Hz, 1H).	449.2
	10	(400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ 8.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 7H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (dd, <i>J</i> = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.08 - 2.74 (m, 6H), 2.51 (q, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	463.2
	11	(400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ 8.10 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.20 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.82 (dt, <i>J</i> = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.43 (ddd, <i>J</i> = 16.6, 8.0, 5.4 Hz, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 1H).	493.2
	12	(400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄): δ 8.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 3H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.9 Hz, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.6 Hz, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H),	477.2

[0342]

		2.88 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 20.2, 11.0$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H).	
	13	(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (dd, $J = 9.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.59 (q, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).	491.2
	14	(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.77- 7.69 (m, 7H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.58 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H).	491.2
	15	(400 MHz, MeOH- d_4): δ 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 6H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (dd, $J = 9.7, 7.8$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J = 26.0, 21.3, 9.1$ Hz, 4H), 2.44 (dd, $J = 15.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 0.53 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 0.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H).	475.2
	16	(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 2.92 (ddd, $J = 15.5, 13.5, 10.2$ Hz, 2H), 2.66 - 2.52 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.19 - 0.89 (m, 4H).	505.2

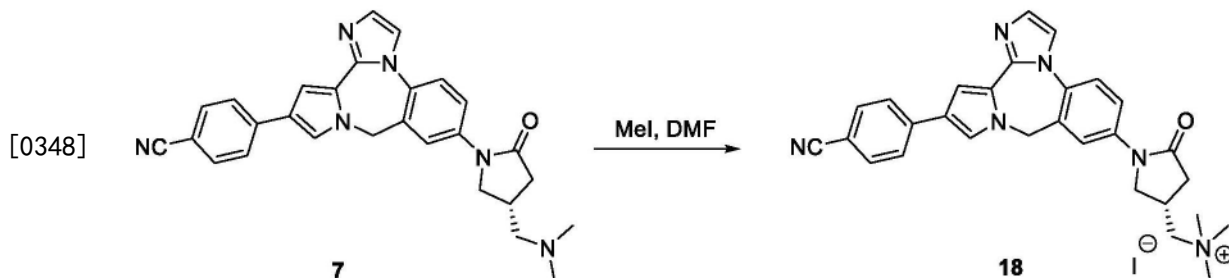
[0343] 流程5:



[0345] (S)-4-(7-(4-((二甲氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈 (17)

[0346] 使用上述程序,合成化合物17:ESI: $[M+H]^+ = 463.2$; 1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ 8.10 (dd, $J=15.3, 2.3$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 4H), 7.71 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (dd, $J=9.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=9.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=7.3, 1.1$ Hz, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.99 (d, $J=3.3$ Hz, 6H), 2.91 (dd, $J=16.9, 8.7$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=17.0, 8.5$ Hz, 1H)。

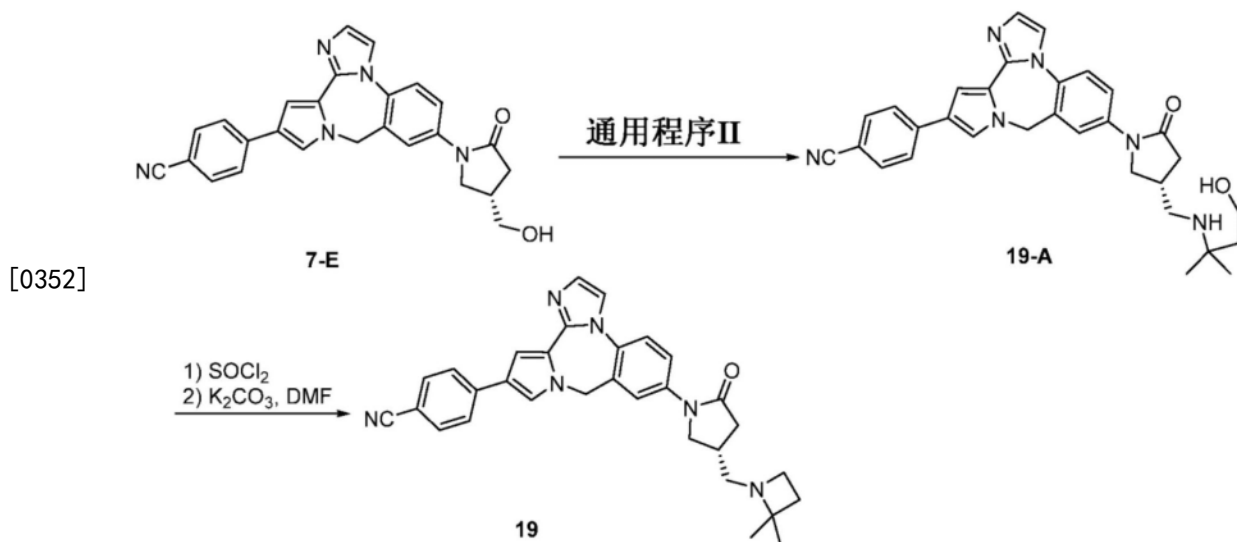
[0347] 流程6:



[0349] (S)-1-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)-N,N,N-三甲基甲铵碘化物 (18)

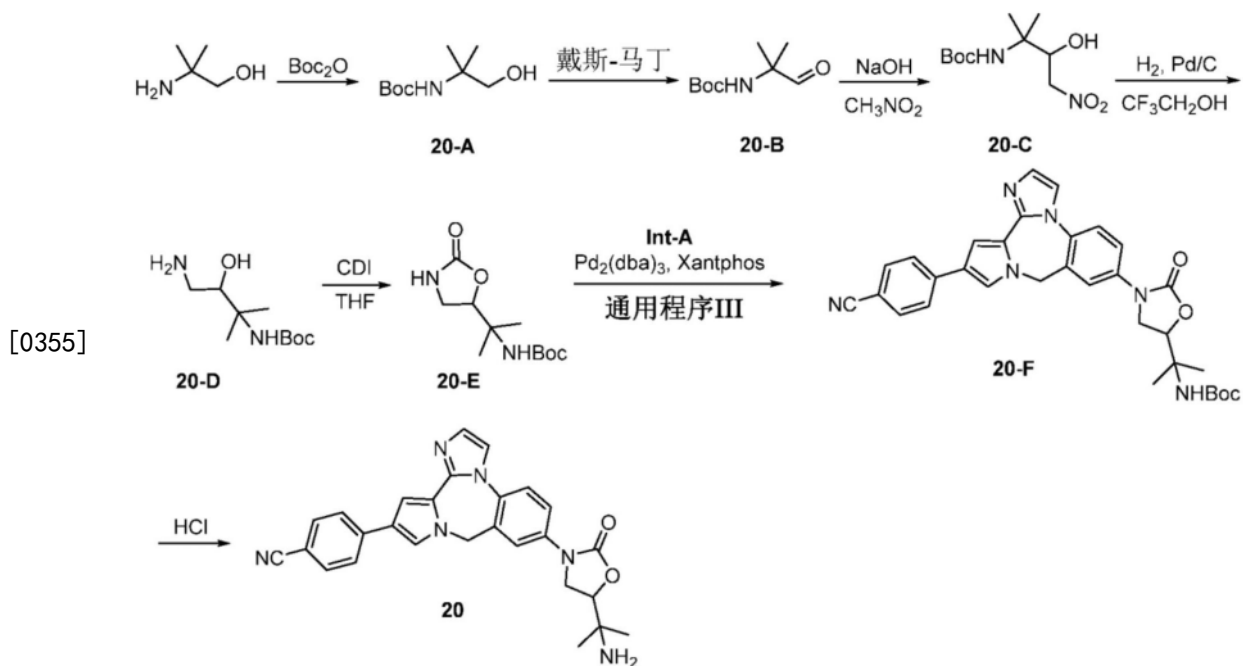
[0350] 在室温下,向化合物007 (10mg, 0.02mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加碘甲烷 (0.5mL)。在20℃下搅拌混合物2小时。然后真空去除溶剂。通过制备型HPLC来纯化残余物,得到所需产物 (1mg, 产率:8%)。ESI: $[M+H]^+ = 477.2$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.04 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=16.3, 8.6$ Hz, 6H), 7.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.15 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.13 (s, 9H), 2.85 (dd, $J=16.6, 8.7$ Hz, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 2H)。

[0351] 流程7:



[0353] 使用上述程序合成化合物19。ESI: $[M+H]^+ = 503.2$; ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ 7.97 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.03 (dd, $J=9.7, 7.4\text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J=9.8, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J=16.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.56 (dd, $J=16.7, 9.7\text{Hz}$, 3H), 2.41 (dd, $J=16.9, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.93 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.25 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 6H)。

[0354] 流程8:



[0356] (1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (20-A)

[0357] 在0℃下,将Boc₂O (109.1g, 0.5mol) 逐份添加到2-氨基-2-甲基丙-1-醇 (44.5g, 0.5mol) 和TEA (60.7g, 0.6mol) 于DCM (200mL) 中的溶液中,然后在20℃下搅拌混合物16小时。在减压下浓缩混合物,且残余物用PE/EA (10/1-3/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物 (94.6g, 产率:94%)。ESI: $[M+H]^+ = 190$

[0358] (2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (20-B)

[0359] 在0℃下,向化合物20-A(20g,105.7mmol)于DCM(200mL)中的溶液中缓慢添加DMP(53.8g,126.8mmol),然后在20℃下搅拌混合物3小时。然后用饱和NaHCO₃水溶液和Na₂SO₃溶液淬灭混合物。然后搅拌混合物0.5小时,用DCM萃取,用盐水洗涤,在减压下浓缩。所得残余物用PE/EA(10/1-3/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物(15.8g,产率:79.9%)。ESI: [M+H]⁺=188; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ9.42(s, 1H), 1.43(s, 9H), 1.32(s, 6H)。

[0360] (3-羟基-2-甲基-4-硝基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20-C)

[0361] 在0℃下,向化合物20-B(8g,42.7mmol)和硝基甲烷(2.6g,42.7mmol)于EtOH(80mL)中的溶液中逐滴添加NaOH(10mol/L,4.3mL),然后在20℃下搅拌混合物16小时。混合物用HOAc淬灭到pH<6且用EA萃取。有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩。残余物用PE/EA(10/1至1/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(9.2g,产率:86.7%)。ESI: [M+H]⁺=249; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.60(s, 1H), 4.55(dd, J=12.3, 2.4Hz, 1H), 4.38(dd, J=12.3, 9.5Hz, 1H), 4.27(d, J=9.3Hz, 1H), 1.44(s, 9H), 1.42(s, 3H), 1.29(s, 3H)。

[0362] (4-氨基-3-羟基-2-甲基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20-D)

[0363] 向化合物20-C(4.0g,16.1mmol)于CF₃CH₂OH(100mL)中的溶液中添加Pd/C(0.4g,10%)且在50℃下、在50psi的氢气气氛下搅拌混合物18小时。将混合物冷却到室温并且通过硅藻土垫过滤;在减压下浓缩滤液,得到所要产物(3.2g,产率:91%)。ESI: [M+H]⁺=219。

[0364] (2-(2-氧代噁唑烷-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20-E)

[0365] 在0℃下,在N₂下,向化合物20-D(2.2g,9.6mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加CDI(4.7g,28.9mmol)且在70℃下、在N₂下搅拌混合物18小时。将混合物冷却到室温并且用0.5N HCl(100mL)洗涤以调到pH<7。所得混合物用EA萃取。有机相用盐水洗涤且在减压下浓缩。所得残余物用DCM/MeOH(100/1-20/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(1.6g,产率:60.8%)。ESI: [M+H]⁺=245; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ5.41(s, 1H), 5.00(dd, J=8.9, 7.4Hz, 1H), 4.62(s, 1H), 3.55(dt, J=16.2, 8.7Hz, 2H), 1.42(s, 9H), 1.38(s, 3H), 1.29(s, 3H)。

[0366] 通用程序III:

[0367] (2-(3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20-F)

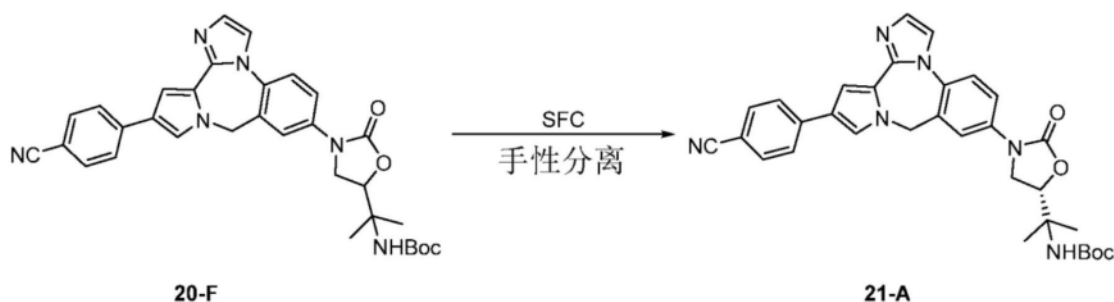
[0368] 在20℃,将Pd₂(dba)₃(0.92g,1.0mmol)、Xantphos(1.16g,2mmol)和Cs₂CO₃(3.25g,10mmol)添加到化合物Int-A(2.0g,5mmol)、化合物20-E(1.50g,6mmol)于DMA(30mL)中的悬浮液中,且在80℃下、在N₂下搅拌混合物24小时。将反应混合物冷却到室温,用DCM/MeOH(20/1,200mL)稀释且过滤。在真空中浓缩滤液,且将残余物倾入冰水中。形成的固体通过过滤收集,首先用DCM/MeOH(100/1-20/1)洗脱、通过硅胶色谱纯化,然后用DCM/EA(100/1-1/1)洗脱、通过快速色谱再纯化,得到所需化合物(2.0g,产率:71.4%)ESI: [M+H]⁺=565.2

[0369] (2-(3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-2-氧代噁唑烷-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20)

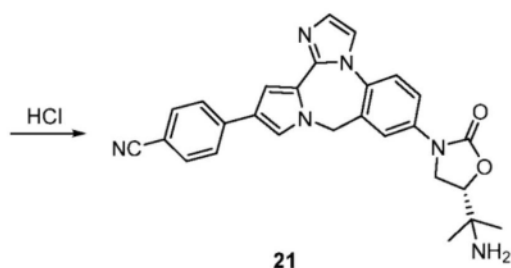
[0370] 在0℃下,向化合物20-F(0.12g,0.2mmol)于DCM/MeOH(5mL/5mL)中的溶液中添加HCl的二噁烷溶液(4N,2mL),且在20℃下搅拌混合物2小时。真空浓缩反应混合物,得到所需化合物的HCl盐。然后,通过制备型HPLC来纯化产物,得到呈白色固体状的所需产物(50mg,产率:54%)。ESI: [M+H]⁺=465.2; ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ8.09(s, 1H), 8.05(d, J=2.5Hz, 1H), 7.88(dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.83-7.72(m, 5H), 7.70(d, J=8.5Hz, 2H), 7.34(s, 1H),

5.42 (s, 2H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.35 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.12 (dd, J=9.8, 6.9Hz, 1H), 1.43 (d, J=21.4Hz, 6H)。

[0371] 流程9:



[0372]



[0373] (S)-2-(3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7基)-2-氧代噁唑烷-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (21-A)

[0374] 在以下条件下通过手性HPLC分离出化合物20-F,得到峰1 (2.12g, ee:99.7%) 和峰2 (2.2g, ee:98.5%) :

[0375] 柱: IG-H

[0376] 柱尺寸: 0.46cm I.D.*15cmL

[0377] 移动相: CO₂:EtOH (0.1% DEA) = 60:40

[0378] 流量: 2.5mL

[0379] 波长: UV254 nm

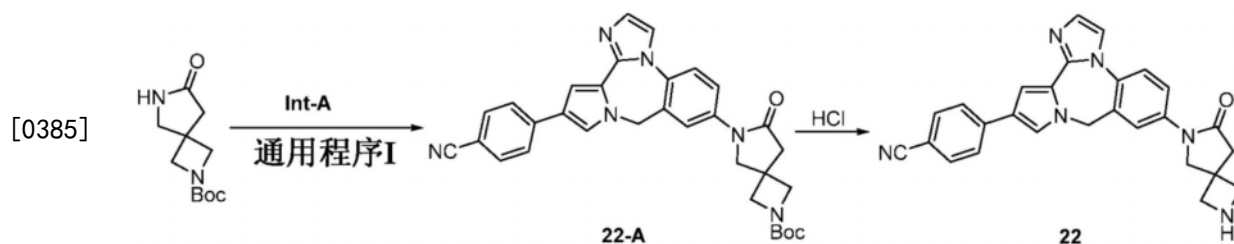
[0380] 温度: 25℃

[0381] 峰1任意地指定为S构型。

[0382] (S)-4-(7-(5-(2-氨基丙-2-基)-2-氧代噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (21)

[0383] 在0℃下,将HCl的二噁烷溶液 (4N, 20mL) 添加到化合物021-A (2.12g, 3.75mmol) 于DCM/MeOH (20mL/30mL) 中的溶液中,且在20℃下搅拌混合物8小时。在真空中浓缩反应混合物,得到呈HCl盐形式的所需化合物 (1.89g, 纯度>95%)。然后用THF/MeOH (20mL/20mL) 将产物制成浆液,得到呈浅白色固体状的所需产物 (1.12g, 产率:59%)。ESI: [M+H]⁺=465.2; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ8.17 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.97-7.69 (m, 8H), 7.39 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.17 (dd, J=9.9, 6.9Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。

[0384] 流程10:



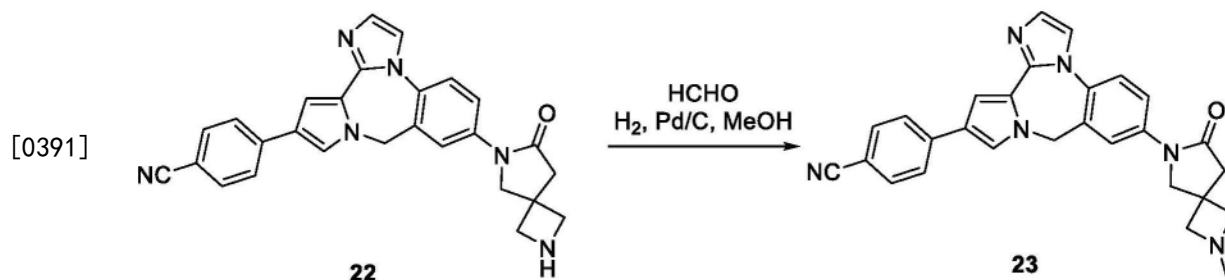
[0386] 6-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(22-A)

[0387] 使用上述程序合成化合物21-A。ESI: $[M+H]^+ = 547.2$

[0388] 4-(7-(7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(22)

[0389] 向化合物21-A(100mg, 0.18mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4M, 2mL)。所得溶液在室温下搅拌1小时且然后浓缩到干燥。通过制备型HPLC来纯化残余物,得到所需产物(50mg, 产率:62.1%)。ESI: $[M+H]^+ = 447.2$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4): δ 8.11-8.05(m, 2H), 7.87(dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.73(m, 5H), 7.69(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.32(s, 1H), 5.39(s, 2H), 4.28(t, $J=5.6\text{Hz}$, 4H), 4.21(d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 3.08(s, 2H)。

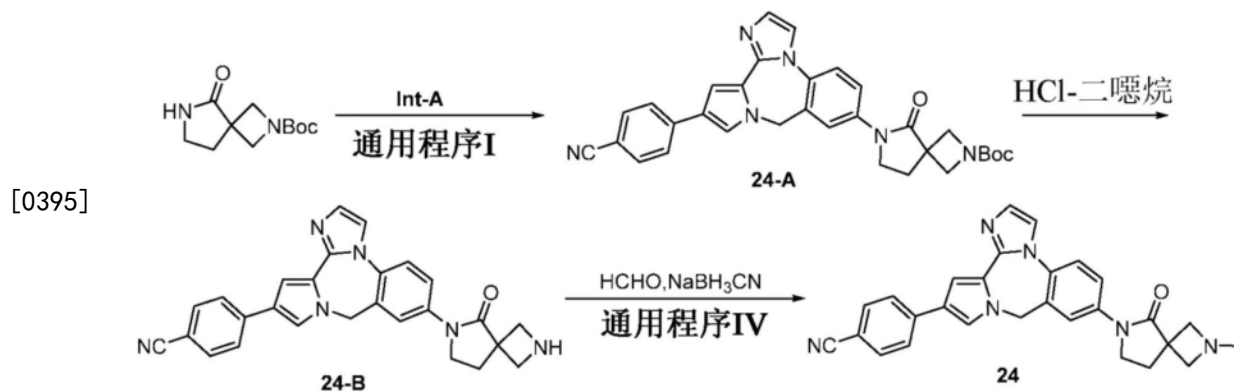
[0390] 程序11:



[0392] 4-(7-(2-甲基-7-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(23)

[0393] 向化合物022(50mg, 0.11mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加10% Pd/C(100mg)、HCHO的 H_2O 溶液(2mL)。所得混合物在室温下、在氢气气氛下搅拌过夜。在反应完成之后,混合物通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液且通过制备型HPLC来纯化,得到所需产物(7mg, 产率:13.4%)。ESI: $[M+H]^+ = 461.2$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4): δ 8.08(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 7.85(dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.67(m, 7H), 7.32(s, 1H), 5.39(s, 2H), 4.36-4.28(m, 6H), 3.08(s, 2H), 2.99(s, 3H)。

[0394] 流程12:



[0396] 6-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯 (24-A)

[0397] 使用上述程序合成化合物24-A。ESI: $[M+H]^+ = 547.2$ 。

[0398] 4-(7-(5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (24-B)

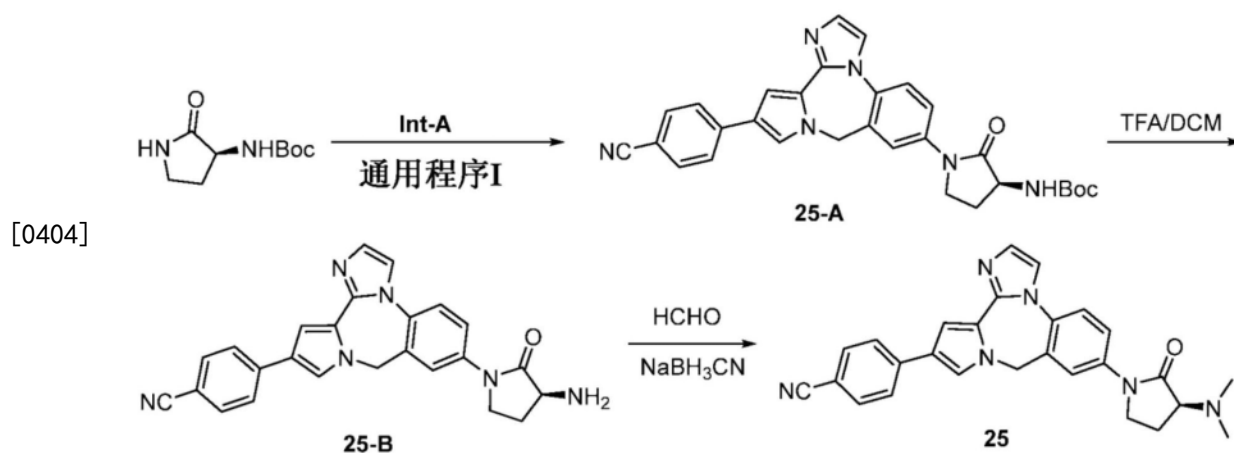
[0399] 向化合物24-A (70mg, 0.13mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液中添加HCl-二噁烷 (4M, 2mL) 且在室温下搅拌过夜。反应完成之后, 浓缩混合物, 用碱性树脂碱化, 过滤且浓缩, 得到粗产物 (65mg, 产率: 99%)。ESI: $[M+H]^+ = 447.2$ 。

[0400] 通用程序IV

[0401] 4-(7-(2-甲基-5-氧代-2,6-二氮杂螺[3.4]辛-6-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (24)

[0402] 将NaBH₃CN (27mg, 0.45mmol)、HCHO (30mg) 馈入化合物24-B (65mg, 0.15mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液中且在40℃下搅拌过夜。在反应完成之后, 混合物用NH₄Cl (水溶液) 淬灭且用DCM萃取。分离出有机层, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩到干燥。通过制备型HPLC来纯化残余物, 得到所需产物 (35mg, 产率: 52.4%)。ESI: $[M+H]^+ = 461.2$; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 8.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 5H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (dd, J=28.8, 16.8Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.20 (d, J=27.9Hz, 2H), 3.96 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.08 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 2.61 (s, 2H)。

[0403] 程序13:



[0405] (S)-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

吡-7-基)-2-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(25-A)

[0406] 使用上述程序合成25-A。ESI: $[M+H]^+ = 521.2$

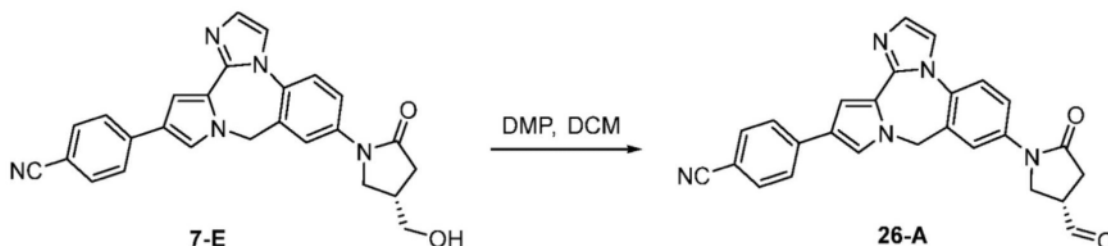
[0407] (S)-4-(7-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮吡-12-基)苯甲腈(25-B)

[0408] 向化合物25-A(60mg, 0.115mmol)于无水DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。所得混合物在室温下搅拌2小时,然后蒸发到干燥。残余物用DCM/MeOH(10:1, 60mL)再溶解,用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。粗产物通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(30mg, 产率:62.5%)。ESI: $[M+H]^+ = 421.2$

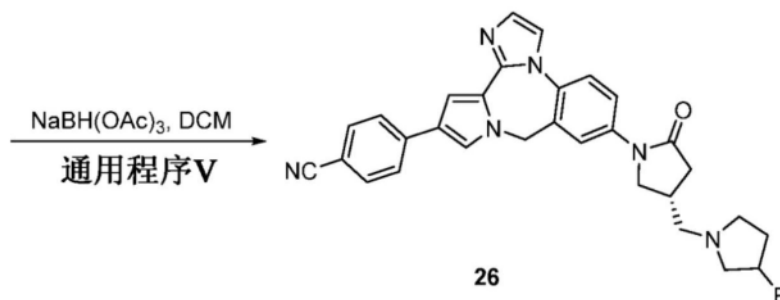
[0409] (S)-4-(7-(3-(二甲基氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮吡-12-基)苯甲腈(25)

[0410] 向化合物25-B(30mg, 0.07mmol)于MeOH/DCE(0.5mL/0.5mL)中的溶液中添加HCHO(21mg, 0.71mmol)和一滴AcOH。搅拌溶液30分钟;然后添加 NaBH_3CN (11mg, 0.18mmol)。所得混合物在室温下搅拌额外16小时,随后用DCM/MeOH(10:1, 60mL)稀释。溶液用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩到干燥。通过制备型HPLC来纯化残余物,得到所需化合物(8mg, 产率:32%)。ESI: $[M+H]^+ = 449.2$; ^1H NMR(400MHz, $\text{MeOH}-d_4$): δ 8.14(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.03(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.98(dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.65(m, 5H), 7.29(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 5.40(s, 2H), 4.60(dd, $J=11.2, 8.7\text{Hz}$, 1H), 4.05(dq, $J=16.3, 9.8\text{Hz}$, 2H), 3.03(s, 6H), 2.79-2.61(m, 1H), 2.57-2.39(m, 1H)。

[0411] 流程14



[0412]



[0413] (S)-4-(7-(4-甲酰基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮吡-12-基)苯甲腈(26-A)

[0414] 在0℃下,向化合物7-E(870mg, 2.0mmol)于DCM(20mL)中的溶液中逐份添加DMP(1.70g, 4.0mmol),然后在20℃下搅拌混合物3小时。混合物然后用饱和 NaHCO_3 水溶液和 Na_2SO_3 溶液淬灭;且然后搅拌0.5小时,用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤,在减压下浓缩。所得残余物用PE/EA(10/1-3/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物。

[0415] 通用程序V

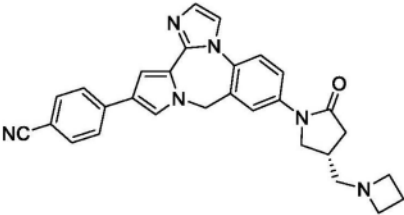
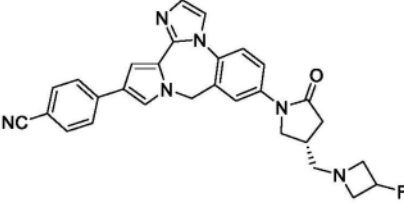
[0416] 4-(7-((4R)-4-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(26)

[0417] 向化合物26-A (50mg, 0.12mmol)、TEA (3滴) 和3-氟吡咯烷盐酸盐 (60mg, 0.475mmol) 于无水DCM (5mL) 中的溶液中添加NaBH(OAc)₃ (48.7mg, 0.23mmol), 且所得混合物在室温下搅拌过夜。在反应完成之后, 混合物用DCM (30mL) 稀释且用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。溶液经无水Na₂SO₄干燥且过滤; 残余物通过制备型HPLC来纯化, 得到所需产物 (20mg, 产率: 34%)。ESI: [M+H]⁺ = 507.2; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 8.11 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.4Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.8Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (ddd, J = 11.2, 8.2, 3.2Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 9.8, 7.4, 4.9Hz, 2H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.11-2.80 (m, 4H), 2.61 (ddd, J = 16.9, 8.6, 2.6Hz, 2H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0Hz, 1H)。

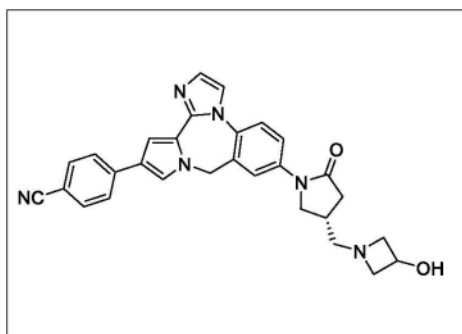
[0418] 使用上述程序合成表5中的以下实例。

[0419] 表5。

[0420]

结构	实例#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	27	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.45-3.27 (m, 4H), 2.76 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.64 (dt, J = 11.7, 8.9 Hz, 2H), 2.52 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 17.0, 7.2 Hz, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H).	475.2
	28	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.79-3.59 (m, 3H), 3.21 (tdd, J = 13.6, 8.9, 5.3 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 16.9, 8.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 17.3, 11.6, 7.4 Hz, 2H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H).	493.2

[0421]



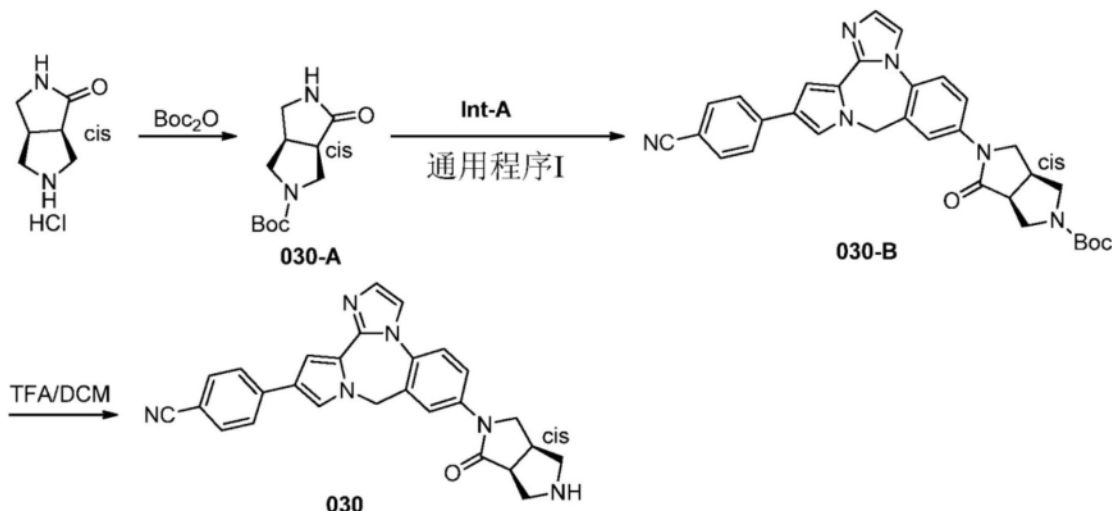
29

(400 MHz, MeOH- d_4): δ 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 7H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.77 (dd, J = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.59-3.41 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 2H), 2.62-2.45 (m, 1H).

491.2

[0422] 流程15:

[0423]



[0424] 顺-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(30-A)

[0425] 在0℃下,将Boc₂O (65mg, 0.31mmol) 缓慢添加到六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1(2H)-酮盐酸盐(50mg, 0.31mmol)和TEA(101mg, 1.0mmol)于DCM(10mL)中的溶液中。在20℃下搅拌所得混合物2小时。混合物用水稀释且用EA萃取。有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩至干燥。残余物用PE/EA(10/1-1/10)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(25mg, 产率:36.7%)。ESI: [M+H]⁺ = 227.1

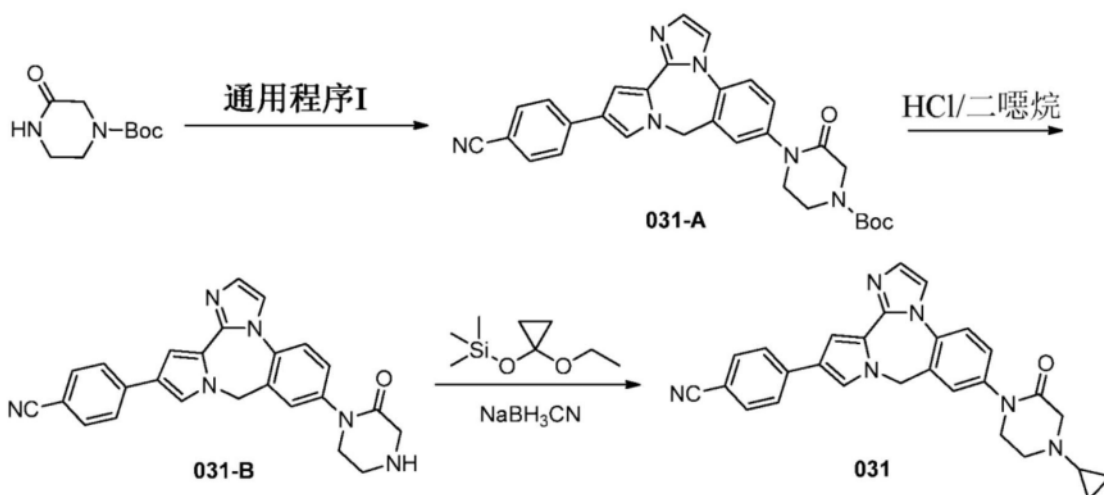
[0426] 顺-5-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)-4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(30-B)

[0427] 使用上述程序合成化合物30-B。ESI: [M+H]⁺ = 547.2

[0428] 顺-4-(7-(1-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(30)

[0429] 向化合物30-B(40mg, 0.07mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。在25℃下搅拌反应物3小时。在起始物质消耗之后,用饱和NaHCO₃溶液淬灭反应,以调到pH>7。所得混合物用DCM萃取。有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩至干燥。通过制备型HPLC来纯化残余物,得到所需化合物(20mg, 产率:64.5%)。ESI: [M+H]⁺ = 447.2; ¹H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ 8.15 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.5Hz, 1H), 7.85-7.66 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.5Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 10.6, 7.5Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.7, 1.5Hz, 1H), 3.79-3.56 (m, 4H), 3.45-3.35 (m, 2H)。

[0430] 流程16:



[0431]

[0432] 4-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (31-A)

[0433] 使用上述程序合成化合物30-A。ESI: $[M+H]^+ = 521.2$

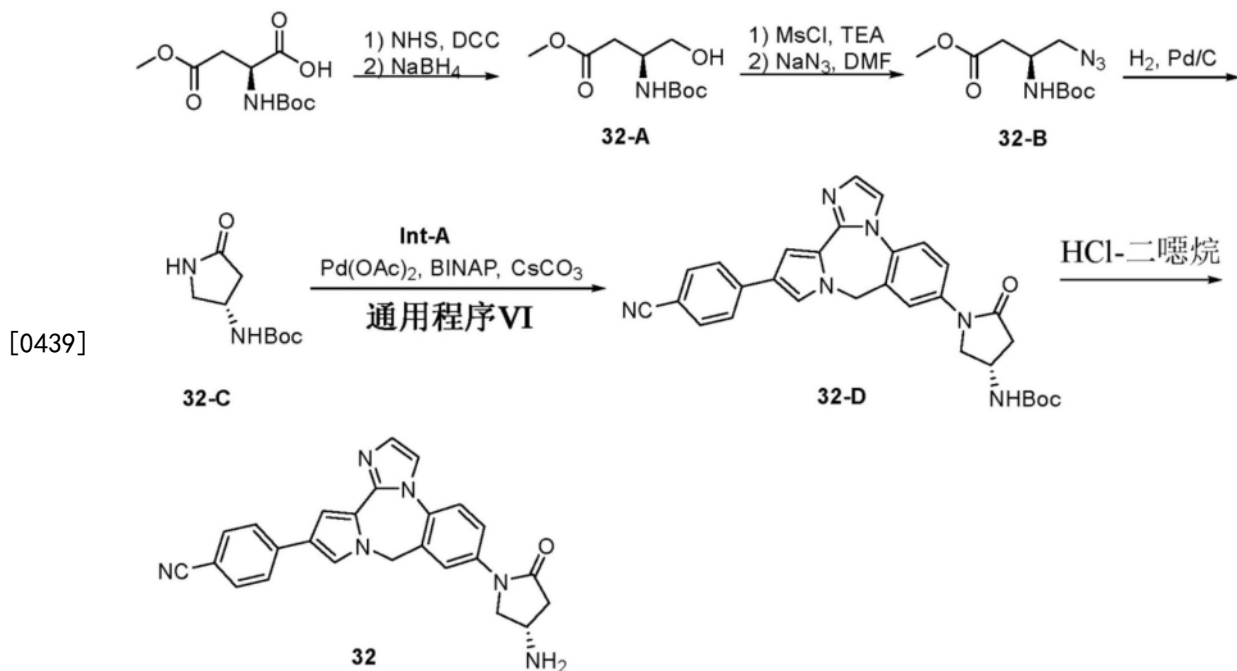
[0434] 4-(7-(2-氧代哌嗪-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (31-B)

[0435] 向化合物31-A (78mg, 0.15mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加HCl的二噁烷溶液 (2M, 5mL), 且在25℃下搅拌混合物过夜。然后真空浓缩反应混合物, 得到所需产物 (50mg, 产率: 79.4%)。ESI: $[M+H]^+ = 421.2$

[0436] 4-(7-(4-环丙基-2-氧代哌嗪-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (31)

[0437] 向化合物31-B (50mg, 0.12mmol)、TFA (0.5mL) 于DCE (10mL) 中的溶液中添加(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (62.4mg, 0.35mmol) 和NaBH₃CN (8.8mg, 0.14mmol)。在40℃下搅拌混合物4小时, 然后在减压下浓缩至干燥。通过制备型HPLC来纯化残余物, 得到所需产物 (10mg, 产率: 18.2%)。ESI: $[M+H]^+ = 461.2$; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 8.14 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 3H), 7.77-7.69 (m, 5H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.60 (dd, J = 7.4, 3.7Hz, 2H)。

[0438] 流程17:



[0440] (S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基丁酸甲酯 (32-A)

[0441] 在0℃下,将NHS (2.44g, 21.2mmol) 添加至 (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲氧基-4-氧代丁酸 (4.95g, 20mmol) 于50mL EA中的溶液中。向上述溶液中缓慢添加DCC (4.17g, 20.2mmol) 于EA (20mL) 中的溶液。然后在30℃下搅拌混合物15小时。在完成反应之后,混合物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩至干燥。在0℃下,向NaBH₄ (1.25g, 32.6mmol) 于THF (60mL) 和H₂O (8mL) 中的溶液中逐滴添加上述残余物于THF (10mL) 中的溶液。所得混合物在0℃下搅拌30分钟。在反应完成之后,用NH₄Cl水溶液和EA淬灭混合物。分离出有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩至干燥。残余物用PE/EA (3:1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需醇 (3.3g, 产率:50%)。ESI: [M+H]⁺=234.1

[0442] (S)-4-叠氮基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸甲酯 (32-B)

[0443] 在0℃下,向化合物31-A (2g, 8.6mmol) 于DCM (30mL) 中的溶液中添加TEA (0.85mL, 6.1mmol) 和MsCl (0.76mL, 9.86mmol), 且在此温度下将所得溶液搅拌30分钟。反应完成之后,混合物用H₂O洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到粗产物 (2g)。向上述产物 (6.4mmol) 于DMF (30mL) 中的溶液中添加NaN₃ (583mg, 8.97mmol), 且所得混合物在N₂下、在80℃下搅拌过夜。反应完成之后,混合物用EA稀释,然后用H₂O洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩至干燥。残余物用PE/EA (8/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需的叠氮化合物 (500mg, 产率:19.5%, 经历2个步骤)。ESI: [M+H]⁺=259.1

[0444] (S)-(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (32-C)

[0445] 向化合物32-B (500mg, 1.9mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加Pd/C (50mg, 10%) 且在35℃下、在H₂下搅拌5小时。反应完成之后,混合物通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,且残余物通过硅胶色谱 (DMC:MeOH=30:1) 来纯化,得到所需产物 (250mg, 产率:65%)。ESI: [M+H]⁺=201.1

[0446] 通用程序VI:

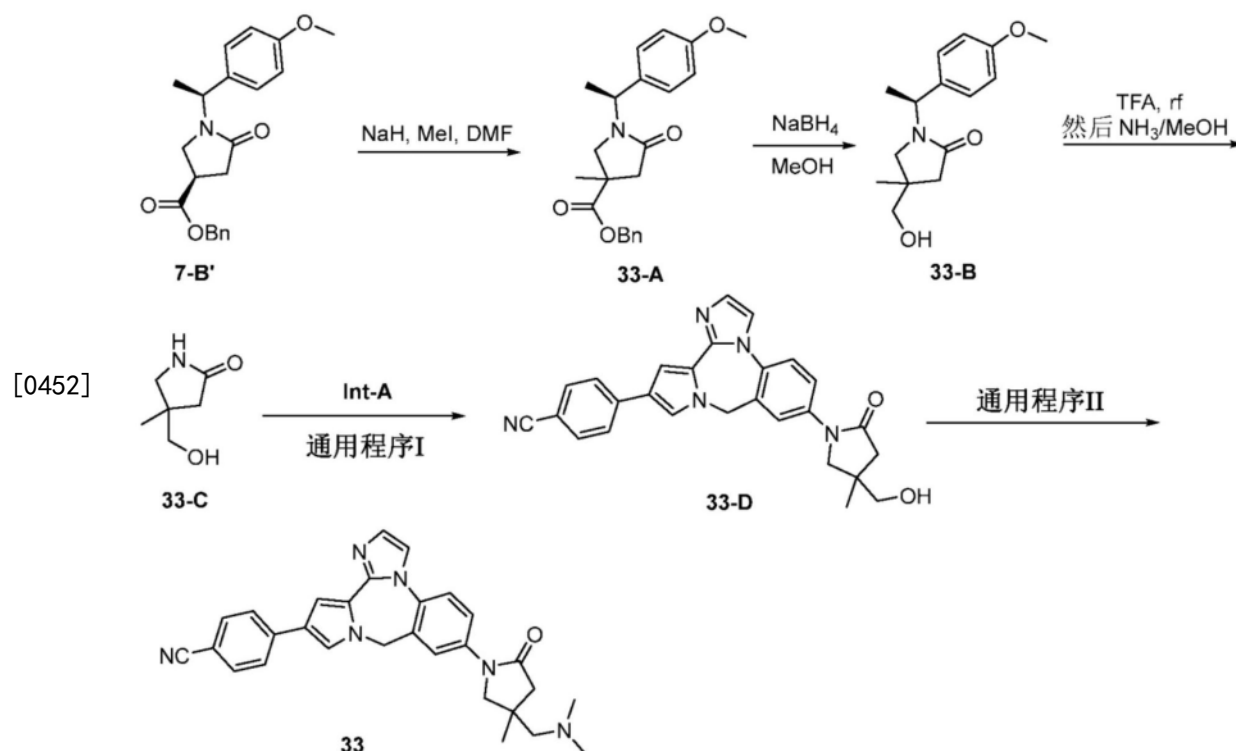
[0447] (S)-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (32-D)

[0448] 向化合物32-C (50mg, 0.25mmol)、化合物Int-A (100mg, 0.25mmol)、Pd(OAc)₂ (5.6mg, 0.025mmol)、BINAP (31mg, 0.05mmol) 于甲苯 (4mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (243.7mg, 0.75mmol)。所得混合物用氮气吹扫并且在110℃下、在N₂下搅拌过夜。将混合物冷却到室温且用DCM/MeOH (20/1, 200mL) 稀释, 然后过滤。真空浓缩滤液, 所得残余物通过硅胶色谱 (DCM:MeOH=20:1) 来纯化, 得到呈固体状的所需产物 (20mg, 产率:15%)。ESI: [M+H]⁺=521.2

[0449] (S)-4-(7-(4-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基) 苯甲腈 (32)

[0450] 向化合物32-D (20mg, 0.04mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液中添加HCl-二噁烷 (4M, 3mL), 且所得溶液在室温下搅拌3小时。反应完成之后, 在减压下浓缩反应溶液, 残余物通过制备型HPLC来纯化, 得到所需产物 (16mg, 产率:99%)。ESI: [M+H]⁺=421.2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.02 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.82-7.67 (m, 7H), 7.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.43 (dd, J=11.3, 7.0Hz, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.99 (dd, J=11.3, 2.6Hz, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.71 (dd, J=18.1, 3.1Hz, 1H)。

[0451] 流程18:



[0453] 1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸苯甲酯 (33-A)

[0454] 在0℃下, 在N₂下, 向化合物7-B' (500mg, 1.41mmol) 于无水DMF (5mL) 中的溶液中添加60% NaH (227mg, 5.67mmol) 和7MeI (0.9mL, 14.16mmol)。所得混合物在40℃下搅拌18小时。在0℃下, 将饱和NH₄Cl水溶液 (20mL) 缓慢添加到上述混合物中以淬灭反应。用EA (30mL × 3) 萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩至干燥。残余物用PE:EA (10:1-3:1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到所需产物 (480mg, 产率:92.6%)。ESI: [M+H]⁺=368.2

[0455] 4-(羟基甲基)-1-((S)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-4-甲基吡咯烷-2-酮(33-B)

[0456] 在0℃下,向化合物33-A(480mg,1.65mmol)于无水MeOH(5mL)中的溶液中添加NaBH₄(219mg,5.77mmol)。所得混合物在室温下搅拌18小时。在0℃下,将饱和NH₄Cl水溶液(20mL)缓慢添加到上述混合物中以淬灭反应。用EA(30mL×3)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩至干燥,得到呈灰白色固体状的所需产物(380mg,产率:87.7%)。ESI:[M+H]⁺=264.2

[0457] 4-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-2-酮(33-C)

[0458] 将化合物33-B(380mg,1.45mmol)于TFA(5mL)中的溶液加热到80℃且在此温度下搅拌18小时。在减压下去除挥发性溶剂。将残余物再溶解于MeOH(50mL)中,且在室温下将NH₃·H₂O添加到上述溶液中。搅拌2小时之后,浓缩反应混合物,并且使用PE:EA(10:1-1:1)、通过硅胶柱色谱来纯化残余物,得到所需产物(158mg,产率68.7%)。ESI:[M+H]⁺=130.1

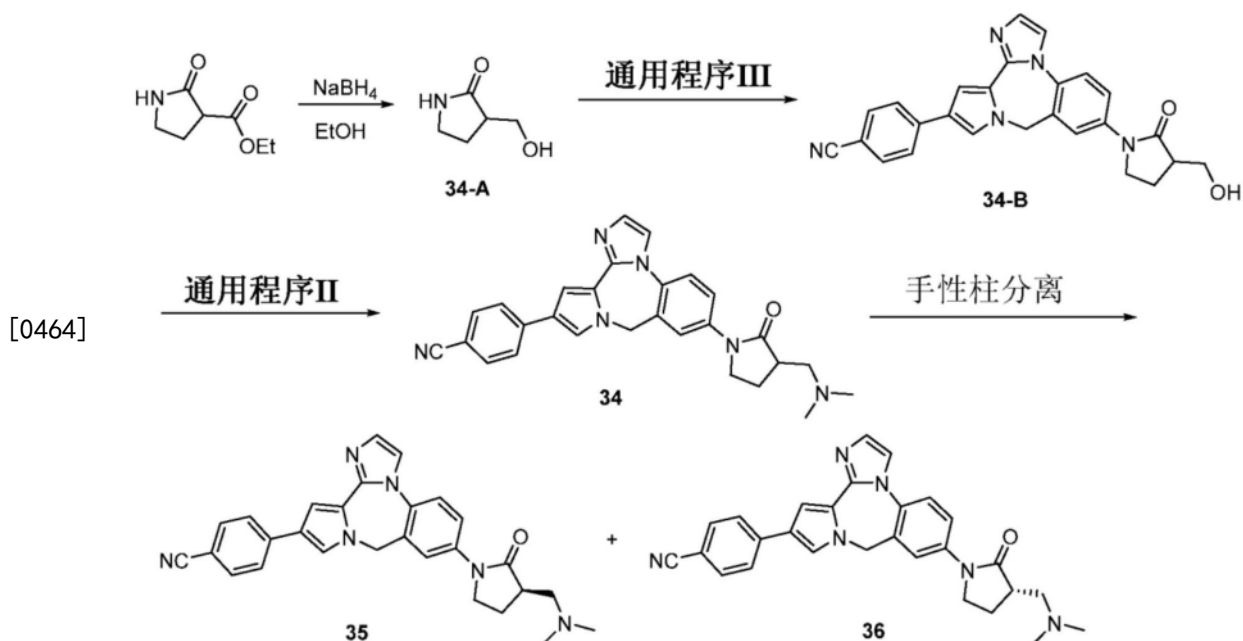
[0459] 4-(7-(4-(羟基甲基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(33-D)

[0460] 使用上述程序,合成呈灰白色固体状的化合物33-D。ESI:[M+H]⁺=450.2

[0461] 4-(7-(4-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(33)

[0462] 使用上述程序合成化合物33。ESI:[M+H]⁺=477.2; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.97(d,J=2.4Hz,1H),7.77(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.73-7.70(m,3H),7.65(d,J=8.5Hz,2H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.26(s,1H),7.06(d,J=1.6Hz,1H),5.20(s,2H),3.87(d,J=9.7Hz,1H),3.64(d,J=9.7Hz,1H),2.65(d,J=16.8Hz,1H),2.48(d,J=2.7Hz,2H),2.40(s,1H),2.35(s,1H),2.34(s,6H),1.27(s,3H)。

[0463] 流程19:



[0465] 3-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮(34-A)

[0466] 向2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(1.5g,10.0mmol)于EtOH(100mL)中的溶液中添加NaBH₄(2.0g,50.0mmol),且在25℃下搅拌混合物3小时。然后添加4N HCl的MeOH溶液

(30mL), 将所得溶液搅拌0.5小时, 然后浓缩至干燥。残余物通过硅胶色谱来纯化, 得到所需产物(1.0g, 产率:86.9%)。ESI: $[M+H]^+ = 116.1$

[0467] 4-(7-(3-(羟基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(34-B)

[0468] 使用上述程序合成化合物34-B。ESI: $[M+H]^+ = 436.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.12(d, $J=2.5$ Hz, 2H), 7.96(dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.76(d, $J=9.1$ Hz, 3H), 7.71(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 5.42(s, 2H), 3.95(dt, $J=6.1, 3.9$ Hz, 3H), 3.82(dd, $J=10.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.86(dq, $J=13.0, 4.2$ Hz, 1H), 2.37(ddd, $J=15.0, 12.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.22(dq, $J=12.7, 8.3$ Hz, 1H)。

[0469] 4-(7-(3-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(34)

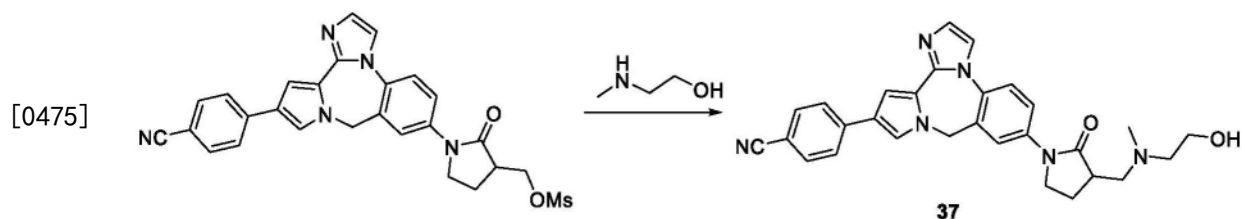
[0470] 使用上述程序合成化合物34。ESI: $[M+H]^+ = 463.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.08(d, $J=2.5$ Hz, 2H), 8.03(dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.81-7.69(m, 7H), 7.34(s, 1H), 5.41(s, 2H), 4.06-3.99(m, 2H), 3.69-3.59(m, 1H), 3.38(dd, $J=13.5, 5.0$ Hz, 2H), 2.58-2.48(m, 1H), 2.01(tt, $J=12.6, 9.0$ Hz, 1H)。在手性制备型柱上通过SFC分离化合物34, 得到两种对映异构体35和36, 不测定其立体化学。第一洗脱物任意地指定为S-异构体(740mg)且第二洗脱物指定为R-异构体(700mg)。ESI: $[M+H]^+ = 463.2$; 峰1 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.97(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.79(dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.73-7.67(m, 3H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.58(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.05(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 3.96-3.85(m, 2H), 2.93(ddd, $J=18.3, 9.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.84(dd, $J=12.5, 3.9$ Hz, 1H), 2.58(dd, $J=12.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.33(s, 6H), 2.01(dq, $J=12.8, 9.0$ Hz, 1H)。

[0471] 化合物35(400mg, 0.86mmol)于含氯化氢的二噁烷(5mL, 5mmol)中的溶液在室温下搅拌1小时。然后真空浓缩反应混合物, 得到呈白色固体状的其盐酸盐(440mg, 产率:99%)

[0472] 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.17(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.12(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.07(dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.87(dd, $J=3.9, 2.0$ Hz, 2H), 7.77(dt, $J=19.5, 8.8$ Hz, 5H), 7.39(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.46(d, $J=9.7$ Hz, 2H), 4.10-3.98(m, 2H), 3.76-3.69(m, 1H), 3.69-3.62(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.00(d, $J=9.9$ Hz, 6H), 2.55(d, $J=3.9$ Hz, 1H), 2.10-1.94(m, 1H)。

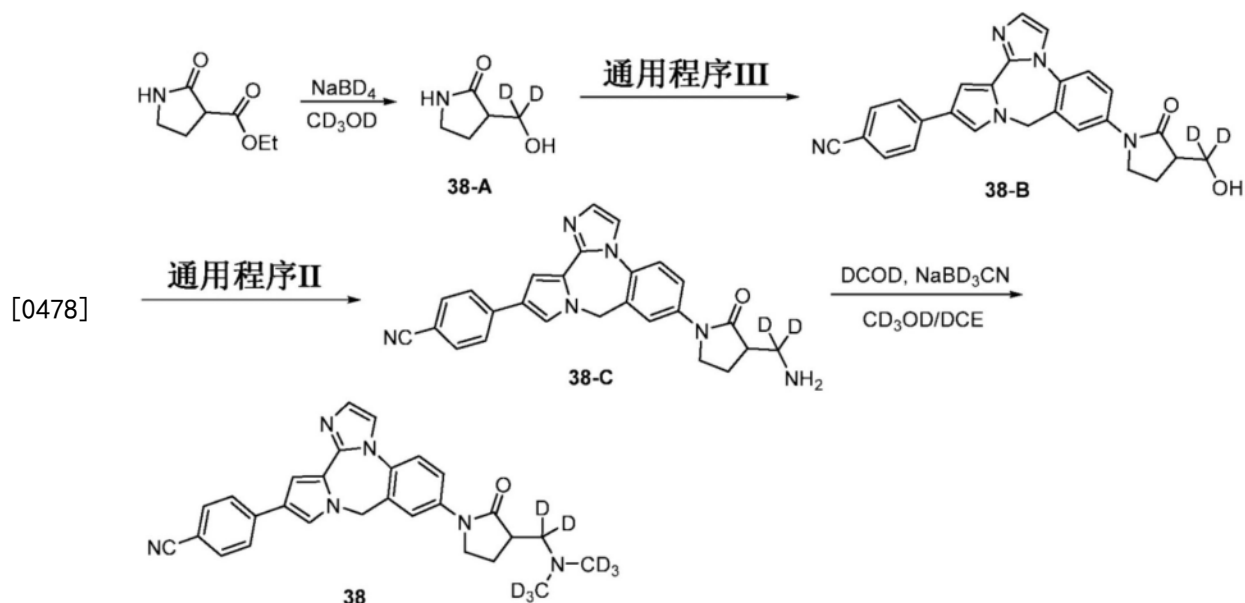
[0473] 峰2 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.97(d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.80(dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.73-7.67(m, 3H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.53(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.25(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.05(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 3.97-3.86(m, 2H), 2.93(ddd, $J=18.3, 9.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.84(dd, $J=12.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.58(dd, $J=12.4, 9.7$ Hz, 1H), 2.52-2.41(m, 1H), 2.33(s, 6H), 2.01(dq, $J=12.6, 8.9$ Hz, 1H)。

[0474] 流程20:



[0476] 使用上述程序合成化合物37。ESI: $[M+H]^+ = 493.2$; 1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.02 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 1H)。

[0477] 流程21:



[0479] 3-(羟基氘化甲基)吡咯烷-2-酮 (38-A)

[0480] 在0℃下,向2-氧代吡咯烷-3-甲酸乙酯(300mg, 1.91mmol)于 CD_3OD (3mL)中的溶液中添加 $NaBD_4$ (280mg, 6.69mmol)。所得混合物在氩气气氛下、在室温下搅拌16小时。在0℃下,向反应溶液中添加饱和 NH_4Cl (5mL),然后用DCM/MeOH(10:1, 30mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。残余物通过硅胶色谱来纯化,得到呈灰白色固体状的所需化合物(160mg, 产率:71.4%)。ESI: $[M+H]^+ = 118.1$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 5.94 (s, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.34-2.17 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 1H)。

[0481] 4-(7-(3-(羟基氘化甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (38-B)

[0482] 使用上述程序合成化合物38-B。ESI: $[M+H]^+ = 438.2$

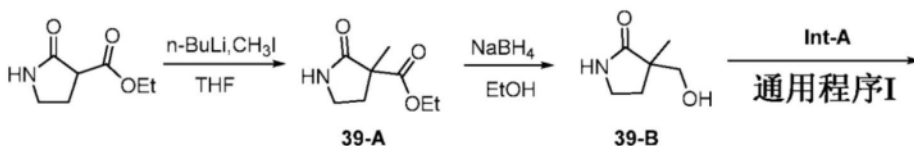
[0483] 4-(7-(3-(氨基氘化甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (38-C)

[0484] 使用上述程序合成化合物33-C。ESI: $[M+H]^+ = 437.2$

[0485] 4-(7-(3-((二氘化甲基氨基)氘化甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (038)

[0486] 向化合物38-C(18mg, 0.12mmol)于无水 CD_3OD /DCE(0.3mL/0.3mL)中的溶液中添加 CD_2O (13mg, 0.41mmol)和催化剂AcOH(2mg)。将所得溶液搅拌30分钟,随后添加 $NaBD_3CN$ (8mg, 0.12mmol)。所得混合物在室温下搅拌4小时且然后用DCM/MeOH(10:1, 60mL)稀释。溶液用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩。残余物通过制备型TLC来纯化,得到所需产物(15mg, 产率:78.9%)。ESI: $[M+H]^+ = 471.3$; 1H NMR (400MHz, MeOH- d_4): δ 8.06 (d, $J=2.4$ Hz,

[0487] 流程22:



[0491] 3-(羟基甲基)-3-甲基吡咯烷-2-酮 (39-B)

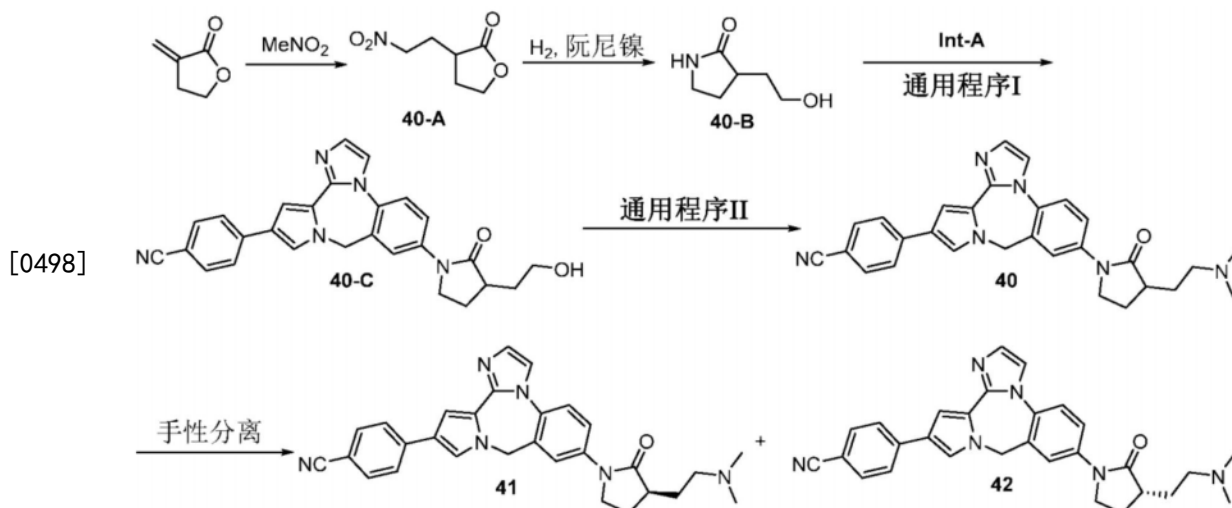
[0493] 4-(7-(3-(羟基甲基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]
吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈 (39-C)

[0494] 使用上述程序合成化合物39-C。ESI: $[M+H]^+ = 450.2$

[0495] 4-(7-(3-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈 (39)

105

[0497] 流程23:



[0499] 3-(2-硝基乙基)二氢呋喃-2(3H)-酮(40-A)

[0500] 将3-亚甲基氧杂环戊-2-酮(5g, 50.97mmol)、DBU(1g, 6.57mmol)和 CH_3NO_2 (100mL)放入250mL圆底烧瓶中。在25℃下搅拌所得溶液直到完成为止。所得混合物在真空下浓缩,然后溶解于100mL DCM中且用3.0M HCl、水、饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤,继而用盐水洗涤。有机溶液经无水硫酸钠干燥,然后在真空下浓缩,得到所需化合物(5.8g, 产率:99%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=160.1$

[0501] 3-(2-羟乙基)吡咯烷-2-酮(40-B)

[0502] 将化合物40-A(5.8g, 36.47mmol)、阮尼镍(4.44g)、甲醇(100mL)和硫酸镁(4g)放入250mL圆底烧瓶中。所得溶液在氢气气氛下、在室温下搅拌直至完成为止。滤出固体,且在真空下浓缩滤液,得到所需化合物(2.3g, 产率:48.5%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=130.1$

[0503] 4-(7-(3-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(40-C)

[0504] 使用上述程序合成化合物40-C。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=450.2$

[0505] 4-(7-(3-(2-(二甲氨基)乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(40)

[0506] 使用上述程序合成化合物40。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=477.2$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.09-8.08(m, 2H), 7.98(dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.73(m, 4H), 7.70(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 5.41(s, 2H), 3.98(dd, $J=9.3, 4.7\text{Hz}$, 2H), 3.44(ddd, $J=12.8, 9.7, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.27(dd, $J=8.9, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.95(s, 6H), 2.91-2.79(m, 1H), 2.47(qd, $J=8.8, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.26(ddt, $J=13.7, 9.8, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.08-1.84(m, 2H)。

[0507] 在手性制备型柱上通过SFC分离化合物40, 得到两种对映异构体41和42, 不测定其立体化学。第一洗脱物指定为S-异构体且第二洗脱物指定为R-异构体。

[0508] (S)-4-(7-(3-(2-(二甲氨基)乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(41)

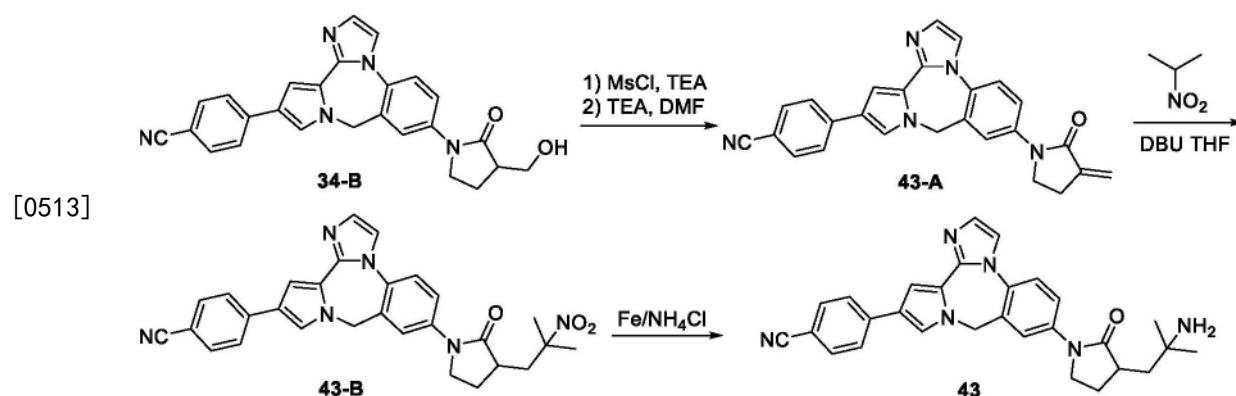
[0509] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 7.98(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.82(dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.62(m, 5H), 7.59(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.06(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.19(s, 2H), 3.99-3.84(m, 2H), 3.04-2.92(m, 1H), 2.91-2.72(m,

2H), 2.62 (s, 6H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.18 (ddt, $J=12.8, 9.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.00-1.70 (m, 2H)。

[0510] (R)-4-(7-(3-(2-(二甲氨基)乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(42)

[0511] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.98 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.66 (m, 5H), 7.58 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97-3.83 (m, 2H), 2.71 (ddd, $J=18.4, 9.1, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.62-2.37 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.14 (ddd, $J=21.3, 10.7, 5.9\text{Hz}$, 1H), 1.87 (dq, $J=12.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 1.73-1.53 (m, 1H)。

[0512] 流程24:



[0514] 4-(7-(3-亚甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(43-A)

[0515] 将MsCl (689mg, 6.00mmol) 添加到化合物34-B (1.31g, 3.0mmol)、TEA (909mg, 9.0mmol) 于DCM (15mL) 中的0℃溶液中且搅拌1小时。用NaHCO₃水溶液淬灭反应; 所得混合物用DCM萃取三次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩至干燥。然后通过硅胶色谱来纯化残余物, 得到所需产物 (1.22g, 产率: 79.3%), 其被直接使用。在室温下, 将上述化合物 (0.85g, 1.66mmol)、TEA (3mL) 于DMF (10mL) 中的溶液搅拌5小时。在减压下干燥反应溶液, 并且通过硅胶色谱纯化残余物, 得到所需化合物 (0.52g, 产率: 63.4%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=418.2$

[0516] (R)-4-(7-(3-(2-甲基-2-硝基丙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(43-B)

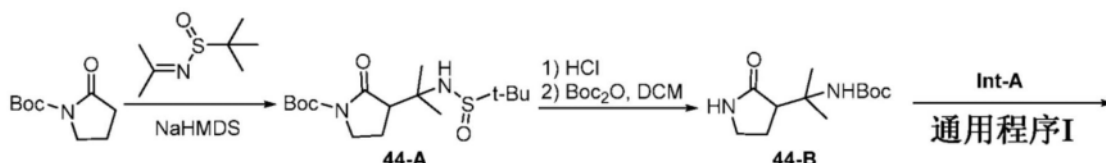
[0517] 化合物43-A (0.52g, 1.32mmol)、2-硝基丙烷 (0.59g, 6.6mmol)、DBU (1.00g, 6.6mmol) 于THF (15mL) 中的溶液在N₂下、在回流下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物, 通过硅胶色谱来纯化残余物, 得到所需产物 (0.4g, 产率: 59.8%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=507.2$

[0518] (R)-4-(7-(3-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(43)

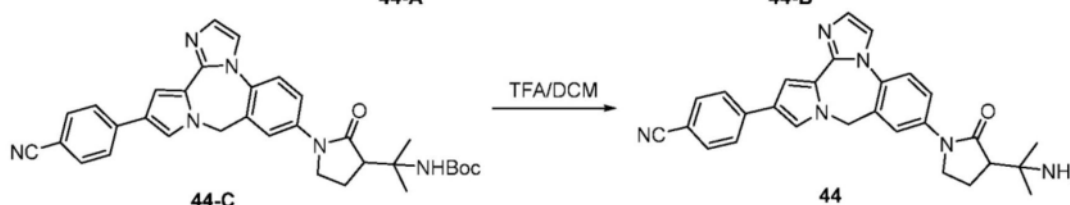
[0519] 将Fe (28mg, 0.50mmol) 添加到化合物43-B (50mg, 0.10mmol)、NH₄Cl (26mg, 0.50mmol) 于EtOH (8mL)、THF (4mL)、H₂O (4mL) 中的溶液中。在80℃下, 在N₂下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物冷却到室温并且通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 且残余物通过快速色谱来纯化, 然后通过制备型HPLC来纯化, 得到所需产物 (14mg, 产率: 29.2%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=477.2$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.10 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H),

7.81-7.69 (m, 7H), 7.34 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.96 (dd, $J=19.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.80 (dd, $J=14.9, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

[0520] 流程25:



[0521]



[0522] 3-(2-(1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)丙-2-基)-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (44-A)

[0523] 在-78℃下,将NaHMDS (2M, 3mL) 添加到2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (926.1mg, 5mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中。在-78℃下搅拌混合物0.5小时,然后在-78℃下添加2-甲基-N-丙-2-亚基-丙烷-2-亚磺酰胺 (806.3mg, 5mmol) 于THF (2mL) 中的溶液。所得溶液在-78℃下再搅拌0.5小时,并且通过添加饱和NH₄Cl水溶液来淬灭反应。用EA萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩,得到粗油状物,其用PE/EA (10/1-1/1) 洗脱、通过快速色谱来纯化,得到呈白色固体状的所需产物 (470mg, 产率:27.1%)。ESI: [M+H]⁺=347.2

[0524] (2-(2-氧代吡咯烷-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (44-B)

[0525] 将化合物44-A (447mg, 1.29mmol) 于HCl (4N, 于二噁烷中, 3mL) 中的溶液在20℃下搅拌2小时,然后在减压下浓缩,得到呈HCl盐形式的粗化合物,其直接用于下一步骤中。向上述粗化合物 (185mg, 1.3mmol) 和TEA (394mg, 3.9mmol) 的溶液中添加Boc₂O (283mg, 1.3mmol)。在20℃下搅拌溶液2小时,随后添加H₂O。所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩到干燥。残余物用DCM/MeOH (100/1-20/1) 洗脱、通过快速色谱来纯化,得到所需化合物 (190mg, 产率:60.3%)。ESI: [M+H]⁺=243.2

[0526] (2-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-2-氧代吡咯烷-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (44-C)

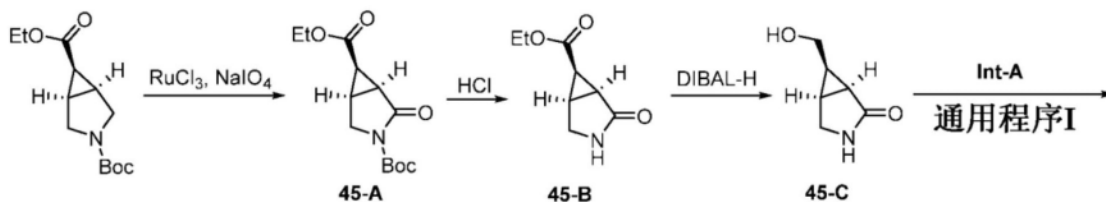
[0527] 使用上述程序合成化合物44-C。ESI: [M+H]⁺=563.3

[0528] 4-(7-(3-(2-氨基丙-2-基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (44)

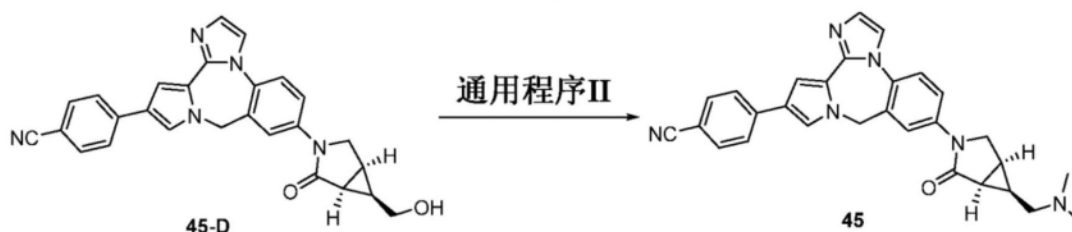
[0529] 向化合物44-C (40.00mg, 0.07mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (2mL), 且所得溶液在20℃下搅拌18小时。将饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 缓慢添加到上述溶液中;所得混合物用DCM萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。通过制备型HPLC来纯化残余物,得到所需产物 (12mg, 产率:36.5%)。ESI: [M+H]⁺=463.2; ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.07 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.71 (m, 7H), 7.29 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H),

5.38 (s, 2H), 4.11-3.82 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

[0530] 流程26:



[0531]



[0532] (1S, 5R, 6R) -2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3,6-二甲酸3-(叔丁基)酯6-乙酯 (45-A)

[0533] NaIO_4 (1.68g, 7.84mmol) 和 $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (51mg, 0.196mmol) 于水 (20mL) 中的混合物在室温下搅拌30分钟。向上述混合物中添加含有 (1R, 5S, 6s) -3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3,6-二甲酸3-(叔丁基)酯6-乙酯 (1g, 3.92mmol) 的EA (20mL)。所得混合物在室温下搅拌3小时且过滤。分离出滤液中的EA层且浓缩至干燥。残余物用PE/EA (10/1-3/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到所需产物 (520mg, 产率: 49%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270.1$

[0534] (1S, 5R, 6R) -2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯 (45-B)

[0535] 在室温下, 向化合物45-A (800mg, 2.97mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加HCl的二噁烷溶液 (4M, 2mL) 且搅拌1小时。然后将反应溶液浓缩至干燥, 获得呈固体状的所需化合物 (500mg, 产率: 99%)。

[0536] (1S, 5S, 6R) -6-(羟基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-2-酮 (45-C)

[0537] 在0℃下, 在 N_2 下, 将DIBAL-H (1.5M于甲苯中, 4mL) 添加到化合物45-B于无水THF中的溶液中。所得反应溶液在0℃到室温下搅拌过夜, 随后用水缓慢淬灭。过滤所得混合物之后, 浓缩滤液, 得到粗化合物, 通过硅胶色谱 (DCM:MeOH=10:1) 来纯化, 获得呈黄色固体状的所需化合物 (120mg, 产率: 32%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 128.1$

[0538] 4-(7-((1S, 5S, 6R) -6-(羟基甲基)-2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基) 苯甲腈 (45-D)

[0539] 使用上述程序合成化合物45-D。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.2$

[0540] 4-(7-((1R, 5S, 6R) -6-((二甲基氨基)甲基)-2-氧代-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基) 苯甲腈 (45)

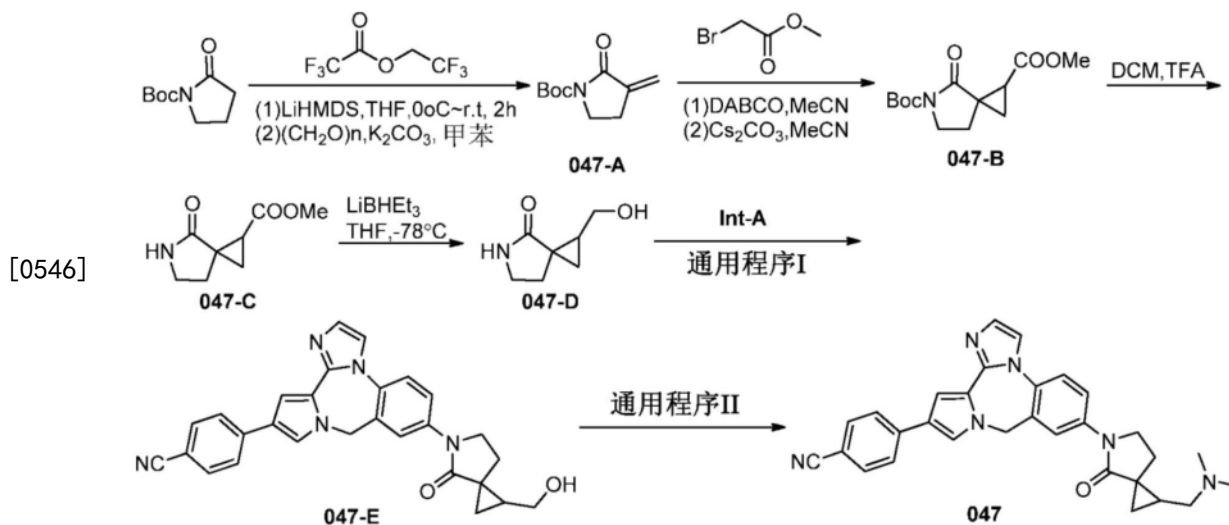
[0541] 使用上述程序合成化合物45。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.2$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.25-8.02 (m, 2H), 7.93 (dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.63 (m, 7H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (dd, $J=11.6, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.42 (dd, $J=13.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.03-2.86 (m, 7H), 2.63-2.41 (m, 2H), 1.82 (dd, $J=8.2, 5.5\text{Hz}$, 1H)。

[0542] 使用上述程序合成表6中的化合物46

[0543] 表6.

结构	实例#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	46	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.11(d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.91(m, 1H), 7.80-7.69 (m, 7H), 7.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (dd, <i>J</i> = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.44 - 2.21 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 1H).	475.2

[0545] 流程27:



[0547] 3-亚甲基-2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (47-A)

[0548] 在-78℃下,将2-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0g,27.03mmol)于无水THF(10mL)中的溶液逐滴添加到LiHMDS(1.0M,于THF中,55.4mL,55.4mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌40分钟。然后在室温下逐滴添加2,2,2-三氟乙酸2,2,2-三氟乙酯(6.9mL,51.36mmol)且所得混合物在室温下再搅拌20分钟。起始物质消耗之后,在0℃下用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应且用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。将粗产物溶解于甲苯(100mL)中,向上述溶液中添加(CH₂O)_n(4.1g,135.2mmol)和K₂CO₃(8.2g,59.5mmol)。所得混合物在108℃下搅拌2小时。在起始物质消耗之后,将反应混合物冷却到室温,用水稀释且用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到呈固体状的所需产物(1.1g,产率:20.4%)。ESI: [M+H]⁺=198; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ6.19(t, *J*=2.8Hz, 1H), 5.48(t, *J*=2.4Hz, 1H), 3.82-3.65(m, 2H), 2.75(tt, *J*=7.1, 2.7Hz, 2H), 1.55(s, 9H)。

[0549] 4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-1,5-二甲酸5-(叔丁基)酯1-甲酯(47-B)

[0550] 向2-溴乙酸甲酯(1.3mL,14.47mmol)于无水MeCN(20mL)中的溶液中添加DABCO(1.62g,14.47mmol),且在30分钟之后,添加Cs₂CO₃(4.71g,14.47mmol)以及化合物47-A(950mg,4.82mmol)于无水MeCN(35mL)中的溶液。所得混合物在80℃下搅拌22小时。将反应混合物冷却到室温,用水稀释,且用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经

Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到呈固体状的所需产物(300mg,产率:23%)。ESI [M-56+H]⁺=214; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ3.86-3.78 (m, 2H) , 3.76-3.65 (m, 3H) , 2.40-2.26 (m, 1H) , 2.25-2.16 (m, 2H) , 1.69 (s, 2H) , 1.61 (dd, J=8.9, 4.1Hz, 1H) , 1.57-1.49 (m, 9H) , 1.43 (dd, J=6.1, 3.9Hz, 2H) , 1.31-1.22 (m, 1H) 。

[0551] 4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-1-甲酸甲酯(47-C)

[0552] 在0℃下,将TFA(0.5mL)逐滴添加到化合物47-B(300mg, 1.11mmol)于无水DCM(3mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩至干燥。残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到呈固体状的所需产物(174mg,产率:92.5%)。ESI [M-56+H]⁺=170。

[0553] 1-(羟基甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚-4-酮(47-D)

[0554] 在-78℃下,将LiBHEt₃(1.0M,于THF中,4.6mL,4.62mmol)逐滴添加到化合物47-C(170mg,0.92mmol)于无水THF(3mL)中的溶液中。所得混合物在-78℃下搅拌2小时。随后,在0℃下,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应且用EA(30mL*3)萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物通过硅胶柱色谱来纯化,得到呈油状的所需产物(97mg,产率:74.6%)。ESI [M-56+H]⁺=142; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ3.79 (dd, J=11.7, 5.4Hz, 1H) , 3.48 (dd, J=7.9, 6.8Hz, 2H) , 3.34 (s, 2H) , 2.45-2.29 (m, 1H) , 2.10 (ddd, J=13.0, 12.3, 8.3Hz, 1H) , 1.62-1.48 (m, 1H) , 1.14 (dd, J=9.2, 4.3Hz, 1H) , 0.62 (dd, J=6.3, 4.4Hz, 1H) 。

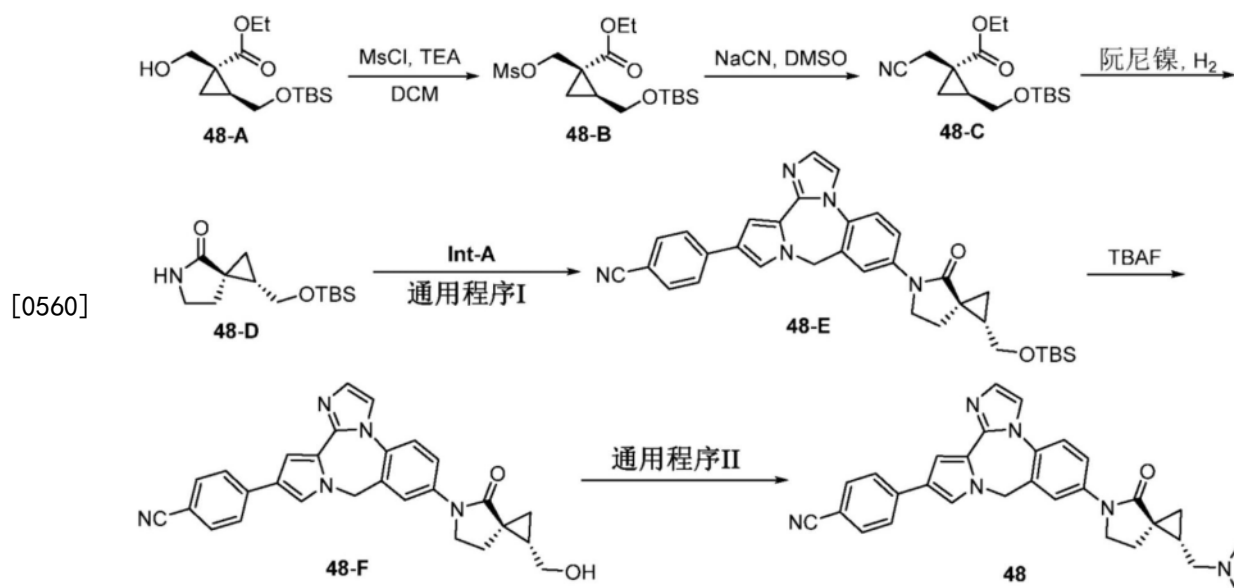
[0555] 4-(7-(1-(羟基甲基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(47-E)

[0556] 使用上述程序合成化合物47-E。ESI: [M+H]⁺=462

[0557] 4-(7-(1-((二甲基氨基)甲基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(47)

[0558] 使用上述程序合成化合物47。ESI: [M+H]⁺=489; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) : δ8.09 (d, J=2.4Hz, 1H) , 7.99 (d, J=1.9Hz, 1H) , 7.94 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H) , 7.73-7.70 (m, 6H) , 7.65 (d, J=1.8Hz, 1H) , 7.27 (d, J=1.8Hz, 1H) , 5.36 (s, 2H) , 4.10 (dt, J=9.6, 6.5Hz, 2H) , 3.54 (dd, J=13.2, 4.9Hz, 1H) , 3.04-2.93 (m, 7H) , 2.39 (dt, J=13.0, 9.0Hz, 1H) , 2.26 (ddd, J=12.8, 8.3, 4.6Hz, 1H) , 1.82-1.69 (m, 1H) , 1.50 (dd, J=8.7, 4.7Hz, 1H) , 1.11-1.01 (m, 1H) 。

[0559] 流程28



[0561] (1S,2S)-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-1-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(48-B)

[0562] 在0℃下,向化合物48-A(1.4g,4.86mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TEA(1mL)和MsCl(1.1g,9.72mmol)。所得混合物搅拌1小时,然后倾入NaHCO₃(水溶液)(20mL)中。用DCM(20mL×2)萃取混合物。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩至干燥。粗产物用DCM:MeOH(20:1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(1.7g,产率:98%)。

[0563] (1R,2S)-2-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-1-(氰基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(48-C)

[0564] 向化合物48-B(1.7g,4.6mmol)于DMSO(5mL)中的溶液中添加NaCN(455mg,9.29mmol)。在95℃下搅拌混合物3小时。将反应混合物冷却到室温,倾入NaHCO₃(20mL)中,且用DCM(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(800mg,产率:61.5%)。

[0565] (1S,3R)-1-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-5-氮杂螺[2.4]庚-4-酮(48-D)

[0566] 向化合物48-C(400mg,1.34mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加阮尼镍(455mg,9.29mmol),且所得混合物在H₂下、在65℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却到室温且经由硅藻土垫过滤且浓缩至干燥。残余物通过洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(100mg,产率:29.15%)。ESI:[M+H]⁺=256.2

[0567] 4-(7-((1S,3R)-1-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(48-E)

[0568] 使用上述程序合成化合物48-E。ESI:[M+H]⁺=576.3

[0569] 4-(7-((1S,3R)-1-(羟基甲基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(48-F)

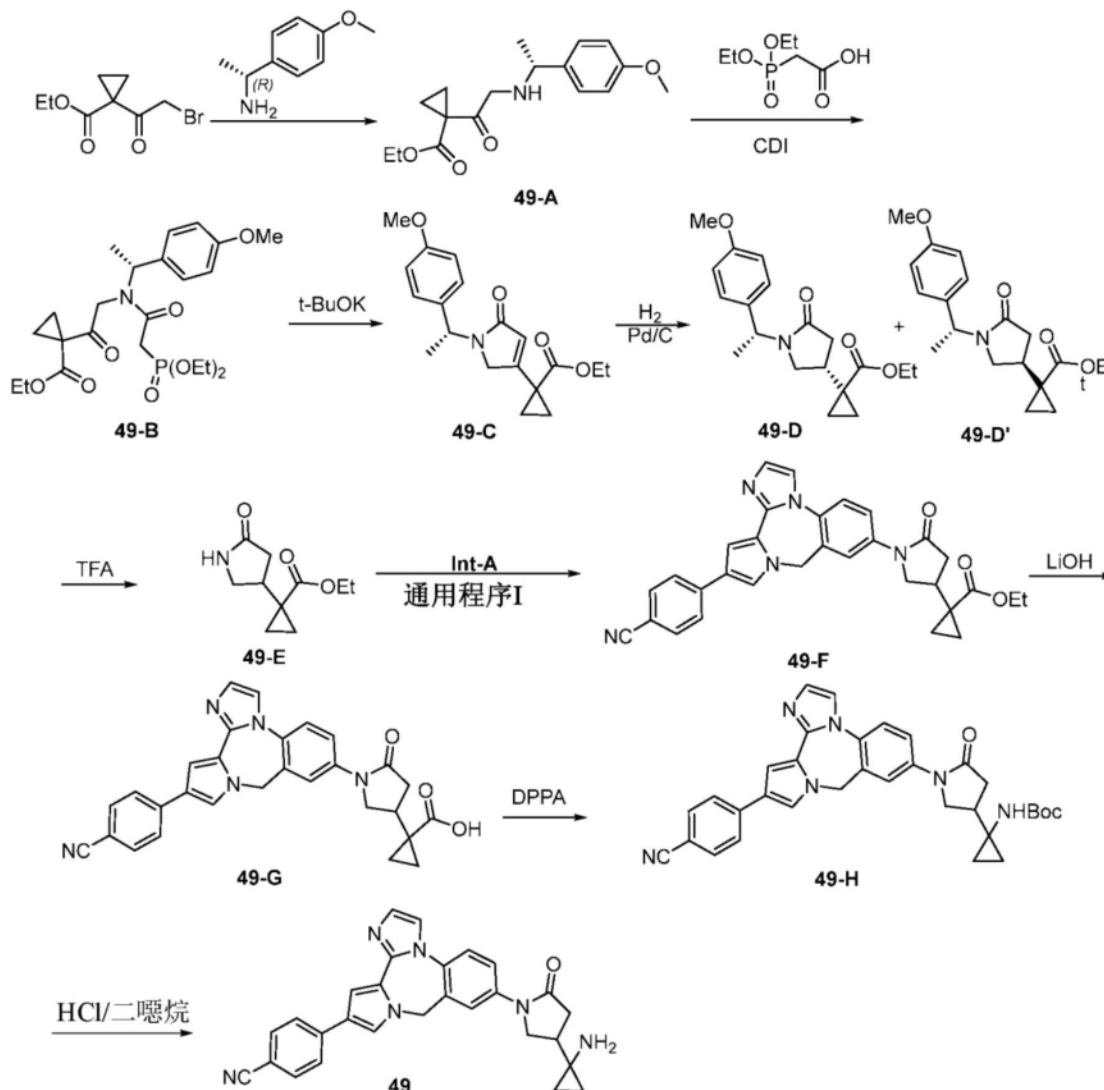
[0570] 在室温下,向化合物48-E(80mg,0.14mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中,0.5mL)。搅拌混合物3小时,然后倾入H₂O(20mL)中。所得混合物用DCM(20mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩至干燥。粗产物通过洗

脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(60mg,产率:93.75%)。ESI: $[M+H]^+ = 462.2$

[0571] 4-(7-((1S,3R)-1-((二甲基氨基)甲基)-4-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(48)

[0572] 使用上述程序合成化合物48。ESI: $[M+H]^+ = 489.2$; 1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 8.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.84-7.64 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.54 (dd, $J=13.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 1H), 1.50 (dd, $J=8.7, 4.6$ Hz, 1H), 1.12-1.03 (m, 1H)。

[0573] 流程29:



[0575] (R)-1-(2-((1-(4-甲氧基苯基)乙基)氨基)乙酰基)环丙烷甲酸乙酯(49-A)

[0576] 在0℃下,将1-(2-溴乙酰基)环丙烷-1-甲酸乙酯(10g, 42.74mmol)、TEA(6.5mL, 47mmol)于CH₃CN(10mL)中的溶液逐滴添加到(R)-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-胺(6.45g, 42.74mmol)于CH₃CN(50mL)中的溶液中。在N₂下、在0℃下搅拌混合物3小时。在反应完成之后,将混合物浓缩且再溶解于EA(200mL)中。有机溶液用1N HCl(200mL)萃取,水溶液用EA洗涤两次,随后用1N NaOH(200mL)中和。用EA萃取水溶液。分离有机层且经无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩以得到所需产物(6g,产率:45.9%)。ESI: $[M+H]^+ = 306.2$

[0577] (R)-1-(2-(2-(二乙氧基磷酰基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)乙酰胺基)乙酰基)

环丙烷甲酸乙酯 (49-B)

[0578] 向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸(4.6g, 23.6mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加CDI(4.1g, 25.57mmol)且在0℃下搅拌1小时。在0℃下将含有化合物49-A(6g, 19.67mmol)的THF(10mL)逐滴添加到上述溶液中,且在室温下搅拌混合物过夜。在反应完成之后,混合物用EA稀释且用H₂O、1N HCl(100mL)、NaHCO₃(100mL)和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩至干燥。残余物通过用PE:EA(10:1-1:1)洗脱的硅胶色谱来纯化以得到所需产物(3.2g, 产率:25.8%)。ESI: [M+H]⁺=484.2。

[0579] (R)-1-(1-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)环丙烷甲酸乙酯 (49-C)

[0580] 在0℃下,向化合物49-B(3.2g, 6.6mmol)于甲苯(30mL)中的溶液中添加t-BuOK(1.48g, 13.2mmol)且在室温下搅拌混合物1小时。在0℃下逐滴添加柠檬酸(水溶液)以调到pH<7,然后用EA萃取三次。合并的有机层用NaHCO₃、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物通过用PE:EA(10:1-2:1)洗脱的硅胶色谱来纯化以得到所需产物(1.3g, 产率:59.8%)。ESI: [M+H]⁺=330.2

[0581] 1-((S)-1-((R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基)-5-氧代吡咯烷-3-基)环丙烷-1-甲酸乙酯 (049-D) 和 (049-D')

[0582] 向化合物49-C(1.3g, 4mmol)于EA(30mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg)且在室温下、在H₂气氛下搅拌混合物过夜。混合物经由硅藻土垫过滤,浓缩且用PE:EA(10:1-3:1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈两种异构体的混合物形式的所需产物(1g, 产率:75%)。ESI: [M+H]⁺=332.2。通过制备型HPLC进一步分离两种非对映异构体。

[0583] (S)-1-(5-氧代吡咯烷-3-基)环丙烷-1-甲酸乙酯 (49-E)

[0584] 化合物49-D和49-D'(1:1, 470mg, 1.42mmol)于TFA(4mL)中的溶液在回流下搅拌3小时。浓缩混合物且用DCM:MeOH(10:1-3:1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(250mg, 产率:89.4%)。ESI: [M+H]⁺=198.1

[0585] (R)-1-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)环丙烷-1-甲酸乙酯 (49-F)

[0586] 使用上述程序合成化合物49-F。ESI: [M+H]⁺=518.2

[0587] (R)-1-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)环丙烷甲酸 (49-G)

[0588] 向化合物49-F(100mg, 0.19mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加LiOH(46mg, 1.9mmol)于水(5mL)中的溶液中,且在40℃下搅拌混合物过夜。反应混合物用6M HCl调节至pH=2且用DCM/MeOH(10/1, 20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤且经Na₂SO₄干燥。过滤有机溶液且真空浓缩,得到所需产物(90mg, 产率:94.7%)。ESI: [M+H]⁺=490.2

[0589] (S)-(1-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 (49-H)

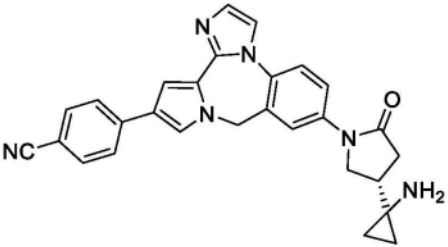
[0590] 向化合物49-G(90mg, 0.18mmol)于甲苯(20mL)中的溶液中添加TEA(37mg, 0.39mmol)、DPPA(55mg, 0.2mmol)并且在回流下搅拌1.5小时。将t-BuOH(5mL)添加到以上溶液中并且在100℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却到室温且浓缩至干燥。残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)来纯化,得到所需化合物(20mg, 产率:19%)。ESI: [M+H]⁺=561.3

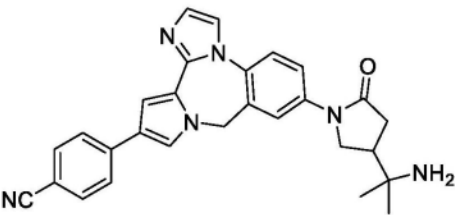
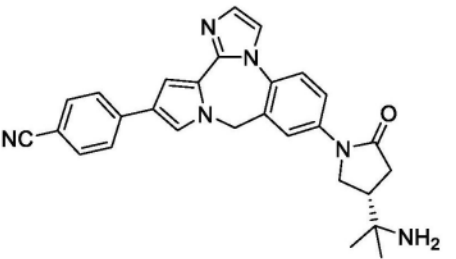
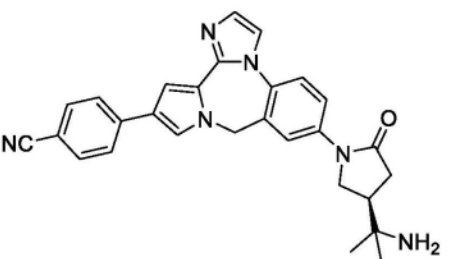
[0591] (S)-4-(7-(4-(1-氨基环丙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(49)

[0592] 将HCl-二噁烷(4M,3mL)添加到化合物49-G(20mg,0.035mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中,所得溶液在室温下搅拌2小时。浓缩混合物且通过制备型HPLC纯化,得到所需化合物(11mg,产率:68.5%)。ESI: $[M+H]^+ = 461.5$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 7H), 7.29 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.08 (dd, $J = 9.8, 8.4$ Hz, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 17.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 17.0, 9.9$ Hz, 1H), 1.10-1.02 (m, 4H)。

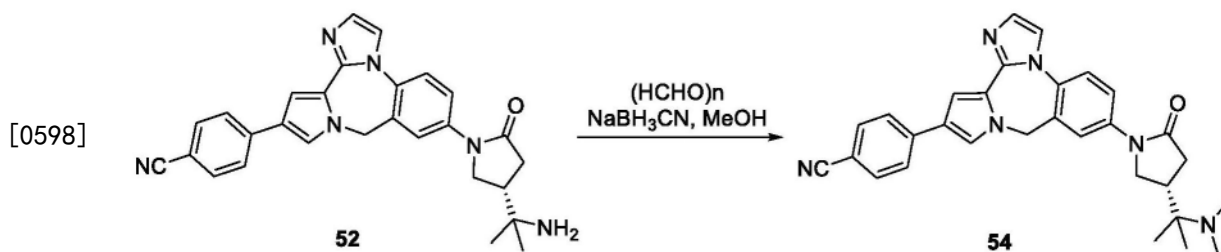
[0593] 使用上述程序合成表7中的以下实例。

[0594] 表7.

结构	实例#	1H NMR	LC-MS ($M+H$) $^+$
[0595] 	50	(400 MHz, MeOD): δ 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 17.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 1.10-1.05 (m, 4H).	461.5

		51	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.60 (m, 7H), 7.30 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .
[0596]		52	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 7H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .
		53	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 7H), 7.37 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.17 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .

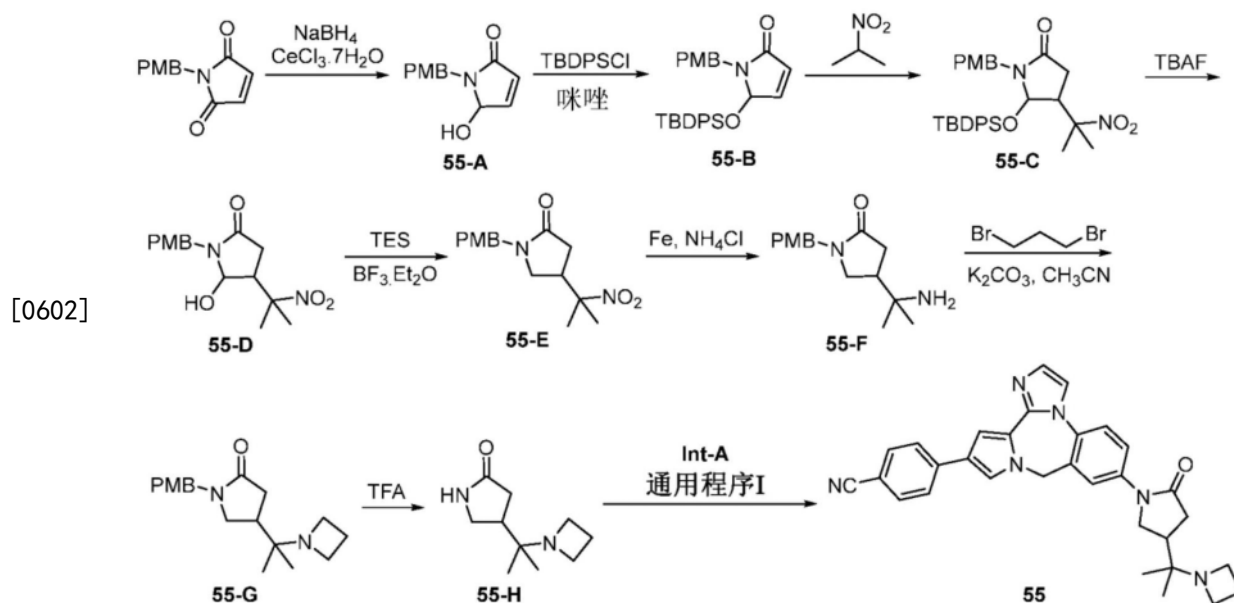
[0597] 流程30:



[0599] (S)-4-(7-(4-(2-氨基丙-2-基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(54)

[0600] 在0℃下将(HCHO)_n(63mg, 2.1mmol)馈入化合物52(100mg, 0.21mmol)于10mL MeOH中的溶液中,然后在室温下搅拌30分钟。在室温下,将NaBH₃CN(26mg, 0.42mmol)添加至上述混合物中且搅拌1小时。浓缩反应混合物且通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(50mg, 产率:50%)。ESI: [M+H]⁺=491.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.00-7.89(m, 2H), 7.81(d, *J*=1.4Hz, 1H), 7.79-7.67(m, 5H), 7.58(d, *J*=8.7Hz, 1H), 7.23(d, *J*=1.4Hz, 1H), 7.04(d, *J*=2.0Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.93-3.68(m, 2H), 2.87-2.70(m, 1H), 2.56(dd, *J*=17.5, 9.3Hz, 3H), 2.16(s, 6H), 0.93(s, 3H), 0.87(s, 3H)。

[0601] 流程31:



[0603] 5-羟基-1-(4-甲氧基苯甲基)-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 (55-A)

[0604] 在0℃下,向1-(4-甲氧基苯甲基)-1H-吡咯-2,5-二酮(19g,87mmol)于DCM/MeOH(5:1)(20mL)中的溶液中添加NaBH₄(3.97g,104mmol)和CeCl₃·7H₂O(39g,104mmol)。所得混合物搅拌1小时,随后倾入冰冷的HCl(1M于水中,20mL)中且用EA(300mL*2)萃取。将合并的有机层合并且用NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩至干燥。残余物用PE/EA(10/1-1/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,获得呈白色固体状的所需化合物(13g,产率:68%)。ESI:[M+H]⁺=220.1

[0605] 5-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮 (55-B)

[0606] 向化合物55-A(13g,86mmol)于DCM(200mL)中的溶液中添加TBDPSCl(53.8g,95mmol)且在0℃下缓慢添加咪唑(8.8g,129mmol),且所得溶液在20℃下搅拌1小时。混合物用水淬灭且用DCM萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且浓缩到干燥。残余物用PE/EA(10/1-3/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈无色油状的所需化合物(26g,产率:65%)。ESI:[M+H]⁺=458.2

[0607] 5-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-4-(2-硝基丙-2-基)吡咯烷-2-酮 (55-C)

[0608] 向化合物52-B(2.0g,4.4mmol)于2-硝基丙烷(50mL)中的溶液中添加DBU(1.3g,8.8mmol),且所得溶液在室温下搅拌48小时。浓缩混合物且用PE/EA(10/1-1/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物(980mg,产率:42%)。ESI:[M+H]⁺=547.3

[0609] 5-羟基-1-(4-甲氧基苯甲基)-4-(2-硝基丙-2-基)吡咯烷-2-酮 (55-D)

[0610] 在室温下,向化合物55-C(980mg,0.18mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加含TBAF的THF(1M,4mL)且所得溶液在室温下搅拌1小时。反应混合物用NH₄Cl溶液稀释且用DCM(20mL*2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物用PE/EA(10/1-1/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈黄色油状的所需化合物(500mg,产率:89%)。ESI:[M+H]⁺=309.1

[0611] 1-(4-甲氧基苯甲基)-4-(2-硝基丙-2-基)吡咯烷-2-酮 (55-E)

[0612] 在0℃下,在N₂气氛下,向化合物52-D(480mg,1.56mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加BF₃·Et₂O(444mg,3.12mmol)和三乙基硅烷(364mg,3.12mmol),且所得溶液在20℃下搅拌8小时。用H₂O淬灭反应,且用EA(20mL*2)萃取混合物。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物用PE/EA(10/1-1/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈黄色油状的所需产物(300mg,产率:66%)。ESI: [M+H]⁺=293.1

[0613] 4-(2-氨基丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-酮(55-F)

[0614] 向化合物55-E(600mg,2.1mmol)于10mL H₂O和10mL EtOH中的悬浮液中添加Fe(1.2g,21mmol)和NH₄Cl(535mg,10.5mmol)。然后将反应混合物在80℃下搅拌2小时,冷却到室温并且过滤。浓缩滤液,且残余物通过硅胶色谱来纯化,获得呈黄色固体状的所需化合物(440mg,产率:80%)。ESI: [M+H]⁺=263.2

[0615] 4-(2-(氮杂环丁-1-基)丙-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-酮(55-G)

[0616] 化合物55-F(440mg,1.5mmol)、1,3-二溴丙烷(370mg,1.8mmol)和K₂CO₃(620mg,4.5mmol)于20mL CH₃CN中的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却到室温,过滤,然后浓缩至干燥。残余物(450mg,粗产物)直接用于下一步骤。ESI: [M+H]⁺=303.2

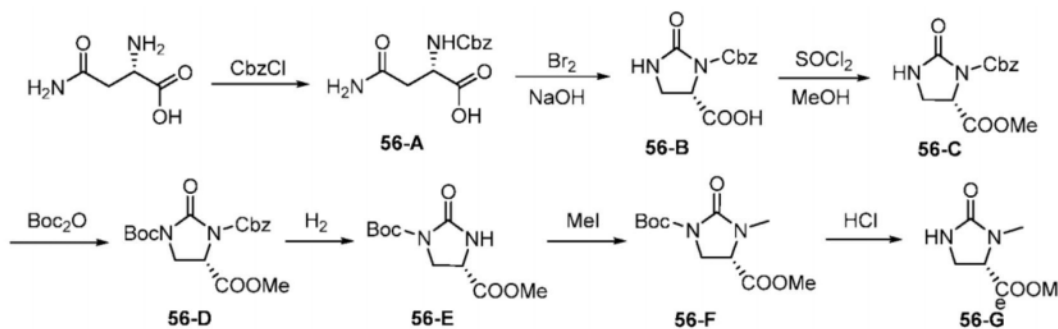
[0617] 4-(2-(氮杂环丁-1-基)丙-2-基)吡咯烷-2-酮(55-H)

[0618] 将化合物55-G(450mg,粗产物)于TFA(10mL)中的混合物在微波反应器中、在140℃下放置2小时。在减压下将反应混合物浓缩至干燥,且用Et₂O(10mL*3)洗涤残余物,得到呈黄色固体状的所需产物(270mg,产率:99%)。ESI: [M+H]⁺=183.1

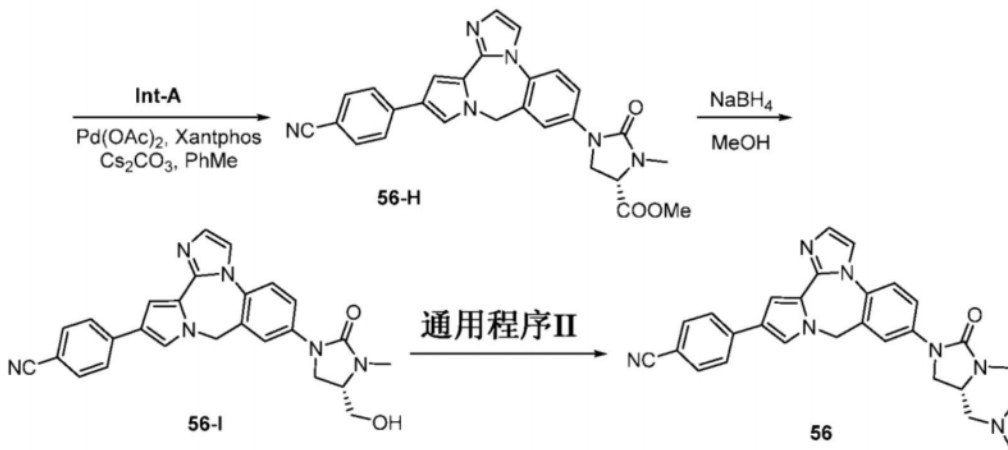
[0619] 4-(7-(4-(2-(氮杂环丁-1-基)丙-2-基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(55)

[0620] 使用上述程序合成呈白色固体状的化合物52(2mg,产率:2%)。ESI: [M+H]⁺=503.2; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.96(d, J=2.2Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.74-7.43(m, 7H), 7.18(d, J=8.7Hz, 1H), 6.89(d, J=8.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.92-3.81(m, 2H), 3.53(t, J=6.7Hz, 5H), 3.35(s, 1H), 2.58(s, 2H), 2.14(dd, J=14.5, 7.2Hz, 2H), 1.09(s, 6H)。

[0621] 流程32:



[0622]



[0623] ((苯甲氧基)羰基)-L-天冬酰胺 (56-A)

[0624] 向L-天冬酰胺 (11.2g, 91.7mmol) 于1,4-二噁烷 (112mL) 中的0℃溶液中添加 Na_2CO_3 (2N, 200mL), 然后逐滴添加CbzCl (16.4g, 96.3mmol)。所得混合物在室温下搅拌18小时, 然后用MTBE淬灭。水层用HCl (4N) 酸化以调到pH<1, 沉淀出白色固体, 其通过过滤收集且真空干燥, 得到呈白色固体状的所需化合物 (19g, 产率: 77.9%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267.1$

[0625] (S)-3-((苯甲氧基)羰基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸 (56-B)

[0626] 向NaOH (2.98g, 74.4mmol) 于 H_2O (60mL) 中的0℃溶液中缓慢添加 Br_2 (3.65g, 24.3mmol)。将化合物56-A (6.0g, 22.5mmol) 添加至0℃的上述溶液中, 且所得混合物变得透明且无色。所得溶液在55℃下搅拌3小时且冷却到室温。用MTBE洗涤之后, 溶液用HCl (4N) 酸化以调到pH<1。白色固体通过过滤收集且真空干燥, 得到所需化合物 (4g, 产率: 66.7%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265.1$

[0627] 2-氧代咪唑烷-1,5-二甲酸 (S)-1-苯甲酯5-甲酯 (56-C)

[0628] 向化合物56-B (2.0g, 7.55mmol) 于MeOH (20mL) 中的0℃溶液中缓慢添加 SOCl_2 (2.7g, 22.65mmol)。在25℃下搅拌所得混合物3小时。混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭, 然后用EA萃取三次。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物用PE/EA (10/1-1/2) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到呈白色固体状的所需化合物 (1.7g, 产率: 81%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.1$

[0629] 2-氧代咪唑烷-1,3,4-三甲酸 (S)-3-苯甲酯1-叔丁酯4-甲酯 (56-D)

[0630] 将 Boc_2O (0.36g, 1.65mmol) 缓慢添加到化合物56-C (0.23g, 0.82mmol) 和DMAP (104mg, 0.82mmol) 于 CH_3CN (20mL) 中的0℃溶液中。在50℃下搅拌所得混合物3小时。在消耗起始物质之后, 添加水并且用EA萃取混合物三次。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩至干燥。残余物用PE/EA (10/1-1/5) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到呈白色

固体状的所需产物 (0.26g, 产率: 83.6%)。ESI: $[M+H]^+ = 379.1$

[0631] 2-氧代咪唑烷-1,4-二甲酸(S)-1-叔丁酯4-甲酯(56-E)

[0632] 将Pd/C(10%, 50mg)添加到化合物56-D(0.26g, 0.69mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中。所得混合物在50℃下、在50psi H₂气氛下搅拌16小时。在起始物质消耗之后,将混合物冷却并且通过硅藻土垫过滤,并且在减压下浓缩滤液,得到呈固体状的所需产物(0.16g, 产率: 94.1%)。ESI: $[M+H]^+ = 245.1$

[0633] 3-甲基-2-氧代咪唑烷-1,4-二甲酸(S)-1-叔丁酯4-甲酯(56-F)

[0634] 将NaH(60%, 39mg, 0.98mmol)小心地添加到化合物56-E(0.16g, 0.65mmol)于无水THF(10mL)中的0℃溶液中。在0℃下搅拌所得混合物0.5小时。将MeI(139mg, 0.98mmol)逐滴添加到上述溶液中,且在室温下搅拌所得混合物2小时。在起始物质消耗之后,混合物用饱和NH₄Cl淬灭且用EA萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩至干燥。残余物用PE/EA(10/1-1/5)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物(0.12g, 产率: 75%)。ESI: $[M+H]^+ = 259.1$

[0635] (S)-3-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酸甲酯(56-G)

[0636] 将HCl的1,4-二噁烷溶液(4N, 10mL)添加到化合物56-G(0.5g, 2mmol)于MeOH(10mL)中的0℃溶液中。在20℃下搅拌所得混合物6小时。真空浓缩混合物,得到呈黄色固体状的所需产物(0.28g, 产率: 88%)。ESI: $[M+H]^+ = 159.1$

[0637] (S)-1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-3-甲基-2-氧代咪唑烷-4-甲酸甲酯(56-H)

[0638] 向Int-A(120mg, 0.3mmol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加56-G(48mg, 0.3mmol)、Pd(OAc)₂(7mg, 0.03mmol)、Xantphos(35mg, 0.06mmol)和Cs₂CO₃(293mg, 0.9mmol)。反应系统用氩气吹扫三次且在110℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却到室温,用DCM(30mL)稀释且过滤。将滤液浓缩至干燥且用DCM/MeOH(100/1-20/1)洗脱、通过快速色谱来纯化,得到所需化合物(18mg, 产率: 12.5%)。ESI: $[M+H]^+ = 479.2$

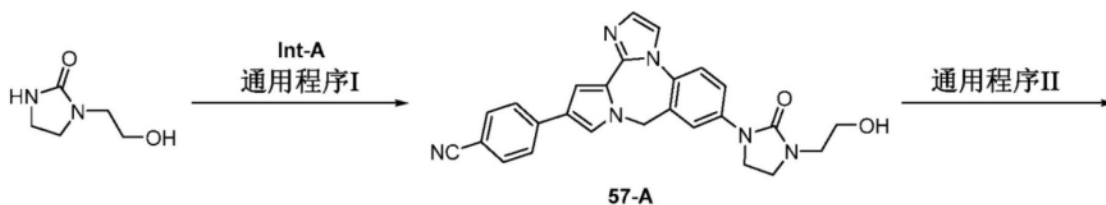
[0639] (S)-4-(7-(4-(羟基甲基)-3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(56-I)

[0640] 向化合物56-H(18mg, 0.03mmol)于EtOH(10mL)中的0℃溶液中添加NaBH₄(6mg, 0.15mmol)。在20℃下搅拌反应物2小时。起始物质消耗之后,混合物用NH₄Cl水溶液淬灭且用EA萃取。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩至干燥。残余物用DCM/MeOH(100/1-20/1)洗脱、通过快速色谱来纯化,得到所需化合物(15mg, 产率: 95%)。ESI: $[M+H]^+ = 451.2$

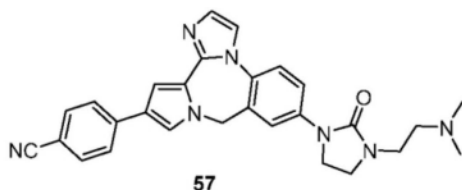
[0641] (R)-4-(7-(4-((二甲氨基)甲基)-3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(56)

[0642] 使用上述程序合成化合物56。ESI: $[M+H]^+ = 478.2$; ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.03(m, 2H), 7.74(m, 8H), 7.30(s, 1H), 5.35(s, 2H), 4.26(t, J=9.2Hz, 1H), 4.21-4.10(m, 1H), 3.96-3.86(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.49-3.38(m, 1H), 3.02(s, 6H), 2.96(s, 3H)。

[0643] 流程33:



[0644]



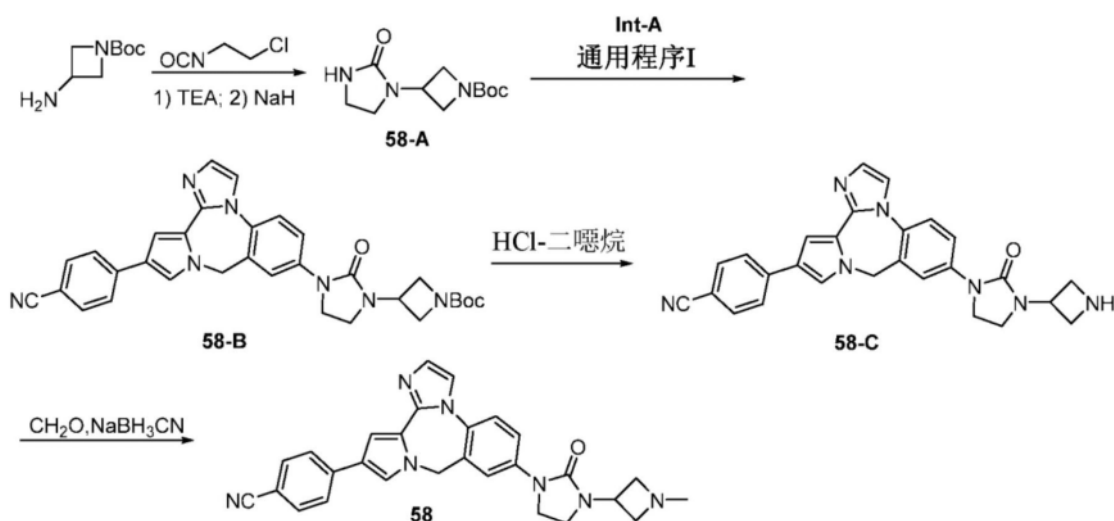
[0645] 4-(7-(3-(2-羟乙基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(57-A)

[0646] 使用上述程序合成化合物57-A。ESI: $[M+H]^+ = 451.2$

[0647] 4-(7-(3-(2-(二甲氨基)乙基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(57)

[0648] 使用上述程序合成化合物57。ESI: $[M+H]^+ = 478.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (dd, $J=9.2, 6.8$ Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.66 (dd, $J=9.1, 6.9$ Hz, 2H), 3.44-3.39 (m, 3H), 2.99 (s, 6H)。

[0649] 流程34:



[0651] 3-(2-氧代咪唑烷-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(58-A)

[0652] 历时3分钟将异氰酸2-氯乙酯(0.54mL, 6.38mmol)逐份添加到3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1g, 5.8mmol)和TEA(0.81mL, 5.8mmol)于二噁烷(30mL)中的溶液中。使此混合物在环境温度下搅拌18小时。然后将氢化钠(60%于矿物油中的分散液, 350mg)添加到上述溶液中。所得反应混合物在环境温度下搅拌48小时并且通过缓慢添加水(5mL)来淬灭。将混合物在减压下浓缩到30mL, 且所得溶液直接通过硅胶色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化, 得到所需产物(600mg, 产率:43%)。ESI: $[M+H]^+ = 242.1$

[0653] 3-(3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮

呋-7-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(58-B)

[0654] 使用上述程序合成化合物052。ESI: $[M+H]^+ = 562.2$

[0655] 4-(7-(3-(氮杂环丁-3-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(58-C)

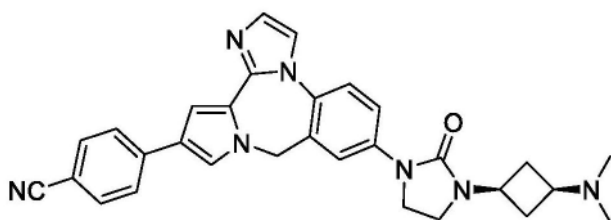
[0656] 向化合物58-B(30mg, 0.05mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl-二噁烷(4N, 5mL)且所得溶液在25℃下搅拌过夜。在反应完成之后,将混合物浓缩并且再溶解于MeOH中。溶液通过碱性树脂中和并且浓缩,得到所需产物(20mg, 产率:81%)。ESI: $[M+H]^+ = 462.2$

[0657] 4-(7-(3-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(58)

[0658] 使用上述程序合成化合物58。ESI: $[M+H]^+ = 476.2$; 1H -NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.06(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.79(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.74-7.69(m, 7H), 7.32(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.69(dt, $J=15.6, 7.7$ Hz, 2H), 4.54-4.52(s, 2H), 4.29(s, 1H), 4.01(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.76-3.66(m, 2H), 3.05(s, 3H)。

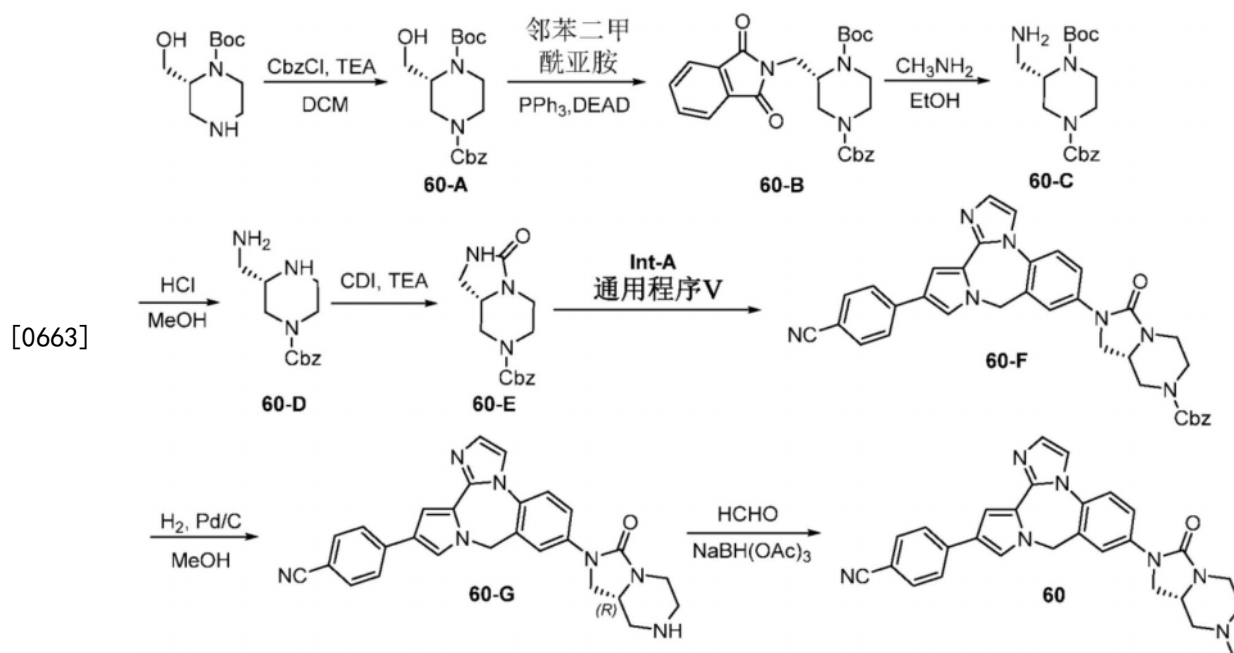
[0659] 流程35:

[0660]



[0661] 使用上述程序合成化合物59。ESI: $[M+H]^+ = 504.2$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 7.92(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.79(dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.71-7.63(m, 4H), 7.57(s, 1H), 7.22(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.60-4.46(m, 1H), 3.96(dt, $J=15.1, 6.8$ Hz, 3H), 3.78-3.62(m, 2H), 2.94(s, 6H), 2.93-2.75(m, 2H), 2.73-2.56(m, 2H)。

[0662] 流程36:



[0664] 2-(羟基甲基)哌嗪-1,4-二甲酸(R)-4-苯甲酯1-叔丁酯(60-A)

[0665] 在0℃下,将CbzCl (787mg, 4.62mmol) 逐滴添加到(R)-2-(羟基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 2.31mmol)和三乙胺(707mg, 3.93mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中。在室温下搅拌混合物过夜,然后用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物用PE/EA(10/1-3/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物(660mg, 产率:82%)。ESI: [M+H]⁺=351.2

[0666] 2-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)哌嗪-1,4-二甲酸(S)-4-苯甲酯1-叔丁酯(60-B)

[0667] 在0℃下,将DEAD(980mg, 5.64mmol)逐滴添加到化合物60-A(660mg, 1.88mmol)、PPh₃(1.5g, 5.64mmol)、异吲哚啉-1,3-二酮(550mg, 3.76mmol)于无水THF(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌混合物1小时,然后真空浓缩。所得残余物用PE/EA(100/1-10/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(900mg, 产率:99%)。ESI: [M+H]⁺=480。

[0668] 2-(氨基甲基)哌嗪-1,4-二甲酸(S)-4-苯甲酯1-叔丁酯(60-C)

[0669] 将甲胺(580mg, 18.8mmol)添加到化合物60-B(900mg, 1.88mmol)于乙醇(20mL)中的搅拌混合物中。在90℃下搅拌混合物3小时。将反应混合物浓缩到干燥,溶解于乙醚中并且过滤。浓缩滤液,得到呈白色固体状的所需化合物(650mg, 产率:99%, 粗产物)。ESI: [M+H]⁺=350.2

[0670] (S)-3-(氨基甲基)哌嗪-1-甲酸苯甲酯(60-D)

[0671] 将氢氯酸(2mL, 24.0mmol)添加到化合物60-C(650mg, 1.88mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌混合物3小时,然后浓缩,得到呈白色固体状、呈盐酸盐形式的所需产物(470mg, 产率:78%, 粗产物)。ESI: [M+H]⁺=250.2

[0672] 3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(1H)-甲酸(S)-苯甲酯(60-E)

[0673] 将CDI(550mg, 3.39mmol)添加到化合物60-D(470mg, 1.47mmol)、TEA(575mg, 5.64mmol)于DCM(20mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌混合物3小时,然后浓缩。残余物用DCM/MeOH(100/1-10/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈白色固体状的所需化合物(250mg, 产率:62%)。ESI: [M+H]⁺=276.1

[0674] (S)-2-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(1H)-甲酸苯甲酯(60-F)

[0675] 使用上述程序合成化合物60-F。ESI: [M+H]⁺=596.2

[0676] (R)-4-(7-(3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-2(3H)-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(60-G)

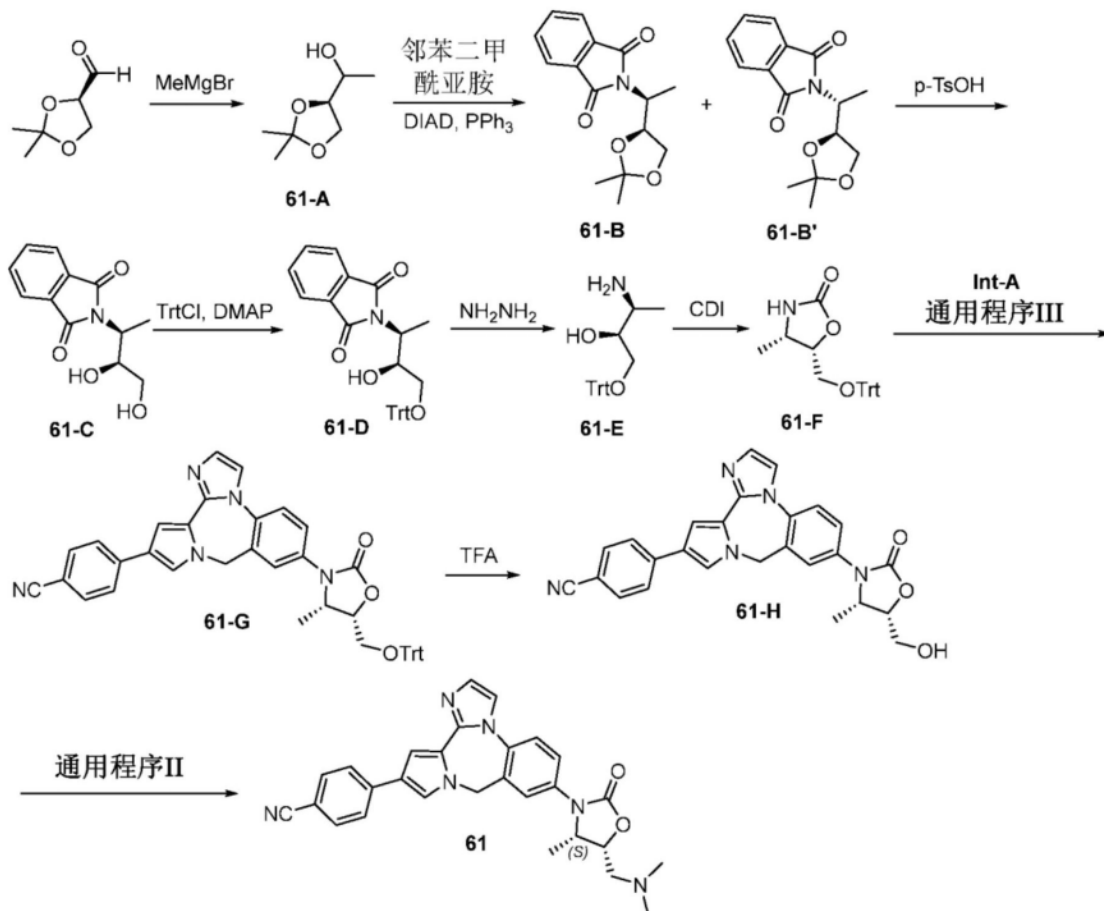
[0677] 将Pd/C(30mg)添加到化合物60-F(170mg, 0.28mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中。在氢气气氛下、在室温下搅拌混合物3天。过滤反应混合物,且浓缩滤液,得到所需产物(130mg, 产率:99%, 粗产物)。ESI: [M+H]⁺=462.2

[0678] (R)-4-(7-(7-甲基-3-氧代六氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-2(3H)-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(60)

[0679] 将多聚甲醛(100mg, 3.3mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(190mg, 0.89mmol)添加到化合物60-G(130mg, 0.28mmol)于甲醇(10mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌混合物1小时,然后用NaHCO₃稀释,随后用DCM萃取三次。将合并的有机层浓缩,且残余物通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体状的所需化合物(10mg)。ESI: [M+H]⁺=476.2; ¹H NMR(400MHz,

CD₃OD): δ 8.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J=5.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 4H), 7.31 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.27-4.10 (m, 3H), 3.75 (dd, $J=9.1, 3.4$ Hz, 1H), 3.63 (t, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H)。

[0680] 流程37



[0682] 1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙-1-醇 (61-A)

[0683] 在冰冷却下,将含有溴化甲基镁的乙醚(46mL,138mmol,3N)逐滴添加到(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-甲醛(12.0g,92.3mmol)于四氢呋喃(200mL)中的搅拌混合物中,且所得混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤且浓缩,得到所需产物(12g,产率:88%,粗产物)。

[0684] 2-((S)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (61-B)和2-((R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (61-B')

[0685] 在0℃下,将DEAD(19.6g,97.0mmol)逐滴添加到异吲哚啉-1,3-二酮(14.5g,97.0mmol)、化合物58-A(12g,82.0mmol)、PPh₃(25.4g,97.0mmol)于THF(200mL)中的搅拌混合物中。在室温下搅拌混合物24小时。反应混合物然后用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩且通过硅胶色谱(PE:EA=1:1)来纯化,得到化合物61-B'(4g,产率:18%)和61-B(1g,产率:4.5%)。

[0686] 2-((R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(61-B')

[0687] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.83(m, 2H), 7.73-7.68(m, 2H), 4.76-4.67(m, 1H), 4.40-4.28(m, 1H), 4.14(dd, $J=8.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.83(dd, $J=8.6, 5.1\text{Hz}$, 1H), 1.40(t, $J=5.7\text{Hz}$, 3H), 1.37(s, 4H), 1.29(s, 3H).

[0688] 2-((S)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(61-B).

[0689] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.87-7.80(m, 2H), 7.76-7.69(m, 2H), 4.72(dt, $J=9.2, 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.33(dq, $J=9.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.96(dd, $J=8.4, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.68(dt, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.56(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.44(s, 3H), 1.38(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H).

[0690] 2-((2S, 3S)-3,4-二羟基丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(61-C)

[0691] 向化合物61-B (1g, 3.63mmol) 于甲醇 (20mL) 中的搅拌混合物中添加对甲苯磺酸 (1.60g, 9.08mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时, 然后冷却到室温。反应混合物用水稀释且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩且通过硅胶色谱 (PE:EA=1:10) 来纯化, 得到所需产物 (850mg, 产率:99%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=236.1$

[0692] 2-((2S, 3S)-3-羟基-4-(三苯甲基)丁-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(61-D)

[0693] 向化合物61-C、(氯甲基三基)三苯 (1.27g, 4.59mmol)、TEA (780mg, 7.64mmol) 于DCM (30mL) 中的搅拌混合物中添加DMAP (24mg, 0.20mmol)。在室温下搅拌混合物16小时。反应混合物用EA稀释且用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 浓缩且通过硅胶色谱 (PE:EA=1:1) 纯化, 得到所需产物 (1.5g, 产率:87%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=478.2$

[0694] (2S, 3S)-3-氨基-1-(三苯甲基氧基)丁-2-醇(61-E)

[0695] 向化合物61-D (1.5g, 3.14mmol) 于乙醇 (50mL) 中的搅拌混合物中添加水合肼 (1.5g, 31.4mmol)。在80℃下搅拌混合物1小时且冷却到室温。过滤反应混合物, 且滤液用硫酸钠干燥, 过滤且浓缩, 得到所需产物 (1g, 产率:92%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=348.2$

[0696] (4S, 5S)-4-甲基-5-((三苯甲基)甲基)噁唑烷-2-酮(61-F)

[0697] 向化合物61-E (1.0g, 2.88mmol) 于四氢呋喃 (30mL) 中的搅拌混合物中添加N,N'-羰基二咪唑 (740mg, 4.32mmol)。在65℃下搅拌混合物1小时, 然后浓缩到干燥。残余物通过硅胶色谱 (PE:EA=1:10) 来纯化, 得到所需化合物 (700mg, 产率:65%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=374.2$

[0698] 4-(7-((4S, 5S)-4-甲基-2-氧代-5-((三苯甲基)甲基)噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(61-G)

[0699] 使用上述程序合成化合物061-F。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=694.3$

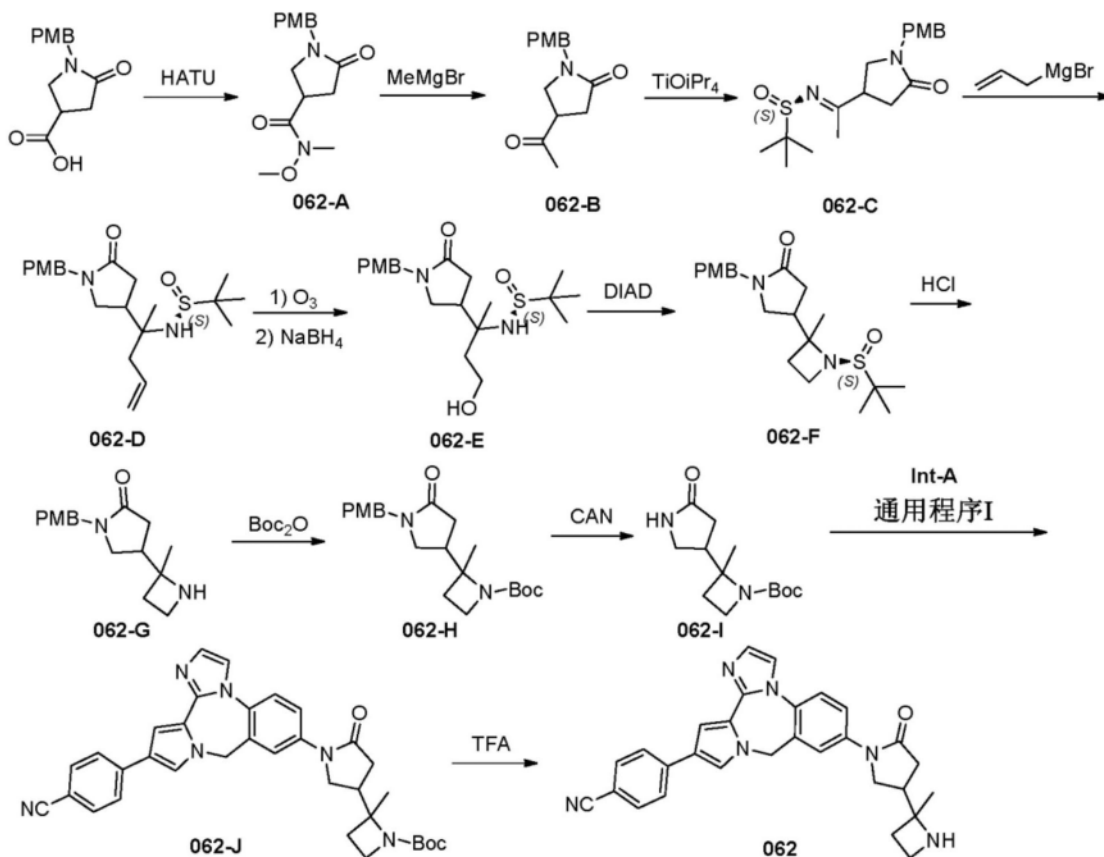
[0700] 4-(7-((4S, 5S)-5-(羟基甲基)-4-甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(61-H)

[0701] 将TFA (160mg, 1.44mmol) 添加到化合物61-G (200mg, 0.29mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中。在室温下搅拌混合物1小时, 然后用DCM稀释。有机溶液用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤且浓缩至干燥。残余物通过硅胶色谱 (DCM:CH₃OH=10:1) 来纯化, 得到所需化合物 (100mg, 产率:77%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=452.2$

[0702] 4-(7-((4S, 5R)-5-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-2-氧代噁唑烷-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(61)

[0703] 使用上述程序合成化合物61。ESI: $[M+H]^+ = 479.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.78-7.64 (m, 8H), 7.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.60 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.04 (s, 6H), 1.28 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

[0704] 流程38:



[0706] N-甲氧基-1-(4-甲氧基苯甲基)-N-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺 (62-A)

[0707] 在0℃下,将HATU(23.1g, 60.8mmol)添加到1-(4-甲氧基苯甲基)-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(15.2g, 60.8mmol)、N,O-二甲基羟胺(6g, 60.8mmol)、DIPEA(23.6g, 182.4mmol)于无水DMF(100mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌2小时且用EA稀释。有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩至干燥。粗产物通过硅胶色谱来纯化,得到呈油状的所需产物(16g, 产率:90%)。ESI: $[M+H]^+ = 293.1$

[0708] 4-乙酰基-1-(4-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-酮 (62-B)

[0709] 在0℃下,将MeMgBr(60mmol, 20mL)添加到化合物62-A(11.7g, 40mmol)于无水THF(120mL)中的溶液中。所得混合物在室温下搅拌3小时,随后在0℃下倾入1N HCl溶液中。用EA萃取之后,合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩。残余物用PE/EA(1/1-1/20)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈黄色油状的所需产物(7.3g, 产率:73.9%)。ESI: $[M+H]^+ = 248.1$

[0710] (S,E)-N-(1-(1-(4-甲氧基苯甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (62-C)

[0711] 将(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.6g, 38.1mmol)和Ti(O-iPr)₄(21.6g, 76.2mmol)添加到化合物62-B(6.3g, 25.4mmol)于无水THF(100mL)中的0℃溶液中。所得混

合物在20℃下搅拌24小时。在0℃下将饱和NaHCO₃水溶液添加到上述溶液中以淬灭反应。所得混合物通过硅藻土垫过滤且用EA萃取滤液。有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物用PE/EA (1/1-1/10)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需产物(7.7g,产率:86.5%)。ESI: [M+H]⁺=351.2

[0712] (S)-N-(2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)戊-4-烯-2-基)乙烷亚磺酰胺(62-D)

[0713] 向化合物62-C(6.0g,17.1mmol)于无水THF(50mL)中的0℃溶液中添加烯丙基溴化镁(25.6mmol,25.6mL)。所得反应混合物在20℃下搅拌3小时,然后在0℃下通过添加1N NH₄Cl淬灭且用EA萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。残余物用PE/EA (1/1-1:20)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈油状、呈两种异构体形式的所需化合物(1g P1;1.8g P2,产率:42.5%)。ESI: [M+H]⁺=393

[0714] (S)-N-(2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)戊-4-烯-2-基)乙烷亚磺酰胺(62-E)

[0715] 用O₃吹扫化合物62-D(1.8g,4.5mmol)于无水MeOH(30mL)中的-78℃溶液,直至所得混合物变成蓝色为止。在起始物质消耗之后,用N₂吹扫溶液。将NaBH₄(684mg,18mmol)添加至溶液中,且所得溶液在20℃下搅拌30分钟,随后添加NH₄Cl水溶液且用EA萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且真空浓缩。残余物用DCM/MeOH(100/1-20/1)洗脱、通过快速色谱来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(810mg,产率:44%)。ESI: [M+H]⁺=397.2

[0716] 4-(1-((S)-叔丁基亚磺酰基)-2-甲基氮杂环丁-2-基)-1-(4-甲氧基苯甲基)吡咯烷-2-酮(62-F)

[0717] 在20℃下,将DIAD(2.13g,10.56mmol)添加到化合物62-E(0.7g,1.76mmol)和PPh₃(2.31g,8.83mmol)于无水THF(50mL)中的溶液中。在70℃下搅拌反应物16小时,然后真空浓缩。残余物用DCM/MeOH(100/1-10/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈黄色固体状的所需产物(0.5g,产率:75%)。ESI: [M+H]⁺=379.2

[0718] 1-(4-甲氧基苯甲基)-4-(2-甲基氮杂环丁-2-基)吡咯烷-2-酮(62-G)

[0719] 在0℃下,将HCl(12N,2mL)添加到化合物62-F(0.5g,1.32mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中。在20℃下搅拌反应物2小时,然后真空浓缩,得到呈HCl盐形式的所需化合物,其直接用于下一步骤(0.41g,产率:99%)。ESI: [M+H]⁺=275.2

[0720] 2-(1-(4-甲氧基苯甲基)-5-氧代吡咯烷-3-基)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(62-H)

[0721] 在0℃下,将Boc₂O(0.29g,1.32mmol)缓慢添加到化合物62-G(0.4g,1.32mmol)和TEA(404mg,4.0mmol)于DCM(10mL)中的溶液中。在20℃下搅拌所得混合物2小时。混合物用水稀释且用EA萃取三次。有机层经无水Na₂SO₄干燥且在减压下浓缩。残余物用PE/EA(10/1-1/10)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(0.33g,产率:66.7%)。ESI: [M+H]⁺=375.2

[0722] 2-甲基-2-(5-氧代吡咯烷-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(62-I)

[0723] 在0℃下,将CAN(740mg,1.35mmol)添加到化合物62-H(0.1g,0.27mmol)于CH₃CN(10mL)中的溶液中。所得混合物在20℃下搅拌2小时且用水稀释。EA萃取三次之后,有机层

经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物用DCM/MeOH(100/1-10/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物(40mg,产率:58%)。

[0724] ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 255.2$

[0725] 2-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(62-J)

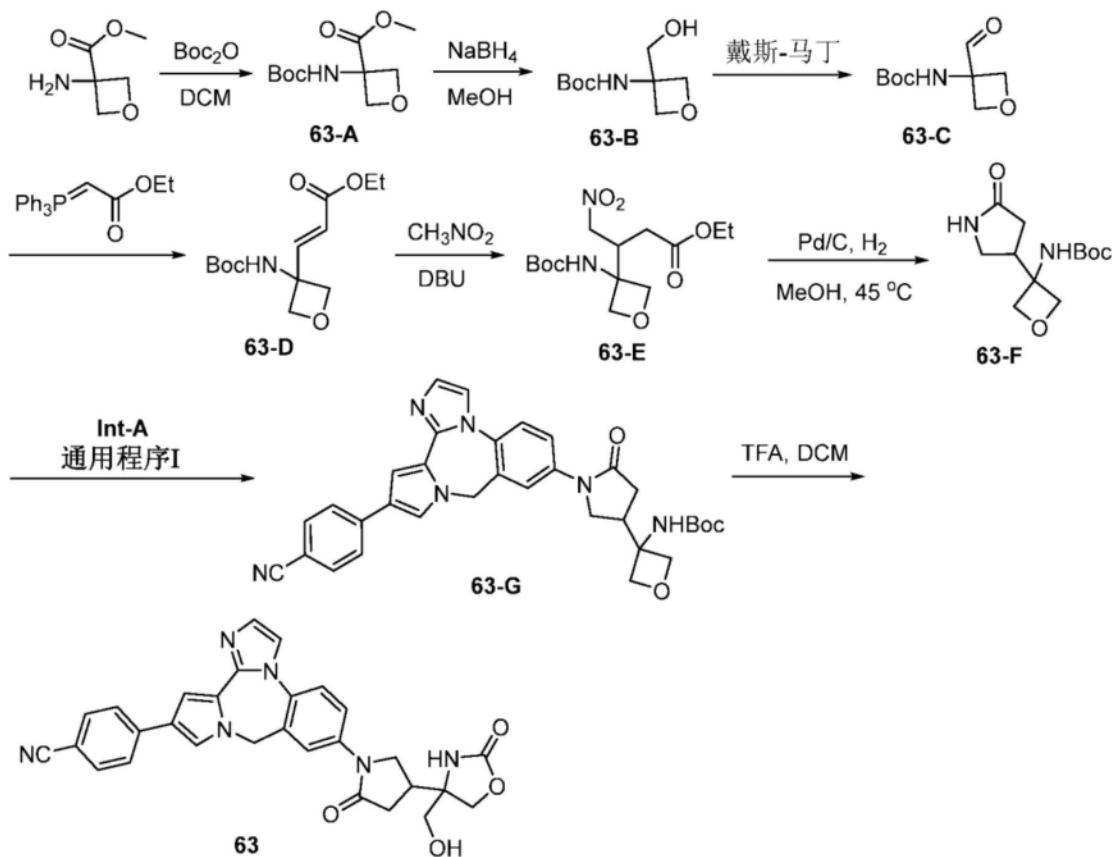
[0726] 使用通用程序I中所述的程序合成化合物62-J。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575.3$

[0727] 4-(7-(4-(2-甲基氮杂环丁-2-基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(62)

[0728] 向化合物62-J(28mg,0.05mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。所得反应溶液在室温下搅拌3小时,随后添加饱和 NaHCO_3 水溶液以调到 $\text{pH} > 7$ 。然后用DCM萃取混合物;合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩。通过制备型HPLC来纯化残余物,得到所需化合物(8mg,产率:33.3%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.2$

[0729] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.13 (d, 2.4Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.28-3.69 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。

[0730] 流程39:



[0732] 3-((叔丁氧基羰基)氨基)氧杂环丁烷-3-甲酸甲酯(63-A)

[0733] 将TEA(2.63g,26mmol)添加到3-氨基氧杂环丁烷-3-甲酸甲酯(1.7g,13mmol)和碳酸二叔丁酯(3.1g,14.3mmol)于DCM(17mL)中的溶液中,且在氮气气氛下、在 20°C 下搅拌混合物4小时,随后用DCM稀释。所得溶液用水、盐水洗涤,在减压下浓缩。残余物用PE/EA(10/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物(1.0g,产率:33%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

232.2

[0734] (3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (63-B)

[0735] 向化合物63-A (2.0g, 8.7mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (1.0g, 26.1mmol), 且在氮气气氛下、在20℃下搅拌混合物过夜, 随后添加NH₄Cl水溶液以淬灭反应。所得混合物用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤, 在减压下浓缩。残余物用PE/EA (1/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到所需化合物 (1.7g, 产率: 94%)。ESI: [M+H]⁺ = 204.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ5.09 (s, 1H), 4.66 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.54 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0736] (3-甲酰基氧杂环丁-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (63-C)

[0737] 向化合物63-B (1.7g, 8.4mmol) 于DCM (20mL) 中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷 (5.3g, 12.6mmol), 且在氮气气氛下、在20℃下搅拌混合物过夜。混合物然后用NaHCO₃和Na₂SO₃水溶液淬灭, 用DCM萃取。有机相用盐水洗涤, 在减压下浓缩。残余物用PE/EtOAc (1/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到所需化合物 (1.4g, 产率: 82%)。ESI: [M+H]⁺ = 202.1

[0738] 3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)氧杂环丁-3-基)丙烯酸乙酯 (63-D)

[0739] 63-C (1.4g, 7.0mmol) 和2-(联三苯-15-亚膦基)乙酸乙酯 (3.7g, 10.5mmol) 于甲苯 (20mL) 中的溶液在110℃下、在氮气气氛下搅拌过夜。冷却到室温之后, 在减压下浓缩混合物, 且残余物用PE/EA (5/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到所需化合物 (1.0g, 产率53%)。ESI: [M+H]⁺ = 272.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.33 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.00 (d, J=15.7Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.77 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0740] 3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)氧杂环丁-3-基)-4-硝基丁酸乙酯 (63-E)

[0741] 将DBU (2.3g, 14.7mmol) 添加到化合物63-D (0.794g, 2.93mmol) 于硝基甲烷 (8mL) 中的溶液中, 且在氮气气氛下、在70℃下搅拌混合物3小时。混合物用DCM稀释且用水、盐水洗涤且在减压下浓缩至干燥。残余物用PE/EtOAc (3/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到所需产物 (0.86g, 产率: 89%)。ESI: [M+H]⁺ = 333.2

[0742] (3-(5-氧代吡咯烷-3-基)氧杂环丁-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (63-F)

[0743] 将碳上的10% Pd/C (0.05g, 0.44mmol) 添加到化合物63-E (0.39g, 1.1mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液中, 且在H₂气囊下、在45℃下搅拌混合物1小时。然后将混合物冷却到室温并且通过硅藻土过滤, 在减压下浓缩滤液。残余物用PE/EtOAc (1/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到所需产物 (0.2g, 产率: 67%)。ESI: [M+H]⁺ = 257.1

[0744] (3-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-5-氧代吡咯烷-3-基)氧杂环丁-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (63-G)

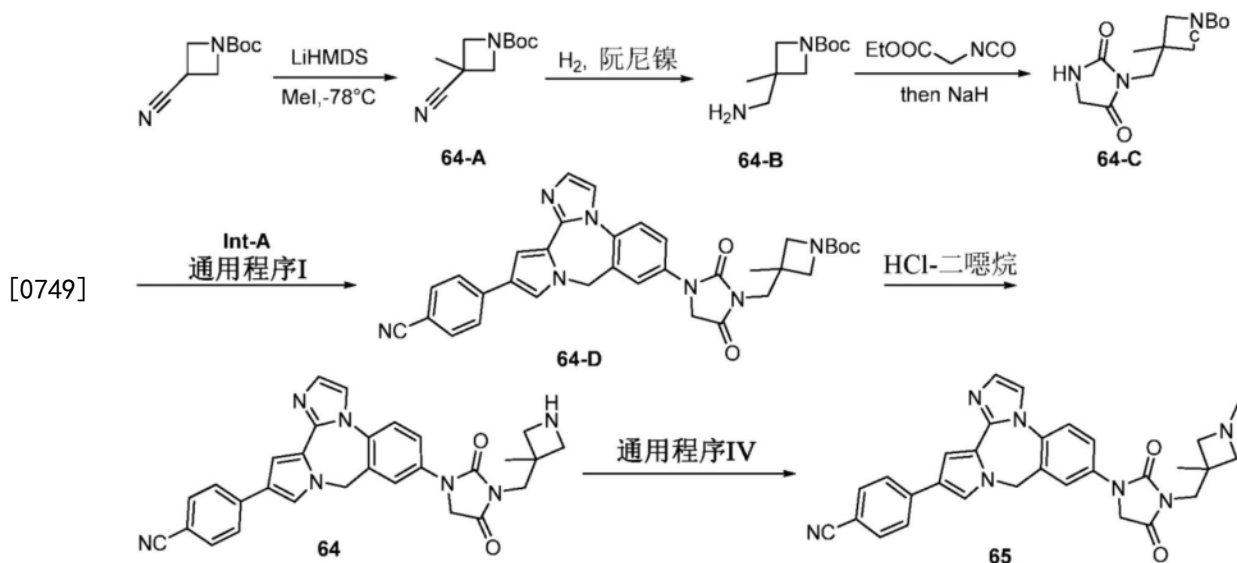
[0745] 使用通用程序I中所述的程序合成化合物063-G。ESI: [M+H]⁺ = 577.2

[0746] 4-(7-(4-(4-(羟基甲基)-2-氧代噁唑烷-4-基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (63)

[0747] 向化合物63-G (3mg, 0.005mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中添加TFA (0.5mL), 且在20℃下搅拌混合物1小时, 然后在减压下浓缩。通过制备型HPLC来纯化残余物, 得到标题化合物 (1.4mg, 产率: 52%)。ESI: [M+H]⁺ = 521.2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.11-8.06 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.45-4.27 (m,

2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.0 -2.90 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H)。

[0748] 流程40:



[0750] 3-氰基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (64-A)。

[0751] 在-78℃下,历经25分钟将LiHMDS (1.0M于THF中的溶液, 9.0mL, 9.0mmol) 逐滴添加3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.5g, 8.2mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中。在此温度下搅拌黄色溶液30分钟,然后缓慢添加碘甲烷 (0.78mL, 12.5mmol)。反应混合物在此温度下搅拌另外30分钟,然后历经1小时升温至室温。反应混合物用10mL饱和NH₄Cl水溶液淬灭且用10mL水稀释,然后用约100mL EtOAc萃取两次。合并的有机层用20mL水和20mL盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。残余物在硅胶上用EtOAc/己烷 (梯度: 0-30% EtOAc) 进行色谱,得到所需产物 (1.2g, 产率: 74.6%)。ESI: [M+H]⁺ = 197.1

[0752] 3-(氨基甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (64-B)

[0753] 向化合物64-A (1.2g, 6.12mmol) 于MeOH (20mL) 中的溶液中添加阮尼镍 (3g) 且在室温下、在H₂下搅拌过夜。然后过滤反应混合物,浓缩滤液,得到所需产物 (900mg, 产率: 73.5%)。ESI: [M+H]⁺ = 201.2

[0754] 3-((2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (64-C)

[0755] 在0℃下,将2-异氰酸基乙酸乙酯 (580mg, 4.5mmol) 添加到化合物64-B (900mg, 4.5mmol) 于无水DCM (20mL) 中的溶液中且所得溶液在室温下搅拌2小时,随后添加NaH (216mg, 9mmol)。在室温下搅拌反应混合物另外1小时,然后添加MeOH (10mL)。浓缩混合物,且残余物通过硅胶色谱 (MeOH/DCM = 1/10) 纯化,得到所需产物 (1g, 产率: 78.4%)。

[0756] ESI: [M+H]⁺ = 284.2。

[0757] 3-((3-((12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (64-D)

[0758] 使用通用程序I中所述的程序合成所需化合物。ESI: [M+H]⁺ = 604.3

[0759] 4-(7-(3-((3-甲基氮杂环丁-3-基)甲基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (64)

[0760] 向化合物64-D (350mg, 0.57mmol) 于MeOH (15mL) 中的溶液中添加HCl-二噁烷 (4M,

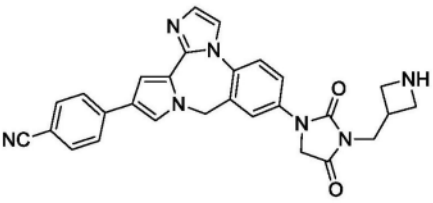
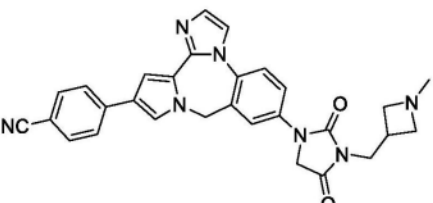
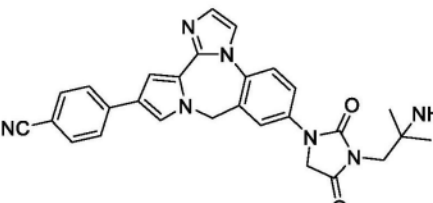
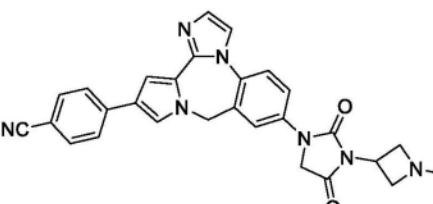
5mL), 且所得溶液在室温下搅拌1小时, 然后浓缩。残余物通过硅胶色谱来纯化, 得到所需化合物 (264mg, 产率: 92.1%)。ESI: $[M+H]^+ = 504.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 7H), 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.89-3.67 (m, 4H), 1.43 (s, 3H)。

[0761] 4-(7-(3-((1,3-二甲基氮杂环丁-3-基)甲基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈 (65)

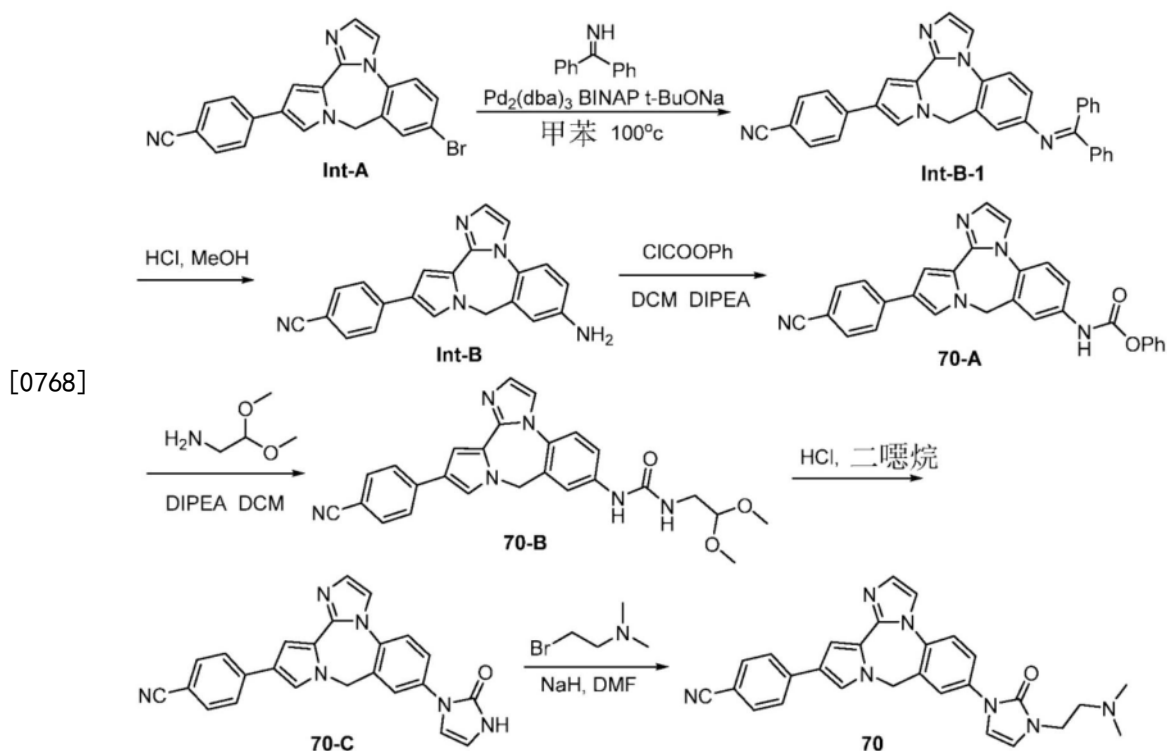
[0762] 使用通用程序IV中所述的程序合成所需化合物。ESI: $[M+H]^+ = 518.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78-7.31 (m, 7H), 7.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.85-3.84 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

[0763] 使用上述程序合成表8中的以下实例。

[0764] 表8。

结构	实例#	1H NMR	LC-MS ($M+H$) $^+$
[0765] 	66	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 7H), 7.32 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 1H).	490.2
	67	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.12 - 3.82 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 2.93 (s, 3H).	504.2
[0766] 	68	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)	492.2
	69	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05-7.95 (m, 3H), 7.78-7.66 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.15 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H).	490.2

[0767] 实例41:



[0769] 4-(7-((二苯基亚甲基)氨基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(Int-B-1)

[0770] 化合物Int-A(1g, 2.5mmol)、二苯基甲亚胺(905mg, 5mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (566mg, 0.36mmol)、BINAP(738mg, 1.25mmol)和 $t\text{-BuONa}$ (736mg, 7.15mmol)于甲苯(20mL)中的混合物在 100°C 下、在 N_2 气氛下搅拌16小时。将混合物冷却到室温并且用DCM(50mL)和MeOH(5mL)稀释。有机溶液用水(50mL)、盐水洗涤且经 Na_2SO_4 干燥。过滤和浓缩之后,通过硅胶色谱纯化残余物,得到所需化合物(1.1g, 产率:88.1%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=502.2$

[0771] 4-(7-氨基-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(Int-B)

[0772] 向化合物Int-B-1(1.1g, 2.19mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加HCl水溶液(1M, 10mL),所得溶液在室温下搅拌2至3小时。反应系统中形成的固体通过过滤收集且干燥,得到呈HCl盐形式的所需产物(700mg, 产率:94.7%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=338.1$

[0773] (12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)氨基甲酸苯酯(70-A)

[0774] 在室温下,向化合物Int-A(100mg, 0.30mmol)和DIPEA(0.5mL)于DCM(5mL)中的溶液中添加氯甲酸苯酯(70mg, 0.44mmol)。将所得溶液搅拌2至3小时,然后浓缩,得到所需粗化合物,其直接用于下一步骤。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=458.2$

[0775] 1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲(70-B)

[0776] 在室温下,向化合物70-A(粗产物, 0.30mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加2,2-二甲氧基乙烷-1-胺(32mg, 0.31mmol),且将所得溶液搅拌16小时。反应溶液用DCM(200mL)稀释且用 H_2O (20mL)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥。过滤和浓缩之后,通过硅胶色谱纯化残余物,得到呈固体状的所需产物(53mg, 产率:74.6%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=469.2$

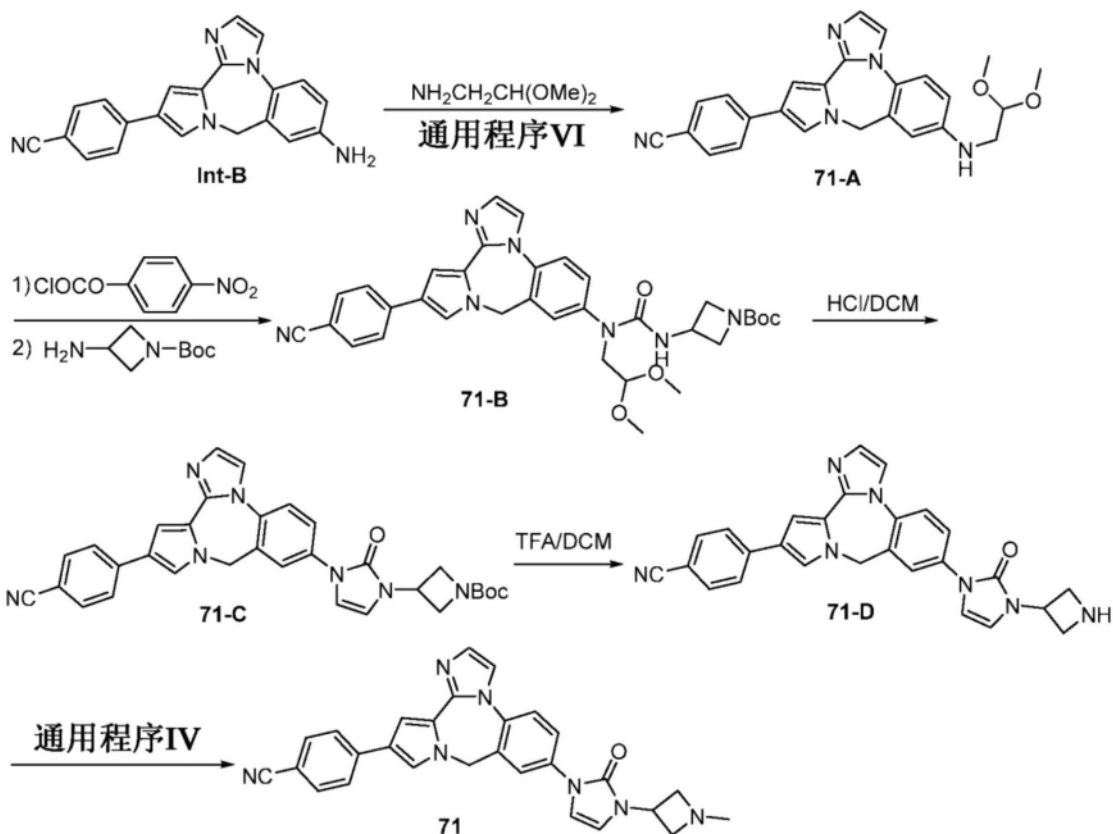
[0777] 4-(7-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(70-C)

[0778] 向化合物70-B(104mg, 0.22mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加HCl(水溶液)(1M, 4mL)且在85℃下搅拌2至3小时。冷却到室温后,反应混合物中形成的固体通过过滤收集且干燥,得到所需产物(50mg, 产率:56.2%)。ESI: $[M+H]^+ = 405.1$

[0779] 4-(7-(3-(2-(二甲氨基)乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(70)

[0780] 在0℃下,向化合物70-C(50mg, 0.12mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加NaH(20mg, 0.5mmol),且搅拌所得溶液30分钟,随后在室温下添加2-溴-N,N-二甲基乙-1-胺(28mg, 0.18mmol)。然后在室温下搅拌溶液2小时,然后用NH₄Cl(20mL)淬灭;所得混合物用DCM(20mL)萃取。有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物通过制备型TLC来纯化,得到呈固体状的所需化合物(13mg, 产率:22.4%)。ESI: $[M+H]^+ = 476.2$; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 8.06(d, J=2.0Hz, 1H), 7.96(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79-7.67(m, 6H), 7.30(d, J=1.8Hz, 1H), 7.12(d, J=3.2Hz, 1H), 6.82(d, J=3.2Hz, 1H), 4.15(t, J=5.8Hz, 2H), 3.55(t, J=5.8Hz, 2H), 2.99(s, 6H)。

[0781] 流程42:



[0783] 4-(7-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(71-A)

[0784] 使用上述程序合成化合物071-A。

[0785] 3-(3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(71-B)

[0786] 在0℃下,将氯甲酸4-硝基苯酯(30mg,0.15mmol)缓慢添加到化合物71-A(59mg,0.14mmol)于CH₃CN(10mL)中的溶液中。所得混合物在20℃下搅拌3小时,然后在减压下浓缩,得到粗产物(82mg),其直接用于下一步骤中。ESI: [M+H]⁺=591.2

[0787] 在20℃下,向上述化合物(82mg,0.14mmol)于DMAc(3mL)中的溶液中缓慢添加3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(72mg,0.42mmol)。所得混合物在微波反应器中、在120℃下放置3小时。反应混合物用DCM稀释且用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。在过滤之后,真空浓缩有机溶液,得到所需粗化合物(87mg),其直接用于下一步骤中。ESI: [M+H]⁺=624.3

[0788] 3-(3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(71-C)

[0789] 在0℃下,向化合物71-B(87mg,0.14mmol)于DCM(20mL)中的溶液中缓慢添加HCl的二噁烷溶液(4N,0.5mL)。所得混合物在20℃下搅拌3小时,然后用饱和NaHCO₃水溶液淬灭以调到pH>7。所得混合物用DCM萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物通过制备型TLC来纯化,得到呈黄色固体状的所需化合物(10mg,产率:12%)。ESI: [M+H]⁺=560.2

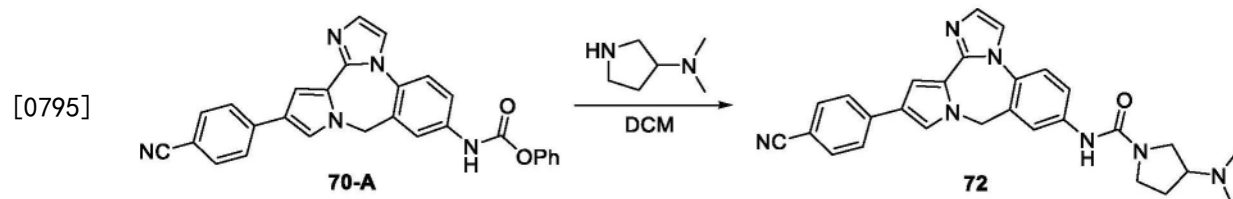
[0790] 4-(7-(3-(氮杂环丁-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(71-D)

[0791] 向化合物71-C(10mg,0.02mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。在室温下搅拌反应溶液1小时。用饱和NaHCO₃水溶液淬灭反应以调到pH>7,且用DCM萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到所需粗产物(9mg)。ESI: [M+H]⁺=460.2

[0792] 4-(7-(3-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(71)

[0793] 使用上述程序合成化合物71(2mg,产率:22.1%)。ESI: [M+H]⁺=474.2; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ8.07(d, J=2.4Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.78-7.66(m, 5H), 7.54(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.22(d, J=1.5Hz, 1H), 7.08(d, J=3.2Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 5.35(s, 2H), 5.11-4.99(m, 1H), 4.72-4.30(m, 4H), 3.12(s, 3H)。

[0794] 流程43:



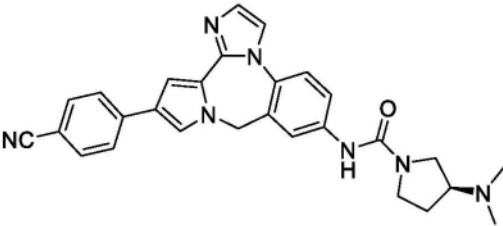
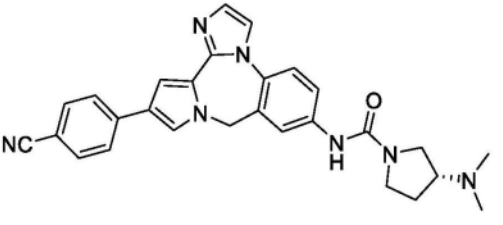
[0796] N-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-3-(二甲氨基)环戊烷-1-甲酰胺(72)

[0797] 向化合物66-A(50mg,0.11mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(15mg,0.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜,然后用DCM(100mL)稀释。有机层用H₂O(20mL)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且过滤。浓缩溶液,且残余物通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体状的所需化合物(23mg,产率:45.1%)。ESI: [M+H]⁺=478.2; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ8.04-8.03(d, J=2.2Hz, 1H), 7.90-7.89(d, J=2.0Hz, 1H), 7.80-7.79

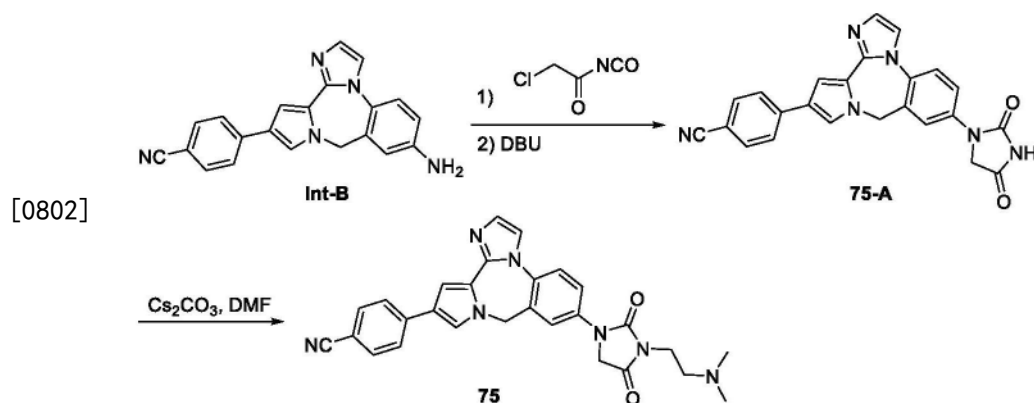
(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.63 (m, 8H), 7.31-7.30 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H)。

[0798] 使用上述程序合成表9中的以下实例。

[0799] 表9。

结构	实例#	^1H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	73	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.04 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 7H), 7.3 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H).	478.2
	074	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.04 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 7H), 7.31 - 7.30 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H).	478.2

[0801] 流程44:



[0803] 4-(7-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈 (75-A)

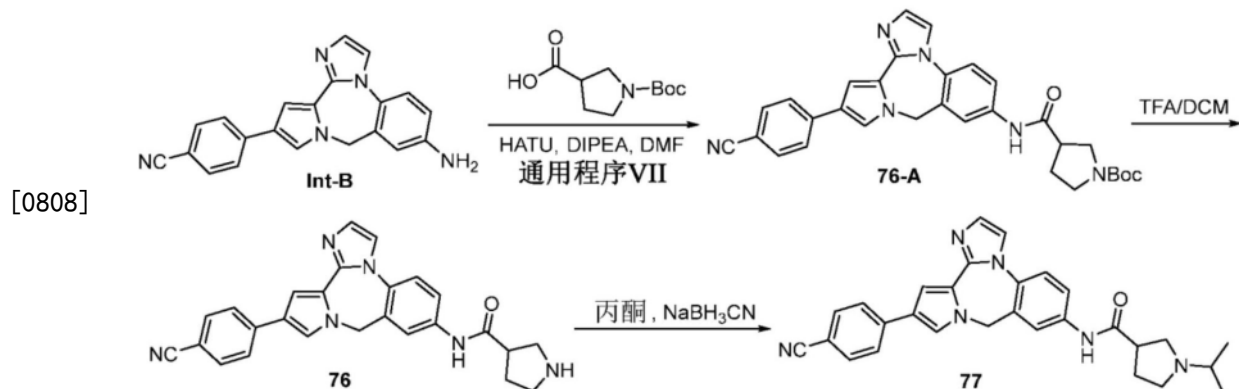
[0804] 在冰冷却下,将异氰酸2-氯乙酰胺(127mg,1.07mmol)添加到化合物Int-B(300mg,0.89mmol)、TEA(180mg,1.80mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中,且在室温下搅拌混合物1小时。添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(270mg,1.80mmol),且在室温下搅拌所得溶液1小时。混合物用DCM稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。过滤和浓缩之后,残余物通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(250mg,产率:52%)。ESI: [M+H]⁺=421.1

[0805] 4-(7-(3-(2-(二甲氨基)乙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,

1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(75)

[0806] 化合物75-A(70mg,0.13mmol)、碳酸铯(156mg,0.48mmol)和2-溴-N,N-二甲基乙-1-胺(75mg,0.48mmol)于DMF(10mL)中的混合物在100℃下搅拌1小时。冷却之后,过滤反应混合物。浓缩滤液,且残余物通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体状、呈三氟乙酸盐形式的所需化合物(25mg,产率:32%)。ESI: $[M+H]^+ = 492.2$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.05(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.96(m, 1H), 7.78-7.73(m, 4H), 7.70(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.28(s, 1H), 5.38(s, 2H), 4.56(s, 2H), 4.05-3.98(m, 2H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.02(s, 6H)。

[0807] 流程45:



[0809] 通用程序VII:

[0810] 3-((12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(76-A)

[0811] 在0℃下搅拌化合物Int-B(100mg,0.27mmol)于DMF(10mL)、DIPEA(1mL)和HATU(205mg,0.54mmol)中的溶液。将1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(116mg,0.54mmol)添加至上述溶液中。所得反应溶液在室温下搅拌3小时,然后通过添加 $NaHCO_3$ 溶液(10mL)来淬灭。混合物用DCM/MeOH(10mL/2mL)萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤且经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,浓缩溶液,然后通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化,获得所需产物(103mg,产率:71.5%)。ESI: $[M+H]^+ = 535.2$

[0812] N-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)吡咯烷-3-甲酰胺(76)

[0813] 将TFA(3mL)逐滴添加到化合物76-A(103mg,0.19mmol)于DCM(8mL)中的溶液中。搅拌反应溶液2小时,然后用饱和 $NaHCO_3$ (10mL)淬灭反应。混合物用DCM/MeOH(10mL/2mL)萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤且经 Na_2SO_4 干燥。过滤后,将溶液浓缩且通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化,获得呈浅黄色固体状的所需产物(76mg,产率:90.5%)。ESI: $[M+H]^+ = 435.2$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.08(d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.87-7.67(m, 8H), 7.34(d, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 3.68-3.64(m, 1H), 3.53-3.35(m, 4H), 2.48-2.39(m, 1H), 2.31-2.21(m, 1H)。

[0814] N-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)-1-异丙基吡咯烷-3-甲酰胺(77)

[0815] 向化合物76(37mg,0.09mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加丙酮(3mL)和 $NaBH_3CN$

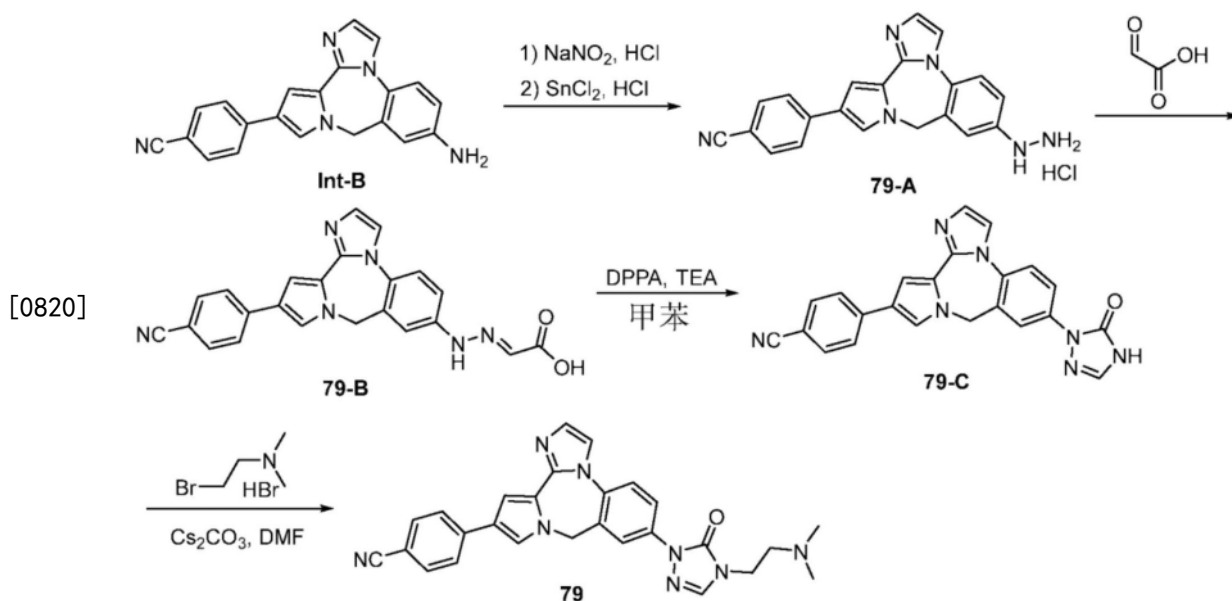
(16.1mg, 0.26mmol)。反应混合物在室温下搅拌3小时且用NaHCO₃水溶液淬灭。所得混合物用DCM萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(7.3mg,产率:18.7%)。ESI: [M+H]⁺ = 477.2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.05 (d, J = 6.2Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79-7.61 (m, 8H), 7.25 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95-3.60 (m, 5H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, J = 4.0Hz, 6H)。

[0816] 使用上述程序合成表10中的以下实例。

[0817] 表10.

结构	实例#	¹ H NMR	LC-MS (M+H) ⁺
	78	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.05 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 2H), 7.81 - 7.63 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.55 - 1.77 (m, 6H).	477.2

[0819] 流程46:



[0821] 4-(7-胍基-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈盐酸盐 (79-A)

[0822] 在冰冷却下,向化合物79-A(150mg, 0.45mmol)于HCl(2mL)中的混合物中添加亚硝酸钠(30mg, 0.45mmol),且所得混合物搅拌40分钟,随后在冰冷却下添加SnCl₂(300mg, 1.35mmol)。然后再搅拌反应混合物2小时且过滤。滤饼用水洗涤且干燥,得到呈黄色固体状的所需产物(150mg,产率:68%)。

[0823] (E)-2-(2-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)亚胍基)乙酸 (79-B)

[0824] 向化合物79-A(150mg, 0.31mmol)于浓HCl(20mL)中的混合物中添加2-氧代乙酸(80mg, 0.54mmol, 50wt%)。在室温下搅拌混合物2小时且过滤。滤饼用水洗涤且干燥,得到

呈固体状的所需产物(130mg,产率:99%)。ESI: $[M+H]^+ = 409.1$

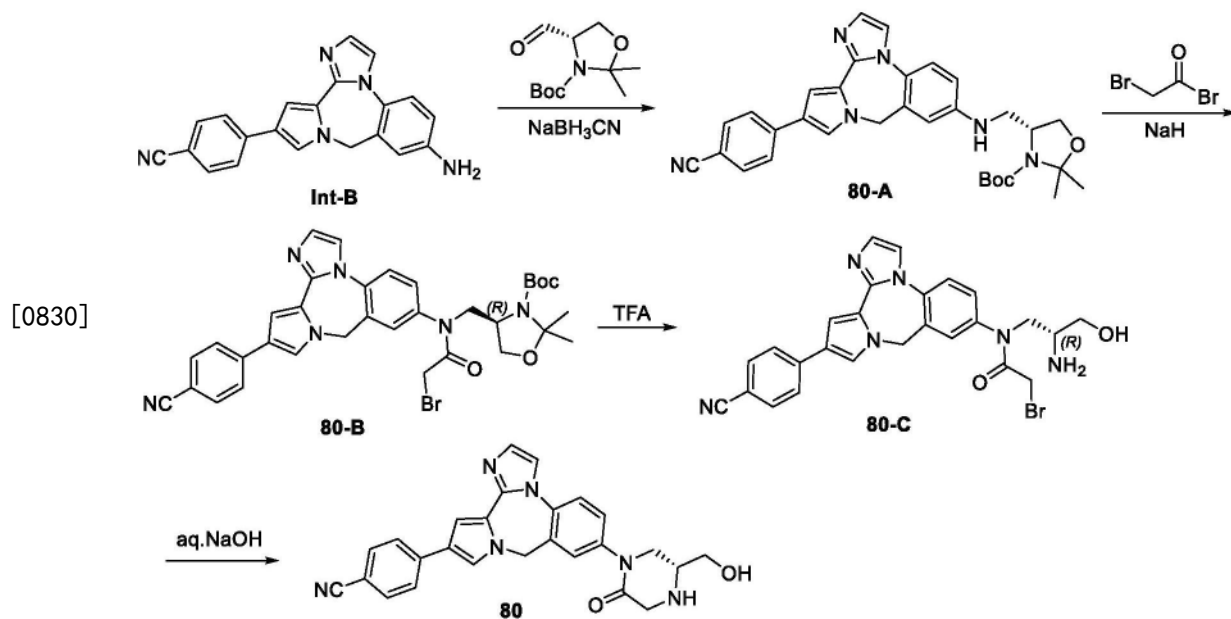
[0825] 4-(7-(5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(79-C)

[0826] 向化合物79-B(110mg,0.27mmol)于无水甲苯(5mL)中的混合物中添加TEA(82mg,0.81mmol)和DPPA(110mg,0.40mmol)。将混合物加热到回流3小时。在冷却到室温之后,浓缩反应混合物以去除甲苯,且将残余物溶解于DCM中。所得溶液用水、盐水洗涤且用硫酸钠干燥。过滤后,浓缩溶液并且通过硅胶色谱(DCM:CH₃OH=10:1)纯化,得到呈固体状的所需化合物(40mg,产率:30%)。ESI: $[M+H]^+ = 406.1$

[0827] 4-(7-(4-(2-(二甲氨基)乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(79)

[0828] 将2-溴-N,N-二甲基乙-1-胺氢溴酸盐(100mg,0.5mmol)和Cs₂CO₃(160mg,0.5mmol)添加到79-C(40mg,0.10mmol)于DMF(1.5mL)中的混合物中。混合物在微波反应器中、在100℃下放置2小时。浓缩反应混合物且通过制备型HPLC(TFA)来纯化,得到呈白色固体状、呈三氟乙酸盐形式的所需化合物(2mg,产率:4%)。ESI: $[M+H]^+ = 477.2$; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ8.36(d,J=2.4Hz,1H),8.26(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),8.12(s,1H),8.02(s,1H),7.81(d,J=8.9Hz,1H),7.78-7.73(m,3H),7.72-7.63(m,3H),7.28(s,1H),5.41(s,2H),4.23(t,J=5.8Hz,2H),3.60(t,J=5.8Hz,2H),3.01(d,J=12.3Hz,6H)。

[0829] 流程47



[0831] (R)-4-(((12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-基)氨基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(80-A)

[0832] 化合物Int-B(800mg,2.37mmol)、(S)-4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(700mg,3.56mmol)于甲醇(40mL)中的溶液在室温下搅拌1小时,然后添加氰基硼氢化钠(700mg,4.85mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时且通过添加NaHCO₃水溶液淬灭。用DCM萃取混合物三次。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩至干燥。残余物通过硅胶色谱(DCM:CH₃OH=10:1)来纯化,得到呈白色固体状的所需化合物(300mg,产率:23%)。ESI: $[M+H]^+ = 551.3$

[0833] (R)-4-((2-溴-N-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)乙酰胺基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(80-B)

[0834] 在冷却下,向化合物80-A(100mg,0.18mmol)于DCM(10mL)中的混合物中添加氢化钠(48mg,1.06mmol),且在室温下搅拌混合物1小时。在冰冷冷却下添加2-溴乙酰溴(90mg,0.45mmol),随后在室温下搅拌3小时。将反应混合物倾入冰冷的1N NaOH水溶液中且用DCM萃取三次。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩,得到呈固体状的粗产物(80mg),其直接用于下一步骤中。ESI: $[\text{M}+\text{H}] = 671.2/673.2$

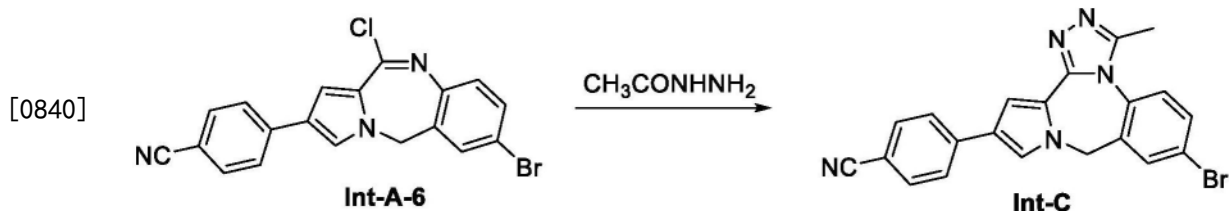
[0835] (R)-N-(2-氨基-3-羟丙基)-2-溴-N-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)乙酰胺(80-C)

[0836] 向化合物80-B(80mg,0.12mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(100mg,0.87mmol),且所得溶液在室温下搅拌1小时且浓缩到干燥。残余物通过制备型HPLC(TFA)来纯化,得到呈白色固体状、呈三氟乙酸盐形式的所需化合物(70mg,产率:90%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531.1/533.1$

[0837] (R)-4-(7-(5-(羟基甲基)-2-氧代哌嗪-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(80)

[0838] 化合物80-C(60mg,0.09mmol)于DCM(5mL)和NaOH水溶液(2mL,2N)中的双相溶液在室温下搅拌1小时。反应混合物用DCM稀释且用水洗涤。有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤且浓缩至干燥,残余物通过制备型HPLC(TFA)来纯化,得到呈白色固体状、呈三氟乙酸盐形式的所需化合物(17mg,产率:34%)。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451.2$; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 8.02(s, 1H), 7.81(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.75(m, 4H), 7.70(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.66(s, 1H), 7.64(dd, $J=8.6$, 2.4Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 5.38(s, 2H), 4.11(d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 4.05-3.98(m, 1H), 3.99-3.89(m, 3H), 3.85-3.75(m, 1H)。

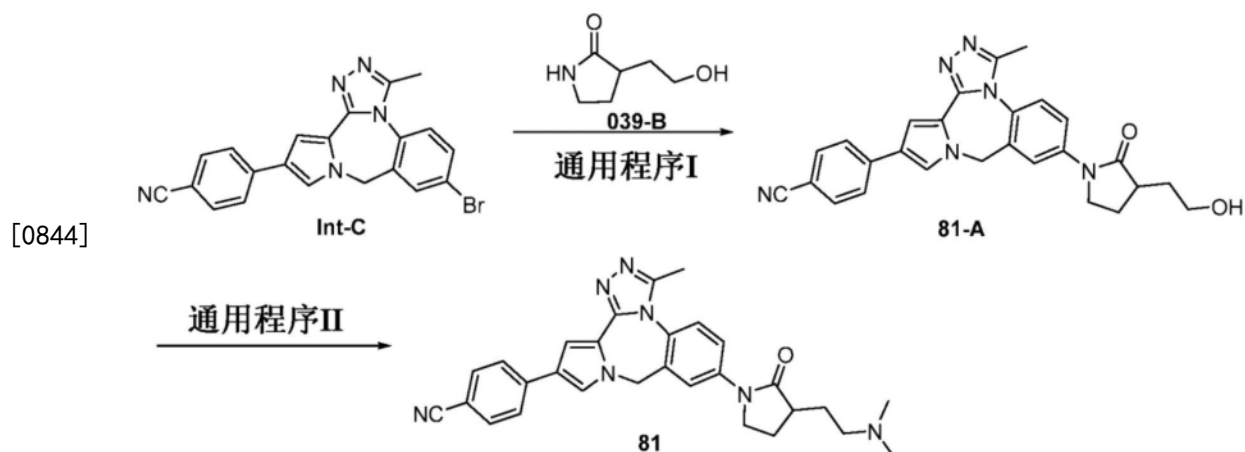
[0839] 流程48:



[0841] 4-(7-溴-3-甲基-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(Int-C)

[0842] 化合物Int-A-6(2.0g,5mmol)和乙酰肼(746mg,10mmol)于二噁烷(25mL)中的溶液在110℃下搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物。残余物用冰冷水(20mL)稀释且用热乙酸乙酯/THF(2:1,25mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤且真空浓缩,得到黑色棕色固体。固体用MeOH(10mL)湿磨,得到呈浅黄色固体状的所需化合物(1.30g,粗产物)。

[0843] 流程49:



[0845] 4-(7-(3-(2-羟乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-甲基-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (81-A)

[0846] 使用上述程序,由化合物Int-C合成化合物081-A。ESI: $[M+H]^+ = 465.2$

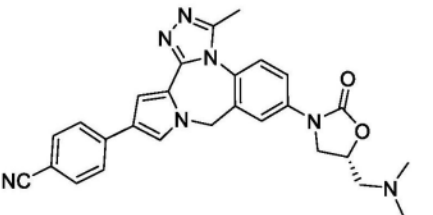
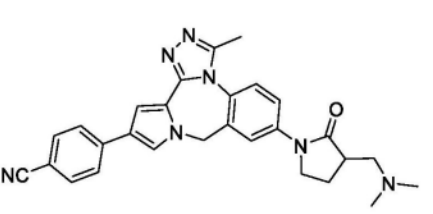
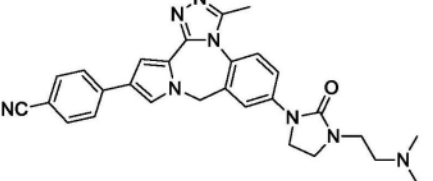
[0847] 4-(7-(3-(2-(二甲氨基)乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-甲基-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (81)

[0848] 使用上述程序合成化合物081。ESI: $[M+H]^+ = 492.2$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.07 (dd, $J = 13.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 6H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 2H)。

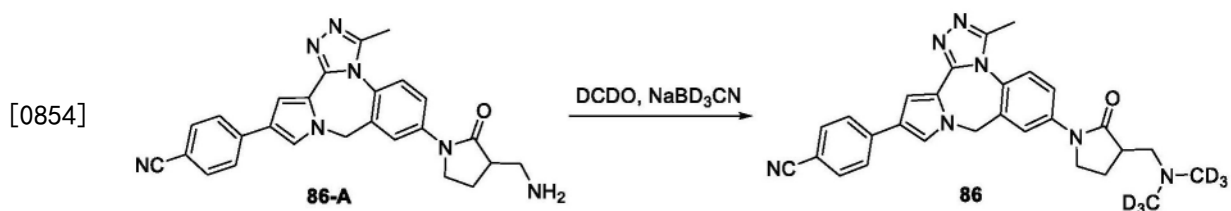
[0849] 使用上述程序合成表11中的以下实例。

[0850] 表11.

结构	实例#	^1H NMR	LC-MS ($M+H$) $^+$
[0851]	82	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.63 (m, 4H), 7.19 - 7.18 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 2H).	490.2

		83	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.05-8.03 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 7H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 5.24 - 5.23 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.68 (s, 3H).
[0852]		84	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 1H).
		85	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.01 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.58 (m, 7H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.57 (m, 4H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.68 (s, 3H).

[0853] 流程50:



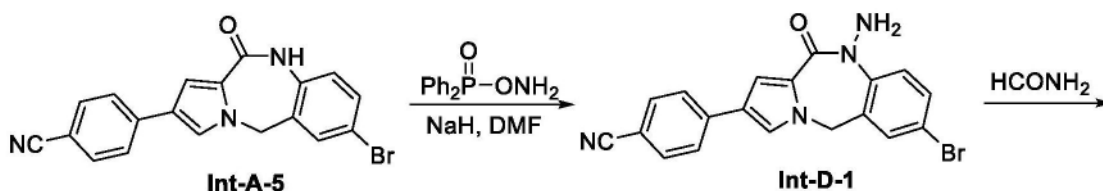
[0855] 4-(7-(3-(氨基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-甲基-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (86-A)

[0856] 使用上述程序合成化合物86-A。ESI: $[M+H]^+ = 450.2$

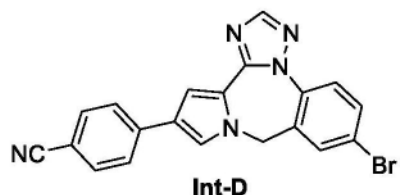
[0857] 4-(7-(3-((双(甲基-d3)氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-3-甲基-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈 (86)

[0858] 向化合物86-A (30mg, 0.07mmol)、DCDO (30mg, 0.94mmol) 于CD₃OD (2mL) 中的混合物中添加NaBD₃CN (30mg, 0.94mmol)。在室温下搅拌混合物1小时。反应混合物用水洗涤且用二氯甲烷萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩且通过制备型HPLC (TFA) 来纯化, 得到呈固体状的所需化合物 (12mg, 产率: 30%)。ESI: $[M+H]^+ = 484.3$; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.07 (d, *J* = 5.8Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 6H), 7.19 (d, *J* = 1.7Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (d, *J* = 8.5Hz, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H)

[0859] 流程51:



[0860]



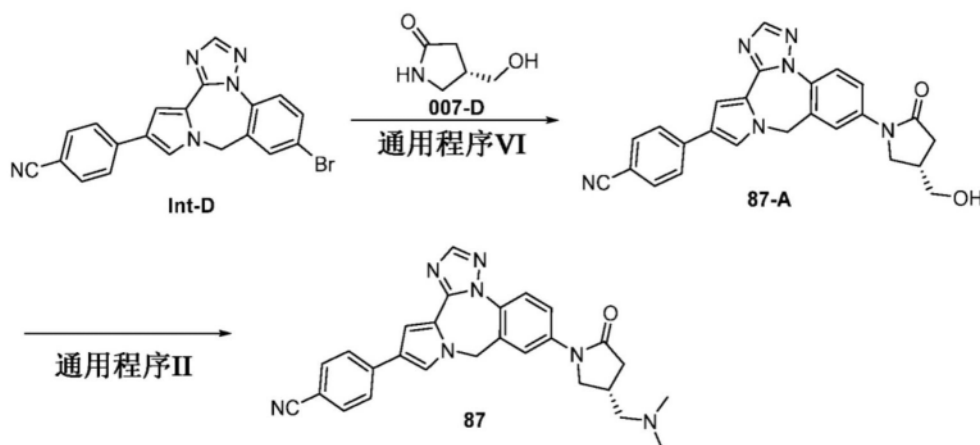
[0861] 4-(10-氨基-7-溴-11-氧代-10,11-二氢-5H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呼-2-基)苯甲腈(Int-D-1)

[0862] 在0℃下,向化合物Int-A-5(1g,2.64mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加NaH(169mg,4.2mmol,60%纯度)。搅拌1小时之后,添加(氨氧基)二苯基氧化膦(738mg,3.2mmol)且在20℃下搅拌混合物1小时。将混合物倾入冰水(100mL)中并且用EtOAc(300mL*3)萃取。有机相用盐水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥且真空浓缩。将残余物溶解于MTBE(20mL)中且搅拌1小时。通过过滤收集沉淀物,得到呈黄色固体状的所需产物(1.0g,粗产物),其不经进一步纯化即用于下一步骤。ESI[M+H]⁺=393.1/395.1

[0863] 4-(7-溴-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]二氮呼-12-基)苯甲腈(Int-D)

[0864] 化合物Int-D-1(900mg,2.29mmol)于甲酰胺(10mL)中的溶液在200℃下搅拌1.5小时。将混合物冷却到室温,倾入冰水(20mL)中并且过滤。滤饼用EtOH(10mL)湿磨1小时,然后通过过滤收集,得到呈黄色固体状的所需化合物(600mg)。ESI[M+H]⁺=402.1/404.1;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.34(br.s.,1H),7.93(br.s.,1H),7.78(br.s.,6H),7.40-7.11(m,2H),5.38(br.s.,2H)。

[0865] 流程52:



[0866]

[0867] (S)-4-(7-(4-(羟基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-a][1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]二氮呼-12-基)苯甲腈(87-A)

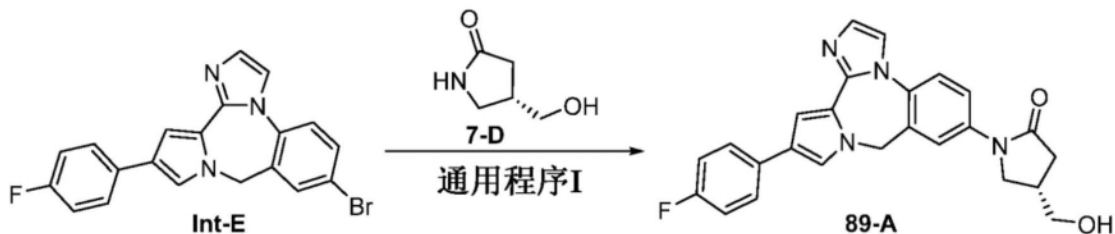
[0868] 使用上述程序合成呈浅白色固体状的化合物87-A。ESI:[M+H]⁺=437.2

[0869] (R)-4-(7-(4-((二甲氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]吡咯并[1,2-

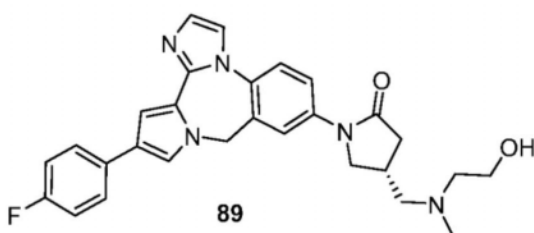
a] [1,2,4]三唑并[5,1-c][1,4]二氮呋-12-基) 苯甲腈 (87)

[0870] 使用上述程序合成化合物87。ESI: $[M+H]^+ = 464.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.17 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.09 (dd, $J=9.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=9.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.81 (dd, $J=16.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J=16.9, 8.3$ Hz, 1H)。

[0871] 流程53:



[0872]



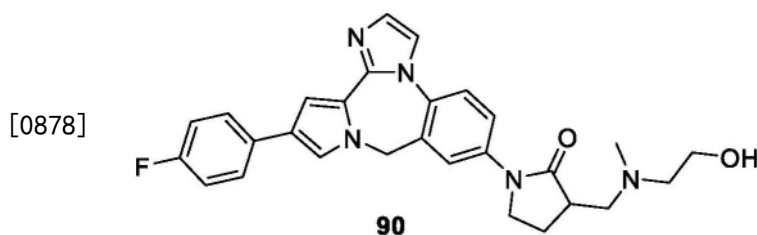
[0873] (S)-1-(12-(4-氟苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-4-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮 (89-A)

[0874] 类似于Int-A合成Int-E。使用上述程序合成化合物89-A。ESI: $[M+H]^+ = 429.2$

[0875] (R)-1-(12-(4-氟苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-4-(((2-羟基乙基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮 (89)

[0876] 使用上述程序合成化合物89。ESI: $[M+H]^+ = 486.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.21-7.89 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.67-7.46 (m, 3H), 7.20 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.15-6.99 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.22 (dd, $J=9.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.14-1.93 (m, 1H)。

[0877] 流程54:



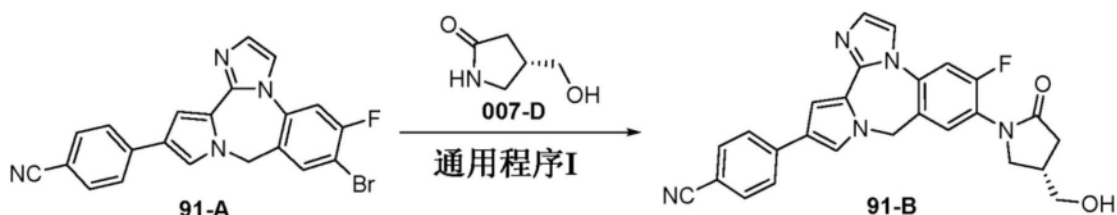
[0878]

[0879] (R)-1-(12-(4-氟苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-基)-3-(((2-羟乙基)(甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮 (90)

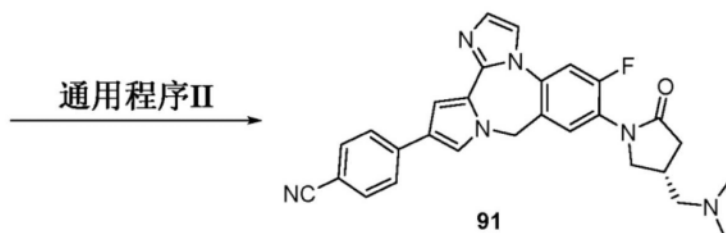
[0880] 使用上述程序合成标题实例。ESI: $[M+H]^+ = 486.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.04 (m, 2H), 7.85 (dd, $J=8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J=5.3, 3.0$ Hz, 3H), 7.17 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.20 (dd, $J=9.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J=9.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=1.6$ Hz,

1H), 3.35 (d, J=4.2Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H)。

[0881] 流程55:



[0882]



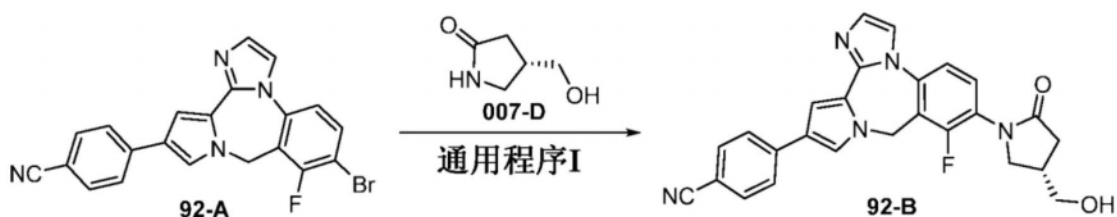
[0883] 4-(7-溴-6-氟-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(91-B)

[0884] 类似于Int-A合成91-A。使用上述程序合成化合物91-B。ESI: $[M+H]^+ = 419.0/421.0$

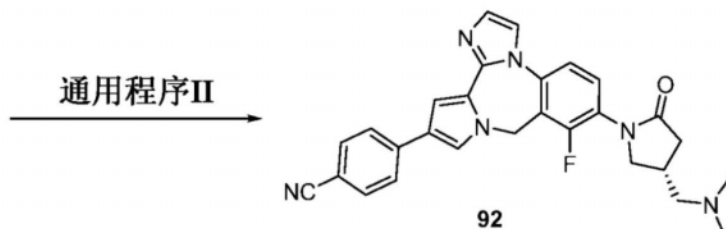
[0885] (S)-4-(6-氟-7-(4-(羟基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(91)

[0886] 使用上述程序合成化合物91。ESI: $[M+H]^+ = 481.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.55 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (dd, J=9.6, 7.7Hz, 1H), 3.65 (dd, J=9.6, 6.1Hz, 1H), 2.86 (dt, J=14.6, 7.4Hz, 1H), 2.74 (dd, J=17.0, 8.6Hz, 1H), 2.55 (qd, J=12.3, 7.5Hz, 2H), 2.39 (dd, J=17.0, 7.1Hz, 1H), 2.33 (s, 6H)。

[0887] 流程56:



[0888]

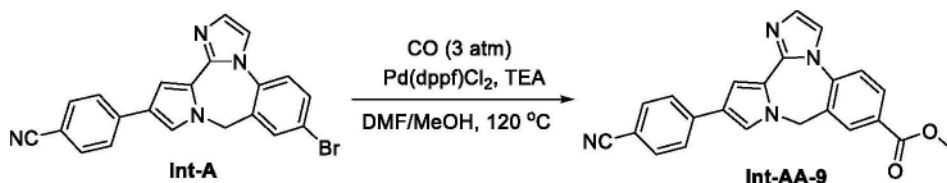


[0889] (R)-4-(7-(4-((二甲氨基)甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-8-氟-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(92)

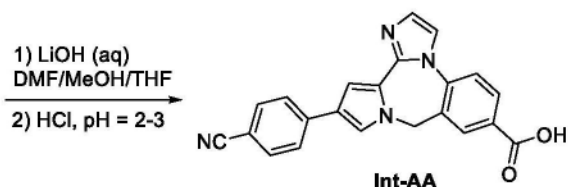
[0890] 使用上述程序合成化合物92。ESI: $[M+H]^+ = 481.2$; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.04

(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.66 (m, 6H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.31 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.08 (dd, $J=9.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.76 (dd, $J=9.5, 7.4\text{Hz}$, 1H), 3.41 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.23-3.10 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.86 (dd, $J=17.0, 8.7\text{Hz}$, 1H), 2.54 (dd, $J=17.0, 8.4\text{Hz}$, 1H)。

[0891] 流程57



[0892]



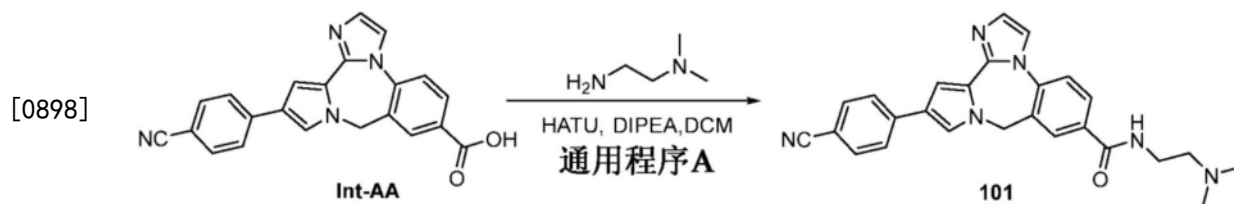
[0893] 12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-甲酸甲酯 (Int-AA-9)

[0894] 将Int-A (2.4g, 6mmol, 1.0eq)、Pd(dppf)Cl₂ (439mg, 0.6mmol, 0.05eq) 和TEA (1.8g, 18mmol, 3.0eq) 于DMF/MeOH(100mL, 1:1) 中的悬浮液脱气, 然后在CO气氛(100psi) 下加热到80至100℃维持12小时。然后将混合物冷却到室温并且在减压下浓缩。所得残余物溶于乙酸乙酯(300mL) 与盐水(300mL) 之间。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到粗产物(2.4g), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0895] 12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-甲酸 (Int-AA)

[0896] 向粗化合物Int-AA-9 (1.9g, 5mmol, 1.0eq) 于DMF/MeOH/THF (20mL:10mL:20mL) 中的混合物中添加10% LiOH以调到pH=10。在室温下搅拌混合物1小时。添加1N HCl以将pH调节到2至3且所得沉淀物通过过滤收集, 得到呈白色固体状的所需酸(1.7g)。

[0897] 流程58



[0899] 通用程序A:

[0900] 12-(4-氰基苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-甲酰胺 (101)

[0901] 向化合物Int-AA (160mg, 0.44mmol)、DIPEA (170mg, 1.32mmol) 和N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (39mg, 0.48mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加HATU (167mg, 0.44mmol) 且在20℃下、在氮气气氛下搅拌混合物2小时, 直至TLC指示SM无剩余为止。反应混合物用水 (20mL) 淬灭, 用DCM (20mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下浓缩溶剂, 并且残余物用DCM/MeOH (100/1-20/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到呈

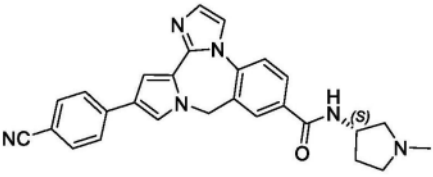
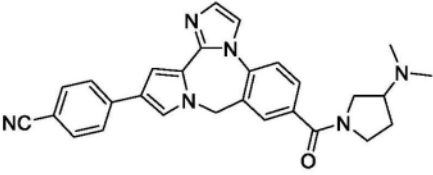
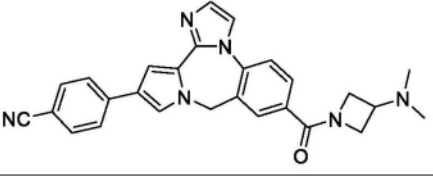
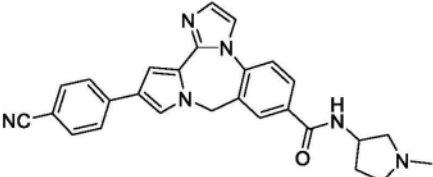
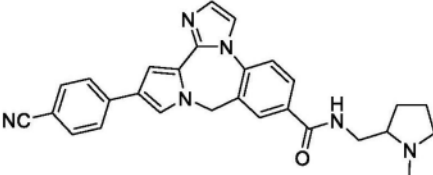
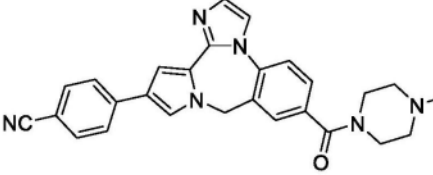
黄色固体状的所需化合物 (56mg, 产率: 29%)。ESI: $[M+H]^+ = 437.2$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.41 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.00 (s, 6H)。

[0902] 实例102-111

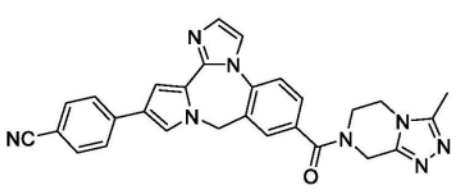
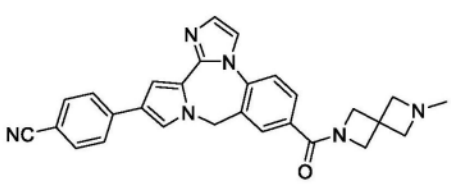
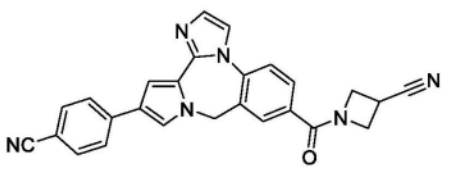
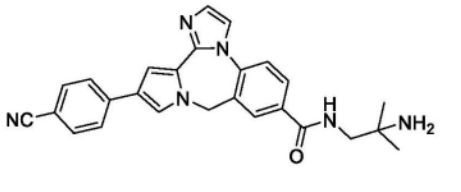
[0903] 使用上述程序合成表12中的化合物102至111。

[0904] 表12.

[0905]

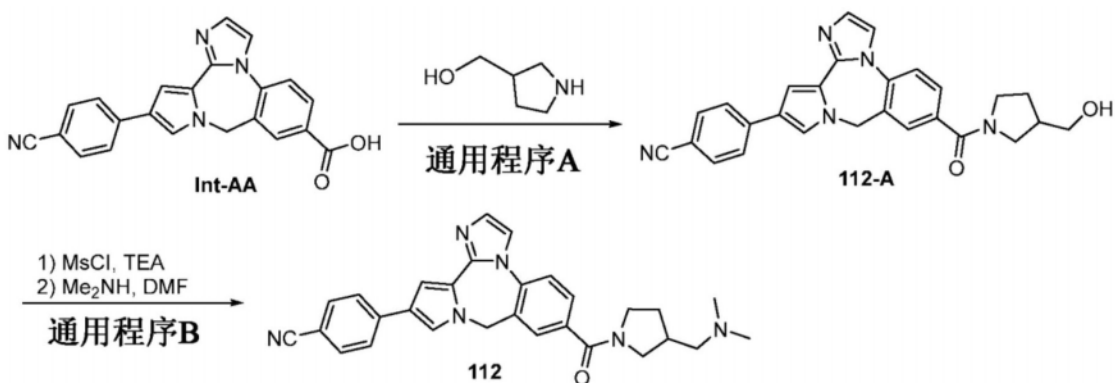
结构	实例#	¹ H-NMR	MS: [M+H] ⁺
	102	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.19 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 6H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.18 - 2.92 (m, 4H), 2.29 (s, 2H)	449.2
	103	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 5H), 3.02 - 2.87 (m, 6H), 2.48 (s, 1H), 2.22 (s, 1H).	463.2
	104	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.07 - 7.98 (m, 2H), 7.89 - 7.68 (m, 8H), 7.29 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.72 - 4.35 (m, 4H), 4.26-4.18 (m, 1H), 2.91 (s, 6H).	449.2
	105	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.20 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 3H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 1H).	449.2
	106	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.22 (s, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.24 - 3.05 (m, 5H), 2.35 - 1.98 (m, 4H).	463.2
	107	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 7H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.44 - 3.09 (m, 8H), 2.83 (s, 3H).	449.2

[0906]

	108	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.85-4.78 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).	487.2
	109	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 3H), 7.73 - 7.68 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 2.91 (s, 3H).	461.2
	110	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 5H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 1H).	431.2
	111	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 3H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.40 (s, 6H).	437.2

[0907] 流程59

[0908]



[0909] 4-(7-(3-(羟基甲基)吡咯烷-1-羰基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(112-A)

[0910] 使用通用程序A制备化合物112-A(45mg,产率:36.9%)。ESI: $[M+H]^+ = 450.2$ 。

[0911] 通用程序B:

[0912] 4-(7-(3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(112)

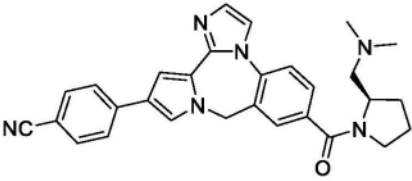
[0913] 在N₂气氛下,在0℃下,将MsCl(20mg,0.17mol)添加到112-A(45mg,0.1mol)和TEA

(1mL) 于DCM(4mL) 中的溶液中。搅拌混合物1小时直到TLC指示SM无剩余为止。将混合物倾入饱和NaHCO₃水溶液(20mL) 中, 然后用DCM(20mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且过滤。在真空下浓缩有机层。残余物用DCM/MeOH(100/1-20/1) 洗脱、通过硅胶色谱来纯化, 得到呈固体状的所需产物(30mg, 产率:57.7%)。ESI [M+H]⁺=528.2。在微波条件下, 在100℃下, 历时1小时将含有二甲胺的THF (1mol/L, 1mL) 添加到上述醇(30mg, 0.06mol) 于DMF (1mL) 中的溶液中。将混合物倾入水(20mL) 中, 然后用DCM(20mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且过滤。在真空下浓缩有机层。残余物通过制备型HPLC来纯化, 得到呈固体状的所需化合物112(8.4mg, 产率:31.1%)。ESI: [M+H]⁺=477.2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ8.01-7.99 (d, J=10.7Hz, 1H) , 7.88-7.86 (d, J=7.0Hz, 1H) , 7.79-7.68 (m, 7H) , 7.64 (m, 1H) , 7.27 (s, 1H) , 5.40-5.39 (d, J=4.7Hz, 2H) , 3.81-3.61 (m, 4H) , 3.17 (m, 2H) , 2.97 (s, 3H) , 2.85 (s, 3H) , 2.74 (m, 1H) , 2.28-2.19 (m, 1H) , 1.78-1.76 (m, 1H) 。

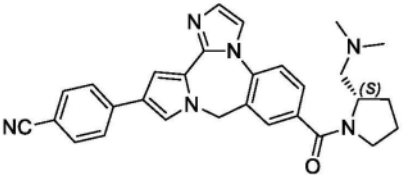
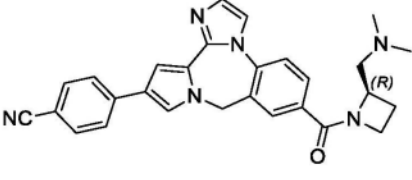
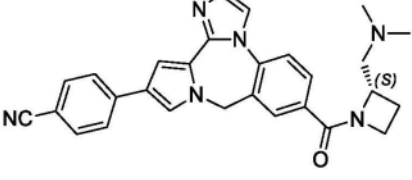
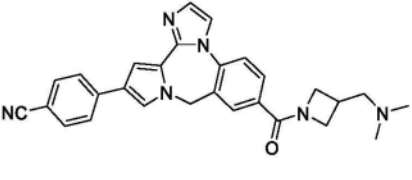
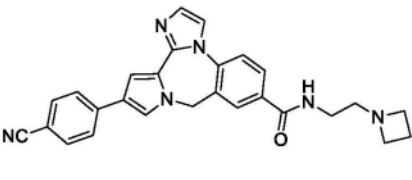
[0914] 实例113-118

[0915] 使用上述类似程序合成表13中的化合物113-118。

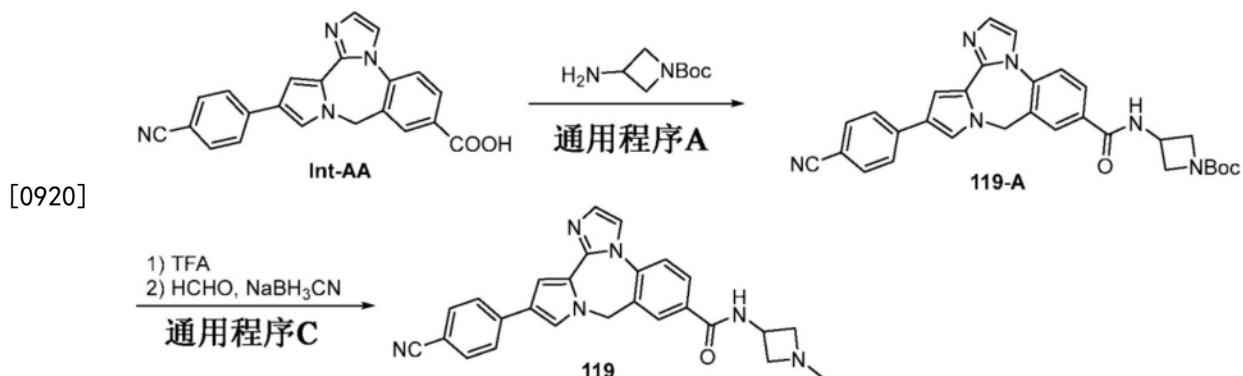
[0916] 表13.

结构	实例#	¹ H-NMR	MS: [M+H] ⁺
[0917] 	113	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 5H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.79 (m, 2H).	477.2

[0918]

	114	(600 MHz, CD ₃ OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.83-7.66 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.63-4.0 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 2H).	477.2
	115	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.05-8.04 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.83 -7.81 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 6H), 7.29 - 7.28 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H).	463.2
	116	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 1H).	463.2
	117	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 6H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 2.89 (s, 6H).	463.2
	118	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 2.66 - 2.36 (m, 2H).	449.2

[0919] 流程60



[0921] 3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-甲酰胺基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (119-A)

[0922] 使用通用程序A (30mg, 产率: 21%) 制备化合物119-A。ESI: $[M+H]^+ = 521.2$ 。

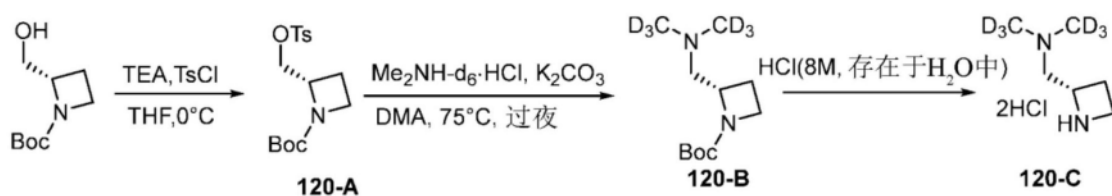
[0923] 通用程序C:

[0924] 2-(4-氰基苯基)-N-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-甲酰胺 (119)

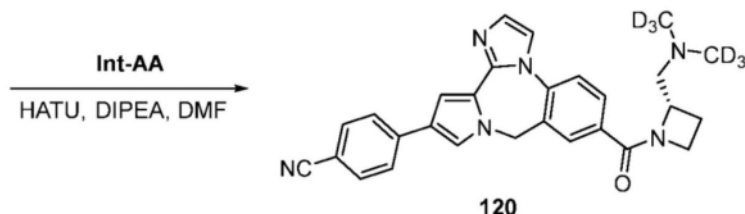
[0925] 向化合物119-A (30mg, 0.06mmol) 于DCM (2mL) 中的搅拌混合物中添加TFA (1mL), 且在室温下搅拌反应溶液1小时直到TLC指示SM无剩余为止。在真空下浓缩反应混合物。将残余物溶解于DCM (10mL) 中并且添加饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 以调到pH>7。用DCM (20mL × 2) 萃取混合物。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且过滤。在真空下浓缩溶液, 得到胺 (20mg, 粗产物)。ESI: $[M+H]^+ = 421.2$ 。

[0926] 向上述化合物 (20mg, 0.05mmol) 和多聚甲醛 (15mg, 0.5mmol) 于DCM (3mL) 和MeOH (3mL) 中的溶液中添加NaBH₃CN (15mg, 0.25mmol), 且在室温下搅拌反应混合物1小时。将混合物倾入饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 中, 然后用DCM (10mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且过滤。在真空下浓缩有机溶液, 且残余物通过制备型HPLC来纯化, 得到呈白色固体状的所需化合物 (10mg, 产率: 38%)。ESI: $[M+H]^+ = 435.2$; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.72 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.03 (d, J=16.1Hz, 3H)。

[0927] 流程61



[0928]



[0929] (S)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (120-A)

[0930] 在0℃下,将TEA(6.47g,64mmol)和TsCl(11.7g,61.4mmol)添加到(S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(10g,53.4mmol)于THF(100mL)中的溶液中。在室温下搅拌混合物过夜。过滤混合物,且浓缩滤液且用PE:EA=10:1洗脱、通过硅胶色谱纯化,得到呈浅黄色油状的所需产物(17.9g)。

[0931] (S)-2-((双(甲基-d3)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(120-B)

[0932] 在25℃下,将二甲胺-d₆盐酸盐(3g,36.8mmol)和K₂CO₃(5.08g,36.8mmol)添加到化合物120-A(2.53g,7.35mmol)于DMA(10mL)中的溶液中,并且在室温下搅拌混合物30分钟。将上述混合物的上清液转移到密封管中且在75℃下搅拌过夜。冷却到室温之后,在减压下浓缩溶液。残余物用DCM:MeOH=20:1洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到呈浅黄色油状的所需产物(1.24g,76.8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ4.29(d,J=8.0Hz,1H),3.88-3.78(m,2H),2.76-2.72(m,1H),2.57-2.51(m,1H),2.34-2.33(m,1H),2.06-1.98(m,1H),1.44(s,9H)。

[0933] (S)-N-(氮杂环丁-2-基甲基)-N-(甲基-d3)甲胺-d3(120-C)

[0934] 在0℃下,向化合物13(1.24g)的溶液中添加HCl(8M,10mL)。所得溶液在室温下搅拌过夜,然后用DCM(20mL×2)和MTBE(20mL×2)洗涤。将水层冻干,得到呈浅黄色固体状、呈HCl盐形式的所需产物(700mg,99%)

[0935] (S)-4-(7-(2-((双(甲基-d3)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-12-基)苯甲腈(120)

[0936] 化合物Int-AA(1.26g,3.45mmol)、化合物120-C(700mg,3.62mmol)、HATU(1.44g,3.79mmol)和DIPEA(2.4g,18.63mmol)于DMA(10mL)中的悬浮液在0℃下搅拌10分钟。在反应完成之后,将混合物浓缩并且用DCM:MeOH=20:1洗脱、通过硅胶色谱纯化,得到呈白色固体状的所需产物(840mg,52.2%)。ESI: [M+H]⁺=469.3

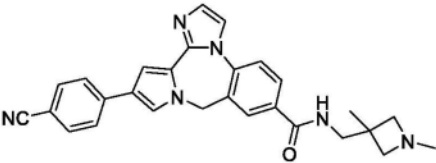
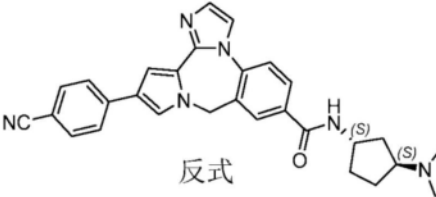
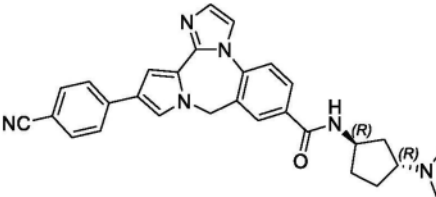
[0937] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.83(d,J=1.5Hz,1H),7.69(d,J=8.1Hz,1H),7.60(d,J=8.5Hz,2H),7.56(d,J=8.5Hz,2H),7.45(d,J=8.3Hz,1H),7.42(d,J=1.3Hz,1H),7.33(d,J=1.3Hz,1H),7.26(s,1H),7.17(d,J=1.8Hz,1H),7.11(d,J=1.8Hz,1H),5.10(s,2H),4.78-4.62(m,1H),4.42-4.30(m,1H),4.09(dd,J=15.2,9.0Hz,1H),3.02-2.87(m,1H),2.76-2.63(m,1H),2.58-2.46(m,1H),2.28-2.15(s,1H)。

[0938] 实例121-131

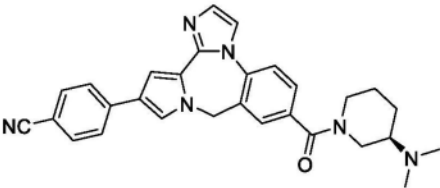
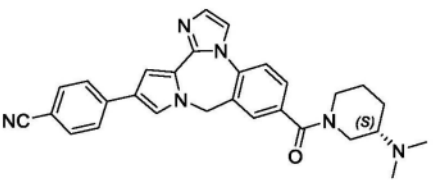
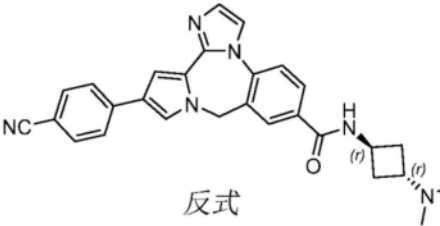
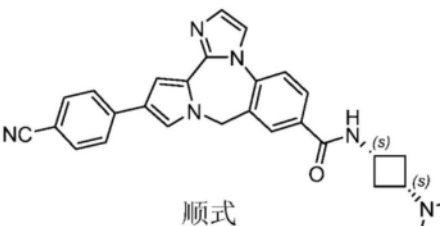
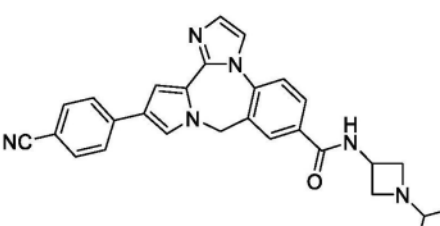
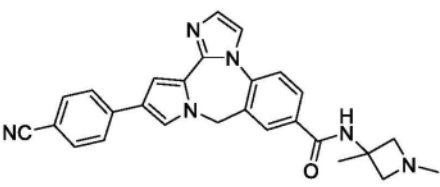
[0939] 使用如上文所述的类似程序合成表14中的化合物121-131。

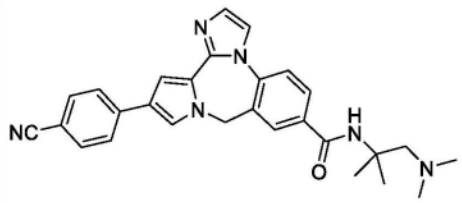
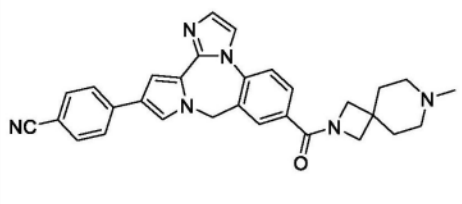
[0940] 表14.

[0941]

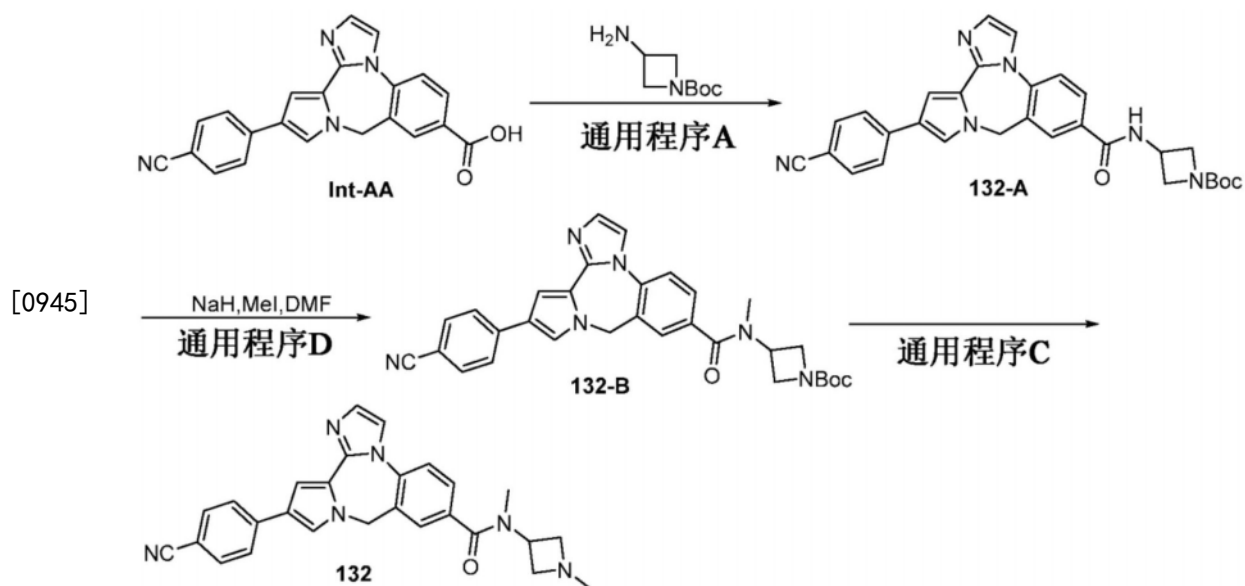
结构	实例#	¹ H NMR	MS: [M+H] ⁺
	121	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 5H), 7.63 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.37 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 25.0, 11.1 Hz, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 3H)	463.2
	122	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.16-8.15 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 8.05 - 8.03 (m, 2H), 7.81 - 7.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 3H), 7.70 - 7.65 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.52 - 4.49 (m, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 2.92 (s, 6H) □ 2.36 - 2.19 (m, 4H), 1.82 - 1.79 (m, 2H)	477.2
	123	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.16-8.15 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.81-7.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 3H), 7.70 - 7.65 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.52 - 4.49 (m, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.36 - 2.19 (m, 4H), 1.82 - 1.79 (m, 2H).	477.2

[0942]

	124	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 - 7.68 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.69 - 4.43 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 7H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H).	477.2
	125	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.04 (s, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.67 (m, 7H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H).	477.2
 反式	126	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 7H), 7.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.60 - 4.40 (m, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H).	463.2
 顺式	127	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.19 - 8.18 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.78 - 7.77 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 3H), 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.47 - 2.39 (m, 2H).	463.2
	128	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 4.35-4.30(m, 1H), 3.64 - 3.48 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	463.2
	129	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20-8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 5H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.4	449.2

		Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).		
		130	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 1.58 (s, 6H).	465.2
[0943]		131	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.23 (d, J = 30.7 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 38.0 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.08 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 1.5H), 2.83 (s, 1.5H), 2.25 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H).	489.2

[0944] 流程62



[0946] 3-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-甲酰胺基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (132-A)

[0947] 使用通用程序A制备呈固体状的化合物132-A (85mg, 产率: 64%)。ESI: $[M+H]^+ = 521.2$

[0948] 通用程序D:

[0949] 3-(12-(4-氰基苯基)-N-甲基-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呋-7-甲酰胺基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (132-B)

[0950] 在0℃下,向化合物132-A (85mg, 0.16mmol)于DMF (5mL)中的溶液中添加氢化钠 (15mg, 0.64mmol),且所得混合物搅拌30分钟,随后添加MeI (40mg, 0.28mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时,然后通过添加饱和NH₄Cl水溶液 (20mL)来淬灭。所得混合物用EA (20mL ×

2) 萃取;合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后,在真空下浓缩有机溶液。残余物用DCM/MeOH(100/1-20/1)洗脱、通过硅胶色谱来纯化,得到所需化合物(50mg,产率:57%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 535.2$ 。

[0951] 12-(4-氰基苯基)-N-甲基-N-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-甲酰胺(132)

[0952] 使用通用程序C制备呈固体状的化合物132(2mg,产率:22%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.2$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.79-7.66 (m, 8H), 7.33 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71-4.16 (m, 4H), 3.03 (s, 6H)。

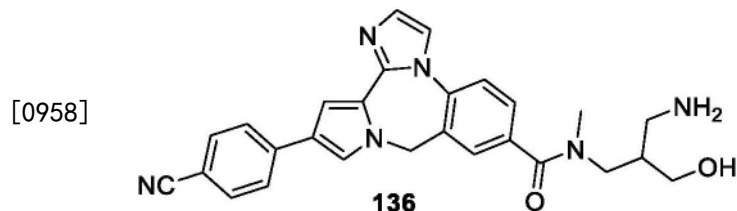
[0953] 实例133-135

[0954] 使用上述类似程序合成表15中的化合物133-135。

[0955] 表15.

结构	实例#	$^1\text{H-NMR}$	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$
	133	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 - 8.09 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 9H), 7.34 - 7.33 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.72 (ds, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (m, 3H), 2.33 - 1.95 (m, 5H), 1.71 - 1.29 (m, 2H).	477.2
	134	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 - 8.07 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 7H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 5.44 - 5.43 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H).	463.2
	135	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 7.78 - 7.68 (m, 7H), 7.32 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.19 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.85 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.01 (s, 3H).	449.2

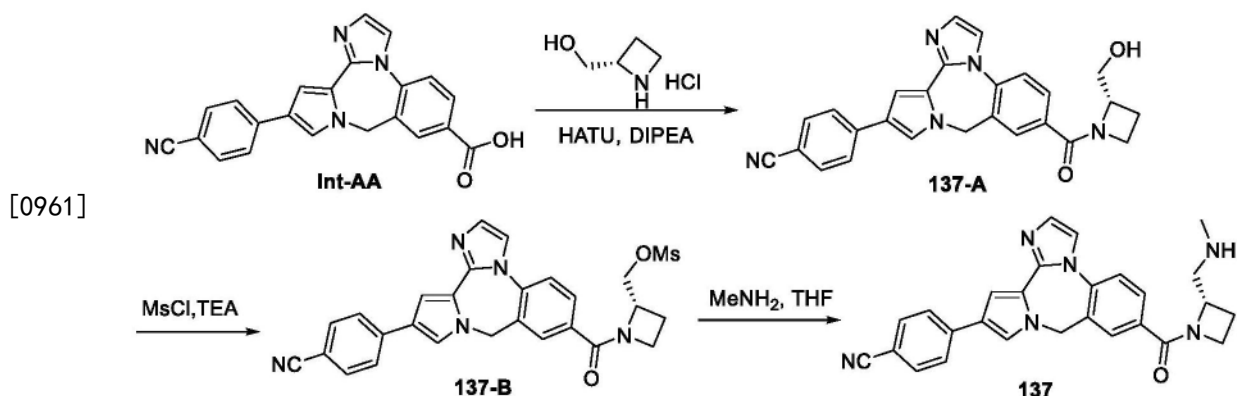
[0957] 流程63



[0959] 在化合物135的合成期间,化合物136是副产物。ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.2$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dt, $J=10.6, 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.07 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.65 (m, 6H), 7.31 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.55 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.34 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.26 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.81 (d, $J=10.1\text{Hz}$,

3H), 2.71-2.64(m, 1H)。

[0960] 流程64



[0962] (S)-4-(7-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(137-A)

[0963] 将DIPEA(1mL)和HATU(1.55g, 4.1mmol, 1.0eq.)添加到(S)-氮杂环丁-2-基甲醇盐酸盐(605mg, 4.9mmol, 1.2eq)、化合物Int-AA(1.5g, 4.1mmol, 1.0eq.)于无水DCM(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌混合物过夜。反应完成之后,在真空中浓缩混合物。残余物通过快速色谱(MeOH/DCM=0-5%)来纯化,得到呈固体状的所需产物(1.05g,产率:58%)。ESI: [M+H]⁺=436

[0964] 甲烷磺酸(S)-(1-(12-(4-氰基苯基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-7-羰基)氮杂环丁-2-基)甲酯(137-B)

[0965] 在0℃下,将TEA(0.67mL, 4.8mmol, 2.0eq.)和MsCl(0.28mL, 3.6mmol, 1.5eq.)添加到化合物137-A(1.05g, 2.4mmol, 1.0eq.)于无水DCM(20mL)中的溶液中。在室温下搅拌混合物1小时。在反应完成之后,混合物用冰水(20mL)淬灭并且用DCM(20mL)萃取。分离的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤。在过滤和浓缩之后,通过快速色谱(MeOH/DCM=0%到5%)纯化粗化合物,得到呈固体状的所需产物(800mg,产率:65%)。ESI: [M+H]⁺=513

[0966] (S)-4-(7-(2-((甲基氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)-9H-苯并[e]咪唑并[2,1-c]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮呿-12-基)苯甲腈(137)。

[0967] 化合物137-B(200mg, 0.39mmol, 1.0eq.)和MeNH₂于THF(20mL, 40mmol)中的混合物在密封试管中、在70℃下搅拌16小时。在反应完成之后,在减压下浓缩混合物。所得残余物通过快速色谱(MeOH/DCM=0%-5%)、然后通过制备型HPLC来纯化,得到呈白色固体状的所需产物(100mg,产率:56%)。ESI: [M+H]⁺=449; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.90(d, J=9.6Hz, 2H), 7.78-7.72(m, 6H), 7.68-7.63(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.06(d, J=1.8Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.59-4.51(m, 1H), 4.39-4.30(m, 1H), 4.08-4.01(m, 1H), 2.92-2.80(m, 2H), 2.43-2.27(m, 4H), 2.14-2.03(m, 2H)。

[0968] B.生物学分析

[0969] 用于测量MK2生物化学活性的抑制的材料和试剂:

[0970] 1) 分析板:384孔低体积黑色圆底聚苯乙烯NBS微板(康宁(Corning),目录号4514)

[0971] 2) MK2激酶分析试剂盒:Z'LYTE激酶分析试剂盒(赛默飞世尔(ThermoFisher),目录号pv3177)

- [0972] 3) MAPKAPK2重组人类蛋白质(赛默飞世尔,目录号pv3317)
- [0973] 4) DMSO (Vetec, 目录号V900090)
- [0974] 5) DTT (西格玛 (Sigma), 目录号D0632)
- [0975] MK2激酶分析程序:
- [0976] 1) 将5 μ l 激酶/肽混合物分配到384孔板的各孔中
- [0977] 2) 将2.5 μ l 4X测试化合物添加到各孔中
- [0978] 3) 将2.5 μ l 4X ATP溶液添加到各孔中
- [0979] 4) 在室温下培育90分钟之后,向各孔中添加5 μ l显影溶液
- [0980] 5) 在室温下培育60分钟之后,向各孔中添加5 μ l终止溶液
- [0981] 6) 在Envision读板仪(珀金埃尔默(PerkinElmer))上测量香豆素(Ex. 400nm, Em. 445nm)和荧光素(Ex. 400nm, Em. 520nm)发射信号
- [0982] 用于测量THP-1细胞中的活性的材料和试剂:
- [0983] 1) THP-1细胞(上海细胞库(Cell bank of Shanghai))
- [0984] 2) PMA (西格玛, 目录号P1585)
- [0985] 3) LPS (西格玛, 目录号L4516)
- [0986] 4) 96孔组织培养物处理板 (Grenier, 目录号655180)
- [0987] 5) FBS (赛默飞世尔, 目录号10100147)
- [0988] 6) 无EDTA的完全蛋白酶抑制剂混合物(罗氏 (Roche), 目录号4693132001)
- [0989] 7) PhosSTOP (罗氏, 目录号4906845001)
- [0990] 8) 磷酸化Hsp27 (Ser78) 夹层Elisa试剂盒 (CST, 目录号7295)
- [0991] 细胞分析程序:
- [0992] 1) 第0天:将THP-1细胞于完全培养基(1640+10% FBS+50 μ M β -ME)+20ng/mL PMA中以每孔50K接种于96孔板中
- [0993] 2) 第1天:在培育24小时(37 $^{\circ}$ C/5% CO₂)之后,去除含有PMA的培养基,且用完全生长培养基置换。将细胞再培育48小时以恢复。
- [0994] 3) 第3天:在添加20ng/mL LPS之前,将细胞与指定浓度的化合物一起或不一起培育60分钟。细胞用LPS刺激30分钟,用冰冷PBS洗涤1次,在冰上溶解于ELISA试剂盒所提供的具有罗氏蛋白酶及磷酸酶抑制剂的溶解缓冲液中。通过冷冻离心来使萃取物澄清且在-80 $^{\circ}$ C下储存,直至pHsp27/总Hsp27 ELISA为止
- [0995] 4) 第3天或第4天:对稀释到每孔约2.5 μ g的溶解物上的pSer78-Hsp27运行Cell Signaling Technology ELISA。
- [0996] 5) 在SpectraMax plus读板仪(Molecular Devices)上读取450nm吸光度。使用GraphPad prism 8.0处理数据。
- [0997] 使用上述程序测定表16中的以下生物活性:
- [0998] 表16.

[0999]

实例	MK2 活性	THP-1 IC ₅₀
1	< 50 nM	< 50 nM
2	50-100 nM	
3	< 50 nM	< 50 nM
4	< 50 nM	< 50 nM
5	< 50 nM	< 50 nM
6	< 50 nM	< 50 nM
7	< 50 nM	< 50 nM
8	< 50 nM	300-400 nM
9	< 50 nM	50-100 nM
10	< 50 nM	100-200 nM
11	50-100 nM	100-200 nM
12	< 50 nM	100-200 nM
13	< 50 nM	100-200 nM
14	50-100 nM	100-200 nM
15	< 50 nM	< 50 nM
16	50-100 nM	400-500 nM
17	50-100 nM	200-300 nM

[1000]

18	50-100 nM	
19	< 50 nM	50-100 nM
20	< 50 nM	
21	< 50 nM	< 50 nM
22	< 50 nM	1000-1500 nM
23	< 50 nM	200-300 nM
24	< 50 nM	< 50 nM
25	50-100 nM	300-400 nM
26	50-100 nM	100-200 nM
27	< 50 nM	< 50 nM
28	< 50 nM	500-1000 nM
29	< 50 nM	50-100 nM
30	50-100 nM	200-300 nM
31	50-100 nM	
32	50-100 nM	
33	< 50 nM	400-500 nM
34	< 50 nM	< 50 nM
35	< 50 nM	< 50 nM
36	< 50 nM	< 50 nM
37	50-100 nM	50-100 nM
38	< 50 nM	
39	100-200 nM	
40	< 50 nM	
41	< 50 nM	< 50 nM
42	< 50 nM	< 50 nM
43	< 50 nM	300-400 nM
44	50-100 nM	
45	50-100 nM	
46	< 50 nM	200-300 nM
47	< 50 nM	100-200 nM
48	50-100 nM	200-300 nM
49	< 50 nM	
50	< 50 nM	50-100 nM
51	< 50 nM	
52	< 50 nM	
53	< 50 nM	300-400 nM
54	< 50 nM	< 50 nM
55	< 50 nM	< 50 nM
56	50-100 nM	200-300 nM
57	< 50 nM	< 50 nM
58	< 50 nM	< 50 nM
59	< 50 nM	50-100 nM
60	< 50 nM	
61	50-100 nM	300-400 nM
62	< 50 nM	
63	50-100 nM	
64	< 50 nM	
65	< 50 nM	< 50 nM
66	< 50 nM	>1000 nM
67	< 50 nM	> 1000 nM

[1001]

68	< 50 nM	< 50 nM
69	< 50 nM	< 50 nM
70	< 50 nM	500-1000 nM
71	50-100 nM	200-300 nM
72	< 50 nM	< 50 nM
73	< 50 nM	< 50 nM
74	< 50 nM	50-100 nM
75	< 50 nM	< 50 nM
76	< 50 nM	1000-1500 nM
77	50-100 nM	100-200 nM
78	50-100 nM	
79	50-100 nM	100-200 nM
80	50-100 nM	
81	50-100 nM	
82	50-100 nM	300-400 nM
83	50-100 nM	
84	50-100 nM	
85	< 50 nM	
86	< 50 nM	300-400 nM
87	< 50 nM	100-200 nM
89	50-100 nM	50-100 nM
90	< 50 nM	50-100 nM
91	50-100 nM	300-400 nM
92	50-100 nM	
101	50-100 nM	100-200 nM
102	< 50 nM	
103	200-300 nM	
104	200-300 nM	
105	< 50 nM	500-1000 nM
106	100-200 nM	
107	200-300 nM	
108	200-300 nM	
109	50-100 nM	200-300 nM
110	< 50 nM	50-100 nM
111	200-300 nM	
112	50-100 nM	
113	200-300 nM	
114	100-200 nM	
115	< 50 nM	200-300 nM
116	< 50 nM	< 50 nM
117	50-100 nM	500-1000 nM
118	100-200 nM	
119	< 50 nM	500-1000 nM
120		< 50 nM
121	50-100 nM	
122	300-400 nM	
123	300-400 nM	
124	50-100 nM	
125	50-100 nM	
126	< 50 nM	500-1000 nM

[1002]

127	100-200 nM	
128	< 50 nM	500-1000 nM
129	100-200 nM	
130	100-200 nM	
131	50-100 nM	
132	50-100 nM	
133	200-300 nM	
134	200-300 nM	
135	100-200 nM	
136	50-100 nM	
137		200-300 nM

[1003] 以引用的方式并入

[1004] 本文提及的所有出版物和专利均以全文引用的方式并入本文中,就如同各个别的出版物或专利被特别地且个别地指出以引用的方式并入一样。在冲突的情况下,以本申请(包括本文的任何定义)为准。

[1005] 等效物

[1006] 虽然已论述了本发明的具体实施例,但是上述说明是说明性的而非限制性的。在审阅本说明书和以下权利要求书后,本发明的许多变化对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的完整范围以及其等效物和说明书的完整范围以及此类变化应参照权利要求书确定。