



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111433207 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 25

(21) 申请号 201880071717.1

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2018.11.05

A61K 31/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111433207 A

(43) 申请公布日 2020.07.17

(30) 优先权数据

62/582,693 2017.11.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.05.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/059157 2018.11.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/094319 EN 2019.05.16

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 赵国华 J·米格农

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 9930709 A1, 1999.06.24

W0 9930709 A1, 1999.06.24

W0 02060438 A1, 2002.08.08

Gianluca Papeo et al..Total synthesis of (±)-cyclosporidin.《Tetrahedron Letters》.2005,

Costel Moldoveanu et al..The Cycloaddition of the Benzimidazolium Ylides with Alkynes: New Mechanistic Insights.《PLOS ONE》.2016,

B. C. Askew et al..NON-PEPTIDE GLYCOPROTEIN IIb/IIIa INHIBITORS. 6. DESIGN AND SYNTHESIS OF RIGID, CENTRALLY CONSTRAINED NON-PEPTIDE FIBRINOGEN RECEPTOR ANTAGONISTS.《Bioorganic &amp; Medicinal chemistry Letters》.1995,

审查员 吴凤意

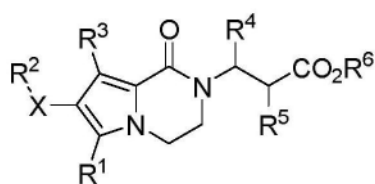
权利要求书12页 说明书70页

(54) 发明名称

作为  $\alpha_v$  整合素抑制剂的吡咯并吡嗪衍生物

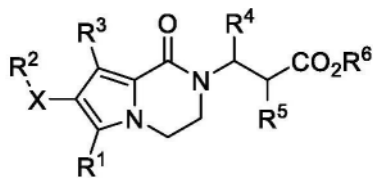
(57) 摘要

本公开涉及式I的化合物:式I,其抑制含  $\alpha_v$  的整合素,以及包括包含这些化合物的药物组合物和治疗与含  $\alpha_v$  的整合素调节异常有关的疾病、病症或病状(例如病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松和炎症病症)的方法。



I

1. 一种式I的化合物或其药学上可接受的盐



I

其中：

X为键、或C<sub>1-6</sub>亚烷基；

R<sup>1</sup>为氢、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>2</sup>为(吡啶基)氨基或四氢萘啶基并且经0个C<sub>1-6</sub>烷基取代基取代；

或者R<sup>2</sup>X一起为二-((四氢萘啶基)甲基)甲基；

R<sup>3</sup>为氢；

R<sup>4</sup>为氢或Ar<sup>1</sup>；

R<sup>5</sup>为氢、苄氧羰基氨基或Ar<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NH；

R<sup>6</sup>是氢；并且

Ar<sup>1</sup>为苯基、二氢苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基或喹喔啉基，并且经0-3个选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、和(环烷基)C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代，

其中术语“环烷基”是指由3至7个碳构成的单环体系。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为键或亚烷基；R<sup>1</sup>为氢或卤素；R<sup>2</sup>为(吡啶基)氨基或四氢萘啶基，并且经0个烷基取代基取代；R<sup>3</sup>为氢；R<sup>4</sup>为氢或Ar<sup>1</sup>；R<sup>5</sup>为氢、苄氧羰基氨基或Ar<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NH；R<sup>6</sup>是氢；并且Ar<sup>1</sup>为苯基、二氢苯并呋喃基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基或喹喔啉基，并且经0-3个选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和(环烷基)C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中X为键或C<sub>1-6</sub>亚烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>为氢或卤素。

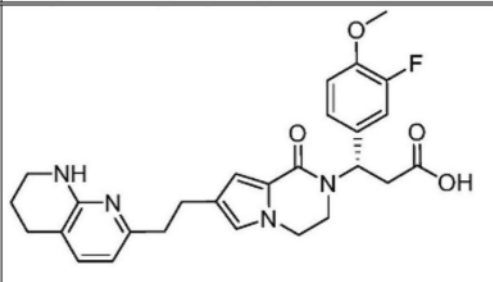
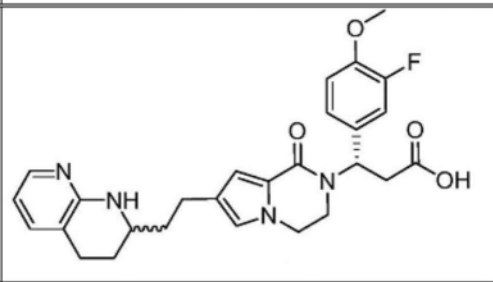
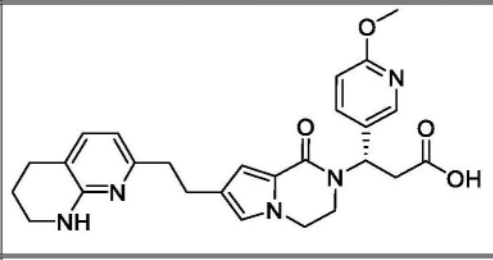
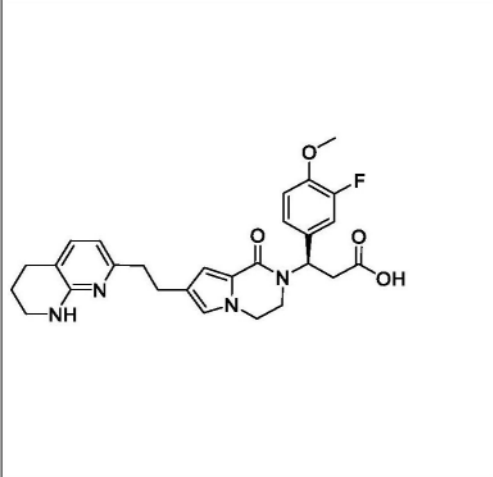
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>2</sup>为四氢萘啶基，并且经0个烷基取代基取代。

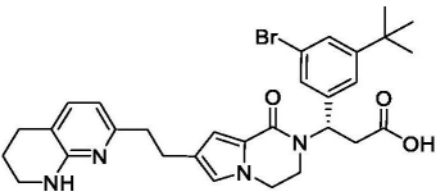
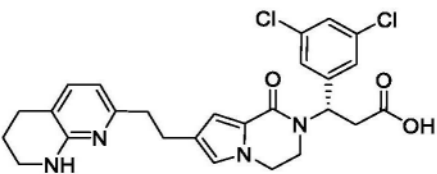
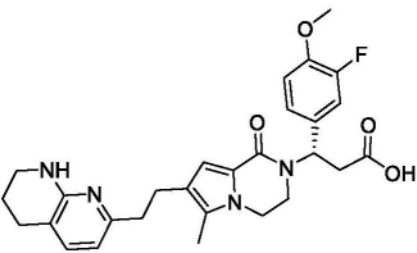
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>4</sup>为Ar<sup>1</sup>，并且R<sup>5</sup>为氢。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R<sup>4</sup>为氢，并且R<sup>5</sup>为苄氧羰基氨基或Ar<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NH。

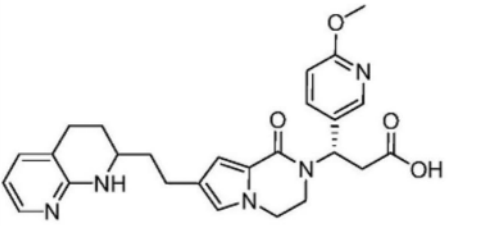
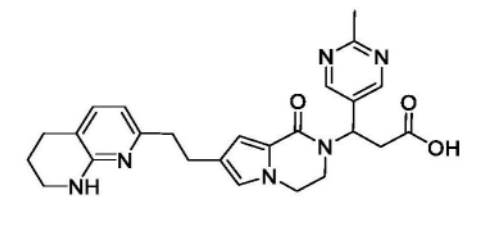
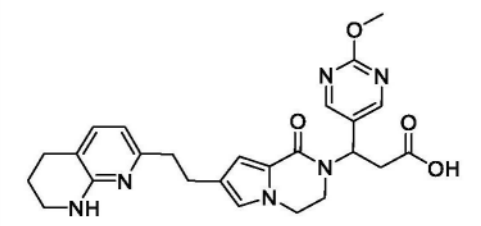
8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Ar<sup>1</sup>为苯基、吡啶基或嘧啶基，并且经0-3个选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和(环烷基)C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代。

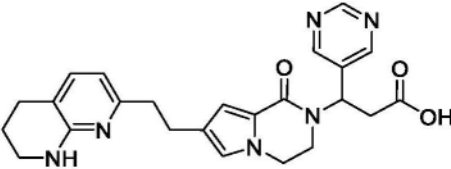
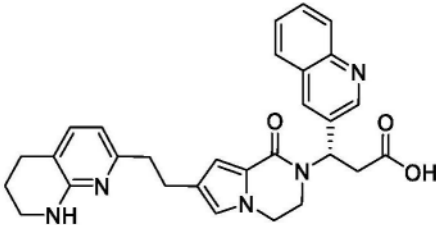
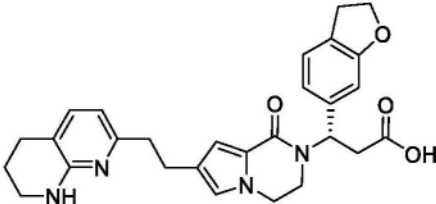
9. 一种化合物或其药学上可接受的盐，其选自

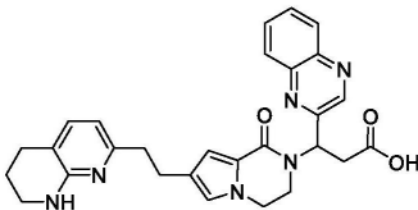
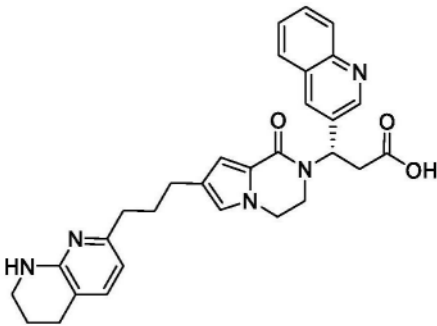
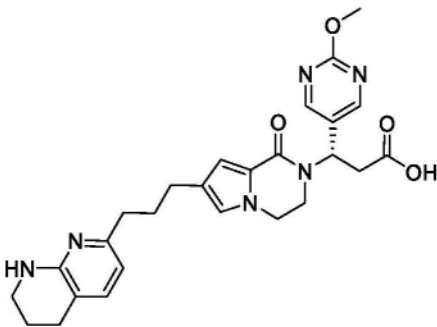
No.	结构
1	
2	
3	
4	

No.	结构
5	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Br)cc1[C@H](CCC(=O)O)N2CCc3cc(CCC4C=CC5C(=N)CCCC5N4)ccn3C2=O</chem>
6	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1[C@H](CCC(=O)O)N2CCc3cc(CCC4C=CC5C(=N)CCCC5N4)ccn3C2=O</chem>
7	 <chem>COc1cc(F)ccc1[C@H](CCC(=O)O)N2C(C)CCc3cc(CCC4C=CC5C(=N)CCCC5N4)ccn3C2=O</chem>

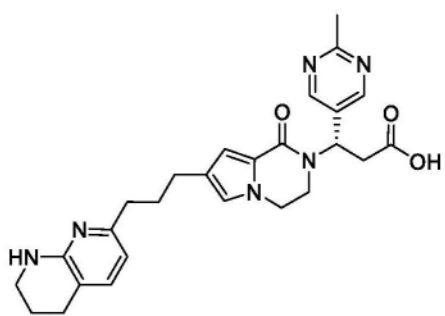
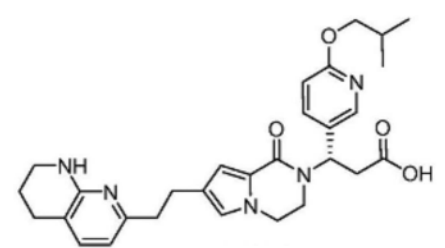
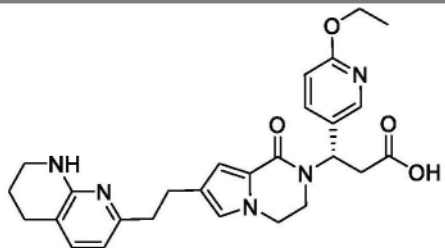


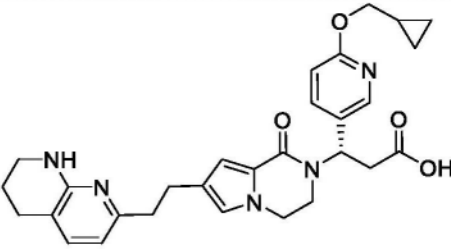
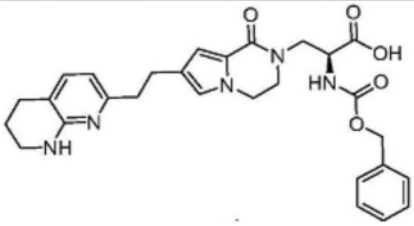
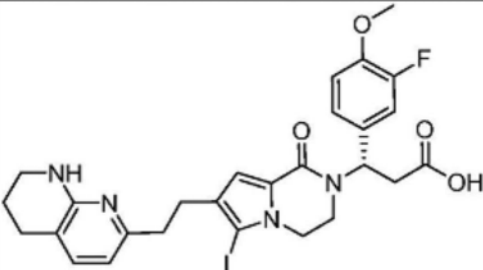
No.	结构
11	
13	
14	

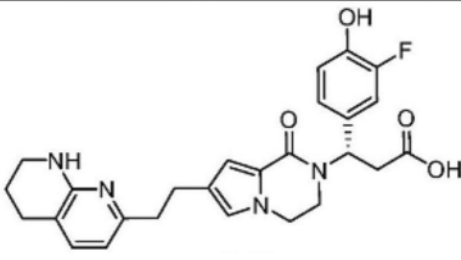
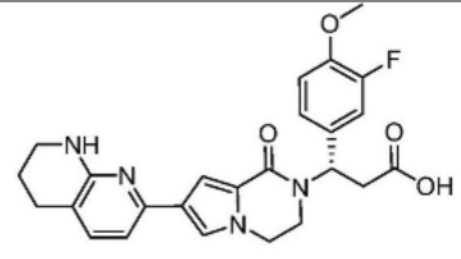
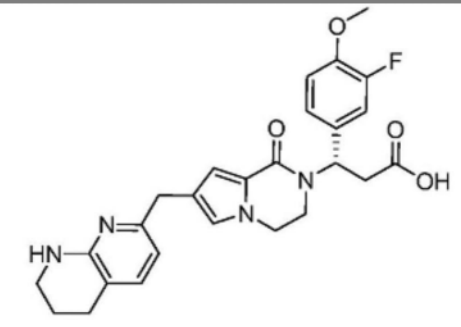
No.	结构
15	
16	
17	

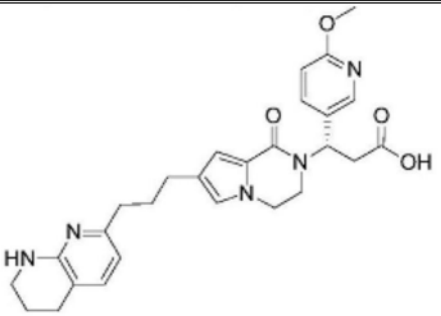
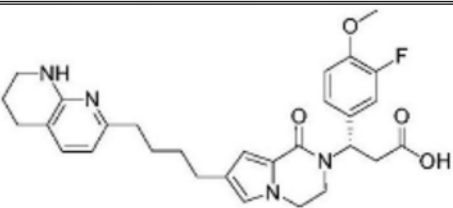
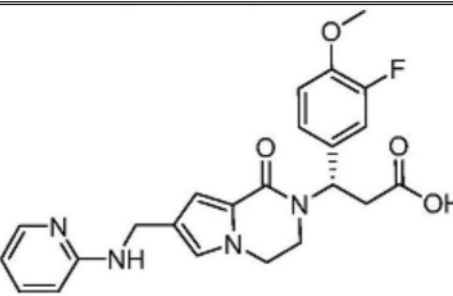
No.	结构
18	
19	
20	



No.	结构
21	
22	
23	

No.	结构
24	
25	
26	

No.	结构
27	 <chem>O=C(O)C[C@H](N1CCc2cc(Cc3ccc4c(c3)NCCCC4)cnc2C1=O)c5cc(F)c(O)cc5</chem>
28	 <chem>O=C(O)C[C@H](N1CCc2cc(Cc3ccc4c(c3)NCCCC4)cnc2C1=O)c5cc(F)c(OC)cc5</chem>
29	 <chem>O=C(O)C[C@H](N1CCc2cc(Cc3ccc4c(c3)NCCCC4)cnc2C1=O)c5cc(F)c(OC)cc5</chem>

No.	结构
30	
31	
32	

10. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及载体。

11. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求10所述的药物组合物在制备用于治疗选自病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松或炎症病症的疾病、病症或病状的药物中的用途。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述病理性纤维化是肺、肝、肾、心脏、皮肤、眼睛

或胰脏的纤维化。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述疾病、病症或病状是特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性肾病、糖尿病性肾病和系统性硬化症。

14. 根据权利要求11所述的用途,其中所述癌症为膀胱、血液、骨、脑、乳房、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食道、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾、喉、肝、肺、肌肉组织、颈、口腔粘膜或鼻粘膜、卵巢、胰脏、前列腺、皮肤、脾、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。

## 作为 $\alpha_v$ 整合素抑制剂的吡咯并吡嗪衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年11月7日提交的美国临时申请序列号62/582,693的权益,该临时申请并入本申请以作参考。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及作为 $\alpha_v$ 整合素抑制剂的吡咯并吡嗪化合物、包含这些化合物的药物组合物及其在疗法中、尤其在治疗或预防人类中指定使用 $\alpha_v$ 整合素抑制剂的疾病、病症和病状中的用途。

### 背景技术

[0004] 整合素属于 $\alpha/\beta$ 异二聚体跨膜蛋白的大家族,所述 $\alpha/\beta$ 异二聚体跨膜蛋白参与细胞粘附至众多种细胞外基质蛋白、细胞-细胞相互作用、细胞迁移、增殖、存活和维持组织完整性(Barczyk等人,Cell and Tissue Research 2010,339,269;Srichai,M.B.;Zent,R.in Cell-Extracellular Matrix Interactions in Cancer,2010)。在哺乳动物中,存在自18种 $\alpha$ 亚基和8种 $\beta$ 亚基的各种组合已知的24种 $\alpha/\beta$ 整合素异二聚体。转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 在驱动纤维化、细胞生长和自身免疫疾病的诸多潜在病理性过程中具有主要作用。阿尔法V ( $\alpha_v$ ) 整合素包含 $\alpha_v\beta1$ 、 $\alpha_v\beta3$ 、 $\alpha_v\beta5$ 、 $\alpha_v\beta6$ 和 $\alpha_v\beta8$ ,其参与将潜伏性TGF- $\beta$ 转化成其活性形式的关键途径(Henderson,N.C.;Sheppard,D.Biochim,Biophys.Acta 2013,1832,891)。因此,潜伏性TGF- $\beta$ 的这种 $\alpha_v$ 整合素介导的活化的拮抗作用提供干预TGF- $\beta$ 驱动的病理性状态的可行治疗方式(Sheppard,D.Eur.Resp.Rev.2008,17,157;Goodman,S.L.;Picard,M.Trends Pharmacol.Sciences 2012,33(7),405;Hinz,B.Nature Medicine 2013,19(12),1567;Pozzi,A.;Zent,R.J.Am.Soc.Nephrol.2013,24(7),1034)。所有5种 $\alpha_v$ 整合素皆属于识别存在于其天然配体(诸如纤连蛋白、玻连蛋白和潜在相关肽(LAP))中的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)基序的整合素的小亚组(8/24)。

[0005]  $\alpha_v$ 整合素亚型的表达显著不同。举例而言, $\alpha_v\beta6$ 以极低浓度表达于健康组织中的上皮细胞上,但在炎症和伤口愈合期间显著上调。 $\alpha_v\beta3$ 和 $\alpha_v\beta5$ 表达于破骨细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和实体肿瘤细胞以及周细胞和足细胞上,而 $\alpha_v\beta1$ 表达于活化成纤维细胞和系膜细胞上。

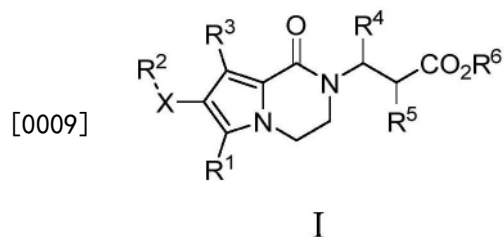
[0006] 代表主要未满足医学需求的常见纤维化病状是特发性肺纤维化(IPF)、肝和肾纤维化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)以及系统性硬化症。通过非整合素介导的机制发挥作用的两种药物吡非尼酮(pirfenidone)和尼达尼布(nintedanib)最近已经批准用于治疗IPF。本发明涉及抑制或拮抗一种或多种 $\alpha_v$ 整合素的作用的化合物,其用于治疗由所述整合素介导的病理性病状(诸如纤维化和癌症)。

[0007] 已在文献中报道 $\alpha_v$ 整合素的诸多选择性或非限制性小分子、肽和基于抗体的抑制剂(Kapp,T.G.等人Expert Opin.Ther.Patents 2013,23(10),1273;O'Day,S.等人Brit.J.Cancer 2011,105(3),346;Pickarski,M.等人Oncol.Rep.2015,33,2737;Wirth,M.

等人Eur.Urol.2014,897;Henderson,N.C.等人Nature Medicine 2012,19(12),1617; Horan,G.S.等人Am.J.Resp.Crit.Care Med.2008,177,56;Puthawala,K.等人Am.J.Resp.Crit.Care Med.2008,177,82;Reed,N.I.等人Sci.Transl.Med.2015,7(288), 288ra79;Anderson,N.A.等人WO 2014/154725 A1,W0 2016/046225 A1,W02016/046226 A1,W0 2016/046230 A1,W0 2016/046241 A1)。

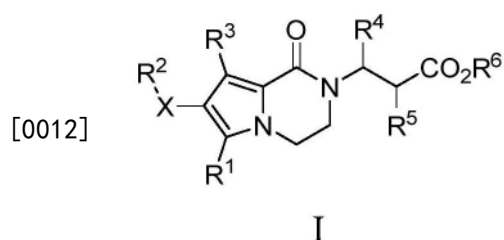
## 发明内容

[0008] 本公开涉及式I的化合物：



[0010] 其抑制含 $\alpha_v$ 的整合素,以及包括包含这些化合物的药物组合物和治疗与含 $\alpha_v$ 的整合素调节异常有关的疾病、病症或病状(例如病理性纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松和炎性病症)的方法。

[0011] 本发明的一个方面是式I的化合物



[0013] 其中：

[0014] X为键、-O-、-S-、-NR<sup>7</sup>-、亚烷基、亚烷基氧基、亚烷基硫基或亚烷基-NR<sup>7</sup>-；

[0015] R<sup>1</sup>为氢、卤素或烷基；

[0016] R<sup>2</sup>为胍基、(二氢咪唑基)氨基、(咪唑基)氨基、(四氢嘧啶基)氨基、(吡啶基)氨基、(苯并咪唑基)氨基、四氢萘啶基、萘啶基、二氢吡啶并噁嗪基、四氢吡啶并吡嗪基、四氢吡啶并氮杂萘基、四氢吡啶并氧氮杂萘基、二氢咪唑并咪唑基或四氢咪唑并嘧啶基,并且经0-2个烷基取代基取代；

[0017] 或者R<sup>2</sup>X一起为二-((四氢萘啶基)甲基)甲基；

[0018] R<sup>3</sup>为氢、卤素或烷基；

[0019] R<sup>4</sup>为氢或Ar<sup>1</sup>；

[0020] R<sup>5</sup>为氢、苄氧羰基氨基或Ar<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NH；

[0021] R<sup>6</sup>是氢或烷基；

[0022] R<sup>7</sup>是氢或烷基；并且

[0023] Ar<sup>1</sup>为苯基、萘基、二氢苯并呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基或喹啉基,并且经0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、(环烷基)烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代；

[0024] 或其药学上可接受的盐。

[0025] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中X为键或亚烷基; $R^1$ 为氢或卤素; $R^2$ 为胍基、(二氢咪唑基)氨基、(咪唑基)氨基、(四氢嘧啶基)氨基、(吡啶基)氨基、(苯并咪唑基)氨基、四氢萘啶基、萘啶基、二氢吡啶并噁嗪基、四氢吡啶并吡嗪基、四氢吡啶并氮杂草基、四氢吡啶并氧氮杂草基、二氢咪唑并咪唑基或四氢咪唑并嘧啶基,并且经0-2个烷基取代基取代; $R^3$ 为氢; $R^4$ 为氢或 $Ar^1$ ; $R^5$ 为氢、苄氧羰基氨基或 $Ar^1SO_2NH$ ; $R^6$ 是氢或烷基; $R^7$ 是氢或烷基;并且 $Ar^1$ 为苯基、萘基、二氢苯并呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基或喹喔啉基,并且经0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、(环烷基)烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代;或其药学上可接受的盐。

[0026] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中X为键或亚烷基。

[0027] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 $R^1$ 为氢或卤素。

[0028] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 $R^2$ 为(吡啶基)氨基、四氢萘啶基或萘啶基,并且经0-2个烷基取代基取代。

[0029] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 $R^3$ 为氢。

[0030] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 $R^4$ 为 $Ar^1$ ,并且 $R^5$ 为氢。

[0031] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 $R^4$ 为氢,并且 $R^5$ 为苄氧羰基氨基或 $Ar^1SO_2NH$ 。

[0032] 本发明的另一方面是式I的化合物,其中 $Ar^1$ 为苯基、吡啶基或嘧啶基,并且经0-3个选自氰基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、(环烷基)烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代。

[0033] 对于式I的化合物,包括X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $Ar^1$ 的可变取代基的任何实例的范围可以与可变取代基的任何其他实例的范围独立使用。这样,本发明包括不同方面的组合。

[0034] 除非另有说明,这些术语具有下列含义。“烷基”是指由1至6个碳构成的直链或支链烷基。“烯基”是指具有至少一个双键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“炔基”是指具有至少一个三键的由2至6个碳构成的直链或支链烷基。“环烷基”是指由3至7个碳构成的单环体系。具有烃部分的术语(例如烷氧基)包括该烃部分的直链和支链异构体。“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤代到全卤代的所有卤化异构体。“芳基”是指具有6至12个碳原子的单环或双环芳族烃基,或者其中一个或两个环为芳环的双环稠合环体系。双环稠合环体系由与四至七元芳族或非芳族碳环稠合的苯基构成。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、茚满基、茚基、萘基和四氢萘基。“杂芳基”是指具有1-5个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5至7元单环或8至11元双环芳族环体系。在未指定键合附接位置时,键合可在本领域技术人员理解的任何适当位置处附接。取代基和键合方式的组合仅仅为产生本领域技术人员所理解的稳定化合物的那些组合。加括号和多重括号的术语旨在向本领域技术人员阐明键合关系。例如,术语例如((R)烷基)是指进一步被取代基R取代的烷基取代基。

[0035] 本发明包括化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中抗衡离子对所述化合物的生理学活性或毒性没有显著贡献并且因此起药理学等价物作用的盐。



这些盐可以使用市售可得的试剂根据常见有机技术制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖醛酸盐、氢溴酸盐、氢氯酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐以及昔萘酸盐(xinofate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苺星(benzathine)、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0036] 本发明的一些化合物可以以立体异构形式存在。本发明包括化合物的所有立体异构形式,包括对映异构体和非对映异构体。制备和分离立体异构体的方法在本领域是已知的。本发明包括化合物的所有互变异构形式。本发明包括阻转异构体和旋转异构体。

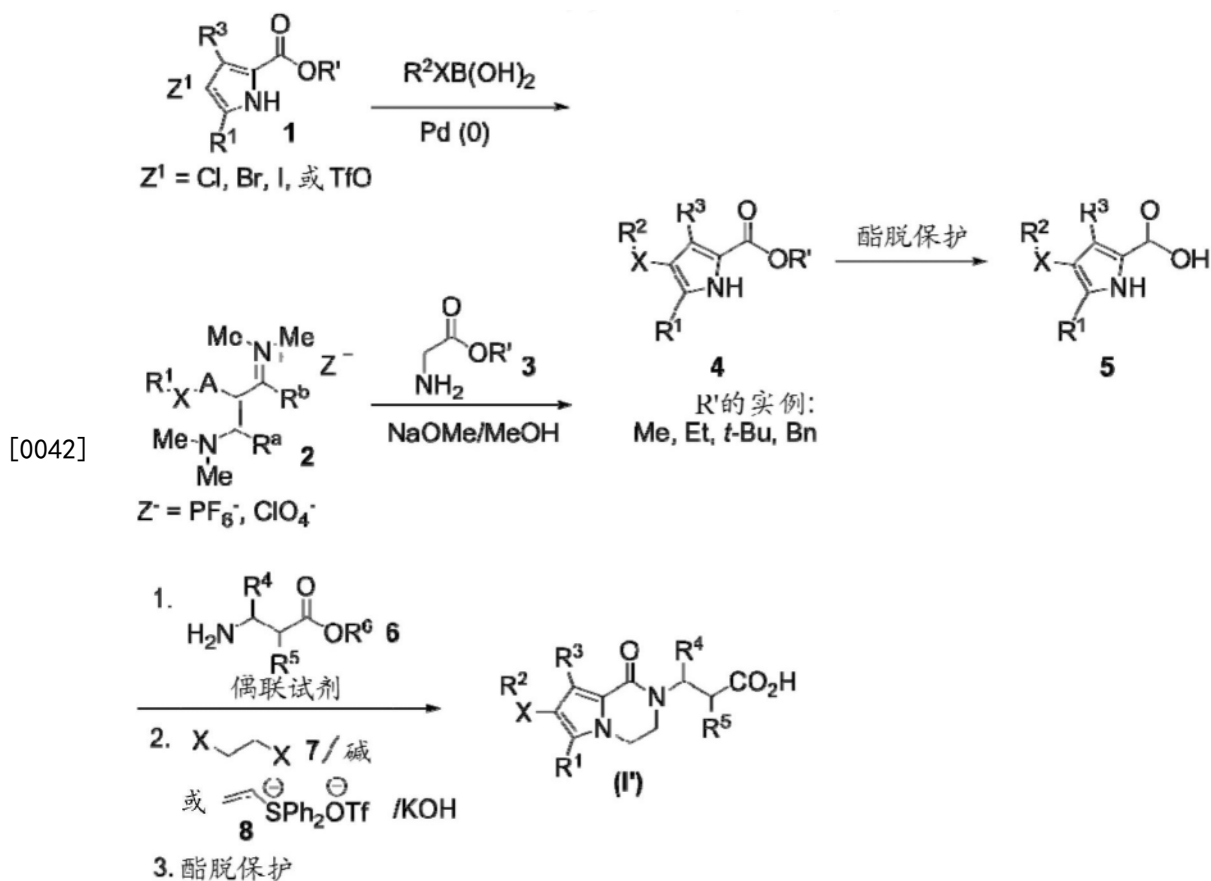
[0037] 本发明包括出现在化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。通过一般举例且没有限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术,或通过本文所述那些类似的方法,使用适当同位素标记的试剂代替原本采用的未标记的试剂来制备。此类化合物可具有多种潜在用途,例如作为确定生物活性的标准物和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可具有有利地改变生物学、药理学或药代动力学性质的潜力。

#### [0038] 合成方法

[0039] 本发明的化合物可以通过本领域已知的各种方法制备,所述方法包括下面的方案和在具体实施方式部分中的那些。合成方案中显示的结构编号和可变编号不同于权利要求书或说明书其余部分中的编号,并且不应该与它们相混淆。方案中的变量仅仅用于说明如何制备本发明的一些化合物。

[0040] 式(I')的吡咯酮类似物可根据方案1至4中所示的一般路线制备。根据所制备的式(I')的特定分子, $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ -X-、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 可以在组装式(I')的二氢吡咯并吡嗪酮核心结构之前完全安装或在组装之后从简单成分合成。如方案1中所示,吡咯酯4可经由Suzuki反应或Stille反应由吡咯酯1合成,如在Tetrahedron Lett.2003,44,427(Handy等人)中所述。可替代地,吡咯酯4可通过本领域技术人员已知的合成转化由相应的1H-吡咯-2-甲酸甲酯制备,或者使用Gupton等人(J.Org.Chem.1990,55,4735)的程序经由vinamidinium盐2和甘氨酸酯4的环化来制备。Vinamidinium盐2可商购获得,或者可以通过使用Davies等人(J.Org.Chem.2001,66,251;六氟磷酸盐)的程序或Arnold等人(Collect.Czech.Chem.Comm.1973,38,2633;高氯酸盐)的程序来合成。吡咯羧酸5可通过吡咯酯4与碱(如NaOH、KOH或LiOH)在溶剂(如EtOH或MeOH)中皂化,随后用酸(如HCl或 $\text{H}_2\text{SO}_4$ )酸化来合成。当 $\text{R}^6=\text{H}$ 时,式(I')的化合物可通过以下方式获得:使用本领域技术人员已知的有助于酰胺形成的各种程序之一通过在氨基酯6与吡咯羧酸5之间形成酰胺键,在碱如NaH、KOtBu、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{iPr}_2\text{NEt}$ 、NaOH/ $\text{Bu}_4\text{NBr}$ 等存在下用可商购获得或可以使用本领域技术人员已知的程序制备的式7的化合物(其中X=卤素、OTs、OMs)进行双烷基化,并且随后将所得的羧酸酯脱保护。可替代地,双烷基化产物可通过在KOH存在下由氨基酯6和吡咯羧酸5得到的酰胺与二苯基乙烯基三氟甲磺酸盐(8)的反应来合成(An等人,Chem.Comm.,2011,47,1869)。氨基酯6可以使用文献中已知的方法制备(例如,Hutchinson,J.H.等人J.Med.Chem.2003,46,4790;Henderson,N.C.等人Nature Medicine 2013,19,1617)。

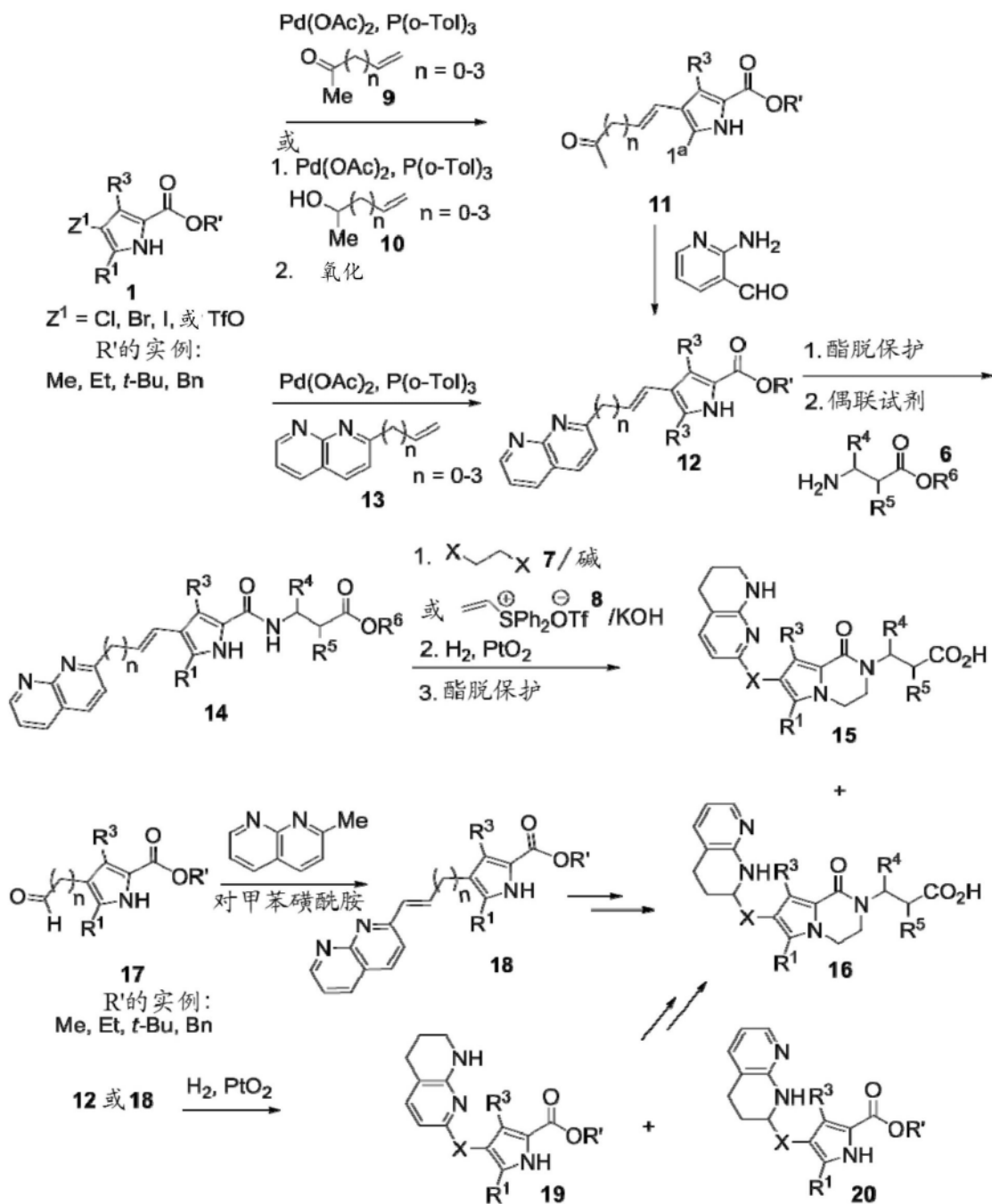
[0041] 方案1:制备式(I')的化合物( $\text{R}^6=\text{H}$ )的一般方案



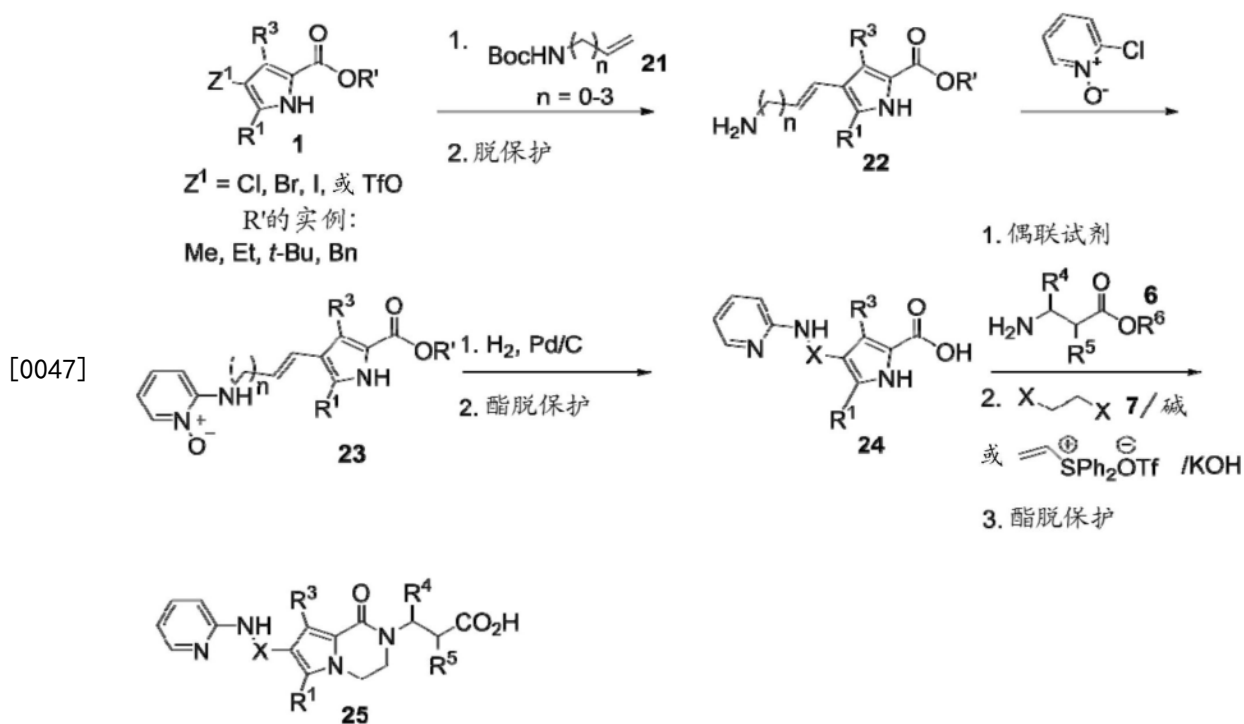
[0043] 方案2中阐明了含有四氢萘啶作为精氨酸模拟物的式(I')的化合物( $R^6=H$ ; 式15和16)的合成。吡咯酯4可通过在标准Heck偶联条件下与a) 酮烯炔9或b) 羟基烷基烯炔10偶联(Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* 2011, 67, 2815-2831), 并且随后对所得的醇进行氧化而转化成酮酯11。萘啶酯12可通过在Friedländer条件下使酮酯11与2-氨基-3-甲酰基吡啶缩合来形成(Jose Marco-Contelles; Elena Perez-Mayoral; Abdelouahid Samadi; Maria do Carmo Carreiras; Elena Soriano (2009). "Recent Advances in the Friedlander Reaction". *Chemical Reviews*. 109(6): 2652-2671)。萘啶酰胺14可通过使用本领域技术人员已知的各种酰胺形成程序之一将由萘啶酯12脱保护所得的羧酸与氨基酯6偶联而获得。四氢萘啶酸15(主要)和16(次要)可通过以下方式合成: 在碱如NaH、KOtBu、Et<sub>3</sub>N、iPr<sub>2</sub>NEt、NaOH/Bu<sub>4</sub>NBr等, 其中X=卤素、OTs、OMs存在下通过用萘啶酰胺14进行双烷基化, 或可替代地在KOH存在下使萘啶酰胺14与二苯基乙烯基磺三氟甲磺酸盐(8)反应, 在催化剂如PtO<sub>2</sub>存在下将萘啶环选择性环还原, 并且随后将所得的羧酸酯脱保护。四氢萘啶酸15和16也可通过使醛酯17与具有预先形成的萘啶环(如甲基萘啶)的起始材料在磺酰胺(如对甲苯磺酰胺)的存在下缩合(Yizhe Yan; Kun Xu; Yang Fang; 和 Zhiyong Wang. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 6849-6855), 并且随后使用与用于将12转化成15和16的方法类似的方法来制备。可替代地, 15和16可通过将12或18选择性环还原以得到四氢萘啶酯19(主要)和20(次要), 随后进行与用于将12转化成15和16类似的转化来合成。

[0044] 方案2: 用于制备利用四氢萘啶作为精氨酸模拟物( $R^1$ )的式(I')的化合物( $R^6=H$ ; 式15和16)的一般方案

[0045]

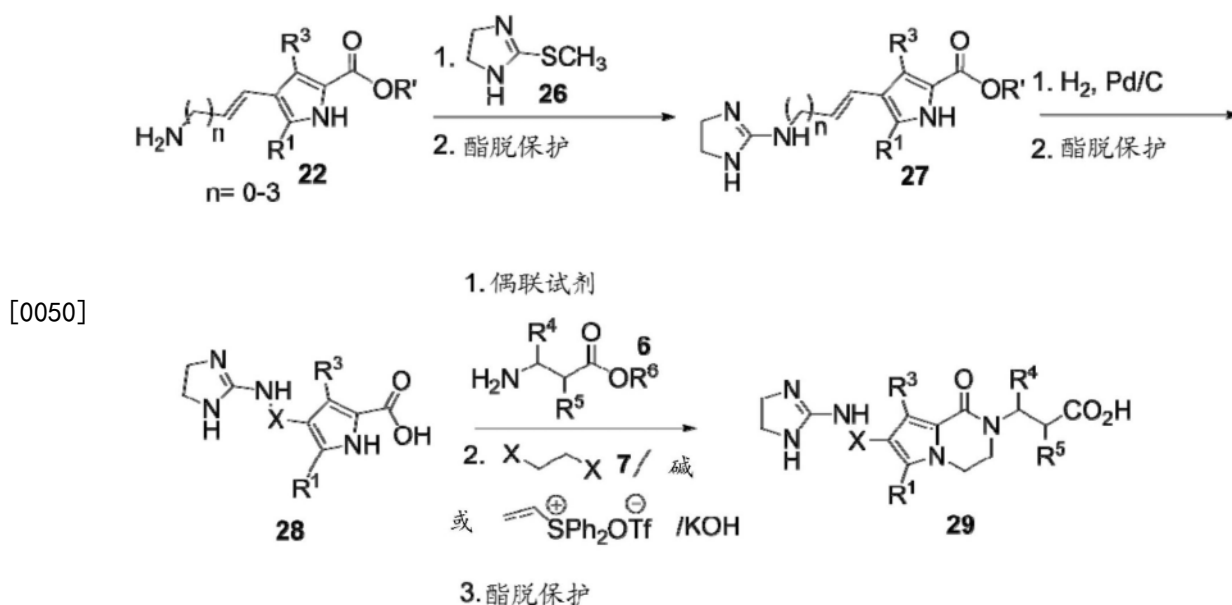


[0046] 方案3: 合成利用2-氨基吡啶作为精氨酸模拟物( $\text{R}^1$ )的式(I')的化合物( $\text{R}^6=\text{H}$ ; 式25)的实例



[0048] 方案3描述了合成利用2-氨基吡啶作为精氨酸模拟物的式(I')的化合物( $\text{R}^6=\text{H}$ ; 式25)的实例。氨基酯22可由吡咯酯4通过在Heck反应条件下与受保护的氨基烯烃21偶联,并且随后脱保护来制备。N-氧化物23可通过用氨基酯22亲核取代2-氯吡啶氧化物而形成。氨基吡啶酸24可通过在Pd/C的存在下将N-氧化物23还原,随后进行酯脱保护来制备。氨基吡啶酸25可通过使用与方案1中用于将5转化成式(I')的化合物的方法类似的方法由氨基酯6和氨基吡啶酸24来获得。

[0049] 方案4:合成利用2-氨基二氢咪唑作为精氨酸模拟物( $\text{R}^1$ )的式(I')的化合物( $\text{R}^6=\text{H}$ ; 式29)的实例



[0051] 方案4概述了合成利用2-氨基二氢咪唑作为精氨酸模拟物的式(I')的化合物( $\text{R}^6=\text{H}$ ; 式29)的实例。氨基二氢咪唑酯27可通过使前述的氨基酯22与合适的亲电子试剂(如2-

(甲硫基)-4,5-二氢-1H-咪唑)反应,随后进行酯脱保护来制备。氨基二氢咪唑酸28可通过在Pd/C的存在下将氨基二氢咪唑酯27的双键还原,随后进行酯脱保护来制备。氨基吡啶酸29可通过利用与方案1中用于将5转化成式(I')的化合物的方法类似的方法由氨基酯6和氨基二氢咪唑酸28来获得。

[0052] 生物学方法

[0053] 所有结合测定均使用来自Cisbio International的HTRF (均相时间分辨荧光)技术,因此所有测定均描述为HTRF结合测定。表1中列出了实施例的测定结果,由人 $\alpha$ V $\beta$ 6(?)示例。针对以下整合素建立了HTRF结合测定:人 $\alpha$ V $\beta$ 6、人 $\alpha$ V $\beta$ 1、人 $\alpha$ V $\beta$ 3、人 $\alpha$ V $\beta$ 5和人 $\alpha$ V $\beta$ 8。所有测定均使用以下测定缓冲液:20mM Tris (pH 7.4)、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM MnCl<sub>2</sub>、0.01% Tween 20和0.01% BSA。可替代地,将基于SPA的测定用于评价受体结合。

[0054] 以下描述了人 $\alpha$ V $\beta$ 6HTRF结合测定的组分和代表性程序:将重组人 $\alpha$ V $\beta$ 6整合素(R&D systems,3817-AV)生物素化。将经生物素化的人 $\alpha$ V $\beta$ 6整合素以1.25nM的终浓度添加至测定容器中。然后以5nM的终浓度添加FITC缀合的纤连蛋白(Cytoskeleton,FNR02)。使用Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3离心机将混合物以600rpm离心3分钟,并且然后在室温孵育1小时。然后以0.625nM的终浓度添加链霉亲和素铕(Cisbio international610STLB)。使用Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3离心机将所得的混合物以600rpm离心3分钟,并且然后在读取HTRF信号之前在室温在黑暗中孵育过夜。

[0055] 基于SPA的测定根据与在以下参考文献中描述的方案和程序类似的方案和程序进行,其中对试剂和配体进行适当调整,这是本领域技术人员容易理解的:Pachter JA,Zhang R,Mayer-Ezell R.,“Scintillation proximity assay to measure binding of soluble fibronectin to antibody-captured  $\alpha$ V $\beta$ 1 integrin”Anal Biochem.1995年9月1日;230(1):101-7。

[0056] 表1.

[0057]

实施例编号	人 $\alpha V\beta 6$ (IC <sub>50</sub> nM)
1	3.2
2	0.51
3	2.4
4	80
5	0.59
6	0.98
7	69
8	25
9	0.60
10	1.3
11	2.3
12	3.2
13	7.2
14	22
15	23
16	1.8

[0058]

实施例编号	人 $\alpha_V\beta_6$ (IC <sub>50</sub> nM)
17	2.6
18	140
19	6.5
20	3.4
21	5.6
22	1.6
23	1.6
24	1.6
25	4.6
26	53
27	4.8
28	340
29	0.73
30	1.1
31	12
32	410

[0059] 药物组合物和治疗用途

[0060] 本发明的另一方面提供用于治疗需要这种治疗的患者的与 $\alpha_V$ 整合素的调节异常相关的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向所述患者给予治疗有效量的本发明的化合物,或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0061] 本发明的另一方面提供用于治疗疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者给予治疗有效量的至少一种本发明的化合物(单独地或任选地与另一种本发明的化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合)。

[0062] 本发明的另一方面提供用于在患者中诱发整合素受体拮抗作用的方法,所述方法包括向患者给予治疗有效量的本发明的化合物,或其立体异构体、互变异构体、或药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,整合素受体拮抗效应是针对以下的拮抗效应: $\alpha_V\beta_6$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 和 $\alpha_V\beta_8$ 中的任一者;或 $\alpha_V\beta_6$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 和 $\alpha_V\beta_8$ 中的一者或多者的组合。举例而言,整合素受体拮抗效应可为 $\alpha_V\beta_6$ 、 $\alpha_V\beta_1$ 、 $\alpha_V\beta_3$ 、 $\alpha_V\beta_5$ 和 $\alpha_V\beta_8$ 拮抗效应。

[0063] 本发明的另一方面是,该疾病、病症或病状与纤维化(包含肺、肝、肾、心脏、真皮、眼睛和胰脏的纤维化)有关。

[0064] 本发明的另一方面是,所述疾病、病症或病状与细胞增殖性病症(例如癌症)有关。

在一些实施方案中,癌症包括实体肿瘤生长或瘤形成。在其他实施方案中,癌症包括肿瘤转移。在一些实施方案中,癌症为膀胱、血液、骨、脑、乳房、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食道、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾、喉、肝、肺、肌肉组织、颈、口腔粘膜或鼻粘膜、卵巢、胰脏、前列腺、皮肤、脾、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。在其他实施方案中,癌症为癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤或精原细胞瘤。可根据本发明预防、调节或治疗的与 $\alpha_v$ 整合素活性有关的疾病、病症或病状的实例包括(但不限于)移植注射、纤维化病症(例如特发性肺纤维化(IPF)、间质性肺疾病、肝纤维化、肾纤维化、皮肤纤维化、系统性硬化症)、炎性病症(例如急性肝炎、慢性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、牛皮癣、肠易激综合征(IRS)、炎性肠病(IRD))、骨质疏松症以及细胞增殖性病症(例如癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝癌、白血病、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、实体肿瘤)。

[0065] 适于由本发明化合物预防或治疗的纤维化病症、炎性病症以及细胞增殖性病症包括(但不限于)特发性肺纤维化(IPF)、间质性肺病、非特异性间质性肺炎(NSIP)、寻常性间质性肺炎(UIP)、辐射诱导的纤维化、家族性肺纤维化、气道纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、糖尿病性肾病变、局灶节段性肾小球硬化、IgA肾病变、由药物或移植诱导的肾病变、自身免疫肾病变、狼疮性肾炎、肝纤维化、肾纤维化、慢性肾病(CKD)、糖尿病性肾病(DKD)、皮肤纤维化、瘢痕瘤、系统性硬化症、硬皮症、病毒诱导的纤维化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原发性硬化性胆管炎、药物诱导的肝炎、胆管肝硬化、门静脉高血压、再生衰竭、肝机能减退、肝血流病症、肾病变、肺炎、牛皮癣、肠易激综合征(IRS)、炎性肠病(IRD)、胰脏分泌异常、良性前列腺增生、神经病变性膀胱病、骨髓肿瘤、椎间盘突出症、脊椎管狭窄症、心脏衰竭、心脏纤维化、血管纤维化、血管周纤维化、口蹄疫疾病、癌症、骨髓瘤、纤维瘤、肝癌、白血病、慢性淋巴球性白血病、卡波西氏肉瘤、实体肿瘤、脑梗塞、脑出血、神经病变性疼痛、周边神经病变、年龄相关性黄斑变性(AMD)、青光眼、眼部纤维化、角膜瘢痕形成、糖尿病性视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、瘢痕性类天疱疮、青光眼过滤性手术瘢痕形成、克罗恩氏病(Crohn's disease)或系统性红斑狼疮;源自异常伤口愈合的瘢痕瘤形成;在器官移植之后发生的纤维化;骨髓纤维化和纤维瘤。在一个实施方案中,本发明提供治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增殖性病症的方法,其包括向需要该治疗的患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物(单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其他类型治疗剂组合)。

[0066] 本发明的另一方面提供用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增殖性病症的疗法中的本发明化合物。

[0067] 本发明的另一方面提供本发明化合物在制备用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增殖性病症的药物中的用途。

[0068] 本发明的另一方面提供治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增殖性病症的方法,其包括向有需要的患者给予治疗有效量的第一和第二治疗剂,其中第一治疗剂为本发明化合物。

[0069] 本发明的另一方面提供同时、分开或依序用于疗法中的本发明化合物以及一种或多种另外的治疗剂的组合制剂。

[0070] 本发明的另一方面提供同时、分开或依序用于治疗纤维化病症、炎性病症或细胞增殖性病症的本发明化合物以及一种或多种另外的治疗剂的组合制剂。



[0071] 本发明化合物可与一种或多种另外的治疗剂(例如一种或多种抗纤维化和/或抗炎性治疗剂)组合使用。

[0072] 本发明的另一方面涉及用于组合药物组合物或组合方法或组合用途中的一种或多种另外的治疗剂,其选自下列治疗剂中的一者或多者、优选一者至三者:TGF $\beta$ 合成抑制剂(例如吡非尼酮)、血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂、血小板源生长因子(PDGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)受体激酶(例如尼达尼布)、人源化抗 $\alpha_v\beta_6$ 单克隆抗体(例如3G9)、人类重组正五聚蛋白(pentraxin)-2、重组人类血清类淀粉P、抵抗TGF $\beta$ -1、-2和-3的重组人类抗体、内皮素受体拮抗剂(例如马西替坦(macitentan))、干扰素 $\gamma$ 、c-Jun氨基末端激酶(JNK)抑制剂(例如4-[[9-[(3S)-四氢-3-呋喃基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-2-基]氨基]-反式-环己醇、3-戊基苯乙酸(PBI-4050)、含锰(III)的四取代卟啉衍生物、靶向嗜酸性粒细胞趋化因子-2的单克隆抗体、白介素-13(IL-13)抗体(例如莱布基珠单抗(lebrikizumab)、塔罗基奴单抗(tralokinumab))、靶向白介素4(IL-4)和白介素13(IL-13)的双特异性抗体、NK1速激肽受体激动剂(例如Sar<sup>9</sup>、Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>-物质P)、贝辛白介素(Cintredekin Besudotox)、结缔生长因子的人类重组DNA源IgG1 $\kappa$ 单克隆抗体和CC-趋化因子配体2的选择性全人类IgG1 $\kappa$ 抗体(例如卡鲁单抗(carlumab)、CCX140)、抗氧化剂(例如N-乙酰基半胱氨酸)、磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂(例如西地那非(sildenafil))、用于治疗阻塞性气道病的药物(诸如毒蕈碱拮抗剂(例如噻托溴铵(tiotropium)、异丙托溴铵(ipatropium bromide)))、肾上腺素能 $\beta_2$ 激动剂(例如沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特罗(salmeterol))、皮质类固醇(例如曲安奈德(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone))、免疫抑制剂(例如他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、吡美莫司(pimecrolimus))和可用于治疗NALFD、NASH或系统性硬化症的治疗剂,例如,FXR激动剂(例如OCA、GS-9674和LJN452)、LOXL2抑制剂(例如司妥佐单抗(simtuzumab))、LPA1拮抗剂(例如SAR 100842)、PPAR调节剂(例如艾拉力诺(elafibrinor)、吡格列酮(pioglitazone)和萨格列扎(saroglitazar)、IVA337)、SSA0/VAP-1抑制剂(例如PXS-4728A和SZE5302)、ASK-1抑制剂(例如GS-4997)、ACC抑制剂(例如CP-640186和NDI-010976)、FGF21激动剂(例如LY2405319)、半胱天冬酶(caspase)抑制剂(例如恩利卡生(emricasan))、NOX4抑制剂(例如GKT137831)、MGAT2抑制剂和胆汁酸/脂肪酸缀合物(例如阿拉克尔(aramchol)。本发明的各个实施方案的 $\alpha_v$ 抑制剂还可与一或多种诸如以下的治疗剂组合使用:CCR2/5抑制剂(例如西克维罗(cenicriviroc))、半乳糖凝集素-3抑制剂(例如TD-139、GR-MD-02)、白三烯受体拮抗剂(例如替布卡特(tipelukast)、孟鲁司特(montelukast))、SGLT2抑制剂(例如达帕格糖(dapagliflozin)、瑞格列净(remogliflozin))、GLP-1激动剂(例如利拉鲁肽(liraglutide)和索马鲁肽(semaglutide))、FAK抑制剂(例如GSK-2256098)、CB1反激动剂(例如JD-5037)、CB2激动剂(例如APD-371和JBT-101)、自分泌运动因子抑制剂(例如GLPG1690)、脯氨酰基t-RNA合成酶抑制剂(例如氯嗪苯乙酮(halofuginone))、FPR2激动剂(例如ZK-994)和THR激动剂(例如MGL:3196)。

[0073] 可通过任一适宜方式给予化合物以用于本文所述的任一用途,例如经口,诸如片剂、胶囊(各包含持续释放或定时释放的制剂)、丸剂、粉剂、粒剂、酏剂、酹剂、悬浮液、糖浆和乳液;经舌下;经颊;肠胃外,诸如通过皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注技术(例如

以无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液形式);经鼻,包含给药于鼻膜,诸如通过吸入喷雾;经局部,诸如以乳霜或软膏形式;或经直肠,诸如以栓剂形式。可以单独给予它们,但通常与基于所选给予途径和标准药学实践所选择的药物载体一起给予。

[0074] “药物组合物”意指包含本发明化合物与至少一种其他药学上可接受的载体的组合的组合物。

[0075] “药学上可接受的载体”是指本领域公认用于将生物活性剂递送至动物(特定而言哺乳动物)的介质,包括(即)佐剂、赋形剂或媒介物,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调控剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,其取决于给予方式和剂型性质。药学上可接受的载体根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些因素包括但不限于:正在配制的活性剂的类型和性质;含有药剂的组合物待给予的受试者;组合物给予的预期途径;和正在靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性两种液体介质、以及各种固体和半固体剂型。此类载体可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘合剂等)的稳定化)被包含在配制品中。合适的药学上可接受的载体的描述及其选择涉及的因素可在各种容易获得的来源中找到,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)。

[0076] “治疗”(treating或treatment)是指用于通过使用化合物或组合物获得有益或希望的结果(包括临床结果)的方法并且包括如下:降低由疾病、病症或病状引起的一种或多种症状的严重性和/或频率;减少疾病、病症或病状的程度或导致其消退;稳定疾病、病症或病状(例如,预防或延迟疾病、病症或病状的恶化);延迟或减缓疾病、病症或病状的进展;改善疾病、病症或病状状态;减少治疗疾病、病症或病状所需的一种或多种其他药物的剂量;和/或提高生活质量。

[0077] 当然,给药方案将根据已知因素(如特定药剂的药效学特征及其给予方式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况和体重;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给予途径、患者的肾和肝功能和所希望的效果)而变化。

[0078] 作为一般指导,当用于所指示的效果时,每种活性成分的每日口服剂量的范围将在约0.01至约5000mg/天之间、优选地在约0.1至约1000mg/天之间、最优选地在约0.1至约250mg/天之间。。静脉内地,在恒定速率输注期间,最优选的剂量的范围将为从约0.01至约10mg/kg/分钟。可以将本发明的化合物以单一日剂量给予,或者可以将每日总剂量以每日两次、三次或四次的分开剂量给予。

[0079] 所述化合物典型地与合适的药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)混合给予,所述药物稀释剂、赋形剂或载体关于给予的预期形式(例如,口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂)适当选择,并且与传统的制药实践一致。

[0080] 适用于给予的剂型(药物组合物)的每剂量单位可以含有约1毫克至约2000毫克的活性成分。在这些药物组合物中,活性成分将通常以基于组合物的总重量按重量计约0.1%-95%的量存在。用于口服给予的典型胶囊含有至少一种本发明的化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使混合物通过60目筛并装入1号明胶胶囊中。通过将至少一种本发明的化合物(250mg)无菌放入小瓶中、无菌冷冻干燥和密封来产生典型的可注射制剂。使用时,将小瓶中的内容物与2mL生理盐水混合,以产生可注射制剂。

[0081] 化合物可以单独给予或与一种或多种另外的治疗剂组合给予。“以组合给予”或“组合疗法”意指化合物。当以组合给予时,每种组分可以在相同时间给予或在不同时间点以任何顺序依次给予。因此,每种组分可以分开给予,但在时间上足够接近以便提供所希望的治疗效果。

[0082] 化合物在涉及 $\alpha_v$ 整合素的测试或测定中也可用作标准或参比化合物,例如作为质量标准或对照。可以将此类化合物以商业试剂盒提供,例如用于在涉及 $\alpha_v$ 整合素活性的药物研究中使用。例如,在测定中作为参比,以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定,并提供比较基础,特别是如果测试化合物是参比化合物的衍生物。

## 实施例

[0083] 将如本文所用的缩写定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“°C”表示摄氏度,“eq”表示当量,“g”表示克,“mg”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示毫升,“ $\mu$ L”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔的,“nM”表示纳摩尔,“mol”表示摩尔,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“atm”表示大气压,“psi”表示磅/平方英寸,“conc.”表示浓缩物,“sat”或“sat’d”表示饱和的,“MW”表示分子量,“mp”表示熔点,“MS”或“Mass Spec”表示质谱,“ESI”表示电喷雾电离质谱,“HR”表示高分辨率,“HRMS”表示高分辨率质谱,“LCMS”表示液相色谱质谱,“HPLC”表示高压液相色谱,“RP HPLC”表示反相HPLC,“TLC”或“tlc”表示薄层色谱,“NMR”表示核磁共振波谱,“nOe”表示核欧沃豪斯效应谱,“ $^1\text{H}$ ”表示质子,“ $\delta$ ”表示德尔塔(delta),“s”表示单峰,“d”表示双重峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽峰,“Hz”表示赫兹,并且“ $\alpha$ ”、“ $\beta$ ”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0084] 本发明的化合物可以如在以下反应方案及其描述中所示的、以及本领域技术人员可以使用的相关出版文献程序来制备。用于这些反应的示例性试剂和程序出现在下文和工作实施例中。

[0085] 缩写

[0086] 在本文中使用以下缩写:

[0087] Bn=苄基

[0088] t-Bu=叔丁基

[0089] Boc=叔丁氧基羰基

[0090]  $\text{Boc}_2\text{O}$ =二碳酸二叔丁酯

[0091]  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ =碳酸铯

[0092] DBU=1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0093] DCM或 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ =二氯甲烷

[0094] DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯

[0095] 戴斯-马丁高碘烷或DMP=1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮

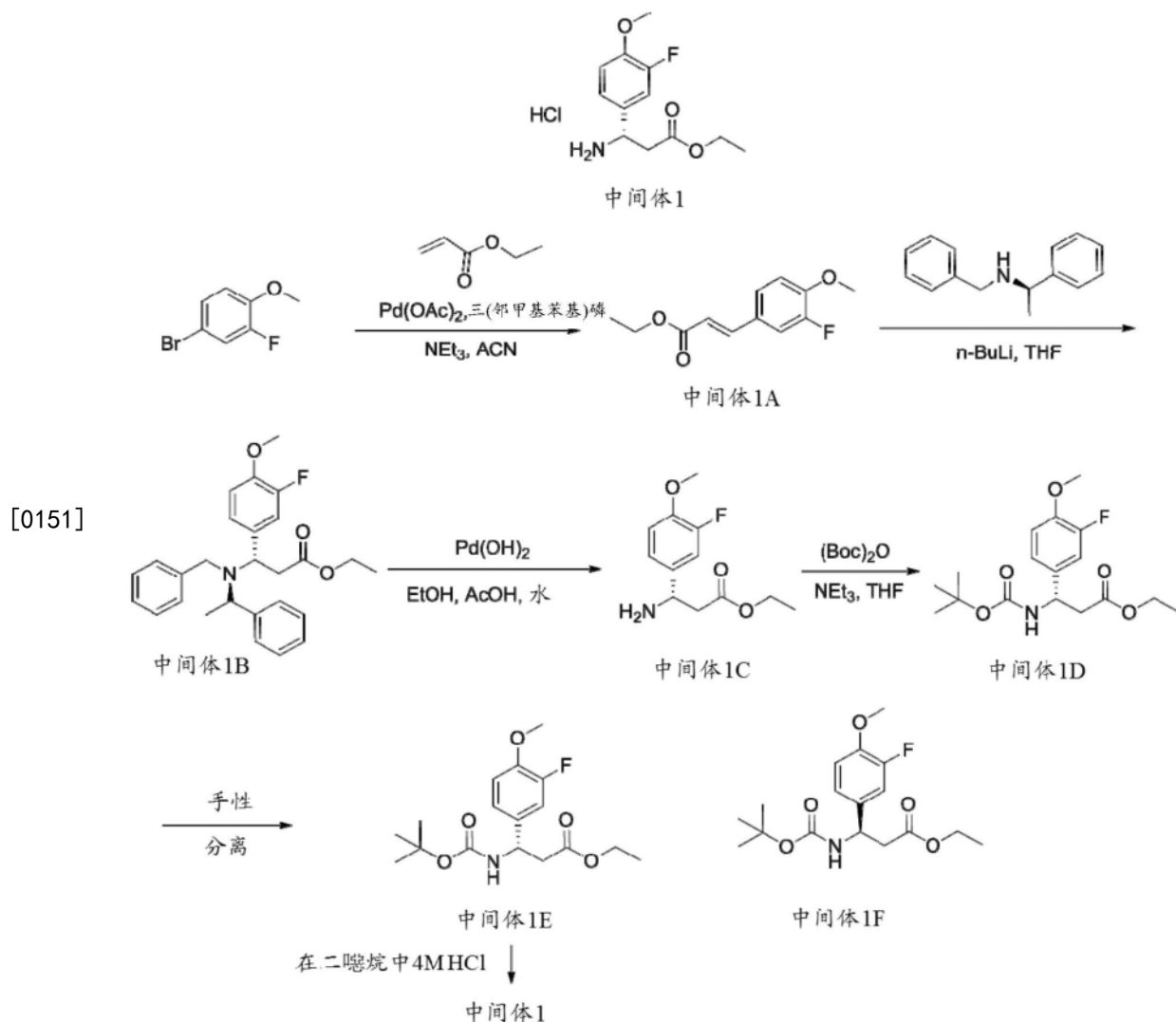
[0096] DIPEA或i- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ =二异丙基乙胺

[0097] DMAP=4-二甲基氨基吡啶

[0098] DMF=二甲基甲酰胺

- [0099] Et=乙基  
[0100] Et<sub>3</sub>N=三乙胺  
[0101] EtOH=乙醇  
[0102] Et<sub>2</sub>O=乙醚  
[0103] EtOAc=乙酸乙酯  
[0104] HOAc或AcOH=乙酸  
[0105] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸钾  
[0106] LiCl=氯化锂  
[0107] LiOAc=乙酸锂  
[0108] LiOH=氢氧化锂  
[0109] Me=甲基  
[0110] MeCN或ACN=乙腈  
[0111] MeOH=甲醇  
[0112] MgSO<sub>4</sub>=硫酸镁  
[0113] NaBH<sub>4</sub>=硼氢化钠  
[0114] NaOH=氢氧化钠  
[0115] NaHCO<sub>3</sub>=碳酸氢钠  
[0116] PBu<sub>3</sub>=三丁基膦  
[0117] Ph=苯基  
[0118] Pd/C=钯碳  
[0119] Pd(OAc)<sub>2</sub>=乙酸钯(II)  
[0120] Ph<sub>3</sub>P=三苯基膦  
[0121] PtO<sub>2</sub>=二氧化铂  
[0122] TBAF=四正丁基氟化铵  
[0123] TBDMS=叔丁基二甲基甲硅烷基  
[0124] TMS=三甲基甲硅烷基  
[0125] THF=四氢呋喃  
[0126] TFA=三氟乙酸  
[0127] min=分钟  
[0128] hr或hrs=小时  
[0129] L=升  
[0130] mL=毫升  
[0131] μL=微升  
[0132] g=克  
[0133] mg=毫克  
[0134] mol=摩尔  
[0135] mmol=毫摩尔  
[0136] meq=毫当量  
[0137] sat或sat'd=饱和的

- [0138] aq.=水性
- [0139] TLC=薄层色谱
- [0140] HPLC=高效液相色谱
- [0141] LC/MS=高效液相色谱/质谱
- [0142] MS或Mass Spec=质谱
- [0143] NMR=核磁共振
- [0144] mp=熔点
- [0145] 通常在Bruker或JEOL 400MHz和500MHz仪器上于指示溶剂中获得NMR(核磁共振)波谱。所有化学位移皆以相对于四甲基硅烷的ppm来报告且使用溶剂共振作为内部标准。<sup>1</sup>H NMR光谱数据通常报告如下:化学位移,多样性(s=单峰,br s=宽单峰,d=二重峰,dd=双二重峰,t=三重峰,q=四重峰,sep=七重峰,m=多重峰,app=表观),偶合常数(Hz),和积分。
- [0146] HPLC是指使用下列方法之一的Shimadzu高效液相色谱仪器:
- [0147] 分析型HPLC方法#1: **Phenomenex**<sup>®</sup> Luna 5 $\mu$  C18 4.6x 50mm,4min梯度,10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>至90% MeOH/10% H<sub>2</sub>O/0.1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>,保持1min;4mL/min,在220nm处进行UV检测。
- [0148] 分析型HPLC方法#2: YMC s5 Combiscreen ODS 6x 50mm,4min梯度,10% ACN/90% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA至90% ACN/10% H<sub>2</sub>O/0.1% TFA,保持1min;4mL/min,在220nm处进行UV检测。
- [0149] 中间体1
- [0150] (S)-3-氨基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯,HCl



[0152] 中间 体 1A、中间 体 1B 和中间 体 1C 根据 Hutchinson, J. H. 等人, J. Med. Chem. 2003, 46, 4790 中描述的程序进行制备。

[0153] 中间 体 1A. (E)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙烯酸乙酯:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.96 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (d,  $J=15.7\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES):  $m/z$  225.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0154] 中间 体 1B. (S)-3-(苄基((S)-1-苯基乙基)氨基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.96 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (d,  $J=15.7\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.93 (s, 3H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES):  $m/z$  436.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0155] 中间 体 1C. (S)-3-氨基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13 (dd,  $J=12.2, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dt,  $J=8.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 4.37 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.15 (qd,  $J=7.1, 1.0\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。LCMS (ES):  $m/z$  242.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0156] 中间 体 1D. (S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯: 向中间 体 1C (31.8g, 132mmol) 在 THF (189mL) 中的  $0^\circ\text{C}$  溶液添加三乙胺 (20.2mL, 145mmol) 和  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (30.6mL, 132mmol)。在室温搅拌 18.5h 后, 将反应物用 EtOAc 稀释, 用水、10% 柠檬酸

和盐水洗涤。将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在真空中浓缩,得到中间体1D。

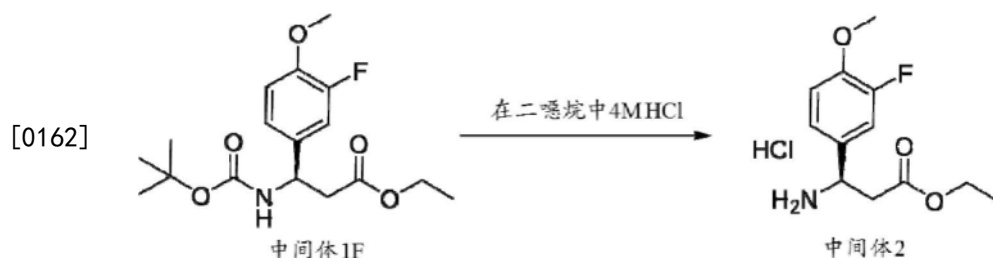
[0157] 中间体1E. (S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯:将中间体1D通过制备型手性SFC(柱:Whelko-RR(5x 50cm,10uM,#4080),BPR压力:100巴,温度:35℃,流速:300mL/min,流动相: $\text{CO}_2/\text{MeOH}$ (70/30),检测器波长:220nm;分离程序:堆叠注入(stack injection);注射:4mL,循环时间:2min;样品制备:44.4g/310mL  $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (9:1),143.2mg/mL;通量:16.3g/hr)纯化,得到呈白色固体的中间体1E(41.1g,91%): $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.09-6.97(m,2H),6.94-6.87(m,1H),5.47(br.s.,1H),5.03(br.s.,1H),4.09(q,J=7.2Hz,2H),3.88(s,3H),2.92-2.70(m,2H),1.44(s,9H),1.20(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ES):m/z 364.1[M+Na] $^+$ 。>99%ee。 $[\alpha]_D^{20}$ -27.36°(c 1.54, $\text{CHCl}_3$ )。

[0158] 中间体1F. (R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯:以上制备型手性SFC分离产生呈白色固体的(R)-对映异构体(中间体1F,1.5g,3%): $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.10-6.97(m,2H),6.95-6.86(m,1H),5.47(br.s.,1H),5.02(d,J=8.0Hz,1H),4.09(q,J=7.0Hz,2H),3.88(s,3H),2.91-2.69(m,2H),1.47-1.37(m,9H),1.20(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ES):m/z 364.1[M+Na] $^+$ 。96.4%ee。 $[\alpha]_D^{20}$ +20.76°(c 1.54, $\text{CHCl}_3$ )。

[0159] 中间体1:将中间体1E(1.0g,2.93mmol)在二噁烷中的4M HCl(48mL)中的溶液在室温搅拌1h。将溶剂在真空中除去并将残余物真空干燥。将残余物溶解于EtOH(10mL)中,在真空中浓缩并且真空干燥,得到呈白色固体的中间体1(0.801g,98%)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.80(br.s.,3H),7.37-7.28(m,2H),6.95(t,J=8.5Hz,1H),4.68(t,J=6.9Hz,1H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.88(s,3H),3.22(dd,J=16.6,6.2Hz,1H),3.00(dd,J=16.5,7.7Hz,1H),1.18(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS(ES):m/z 242.1[M+H] $^+$ 。>99%ee。 $[\alpha]_D^{20}$ +11.82°(c 1.54, $\text{CHCl}_3$ )。

[0160] 中间体2

[0161] (R)-3-氨基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯,HCl

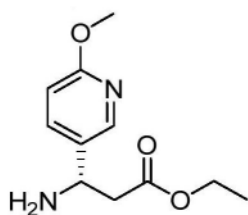


[0163] 中间体2:使用针对合成中间体1所描述的程序,(R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯(中间体1F,1.5g,4.39mmol)和在二噁烷中的4M HCl(48mL)产生呈白色固体的中间体2(1.16g,95%): $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.81(br.s.,3H),7.37-7.27(m,2H),7.01-6.88(m,1H),4.68(br.s.,1H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.88(s,3H),3.23(dd,J=16.6,6.2Hz,1H),3.01(dd,J=16.6,7.6Hz,1H),1.18(t,J=7.0Hz,3H)。LCMS(ES):m/z 242.1[M+H] $^+$ 。96.4%ee。 $[\alpha]_D^{20}$ -11.26°(c 1.54, $\text{CHCl}_3$ )。

[0164] 中间体3

[0165] (S)-3-氨基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯

[0166]



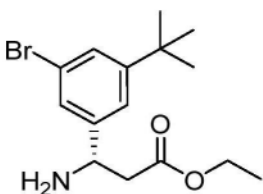
中间体 3

[0167] 使用对于中间体1所述的程序制备中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.46 (dd, J=8.8, 5.0Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.82 (dd, J=16.2, 8.8Hz, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 1.132min.; LCMS (ES): m/z 225.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0168] 中间体4

[0169] (R)-3-氨基-3-(3-溴-5-(叔丁基)苯基)丙酸乙酯

[0170]



中间体 4

[0171] 中间体4根据Henderson, N.C.等人, Nature Medicine 2013 19, 1617中描述的程序进行制备。

[0172] 中间体5

[0173] (±)-3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸甲酯

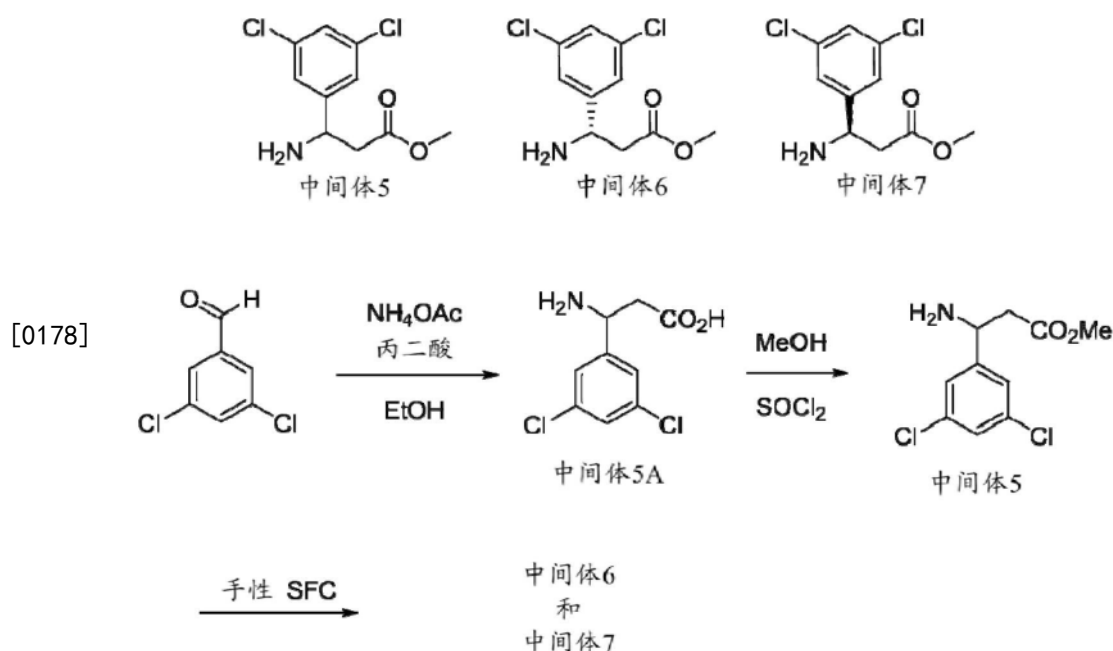
[0174] 中间体6

[0175] (S)-3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸甲酯

[0176] 中间体7

[0177] (R)-3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸甲酯





[0179] 中间体5A:3-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙酸:将乙酸铵(14.1g,183mmol)、3,5-二氯苯甲醛(8.0g,45.7mmol)和丙二酸(5.23g,50.3mmol)在EtOH(90mL)中的混合物在回流下加热16h。在冷却至室温后,将固体通过过滤收集,用EtOH(15mL)洗涤,并真空干燥,得到呈白色固体的粗制中间体5A(7.0g,66%)。LCMS(ES): $m/z$  234.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0180] 中间体5:向中间体5A(7.0g,29.9mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中添加SOCl<sub>2</sub>(5.02mL,68.8mmol)。在室温搅拌6h后,通过过滤除去固体。将滤液在真空中浓缩,得到粗产物,将其溶解于EtOAc(150mL)中。将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩,得到粗产物,将其通过快速色谱(硅胶,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH,100:0至95:5)纯化,得到呈黄色油状物的中间体5(3.3g,46%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.31(d,J=1.9Hz,2H),7.28(t,J=1.9Hz,1H),4.44(t,J=6.7Hz,1H),3.69(s,3H),2.81-2.63(m,2H)。LCMS(ES): $m/z$  248.3[M+H]<sup>+</sup>。

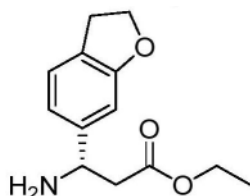
[0181] 中间体6:将中间体5(3.3g)通过制备型手性SFC(柱:Chiralpak AD,30x 250mm,5微米,BPR压力:150巴,温度:40℃,流速:80mL/min,流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH(95/5)+0.1%DEA,检测器波长:220nm)纯化,得到呈黄色油状物的中间体6(2.3g)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.28(d,J=1.9Hz,1H),7.26(t,J=1.9Hz,1H),4.43-4.34(m,1H),3.70(s,3H),2.76-2.56(m,2H)。

[0182] 中间体7:将中间体5(3.3g)通过制备型手性SFC(柱:Chiralpak AD,30x 250mm,5微米,BPR压力:150巴,温度:40℃,流速:80mL/min,流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH(95/5)+0.1%DEA,检测器波长:220nm)纯化,得到呈黄色油状物的中间体7(1.31g)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.27(d,J=1.9Hz,1H),7.26(t,J=1.9Hz,1H),4.38(dd,J=8.7,4.8Hz,1H),3.70(s,3H),2.65(dd,J=16.0,4.8Hz,1H),2.60(dd,J=16.0,8.7Hz,1H)。

[0183] 中间体8

[0184] (S)-3-氨基-3-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)丙酸乙酯

[0185]

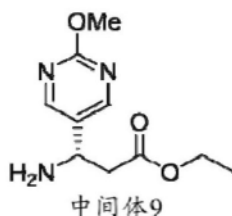


中间体 8

[0186] 根据针对中间体1所述的程序制备中间体8。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17-7.10 (m, 1H), 6.86-6.74 (m, 2H), 4.49 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.19 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.12 (t, J=8.8Hz, 2H), 2.70-2.54 (m, 3H), 1.21-1.05 (m, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.13, 159.75, 146.24, 125.43, 124.37, 118.21, 106.80, 70.80, 59.62, 52.61, 44.12, 28.79, 14.02。LCMS (ES): m/z 236.0 [M+H]<sup>+</sup>。[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 6.0° (c 0.10于CHCl<sub>3</sub>中)。

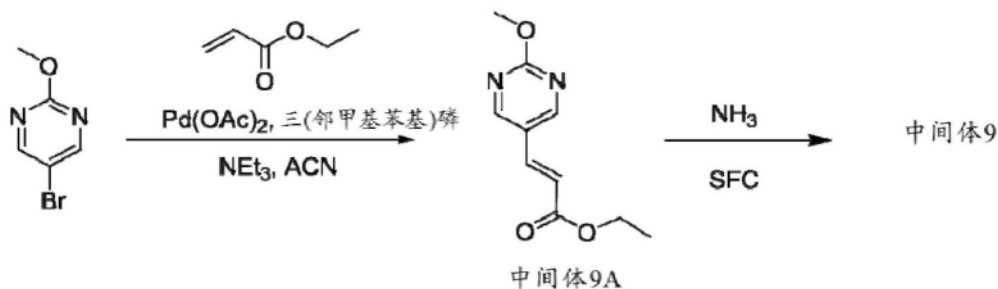
[0187] 中间体9

[0188] (S)-3-氨基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)丙酸乙酯



中间体9

[0189]



中间体9A

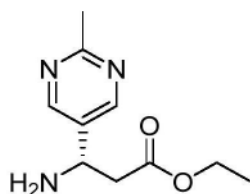
[0190] 根据中间体1A中所述的程序制备中间体9A。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (s, 2H), 7.58 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS (ES): m/z 209.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0191] 中间体9: 将叔丁醇(300mL)用氨气吹扫, 保持温度在0-20℃之间持续1h。将氨吹扫过的叔丁醇和中间体9A(20g, 96mmol)添加到1L高压釜中。将反应在80℃加热30h。将反应冷却至室温。将反应混合物从高压釜中移出并浓缩。将粗制固体用乙醚研磨并过滤。将滤液浓缩并通过ISC0(5%甲醇于氯仿中)纯化, 产生外消旋化合物(5.9g)。将外消旋物进一步通过SFC(Chiralpak IA(250x 4.6)mm, 5μ; %CO<sub>2</sub>: 80%; %共溶剂: 20% (在甲醇中0.2%DEA); 总流速: 120.0g/min; 背压: 100巴; 温度: 30℃; 检测: UV, 220nm)纯化, 以产生作为第一洗脱异构体的中间体9(2.3g, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.58 (s, 2H), 4.20 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (dd, J=7.2, 4.9Hz, 2H), 2.09 (br s, 2H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (ES): m/z 226.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0192] 中间体10

[0193] (S)-3-氨基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸乙酯

[0194]



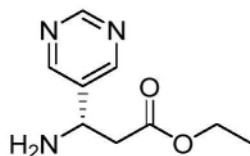
中间体 10

[0195] 根据针对中间体9所述的程序制备中间体10。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.66 (s, 2H), 4.20 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 2.68 (dd, J=7.0, 5.0Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (br s, 2H), 1.15-1.09 (m, 3H)。LCMS (ES): m/z 210.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0196] 中间体11

[0197] (S)-3-氨基-3-(嘧啶-5-基)丙酸乙酯

[0198]

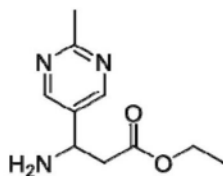


中间体 11

[0199] 根据针对中间体9所述的程序制备中间体11。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 4.24 (t, J=7.20Hz, 1H), 4.01 (q, J=6.90Hz, 2H), 2.74 (q, J=3.90Hz, 2H), 1.11 (t, J=6.90Hz, 3H)。LCMS (ES): m/z 196.2 [M+H]<sup>+</sup>。

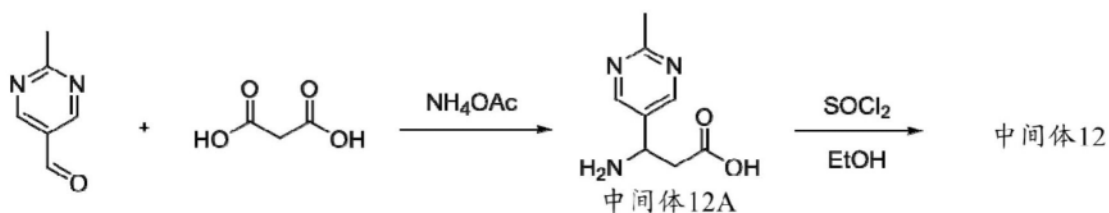
[0200] 中间体12

[0201] (±)-3-氨基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸乙酯



中间体12

[0202]



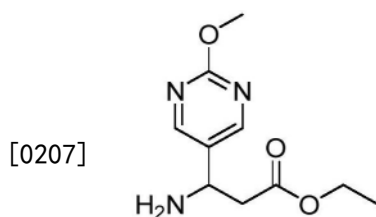
[0203] 中间体12A. 3-氨基-3-(2-甲基嘧啶-5-基)丙酸: 将可商购获得的2-甲基嘧啶-5-甲醛 (1.00g, 8.19mmol)、丙二酸 (1.28g, 12.3mmol) 和NH<sub>4</sub>OAc (1.58g, 20.5mmol) 在EtOH (6.55mL) 中的混合物加热至80℃持续4h。在冷却至室温后, 将沉淀物通过过滤收集, 用冷的EtOH洗涤并真空干燥, 产生呈灰白色固体的中间体12A (1.08g, 73%), 其无需进一步纯化而用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) δ8.79 (s, 2H), 4.75-4.73 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.70 (s, 3H)。HPLC保留时间 (方法#2): 0.168min.; LCMS (ES): m/z 182.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0204] 中间体12: 将SOCl<sub>2</sub> (0.185mL, 2.54mmol) 逐滴添加到中间体12A (0.200g,

1.10mmol) 在EtOH (2.90mL) 中的室温溶液中。在室温搅拌过夜后,将溶剂在真空中除去,并将残余物溶解于DCM中,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱(硅胶,DCM:MeOH,100:0至90:10)纯化,得到呈浅黄色油状物的中间体12 (0.115g,50%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.68 (s,2H),4.47 (dd,J=8.0,5.5Hz,1H),4.16 (q,J=7.2Hz,2H),2.79-2.58 (m,5H),1.25 (t,J=7.2Hz,3H)。HPLC保留时间(方法#2):0.317min.;LCMS (ES):m/z 210.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0205] 中间体13

[0206] (±)-3-氨基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)丙酸乙酯

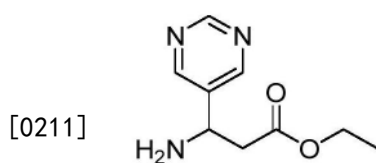


中间体 13

[0208] 使用对于中间体12所述的程序制备中间体13。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.54 (s,2H),4.46-4.39 (m,1H),4.16 (q,J=7.2Hz,2H),4.01 (d,J=0.6Hz,3H),2.75-2.60 (m,2H),1.25 (t,J=7.2Hz,3H)。HPLC保留时间(方法#2):0.490min.;LCMS (ES):m/z 226.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0209] 中间体14

[0210] (±)-3-氨基-3-(嘧啶-5-基)丙酸乙酯

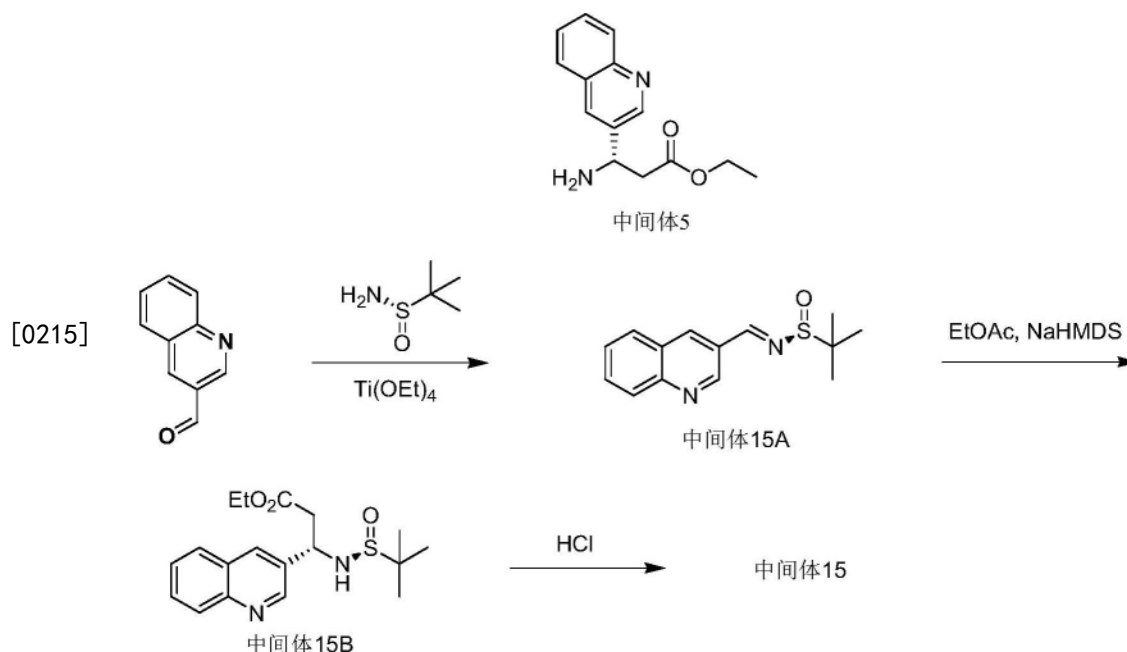


中间体 14

[0212] 使用对于中间体12所述的程序制备中间体14。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.15 (s,1H),8.79 (s,2H),4.50 (dd,J=7.8,5.6Hz,1H),4.16 (q,J=7.2Hz,2H),2.77-2.64 (m,2H),1.25 (t,J=7.2Hz,3H)。HPLC保留时间(方法#2):0.318min.;LCMS (ES):m/z 196.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0213] 中间体15

[0214] (S)-3-氨基-3-(喹啉-3-基)丙酸乙酯



[0216] 中间体15A. (S,E)-2-甲基-N-(喹啉-3-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺:向喹啉-3-甲醛(25.0g,159mmol)在DCM(700mL)中的溶液中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(19.3g,159mmol),随后添加 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (167mL,795mmol)。将反应加热至40℃过夜。将反应冷却至室温并用水淬灭。将固体通过**CELITE®**垫过滤并用DCM洗涤。将有机层用水、盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并在真空中浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,得到呈黄色固体的中间体15A(40g,97%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 9.45(d, $J=2.0\text{Hz}$ ,1H),8.83(s,1H),8.54(d, $J=1.8\text{Hz}$ ,1H),8.19(d, $J=8.5\text{Hz}$ ,1H),7.96(d, $J=8.3\text{Hz}$ ,1H),7.83-7.86(m,1H),7.63-7.67(m,1H),1.34(s,9H)。

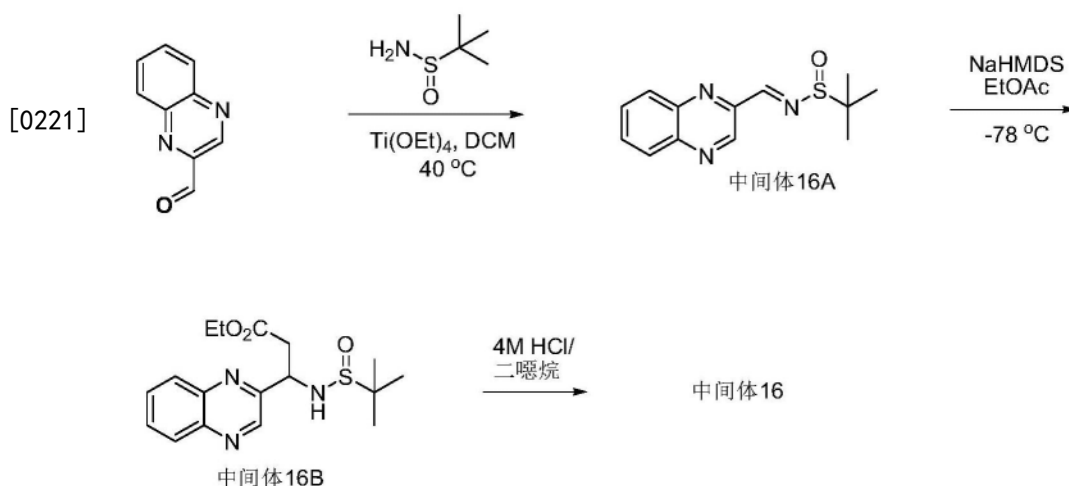
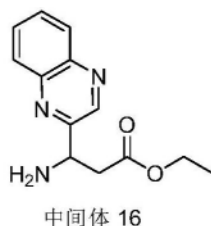
[0217] 中间体15B. (S)-3-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-(喹啉-3-基)丙酸乙酯:在-78℃向1N NaHMDS在THF(230mL,230mmol)在THF(750mL)中的溶液逐滴添加乙酸乙酯(22.56mL,230mmol)。将反应搅拌0.5h,并逐滴添加在THF(500mL)中的中间体15A(40g,154mmol)。将反应在-78℃搅拌1h,并用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过快速色谱(2-3%甲醇于DCM中)纯化,得到呈浅黄色液体的中间体15B(50g,93%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.91-9.02(m,1H),8.38-8.25(m,1H),7.93-8.03(m,2H),7.74-7.77(m,1H),7.58-7.63(m,1H),4.92-4.80(m,1H),4.10-3.92(m,2H),3.06-2.89(m,2H),1.18-1.01(m,12H)。LCMS(ES): $m/z$  349.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0218] 中间体15:向中间体15B(50g,143mmol)在乙醇(500mL)中的溶液中添加在1,4-二噁烷(200mL)中的4M HCl。将反应在室温搅拌2h。在减压下除去溶剂。将残余物溶解于水(150mL)中,并用MTBE(3x 75mL)洗涤。将水层用10% $\text{NaHCO}_3$ 溶液碱化,并用乙酸乙酯(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。将粗产物通过SFC(Whelk(RR)(250x 30)mm,5u;% $\text{CO}_2$ :70%;%共溶剂:30%(在甲醇中0.2%DEA);总流速:130.0g/min;背压:100巴;温度:30℃;检测:UV,226nm)纯化,以产生呈棕色液体的中间体15(15g,43%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.94(d, $J=2.6\text{Hz}$ ,1H),8.27(d, $J=2.0\text{Hz}$ ,1H),7.92-8.02(m,2H),7.74-7.69(m,1H),7.56-7.60(m,1H),4.44(t, $J=7.4\text{Hz}$ ,1H),4.05-3.97

(m, 2H), 2.76 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.17 (br. s., 2H), 1.09 (t, J=7.3Hz, 3H)。LCMS (ES): m/z 245.2 [M+H]<sup>+</sup>. 99.3% ee。

[0219] 中间体16

[0220] (±)-3-氨基-3-(喹啉-2-基)丙酸乙酯



[0222] 中间体16A. (E)-2-甲基-N-(喹啉-2-基亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺。向可商购获得的喹啉-2-甲醛(0.500g, 3.16mmol)在DCM(14.0mL)中的溶液中添加2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.383g, 3.16mmol)和Ti(OEt)<sub>4</sub>(3.31mL, 15.8mmol)。将反应混合物回流17h, 冷却至室温, 并用水淬灭。将固体通过 **CELITE®** 垫过滤并用DCM洗涤。将有机相分离并用水、盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱(硅胶, 己烷:EtOAc, 100:0至50:50)纯化, 得到呈棕褐色固体的中间体16A(0.690g, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29-8.17 (m, 2H), 8.06-7.92 (m, 2H), 1.27 (s, 9H)。HPLC保留时间(方法#2): 2.132min.; LCMS (ES): m/z 262.2 [M+H]<sup>+</sup>。

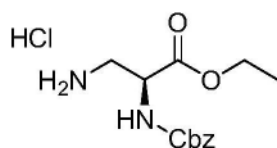
[0223] 中间体16B. 3-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-(喹啉-2-基)丙酸乙酯。使用对于中间体15B所述的程序制备中间体16B。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 8.07-8.14 (m, 1H), 7.99-8.07 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 6.17 (d, J=9.35Hz, 1H), 4.97-5.14 (m, 1H), 4.05 (quin, J=6.81Hz, 2H), 3.10-3.26 (m, 1H), 2.94 (dd, J=8.80, 15.68Hz, 1H), 1.10-1.19 (m, 12H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.935min.; LCMS (ES): m/z 350.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0224] 中间体16: 向中间体16B(0.111g, 0.318mmol)在EtOH(1.11mL)中的室温溶液中添加在二噁烷(0.443mL)中的4M HCl。在室温搅拌1.5h后, 将溶剂在真空中除去。将残余物溶解于水中, 并用乙醚洗涤(3x)。将水层用10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化, 然后用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩, 得到呈棕褐色油状物的中间体16(59.3mg, 76%), 其不进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.90-7.74 (m, 2H), 4.66 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.08 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14-3.03 (m,

1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 0.983min.; LCMS (ES): m/z 246.2 [M+H]<sup>+</sup>。

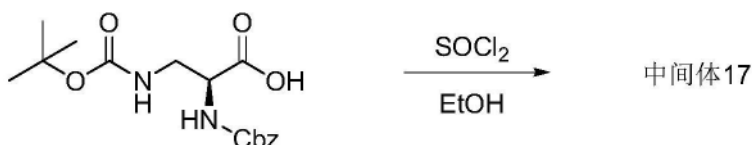
[0225] 中间体17

[0226] (S)-3-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酸乙酯, HCl



中间体17

[0227]

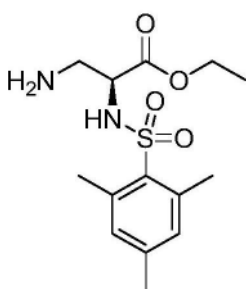


中间体17

[0228] 中间体17. 使用专利W0 2000021932中描述的程序制备中间体17。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (br. s., 3H), 7.88 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.38 (td, J=8.7, 4.7Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.22 (dd, J=12.9, 4.4Hz, 1H), 3.05 (dd, J=12.8, 9.5Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.078min.; LCMS (ES): m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>。

[0229] 中间体18

[0230] (S)-3-氨基-2-((2,4,6-三甲基苯基)磺酰胺基)丙酸乙酯



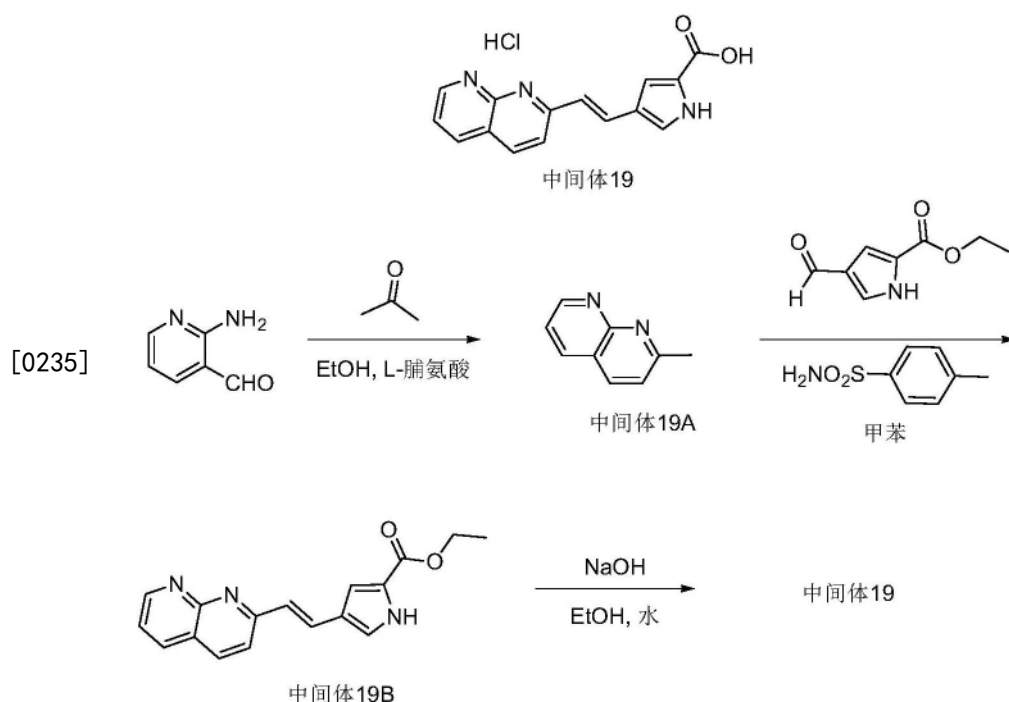
[0231]

中间体18

[0232] 使用Pitts, J.W.等人, J. Med. Chem. 2000 43, 27中描述的程序制备中间体18。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.95 (s, 2H), 5.63 (br. s., 1H), 5.31 (s, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.82 (t, J=4.68Hz, 1H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.15Hz, 3H)。LCMS (ES): m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>。

[0233] 中间体19

[0234] (E)-4-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙烯基)-1H-吡咯-2-甲酸, HCl



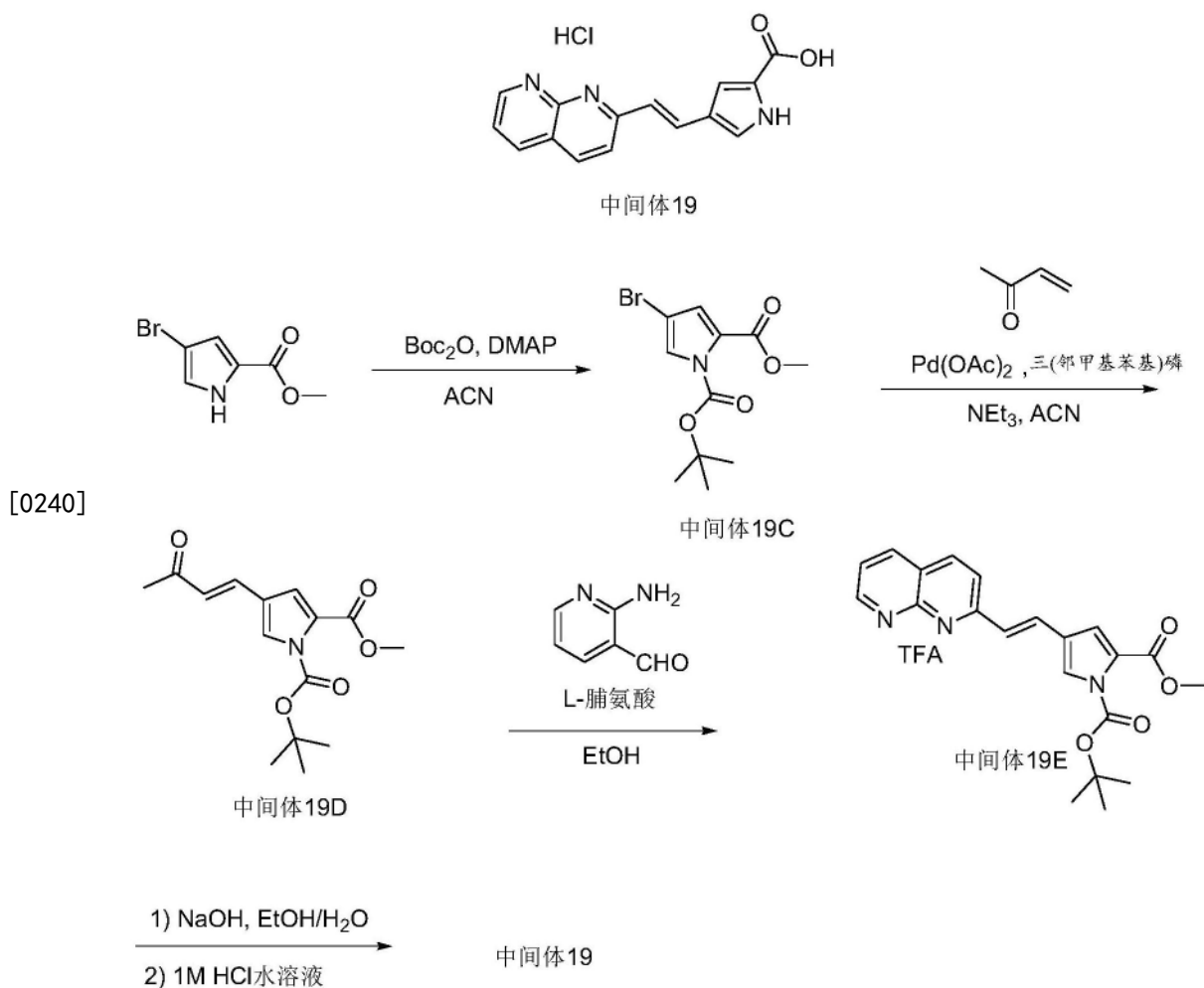
[0236] 中间休19A.使用专利W0 2011150156中描述的程序制备2-甲基-1,8-萘啶:中间休19A。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.02 (dd, *J*=4.3, 2.1Hz, 1H), 8.40 (dd, *J*=8.0, 1.9Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.1, 4.3Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 2.70 (s, 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 0.303min.; LCMS (ES): *m/z* 145.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0237] 中间休19B. (E)-4-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙烯基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯:将中间休19A (0.300g, 2.08mmol)、可商购获得的4-甲酰基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (0.348g, 2.08mmol) 和4-甲基苯磺酰胺 (0.356g, 2.08mmol) 在甲苯 (4.5mL) 中的溶液在回流下搅拌21h。在冷却至室温后,将沉淀物通过过滤收集,用DCM (2x) 研磨,并在真空下干燥,产生呈黄色固体的中间休19B (0.519g, 94%), 其无需进一步纯化而用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.14 (br. s., 1H), 9.01 (dd, *J*=4.3, 2.1Hz, 1H), 8.41-8.28 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=16.2Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.0, 4.1Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.27 (q, *J*=7.2Hz, 2H), 1.31 (t, *J*=7.0Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 1.973min.; LCMS (ES): *m/z* 294.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0238] 中间休19:将含有中间休19B (35.0g, 95.0mmol) 和NaOH (11.5g, 286mmol) 的95:5EtOH/H<sub>2</sub>O溶液 (421mL) 回流4h。在冷却至室温后,将EtOH在真空中除去,并将残余物用1M HCl水溶液酸化至pH~2。将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并在真空下干燥以产生呈粗制橙色固体的中间休19 (14.2g, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.31 (br. s., 1H), 9.16 (dd, *J*=4.8, 1.8Hz, 1H), 8.80 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.75 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.22-8.08 (m, 2H), 7.85 (dd, *J*=8.0, 4.7Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=2.6, 1.5Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=16.0Hz, 1H), 7.18 (s, 1H)。HPLC保留时间(方法#1): 1.402min.; LCMS (ES): *m/z* 266.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0239] 中间休19的替代制备





[0241] 中间体19C.使用Desplat,V.等人,Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 2010,25,204中所述的程序制备1-(叔丁基)-2-甲基-4-溴-1H-吡咯-1,2-二甲酸酯:中间体19C。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.31 (d,J=1.9Hz,1H),6.79 (d,J=1.9Hz,1H),3.85 (s,3H),1.58 (s,9H)。LCMS (ES):m/z249.9[M-tBu+H]<sup>+</sup>。

[0242] 中间体19D.使用对于中间体1A所述的程序制备1-(叔丁基)-2-甲基(E)-4-(3-氧代丁-1-烯-1-基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸酯:中间体19D。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.53 (d,J=1.9Hz,1H),7.36 (d,J=16.0Hz,1H),7.01 (d,J=1.9Hz,1H),6.48 (d,J=16.2Hz,1H),3.88 (s,3H),2.33 (s,3H),1.60 (s,9H)。HPLC保留时间(方法#1):3.193min.;LCMS (ES):m/z 294.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0243] 中间体19E.1-(叔丁基)-2-甲基(E)-4-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙烯基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸酯,TFA:将中间体19D(36mg,0.123mmol)、2-氨基烟碱醛(19.5mg,0.160mmol)和L-脯氨酸(4.58mg,0.115mmol)在EtOH(0.366mL)中的溶液在80℃搅拌19h。在冷却至室温后,将溶剂在真空中除去,并将残余物通过制备型HPLC(Phenomenex Luna AXIA5u C18 21.1x100mm,10min梯度,15min运行,10%至100%溶剂B=90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA,溶剂A=10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA)纯化,产生呈橙色油状物的中间体19E(11.3mg,19%)。LCMS (ES):m/z 280.0[M-Boc+H]<sup>+</sup>。

[0244] 中间体19.将中间体19E(11.3mg,0.023mmol)和NaOH(4.58mg,0.115mmol)在EtOH(0.177mL)和水(9.32L)中的溶液回流4h。在冷却至室温后,将EtOH在真空中除去,并将残余

物用1M HCl水溶液酸化至pH~2。将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并在真空下干燥以产生呈粗制橙色固体的中间体19(6.9mg,100%)。LCMS(ES):m/z 266.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0245] 中间体20

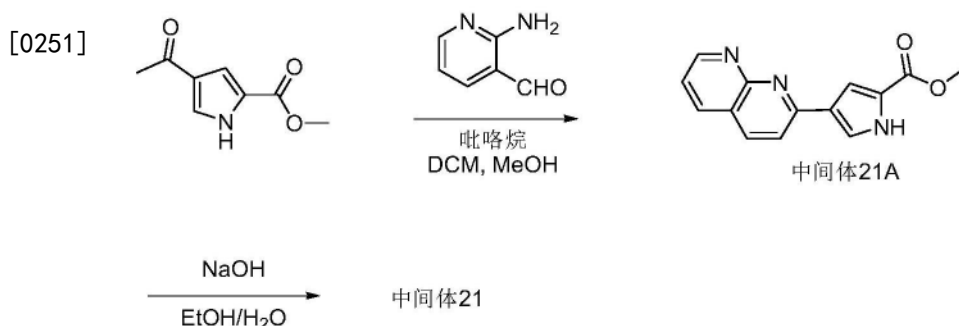
[0246] (E)-4-(2-(1,8-萘啉-2-基)乙烯基)-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸,HCl



[0248] 使用对于中间体19所述的程序,起始于根据专利:WO 2005026149所述的程序制备的4-甲酰基-5-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯来制备中间体20。LCMS(ES):m/z 280.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0249] 中间体21

[0250] 4-(1,8-萘啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸,HCl

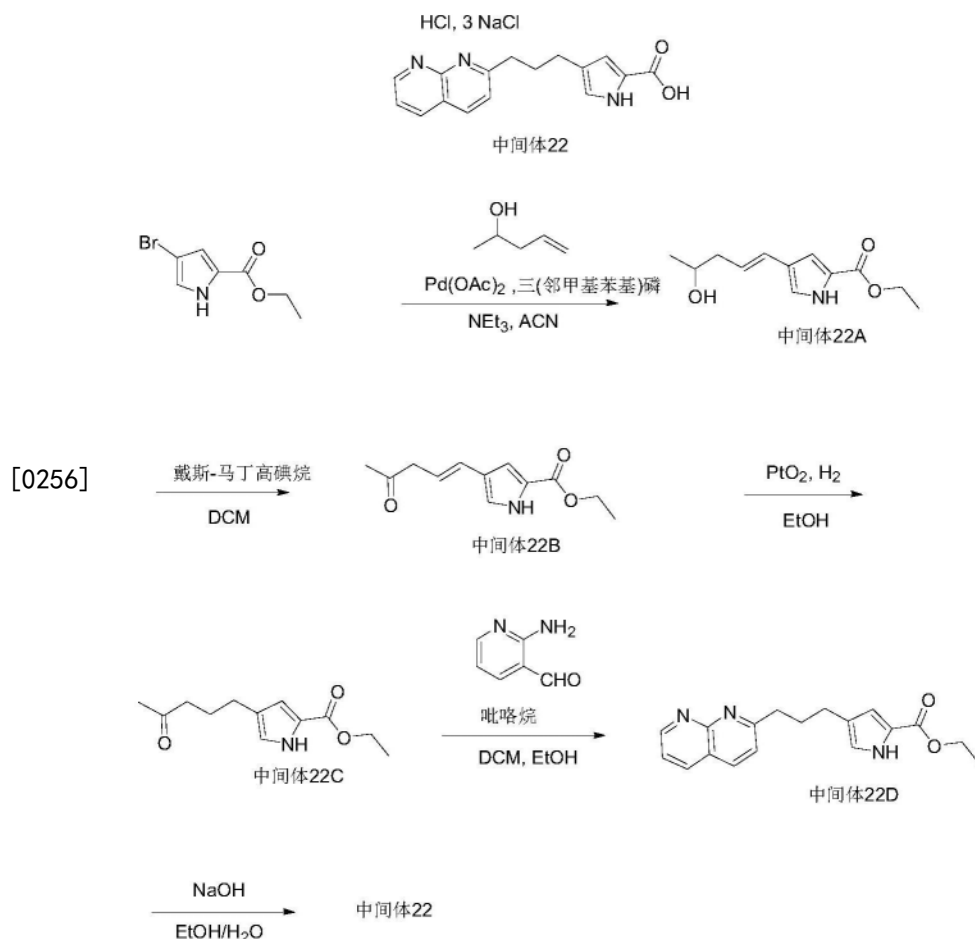


[0252] 中间体21A.4-(1,8-萘啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯:向4-乙酰基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.342g,2.05mmol)和吡咯烷(0.372mL,4.50mmol)在DCM(1.71mL)和MeOH(5.12mL)中的室温溶液中添加2-氨基烟碱醛(0.250g,2.05mmol)。在室温搅拌24h后,通过过滤收集沉淀物,用MeOH研磨并在真空下干燥以产生呈浅黄色固体的中间体21A(0.345g,67%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.37(br.s.,1H),9.00(dd,J=4.3,2.1Hz,1H),8.44-8.30(m,2H),8.05(d,J=8.5Hz,1H),7.93(d,J=1.7Hz,1H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.52(dd,J=8.0,4.1Hz,1H),3.83(s,3H)。HPLC保留时间(方法#1):1.515min.;LCMS(ES):m/z 254.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0253] 中间体21.使用对于中间体19所述的程序制备中间体21。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.62(br.s.,1H),9.17(dd,J=5.0,1.7Hz,1H),8.91-8.81(m,1H),8.72(d,J=8.8Hz,1H),8.37(d,J=8.5Hz,1H),8.23-8.13(m,1H),7.88(dd,J=8.1,5.1Hz,1H),7.66(t,J=1.9Hz,1H)。HPLC保留时间(方法#1):1.205min.;LCMS(ES):m/z 240.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0254] 中间体22

[0255] 4-(3-(1,8-萘啉-2-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸,HCl,3NaCl



[0257] 中间体22A. 使用对于中间体1A所述的程序制备(E)-4-(4-羟基戊-1-烯-1-基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯: 中间体22A. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.99 (br. s., 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.34 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.01-5.90 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 3.89 (dd, J=12.2, 6.2Hz, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.25 (d, J=6.3Hz, 3H). HPLC保留时间(方法#2): 1.568min.; LCMS (ES): m/z 224.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0258] 中间体22B. (E)-4-(4-氧代戊-1-烯-1-基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯: 将戴斯-马丁高碘烷(0.456g, 1.08mmol)添加到中间体22A(0.200g, 0.896mmol)在DCM(8.37mL)中的溶液中。在室温搅拌1h后, 将反应物用乙醚稀释并通过**CELITE®**垫过滤。将滤液在真空中浓缩, 将残余物通过快速色谱(硅胶, 己烷:EtOAc, 100:0至70:30)纯化, 得到呈黄色油状物的中间体22B(106mg, 53%)。 <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.93 (br. s., 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J=2.8, 1.7Hz, 1H), 6.23 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.92 (dt, J=15.7, 7.2Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.16 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H). HPLC保留时间(方法#2): 0.703min.; 1.733min LCMS (ES): m/z 222.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0259] 中间体22C. 4-(4-氧代戊基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯: 向中间体22B(95mg, 0.185mmol)在EtOH(6.33mL)中的溶液中添加PtO<sub>2</sub>(22mg, 0.095mmol)。将悬浮液在室温在H<sub>2</sub>气氛(1atm, 气球)下搅拌2h, 然后通过**CELITE®**垫过滤。将滤液在真空中浓缩, 产生呈黄色油状物的中间体22C(82mg, 77%), 其不经进一步纯化。 <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.91 (br. s., 1H), 6.79-6.68 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.47 (dt, J=17.5, 7.5Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (quin, J=7.4Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H). HPLC保留时间(方法#2):

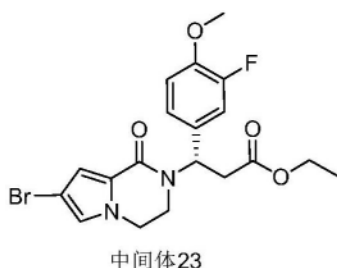
1.788min.; LCMS (ES):  $m/z$  224.2  $[M+H]^+$ 。

[0260] 中间体22D. 4-(3-(1,8-萘啉-2-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯: 向中间体22C (82mg, 0.367mmol) 和吡咯烷 (36μL, 0.441mmol) 在DCM (0.307mL) 和EtOH (0.921mL) 中的溶液中添加2-氨基烟碱醛 (45mg, 0.367mmol)。在室温搅拌7h后, 将溶剂在真空中除去, 将残余物通过快速色谱 (硅胶, DCM:EtOAc, 100:0至25:75) 纯化, 得到呈白色固体的中间体22D (61.2mg, 54%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10 (dd,  $J=4.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.88 (br.s., 1H), 8.16 (dd,  $J=8.0, 1.9$ Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J=8.1, 4.3$ Hz, 1H), 7.38 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.30 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.61 (t,  $J=7.6$ Hz, 2H), 2.20 (quin,  $J=7.6$ Hz, 2H), 1.35 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H)。HPLC保留时间 (方法#2): 1.140min.; LCMS (ES):  $m/z$  310.3  $[M+H]^+$ 。

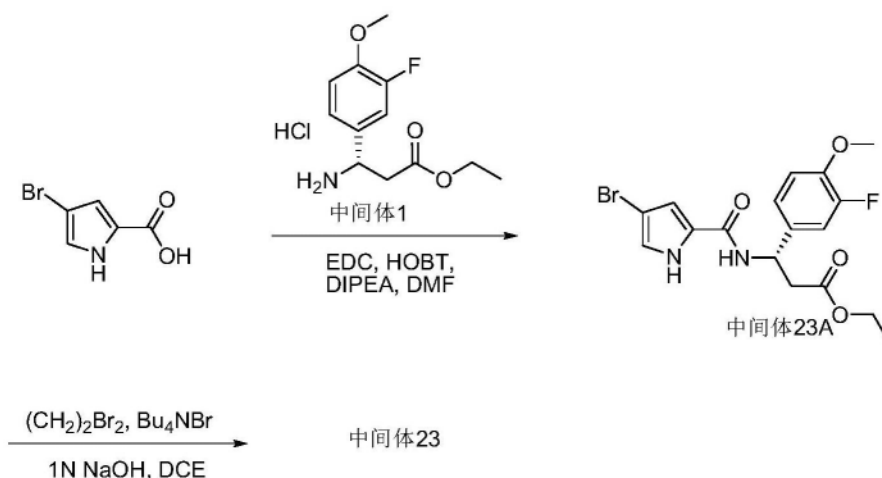
[0261] 中间体22: 将含有中间体22D (61.2mg, 0.198mmol) 和NaOH (23.7mg, 0.593mmol) 的95:5EtOH/H<sub>2</sub>O溶液 (1.58mL) 回流2h。在冷却至室温后, 将EtOH在真空中浓缩并将残余物用1M HCl水溶液酸化至pH~2。将混合物再浓缩, 并将残余物真空干燥, 产生呈粗制橙色固体的中间体22 (98mg, 100%), 其不经进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.43 (br.s., 1H), 9.25 (br.s., 1H), 8.88 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 8.82 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d,  $J=5.8$ Hz, 2H), 6.79 (br.s., 1H), 6.59 (br.s., 1H), 3.14 (br.s., 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.09 (br.s., 2H)。HPLC保留时间 (方法#2): 0.703min.; LCMS (ES):  $m/z$  282.2  $[M+H]^+$ 。

[0262] 中间体23

[0263] (S)-3-(7-溴-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯



[0264]



[0265] 中间体23A. (S)-3-(4-溴-1H-吡咯-2-甲酰胺基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯: 向可商购获得的4-溴-1H-吡咯-2-甲酸 (1.00g, 5.26mmol) 和中间体1 (1.46g, 5.26mmol)

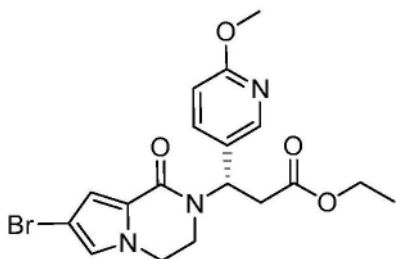
在DMF (26.3mL) 中的溶液中添加EDC (2.02g, 10.5mmol)、HOBT (1.61g, 10.5mmol) 和DIPEA (2.02mL, 11.6mmol)。在室温搅拌1.5h后, 将反应物用水稀释并用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机相用饱和NH<sub>4</sub>Cl、水、盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱(硅胶, 己烷/EtOAc, 100:0至0:100) 纯化, 得到呈白色胶状固体的中间体23A (1.99g, 91%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35 (br. s., 1H), 7.24 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.67 (dd, J=2.6, 1.5Hz, 1H), 5.46 (dt, J=8.5, 5.4Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 2.368min.; LCMS (ES): m/z 413.1, 415.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0266] 中间体23: 将中间体23A (1.99g, 4.82mmol)、NBu<sub>4</sub>Br (1.55g, 4.82mmol)、1,2-二溴乙烷 (2.08mL, 24.1mmol) 和1N NaOH水溶液 (14.5mL, 14.5mmol) 在二氯乙烷 (14.7mL) 中的混合物在50℃搅拌1.5h。在冷却至室温后, 将反应物用EtOAc稀释, 然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl和盐水洗涤。将有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在真空中浓缩, 并将残余物通过快速色谱(硅胶, 己烷/EtOAc, 100:0至50:50) 纯化, 得到呈白色胶状半固体的中间体23 (0.818g, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12-7.01 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.68 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.27 (dd, J=9.1, 6.9Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.03 (ddd, J=12.2, 7.6, 4.1Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 4H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 2.465min.; LCMS (ES): m/z 439.1, 441.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0267] 中间体24

[0268] (S)-3-(7-溴-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯

[0269]



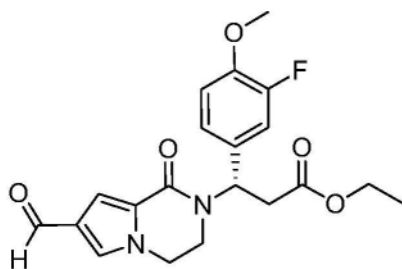
中间体24

[0270] 使用对于中间体23所述的程序制备中间体24。

[0271] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.68 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.23 (dd, J=9.2, 7.0Hz, 1H), 4.13 (dd, J=7.2, 1.7Hz, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.61 (ddd, J=12.4, 7.8, 4.3Hz, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.0Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.955min.; LCMS (ES): m/z 422.2, 424.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0272] 中间体25

[0273] (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(7-甲酰基-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯

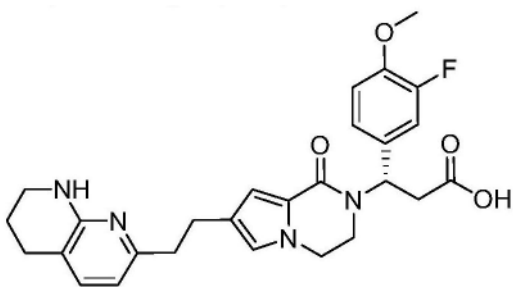


中间体25

[0275] 使用对于中间体23所述的程序,起始于按照专利:WO 2009148004制备的4-甲酰基-1H-吡咯-2-甲酸来制备中间体25。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.36-6.18 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 3H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71-3.57 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2):1.808min.;LCMS (ES):m/z 389.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0276] 实施例1

[0277] (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸

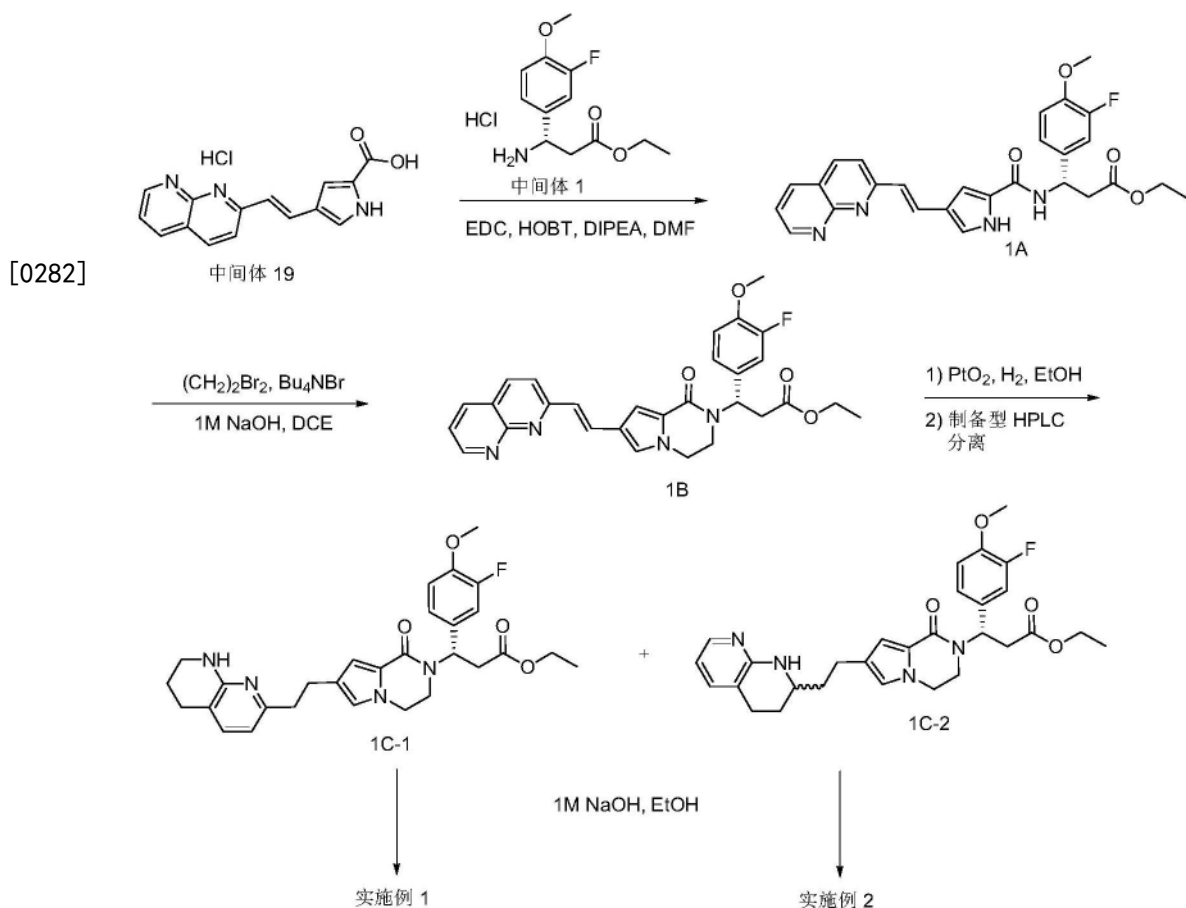


## 实施例1

[0279] 和

[0280] 实施例2

[0281] (3S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0283] 1A. (S,E) -3- (4- (2- (1,8-萘啶-2-基) 乙烯基) -1H-吡咯-2-甲酰胺基) -3- (3-氟-4-甲氧基苯基) 丙酸乙酯:向中间体19 (13.9g, 37.0mmol) 和中间体1 (10.3g, 37.0mmol) 在DMF (185mL) 中的溶液中添加EDC (14.2g, 73.9mmol)、HOBT (11.3g, 73.9mmol) 和DIPEA (20.5mL, 118mmol)。在室温搅拌2h后,将反应物用水 (200mL) 稀释。将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并在真空下干燥以产生呈黄色固体的1A (20.0g, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.76 (br. s., 1H), 9.00 (dd, J=4.1, 1.9Hz, 1H), 8.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.40-8.32 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.1, 4.3Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.04 (d, J=16.2Hz, 1H), 5.46-5.33 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 3H), 2.99-2.79 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间 (方法#1): 2.440min.; LCMS (ES): m/z 489.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0284] 1B. (S,E) -3- (7- (2- (1,8-萘啶-2-基) 乙烯基) -1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2 (1H) -基) -3- (3-氟-4-甲氧基苯基) 丙酸乙酯:将1A (12.6g, 23.2mmol)、NBu<sub>4</sub>Br

(7.48g, 23.2mmol)、1,2-二溴乙烷(10.0mL, 116mmol)和1N NaOH水溶液(69.6mL, 69.6mmol)在二氯乙烷(70.8mL)中的混合物在50℃搅拌1h。在冷却至室温后,将反应物用EtOAc(150mL)稀释。将粘性棕色沉淀物通过过滤收集,并用EtOAc洗涤。将滤液用水、盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱(硅胶,DCM:MeOH,100:0至93:7)纯化,得到呈黄色固体的1B(2.16g, 18.1%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07(dd, J=4.3, 2.1Hz, 1H), 8.19-8.05(m, 2H), 7.94(d, J=16.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.3Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.0, 4.1Hz, 1H), 7.26(d, J=1.7Hz, 1H), 7.16-7.03(m, 3H), 6.99-6.87(m, 2H), 6.39-6.24(m, 1H), 4.19-4.05(m, 3H), 3.99(ddd, J=12.2, 7.6, 4.1Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.66-3.54(m, 1H), 3.31(ddd, J=12.4, 7.7, 4.1Hz, 1H), 3.05-2.93(m, 2H), 1.21(t, J=7.0Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 2.475min.; LCMS(ES): m/z 515.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0285] 1C-1. (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯: 向1B(95mg, 0.185mmol)在EtOH(5.0mL)中的溶液中添加PtO<sub>2</sub>(8.4mg, 0.037mmol)。将悬浮液在室温在H<sub>2</sub>气氛(1atm, 气球)下搅拌24h。添加另外的PtO<sub>2</sub>(8.39mg, 0.037mmol), 并继续氢化另外24h。将浆液通过CELITE®垫过滤, 并将垫用EtOH充分洗涤。将滤液在真空中浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC(柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含有10-mM醋酸铵的水; 梯度: 38-68%B经25分钟, 然后在68%B保持5分钟; 流速: 20mL/min)纯化, 得到呈白色固体的1C-1(33mg, 32%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16-7.02(m, 3H), 6.95-6.87(m, 1H), 6.79(d, J=1.7Hz, 1H), 6.54(d, J=1.4Hz, 1H), 6.37(d, J=7.2Hz, 1H), 6.32-6.27(m, 1H), 4.12(qd, J=7.1, 1.0Hz, 2H), 3.97(dd, J=7.6, 4.3Hz, 1H), 3.92-3.82(m, 4H), 3.53(ddd, J=12.3, 7.6, 4.3Hz, 1H), 3.46-3.38(m, 2H), 3.24(ddd, J=12.2, 7.7, 4.3Hz, 1H), 3.03-2.91(m, 2H), 2.88-2.79(m, 4H), 2.71(t, J=6.2Hz, 2H), 1.92(quin, J=6.0Hz, 2H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 2.285min.; LCMS(ES): m/z 521.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0286] 1C-2. (3S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯: 将1B还原并随后通过对于1C-1所述的制备型HPLC纯化, 得到为非对映异构体的混合物的呈浅黄色固体的1C-2(4.5mg, 4.5%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82(d, J=4.4Hz, 1H), 7.18(d, J=7.2Hz, 1H), 7.11-7.03(m, 2H), 6.95-6.89(m, 1H), 6.80(d, J=1.4Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.50(dd, J=7.2, 5.2Hz, 1H), 6.30(t, J=8.0Hz, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 3.99(dd, J=6.9, 5.0Hz, 1H), 3.92-3.83(m, 4H), 3.59-3.51(m, 1H), 3.45(d, J=5.0Hz, 1H), 3.26(ddd, J=12.4, 7.7, 4.1Hz, 1H), 3.05-2.92(m, 2H), 2.77-2.68(m, 2H), 2.65-2.51(m, 2H), 2.01-1.94(m, 1H), 1.85-1.77(m, 2H), 1.68-1.60(m, 1H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 2.340min.; LCMS(ES): m/z 521.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0287] 实施例1: 向1C-1(11.1mg, 0.021mmol)在EtOH(0.388mL)中的室温溶液中添加1M NaOH水溶液(64μL, 0.064mmol)。在搅拌1h后, 将反应物在真空中浓缩并用1M HCl水溶液酸化至pH~2。将混合物再浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC(柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95CH<sub>3</sub>CN: 含有0.1%TFA的H<sub>2</sub>O; 流动相B: 95:5CH<sub>3</sub>CN: 含有0.1%TFA的H<sub>2</sub>O; 梯度: 10-50%B经20分钟, 然后在100%B保持5分钟; 流速: 20mL/min)纯化, 得到呈灰白



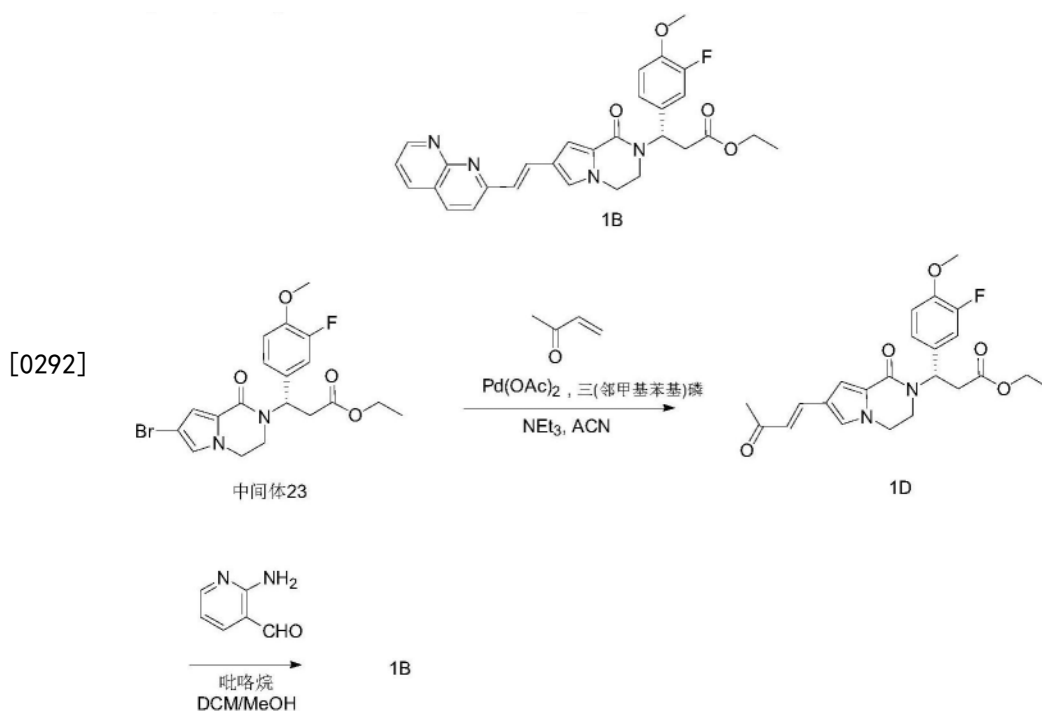
色固体的实施例1 (5.5mg, 52%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.06 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.26 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (td,  $J=8.3, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (ddd,  $J=12.9, 6.9, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 4H), 1.88 (quin,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H)。HPLC保留时间(方法#1): 2.087min.; LCMS (ES):  $m/z$  493.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0288] 实施例2: 使用对于实施例1所述的程序将实施例2制备成非对映异构体的混合物。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.66 (br. s., 1H), 7.36 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.06 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.60-6.52 (m, 1H), 6.26 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.27 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.58 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.75 (dt,  $J=14.2, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 1.66-1.57 (m, 1H)。LCMS (ES):  $m/z$  493.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0289] 1B的替代制备(1)

[0290] 1B

[0291] (S,E)-3-(7-(2-(1,8-萘啉-2-基)乙烯基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯



[0293] 1D. 使用对于中间体1A所述的程序制备(S,E)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(3-氧代丁-1-烯-1-基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯: 1D。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.48 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (dd,  $J=9.1, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.31 (td,  $J=8.2, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.21 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 2.878min.; LCMS (ES):  $m/z$  429.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0294] 1B: 向1D (29.8mg, 0.070mmol) 和吡咯烷 (1.44μL, 0.017mmol) 在DCM (0.070mL) 和 MeOH (0.209mL) 中的溶液中添加2-氨基烟碱醛 (8.49mg, 0.070mmol)。在室温搅拌17h后, 将溶剂在真空中除去, 并将残余物通过制备型HPLC (Phenomenex® Luna AXIA 5u 21.2x 100mm, 15min梯度, 10min运行, 20%至100%溶剂B=90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶剂A=10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA) 纯化, 得到8.4mg 1B的TFA盐。将该物质溶解于MeOH (0.200mL) 中, 并添加40mg Dianion WA21J树脂。在室温搅拌1h后, 将树脂通过过滤除去, 并用MeOH充分洗涤。将滤液在真空中浓缩, 得到呈橙色油状物的1B (7.0mg, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08 (br. s., 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.92 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.0, 4.1Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.19-4.07 (m, 3H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (dd, J=7.4, 4.1Hz, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.0Hz, 3H)。HPLC保留时间 (方法#1): 2.582min.; LCMS (ES): m/z 515.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0295] 1B的替代制备 (2)

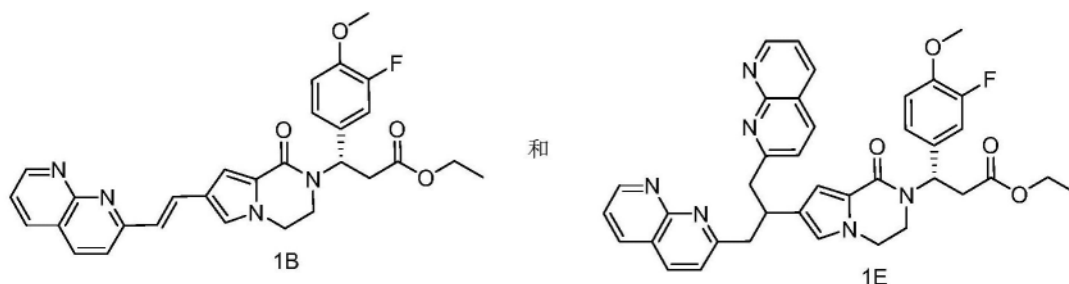
[0296] 1B

[0297] (S,E)-3-(7-(2-(1,8-萘啉-2-基) 乙烯基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基) 丙酸乙酯

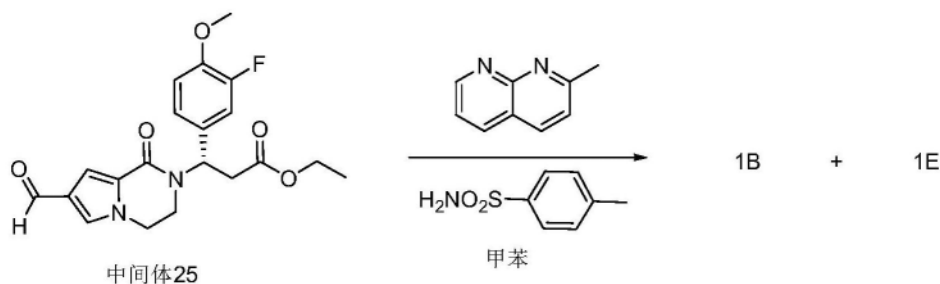
[0298] 和

[0299] 1E

[0300] (S)-3-(7-(1,3-二(1,8-萘啉-2-基) 丙-2-基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基) 丙酸乙酯



[0301]



[0302] 1B和1E: 将2-甲基-1,8-萘啉 (0.037g, 0.257mmol)、中间体25 (0.100g, 0.257mmol) 和4-甲基苯磺酰胺 (0.044g, 0.257mmol) 在甲苯 (0.555mL) 中的溶液在110℃搅拌14h。在冷却至室温后, 将溶剂在真空中除去, 并将残余物通过制备型HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5u 21.2x 100mm, 10min梯度, 15min运行, 10%至100%溶剂B=90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶剂A=10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA) 纯化, 分别得到1B和1E的TFA盐。将这些盐分别溶解于MeOH (1.000mL) 中, 并添加250mg Dianion WA21J树脂。在室温搅拌1h后, 将树脂通过

过滤除去,并用MeOH充分洗涤。将滤液在真空中浓缩,分别得到呈橙棕色油状物的1B (25.8mg,20%) 和呈棕色油状物的1E (32.5mg,19%)。

[0303] 1B:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (dd,  $J=4.1, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.16-8.05 (m, 2H), 7.92 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=8.0, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.32 (dd,  $J=8.8, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.05 (m, 3H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 2H), 1.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 2.430min.; LCMS (ES):  $m/z$  515.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

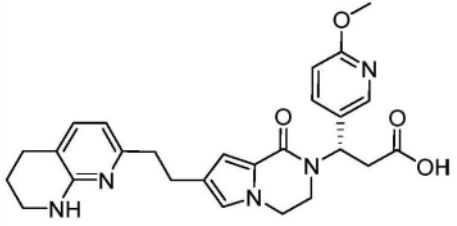
[0304] 1E.:  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (dd,  $J=4.1, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (dt,  $J=8.0, 1.5\text{Hz}$ , 2H), 7.95 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.48-7.31 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.81 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.23 (dd,  $J=8.7, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 5H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.02-2.81 (m, 3H), 1.12 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。HPLC保留时间(方法#1): 2.430min.; LCMS (ES):  $m/z$  659.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0305] 下表(表2)中的实施例以与实施例1类似的方式制备。除非另有说明,否则 $^1\text{H}$  NMR 在500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ 下测得。

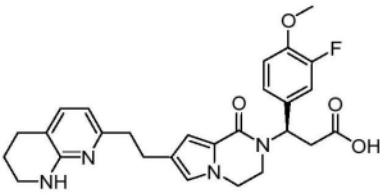
[0306] 表2

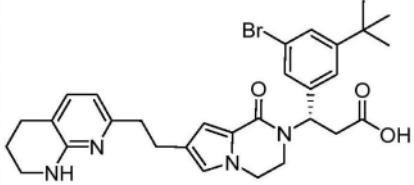
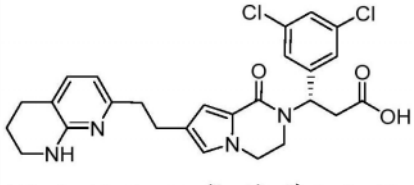
[0307]	实施例	结构和名称	分析数据
	编号		

[0308]

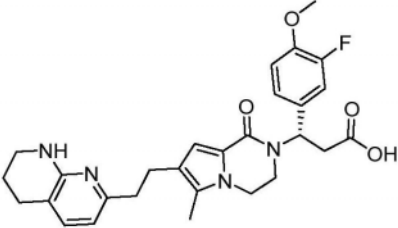
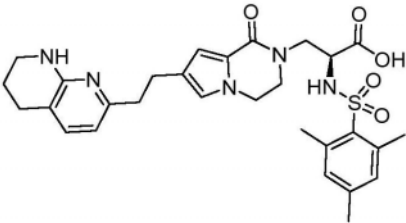
实施例 编号	结构和名称	分析数据
3	 <p>(S)-3-(6-甲氧基吲哚-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.93 - 12.05 (m, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 6.02 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 2.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.66 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 4H), 2.60 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 2H)。 LCMS (ES): <i>m/z</i> 476.3 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0309]

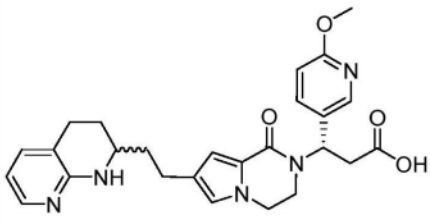
实施例 编号	结构和名称	分析数据
4	 <p data-bbox="461 757 949 965">(R)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<p data-bbox="962 315 1409 1048">H NMR (500MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 7.24 - 7.07 (m, 3H), 7.02 (d, <math>J = 7.3</math> Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.32 - 6.21 (m, 2H), 6.03 (t, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 3.93 (dd, <math>J = 19.5, 13.7</math> Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.23 (br. s., 2H), 3.16 (d, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 3.04 (dd, <math>J = 15.3, 7.6</math> Hz, 1H), 2.89 (dd, <math>J = 15.1, 8.1</math> Hz, 1H), 2.66 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 4H), 2.60 (t, <math>J = 6.1</math> Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H)。</p> <p data-bbox="962 1070 1409 1160">LCMS (ES): m/z 493.1 [M+H]<sup>+</sup></p>

实施例 编号	结构和名称	分析数据
5	 <p>(S)-3-(3-溴-5-(叔丁基)苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.53 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.35 (br. s., 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 1.76 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 579.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
6	 <p>(S)-3-(3,5-二氯苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.54 (s, 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.39 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.58 - 6.49 (m, 2H), 5.97 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (br. s., 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.36 (br. s., 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 16.0, 8.1 Hz, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 4H), 1.80 (br. s., 2H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 513.0 [M+H] <sup>+</sup> 。

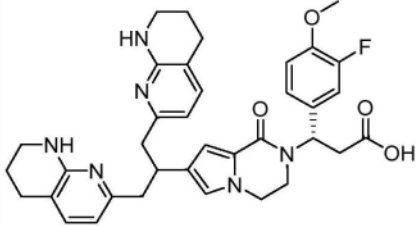
[0310]

实施例 编号	结构和名称	分析数据
7	 <p>(S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(6-甲基-1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.51 (br. s., 1H), 7.23 - 7.04 (m, 4H), 6.58 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.02 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (br. s., 1H), 3.13 (br. s., 1H), 3.06 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.81 (br. s., 2H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 507.1 [M+H] <sup>+</sup> 。
8	 <p>(S)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-2-((2,4,6-三甲基苯基)磺酰胺基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.40 (br. s., 1H), 6.85 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 - 6.41 (m, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.34 (br. s., 2H), 2.98 (s, 2H), 2.81 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.67 (br. s., 3H), 2.48 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (br. s., 2H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 566.5 [M+H] <sup>+</sup> 。

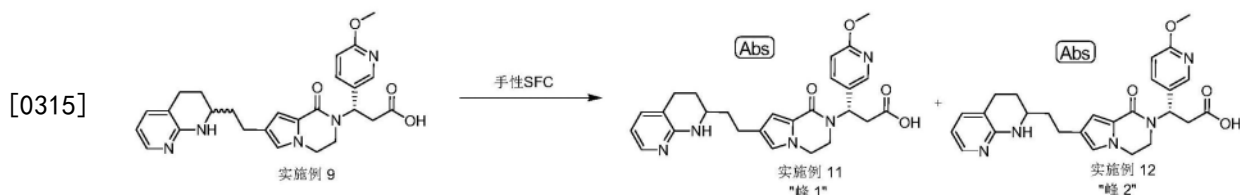
[0312]

实施例 编号	结构和名称	分析数据
9	 <p>(3S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.42 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 1.65, 4.95 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 2.42, 8.58 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 6.16 Hz, 1H), 6.73-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, <i>J</i> = 1.54 Hz, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 4.84, 7.04 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.02 (t, <i>J</i> = 7.92 Hz, 1H), 3.89-4.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 3H), 3.04 (dd, <i>J</i> = 7.48, 14.75 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 1H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 476.3 [M+H] <sup>+</sup> 。



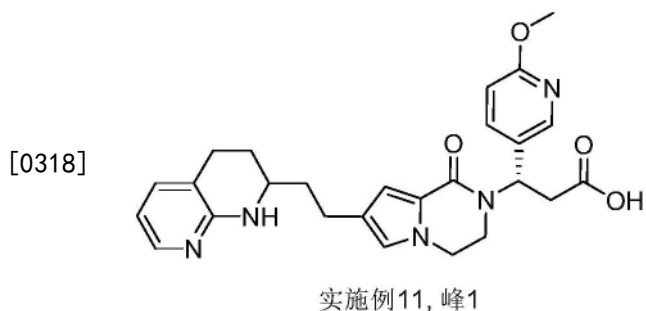
实施例 编号	结构和名称	分析数据
[0313]  10	 <p>(S)-3-(7-(1,3-双(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙烷-2-基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.95 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.23 (br s, 1H), 6.17 (br d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 6.00 (br t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.32 (m, 1H), 3.21 (br s, 4H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.02 (br dd, <i>J</i> = 15.4, 7.8 Hz, 1H), 2.87 (br dd, <i>J</i> = 15.1, 7.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 4H) LCMS (ES): <i>m/z</i> 639.0 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0314] 实施例9的非对映异构体的分离



[0316] 实施例11,峰1

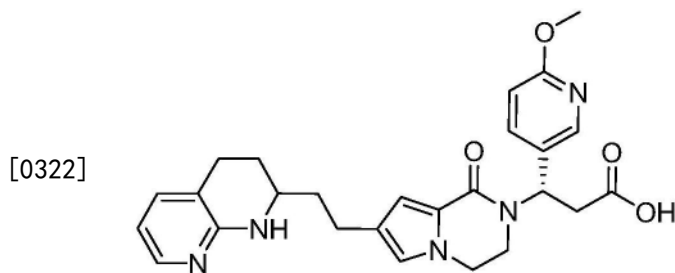
[0317] (3S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0319] 实施例11:实施例9的手性SFC分离 (Dionex Ultimate 3000;柱:Chiralpak ID 21x 250mm,5微米;流动相:10mM乙酸铵于(50%MeOH,50%乙腈)中;流速条件:20mL/min;检测器波长:220nm;注射详细信息:600uL的40mg/mL于MeOH溶液中)得到为单一非对映异构体的呈白色固体的实施例11。峰1,洗脱更快的峰。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.17(d,J=2.20Hz,1H),7.72(dd,J=2.53,8.69Hz,1H),7.63(br.s.,1H),7.43(d,J=7.04Hz,1H),6.78(d,J=8.58Hz,1H),6.68-6.75(m,2H),6.61(t,J=6.16Hz,1H),6.24(t,J=8.03Hz,1H),4.04-4.14(m,1H),3.92-4.01(m,1H),3.88(s,3H),3.67-3.77(m,1H),3.44-3.53(m,1H),2.71-2.99(m,4H),2.61(t,J=7.70Hz,2H),1.97-2.05(m,1H),1.84-1.91(m,2H),1.74-1.82(m,1H),1.57-1.68(m,1H)。LCMS(ES):m/z 476.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0320] 实施例12,峰2

[0321] (3S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



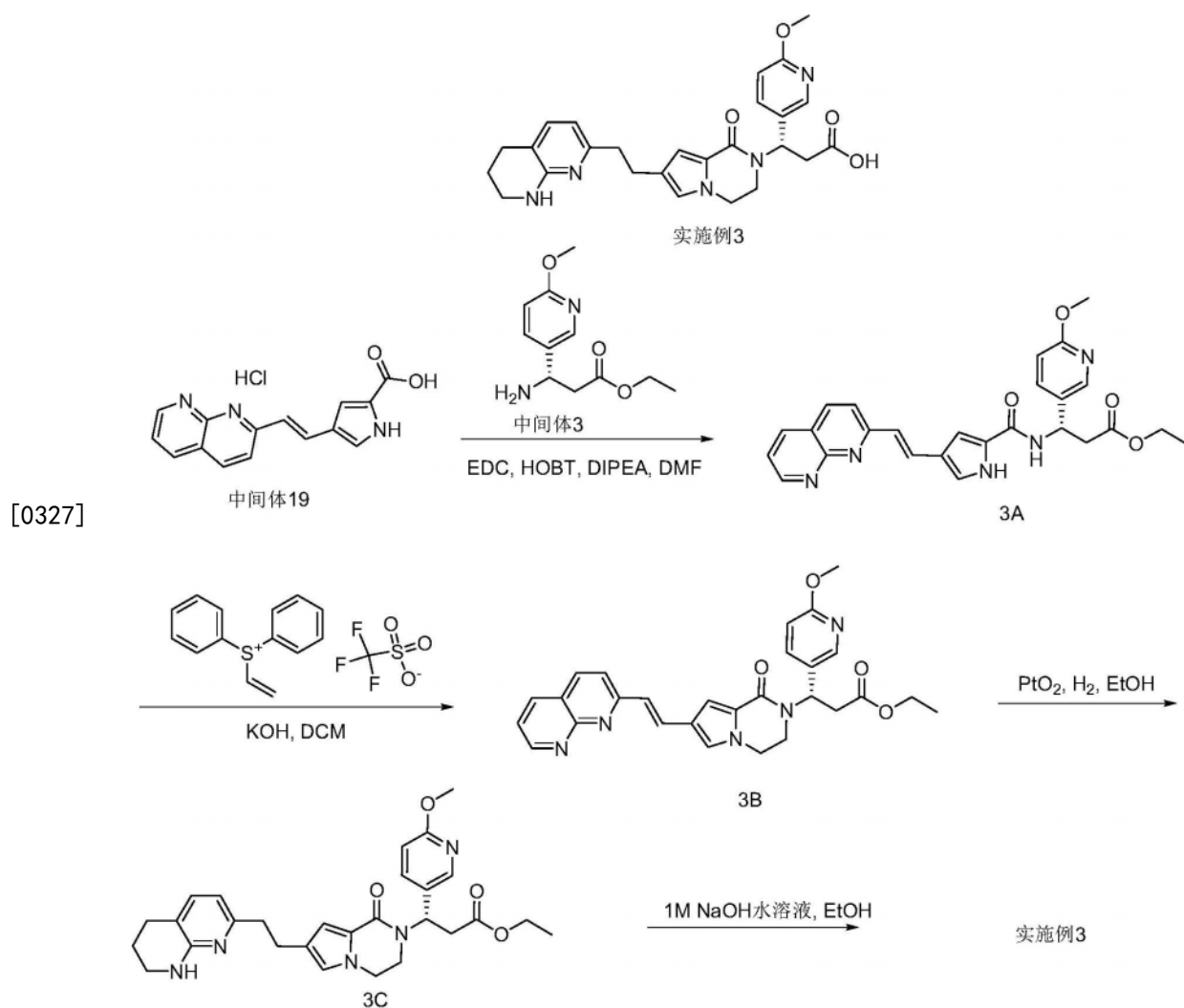
实施例12, 峰2

[0323] 实施例12:实施例9的手性SFC分离 (Dionex Ultimate 3000;柱:Chiralpak ID 21x 250mm,5微米;流动相:10mM乙酸铵于(50%MeOH,50%乙腈)中;流速条件:20mL/min;检测器波长:220nm;注射详细信息:600uL的40mg/mL于MeOH溶液中)得到为单一非对映异构体的呈白色固体的实施例12。峰2,洗脱较慢的峰。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.18(d,J=2.42Hz,1H),7.72(dd,J=2.53,8.69Hz,1H),7.57-7.70(m,1H),7.38(d,J=7.26Hz,1H),6.78(d,J=8.58Hz,1H),6.71(d,J=4.84Hz,2H),6.58(br.s.,1H),6.25(t,J=7.92Hz,1H),4.04-4.15(m,1H),3.92-4.01(m,1H),3.88(s,3H),3.67-3.77(m,1H),3.42-3.51(m,1H),3.33-3.38(m,1H),2.87-2.97(m,2H),2.71-2.83(m,2H),2.60(t,J=7.70Hz,2H),1.83-1.89(m,2H),1.70-1.82(m,1H),1.56-1.67(m,1H)。LCMS(ES):m/z 476.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0324] 实施例3的替代制备。

[0325] 实施例3

[0326] (S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0328] 3A. (S,E)-3-(4-(2-(1,8-萘啉-2-基)乙烯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯。使用对于1A所述的程序制备3A。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.76 (br.s., 1H), 9.00 (dd, J=4.3, 2.1Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.40-8.30 (m, 2H), 8.19 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.90-7.72 (m, 3H), 7.51 (dd, J=8.1, 4.3Hz, 1H), 7.31 (br.s., 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 4.04 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC 保留时间(方法#2):1.332min.;LCMS (ES):m/z 472.7[M+H]<sup>+</sup>。

[0329] 3B. (S,E)-3-(7-(2-(1,8-萘啉-2-基)乙烯基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯。向3A (0.250g, 0.530mmol) 在DCM (35.3mL) 中的0℃溶液中添加KOH (0.074g, 1.33mmol)。在搅拌10min后,逐滴添加二苯基铈三氟甲磺酸盐(0.231g, 0.636mmol)在DCM (8.83mL) 中的溶液,并在0℃继续搅拌10min。除去冰浴,并将反应在室温搅拌1h。将反应混合物通过CELTITE®垫过滤,将滤液在真空中浓缩并将残余物通过制备型HPLC (Luna-AXIA C18 21.5x 250mm 5μm, 25min梯度, 31min运行, 15%至100%溶剂B=90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc, 溶剂A=10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-10mM NH<sub>4</sub>OAc) 纯化,得到呈黄色固体的3B (0.168g, 64%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.98 (dd, J=4.4, 1.9Hz, 1H), 8.34 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.5Hz,

1H), 7.82(d, J=6.1Hz, 1H), 7.80(d, J=1.1Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.0, 4.4Hz, 1H), 7.26(d, J=1.4Hz, 1H), 7.21(d, J=1.7Hz, 1H), 7.15(d, J=16.0Hz, 1H), 6.82(d, J=8.5Hz, 1H), 6.25(t, J=8.0Hz, 1H), 4.18(s, 1H), 4.14-4.05(m, 3H), 3.91(s, 3H), 3.75(ddd, J=12.9, 7.2, 4.1Hz, 1H), 3.44-3.35(m, 1H), 3.20-3.10(m, 2H), 1.19(t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2):1.438min.; LCMS(ES):m/z 498.4[M+H]<sup>+</sup>。

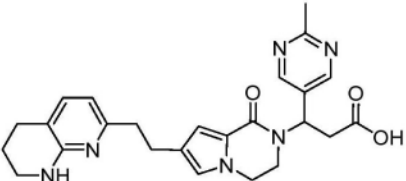
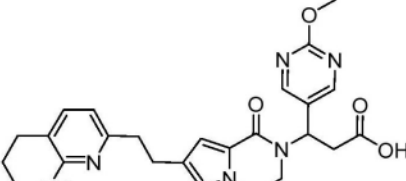
[0330] 3C. (S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯, 2TFA。向3B(30mg, 0.060mmol)在EtOH(1.10mL)中的溶液中添加PtO<sub>2</sub>(2.7mg, 0.012mmol)。将悬浮液在室温在H<sub>2</sub>气氛(1atm, 气球)下搅拌5h。将浆液通过 **CELITE®** 垫过滤, 将滤液在真空中浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC(Phenomenex Luna AXIA5u C18 21.2x 100mm, 10min梯度, 12min运行, 10%至100%溶剂B=90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶剂A=10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA)纯化, 得到呈黄色油状物的3C(36.6mg, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16(d, J=2.5Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.55(d, J=7.4Hz, 1H), 6.85(d, J=8.8Hz, 1H), 6.72(d, J=1.4Hz, 1H), 6.66(d, J=1.7Hz, 1H), 6.59(d, J=7.4Hz, 1H), 6.20(t, J=8.0Hz, 1H), 4.17-4.02(m, 3H), 4.00-3.94(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.74-3.64(m, 1H), 3.53-3.45(m, 2H), 3.33(d, J=0.6Hz, 1H), 3.18-3.09(m, 2H), 2.92(d, J=7.4Hz, 2H), 2.86(d, J=7.4Hz, 2H), 2.80(t, J=6.2Hz, 2H), 2.01-1.88(m, 2H), 1.26-1.11(m, 3H)。LCMS(ES):m/z 504.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0331] 实施例3:使用对于实施例1所述的程序制备实施例3。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.18(br. s, 1H), 8.14(d, J=2.2Hz, 1H), 7.67(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.01(d, J=7.4Hz, 1H), 6.79(d, J=8.5Hz, 1H), 6.72(d, J=1.7Hz, 1H), 6.49(d, J=1.9Hz, 1H), 6.30-6.24(m, 2H), 6.02(t, J=8.0Hz, 1H), 4.04-3.89(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.66-3.56(m, 1H), 3.26-3.17(m, 3H), 3.07(dd, J=15.5, 7.8Hz, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.72-2.66(m, 2H), 2.66-2.62(m, 2H), 2.60(t, J=6.2Hz, 2H), 1.79-1.68(m, 2H)。HPLC保留时间(方法#2):1.245min.; LCMS(ES):m/z 476.5[M+H]<sup>+</sup>。

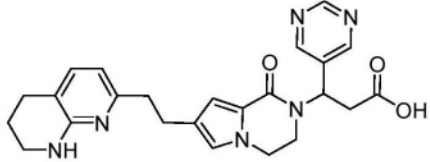
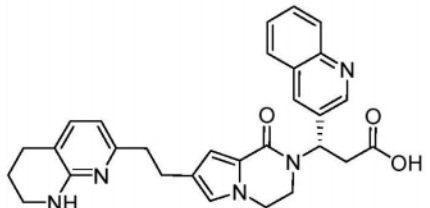
[0332] 下表(表3)中的实施例以与实施例3的替代制备类似的方式制备。除非另有说明, 否则<sup>1</sup>H NMR在500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>下测得。

[0333] 表3

[0334] 实施例 编号	结构和名称	分析数据
------------------	-------	------

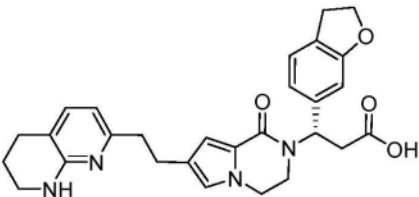
实施例 编号	结构和名称	分析数据
13	 <p>(±)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.67 (s, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.93 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.23 (br. s., 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.61 - 2.57 (m, 5H), 1.79 - 1.67 (m, 2H)。 LCMS (ES): <i>m/z</i> 461.2 [M+H] <sup>+</sup> 。
14	 <p>(±)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.60 (s, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.92 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.24 (br. s., 3H), 3.08 (br. s., 1H), 2.97 (br. s., 1H), 2.76 - 2.64 (m, 4H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H)。 LCMS (ES): <i>m/z</i> 477.1 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0335]

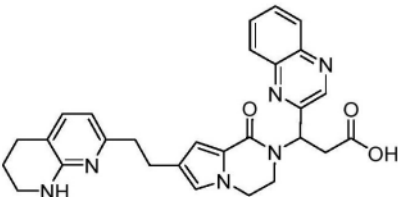
实施例 编号	结构和名称	分析数据
15	 <p>(±)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(嘧啶-5-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.96 - 5.86 (m, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 2H), 2.97 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 447.1 [M+H] <sup>+</sup> 。
16	 <p>(<i>S</i>)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(喹啉-3-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.79 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.94 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 - 6.15 (m, 2H), 3.95 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.29 - 3.12 (m, 4H), 2.94 (dd, <i>J</i> = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 496.2 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0336]

[0337]

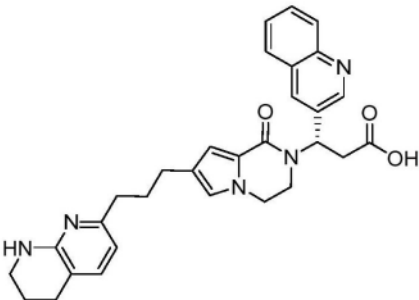
实施例 编号	结构和名称	分析数据
17	 <p>(S)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸, TFA</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.54 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.02 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.37 (br. s., 1H), 3.21 - 3.07 (m, 3H), 3.01 (dd, <i>J</i> = 15.4, 7.9 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 4H), 1.80 (br. s., 2H)。 LCMS (ES): m/z 487.1[M+H] <sup>+</sup> 。

[0338]

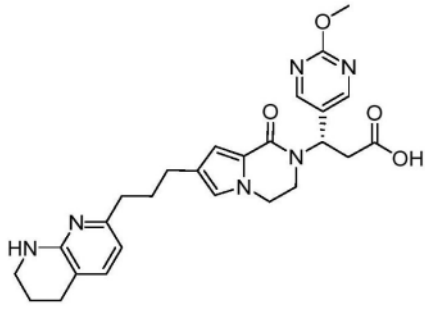
实施例 编号	结构和名称	分析数据
18	 <p>(±)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(喹啉-2-基)丙酸, TFA</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.90 (s, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.10 (br dd, $J = 7.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 16.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.92 (br d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 (br d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.94 (quin, $J = 5.9$ Hz, 2H)。 LCMS (ES): $m/z$ 497.4 $[M+H]^+$ 。



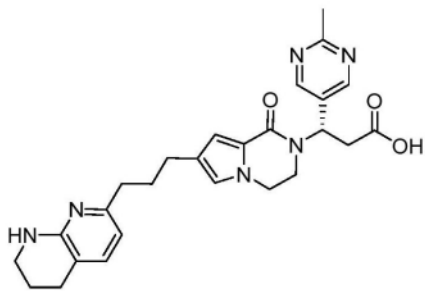
[0339]

实施例 编号	结构和名称	分析数据
19	 <p>(S)-3-(1-氧代-7-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(喹啉-3-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.85 (br. s., 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.11 (br. s., 1H), 4.03 (br. s., 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 2H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 2.58 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.42 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 4H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 510.5 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0340]

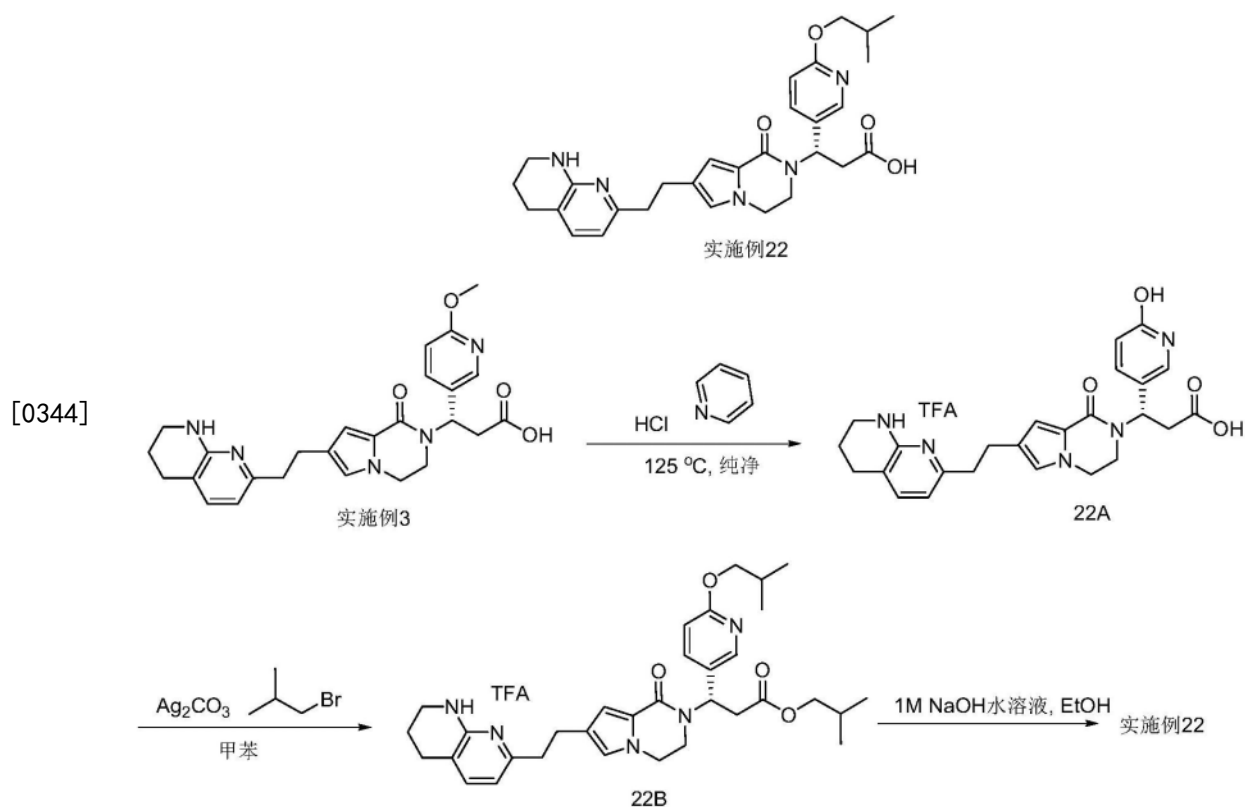
实施例 编号	结构和名称	分析数据
20	 <p>(S)-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-(1-氧代-7-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.60 - 8.56 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.90 (br t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 3H), 3.62 (br d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.13 (br dd, <i>J</i> = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.59 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.42 (br t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (br t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 4H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 491.4 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0341]

实施例 编号	结构和名称	分析数据
21	 <p>(S)-3-(2-甲基嘧啶-5-基)-3-(1-氧代-7-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.66 (s, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.91 (br t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.22 (br s, 2H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 5H), 2.41 (br t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (br t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 4H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 475.5 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0342] 实施例22

[0343] (S)-3-(6-异丁氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0345] 22A. (S)-3-(6-羟基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸, TFA: 将实施例3 (25mg, 0.053mmol) 和盐酸吡啶 (75mg, 0.65mmol) 在密封的反应小瓶中于125℃搅拌7.5min。(纯净熔融)。将反应混合物冷却至室温并通过制备型HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2x 100mm, 10min梯度, 12min运行, 0%至100%溶剂B=90%ACN-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶剂A=10%ACN-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA) 纯化, 得到呈透明固体的22A (23mg, 63%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.62 (dd, J=9.4, 2.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.72 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.66 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.99 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.41 (dt, J=12.7, 4.0Hz, 1H), 3.02 (dd, J=8.0, 3.0Hz, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.94 (dd, J=6.2, 5.4Hz, 2H)。HPLC保留时间 (方法#2) 0.823min.; LCMS (ES): m/z 462.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0346] 22B. (S)-3-(6-异丁氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸异丁酯, TFA: 将碳酸银 (104mg, 0.377mmol) 添加到22A (26.0mg, 0.038mmol) 在甲苯 (0.510mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在密封的反应小瓶中于80℃搅拌22h。在冷却至室温后, 将反应物通过CELITE® 垫过滤, 将滤液在真空中浓缩并将残余物通过制备型HPLC (XBridge Prep C18 5u OBD 19x 100mm, 10min梯度, 15min运行, 5%至100%溶剂B=90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶剂A=10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA) 纯化, 得到呈黄色油状的22B (2.8mg, 9.3%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.66 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.20 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.84 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.73-

3.63 (m, 1H) , 3.52-3.46 (m, 2H) , 3.36-3.32 (m, 1H) , 3.20-3.10 (m, 2H) , 2.96-2.90 (m, 2H) , 2.87-2.83 (m, 2H) , 2.81 (t, J=6.1Hz, 2H) , 2.06 (dt, J=13.3, 6.7Hz, 1H) , 1.97-1.91 (m, 2H) , 1.89-1.79 (m, 1H) , 1.01 (d, J=6.9Hz, 6H) , 0.87 (dd, J=6.7, 2.9Hz, 6H) 。HPLC保留时间(方法#2) 1.633min.; LCMS (ES) :m/z 574.5 [M+H]<sup>+</sup>。

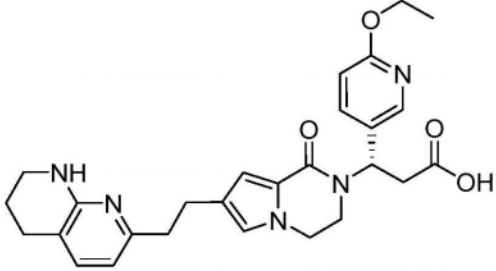
[0347] 实施例22: 使用对于实施例1所述的程序制备实施例22。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (d, J=2.5Hz, 1H) , 7.73 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H) , 7.56 (d, J=7.2Hz, 1H) , 6.81 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.71 (d, J=1.7Hz, 1H) , 6.66 (d, J=1.7Hz, 1H) , 6.60 (d, J=7.4Hz, 1H) , 6.18 (t, J=8.1Hz, 1H) , 4.11-4.00 (m, 3H) , 4.00-3.94 (m, 1H) , 3.70 (ddd, J=12.9, 6.9, 4.4Hz, 1H) , 3.52-3.46 (m, 2H) , 3.34-3.32 (m, 1H) , 3.14-3.04 (m, 2H) , 2.97-2.89 (m, 2H) , 2.89-2.82 (m, 2H) , 2.81 (t, J=6.1Hz, 2H) , 2.06 (dt, J=13.3, 6.8Hz, 1H) , 1.98-1.90 (m, 2H) , 1.01 (d, J=6.6Hz, 6H) 。HPLC保留时间(方法#2) : 1.707min.; LCMS (ES) :m/z 518.5 [M+H]<sup>+</sup>

[0348] 下表(表4)中的实施例以与实施例22类似的方式制备。除非另有说明, 否则<sup>1</sup>H NMR 在500MHz, CD<sub>3</sub>OD下测得。

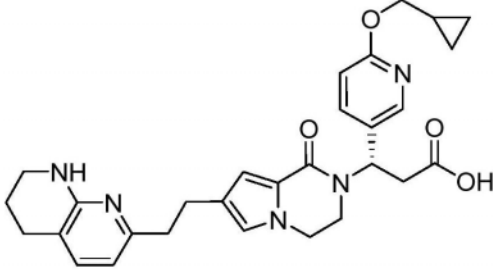
[0349] 表4

[0350] 实施例 编号	结构和名称	分析数据
------------------	-------	------

[0351]

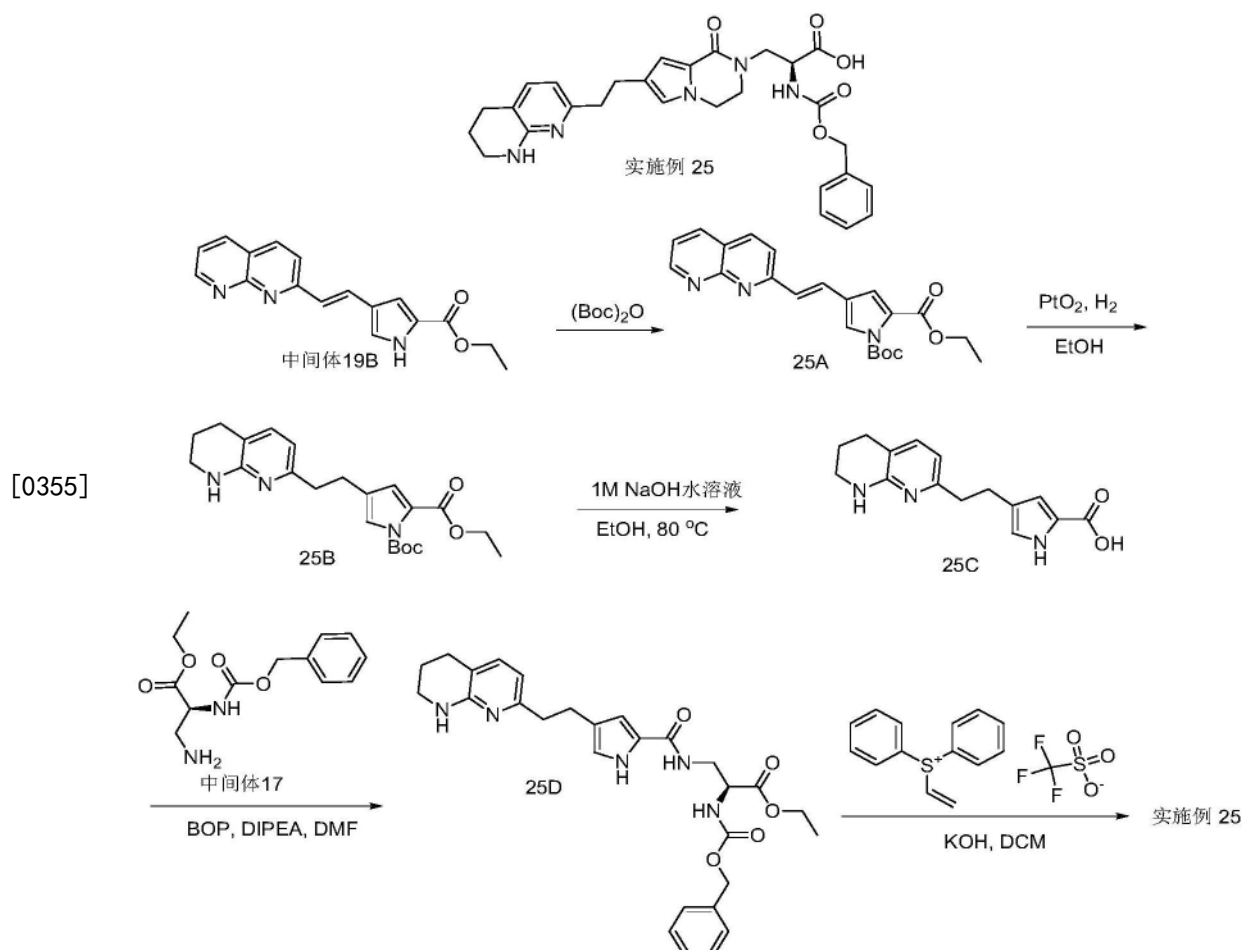
实施例 编号	结构和名称	分析数据
23	 <p data-bbox="467 645 1018 857">(S)-3-(6-乙氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 6.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.25 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 490.2 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0352]

实施例 编号	结构和名称	分析数据
24	 <p>(S)-3-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.54 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.71 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.11 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.82 - 6.71 (m, 1H), 6.65 (br d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 1H), 6.34 (br d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.31 - 6.21 (m, 1H), 4.07 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.02 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.56 (m, 4H), 1.99 - 1.74 (m, 2H), 1.41 - 1.17 (m, 4H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.66 - 0.46 (m, 2H), 0.32 (br d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H)。LCMS (ES): <i>m/z</i> 516.2 [M+H] <sup>+</sup> 。

[0353] 实施例25

[0354] (S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0356] 25A.1-(叔丁基)2-乙基(E)-4-(2-(1,8-萘啶-2-基)乙烯基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸酯:向中间体19B(2.50g,8.52mmol)在ACN(17.2mL)中的溶液中添加DMAP(0.104g,0.852mmol)和BOC<sub>2</sub>O(2.42g,11.1mmol)。在室温搅拌2h后,将反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭并用EtOAc(50mL)稀释。将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>、水、盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱(硅胶,DCM:EtOAc,100:0至50:50)纯化,得到呈浅绿色固体的25A(2.40g,72%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.09(dd,J=4.1,1.9Hz,1H),8.18-8.07(m,2H),7.84(d,J=16.0Hz,1H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.51(d,J=1.7Hz,1H),7.42(dd,J=8.1,4.3Hz,1H),7.18-7.06(m,2H),4.35(q,J=7.0Hz,2H),1.61(s,9H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。HPLC保留时间(方法#2):1.973min.;LCMS(ES):m/z 394.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0357] 25B.1-(叔丁基)2-乙基4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吡咯-1,2-二甲酸酯:向25A(2.40g,6.10mmol)在EtOH(81mL)中的溶液中添加PtO<sub>2</sub>(0.277g,1.22mmol)。将悬浮液在室温在H<sub>2</sub>气氛(1atm,气球)下搅拌3.5h。将浆液通过CELITE®垫过滤,将滤液在真空中浓缩并将残余物通过快速色谱(硅胶,DCM:MeOH,100:0至95:5)纯化,得到呈橙色油状物的25B(1.46g,60%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.09(d,J=1.7Hz,1H),7.06(d,J=7.4Hz,1H),6.72(d,J=1.9Hz,1H),6.34(d,J=7.2Hz,1H),4.78(br.s.,1H),4.29(q,J=7.2Hz,2H),3.46-3.37(m,2H),2.81-2.74(m,4H),2.70(t,J=6.3Hz,2H),1.92(quin,J=6.0Hz,2H),1.57(s,9H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。HPLC保留时间(方法#2):2.080min.;LCMS(ES):m/z 400.3[M+H]<sup>+</sup>。



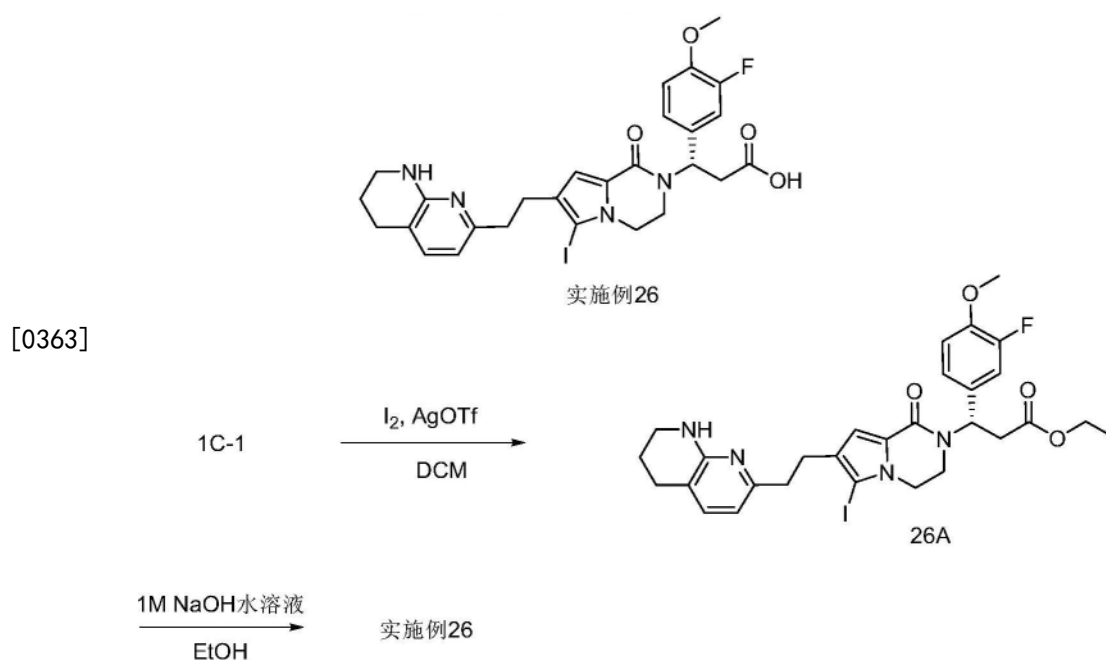
[0358] 25C. 4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吡咯-2-甲酸, HCl: 将NaOH (1.50g, 37.5mmol) 在水 (2.78mL) 中的溶液逐滴添加到25B (5.00g, 12.5mmol) 在EtOH (52.8mL) 中的室温溶液中。将反应温热至80℃并搅拌2h。在冷却至室温后, 将EtOH在真空中除去, 并将残余物用1M HCl水溶液酸化至pH~6。将沉淀物通过过滤收集, 用水洗涤并在真空中干燥。将该物质溶解于在二噁烷中的4M HCl (2mL) 中, 并在室温搅拌5min。将溶剂在真空中除去, 产生为HCl盐的呈橙色固体的25C (2.03g, 53%)。将滤液在真空中浓缩, 然后通过反相ISC0色谱 (50g柱-HPC 18Aq硅胶柱, 24min运行) 纯化, 并用从10%ACN/H<sub>2</sub>O/TFA (5%/95%/0.05%) 至100%ACN/H<sub>2</sub>O/TFA (95%.5%/0.05%) 的梯度洗脱, 得到为TFA盐的呈橙色固体的25C (0.679g, 14%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.09 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.57-6.51 (m, 2H), 6.34 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.74 (s, 4H), 2.68 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H)。HPLC保留时间 (方法#2): 0.930min.; LCMS (ES): m/z 272.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0359] 25D. (S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酸乙酯, TFA: 向25C (HCl盐) (0.750g, 2.44mmol) 和中间体17 (0.738g, 2.44mmol) 在DMF (4.65mL) 中的溶液中添加BOP (1.62g, 3.66mmol) 和DIPEA (2.13mL, 12.2mmol)。在室温搅拌过夜后, 将反应物用水稀释并用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱 (硅胶, DCM:MeOH, 100:0至90:10) 纯化, 得到呈灰白色固体的25D (1.1g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.16 (br. s., 1H), 7.97 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.41-7.20 (m, 5H), 7.06 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.35 (br. s., 1H), 6.29 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.23 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.25 (br. s., 2H), 2.69 (s, 4H), 2.62 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.0Hz, 3H)。HPLC保留时间 (方法#2): 1.815min.; LCMS (ES): m/z 520.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0360] 实施例25. 向25D (50mg, 0.067mmol) 在DCM (4.50mL) 中的0℃溶液中添加KOH (16.9mg, 0.301mmol), 并将反应在0℃搅拌10min。添加二苯基乙烯基铈三氟甲磺酸盐 (29.1mg, 0.080mmol) 在DCM (1.12mL) 中的溶液, 并将反应混合物在0℃搅拌10min。除去冰浴, 并在室温继续搅拌3.5h。将反应混合物通过CELTITE®垫过滤, 将滤液在真空中浓缩, 并将残余物通过制备型HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21.2x 100mm, 10min梯度, 12min运行, 5%至100%溶剂B=90%ACN-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA, 溶剂A=10%ACN-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA) 纯化, 得到呈白色固体的实施例25 (17.3mg, 40%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.55 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.65-6.59 (m, 2H), 5.14-5.08 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.60 (dd, J=9.2, 4.8Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 3H), 3.80 (dd, J=13.9, 9.5Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.94 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.79 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.93 (quin, J=5.9Hz, 2H)。HPLC保留时间 (方法#2): 1.467min.; LCMS (ES): m/z 518.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[0361] 实施例26

[0362] (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(6-碘-1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸

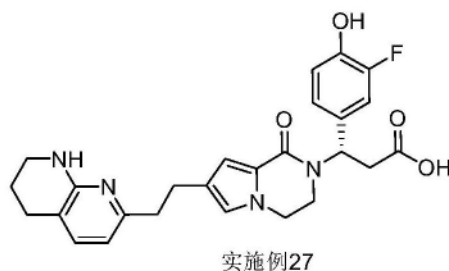


[0364] 26A. (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(6-碘-1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:将 $\text{I}_2$  (0.024g, 0.096mmol)分批添加到1C-1 (0.050g, 0.096mmol)和三氟乙酸银(0.021g, 0.096mmol)在DCM (1.0mL)中的5℃溶液中。在5℃搅拌1h后,将反应温热至室温,并继续搅拌1h。将反应混合物过滤,并将滤液用5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2x)、接着用水洗涤。将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒;流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含有10-mM醋酸铵的水;梯度:41-77%B经25分钟,然后在100%B保持8分钟;流速:20mL/min)纯化,得到呈浅黄色固体的26A (23mg, 35%)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12-7.04 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.25 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.93 (dd,  $J=7.6, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.90-3.82 (m, 4H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.27 (ddd,  $J=12.5, 7.7, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 4H), 2.70 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.90 (dt,  $J=11.7, 6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。HPLC保留时间(方法#1):2.620min.;LCMS (ES): $m/z$  647.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

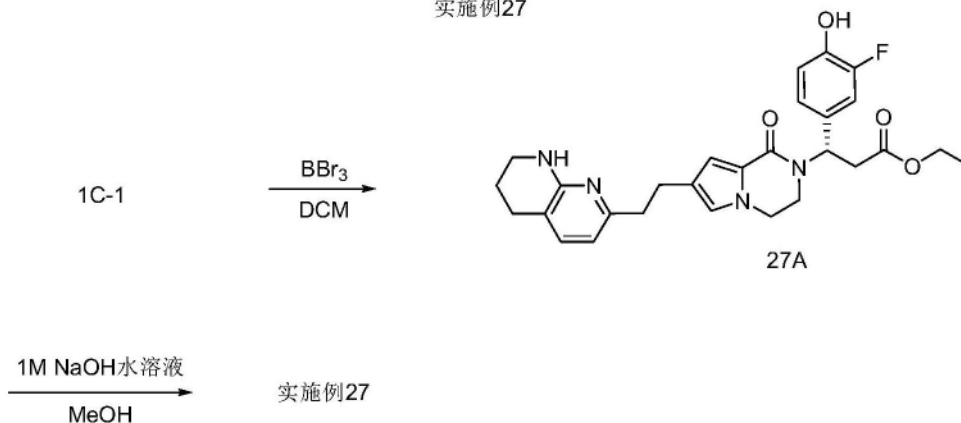
[0365] 实施例26:使用对于实施例1所述的程序制备实施例26。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.05 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.54 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.97 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.47 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.06 (dd,  $J=15.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.75-2.64 (m, 4H), 1.81 (br. s., 2H)。LCMS (ES): $m/z$  619.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0366] 实施例27

[0367] (S)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0368]

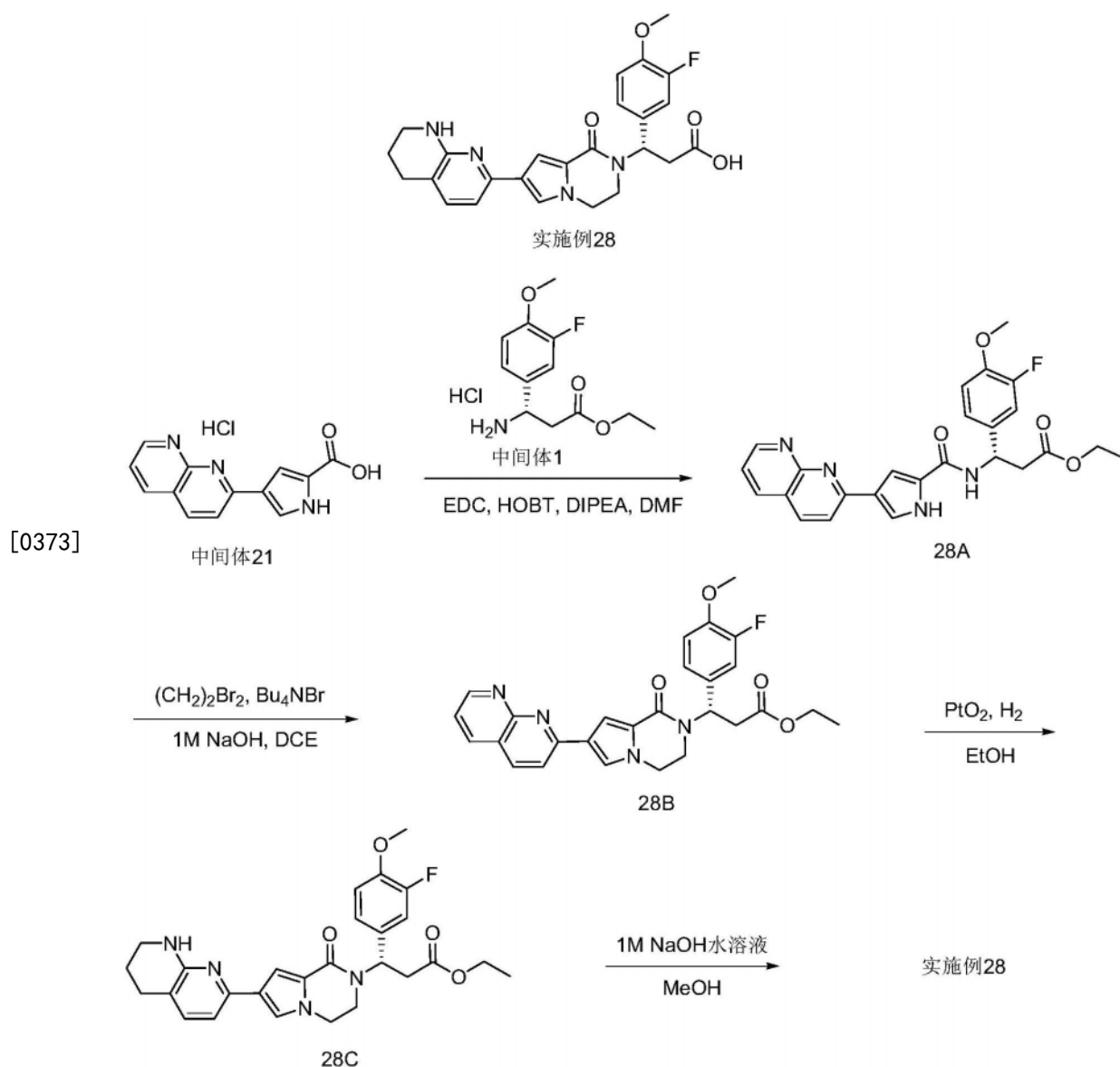


[0369] 27A. (S)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)乙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:将三溴硼烷(1.0M于己烷中)(0.958mL,0.958mmol)逐滴添加到0℃的1C-1(0.050g,0.096mmol)在DCM(0.915mL)中的溶液中。在0℃搅拌30min后,将反应用EtOH缓慢淬灭。将混合物用DCM稀释,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>小心地洗涤。将有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在真空中浓缩,并将残余物通过制备型HPLC(Phenomenex Luna AXIA5u C18 21.2x 100mm,10min梯度,12min运行,10%至100%溶剂B=90%ACN-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA,溶剂A=10%ACN-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA)纯化,得到呈白色固体的27A(22.1mg,45%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14-7.04(m,2H),7.01-6.89(m,2H),6.75(d,J=1.7Hz,1H),6.45(d,J=1.7Hz,1H),6.36(d,J=7.2Hz,1H),6.21(t,J=8.0Hz,1H),5.71(br.s.,1H),4.11(qd,J=7.1,1.2Hz,2H),3.94(dd,J=7.6,4.3Hz,1H),3.89-3.78(m,1H),3.63-3.46(m,1H),3.41(t,J=5.5Hz,2H),3.25(ddd,J=12.4,7.8,4.3Hz,1H),2.98(d,J=8.0Hz,2H),2.78(s,4H),2.70(t,J=6.2Hz,2H),1.96-1.83(m,2H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)。HPLC保留时间(方法#1):2.062min.;LCMS(ES):m/z 507.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0370] 实施例27.使用对于实施例1所述的程序制备实施例27。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.67-11.76(m,1H),10.09-9.61(m,1H),7.08(dd,J=12.4,1.9Hz,1H),7.02(d,J=7.2Hz,1H),6.97-6.92(m,1H),6.91-6.83(m,1H),6.71(d,J=1.7Hz,1H),6.48(d,J=1.7Hz,1H),6.28(d,J=7.2Hz,2H),6.00(t,J=7.8Hz,1H),4.03-3.84(m,2H),3.53(d,J=6.3Hz,1H),3.27-3.19(m,2H),3.13(ddd,J=13.0,8.2,4.4Hz,1H),2.93(br.s.,1H),2.79(br.s.,1H),2.72-2.56(m,6H),1.78-1.68(m,2H)。HPLC保留时间(方法#2):1.188min.;LCMS(ES):m/z 479.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0371] 实施例28

[0372] (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0374] 28A. 使用针对1A所述的程序制备(S)-3-(4-(1,8-萘啶-2-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯:28A。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.93 (br. s., 1H), 8.99 (dd, J=4.1, 1.9Hz, 1H), 8.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.42-8.29 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (dd, J=8.1, 4.3Hz, 1H), 7.28 (dd, J=12.7, 1.9Hz, 1H), 7.24-6.99 (m, 3H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.92 (d, J=9.1Hz, 1H), 2.85 (d, J=6.3Hz, 1H), 1.12 (t, J=7.0Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#1):2.395min.; LCMS (ES): m/z 463.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0375] 28B. 使用针对1B所述的程序制备(S)-3-(7-(1,8-萘啶-2-基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯:28B。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.11-9.04 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.56 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.39-6.34 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 3H)。HPLC保留时间(方法#1):2.438min.; LCMS (ES): m/z 489.1 [M+H]<sup>+</sup>。

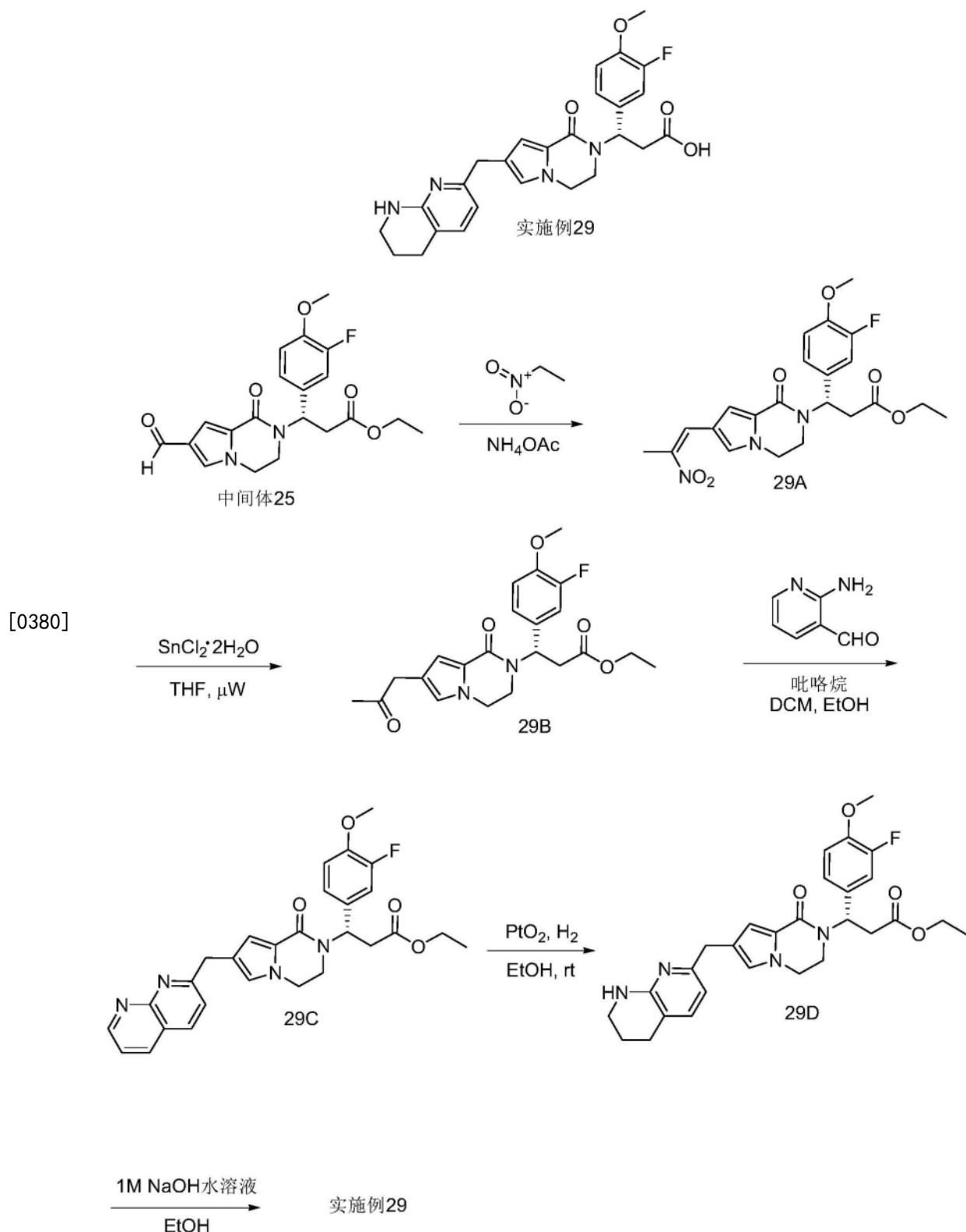
[0376] 28C. (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-

基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:向28B(70.4mg,0.144mmol)在EtOH(3.90mL)中的溶液中添加PtO<sub>2</sub>(6.56mg,0.029mmol)。将悬浮液在室温在H<sub>2</sub>气氛(1atm,气球)下搅拌5h。将浆液通过**CELITE**®垫过滤,并将滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体的28C(63mg,88%),其无需纯化即可用于下一步。LCMS(ES):m/z 493.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0377] 实施例28:使用对于实施例1所述的程序制备实施例28。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.83-11.59(m,1H),7.34(d,J=1.7Hz,1H),7.21(d,J=12.1Hz,1H),7.14(d,J=5.0Hz,2H),7.08(d,J=7.7Hz,1H),7.06(d,J=1.7Hz,1H),6.70(d,J=7.4Hz,1H),6.20(s,1H),6.06(t,J=8.0Hz,1H),4.15-3.97(m,2H),3.82(s,3H),3.69-3.55(m,1H),3.28-3.18(m,3H),3.08(dd,J=15.4,7.7Hz,1H),2.93(dd,J=15.4,8.3Hz,1H),2.62(t,J=6.1Hz,2H),1.82-1.68(m,2H)。LCMS(ES):m/z 465.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0378] 实施例29

[0379] (S)-3-(3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-((5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)甲基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0381] 29A. (S,Z)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(7-(2-硝基丙-1-烯-1-基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:将中间体25(0.215g,0.554mmol)和 $\text{NH}_4\text{OAc}$ (0.043g,0.554mmol)在硝基乙烷(1.11mL,15.5mmol)中的溶液在110℃搅拌30min。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用DCM(3x)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱(硅胶,己烷:EtOAc,100:0至0:100)纯化,得

到呈黄色固体的29A (0.204g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.36-6.25 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H), 4.03 (ddd, J=12.2, 7.4, 4.3Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.33 (ddd, J=12.4, 7.8, 4.3Hz, 1H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 2.482min.; LCMS (ES): m/z 446.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0382] 29B. (S) -3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(2-氧代丙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯: 将29A (0.204g, 0.458mmol) 和氯化锡(II) 二水合物 (1.03g, 4.58mmol) 在THF (2.05mL) 中的混合物在100℃在μM辐射下搅拌10min。将反应混合物用水和DCM的1:1混合物(25mL) 稀释, 并通过**CELITE®** 垫过滤。将滤液用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液小心地洗涤。将有机层分离并用盐水洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱(硅胶, 己烷:EtOAc, 100:0至25:75) 纯化, 得到呈白色固体的29B (97mg, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12-7.04 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.01 (dd, J=7.3, 4.5Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.60-3.48 (m, 3H), 3.27 (ddd, J=12.2, 7.5, 4.3Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.958min.; LCMS (ES): m/z 417.3[M+H]<sup>+</sup>。

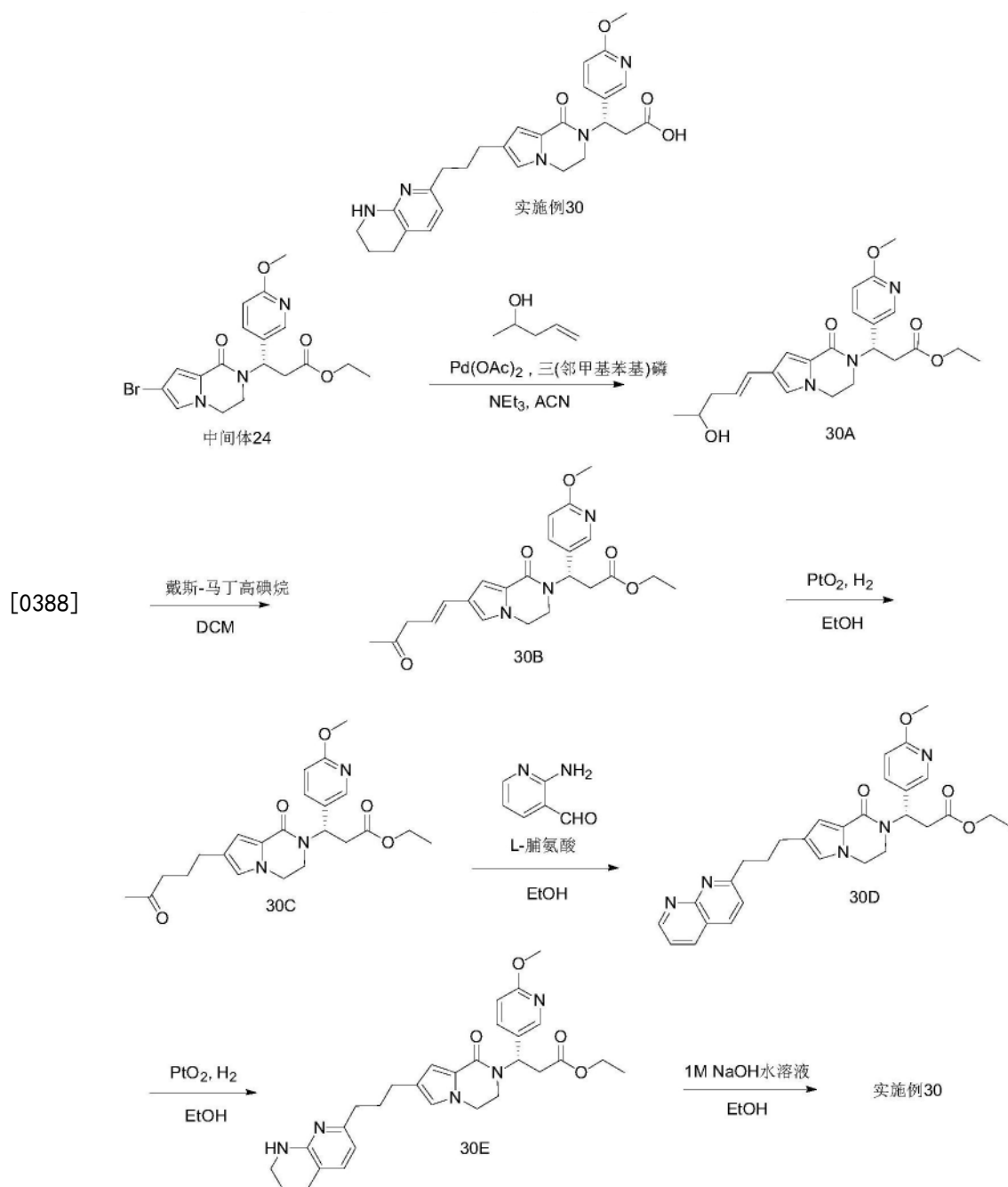
[0383] 29C. 使用对于中间体22D所述的程序制备(S) -3-(7-((1,8-萘啶-2-基) 甲基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基) 丙酸乙酯: 29C。HPLC保留时间(方法#2): 1.618min.; LCMS (ES): m/z 503.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0384] 29D. 使用对于28C所述的程序制备(S) -3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-((5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基) 甲基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基) 丙酸乙酯: 29D。LCMS (ES): m/z 507.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0385] 实施例29: 使用对于实施例1所述的程序制备实施例29。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.30 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.5Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.39 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.25 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.06 (td, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.64 (m, 3H), 3.40 (dd, J=6.2, 3.4Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.91 (d, J=8.3Hz, 2H), 2.72 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.87 (quin, J=5.9, Hz, 2H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.383min.; LCMS (ES): m/z 479.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0386] 实施例30

[0387] (S) -3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基) 丙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基) 丙酸



[0389] 30A. 使用对于中间体1A所述的程序制备(3S)-3-(7-((E)-4-羟基戊-1-烯-1-基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯:30A。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.39-6.23 (m, 2H), 5.95 (dd, J=15.4, 8.0Hz, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 5H), 3.61 (ddd, J=12.3, 7.6, 4.3Hz, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 6H)。HPLC保留时间(方法#2):1.587min.; LCMS (ES): m/z 428.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0390] 30B. (S,E)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(4-氧代戊-1-烯-1-基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:将戴斯-马丁高碘烷(0.089g, 0.211mmol)添加到30A(0.075g, 0.175mmol)在DCM(1.64mL)中的溶液中。在室温搅拌1h后,将反应物用乙醚稀释并通过CELITE®垫过滤。将滤液在真空中浓缩并将残余物通过快速色谱(硅胶,



DCM:EtOAc, 100:0至0:100) 纯化, 得到呈橙色固体的30B (41.1mg, 55%)。LCMS (ES): m/z 426.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0391] 30C. 使用对于28C所述的程序制备(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(4-氧代戊基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:30C。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.12(d, J=2.5Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.77(d, J=1.7Hz, 1H), 6.73(d, J=8.5Hz, 1H), 6.48(d, J=1.4Hz, 1H), 6.26(t, J=8.1Hz, 1H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 4.00(td, J=8.0, 3.7Hz, 1H), 3.94-3.88(m, 4H), 3.58(ddd, J=12.3, 7.6, 4.3Hz, 1H), 3.29(ddd, J=12.3, 7.6, 4.3Hz, 1H), 3.10-2.98(m, 2H), 2.45(td, J=7.3, 3.6Hz, 4H), 2.12(s, 3H), 1.83(quin, J=7.4Hz, 2H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.717min.; LCMS (ES): m/z 428.3[M+H]<sup>+</sup>。

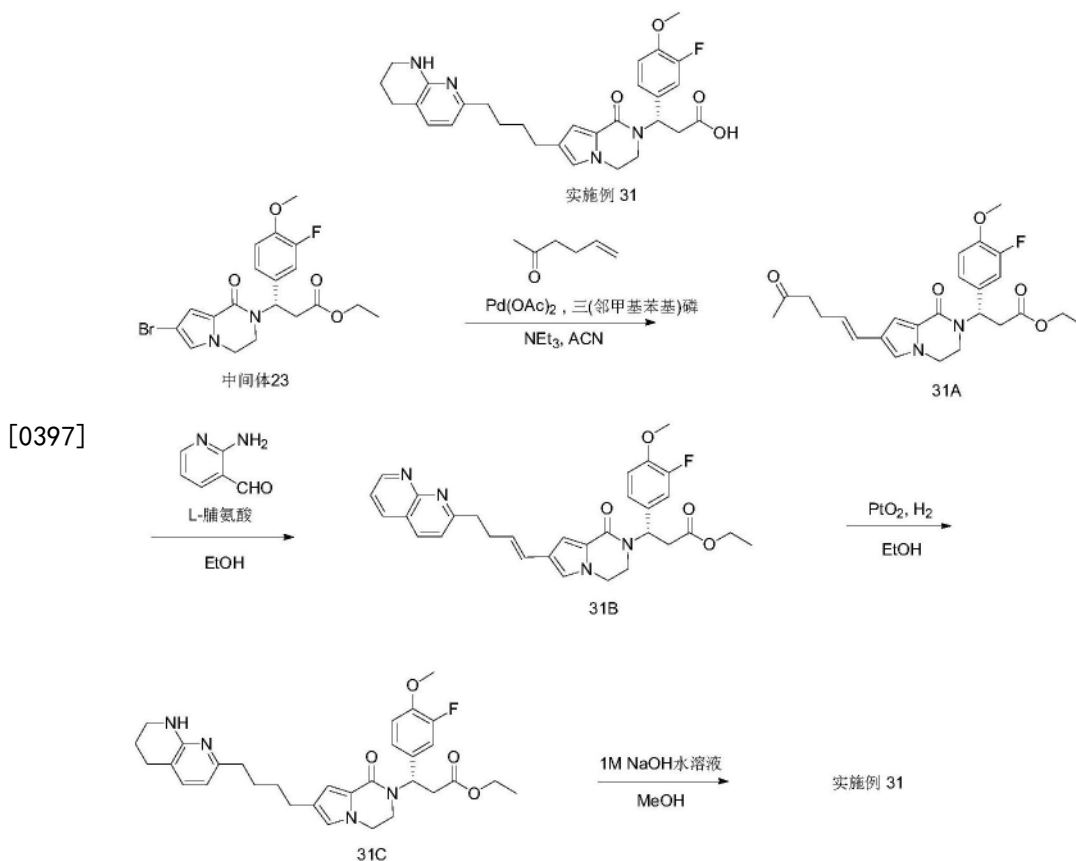
[0392] 30D. 使用对于中间体19E所述的程序制备(S)-3-(7-(3-(1,8-萘啶-2-基)丙基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙酸乙酯:30D。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.07(dd, J=4.3, 2.1Hz, 1H), 8.15(dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 8.11(d, J=2.5Hz, 1H), 8.08(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.1, 4.3Hz, 1H), 7.38(d, J=8.3Hz, 1H), 6.79(d, J=1.7Hz, 1H), 6.72(d, J=8.5Hz, 1H), 6.53(d, J=1.7Hz, 1H), 6.26(t, J=8.0Hz, 1H), 4.14-4.09(m, 2H), 3.98(td, J=8.0, 3.7Hz, 1H), 3.93-3.85(m, 4H), 3.60-3.52(m, 1H), 3.27(ddd, J=12.4, 7.7, 4.1Hz, 1H), 3.10-2.98(m, 4H), 2.57(t, J=7.4Hz, 2H), 2.15(quin, J=7.6Hz, 2H), 1.21-1.26(m, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.342min.; LCMS (ES): m/z 514.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0393] 30E. 使用对于28C所述的程序制备(S)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(1-氧代-7-(3-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丙基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:30E。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.12(d, J=2.5Hz, 1H), 7.62(dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.18(d, J=7.2Hz, 1H), 6.77(d, J=1.7Hz, 1H), 6.73(d, J=8.5Hz, 1H), 6.55(d, J=1.4Hz, 1H), 6.29-6.21(m, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 3.99(dd, J=7.6, 4.5Hz, 1H), 3.94-3.85(m, 4H), 3.58(ddd, J=12.3, 7.6, 4.3Hz, 1H), 3.49-3.40(m, 2H), 3.29(ddd, J=12.3, 7.6, 4.3Hz, 1H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.73-2.62(m, 4H), 2.50(t, J=7.4Hz, 2H), 1.96-1.82(m, 4H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.612min.; LCMS (ES): m/z 518.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0394] 实施例30: 使用对于实施例1所述的程序制备实施例30。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ14.57(br. s., 1H), 9.47(br. s., 1H), 8.17(d, J=1.4Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.34(d, J=7.4Hz, 1H), 6.77(d, J=8.5Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.37(d, J=7.2Hz, 1H), 6.31(dd, J=10.0, 5.6Hz, 1H), 4.01(td, J=8.0, 3.7Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.93-3.87(m, 1H), 3.63-3.54(m, 1H), 3.49(br. s., 2H), 3.29(ddd, J=12.3, 7.8, 4.1Hz, 1H), 3.16-3.08(m, 1H), 3.07-2.94(m, 1H), 2.76(t, J=6.1Hz, 2H), 2.71-2.61(m, 2H), 2.50(t, J=7.0Hz, 2H), 1.98-1.87(m, 4H)。HPLC保留时间(方法#2): 1.290min.; LCMS (ES): m/z 490.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0395] 实施例31

[0396] (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸



[0398] 31A. 使用对于中间体1A所述的程序制备(S,E)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(5-氧代己-1-烯-1-基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:31A。HPLC保留时间(方法#1):3.068min.;LCMS(ES):m/z 457.2[M+H]<sup>+</sup>。

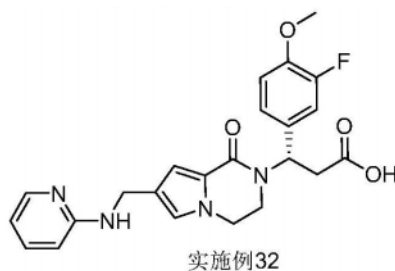
[0399] 31B. (S,E)-3-(7-(4-(1,8-萘啶-2-基)丁-1-烯-1-基)-1-氧代-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯:将31A(17.7mg,0.039mmol)、2-氨基烟碱醛(6.16mg,0.050mmol)和L-脯氨酸(4.46mg,0.039mmol)在EtOH(0.194mL)中的溶液在回流下搅拌18h。在冷却至室温后,将溶剂在真空中除去,并将残余物通过制备型HPLC(Phenomenex Luna AXIA5u C18 21.2x 100mm,10min梯度,12min运行,0%至100%溶剂B=90%MeOH-10%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA,溶剂A=10%MeOH-90%H<sub>2</sub>O-0.1%TFA)纯化,得到21.2mg 31B的TFA盐。将该物质溶解于MeOH(0.250mL)中,并添加100mg Dianion WA21J树脂。在室温搅拌1h后,将树脂通过过滤除去,并用MeOH充分洗涤。将滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体的31B(15.0mg,71%)。LCMS(ES):m/z 543.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0400] 31C. 使用对于28C所述的程序制备(S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:31C。HPLC保留时间(方法#1):2.660min.;LCMS(ES):m/z549.3[M+H]<sup>+</sup>。

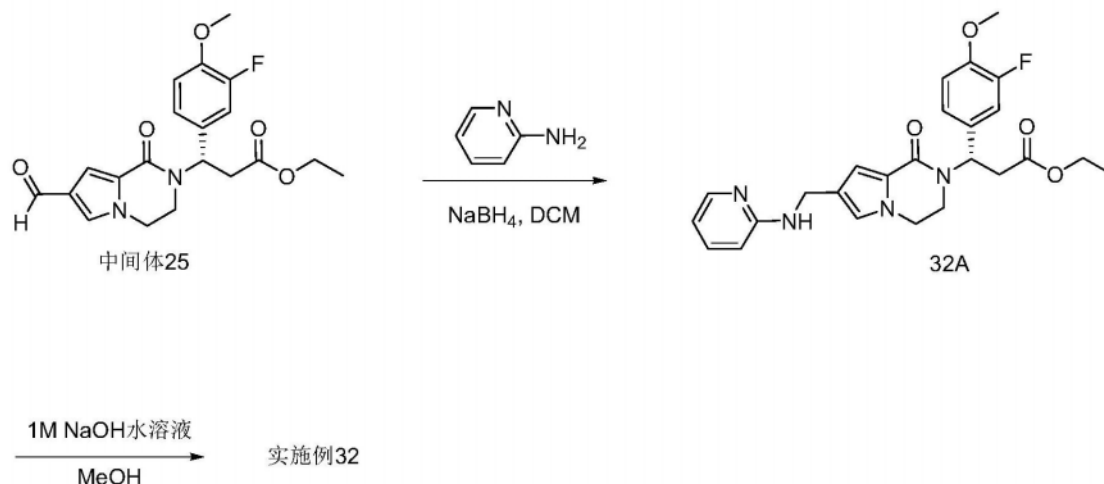
[0401] 实施例31:使用对于实施例1所述的程序制备实施例31。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.18-7.06(m,3H),7.02(d,J=7.3Hz,1H),6.68(s,1H),6.49(s,1H),6.24(d,J=7.0Hz,1H),6.01(t,J=7.6Hz,1H),3.99-3.87(m,2H),3.80(s,3H),3.59(br.s.,1H),3.22(br.s.,2H),3.15(d,J=9.2Hz,1H),3.05-2.98(m,1H),2.91-2.82(m,1H),2.61-2.56(m,2H),2.41(t,J=7.2Hz,2H),2.35(t,J=7.0Hz,2H),1.72(br.s.,2H),1.54(d,J=7.3Hz,2H),1.46(d,J=7.0Hz,2H)。LCMS(ES):m/z 521.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0402] 实施例32

[0403] (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-(4-(5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)丁基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸,TFA



[0404]



[0405] 32A. (S)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(1-氧代-7-((吡啶-2-基氨基)甲基)-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)丙酸乙酯:将中间体25(10mg,0.026mmol)、吡啶-2-胺(2.42mg,0.026mmol)和 $\text{NaBH}_4$ (1.95mg,0.051mmol)在DCM(0.257mL)中的混合物在室温搅拌10min。将反应混合物用水淬灭,并用DCM萃取。将有机层经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈粗制黄色油状物的32A(11.2mg,93%),其无需进一步纯化而用于下一步骤。LCMS(ES): $m/z$  467.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0406] 实施例32:使用对于实施例1所述的程序制备实施例32。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$  7.93(br d, $J=5.8\text{Hz}$ ,1H),7.80(br t, $J=7.5\text{Hz}$ ,1H),7.20-7.08(m,4H),7.00-6.93(m,2H),6.79(br t, $J=6.4\text{Hz}$ ,1H),6.71(s,1H),6.02(br t, $J=7.9\text{Hz}$ ,1H),4.34(s,2H),4.07-3.93(m,2H),3.81(s,3H),3.64-3.52(m,1H),3.17(br d, $J=8.2\text{Hz}$ ,1H),3.10-3.01(m,1H),2.91(br dd, $J=15.4,8.4\text{Hz}$ ,1H)。LCMS(ES): $m/z$  439.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0407] 本发明的其他特征在以上对示例性实施方案的描述的过程中应变得清楚,所述示例性实施方案是为了说明本发明而给出的并不旨在限制本发明。在不背离本发明的精神或基本属性的条件下本发明可以其他特定形式来体现。本发明涵盖本文所述的本发明优选方面的所有组合。应理解,本发明的任一和所有实施方案可结合任何一个或多个其他实施方案来描述另外的实施方案。还应理解,实施方案的每个单独的要素是其自身独立的实施方案。此外,实施方案的任何要素意欲与任何实施方案的任何和所有其他要素组合来描述另外的实施方案。