



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110753692 A

(43)申请公布日 2020.02.04

(21)申请号 201880039565.7

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22)申请日 2018.06.11

11105

(30)优先权数据

62/518,779 2017.06.13 US

代理人 许斐斐

62/522,869 2017.06.21 US

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 21/00(2006.01)

2019.12.13

A61P 25/28(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 11/06(2006.01)

PCT/IB2018/054206 2018.06.11

A61K 31/4375(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/229629 EN 2018.12.20

(71)申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72)发明人 D.N.迪顿 B.G.希勒 M.A.扬曼

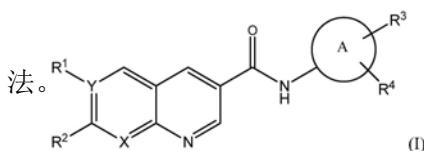
权利要求书10页 说明书132页 附图1页

(54)发明名称

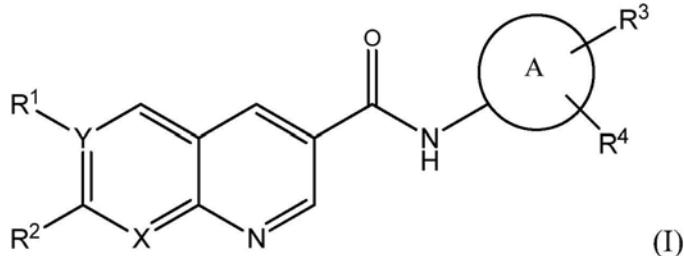
作为H-PGDS抑制剂的化学化合物

(57)摘要

式(I)的化合物，其中R¹、R²、R³、R⁴、X、Y和A如本文所定义。本发明的化合物为造血前前列腺素D合酶(H-PGDS)的抑制剂且可用于治疗杜氏肌营养不良。因此，本发明进一步涉及包含本发明的化合物的药物组合物。本发明进一步涉及使用本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物抑制H-PGDS活性和治疗与其相关疾病的方



1. 根据式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



其中：

X为N且Y为C, 或者X为CH且Y为N, 或者X为N且Y为N;

R¹不存在或选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR⁵、C₁₋₅烷基、取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基、取代的C₃₋₅环烷基, 和杂环烷基;

R²选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR⁵、-SR⁶、C₁₋₅烷基、取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧化代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、氨基、-NHR⁷、-NR⁷R⁸、氮杂环丁烷基, 和氮杂环丁烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧化代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN), 和杂环烷基;

A选自：

C₄₋₇环烷基,

包含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-、或6-元杂环烷基,

和

包含1或2个杂原子的5-12元杂芳基, 其中至少一个杂原子为氮, 且第二个杂原子, 如果存在的话, 选自N和S;

R³和R⁴独立地选自：

氢,

-OS(O)₂NH₂,

-S(O)₂CH₃,

-OH,

-C≡N,

F,

Cl,

Br,

I,

四唑基,

甲基-四唑基,

乙基-四唑基,

环烷基,

取代有1或2个独立选自以下的取代基的环烷基: 氟、-OH、-OCH₃和-CH₃,

吗啉基,

氮杂环丁烷基,

取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基：氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-CH₃，吡啶基，

取代有-C≡N的吡啶基，

噁唑基，

取代有-C(0)OCH₂CH₃的噁唑基，

取代有-C≡N的噁唑基，

-N(H)噁唑基，

取代有-C(0)OCH₂CH₃的-N(H)噁唑基，

取代有-C≡N的-N(H)噁唑基，

-N(H)S(0)CH₃，

氧代，

C₁₋₈烷基，

取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂，和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂，

C₁₋₈烷氧基，

取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷氧基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(0)CH₃、-S(0)NH₂，和-S(0)N(H)C₁₋₄烷基，

二甲基胺氧化物，

N(C₁₋₆烷基)₂，其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(0)CH₃，

N(H)C₁₋₆烷基，和

取代有1至6个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₆烷基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、CF₃、CHF₂、CH₂F，和-S(0)CH₃；

R⁵选自氢、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)；

R⁶选自氢、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)；

R⁷选自芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和-OH)、-C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代、-OH、-OC₁₋₆烷基、-COOH、-NH₂、-NH环烷基，和-CN)；且

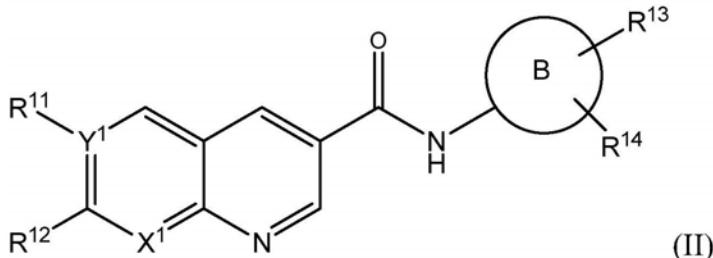
R⁸选自芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和-OH)、-C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下

的取代基：氟、氯、氧代、-OH、-OC₁₋₆烷基、-COOH、-NH₂、-NH环烷基，和-CN)；

条件是当Y为N时R¹不存在，且

条件是R²、R³和R⁴不都是氢。

2. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，该化合物通过下式(II)表示：



其中：

X¹为N且Y¹为C，或者X¹为CH且Y¹为N，或者X¹为N且Y¹为N；

R¹¹不存在或选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR¹⁵、C₁₋₅烷基、取代有1至6个氟的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基，和取代有1至4个氟的C₃₋₅环烷基；

R¹²选自氢、-OR¹⁵、-SR¹⁶、C₁₋₅烷基、取代有1至6个氟的C₁₋₅烷基，C₃₋₅环烷基、取代有1至4个氟的C₃₋₅环烷基、氨基、-NHR¹⁷、-NR¹⁷R¹⁸、氮杂环丁烷基，和氮杂环丁烷基(取代有1至3个独立选自以下的取代基：氟、氯、C₁₋₄烷基，和取代有1至4个氟的C₁₋₄烷基)；

B选自：

C₄₋₇环烷基，和

包含1或2个独立选自0和N的杂原子的4-、5-、或6-元杂环烷基；

R¹³和R¹⁴独立地选自：

氢，

-OH，

-C≡N，

F，

Cl，

C₃₋₆环烷基，

取代有1或2个独立选自以下的取代基的C₃₋₆环烷基：氟、-OH、-OCH₃和-CH₃，

氮杂环丁烷基，

取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基：氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-CH₃，
氧代，

C₁₋₆烷基，

取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₆烷基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、
环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂，和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂，

C₁₋₈烷氧基，

取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷氧基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、
环烷基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、
其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂，和-S(O)₂N(H)C₁₋₄

烷基，

$N(C_{1-6}\text{烷基})_2$, 其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-OH$ 、 氧代 、 氟 、 氯 、 溴 、 碘 和 $-S(O)_2\text{CH}_3$,

$N(H)C_{1-6}\text{烷基}$,

取代有1至6个独立选自以下的取代基的 $N(H)C_{1-6}\text{烷基}$: $-OH$ 、 氧代 、 氟 、 氯 、 溴 、 碘 ，和 $-S(O)_2\text{CH}_3$;

R^{15} 选自:氢、 C_{3-5} 环烷基、取代有1至4个氟的 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-5} 烷基, 和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-5} 烷基:氟、氯、 C_{1-3} 烷基氧基、 $-OH$ 、 氧代 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 和 $-CN$;

R^{16} 选自:氢、 C_{3-5} 环烷基、取代有1至4个氟的 C_{3-5} 环烷基、 C_{1-5} 烷基, 和取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-5} 烷基:氟、氯、 C_{1-3} 烷基氧基、 $-OH$ 、 氧代 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 和 $-CN$;

R^{17} 选自: C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-OC_{1-6}\text{烷基}$ (取代有1至6个独立选自以下的取代基:氟、氯、 氧代 和 $-OH$)、 $C_{1-6}\text{烷基}$, 和 $C_{1-6}\text{烷基}$ (取代有1至6个独立选自以下的取代基:氟、氯、 氧代 和 $-OH$);

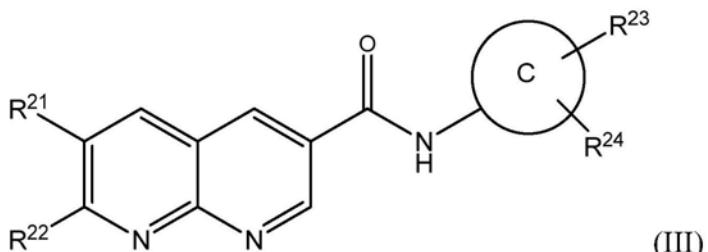
且

R^{18} 选自: C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-OC_{1-6}\text{烷基}$ (取代有1至6个独立选自以下的取代基:氟、氯、 氧代 和 $-OH$)、 $C_{1-6}\text{烷基}$, 和 $C_{1-6}\text{烷基}$ (取代有1至6个独立选自以下的取代基:氟、氯、 氧代 和 $-OH$);

条件是当 Y^1 为N时 R^{11} 不存在,且

条件是 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 不都是氢。

3. 权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐,该化合物通过下式(III)表示:



其中:

R^{21} 选自:氢和氯;

R^{22} 选自氢、 $-OR^{25}$ 、 $-SR^{26}$ 、环丙基、环丁基、 $-NHR^{27}$ 、氮杂环丁烷基, 和取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基:氟和 $-CH_3$;

其中:

R^{25} 选自氢、 C_{1-2} 烷基, 和取代有1至3个氟的 C_{1-2} 烷基,

R^{26} 选自氢和 C_{1-2} 烷基, 且

R^{27} 选自 C_{1-2} 烷基, 和取代有1至3个氟的 C_{1-2} 烷基;

C选自:环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基, 和氮杂环丁烷基;且

R^{23} 和 R^{24} 独立地选自:

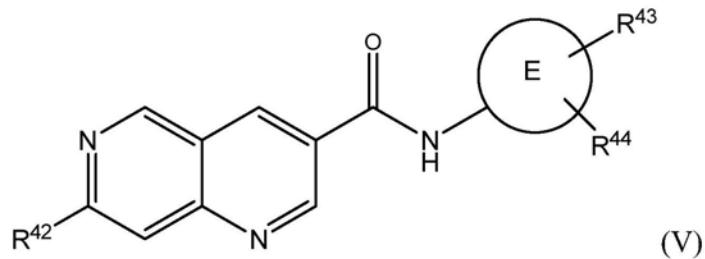
氢,

$-OH$,

F,

氮杂环丁烷基，
 取代有1或2个氟的氮杂环丁烷基，
 氧代，
 C₁₋₆烷基，
 取代有1至5个独立选自以下的取代基的C₁₋₆烷基：-OH、氧代和氟，
 N(H)C₁₋₃烷基，和
 取代有1至5个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₃烷基：-OH和氟；
 条件是R²²、R²³和R²⁴不都是氢。

4. 权利要求1至3任一项的化合物或其药学上可接受的盐，该化合物通过下式(V)表示：



其中：

R⁴²选自氢、-OR⁴⁵、-SR⁴⁶、环丙基、环丁基、-NHR⁴⁷、氮杂环丁烷基，和取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基：氟和-CH₃；

其中：

R⁴⁵选自氢、C₁₋₂烷基，和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基，

R⁴⁶选自氢和C₁₋₂烷基，且

R⁴⁷选自C₁₋₂烷基，和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基；

E选自：环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基，和氮杂环丁烷基；且

R⁴³和R⁴⁴独立地选自：

氢，

-OH，

F，

氮杂环丁烷基，

取代有1或2个氟的氮杂环丁烷基，

氧代，

C₁₋₆烷基，

取代有1至5个独立选自以下的取代基的C₁₋₆烷基：-OH、氧代和氟，

N(H)C₁₋₃烷基，和

取代有1至5个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₃烷基：-OH和氟；

条件是R²²、R²³和R²⁴不都是氢。

5. 权利要求1至4任一项的化合物或其药学上可接受的盐，该化合物选自：

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-

甲酰胺；

7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-(环丙基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
7-((2,2-二氟乙基)氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

(S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

(S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

(S)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-

甲酰胺；

N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

6-氯-7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

(S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((反式)-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

(S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 (S)-6-氯-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-((1r,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-(甲基硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；
 (S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 N-((S)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
 2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；
 N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；和

- 2-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺。
6. 根据权利要求1至5任一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。
7. 根据权利要求1至5任一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗指示使用H-PGDS抑制剂的病症。
8. 根据权利要求1至5任一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗哮喘。
9. 根据权利要求1至5任一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗杜氏肌营养不良。
10. 用于治疗人中的抑制H-PGDS对其有益的障碍的方法,其包括向需要的人给药治疗有效量的根据权利要求1至5中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。
11. 用于治疗人中的变应性疾病和其它炎性病症的方法,例如哮喘、阿司匹林加重性呼吸系统疾病(AERD)、咳嗽、慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支气管炎和肺气肿)、支气管收缩、变应性鼻炎(季节性或者常年性)、血管舒缩性鼻炎、鼻结膜炎、变应性结膜炎、食物过敏、超敏反应性肺病、嗜酸细胞性综合征,包括嗜酸细胞性哮喘、嗜酸细胞性肺炎、嗜酸细胞性食道炎、嗜酸性肉芽肿、迟发型超敏反应障碍、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、胰腺炎、胃炎、炎性肠病、骨关节炎、牛皮癣、结节病、肺纤维化、呼吸窘迫综合征、细支气管炎、鼻窦炎、囊性纤维化、光化性角化病、皮肤发育异常、慢性荨麻疹、湿疹和所有类型的皮炎,包括特应性皮炎或者接触性皮炎,其包括向需要的人给药治疗有效量的根据权利要求1至5中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。
12. 用于治疗或预防人中的哮喘的方法,其包括向需要的人给药治疗有效量的根据权利要求1至5中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。
13. 用于治疗人中的杜氏肌营养不良的方法,其包括向需要的人给药治疗有效量的根据权利要求1至5中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。
14. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至5中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一种或者多种药学上可接受的载体或者赋形剂。
15. 权利要求14的药物组合物,其用于治疗抑制H-PGDS对其有益的障碍。
16. 权利要求15的药物组合物,其用于治疗或者预防哮喘。
17. 权利要求15的药物组合物,其用于治疗或者预防杜氏肌营养不良。
18. 用于治疗人中的神经肌肉相关的病症的方法,所述病症选自:杜氏肌营养不良(MD)、贝克肌营养不良、先天性肌营养不良(Fukuyama)、Dreifuss肌营养不良、肢带肌营养不良、面肩胛肱骨肌营养不良、I型强直性肌营养不良(DM1或者斯太纳特病)、II型强直性肌营养不良(DM2或者近位肌强直肌病)、先天性肌强直、多肌炎、皮肌炎、肌萎缩侧索硬化(ALS)、肌肉损伤、外科手术相关的肌肉损伤、创伤性肌肉损伤、工作相关的骨骼肌损伤、过度训练相关的肌肉损伤、全膝关节置换术导致的肌肉损害、前交叉韧带(ACL)修复术导致的肌肉损害、整形外科手术导致的肌肉损害、髋置换外科手术导致的肌肉损害、关节置换外科手术导致的肌肉损害、腱修复外科手术导致的肌肉损害、回旋肌袖疾病的外科修复术导致的肌肉损害、回旋肌袖损伤的外科修复术导致的肌肉损害、截肢术导致的肌肉损害、战场肌肉损伤、车祸相关的肌肉损伤、运动相关的肌肉损伤、肌肉撕裂伤、钝力挫伤导致的创伤性损伤、弹片伤导致的创伤性损伤、肌肉拉伤或者撕裂、烧伤导致的创伤性损伤、急性肌扭伤、

慢性肌扭伤、重力或者应力肌肉损伤、重复应力肌肉损伤、撕脱伤肌肉损伤、筋膜室综合征、高度重复运动导致的肌肉损伤、强力运动导致的肌肉损伤、笨拙姿势导致的肌肉损伤、由身体和物体之间长时间和强有力机械耦合引起的肌肉损伤、振动导致的肌肉损伤、与缺乏恢复或缺乏体力劳动能力增加同时发生的未修复的或者未完全修复的肌肉损害导致的肌肉损伤、运动诱发的迟发性肌肉酸痛(DOMS)、伤口愈合和失用性萎缩，其包括向需要的人给药治疗有效量的根据权利要求1至5中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

19. 权利要求14的药物组合物，其用于治疗神经肌肉相关的病症，所述病症选自：杜氏肌营养不良(MD)、贝克肌营养不良、先天性肌营养不良(Fukuyama)、Dreifuss肌营养不良、肢带肌营养不良、面肩胛肱骨肌营养不良、I型强直性肌营养不良(DM1或者斯太纳特病)、II型强直性肌营养不良(DM2或者近位肌强直肌病)、先天性肌强直、多肌炎、皮肌炎、肌萎缩侧索硬化(ALS)、肌肉损伤、外科手术相关的肌肉损伤、创伤性肌肉损伤、工作相关的骨骼肌损伤、过度训练相关的肌肉损伤、全膝关节置换术导致的肌肉损害、前交叉韧带(ACL)修复术导致的肌肉损害、整形外科手术导致的肌肉损害、髋置换外科手术导致的肌肉损害、关节置换外科手术导致的肌肉损害、腱修复外科手术导致的肌肉损害、回旋肌袖疾病的外科修复术导致的肌肉损害、回旋肌袖损伤的外科修复术导致的肌肉损害、截肢术导致的肌肉损害、战场肌肉损伤、车祸相关的肌肉损伤、运动相关的肌肉损伤、肌肉撕裂伤、钝力挫伤导致的创伤性损伤、弹片伤导致的创伤性损伤、肌肉拉伤或者撕裂、烧伤导致的创伤性损伤、急性肌扭伤、慢性肌扭伤、重力或者应力肌肉损伤、重复应力肌肉损伤、撕脱伤肌肉损伤、筋膜室综合征、高度重复运动导致的肌肉损伤、强力运动导致的肌肉损伤、笨拙姿势导致的肌肉损伤、由身体和物体之间长时间和强有力机械耦合引起的肌肉损伤、振动导致的肌肉损伤、与缺乏恢复或缺乏体力劳动能力增加同时发生的未修复的或者未完全修复的肌肉损害导致的肌肉损伤、运动诱发的迟发性肌肉酸痛(DOMS)、伤口愈合和失用性萎缩。

20. 一种药物组合物，其包含0.5至1000mg的权利要求1至5中任一项所限定的化合物或其药学上可接受的盐，和0.5至1000mg的药学上可接受的赋形剂。

21. 根据权利要求1-5任一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用作H-PGDS抑制剂的药物中的用途。

22. 根据权利要求1-5任一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗肌肉骨骼疾病的药物中的用途，如杜氏肌营养不良、脊髓挫伤、神经炎性疾病如多发性硬化，或神经退行性疾病如阿尔茨海默病或肌萎缩侧索硬化(ALS)。

作为H-PGDS抑制剂的化学化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物、所述化合物作为造血前列腺素D合酶(H-PGDS)抑制剂的用途、包含所述化合物的药物组合物和所述化合物在疗法中的用途，尤其是用于治疗指示使用H-PGDS抑制剂的病症如神经变性疾病和肌肉骨骼疾病，包括杜氏肌营养不良，其中PGD₂被认为对于化合物在制备用于治疗指示使用H-PGDS抑制剂的病症的药物中的用途，且用于治疗或者预防人中的指示抑制H-PGDS的障碍的方法中发挥病理学作用。

背景技术

[0002] 前列腺素D₂(PGD₂)是花生四烯酸代谢的产物，并且是肥大细胞通过多种机制和细胞激活途径(包括变应原介导的高亲和力IgE受体的交联)响应刺激而合成的主要前列腺素类介质(Lewis等人(1982) Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. J. Immunol., 129, 1627-1631)。其他细胞如树突细胞，T_h2细胞和上皮细胞也产生PGD₂，但其水平低于肥大细胞。PGD₂通过激活特异性G蛋白偶联受体DP₁(Boie等人(1995) Molecular cloning and characterization of the human prostanoid DP receptor. J. Biol. Chem., 270, 18910-18916)和DP₂(CRTH2)(Abe等人(1999), Molecular cloning, chromosome mapping and characterization of the mouse CRTH2 gene, a putative member of the leukocyte chemo-attractant receptor family. Gene, 227, 71-77)介导其作用，并且还通过血栓烷A₂(TXA₂)的受体(TP受体)作用于靶细胞。

[0003] 前列腺素D合酶(PGDS)是负责前列腺素内过氧化物PGH₂向PGD₂的催化异构酶转化的酶。PGD₂由H-PGDS(造血型或H型)或L-PGDS(脂质运载蛋白型或L型)酶的作用产生(Urade等人,(2000) Prostaglandin D synthase structure and function. Vitamins and hormones, 58, 89-120)。H-PGDS活性依赖于谷胱甘肽，并且在免疫和炎症细胞(包括肥大细胞、抗原呈递细胞(例如树突细胞)、巨噬细胞和T_h2细胞，它们都是变应性疾病的病理学中的关键细胞)产生PGD₂中起重要作用。相反，L型不依赖于谷胱甘肽，主要位于中枢神经系统、生殖器官和心脏中。这两种PGDS同工型似乎具有不同的催化性质、三级结构，以及细胞和组织分布。

[0004] 已证明使用小分子抑制剂HQL-79、H-PGDS在以下疾病中发挥调节作用，例如杜氏肌营养不良(Nakagawa等人(2013) A prostaglandin D₂ metabolite is elevated in the urine of Duchenne Muscular Dystrophy patients and increases further from 8 years old, Clinica Chimica Acta 423, 10-14)和(Mohri等人(2009), Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis, Am. J. Pathol. 174, 1735-1744)和(Okinaga等人(2002), Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in hyalinated necrotic muscle fibers: its implication in grouped necrosis, Acta Neuropathologica 104, 377-84)、脊髓挫伤(Redensek等人(2011) Expression and detrimental role of hematopoietic prostaglandin D synthase in spinal cord

contusion injury, Glia 59, 603–614)、神经炎症 (Mohri 等人 (2006) Prostaglandin D₂-mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in twitcher. J. Neurosci. 26, 4383–4393), 和神经变性疾病 (Ikuko 等人 (2007) Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP₁receptor are selectively upregulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and in a mouse model of Alzheimer disease. J. Neuropath. Exp. Neur. 66, 469–480)。H-PGDS 还涉及在代谢疾病如糖尿病和肥胖症中发挥作用, 因为 PGD₂ 被转化为 15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂, 其是 PPAR γ 的有力配体, 能够驱动脂肪生成 (Tanaka 等人 (2011) Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12,14-prostaglandin J₂. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 301, C1360–C1367)。PGD₂ 涉及在尼克酸诱导的皮肤潮红中起作用 (Papaliodis 等人 (2008) Niacin-induced “flush” involves release of prostaglandin D₂ from mast cells and serotonin from platelets: Evidence from human cells in vitro and an animal model. JPET 327:665–672)。

[0005] Weber 等人 (2010), Identification and characterisation of new inhibitors for the human hematopoietic prostaglandin D₂synthase. Eur. J. Med. Chem. 45, 447–454, Carron 等人 (2010), Discovery of an Oral Potent Selective Inhibitor of Hematopoietic Prostaglandin D Synthase (H-PGDS) . ACS Med. Chem. Lett. 1, 59–63; Christ 等人 (2010), Development and Characterization of New Inhibitors of the Human and Mouse Hematopoietic Prostaglandin D₂Synthases, J. Med. Chem., 53, 5536–5548; 和 Hohwy 等人 (2008), Novel Prostaglandin D Synthase Inhibitors Generated by Fragment-Based Drug Design. J. Med. Chem., 51, 2178–2186 也对此感兴趣。

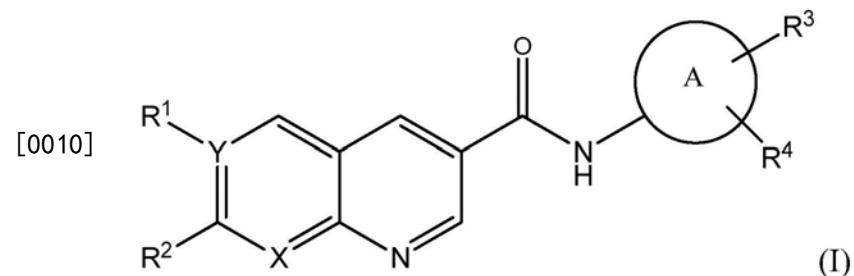
[0006] 基于这一证据, 抑制 PGD₂ 形成的 H-PGDS 的化学抑制剂同时抑制 PGD₂ 及其代谢物在多种受体上的生物学作用, 并在治疗 PGD₂ 被认为起病理作用的一系列疾病中提供了治疗益处的潜力。

[0007] 国际专利申请 WO2005/094805、WO2007/007778、WO2007/041634、2008/121670、W02008/122787、W02009/153720、W02009/153721、W02010/033977、W02010/104024、W02011/043359、W02011044307、W02011/090062、日本专利申请 2007-51121 和美国专利申请 2008/0146569 公开了一些 H-PGDS 抑制剂和它们在治疗与 H-PGDS 活性相关联的疾病中的用途。

[0008] 本发明的一个目的是提供进一步的 H-PGDS 抑制剂, 其适用于治疗肌营养不良。

发明内容

[0009] 本发明涉及根据式 I 的化合物:

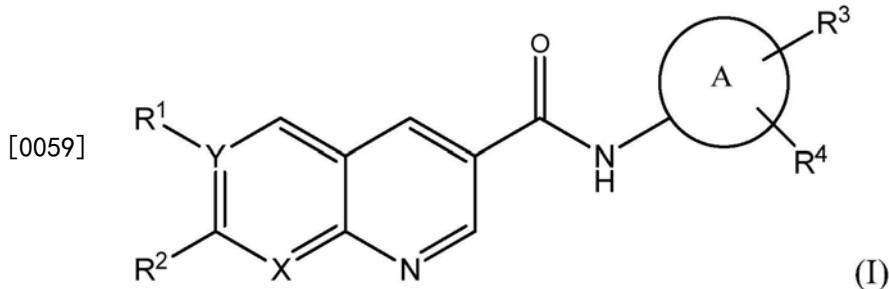


- [0011] 其中R1、R2、R3、R4、X、Y和A如下定义。
- [0012] 式(I)化合物和它们的药学上可接受的盐具有H-PGDS活性并且据信可用于治疗或者预防一些障碍。
- [0013] 因此,在本发明的另一方面,提供了药物组合物,其包含根据第一方面的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和一种或者多种药学上可接受的载体或者赋形剂。
- [0014] 在一些实施方案中,所述药物组合物用于治疗或者预防抑制H-PGDS对其有益的障碍。
- [0015] 在另一方面,本发明提供了根据本发明第一方面的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其在治疗中使用。
- [0016] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗指示使用H-PGDS抑制剂的病症。
- [0017] 本发明还涉及治疗杜氏肌营养不良的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0018] 本发明还涉及治疗先天性肌强直的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0019] 本发明还涉及治疗肌肉损伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0020] 本发明还涉及治疗肌腱损伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)的化合物。
- [0021] 本发明还涉及治疗肌肉撕裂伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0022] 本发明还涉及治疗慢性肌扭伤的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0023] 本发明还涉及治疗I型强直性肌营养不良的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0024] 本发明还涉及治疗II型强直性肌营养不良的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0025] 本发明还涉及治疗哮喘的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0026] 本发明还涉及治疗慢性阻塞性肺疾病的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0027] 本发明还涉及治疗类风湿性关节炎的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0028] 本发明还涉及治疗炎性肠病的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0029] 本发明还涉及治疗骨关节炎的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0030] 本发明还涉及治疗牛皮癣的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。

- [0031] 本发明还涉及治疗特应性皮炎的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)的化合物。
- [0032] 本发明还涉及治疗肌肉退行性障碍的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0033] 本发明还涉及治疗肌营养不良(muscular dystrophy)的方法,其包括向需要的受试者给药有效量的抑制H-PGDS的式(I)化合物。
- [0034] 本发明还包括将本发明的抑制H-PGDS的化合物与其它活性成分共同给药的方法。
- [0035] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗杜氏肌营养不良。
- [0036] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗先天性肌强直。
- [0037] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌肉损伤。
- [0038] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌腱损伤。
- [0039] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌肉撕裂。
- [0040] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗慢性肌肉拉伤。
- [0041] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗I型强直性肌营养不良。
- [0042] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗II型强直性肌营养不良。
- [0043] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗哮喘。
- [0044] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗慢性阻塞性肺疾病。
- [0045] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎。
- [0046] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎性肠病。
- [0047] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗骨关节炎。
- [0048] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗牛皮癣。
- [0049] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗特应性皮炎。
- [0050] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌肉退行性障碍。
- [0051] 本发明还涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗肌营养不良。
- [0052] 本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗指示使用H-PGDS抑制剂的病症。
- [0053] 本发明还提供了用于治疗或者预防人中的指示抑制H-PGDS的障碍的方法,其包括向需要的人给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。
- [0054] 附图简述
- [0055] 图1.图1描绘了在雄性C57B1/6N小鼠肢体肌肉损伤后使用实施例21的化合物对H-PGDS抑制的功能性修复剂量响应曲线的保护和加速。
- [0056] 图2.图2描绘了正常C57B16/N小鼠中48/80-诱导的肥大细胞脱粒后不同剂量的实施例21的H-PGDS抑制剂对前列腺素D₂生成的影响。

[0057] 发明详述

[0058] 本发明涉及式(I)的化合物和式(I)的化合物在本发明的方法中的用途:



[0060] 其中:

[0061] X为N且Y为C,或者X为CH且Y为N,或者X为N且Y为N;

[0062] R¹不存在或选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR⁵、C₁₋₅烷基、取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基、取代的C₃₋₅环烷基,和杂环烷基;

[0063] R²选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR⁵、-SR⁶、C₁₋₅烷基、取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧化、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、氨基、-NHR⁷、-NR⁷R⁸、氮杂环丁烷基,和氮杂环丁烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基:氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧化、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN),和杂环烷基;

[0064] A选自:

[0065] C₄₋₇环烷基,

[0066] 包含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-、或6-元杂环烷基,

[0067] 和

[0068] 包含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮,且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S;

[0069] R³和R⁴独立地选自:

[0070] 氢,

[0071] -OS(O)₂NH₂,

[0072] -S(O)₂CH₃,

[0073] -OH,

[0074] -C≡N,

[0075] F,

[0076] Cl,

[0077] Br,

[0078] I,

[0079] 四唑基,

[0080] 甲基-四唑基,

[0081] 乙基-四唑基,

[0082] 环烷基,

[0083] 取代有1或2个独立选自以下的取代基的环烷基:氟、-OH、-OCH₃和-CH₃,

- [0084] 吡啶基，
- [0085] 氮杂环丁烷基，
- [0086] 取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基：氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-CH₃，
- [0087] 吡啶基，
- [0088] 取代有-C≡N的吡啶基，
- [0089] 噻唑基，
- [0090] 取代有-C(0)OCH₂CH₃的噻唑基，
- [0091] 取代有-C≡N的噻唑基，
- [0092] -N(H) 噻唑基，
- [0093] 取代有-C(0)OCH₂CH₃的-N(H) 噻唑基，
- [0094] 取代有-C≡N的-N(H) 噻唑基，
- [0095] -N(H) S(0)CH₃，
- [0096] 氧代，
- [0097] C₁₋₈烷基，
- [0098] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂，和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂，
- [0099] C₁₋₈烷氧基，
- [0100] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷氧基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、环烷基、-NH₂、-N(H)C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H)C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂、-S(0)CH₃、-S(0)NH₂，和-S(0)N(H)C₁₋₄烷基，
- [0101] 二甲基胺氧化物，
- [0102] N(C₁₋₆烷基)₂，其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(0)CH₃，
- [0103] N(H)C₁₋₆烷基，和
- [0104] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₆烷基：-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、CF₃、CHF₂、CH₂F，和-S(0)CH₃；
- [0105] R⁵选自氢、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)；
- [0106] R⁶选自氢、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)；
- [0107] R⁷选自芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和-OH)、-C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和-OH)；

以下的取代基：氟、氯、氧代、-OH、-OC₁₋₆烷基、-COOH、-NH₂、-NH环烷基，和-CN；且

[0108] R⁸选自芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和-OH)、-C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代、-OH、-OC₁₋₆烷基、-COOH、-NH₂、-NH环烷基，和-CN)；

[0109] 条件是当Y为N时R¹不存在，且

[0110] 条件是R²、R³和R⁴不都是氢；

[0111] 或其药学上可接受的盐。

[0112] 适当地，在式(I)的化合物中，X为N且Y为C。适当地，在式(I)的化合物中，X为CH且Y为N。适当地，在式(I)的化合物中，X为N且Y为N。

[0113] 适当地，在式(I)的化合物中，当Y为N时R¹不存在，或选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR⁵、C₁₋₅烷基、取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基、取代的C₃₋₅环烷基，和杂环烷基；

[0114] 其中：

[0115] R⁵选自氢、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)。

[0116] 适当地，在式(I)的化合物中，R²选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR⁵、-SR⁶、C₁₋₅烷基、取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、氨基、-NHR⁷、-NR⁷R⁸、氮杂环丁烷基，和氮杂环丁烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)，和杂环烷基；

[0117] 其中：

[0118] R⁵选自氢、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)，

[0119] R⁶选自氢、C₃₋₅环烷基、C₃₋₅环烷基(取代有1至4个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷基氧基、-OH、C₁₋₄烷基、氧代、-COOH、-NO₂、-NH₂和-CN)；

[0120] R⁷选自芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和-OH)、-C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代、-OH、-OC₁₋₆烷基、-COOH、-NH₂、-NH环烷基，和-CN)，且

[0121] R⁸选自芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、杂环烷基、-OC₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和-OH)、-C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代、-OH、-OC₁₋₆烷基、-COOH、-NH₂、-NH环烷基，和-CN)。

[0122] 适当地，在式(I)的化合物中，A选自：

[0123] C₄₋₇环烷基，

[0124] 包含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-、或6-元杂环烷基，

- [0125] 和
- [0126] 包含1或2个杂原子的5-12元杂芳基,其中至少一个杂原子为氮,且第二个杂原子,如果存在的话,选自N和S。
- [0127] 适当地,在式(I)的化合物中,R³和R⁴独立地选自:
- [0128] 氢,
- [0129] -OS(0)₂NH₂,
- [0130] -S(0)₂CH₃,
- [0131] -OH,
- [0132] -C≡N,
- [0133] F,
- [0134] Cl,
- [0135] Br,
- [0136] I,
- [0137] 四唑基,
- [0138] 甲基-四唑基,
- [0139] 乙基-四唑基,
- [0140] 环烷基,
- [0141] 取代有1或2个独立选自以下的取代基的环烷基:氟、-OH、-OCH₃和-CH₃,
- [0142] 吡啶基,
- [0143] 氮杂环丁烷基,
- [0144] 取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基:氟、氯、溴、碘、-OH、-CF₃和-CH₃,
- [0145] 吡啶基,
- [0146] 取代有-C≡N的吡啶基,
- [0147] 噻唑基,
- [0148] 取代有-C(0)OCH₂CH₃的噻唑基,
- [0149] 取代有-C≡N的噻唑基,
- [0150] -N(H) 噻唑基,
- [0151] 取代有-C(0)OCH₂CH₃的-N(H) 噻唑基,
- [0152] 取代有-C≡N的-N(H) 噻唑基,
- [0153] -N(H) S(0)₂CH₃,
- [0154] 氧代,
- [0155] C₁₋₈烷基,
- [0156] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、-NH₂、-N(H) C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H) C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂,和其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基)₂,
- [0157] C₁₋₈烷氧基,
- [0158] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷氧基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、-NH₂、-N(H) C₁₋₄烷基、其中烷基取代有1至5个氟的-N(H) C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷

基) ₂, 其中烷基独立地取代有1至7个氟的-N(C₁₋₄烷基) ₂、-S(O) ₂CH₃、-S(O) ₂NH₂, 和-S(O) ₂N(H)C₁₋₄烷基,

[0159] 二甲基胺氧化物,

[0160] N(C₁₋₆烷基) ₂, 其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘和-S(O) ₂CH₃,

[0161] N(H)C₁₋₆烷基, 和

[0162] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₆烷基:-OH、氧代、氟、氯、溴、碘, 和-S(O) ₂CH₃。

[0163] 适当地, 在式(I)的化合物中, 当Y为N时R¹不存在, 或选自氢和氯。

[0164] 适当地, 在式(I)的化合物中, R²选自氢、-OR⁵、-SR⁶、环丙基、环丁基、-NHR⁷、氮杂环丁烷基, 和取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基:氟和-CH₃;

[0165] 其中:

[0166] R⁵选自氢、C₁₋₂烷基, 和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基,

[0167] R⁶选自氢和C₁₋₂烷基,

[0168] R⁷选自C₁₋₂烷基, 和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基。

[0169] 适当地, 在式(I)的化合物中, A选自:环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基, 和氮杂环丁烷基。

[0170] 适当地, 在式(I)的化合物中, R³和R⁴独立地选自:

[0171] 氢,

[0172] -OH,

[0173] F,

[0174] 氮杂环丁烷基,

[0175] 取代有1或2个氟的氮杂环丁烷基,

[0176] 氧代,

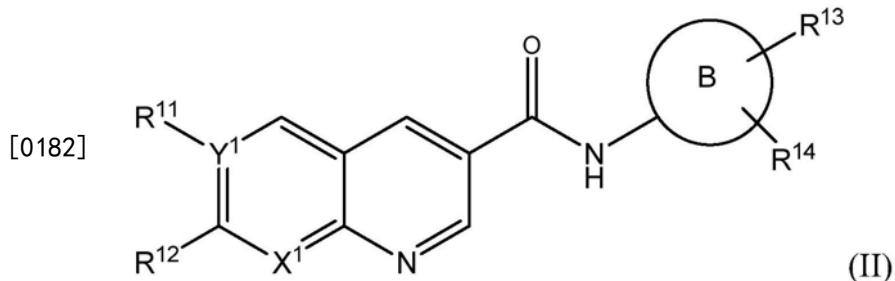
[0177] C₁₋₆烷基,

[0178] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的C₁₋₆烷基:-OH、氧代和氟,

[0179] N(H)C₁₋₃烷基, 和

[0180] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₃烷基:-OH和氟。

[0181] 本发明涉及式(II)的化合物和式(II)的化合物在本发明的方法中的用途:



[0183] 其中:

[0184] X¹为N且Y¹为C, 或者X¹为CH且Y¹为N, 或者X¹为N且Y¹为N;

[0185] R¹¹不存在或选自氢、氟、氯、溴、碘、氰基、-OR¹⁵、C₁₋₅烷基、取代有1至6个氟的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基, 和取代有1至4个氟的C₃₋₅环烷基;

[0186] R^{12} 选自氢、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{16}$ 、C₁₋₅烷基、取代有1至6个氟的C₁₋₅烷基、C₃₋₅环烷基、取代有1至4个氟的C₃₋₅环烷基、氨基、 $-NHR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、氮杂环丁烷基，和氮杂环丁烷基(取代有1至3个独立选自以下的取代基：氟、氯、C₁₋₄烷基，和取代有1至4个氟的C₁₋₄烷基)；

[0187] B选自：

[0188] C₄₋₇环烷基，和

[0189] 包含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-、或6-元杂环烷基；

[0190] R¹³和R¹⁴独立地选自：

[0191] 氢，

[0192] $-OH$ ，

[0193] $-C\equiv N$ ，

[0194] F，

[0195] Cl，

[0196] C₃₋₆环烷基，

[0197] C₃₋₆取代有1或2个独立选自以下的取代基的环烷基：氟、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 和 $-CH_3$ ，

[0198] 氮杂环丁烷基，

[0199] 取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基：氟、氯、溴、碘、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 和 $-CH_3$ ，

[0200] 氧代，

[0201] C₁₋₆烷基，

[0202] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₆烷基： $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基，其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}H_9)_2$ ，和其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}H_9)_2$ ，

[0203] C₁₋₈烷氧基，

[0204] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₈烷氧基： $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、C₁₋₄烷氧基、环烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基，其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}H_9)_2$ ，其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}H_9)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ ，和 $-S(O)_2N(H)C_{1-4}$ 烷基，

[0205] $N(C_{1-6}H_9)_2$ ，其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基： $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘和 $-S(O)_2CH_3$ ，

[0206] $N(H)C_{1-6}H_9$ ，

[0207] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 $N(H)C_{1-6}H_9$ ： $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘，和 $-S(O)_2CH_3$ ；

[0208] R¹⁵选自：氢、C₃₋₅环烷基、取代有1至4个氟的C₃₋₅环烷基、C₁₋₅烷基，和取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₅烷基：氟、氯、C₁₋₃烷基氧基、 $-OH$ 、氧代、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 和 $-CN$ ；

[0209] R¹⁶选自：氢、C₃₋₅环烷基、取代有1至4个氟的C₃₋₅环烷基、C₁₋₅烷基，和取代有1至6个独立选自以下的取代基的C₁₋₅烷基：氟、氯、C₁₋₃烷基氧基、 $-OH$ 、氧代、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 和 $-CN$ ；

[0210] R¹⁷选自：C₃₋₆环烷基、 $-OC_{1-6}H_9$ 、 $-OC_{1-6}H_9$ (取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和 $-OH$)、C₁₋₆烷基，和C₁₋₆烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基：氟、氯、氧代和 $-OH$)；

[0211] 且

[0212] R^{18} 选自: C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基:氟、氯、氧代和 $-OH$)、 C_{1-6} 烷基,和 C_{1-6} 烷基(取代有1至6个独立选自以下的取代基:氟、氯、氧代和 $-OH$);

[0213] 条件是当 Y^1 为N时 R^{11} 不存在,

[0214] 条件是 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 不都是氢;

[0215] 或其药学上可接受的盐。

[0216] 适当地,在式(II)的化合物中, X^1 为N且 Y^1 为C。适当地,在式(II)的化合物中, X^1 为CH且 Y^1 为N。适当地,在式(II)的化合物中, X^1 为N且 Y^1 为N。

[0217] 适当地,在式(II)的化合物中,当 Y^1 为N时 R^{11} 不存在或选自:氢、氟、氯、溴、碘、氰基、 C_{1-5} 烷基、环丙基、环丁基、环戊基和 $-OR^{15}$,其中 R^{15} 选自: $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 C_{3-5} 烷基、取代有1至6个氟的 C_{1-5} 烷基,和环丙基。适当地,在式(II)的化合物中, R^{11} 选自:当 Y^1 为N时不存在、或为氢或氯。

[0218] 适当地,在式(II)的化合物中, R^{12} 选自:氢、环丙基、环丁基、 C_{1-5} 烷基、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{16}$ 、氨基、 $-NHR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、氮杂环丁烷基,和取代有1至3个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基:氟、氯、 C_{1-4} 烷基,和取代有1至4个氟的 C_{1-4} 烷基,

[0219] 其中:

[0220] R^{15} 选自: $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$, C_{3-5} 烷基、取代有1至6个氟的 C_{1-5} 烷基,和环丙基,

[0221] R^{16} 选自: $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 C_{3-5} 烷基、取代有1至6个氟的 C_{1-5} 烷基,和环丙基,

[0222] R^{17} 选自: $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$,和环丙基,且

[0223] R^{18} 选自: $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$,和环丙基。

[0224] 适当地,在式(II)的化合物中, R^{12} 选自:氢、氮杂环丁烷基、被氟取代的氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷基(取代有 $-CH_3$)、环丙基、 $-NHCH_2CF_3$ 、 $-NHCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 和 $-OCH_2CH_3$ 。

[0225] 适当地,在式(II)的化合物中,B选自:

[0226] C_{4-7} 环烷基,和

[0227] 包含1或2个独立选自O和N的杂原子的4-、5-、或6-元杂环烷基

[0228] 适当地,在式(II)的化合物中, R^{13} 和 R^{14} 独立地选自:

[0229] 氢,

[0230] $-OH$,

[0231] $-C\equiv N$,

[0232] F,

[0233] Cl,

[0234] C_{3-6} 环烷基,

[0235] 取代有1或2个独立选自以下的取代基的环烷基:氟、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 和 $-CH_3$,

[0236] 氮杂环丁烷基,

[0237] 取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基:氟、氯、溴、碘、 $-OH$ 、 $-CF_3$

和 $-CH_3$,

[0238] 氧代,

[0239] C_{1-6} 烷基,

[0240] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基: $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、吗啉基、甲基哌嗪基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}H_9)_2$, 和其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}H_9)_2$,

[0241] C_{1-8} 烷氧基,

[0242] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 C_{1-8} 烷氧基: $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷氧基、环烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、其中烷基取代有1至5个氟的 $-N(H)C_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4}H_9)_2$ 、其中烷基独立地取代有1至7个氟的 $-N(C_{1-4}H_9)_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$, 和 $-S(O)_2N(H)C_{1-4}$ 烷基,

[0243] $N(C_{1-6}H_9)_2$, 其中各烷基任选取代有1至6个独立选自以下的取代基: $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘和 $-S(O)_2CH_3$,

[0244] $N(H)C_{1-6}$ 烷基,

[0245] 取代有1至6个独立选自以下的取代基的 $N(H)C_{1-6}$ 烷基: $-OH$ 、氧代、氟、氯、溴、碘, 和 $-S(O)_2CH_3$.

[0246] 适当地, 在式(II)的化合物中, R^{13} 和 R^{14} 独立地选自: 氢、 $-OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_3$ 、氧代、 $-C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-CHF_2$ 、氮杂环丁烷基、被氟取代的氮杂环丁烷基、取代有2个氟的氮杂环丁烷基、 $-NHCH(CF_3)CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 和 $-NHCH(CHF_2)CH_3$ 。

[0247] 适当地, 在式(II)的化合物中, 当 Y^1 为N时 R^{11} 不存在, 或选自氢和氯。

[0248] 适当地, 在式(II)的化合物中, R^{12} 选自氢、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{16}$ 、环丙基、环丁基、 $-NHR^{17}$ 、氮杂环丁烷基, 和取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基: 氟和 $-CH_3$;

[0249] 其中:

[0250] R^{15} 选自氢、 C_{1-2} 烷基, 和取代有1至3个氟的 C_{1-2} 烷基,

[0251] R^{16} 选自氢和 C_{1-2} 烷基,

[0252] R^{17} 选自 C_{1-2} 烷基, 和取代有1至3个氟的 C_{1-2} 烷基。

[0253] 适当地, 在式(II)的化合物中, B选自: 环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基, 和氮杂环丁烷基。

[0254] 适当地, 在式(II)的化合物中, R^{13} 和 R^{14} 独立地选自:

[0255] 氢,

[0256] $-OH$,

[0257] F,

[0258] 氮杂环丁烷基,

[0259] 取代有1或2个氟的氮杂环丁烷基,

[0260] 氧代,

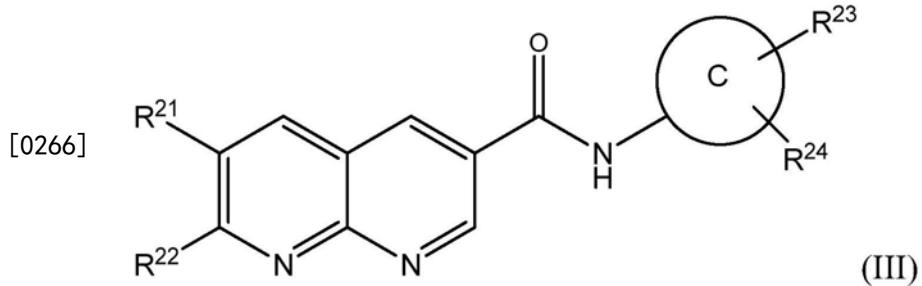
[0261] C_{1-6} 烷基,

[0262] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的 C_{1-6} 烷基: $-OH$ 、氧代和氟,

[0263] $N(H)C_{1-3}$ 烷基, 和

[0264] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的 $N(H)C_{1-3}$ 烷基: $-OH$ 和氟。

[0265] 本发明涉及式(III)的化合物和式(IV)的化合物在本发明的方法中的用途：



[0267] 其中：

[0268] R²¹选自：氢和氯；

[0269] R²²选自氢、-OR²⁵、-SR²⁶、环丙基、环丁基、-NHR²⁷、氮杂环丁烷基，和取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基：氟和-CH₃；

[0270] 其中：

[0271] R²⁵选自氢、C₁₋₂烷基，和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基，

[0272] R²⁶选自氢和C₁₋₂烷基，且

[0273] R²⁷选自C₁₋₂烷基，和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基；

[0274] C选自：环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基，和氮杂环丁烷基；且

[0275] R²³和R²⁴独立地选自：

[0276] 氢，

[0277] -OH，

[0278] F，

[0279] 氮杂环丁烷基，

[0280] 取代有1或2个氟的氮杂环丁烷基，

[0281] 氧代，

[0282] C₁₋₆烷基，

[0283] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的C₁₋₆烷基：-OH、氧代和氟，

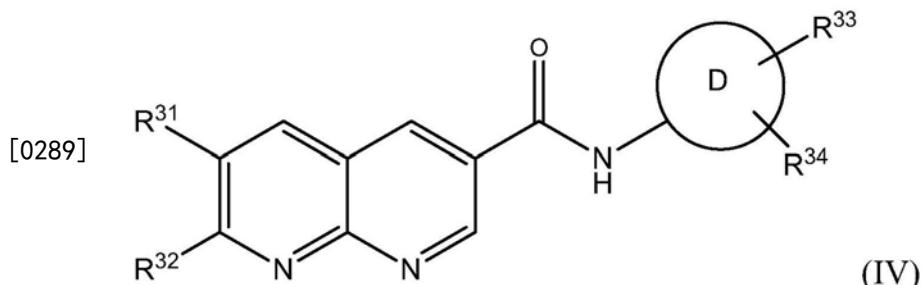
[0284] N(H)C₁₋₃烷基，和

[0285] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₃烷基：-OH和氟；

[0286] 条件是R²²、R²³和R²⁴不都是氢；

[0287] 或其药学上可接受的盐。

[0288] 本发明涉及式(IV)的化合物和式(IV)的化合物在本发明的方法中的用途：



[0290] 其中：

[0291] R³¹选自：氢和氯；

[0292] R³²选自：氢、氮杂环丁烷基、被氟取代的氮杂环丁烷基、被-CH₃取代的氮杂环丁烷基、环丙基、-NHCH₂CF₃、-NHCH₂CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CF₃和-OCH₂CH₃；

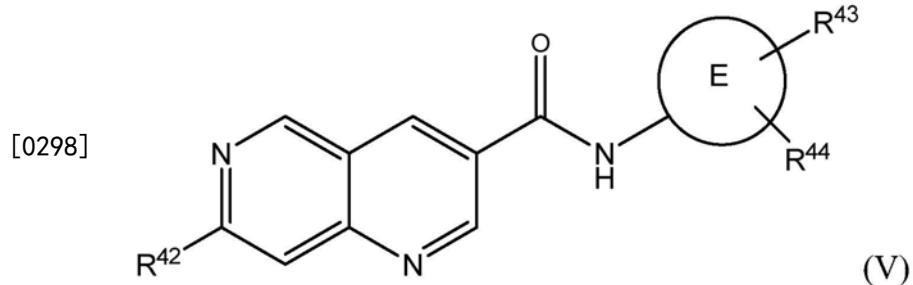
[0293] D选自：环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基，和氮杂环丁烷基；且

[0294] R³³和R³⁴独立地选自：氢、-OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₃、氧代、-C(0)C(CH₃)₂OH、-CHF₂、氮杂环丁烷基、被氟取代的氮杂环丁烷基、取代有2个氟的氮杂环丁烷基、-NHCH(CF₃)CH₂OH、-CF₃和-NHCH(CHF₂)CH₃；

[0295] 条件是R³²、R³³和R³⁴不都是氢；

[0296] 或其药学上可接受的盐。

[0297] 本发明涉及式(V)的化合物和式(VI)的化合物在本发明的方法中的用途：



[0299] 其中：

[0300] R⁴²选自氢、-OR⁴⁵、-SR⁴⁶、环丙基、环丁基、-NHR⁴⁷、氮杂环丁烷基，和取代有1或2个独立选自以下的取代基的氮杂环丁烷基：氟和-CH₃；

[0301] 其中：

[0302] R⁴⁵选自氢、C₁₋₂烷基，和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基，

[0303] R⁴⁶选自氢和C₁₋₂烷基，且

[0304] R⁴⁷选自C₁₋₂烷基，和取代有1至3个氟的C₁₋₂烷基；

[0305] E选自：环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基，和氮杂环丁烷基；且

[0306] R⁴³和R⁴⁴独立地选自：

[0307] 氢，

[0308] -OH，

[0309] F，

[0310] 氮杂环丁烷基，

[0311] 取代有1或2个氟的氮杂环丁烷基，

[0312] 氧代，

[0313] C₁₋₆烷基，

[0314] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的C₁₋₆烷基：-OH、氧代和氟，

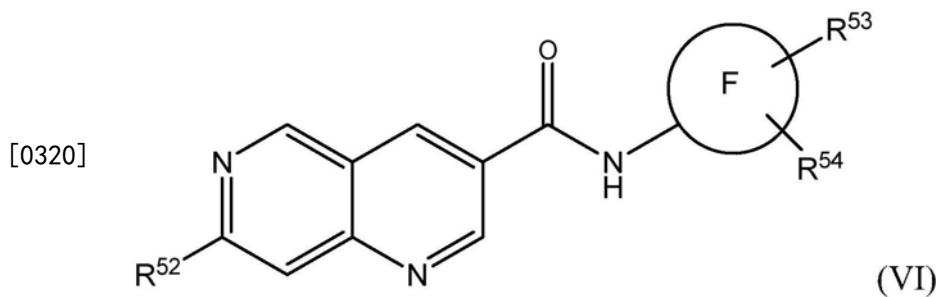
[0315] N(H)C₁₋₃烷基，和

[0316] 取代有1至5个独立选自以下的取代基的N(H)C₁₋₃烷基：-OH和氟；

[0317] 条件是R⁴²、R⁴³和R⁴⁴不都是氢；

[0318] 或其药学上可接受的盐。

[0319] 本发明涉及式(VI)的化合物和式(VII)的化合物在本发明的方法中的用途：



[0321] 其中：

[0322] R⁵²选自：氢、氮杂环丁烷基、被氟取代的氮杂环丁烷基、被-CH₃取代的氮杂环丁烷基、环丙基、-NHCH₂CF₃、-NHCH₂CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CF₃和-OCH₂CH₃；

[0323] F选自：环己基、环丁基、吡咯烷基、哌啶基、螺[3.3]庚基，和氮杂环丁烷基；且

[0324] R⁵³和R⁵⁴独立地选自：氢、-OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₃、氧代、-C(O)C(CH₃)₂OH、-CHF₂、氮杂环丁烷基、被氟取代的氮杂环丁烷基、取代有2个氟的氮杂环丁烷基、-NHCH(CF₃)CH₂OH、-CF₃和-NHCH(CHF₂)CH₃；

[0325] 条件是R⁵²、R⁵³和R⁵⁴不都是氢；

[0326] 或其药学上可接受的盐。

[0327] 式(I)的化合物中和本发明的方法包括：

[0328] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0329] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0330] 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0331] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0332] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0333] 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0334] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0335] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0336] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0337] 7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0338] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0339] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0340] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二

氮杂萘-3-甲酰胺；

[0341] 7-(环丙基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0342] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0343] 7-((2,2-二氟乙基)氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0344] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0345] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0346] (S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0347] (S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0348] 7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0349] 7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0350] N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0351] (S)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0352] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0353] N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0354] 6-氯-7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0355] N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0356] (S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0357] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0358] 7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0359] 7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0360] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0361] 7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0362] 7-环丙基-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0363] 7-环丙基-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0364] 7-环丙基-N-((反式)-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

- [0365] 7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0366] 7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0367] 7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0368] 7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0369] 7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0370] 7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0371] (S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0372] 7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0373] 7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0374] 7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0375] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0376] 7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0377] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0378] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0379] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0380] 7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0381] 7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0382] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0383] 7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0384] 7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0385] 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0386] 6-氯-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0387] 6-氯-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0388] (S)-6-氯-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0389] 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0390] 6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；
[0391] 6-氯-N-((1r,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,

8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0392] 6-氯-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0393] 6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0394] 6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0395] 7-环丙基-N-(顺式-3-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0396] 7-环丙基-N-(反式-3-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0397] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-(甲基硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0398] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0399] 7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0400] 6-氯-7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0401] 6-氯-7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0402] 6-氯-7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0403] 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0404] 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0405] N-((S)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0406] 2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0407] N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；和

[0408] 2-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺；

[0409] 及其药学上可接受的盐。

[0410] 本领域技术人员将理解，可以制备根据式(I)的化合物的盐，包括药学上可接受的盐。实际上，在本发明的某些实施方案中，根据式(I)的化合物的盐（包括药学上可接受的盐）可优于相应的游离或未盐化的化合物。因此，本发明还涉及根据式(I)的化合物的盐，包括药学上可接受的盐。本发明进一步涉及式(I)的游离的或未盐化的化合物。

[0411] 本发明化合物的盐，包括药学上可接受的盐，可通过本领域技术人员容易地制备。

[0412] 代表性的药学上可接受的酸加成盐包括但不限于4-乙酰氨基苯甲酸盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate, besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、丁酸盐、乙二胺四乙酸钙、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate, camsylate)、癸酸盐(十碳酸盐)、己酸盐(caproate, hexanoate)、辛酸盐(caprylate, octanoate)、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己氨基磺酸盐、二葡萄糖酸盐、2,5-二羟

基苯甲酸盐、二琥珀酸盐、十二烷基硫酸盐 (dodecylsulfate, estolate)、乙二胺四乙酸盐 (edetate, ethylenediaminetetraacetate)、月桂基硫酸盐 (estolate, lauryl sulfate)、乙烷-1,2-二磺酸盐 (乙二磺酸盐)、乙磺酸盐 (ethanesulfonate, esylate)、甲酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐 (粘酸盐)、龙胆酸盐 (2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡萄糖酸盐 (glucoheptonate, gluceptate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、己基间苯二甲酸盐、马尿酸盐、哈胺 (hydrabamine) (N,N'-二(去氢枞基)-乙二胺)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、羟基萘甲酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐 (methanesulfonate, mesylate)、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘-1,5-二磺酸盐 (萘二磺酸盐)、萘-2-磺酸盐 (萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、对氨基苯磺酸盐、对氨基水杨酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate, embonate)、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、苯乙基巴比妥酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐 (p-toluenesulfonate, tosylate)、焦谷氨酸盐、丙酮酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐 (teoclinate, 8-chlorotheophyllinate)、硫氰酸盐、三乙基碘化物、十一酸盐、十一碳烯酸盐和戊酸盐。

[0413] 代表性的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于铝、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇 (TRIS, 氨基丁三醇)、精氨酸、苯乙苄胺 (N-苄基苯乙胺)、苄星 (N,N'-二苄基乙二胺)、双-(2-羟基乙基)胺、铋、钙、氯普鲁卡因、胆碱、克立咪唑 (1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基苯并咪唑)、环己胺、二苯甲基乙二胺、二乙胺、二乙基三胺、二甲胺、二甲基乙醇胺、多巴胺、乙醇胺、乙二胺、L-组氨酸、铁、异喹啉、对甲基吡啶 (lepidine)、锂、赖氨酸、镁、葡甲胺 (N-甲基葡萄糖胺)、哌嗪、哌啶、钾、普鲁卡因、奎宁、喹啉、钠、锶、叔丁胺和锌。

[0414] 式 (I) 化合物可以含有一个或多个不对称中心 (也称为手性中心), 因此可以作为单独的对映异构体、非对映异构体或其他立体异构形式, 或作为其混合物存在。手性中心, 例如手性碳原子, 可以存在于取代基如烷基中。当存在于式 (I) 化合物中或本文所示的任何化学结构中的手性中心的立体化学未指定时, 该结构旨在涵盖所有单独的立体异构体及其所有混合物。因此, 含有一个或多个手性中心的式 (I) 化合物可以用作外消旋混合物、对映体富集的混合物或作为对映体纯的单个立体异构体。

[0415] 式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐可以包含同位素标记的化合物, 其与式 (I) 及其后所述的那些相同, 但是一个或多个原子被具有原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数。此类同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素, 例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I 和¹²⁵I。

[0416] 同位素标记的化合物, 例如掺有放射性同位素 (例如³H或¹⁴C) 的化合物, 可用于药物和/或底物组织分布测定。氚即³H和碳14即¹⁴C同位素, 由于其易于制备和可检测性而特别优选。¹¹C和¹⁸F同位素在PET (正电子发射断层扫描) 中特别有用, 而¹²⁵I同位素在SPECT (单光子发射计算机断层扫描) 中特别有用, 两者在大脑成像中都非常有用。此外, 用较重的同位素如氘, 即²H代替, 由于具有较高的代谢稳定性, 例如, 体内半衰期延长或剂量要求降低, 因此可以提供某些治疗上的优势, 因此在某些情况下是优选的。同位素标记的化合物通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0417] 式 (I) 的化合物还可以包含双键或其他几何不对称中心。在没有指定式 (I) 中存在的几何不对称中心或本文所示的任何化学结构的立体化学的情况下, 该结构旨在包括反式

(E) 几何异构体、顺式(Z)几何异构体及其所有混合物。同样地,所有互变异构形式也包括在式(I)中,无论这些互变异构体是平衡存在还是主要以一种形式存在。

[0418] 本发明化合物可以以固体或液体形式存在。在固体形式中,本发明化合物可以以完全无定形至完全结晶的连续固态存在。术语“无定形”是指其中该材料在分子水平上缺乏长程有序的状态,并且根据温度可以表现出固体或液体的物理性质。通常此类材料不会给出独特的X射线衍射图案,并且虽然表现出固体的性质,但更正式地被描述为液体。在加热时,发生由固体向液体性质的改变,这通过状态的改变来表征,通常为二阶(“玻璃化转变”)。术语“结晶”是指其中该材料在分子水平上具有规则的有序内部结构并给出具有限定峰的独特的X射线衍射图案的固相。此类材料在充分加热时也将表现出液体的性质,但是固体向液体的改变通过相变来表征,通常为一阶(“熔点”)。

[0419] 本发明化合物可具有以超过一种形式结晶的能力,其称为多晶型现象(“多晶型物”)。多晶型现象通常可响应温度或压力或二者的变化而发生,并且还可能由结晶过程的变化导致。多晶型物可以通过本领域已知的各种物理特性来区分,如X射线衍射图案、溶解度和熔点。

[0420] 式(I)的化合物可以以溶剂化和非溶剂化的形式存在。本文中所用的术语“溶剂化物”指的是由溶质(在本发明中是式(I)的化合物或盐)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的此类溶剂不会干扰溶质的生物活性。本领域技术人员将认识到,对于结晶化合物可以形成药学上可接受的溶剂化物,其中溶剂分子在结晶过程中掺入晶格。掺入的溶剂分子可以是水分子或非水性的,如乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯分子。并入水分子的晶格通常被称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及含有不同量的水的组合物。

[0421] 还应注意,式(I)化合物可形成互变异构体。“互变异构体”是指特定化合物结构的可互换形式,并且氢原子和电子的位移不同的化合物。因此,通过π电子和原子(通常为H)的运动,两个结构可能处于平衡状态。例如,烯醇和酮是互变异构体,因为它们通过用酸或碱处理而迅速相互转化。应当理解,本发明化合物的所有互变异构体和互变异构体的混合物都包括在本发明化合物的范围内。

[0422] 尽管上面大体针对每个变量单独列出了每个变量的方面,但是本发明包括其中式(I)中的多个或各个方面选自上面列出的每个方面的那些化合物。因此,本发明旨在包括每个变量的方面的所有组合。

[0423] 定义

[0424] 应当理解,除非上下文另有指示,否则以下定义适用于上述每个公式和这些术语的所有实例。

[0425] “烷基(alkyl)”是指具有指定数量的“碳原子”的烃链。例如,C₁-C₆烷基是指具有1至6个碳原子的烷基。烷基可以为饱和、不饱和、直链或支链的。代表性支链烷基具有1、2或3个支链。烷基包括但不限于甲基、乙基、亚乙基、乙炔基、丙基(正丙基和异丙基)、丁烯基、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基和己基。

[0426] “烷氧基(Alkoxy)”是指-0-烷基,其中“烷基”如本文定义。例如,C₁-C₄烷氧基是指具有1至4个碳原子的烷氧基。代表性支链烷氧基具有1、2或3个支链。所述基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基和丁氧基。

[0427] “芳基”是指芳香烃环系。芳基为单环、双环和三环体系，其具有总共5-14个环原子，其中至少一个环系是芳香族的，并且其中该系统中的每个环含有3-7个成员原子，例如但不限于苯基、萘基和联苯基。适当地，芳基是苯基。

[0428] 除非另有定义，“环烷基”是指具有3-7个碳原子的饱和的或者不饱和的非芳族烃环系。环烷基为单环或者二环环系。例如，C3-C7环烷基是指具有3至7个成员原子的环烷基。本文所用的环烷基的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚基和螺庚基。适当地，“环烷基”包括：环丙基、环丁基、环己基和螺庚基。

[0429] “卤素”是指卤素基团氟、氯、溴，和碘。

[0430] “杂芳基”是指含有1至7个碳原子且含有1至4个杂原子的单环芳族4-8元环，条件是当碳原子数为3时，芳环含有至少两个杂原子。含有一个以上杂原子的杂芳基可含有不同的杂原子。杂芳基包括：吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、呋咱基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基和四嗪基。

[0431] “二环杂芳基”是指两个稠合环，其中至少一个是芳族的，含有1至6个杂原子作为成员原子。含有超过一个杂原子的二环杂芳基可含有不同杂原子。二环杂芳基环具有6至11个成员原子。二环杂芳基包括：1H-吡咯并[3,2-c]吡啶、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶、1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶、噻吩并[3,2-c]吡啶、噻吩并[2,3-d]嘧啶、呋喃并[2,3-c]吡啶、呋喃并[2,3-d]嘧啶、吲哚基、异吲哚基、中氮茚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、蝶啶基、噌啉基、氮杂苯并咪唑基、四氢苯并咪唑基、苯并噁二唑基、咪唑并噻唑基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、咪唑并[4.5-c]吡啶、咪唑并[4.5-b]吡啶、呋喃并吡啶基和二氮杂萘基。

[0432] “杂环”和“杂环烷基”是指饱和或不饱和的非芳族单环环系，其含有4-7个成员原子，其中1至6个是碳原子，并且1至4个是杂原子。含有一个以上杂原子的杂环烷基可含有不同的杂原子。杂环和杂环烷基包括：吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、噻唑烷基、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧杂硫杂环戊烷基、1,3-二氧杂硫杂环己烷基、1,3-二噻烷基，和氮杂环丁烷基。适当地，“杂环”和“杂环烷基”包括：吡咯烷基、哌啶基，和氮杂环丁烷基。

[0433] “杂原子”是指氮、硫或者氧原子。

[0434] 术语“取代的”如本文所述，除非另有定义，是指主题化学部分具有1至6个取代基，适当地，1至3个取代基，其选自：氟、氯、溴、碘、C₁₋₆烷氧基、-CN、氧代、-OH、-COOH、-NO₂和-NH₂。

[0435] 缩写

[0436] 用于这些方法、方案和实施例中的本文所用的符号和常规术语与同时期的科学文献，例如，Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry中所用的一致。标准的单字母或三字母缩写通常用于指定氨基酸残基，其假定为L-构型，除非另外指明。除非另外指明，否则所有的起始物料获自市售供应商，且不经进一步纯化直接使用。具体地，以下缩写可以用于实施例和整个说明书中：

[0437] Ac(乙酰基)；

[0438] Ac₂O(乙酸酐)；

- [0439] ACN(乙腈)；
- [0440] AIBN(偶氮二(异丁腈))；
- [0441] BINAP(2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘)；
- [0442] BMS(甲硼烷-二甲基硫复合物)；
- [0443] Bn(苄基)；
- [0444] Boc(叔丁氧羰基)；
- [0445] Boc₂O(二碳酸二叔丁酯)；
- [0446] BOP(苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷鎓六氟磷酸盐)；
- [0447] CAN(硝酸铈铵)；
- [0448] Cbz(苄基氧基羰基)；
- [0449] CSI(异氰酸氯磺酰酯)；
- [0450] CsF(氟化铯)；
- [0451] DABC0(1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷)；
- [0452] DAST(二乙基氨基)三氟化硫)；
- [0453] DBU(1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯)；
- [0454] DCC(二环己基碳化二亚胺)；
- [0455] DCE(1,2-二氯乙烷)；
- [0456] DDQ(2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)；
- [0457] ATP(三磷酸腺苷)；
- [0458] 双(频哪醇合)二硼(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)；
- [0459] BSA(牛血清白蛋白)；
- [0460] C18(是指HPLC固定相中硅上的18碳烷基)；
- [0461] CH₃CN(乙腈)；
- [0462] Cy(环己基)；
- [0463] DCM(二氯甲烷)；
- [0464] DIEA(Hünig碱,N,N-二异丙基乙胺,N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺)；
- [0465] 二噁烷(1,4-二噁烷)；
- [0466] DMAP(4-二甲基氨基吡啶)；
- [0467] DME(1,2-二甲氧基乙烷)；
- [0468] DMEDA(N,N'-二甲基乙二胺)；
- [0469] DMF(N,N-二甲基甲酰胺)；
- [0470] DMSO(二甲基亚砜)；
- [0471] DPPA(二苯基磷酰基叠氮化物)；
- [0472] EDC(N-(3-二甲基氨基丙基)-N'乙基碳化二亚胺)；
- [0473] EDTA(乙二胺四乙酸)；
- [0474] EtOAc(乙酸乙酯)；
- [0475] EtOH(乙醇)；
- [0476] Et₂O(乙醚)；

- [0477] HEPES (乙烷磺酸4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪)；
[0478] HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐,1-((二甲基氨基)(二甲基亚氨基)甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(V))；
[0479] HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑)；
[0480] HOBt (1-羟基苯并三唑)；
[0481] HOAc (乙酸)；
[0482] HPLC (高压液相色谱法)；
[0483] HMDS (六甲基二硅基胺化物)；
[0484] IPA (异丙醇)；
[0485] 二氢吲哚 (2,3-二氢-1H-吲哚)；
[0486] KHMDS (六甲基二硅基氨基钾)；
[0487] LAH (氢化铝锂)；
[0488] LDA (二异丙基氨基锂)；
[0489] LHMDs (六甲基二硅基氨基锂)
[0490] MeOH (甲醇)；
[0491] MTBE (甲基叔丁基醚)；
[0492] mCPBA (间-氯过氧苯甲酸)；
[0493] NaHMDS (六甲基二硅基氨基钠)；
[0494] NBS (N-溴琥珀酰亚胺)；
[0495] PE (石油醚)；
[0496] Pd₂(dba)₃(三(二亚苄基丙酮)二钯(0))；
[0497] Pd(dppf)Cl₂ • DCM复合物 ([1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) • 二氯甲烷复合物)；
[0498] PyBOP (苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐)；
[0499] PyBrOP (溴化三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐)；
[0500] RP-HPLC (反相高压液相色谱法)；
[0501] RT (室温)；
[0502] 饱和(饱和的)
[0503] SFC (超临界流体色谱法)；
[0504] SGC (硅胶色谱法)；
[0505] SM (起始材料)；
[0506] TLC (薄层色谱)；
[0507] TEA (三乙胺)；
[0508] TEMPO (2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基,自由基)；
[0509] TFA (三氟乙酸)；和
[0510] THF (四氢呋喃)。
[0511] 提及的所有醚(ether)是指乙醚并且盐水是指饱和NaCl水溶液。
[0512] 化合物制备
[0513] 式(I)化合物使用常规的有机合成方法制备。合适的合成路线如下描述在以下的

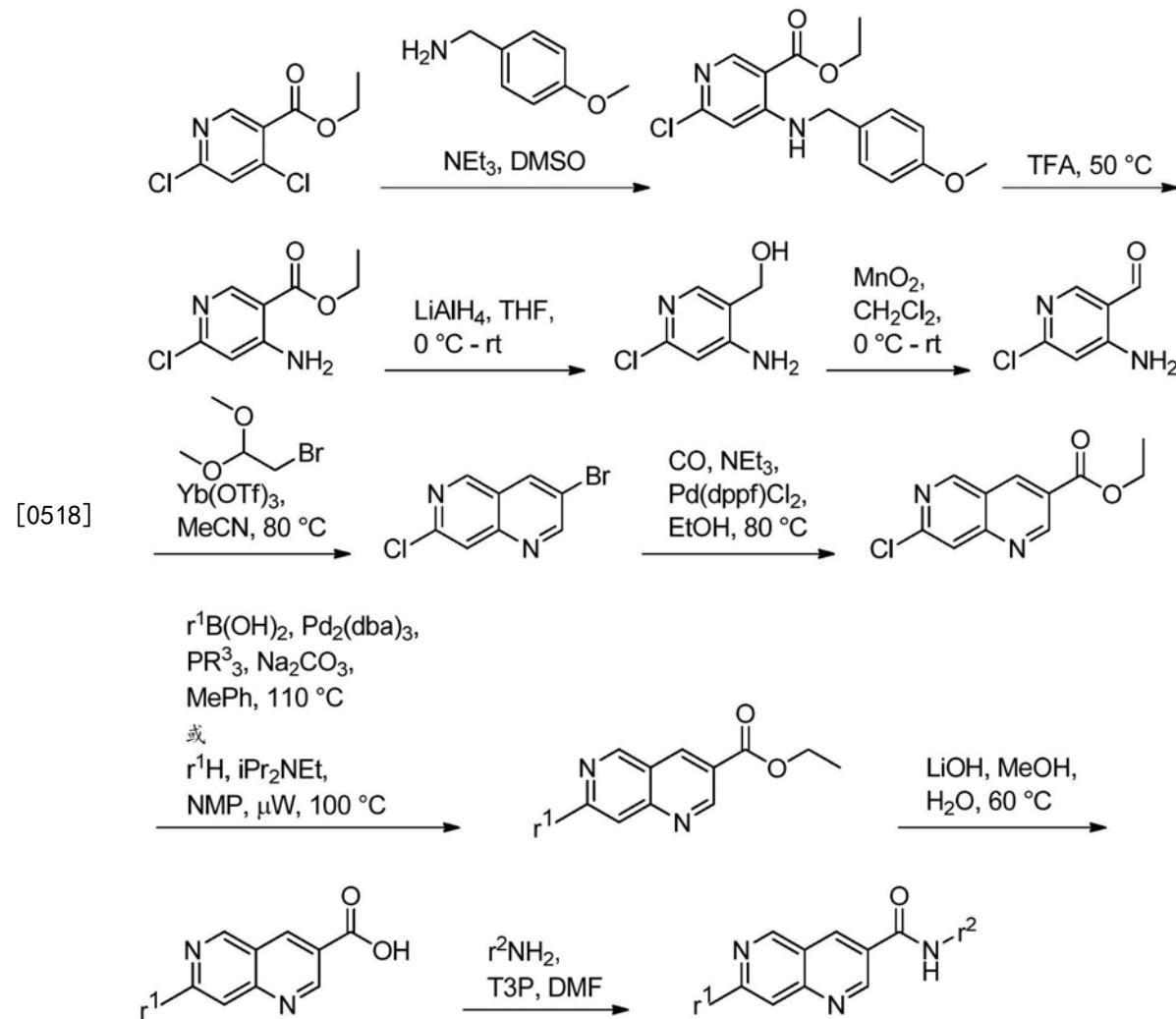
通用反应方案中。所有起始物质都是市售的,或者容易由本领域技术人员由市售原料制备。

[0514] 本领域技术人员将理解,若此处所述的取代基与此处所用的合成方法不相容,则所述取代基可以用合适的对反应条件稳定的保护基保护。所述保护基可以在反应顺序中在合适的步骤脱除,得到所需中间体或目标化合物。合适的保护基和使用该合适的保护基保护和脱保护不同的取代基的方法是本领域熟练技术人员熟知的;其实例可见于T.Greene和P.Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (第4版), John Wiley&Sons, NY (2006)。在一些情况下,可以具体选择取代基以在所用反应条件下具有反应性。在这些情况下,所述反应条件将所选取代基转化为另一取代基,其用作中间体化合物或为目标化合物中所需的取代基。

[0515] 如方案中所用,“r”基团代表式I至VI中任一个上的相应位置基团。

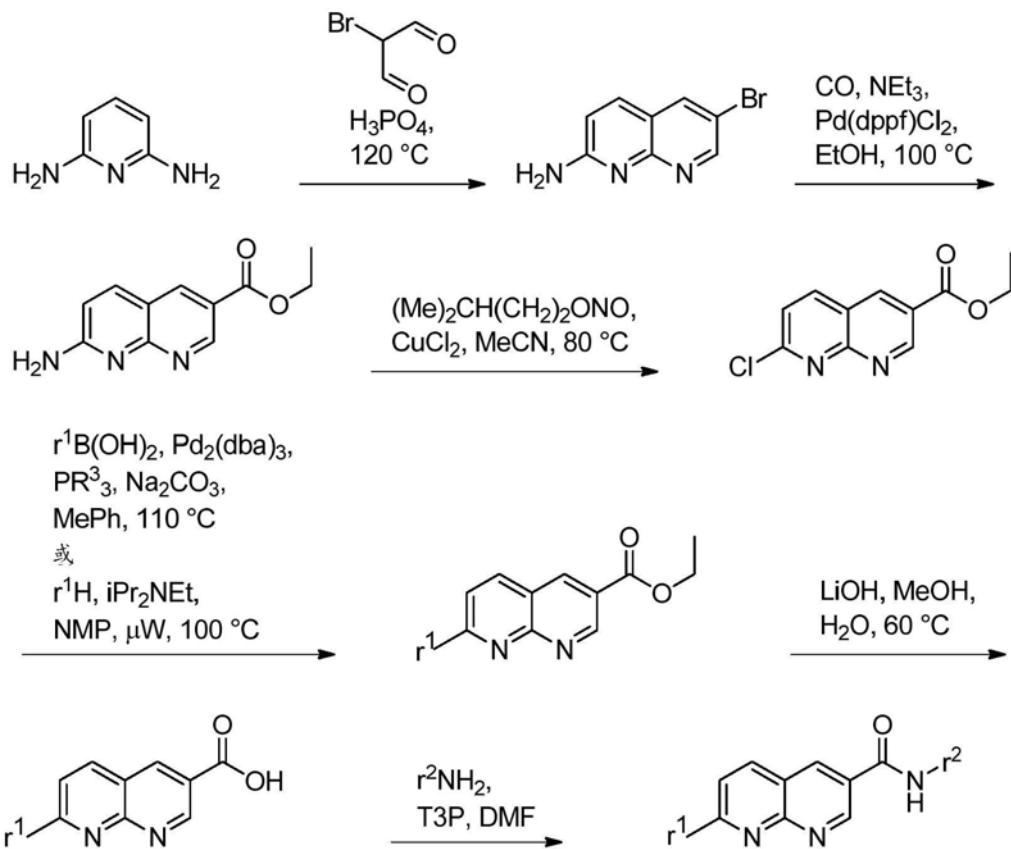
[0516] 在一种制备方法中,如方案1中所示,可以从吡啶合成1,6-二氮杂萘。首先,用对甲氧基苄胺将二氯吡啶(可商购)的4-氯基进行ipso置换,然后用酸催化断裂保护基提供4-氨基吡啶酯。随后将酯还原为伯醇,然后用二氧化锰氧化,得到氨基醛。然后,路易斯酸催化该部分与乙缩醛的缩合且环化/芳香化提供3-溴-1,6-二氮杂萘。在钯催化的羰基化之后,可以通过Suzuki交叉偶联或氯置换将所得的氯-1,6-二氮杂萘酯转化为各种7-取代的-1,6-二氮杂萘酯。最后,酯水解和酰胺键形成提供所需的1,6-二氮杂萘酰胺。

[0517] 方案1



[0519] 在另一种制备方法中,可以如方案2所示由吡啶(可商购)合成1,8-二氮杂萘。首先,使二氨基吡啶与二醛缩合,随后环化和芳香化,得到溴-1,8-二氮杂萘。然后,进行钯催化的羰基化反应,随后进行重氮化和氯捕获(trapping),得到氯-1,8-二氮杂萘。该酯可通过Suzuki交叉偶联或氯置换转化为各种7-取代的-1,8-二氮杂萘酯,其在水解和形成酰胺键后得到所需的1,8-二氮杂萘酰胺。

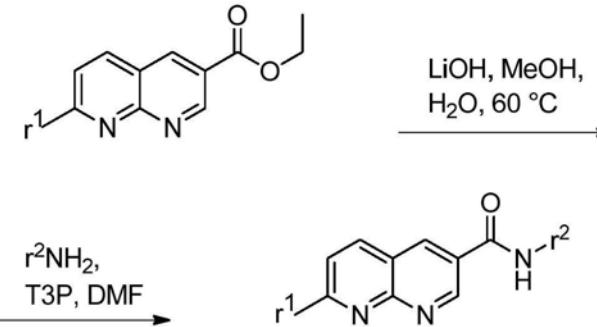
[0520] 方案2



[0521]

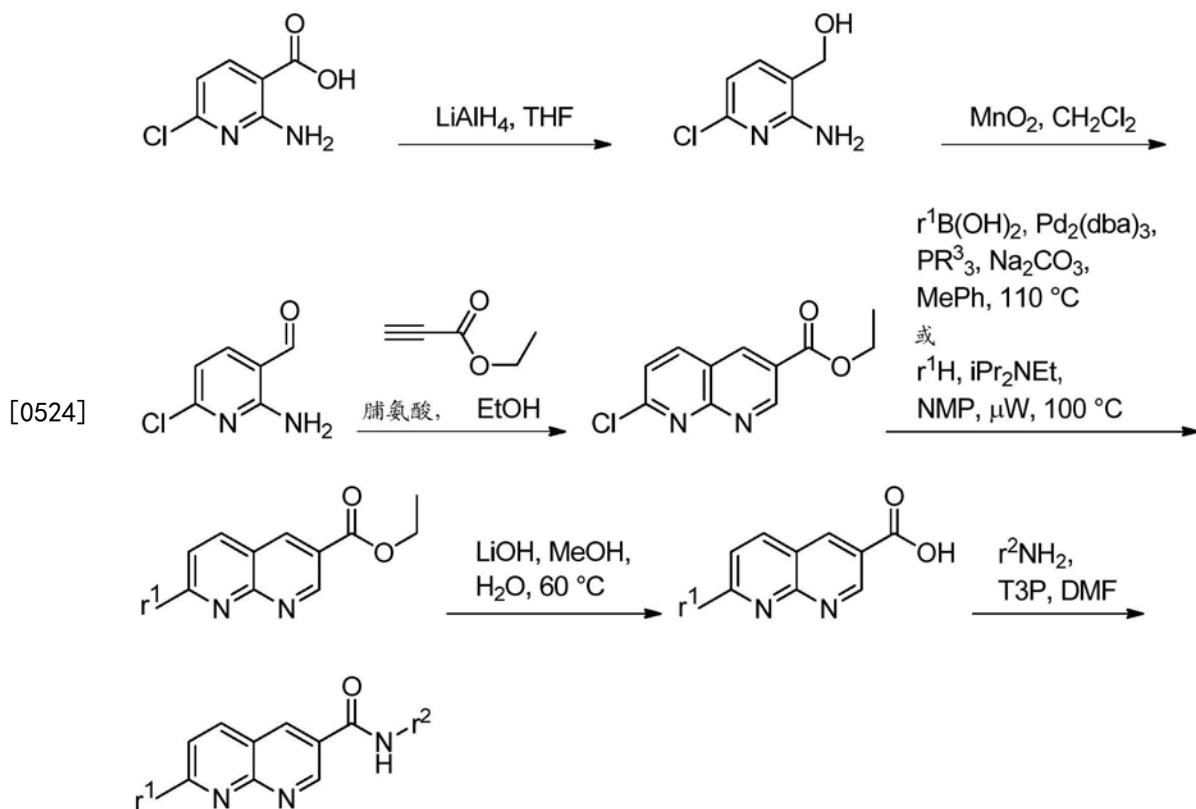
r¹B(OH)₂, Pd₂(dba)₃,
PR³, Na₂CO₃,
MePh, 110 °C
或

r¹H, iPr₂NEt,
NMP, μW, 100 °C



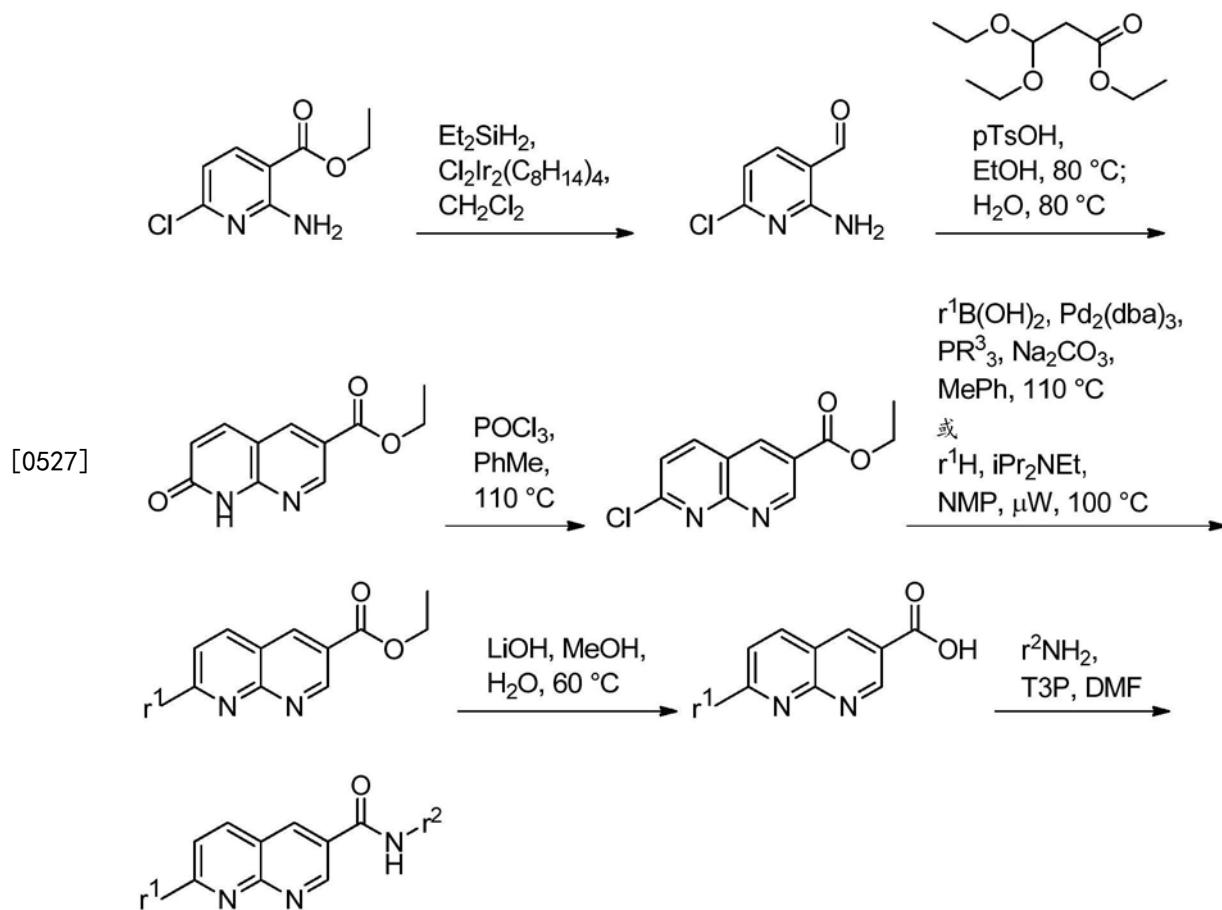
[0522] 在另一种制备方法中,如方案3所示,可以由吡啶(可商购)合成1,8-二氮杂萘。首先,氢化铝锂介导的羧酸还原成伯醇,然后用二氧化锰氧化得到醛。然后,脯氨酸催化将苯胺加成到丙炔酸酯中,随后缩合并消除,得到1,8-二氮杂萘酯。该酯可通过Suzuki交叉偶联或氯化物置换转化为各种7-取代的-1,8-二氮杂萘酯,其在水解和形成酰胺键后得到所需的1,8-二氮杂萘酰胺。

[0523] 方案3



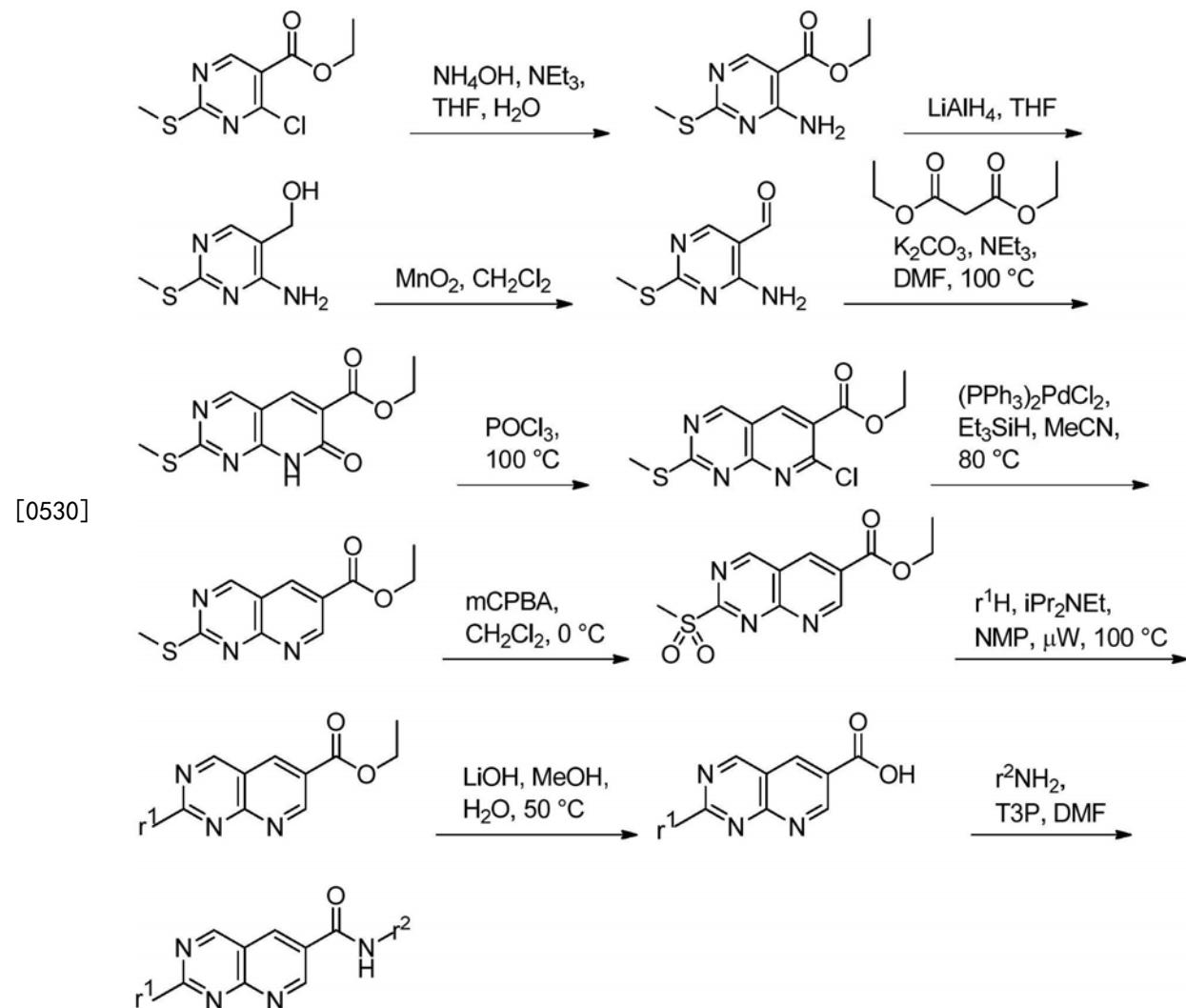
[0525] 在另一种制备方法中,如方案4所示,可以由吡啶(可商购)合成1,8-二氮杂萘。首先,铬催化的酯的部分还原提供了醛。然后,酸催化将苯胺与3,3'-二乙氧基丙酸乙酯的缩合,随后环化并消除,得到1,8-二氮杂萘-2(1H)-酮。然后用三氯氧磷处理得到2-氯-1,8-二氮杂萘。该酯可通过Suzuki/Negishi交叉偶联或氯置换转化为各种7-取代的-1,8-二氮杂萘酯,其经水解和酰胺键形成,得到所需的1,8-二氮杂萘酰胺。

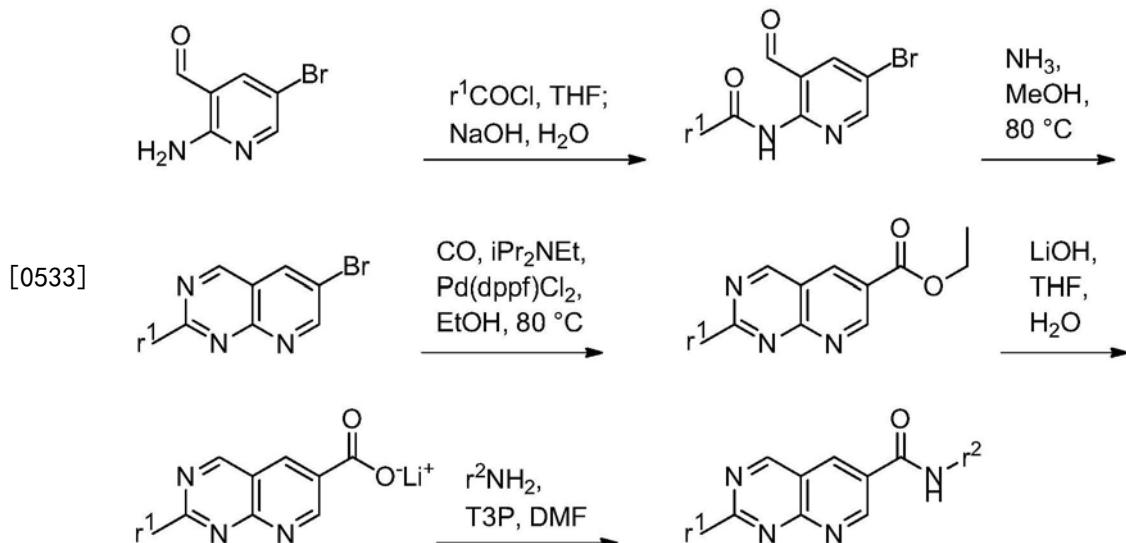
[0526] 方案4



[0528] 在另一种制备方法中,如方案5所示,可由嘧啶(可商购)合成吡啶并[2,3-d]嘧啶。首先,用氨置换嘧啶的4-氯基团,然后将酯还原成伯醇,然后氧化得到醛。随后将醛与丙二酸二乙酯缩合,同时进行环化/芳香化,得到7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶。将该化合物转化为氯化物且进行钯催化还原,得到吡啶并[2,3-d]嘧啶酯。然后,将硫化物氧化为砜,然后用亲核试剂置换,得到各种7-取代的-吡啶并[2,3-d]嘧啶酯。最后,酯水解和酰胺键形成提供所需的吡啶并[2,3-d]嘧啶酰胺。

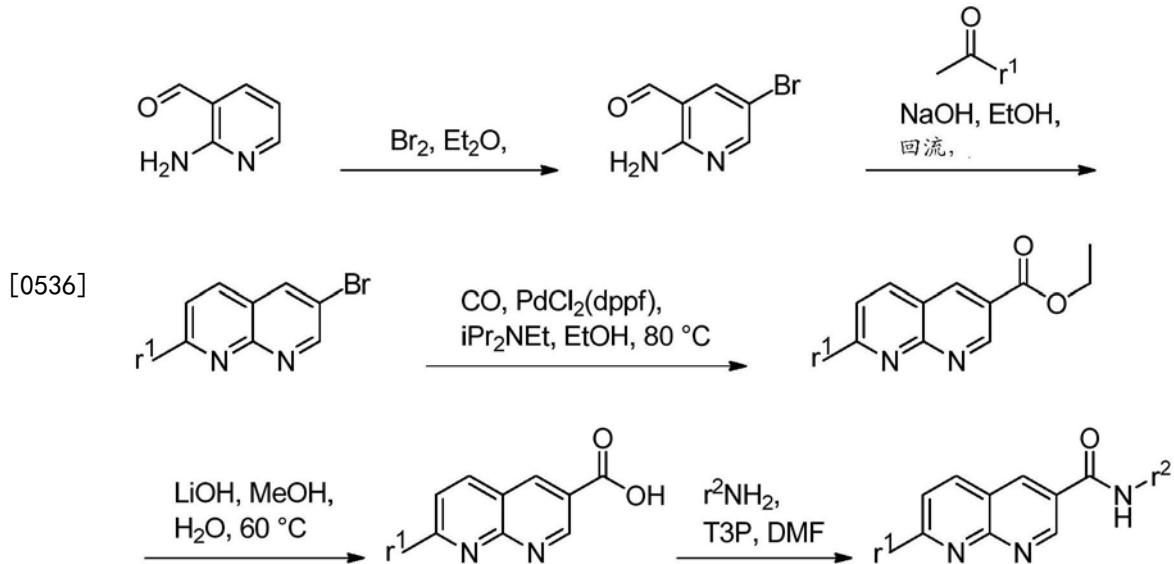
[0529] 方案5





[0534] 在另一种制备方法中,可以如方案7所示由吡啶(可商购)合成1,8-二氮杂萘。首先,将2-氨基吡啶用溴卤化得到溴代醛。然后,将该氨基醛与酮缩合,然后环化和芳香化,得到3-溴-1,8-二氮杂萘。随后用一氧化碳进行钯催化的羰基化反应得到各种7-取代的-1,8-二氮杂萘酯,其经水解和形成酰胺键后得到所需的1,8-二氮杂萘酰胺。

[0535] 方案7



[0537] 使用方法

[0538] 本发明人已经表明,在肌肉功能的体内测定中,当在肌肉损伤之前施用时,造血前列腺素D合酶(H-PGDS)的抑制剂减少肌肉损伤并保持肌肉功能。此外,本发明人已经表明,当在同一测定中肌肉损伤后施用H-PGDS抑制剂时,肌肉功能的恢复得到增强。这些结果支持H-PGDS抑制剂在治疗肌肉退行性障碍和肌肉损伤中的作用。

[0539] 在一个方面,本发明提供了治疗肌肉退行性障碍的方法,其包括向人给药式(I)的H-PGDS抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0540] 在具体实施方案中,所述肌肉退行性障碍为肌营养不良、营养不良性肌强直、多肌炎、皮肌炎或包涵体肌炎。

[0541] 例如,式(I)化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗肌营养不良障碍,其选自杜

氏肌营养不良、贝克肌营养不良 (Becker MD)、先天性肌营养不良 (Fukuyama)、Emery Dreifuss肌营养不良、肢带肌营养不良，和面肩胛肱骨肌营养不良。

[0542] 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐也可用于治疗 I型强直性肌营养不良 (DM1 或者斯太纳特病)、II型强直性肌营养不良 (DM2 或者近位肌强直肌病)，或者先天性肌强直。

[0543] 在一些实施方案中，所述肌肉损伤为外科手术相关的肌肉损伤、创伤性肌肉损伤、工作相关的骨骼肌损伤，或者过度训练相关的肌肉损伤。

[0544] 外科手术相关的肌肉损伤的非限制性实例包括全膝关节置换术、前交叉韧带 (ACL) 修复术、整形外科手术、髋置换外科手术、关节置换外科手术、腱修复外科手术、回旋肌袖疾病和损伤的外科修复术，和截肢导致的肌肉损害。

[0545] 在一个实施方案中，所述肌肉损伤为外科手术相关的肌肉损伤，以及治疗方法提供在所述外科手术之前 (例如，在所述外科手术之前的一天内) 给药至少一个剂量的式 (I) 的 H-PGDS 抑制剂或其药学上可接受的盐，然后在恢复期间定期给药 H-PGDS 抑制剂的剂量。

[0546] 在另一实施方案中，所述肌肉损伤为外科手术相关的肌肉损伤，以及治疗方法提供在所述外科手术后的一天至一周内给药至少一个高剂量的式 (I) 的 H-PGDS 抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0547] 在又一实施方案中，所述肌肉损伤为外科手术相关的肌肉损伤，以及治疗方法提供在所述外科手术后的一天至一周内给药至少一个高剂量的式 (I) 的 H-PGDS 抑制剂或其药学上可接受的盐，然后在恢复期间定期给药 H-PGDS 抑制剂的剂量。

[0548] 创伤性肌肉损伤的非限制性实例包括战场肌肉损伤、车祸相关的肌肉损伤，和运动相关的肌肉损伤。肌肉的创伤性损伤可包括撕裂伤、钝力挫伤、弹片伤、肌肉拉伤或者撕裂、烧伤、急性扭伤 (acute strains)、慢性扭伤 (chronic strains)、重力或者应力损伤 (weight or force stress injuries)、重复应力损伤、撕脱伤肌肉损伤，和筋膜室综合征。

[0549] 在一个实施方案中，所述肌肉损伤为创伤性肌肉损伤，以及治疗方法提供在创伤性损伤之后立即 (例如，在损伤一天内) 给药至少一个剂量的式 (I) 的 H-PGDS 抑制剂或其药学上可接受的盐，然后在恢复期间定期给药 H-PGDS 抑制剂的剂量。

[0550] 工作相关的肌肉损伤的非限制性实例包括由高度重复的运动、强力的运动、笨拙的姿势、身体和物体之间长时间和强有力的机械耦合以及振动引起的损伤。

[0551] 过度训练相关的肌肉损伤包括与缺乏恢复或缺乏体力劳动能力增加同时发生的未修复或者未完全修复的肌肉损害。

[0552] 在另外的实施方案中，肌肉损伤是锻炼或者运动诱发的肌肉损害，包括锻炼诱发的迟发性肌肉酸痛 (DOMS)。

[0553] 在一些实施方案中，本发明涵盖治疗性组合，其中所述式 (I) 的 H-PGDS 抑制剂或其药学上可接受的盐在受试者中与植入促进肌肉再生的生物支架 (例如包含细胞外基质的支架) 组合施用。此类支架在本领域中是已知的。参见例如，Turner 和 Badylack (2012) Cell Tissue Res. 347 (3) : 759–74 和美国专利 6,576,265。包含非交联的细胞外基质材料的支架是优选的。

[0554] 在另一方面，本发明提供了治疗腱损害的方法，其中所述方法包括向需要的受试者给药式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。在具体实施方案中，本发明包括增强稳定的腱-骨界面形成的方法。在相关实施方案中，本发明提供了增加腱断裂应力的方法，例如外

科手术修复的腱。在另外的实施方案中，本发明提供了在外科手术修复的腱的修复部位处减少纤维化的方法。在具体实施方案中，本发明提供了治疗与回旋肌袖损伤相关联的腱损害，或者与回旋肌袖损伤的外科修复术相关联的腱损害的方法。

[0555] 在另一方面，本发明提供了在需要的受试者中治疗疾病状态的方法，所述疾病状态选自：变应性疾病和其它炎性病症如哮喘、阿司匹林加重性呼吸系统疾病 (AERD)、咳嗽、慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支气管炎和肺气肿)、支气管收缩、变应性鼻炎(季节性或者常年性)、血管舒缩性鼻炎、鼻结膜炎、变应性结膜炎、食物过敏、超敏反应性肺病、嗜酸细胞性综合征，包括嗜酸细胞性哮喘、嗜酸细胞性肺炎、嗜酸细胞性食道炎、嗜酸性肉芽肿、迟发型超敏反应障碍、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、胰腺炎、胃炎、炎性肠病、骨关节炎、牛皮癣、结节病、肺纤维化、呼吸窘迫综合征、细支气管炎、鼻窦炎、囊性纤维化、光化性角化病、皮肤发育异常、慢性荨麻疹、湿疹和所有类型的皮炎，包括特应性皮炎或者接触性皮炎，所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0556] 本发明的治疗方法包括向需要的哺乳动物，适当地为人，给药安全和有效量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0557] 如本文所用的术语“治疗”及其衍生词，对于病症是指：(1) 用于改善病症或该病症的一种或多种生物学表现，(2) 用于干扰(a) 导致病症或与病症相关的生物级联中的一个或多个点，或(b) 该病症的一种或多种生物学表现，(3) 用于缓解与该病症相关的一种或多种症状或影响，或者(4) 用于减缓病症的进展或病症的一种或多种生物学表现。

[0558] 术语“治疗”及其衍生词，是指治疗性治疗。治疗性治疗适合减轻症状或治疗疾病的早期迹象或其进展。

[0559] 本领域技术人员将认识到“预防”不是绝对的术语。在医学中，“预防”应理解为是指预防性给予药物以显著降低病症或其生物学表现的可能性或严重性，或延迟此类病症或其生物学表现的发作。

[0560] 如本文所用，关于式(I)化合物或其药学上可接受的盐，“安全和有效量”是指在合理的医学判断范围内足以治疗患者病症但足够低以避免严重副作用的化合物量(合理利益/风险比)。该化合物的安全和有效量将根据所选的特定给药途径；所治疗的疾病；所治疗疾病的严重程度；被治疗患者的年龄、体型、体重和身体状况；待治疗患者的病史；治疗的持续时间；并行疗法的性质；所需的治疗效果；和类似因素而有所不同，但仍然可以由技术人员常规确定。

[0561] 如本文所述，“患者”，及其衍生词是指人或其它哺乳动物，适当地，人。

[0562] 在本发明方法中待治疗的受试者通常是需要这种治疗的哺乳动物，优选需要这种治疗的人。

[0563] 组合物

[0564] 本发明范围内的药物活性化合物可用作有需要的哺乳动物，特别是人类中H-PGDS的抑制剂。

[0565] 因此，本发明提供了治疗神经退行性疾病、肌肉骨骼疾病和其它需要H-PGDS抑制的病症的方法，其包括给药有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。式(I)化合物还提供了治疗上述疾病状态的方法，因为它们表现出作为H-PGDS抑制剂的能力。该药物可以通过任何常规给药途径，包括但不限于静脉内、肌内、口服、局部、皮下、皮内、眼内和肠胃外

给药于有需要的患者。合适地,H-PGDS抑制剂可通过鞘内或心室内途径直接递送至大脑,或植入持续释放H-PGDS抑制剂药物的装置或泵内合适的解剖位置。

[0566] 将药学活性的本发明化合物掺入方便的剂型(例如胶囊、片剂或注射制剂)中。应用固体或液体药学载体。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。同样地,所述载体或稀释剂可以包括任何延长释放的材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,其单独或与蜡混合。固体载体的量可以大范围变化,但是优选地,将为每剂量单位大约25mg至大约1g。当使用液体载体时,制剂将为糖浆、酏剂、乳剂、软明胶胶囊、无菌可注射液体例如安瓿,或含水或非水性液体悬浮液的形式。

[0567] 所述药物组合物按照药物化学工作者的常规技术制备,包括混合、制粒和压制(必要时,对于片剂形式),或合适地混合、填充并溶解所述成分,得到所需口服或肠胃外产品。

[0568] 本发明药学活性化合物在上述药物剂量单位中的剂量将为有效的无毒量,优选地选自0.001-500mg/kg的活性化合物,优选0.001-100mg/kg。当治疗需要H-PGDS抑制剂的患者时,所选剂量优选每天给药1-6次,以口服或肠胃外方式。优选的肠胃外给药形式包括局部、经直肠、经皮、注射和连续输注。用于人给药的口服剂量单位优选含有0.05至3500mg活性化合物。优选使用较低剂量的口服给药。然而,当安全和方便于患者时,也可使用以高剂量的肠胃外给药。

[0569] 待给药的最佳剂量可以容易地由本领域熟练技术人员确定,并且将根据具体使用的H-PGDS抑制剂、制剂的强度、给药方式以及疾病状态的进展而改变。取决于待治疗的具体患者的其它因素将导致需要调整剂量,所述因素包括患者年龄、体重、饮食和给药时间。

[0570] 当为了防止运输用于移植的器官中的器官损伤而给药时,在运输过程中向贮存器官的溶液中(合适地在缓冲溶液中)加入式(I)化合物。

[0571] 本发明的在哺乳动物(包括人)中诱导H-PGDS抑制活性的方法包括向需要该活性的受试者给药有效的H-PGDS抑制量的药学活性本发明化合物。

[0572] 本发明还提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用作H-PGDS抑制剂的药物中的用途。

[0573] 本发明还提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗的药物中的用途。

[0574] 本发明还提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗肌肉骨骼疾病如杜氏肌营养不良、脊髓挫伤损伤、神经炎性疾病如多发性硬化或者神经变性疾病如阿尔茨海默病或者肌萎缩侧索硬化(ALS)。

[0575] 本发明还提供用作H-PGDS抑制剂的药物组合物,其包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0576] 本发明还提供用于治疗癌症的药物组合物,其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0577] 此外,本发明的药物活性化合物可与其它活性成分共同给药,例如已知治疗癌症的其它化合物,或者已知当与H-PGDS抑制剂组合使用时有效的化合物。

[0578] 本文所用的术语“共同给药”是指同时给药或以任何方式的分开连续给药本文所述的H-PGDS抑制化合物,以及已知可用于治疗指示使用H-PGDS抑制剂的病症的一种或多种

其他活性药剂。本文所用的术语“一种或多种其他活性药剂”包括任何化合物或治疗剂,当给药于需要H-PGDS抑制的患者时,其具有已知的或证明有利的性质。优选地,如果给药不是同时进行,则所述化合物以相互接近的时间给药。另外,所述化合物是否以相同剂型给药是不重要的,例如一个化合物可以注射给药且另一个化合物可以口服给药。

[0579] 本发明还涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗神经变性疾病、肌肉骨骼疾病和与H-PGDS抑制相关联的疾病。

[0580] 本发明还提供了药物组合物,其包含0.5至1000mg的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和0.5至1000mg的药学上可接受的赋形剂。

[0581] 不需要进一步详细说明,相信本领域技术人员可以使用上述说明,以最大程度使用本发明。因此,以下实施例仅作为例示,并不以任何方式限制本发明的范围。

[0582] 实验细节

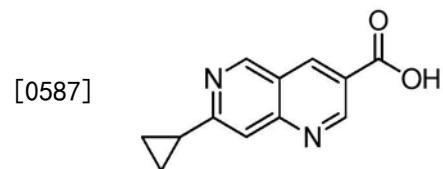
实施例

[0583] 以下实施例说明了本发明。这些实施例并不意图限制本发明的范围,而是为了向本领域技术人员提供制备和使用本发明的化合物、组合物和方法的指导。尽管描述了本发明的特定实施例,但本领域技术人员将会理解,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变和修改。

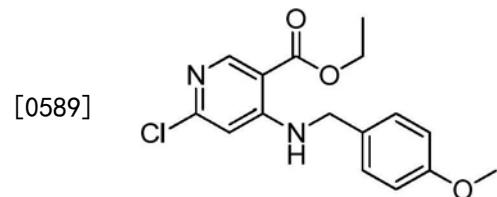
[0584] 中间体

[0585] 中间体1

[0586] 7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸

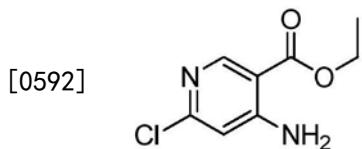


[0588] A. 6-氯-4-((4-甲氧基苄基)氨基)烟酸乙酯



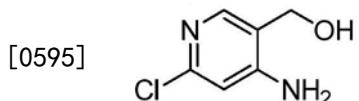
[0590] 在0℃将三乙胺(228mL,1636mmol)添加至4,6-二氯烟酸乙酯(300g,1363mmol)在二甲基亚砜(3000mL)中的溶液中。然后,添加(4-甲氧基苄基)甲胺(187g,1363mmol)且将反应混合物温热至室温且搅拌16小时。反应混合物用冰冷的水(2.5L)淬灭。将沉淀的固体过滤,用己烷(3L)洗涤且真空干燥以得到6-氯-4-((4-甲氧基苄基)氨基)烟酸乙酯(320g,737mmol,54%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.31 (t,J=7Hz,3H), 3.78 (s,3H), 4.28-4.39 (m,2H), 4.46 (d,J=6Hz,2H), 6.76 (s,1H), 6.90-7.00 (m,2H), 7.28 (d,J=9Hz,2H), 8.47 (br t,J=6Hz,1H), 8.54 (s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=321。

[0591] B. 4-氨基-6-氯烟酸乙酯



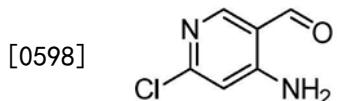
[0593] 在室温将2,2,2-三氟乙酸(500mL,6490mmol)添加至6-氯-4-((4-甲氧基苄基)氨基)烟酸乙酯(320g,737mmol)且在50℃搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物蒸发且用饱和碳酸氢钠水溶液溶液(3000mL)淬灭,将沉淀过滤且干燥以得到不纯的物质,其通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:4)洗脱以得到4-氨基-6-氯烟酸乙酯(160g,727mmol,99%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.31(t,J=7Hz,3H), 4.27–4.36(m,2H), 6.76(s,1H), 7.45(br s,2H), 8.49(s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=201。

[0594] C. (4-氨基-6-氯吡啶-3-基) 甲醇



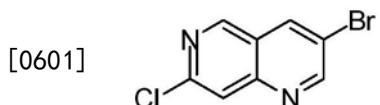
[0596] 在0℃在氮气下将4-氨基-6-氯烟酸乙酯(50g,215mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液滴加至氢化铝锂(16.31g,430mmol)在四氢呋喃(500mL)中的悬浮液中。反应混合物温热至室温且搅拌5小时。一旦完成,反应混合物在0℃用1N盐酸(1.5L)缓慢淬灭且通过Celite®垫过滤。将滤液在减压下蒸发以得到固体,将其用己烷(1L)洗涤且干燥以得到(4-氨基-6-氯吡啶-3-基) 甲醇(38g,193mmol,90%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 4.36(d,J=5Hz,2H), 5.07(t,J=5Hz,1H), 6.14(br s,2H), 6.53(s,1H), 7.79(s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=159。

[0597] D. 4-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛



[0599] 在0℃在氮气下将二氧化锰(230g,2648mmol)添加至(4-氨基-6-氯吡啶-3-基) 甲醇(50g,265mmol)在二氯甲烷(3000mL)中的溶液中。所得反应混合物温热至室温且搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物通过Celite®垫过滤且残余物用二氯甲烷洗涤且将滤液在减压下蒸发。将固体用戊烷洗涤以得到4-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛(41g,237mmol,89%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 6.73(s,1H), 7.69–7.91(m,2H), 8.43(s,1H), 9.88(s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=157。

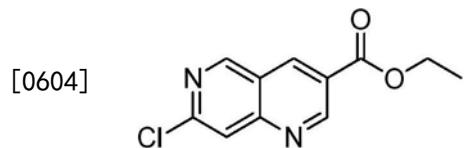
[0600] E. 3-溴-7-氯-1,6-二氮杂萘



[0602] 在0℃在氩气下将三氟甲烷磺酸镱(III)(43.1g,69.5mmol)添加至4-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛(50g,278mmol)在乙腈(500mL)中的溶液中。然后,添加2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(98mL,833mmol)且所得反应混合物加热至80℃且搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物通过Celite®垫过滤,残余物用乙腈(500mL)洗涤且将滤液在减压下蒸发以得到不纯的物质,其通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:4)洗脱以得到3-溴-7-氯-1,6-二氮杂萘(30g,98mmol,35%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.99(s,1H), 8.43(m,

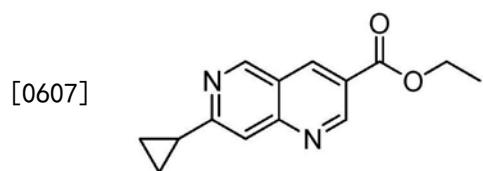
1H), 9.05 (s, 1H), 9.09 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=243$ 。

[0603] F. 7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



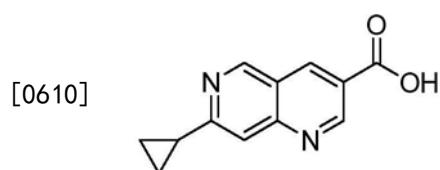
[0605] 在高压釜中在一氧化碳气氛 (80psi) 在室温将三乙胺 (17.69mL, 127mmol) 添加至 3-溴-7-氯-1,6-二氮杂萘 (20g, 63.4mmol, Ryan Scientific 销售, 如上制备, 也在 Flynn, D.L.; 等人 PCT 国际申请 (2013), WO 2013134298A1 中制备) 在乙醇 (400mL) 中的溶液中。然后, 添加 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) 二氯甲烷加合物 (5.18g, 6.34mmol) 且将反应混合物加热至 80°C 且搅拌 90 分钟。一旦完成, 将反应混合物通过 Celite® 垫过滤, 残余物用乙醇 (200mL) 洗涤, 且溶剂在减压下蒸发以得到不纯的物质, 其通过硅胶柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷 (1:9) 洗脱以得到 7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (10.7g, 38.6mmol, 61% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.48 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 4.51 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.88–9.03 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.62 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=237$ 。

[0606] G. 7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0608] 在室温将环丙基硼酸 (17.42g, 203mmol) 添加至 7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (20g, 67.6mmol) 在甲苯 (600mL) 中的溶液中。然后, 添加 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (0.638g, 1.555mmol), 然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (3.65g, 3.99mmol) 和 2M 碳酸钠水溶液 (42.3mL, 85mmol) 且反应用氩气吹洗 10 分钟。将反应混合物加热至 110°C 且搅拌 16 小时。一旦完成, 将反应混合物通过 Celite® 垫过滤, 残余物用乙酸乙酯 (200mL) 洗涤, 且将滤液在减压下蒸发以得到不纯的物质, 其通过硅胶柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷 (1:4) 洗脱以得到 7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (15g, 61.4mmol, 91% 产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.05–1.24 (m, 4H), 1.46 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.26–2.36 (m, 1H), 4.48 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.84–8.93 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.54 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=243$ 。

[0609] H. 7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸

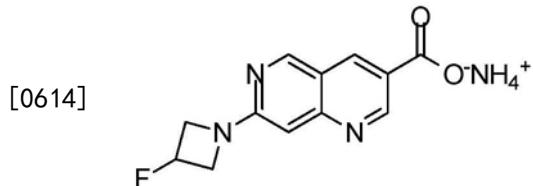


[0611] 在室温将氢氧化钠 (5.76g, 144mmol) 在水 (75mL) 中的溶液添加至 7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (30g, 120mmol) 在四氢呋喃 (75mL) 中的溶液中且所得反应混合物搅拌 15 小时。一旦完成, 在真空将反应混合物浓缩 (直到去除四氢呋喃), 然后反应混合物用 1N 盐酸溶液酸化。将沉淀过滤, 用水 (250mL)、戊烷 (500mL) 和乙醚 (500mL) 洗涤, 且干燥以得到

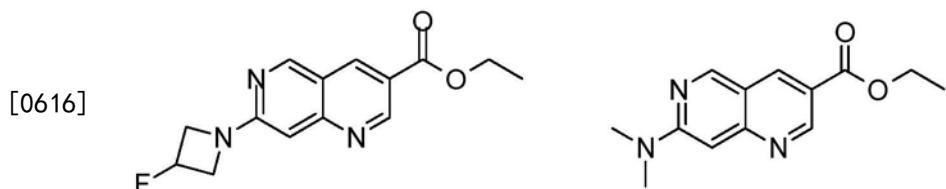
7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(18g, 84mmol, 70%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.96–1.22 (m, 4H), 2.25–2.40 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.06 (dd, J=2, 1Hz, 1H), 9.43 (d, J=3Hz, 2H), 13.57 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=215。

[0612] 中间体2

[0613] 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸氨盐



[0615] A. 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯和7-(二甲基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0617] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.259mL, 7.23mmol)添加至7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4278g, 1.808mmol, 中间体1F)在N,N-二甲基甲酰胺(6.03mL)中的溶液中。然后添加3-氟氮杂环丁烷-1-鎓氯化物(0.605g, 5.42mmol)且反应混合物在100°C在微波中加热3小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷(2:3至4:1)洗脱, 然后进一步通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(30:70至80:20)洗脱且刮削级分以得到一些纯的7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.0831g, 0.287mmol, 15.86%产率)和一些不纯的物质和一些纯的7-(二甲基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.0419g, 0.162mmol, 8.98%产率)。

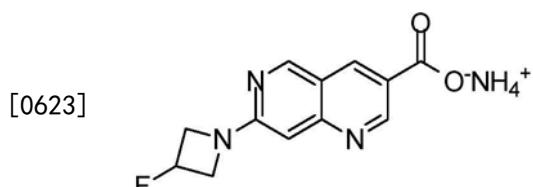
[0618] 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0619] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 4.18 (br dd, J=24, 11Hz, 2H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 4.38–4.50 (m, 2H), 5.44–5.70 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.23 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=276。

[0620] 7-(二甲基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

[0621] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 3.18 (s, 6H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.17 (s, 2H); LC-MS (LC-ES) M+H=246。

[0622] B. 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸氨盐

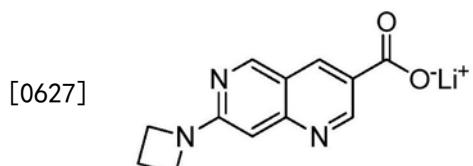


[0624] 在室温将氢氧化锂(0.022g, 0.906mmol)添加至7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.0831g, 0.302mmol)在甲醇(1.20mL)和水(0.30mL)中的溶液中且

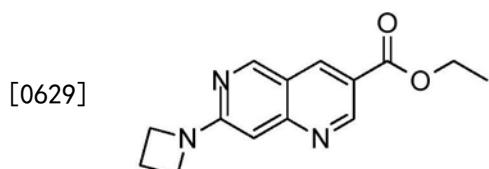
将反应混合物在60°C搅拌16小时。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化，用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:100至60:40)洗脱以得到7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸氨盐(0.0579g,0.208mmol,69.0%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 4.09(br dd,J=25,10Hz,2H),4.02-4.44(m,2H),5.42-5.66(m,1H),6.65(s,1H),8.54(s,1H),9.01(s,1H),9.28(s,1H);LC-MS(LC-ES) M+H=248。

[0625] 中间体3

[0626] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐

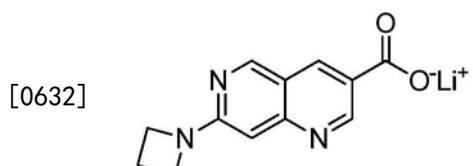


[0628] A. 7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0630] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.502mL,8.62mmol)添加至7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.5102g,2.156mmol,中间体1F)在N-甲基-2-吡咯烷酮(7.19mL)中的溶液中。然后,添加氮杂环丁烷盐酸盐(0.605g,6.47mmol)且反应混合物在100°C在微波中加热5小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(3:7至4:1)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.2198g,0.812mmol,37.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.35(t,J=7Hz,3H),2.40(p,J=7Hz,2H),4.10(t,J=7Hz,4H),4.35(q,J=7Hz,2H),6.53(s,1H),8.83(s,1H),9.15(s,1H),9.17(s,1H);LC-MS(LC-ES) M+H=258。

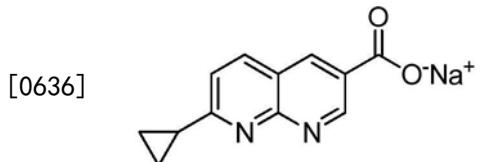
[0631] B. 7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



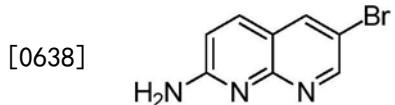
[0633] 在室温将氢氧化锂(0.061g,2.56mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.2198g,0.854mmol)在甲醇(3.42mL)和水(0.854mL)中的溶液中且将反应混合物在60°C搅拌16小时。然后,将反应混合物浓缩以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.2291g,0.854mmol,100%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 2.36(p,J=7Hz,2H),4.02(t,J=7Hz,4H),6.51(s,1H),8.50(s,1H),8.96(s,1H),9.25(s,1H);LC-MS(LC-ES) M+H=230。

[0634] 中间体4

[0635] 7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸钠

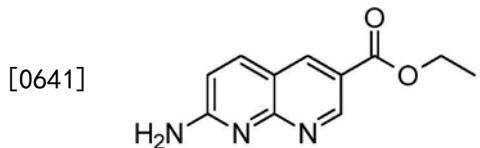


[0637] A. 6-溴-1,8-二氮杂萘-2-胺



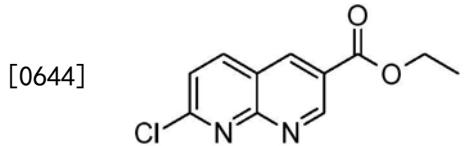
[0639] 在0℃在氮气下将磷酸(60mL, 183mmol)添加至吡啶-2,6-二胺(20g, 183mmol)和2-溴丙二醛(27.7g, 183mmol)中的混合物中。所得反应混合物加热至120℃且搅拌16小时。一旦完成,反应混合物用2M氢氧化钠水溶液(150mL)淬灭。将沉淀过滤,用水(1000mL)洗涤,且干燥以得到不纯的物质。该物质通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:9)洗脱以得到6-溴-1,8-二氮杂萘-2-胺(20g, 69.4mmol, 38%产率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 6.85 (d, J=9Hz, 1H), 6.98 (br s, 2H), 7.90 (d, J=9Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=224。

[0640] B. 7-氨基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0642] 在高压釜中在一氧化碳气氛(100psi)将三乙胺(19.33mL, 139mmol)添加至6-溴-1,8-二氮杂萘-2-胺(20g, 69.4mmol, Aldrich, Reichardt, C. 销售; Scheibelein, W. Tetrahedron Lett. 1977, 18, 2087-2090)在乙醇(200mL)中的溶液中。然后,添加[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(5.07g, 6.94mmol)且将反应混合物加热至100℃且搅拌5小时。一旦完成,将反应混合物通过Celite®垫过滤,该垫用乙醇(500mL)洗涤。将滤液在减压下蒸发以得到残余物,其通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:9)洗脱以得到7-氨基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(10g, 43.8mmol, 63%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 6.89 (d, J=9Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 8.09 (d, J=9Hz, 1H), 8.60 (d, J=2Hz, 1H), 9.12 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=218。

[0643] C. 7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

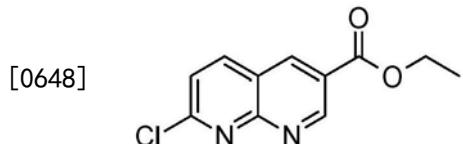


[0645] 在0℃将氯化铜(II)(5.71g, 42.5mmol)添加至7-氨基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(7.5g, 28.3mmol)在乙腈(150mL)中的溶液中。然后,添加亚硝酸异戊酯(5.72mL, 42.5mmol)且所得反应混合物加热至80℃且搅拌16小时。一旦完成,反应混合物用水(100mL)淬灭且用乙酸乙酯(3X 100mL)萃取。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤且在减压下蒸发以得到不纯的物质,其通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚(1:1)洗脱以得到7-氯-1,8-

二氮杂萘-3-甲酸乙酯(1.2g,4.85mmol,17%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ1.47(t,J=7Hz,3H),4.41–4.61(m,2H),7.58(d,J=9Hz,1H),8.25(d,J=9Hz,1H),8.88(d,J=2Hz,1H),9.66(d,J=2Hz,1H);¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.38(t,J=7Hz,3H),4.43(q,J=7Hz,2H),7.86(d,J=9Hz,1H),8.77(d,J=8Hz,1H),9.17(s,1H),9.48(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=237。

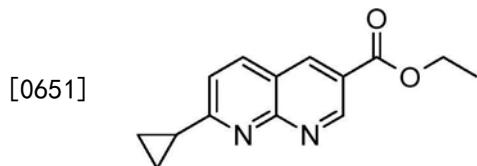
[0646] 替代制备

[0647] 7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(也可商购)



[0649] 在室温将亚硝酸钠(1.210g,17.53mmol)添加至7-氨基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(2g,8.77mmol)中的溶液中。然后,滴加浓硫酸(4.77mL,88mmol)且将反应混合物搅拌16小时。一旦完成,反应混合物用冰水(50mL)稀释且搅拌10分钟。将沉淀过滤,用戊烷(10mL)和乙醚(10mL)洗涤,且真空干燥以得到7-羟基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(1.8g,63%产率),其为灰白色固体(¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.22–1.52(t,J=7Hz,3H),4.37(q,J=7Hz,2H),6.44–6.79(m,1H),7.86–8.17(m,1H),8.52–8.76(m,1H),8.92–9.09(m,1H),12.39–12.71(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=219)。在0℃将N,N-二异丙基乙基胺(2.3mL,13.33mmol)添加至7-羟基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(1.8g,6.67mmol)在1,4-二噁烷(18mL)中的溶液中。然后,添加三氯氧磷(2.48mL,26.7mmol)且所得反应混合物加热至80℃且搅拌16小时。一旦完成,反应混合物用冰冷的水(50mL)稀释且用乙酸乙酯(2X 50mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,且在减压下蒸发以得到不纯的物质,其通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚(2:3)洗脱以得到7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(900mg,3.66mmol,55%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ1.37–1.52(t,J=7Hz,3H),4.48–4.59(q,J=7Hz,2H),7.58(d,J=9Hz,1H),8.26(d,J=9Hz,1H),8.88(d,J=2Hz,1H),9.66(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=237。

[0650] D.7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

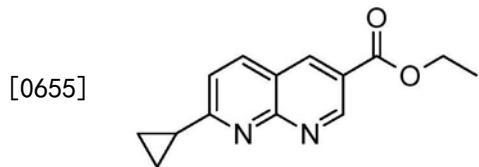


[0652] 在室温在氮气下将环丙基硼酸(3.16g,36.8mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(3g,12.27mmol,获自FCH集团用于合成的试剂)、二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(0.504g,1.227mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(2.247g,2.453mmol)和2M碳酸钠(15.33mL,30.7mmol)在甲苯(30mL)中的溶液中,且反应混合物用氩气吹洗10分钟。所得反应混合物加热至110℃且搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物冷却,通过Celite®垫过滤,且将滤液在减压下蒸发。残余物通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚(1:1)洗脱以得到7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(700mg,2.58mmol,21%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ1.12–1.23(m,2H),1.43–1.53(m,5H),2.25–2.36(m,1H),4.48(q,J=7Hz,2H),7.46(d,J=8Hz,1H),8.11(d,J=8Hz,1H),8.78(d,

$J=2\text{Hz}$, 1H), 9.56 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=243$ 。

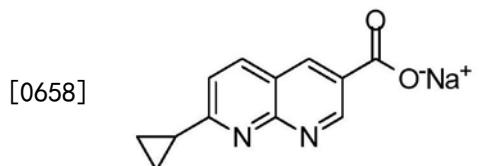
[0653] 替代方法

[0654] 7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0656] 在室温将碘化亚铜 (I) (4.04mg, 0.021mmol) 添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (0.1005g, 0.425mmol, FCH集团销售的用于合成的试剂) 在四氢呋喃 (4.25mL) 中的溶液中, 然后添加[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II)-二氯甲烷加合物 (3.47mg, 4.25 μmol) 且反应混合物用氮气吹洗。然后, 添加环丙基溴化锌 (II) (1.529mL, 0.765mmol) 且将反应混合物在室温搅拌16小时。然后, 将反应混合物浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:二氯甲烷 (0:1至1:9) 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水洗脱, 然后通过RP HPLC再纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水 (5:95至100:0) 洗脱以得到7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (0.0662g, 0.238mmol, 56.0%产率), 包含少量起始氯化物。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.12–1.22 (m, 4H), 3.37 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.34–2.44 (m, 1H), 4.40 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 9.00 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.36 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=243$ 。

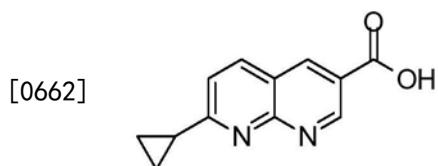
[0657] E. 7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸钠



[0659] 在室温将2M氢氧化钠溶液 (1.5mL, 3.10mmol) 添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (700mg, 2.58mmol) 在四氢呋喃 (7mL) 中的溶液中。所得反应混合物搅拌16小时。一旦完成, 反应混合物在减压下蒸发且添加甲苯 (3X 20mL) 且蒸馏以去除水, 最终得到7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸钠 (500mg, 1.93mmol, 75%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.11 (m, 4H), 2.22–2.35 (m, 1H), 7.50 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M-H=213$ 。

[0660] 替代方法

[0661] F. 7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸酯

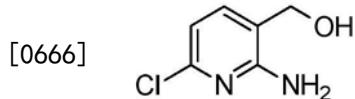


[0663] 将氢氧化钠 (17.58mL, 35.2mmol) 添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (7.1g, 29.3mmol) 在四氢呋喃 (30mL) 中的溶液中且反应混合物在27°C搅拌15小时。然后, 将反应混合物浓缩, 用稀盐酸酸化且将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 且干燥以得到粗固体。该物质用正戊烷 (500mL) 和乙醚 (500mL) 洗涤, 然后干燥以得到7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲

酸(5.33g,23.89mmol,82%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ1.04–1.16 (m,4H), 2.22–2.35 (m,1H), 7.50 (d,J=8Hz,1H), 8.31 (d,J=8Hz,1H), 8.59 (s,1H), 9.36 (s,1H);LC-MS (LC-ES) M-H=213。

[0664] 替代方法

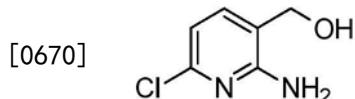
[0665] A'.(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲醇



[0667] 在氮气下将1M硼烷·四氢呋喃复合物(62mL,62.0mmol)经~13分钟添加至2-氨基-6-氯烟酸(3.47g,20.11mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中且在0℃将反应混合物搅拌1小时,然后移除冰浴。将反应混合物搅拌19小时,然后用甲醇淬灭且浓缩。将反应混合物溶于甲醇且浓缩(2X),然后溶于二氯甲烷和甲醇且通过硅胶色谱法纯化,用具有10%氢氧化铵的甲醇:二氯甲烷(0:1至1:16)洗脱以得到(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲醇(1.632g,10.29mmol,51%),其为膏状固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ4.28 (d,J=6Hz,1H), 5.19 (t,J=6Hz,2H), 6.13 (br s,2H), 6.53 (d,J=8Hz,1H), 7.38 (d,J=8Hz,1H);LC-MS (LC-ES) M-H=159。

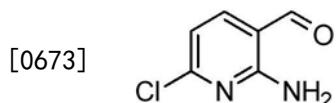
[0668] 替代方法

[0669] (2-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲醇



[0671] 在氮气下将氯化铝锂(1M在四氢呋喃中)(130mL,130mmol)经150分钟添加至2-氨基-6-氯烟酸(15.00g,87mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液中,然后将反应混合物搅拌18小时。该反应用硫酸钠十水合物淬灭,然后用甲醇淬灭,然后将反应混合物浓缩。将残余物溶于二氯甲烷和甲醇且通过硅胶色谱法纯化,用具有10%氢氧化铵的甲醇:二氯甲烷(0:1至1:9)洗脱以得到(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲醇(12.46g,79mmol,90%),其为黄色固体。

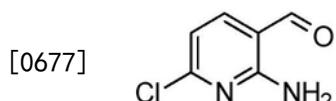
[0672] B'.2-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛



[0674] 将二氧化锰(活化的,<10微米)(4.473g,51.5mmol)添加至(2-氨基-6-氯吡啶-3-基)甲醇(1.632g,10.29mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中且将反应混合物在超声处理下搅拌1小时,然后在没有超声处理下搅拌62小时。然后,将Celite®添加至反应混合物且将其过滤。滤饼用二氯甲烷冲洗几次且将合并的有机层浓缩以得到2-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛(1.50g,9.58mmol,93%),其为黄色粉末。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ6.77 (d,J=8Hz,1H), 7.90 (br s,2H), 8.04 (d,J=8Hz,1H), 9.83 (s,1H);LC-MS (LC-ES) M-H=157。

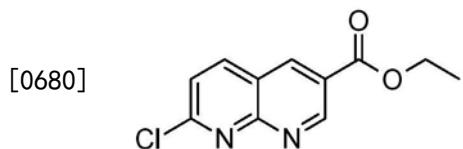
[0675] 替代方法

[0676] 2-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛



[0678] 在氮气下在室温将氯代二(环辛烯)铱(I)二聚体(0.116g, 0.130mmol)添加至二乙基硅烷(1.009ml, 7.79mmol)在二氯甲烷(8.65ml)中的溶液中且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加2-氨基-6-氯烟酸乙酯(0.5208g, 2.60mmol)且将反应混合物搅拌4小时。然后, 反应混合物用1.0N盐酸和甲醇淬灭且搅拌20分钟。反应混合物用饱和碳酸氢钠中和, 用二氯甲烷萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:二氯甲烷(0:1至1:9)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷(0:1至3:7)洗脱以得到2-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛(0.2754g, 1.671mmol, 64.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 6.76 (d, J=8Hz, 1H), 7.90 (br s, 2H), 8.03 (d, J=8Hz, 1H), 9.82 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H = 157。

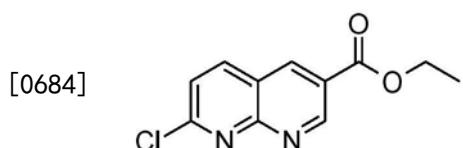
[0679] C.7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0681] 将L-脯氨酸(0.667g, 5.79mmol)添加至2-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛(1.50g, 9.58mmol, Aldrich销售)在乙醇(100mL)中的溶液中。然后, 添加丙炔酸乙酯(1.17mL, 11.54mmol)且反应混合物在80℃在氮气下加热42小时。然后, 添加额外丙炔酸乙酯(0.20mL, 1.973mmol)且将反应混合物搅拌5小时, 然后浓缩。添加甲醇且将混合物再浓缩, 用甲醇(15mL)研磨, 过滤, 用甲醇(5mL)冲洗, 风干以得到7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(1.329g, 5.62mmol, 59%)，其为褐色粉末, 将其运至下一步。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 4.42 (q, J=7Hz, 2H), 7.86 (d, J=9Hz, 1H), 8.77 (d, J=9Hz, 1H), 9.18 (d, J=2Hz, 1H), 9.48 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 237。

[0682] 替代方法

[0683] 7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

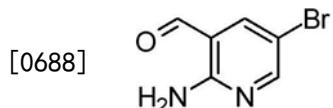


[0685] 在室温将3,3-二乙氧基丙酸乙酯(0.771ml, 3.96mmol)添加至2-氨基-6-氯吡啶-3-甲醛(0.2481g, 1.585mmol)在乙醇(12.68ml)中的溶液中。然后, 添加对甲苯磺酸(0.014g, 0.079mmol)且将反应混合物在回流加热28小时。然后, 添加水(3.17ml)且反应混合物在80℃加热82小时。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:二氯甲烷(0:1至1:9)洗脱以得到7-氧代-7,8-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.1472g, 0.641mmol, 40.4%产率)。产率可能更高, 但一些材料在转移中洒出(¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.33 (t, J=7Hz, 3H), 4.34 (q, J=7Hz, 2H), 6.64 (dd, J=10, 2Hz, 1H), 8.07 (d, J=10Hz, 1H), 8.66 (d, J=2Hz, 1H), 8.97 (d, J=2Hz, 1H), 12.53 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 219)。在室温将三氯氧磷(0.112ml, 1.202mmol)添加至7-氧代-7,8-二氢-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.1311g, 0.601mmol)在甲苯(6.01ml)中的溶液中且反应混合物在110℃加热且搅拌3小时。然后, 将反应混合物冷却至0℃且用饱和碳酸氢钠淬灭, 用二氯甲烷萃取, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:二氯甲烷(0:1至1:9)洗脱以

得到7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.1141g,0.458mmol,76%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.38(t,J=7Hz,3H),4.42(q,J=7Hz,2H),7.86(d,J=9Hz,1H),8.77(d,J=9Hz,1H),9.18(d,J=2Hz,1H),9.48(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=237。

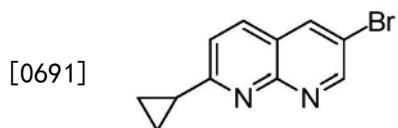
[0686] 替代方法

[0687] A".2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛



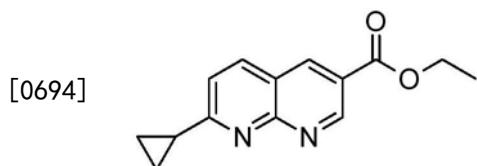
[0689] 向2-氨基吡啶-3-甲醛(500mg,4.09mmol)在乙醚(15mL)中的搅拌溶液中滴加溴(0.30mL,5.82mmol)。将混合物搅拌30分钟。真空过滤收集琥珀色固体,然后在乙酸乙酯和1N氢氧化钠水溶液之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,且过滤。溶剂在减压下去除且剩余的物质真空放置以得到2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛(637mg,3.17mmol,77%产率),其为暗黄色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ7.69(br s,2H),8.23(d,J=2Hz,1H),8.30(d,J=2Hz,1H),9.81(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=201。

[0690] B".6-溴-2-环丙基-1,8-二氮杂萘



[0692] 向2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛(634mg,3.15mmol,Combi-Blocks销售)和1-环丙基乙-1-酮(0.32mL,3.23mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌溶液中添加6M氢氧化钠水溶液(0.50mL,3.00mmol)。将混合物加热至回流且搅拌1小时。溶剂在减压下去除,剩余的材料用水研磨。所得固体通过真空过滤收集,用水洗涤且真空干燥过夜以得到6-溴-2-环丙基-1,8-二氮杂萘(631mg,2.53mmol,80%产率),其为棕色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.08-1.16(m,4H),2.30-2.38(m,1H),7.62(d,J=8Hz,1H),8.27(d,J=8Hz,1H),8.71(d,J=3Hz,1H),9.00(d,J=3Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=249。

[0693] D.7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯

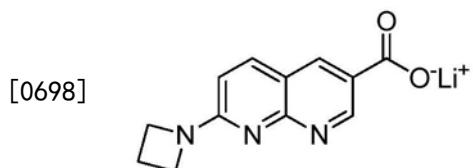


[0695] 将6-溴-2-环丙基-1,8-二氮杂萘(100mg,0.401mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(50mg,0.061mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.35mL,2.004mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌混合物用氮气吹洗~3分钟,然后用一氧化碳吹洗~5分钟。将混合物在一氧化碳气囊下搅拌且在80℃加热过夜。冷却至室温后,将混合物通过Celite®垫过滤,用乙醇清洗。将滤液在减压下蒸发至干且剩余的深色物质溶于最少量的二氯甲烷,装载至预填充的二氧化硅柱上且通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙醇(3:1):己烷(1:19至1:4)洗脱以得到7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(74mg,0.305mmol,76%产率),其为米色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.12-1.22(m,4H),3.37(t,J=7Hz,3H),2.34-2.42(m,1H),4.40(q,J=7Hz,2H),7.68(d,J=8Hz,1H),8.51(d,J=8Hz,1H),8.99(d,

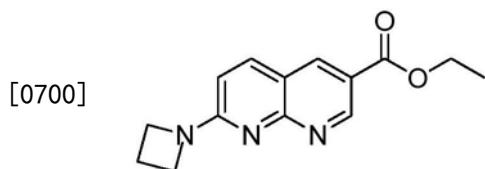
$J=2\text{Hz}, 1\text{H}$, 9.36 (d, $J=2\text{Hz}, 1\text{H}$) ; LC-MS (LC-ES) $M+H=243$ 。

[0696] 中间体5

[0697] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐

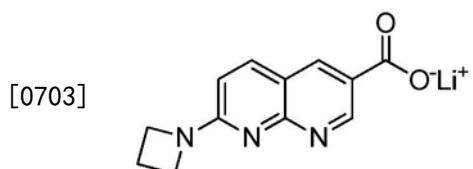


[0699] A. 7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0701] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.35mL, 7.75mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4588g, 1.939mmol, 中间体4C)在N-甲基-2-吡咯烷酮(6.46mL)中的溶液中。然后, 添加氮杂环丁烷盐酸盐(0.544g, 5.82mmol)且反应混合物在100°C在微波中加热1小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4469g, 1.650mmol, 85%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.34 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.39 (p, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.18 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 4.34 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=258$ 。

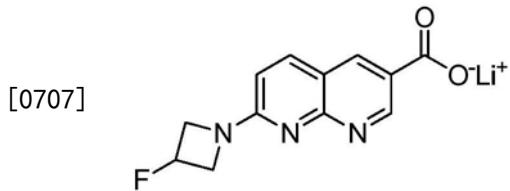
[0702] B. 7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



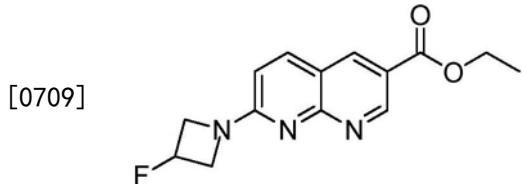
[0704] 在室温将氢氧化锂(0.125g, 5.21mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4469g, 1.737mmol)在甲醇(6.95mL)和水(1.737mL)中的溶液中且将反应混合物在60°C搅拌3小时。将反应混合物浓缩。反应混合物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(1:9 to 4:1)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.4216g, 1.696mmol, 98%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.37 (p, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.11 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 6.69 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.13 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M-H=230$ 。

[0705] 中间体6

[0706] 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐

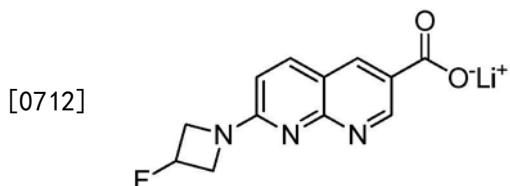


[0708] A. 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0710] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.23mL, 7.09mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4194g, 1.772mmol, 中间体4C)在N-甲基-2-吡咯烷酮(5.91mL)中的溶液中。然后添加3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.593g, 5.32mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热1小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:9)洗脱以得到7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4561g, 1.574mmol, 89%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 4.25 (br dd, J=24, 11Hz, 2H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 4.46–4.60 (m, 2H), 5.46–5.68 (m, 1H), 6.91 (d, J=9Hz, 1H), 8.25 (d, J=9Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.16 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) +H=276。

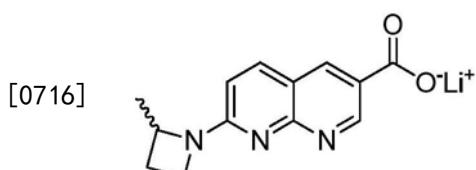
[0711] B. 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



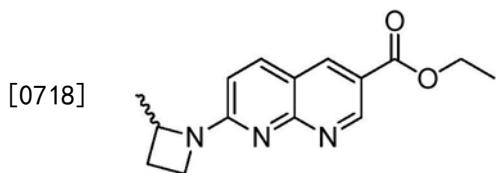
[0713] 在室温将氢氧化锂(0.119g, 4.97mmol)添加至7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4561g, 1.657mmol)在甲醇(6.6mL)和水(1.7mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.4332g, 1.619mmol, 98%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.17 (br dd, J=24, 10Hz, 2H), 4.38–4.54 (m, 2H), 5.44–5.66 (m, 1H), 6.79 (d, J=9Hz, 1H), 8.11 (d, J=9Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=248。

[0714] 中间体7

[0715] 7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐

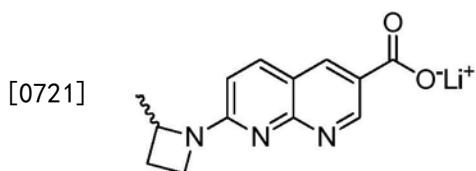


[0717] A. 7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0719] 将N,N-二异丙基乙基胺(0.987mL, 5.67mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.3352g, 1.416mmol, 中间体4C)在N-甲基-2-吡咯烷酮(4.72mL)在室温中的溶液中。然后添加2-甲基氨基杂环丁烷盐酸盐(0.457g, 4.25mmol)且反应混合物在100°C在微波中加热1小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:19)洗脱以得到7-(2-甲基氨基杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.3815g, 1.336mmol, 94%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 1.53 (d, J=6Hz, 3H), 1.94–2.06 (m, 1H), 2.46–2.60 (m, 1H), 4.03 (q, J=7Hz, 1H), 4.14 (q, J=6Hz, 1H), 4.34 (q, J=7Hz, 2H), 4.58 (h, J=6Hz, 1H), 6.81 (d, J=9Hz, 1H), 8.16 (d, J=9Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=272。

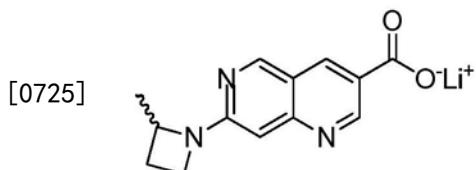
[0720] B.7-(2-甲基氨基杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



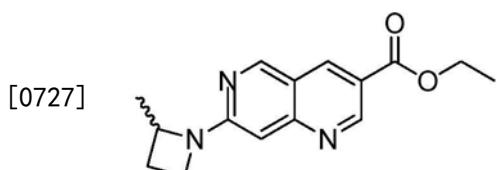
[0722] 在室温将氢氧化锂(0.101g, 4.22mmol)添加至7-(2-甲基氨基杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.3815g, 1.406mmol)在甲醇(5.6mL)和水(1.4mL)中的溶液中且将反应混合物在60°C搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到7-(2-甲基氨基杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.3698g, 1.404mmol, 100%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 1.94–2.06 (m, 1H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.94 (q, J=8Hz, 1H), 4.06 (q, J=8Hz, 1H), 4.50 (h, J=6Hz, 1H), 6.69 (d, J=9Hz, 1H), 8.03 (d, J=9Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.15 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=244。

[0723] 中间体8

[0724] 7-(2-甲基氨基杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



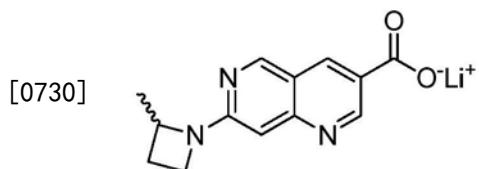
[0726] A.7-(2-甲基氨基杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0728] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.361mL, 7.81mmol)添加至7-氯-1,6-二氮杂萘-

3-甲酸乙酯(0.4622g, 1.953mmol, 中间体1F)在N-甲基-2-吡咯烷酮(6.51mL)中的溶液中。然后添加2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(0.420g, 3.91mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热4小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:4至3:2)洗脱以得到7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.2731g, 0.956mmol, 49.0%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 2.04 (p, J=8Hz, 1H), 2.50 (p, J=8Hz, 1H), 3.90 (q, J=8Hz, 1H), 4.06 (q, J=5Hz, 1H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 4.48 (h, J=7Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=272。

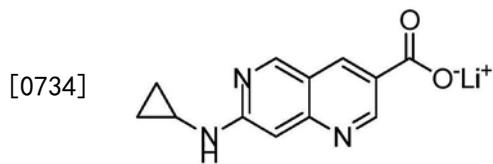
[0729] B.7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



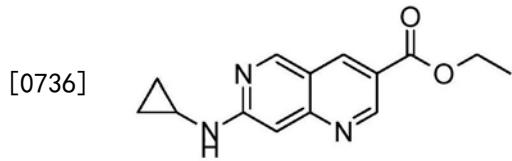
[0731] 在室温将氢氧化锂(0.072g, 3.02mmol)添加至7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.2731g, 1.007mmol)在甲醇(4.0mL)和水(1.0mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.2551g, 0.969mmol, 96%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.49 (d, J=6Hz, 3H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.36–2.48 (m, 1H), 3.80 (q, J=8Hz, 1H), 3.98 (q, J=8Hz, 1H), 4.36 (h, J=7Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=244。

[0732] 中间体9

[0733] 7-(环丙基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



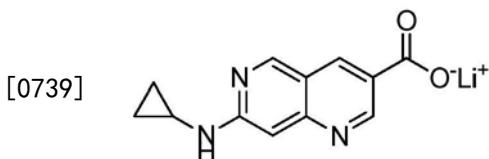
[0735] A.7-(环丙基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0737] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.2mL, 7.13mmol)添加至7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4220g, 1.783mmol, 中间体1F)在N-甲基-2-吡咯烷酮(5.94mL)中的溶液中。然后添加环丙烷胺(0.37mL, 5.35mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热9小时。反应混合物用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:4至3:2)洗脱以得到7-(环丙基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.0896g, 0.331mmol, 18.6%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.53 (s, 2H), 0.81 (d, J=7Hz, 2H), 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 2.52–2.64 (m, 1H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.64

(s, 1H) , 8.81 (s, 1H) , 9.09 (s, 1H) , 9.18 (s, 1H) ; LC-MS (LC-ES) M+H=258。

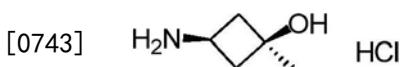
[0738] B. 7-(环丙基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



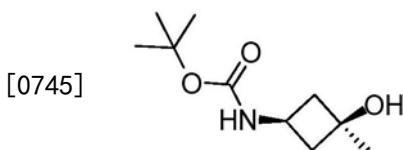
[0740] 在室温将氢氧化锂 (0.025g, 1.045mmol) 添加至7-(环丙基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (0.0896g, 0.348mmol) 在甲醇 (1.4mL) 和水 (0.35mL) 中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌1小时。将反应混合物浓缩以得到7-(环丙基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐 (0.0914g, 0.341mmol, 98%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.49 (s, 2H) , 0.76 (d, J=6Hz, 2H) , 3.15 (s, 1H) , 6.82 (s, 1H) , 7.06 (s, 1H) , 8.48 (s, 1H) , 8.89 (s, 1H) , 9.24 (s, 1H) ; LC-MS (LC-ES) M+H=230。

[0741] 中间体10

[0742] (1s, 3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐

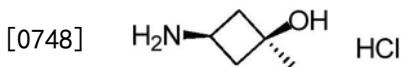


[0744] A. ((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯



[0746] 将氯化铈(III)七水合物 (10.06g, 27.0mmol) 在140℃在高真空干燥17h, 然后冷却至室温同时保持真空。将固体置于氮气气, 冷却至0℃且添加四氢呋喃 (60mL)。移除冰浴, 且将浆液搅拌1小时, 然后冷却至-78℃。以一定速率添加甲基锂在乙醚 (16.9mL, 27.0mmol) 中的1.6M溶液以保持温度低于-70℃。90分钟后, 以一定速率添加(3-氧代环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (2.50g, 13.5mmol) 在四氢呋喃 (15mL) 中的溶液以保持温度低于-70℃。3小时后, 将混合物缓慢温热至室温。搅拌过夜后, 将混合物倒入饱和氯化铵水溶液 (100mL) 和水 (100mL) 中, 搅拌10分钟且过滤。滤液用乙酸乙酯 (2X) 萃取, 且合并的有机物用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷 (1:4至1:0) 洗脱以得到(顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (1.05g, 5.22mmol, 39%) , 其为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 3H) , 1.44 (s, 9H) , 1.98 (td, J=9, 3Hz, 2H) , 2.46-2.54 (m, 2H) , 3.72 (p, J=8Hz, 1H) , 4.68 (br s, 1H) 。

[0747] B. (1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐

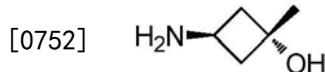


[0749] 在室温将4N盐酸在二噁烷 (5.8mL, 23.3mmol) 中的溶液添加至(顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸叔丁酯 (1.04g, 5.17mmol) 在甲醇 (18.4mL) 中的溶液中。混合物搅拌过夜, 添加更多4N盐酸在二噁烷 (1.30mL, 5.17mmol) 中的溶液, 且3小时后, 真空去除溶剂。用二噁烷和乙醚将所得残余物重溶解且浓缩以得到(顺式)-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐 (786mg, 5.14mmol, 99%)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.14-1.24 (m, 3H) , 1.88 (t, J=10Hz,

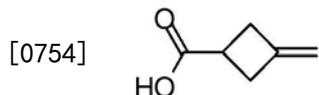
2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 3.42–3.55 (m, 1H), 4.85 (s, 1H)。

[0750] 中间体11

[0751] (1r,3r)-3-氨基-1-甲基环丁醇

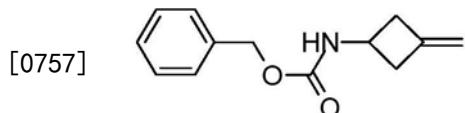


[0753] A. 亚甲基环丁烷甲酸



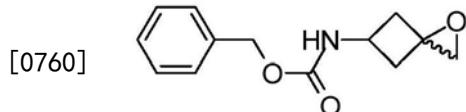
[0755] 在27℃将氢氧化钾(61g, 1087mmol)添加至3-亚甲基环丁烷甲腈(25g, 268mmol)在乙醇(150mL)和水(150mL)的混合物中的溶液中。反应混合物在80℃加热16小时。一旦完成，反应混合物在减压下浓缩以去除乙醇。将冰水(250mL)添加至残余物且将混合物用浓盐酸(pH=~1)(250mL)酸化，用乙酸乙酯(500mL, 2X)萃取，用硫酸钠干燥，过滤，且在减压下浓缩以得到3-亚甲基环丁烷甲酸(30g, 252mmol, 94%产率)，其为无色液体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.82 (d, J=8Hz, 4H), 3.04 (p, J=8Hz, 1H), 4.76 (p, J=2Hz, 2H), 12.20 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=113。

[0756] B. (3-亚甲基环丁基)氨基甲酸苄酯



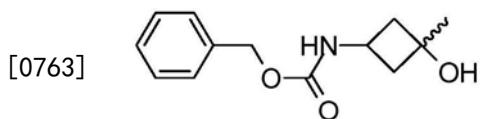
[0758] 在27℃将三乙胺(0.932mL, 6.69mmol)添加至3-亚甲基环丁烷甲酸(0.5g, 4.46mmol)在乙腈(4.5mL)和1,4-二噁烷(1.5mL)的混合物中的溶液中。然后，添加叠氮磷酸二苯酯(1.227mL, 5.35mmol)且反应混合物在75℃加热1小时。然后，在相同温度添加苄醇(5mL, 48.1mmol)。所得反应混合物在100℃搅拌16小时。一旦完成，反应混合物在减压下浓缩以得到不纯的物质。该物质通过硅胶柱色谱法纯化，用乙酸乙酯：石油醚(3:1)洗脱以得到(3-亚甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(650mg, 2.96mmol, 66.3%产率)，其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.49–2.65 (m, 2H), 3.01–3.05 (m, 2H), 4.16–4.33 (m, 1H), 4.80–4.89 (m, 2H), 4.95–5.02 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.29–7.45 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=218。

[0759] C. 1-氧杂螺[2.3]己-5-基氨基甲酸苄酯



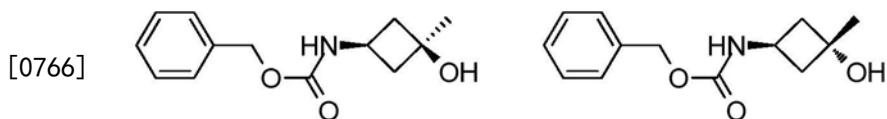
[0761] 在0℃将3-氯过苯甲酸(2.381g, 13.8mmol)分批添加至(3-亚甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(2.8g, 10.61mmol)在二氯甲烷(28mL)中的溶液中。反应混合物温热至27℃且搅拌3小时。一旦完成，反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)碱化且用二氯甲烷(50mL, 2X)萃取。有机层用硫酸钠干燥，过滤，且在减压下浓缩以得到1-氧杂螺[2.3]己-5-基氨基甲酸苄酯(2.5g, 7.81mmol, 73%产率)，其为无色胶状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.34–2.49 (m, 2H), 2.73 (br d, J=17Hz, 4H), 4.06–4.37 (m, 1H), 5.10 (br s, 3H), 7.24–7.43 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=234。

[0762] D. (3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯



[0764] 在0℃将三乙基硼氢化锂(15.6mL, 15.6mmol)在四氢呋喃(1.0M)中的溶液添加至1-氧杂螺[2.3]己-5-基氨基甲酸苄酯(2.8g, 12mmol)在四氢呋喃(140mL)中的溶液中。反应混合物的温度温热至27℃且搅拌1小时。一旦完成,反应混合物用水(500mL)淬灭且用乙酸乙酯(300mL, 2X)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,且在减压下浓缩以得到不纯的物质。该物质通过硅胶柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚(3:1)洗脱以得到(3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(2.5g, 9.97mmol, 83%产率, 异构体混合物),其为无色胶状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.38 (d, J=10Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.44–2.59 (m, 2H), 3.72–3.81 (m, 1H), 4.25–4.34 (m, 1H), 4.80–5.01 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.29–7.51 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=236。

[0765] E. ((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯和((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯



[0767] 将(3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(2.5g, 异构体混合物)通过手性超临界流体色谱法在Lux Cellulose-2柱上纯化,用甲醇:二氧化碳(1:1)洗脱以得到((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(1g, 4.13mmol, 39%产率)的灰白色固体,和((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(1g, 4.16mmol, 39%产率)的胶状物。

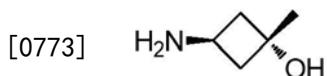
[0768] ((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯

[0769] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 3H), 1.88–1.98 (m, 2H), 2.20–2.28 (m, 2H), 3.48–3.62 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 7.28–7.40 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=236。

[0770] ((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯

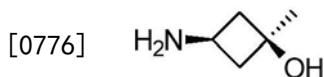
[0771] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.23 (s, 3H), 1.82–1.96 (m, 2H), 2.16–2.27 (m, 2H), 3.94–4.11 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.26–7.40 (m, 5H), 7.49 (br d, J=7Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=236。

[0772] F. (1r,3r)-3-氨基-1-甲基环丁醇



[0774] 在室温将10%钯/碳(0.442g, 0.416mmol)添加至((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(1g, 4.16mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中且在氢气氛(气囊压力)搅拌5小时。一旦完成,反应混合物通过Celite®过滤且将滤液在减压下蒸发以得到(1r,3r)-3-氨基-1-甲基环丁醇(330mg, 3.23mmol, 78%产率),其为无色液体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.23 (s, 3H), 1.52–1.64 (m, 2H), 2.07–2.21 (m, 2H), 3.38–3.47 (m, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=102。

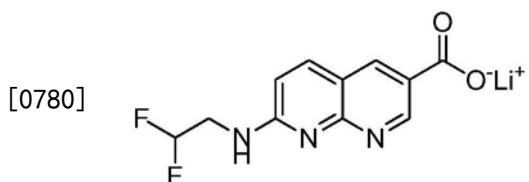
[0775] G. (1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇



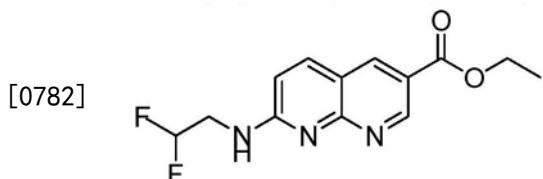
[0777] 在室温将10%钯/碳(0.439g, 0.413mmol)添加至((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基甲酸苄酯(1g, 4.13mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中且在氢气氛(气囊压力)搅拌5小时。一旦完成,反应混合物通过Celite®过滤且将滤液在减压下蒸发以得到(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇(350mg, 3.45mmol, 84%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.16 (s, 3H), 1.64–1.72 (m, 2H), 2.12–2.24 (m, 2H), 2.78–2.90 (m, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=102。

[0778] 中间体12

[0779] 7-((2,2-二氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐

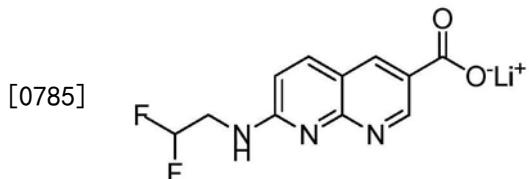


[0781] A. 7-((2,2-二氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0783] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.224mL, 7.03mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4158g, 1.757mmol, 中间体4C)在N-甲基-2-吡咯烷酮(5.86mL)中的溶液中。然后添加2,2-二氟乙胺(0.427g, 5.27mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热3小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到7-((2,2-二氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4796g, 1.620mmol, 92%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ1.35 (t, J=7Hz, 3H), 3.84–3.98 (m, 2H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 6.24 (t, J=56Hz, 1H), 7.00 (d, J=9Hz, 1H), 8.14 (d, J=9Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=282。

[0784] B. 7-((2,2-二氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐

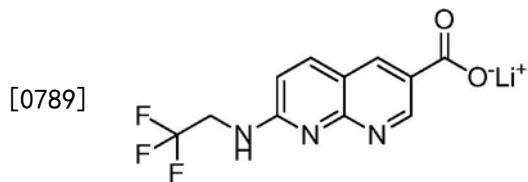


[0786] 在室温将氢氧化锂(0.123g, 5.12mmol)添加至7-((2,2-二氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4796g, 1.705mmol)在甲醇(6.8mL)和水(1.7mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到7-((2,2-二氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.4567g, 1.668mmol, 98%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ3.71 (t, J=16Hz, 2H), 6.53 (t, J=57Hz, 1H), 6.57 (d, J=9Hz, 1H), 7.54 (d, J=7Hz, 1H), 8.10 (s, 1H),

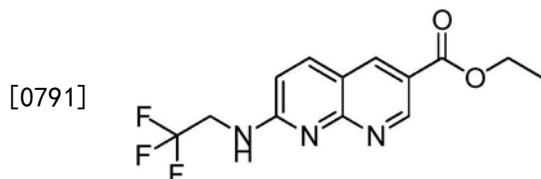
8.91 (s, 1H) ; LC-MS (LC-ES) M+H=254。

[0787] 中间体13

[0788] 7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐

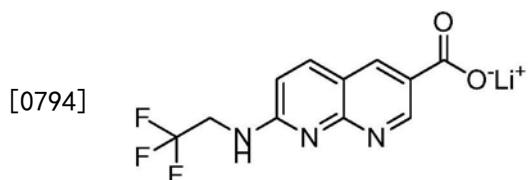


[0790] A. 7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0792] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.199mL, 6.88mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4071g, 1.720mmol, 中间体4C)在N-甲基-2-吡咯烷酮(5.73mL)中的溶液中。然后添加2,2,2-三氟乙胺(0.511g, 5.16mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热5小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(2:3至1:0)洗脱以得到7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.1719g, 0.546mmol, 31.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (t, J=7Hz, 3H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 4.36–4.46 (m, 2H), 7.04 (d, J=7Hz, 1H), 8.20 (d, J=9Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.16 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=300。

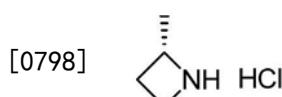
[0793] B. 7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐



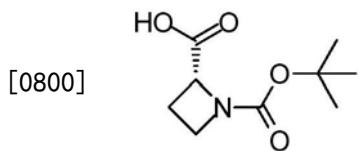
[0795] 在室温将氢氧化锂(0.041g, 1.723mmol)添加至7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.1719g, 0.574mmol)在甲醇(2.3mL)和水(0.57mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.2390g, 0.816mmol, 142%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.35 (p, J=7Hz, 2H), 6.90 (d, J=9Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 8.02 (d, J=9Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=272。

[0796] 中间体14

[0797] (S)-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐

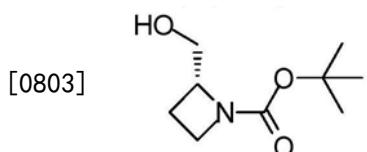


[0799] A. (R)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸



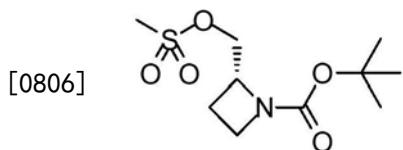
[0801] 在0℃将焦碳酸二叔丁基酯(11.33g,51.9mmol)在1,4-二噁烷(49.5mL)中的溶液添加至(R)-氮杂环丁烷-2-甲酸(5.00g,49.5mmol)在1,4-二噁烷(49.5mL)和水(49.5mL)中的溶液中且将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩,添加乙醚,添加10%柠檬酸,用乙酸乙酯萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩以得到(R)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸(7.87g,37.2mmol,75%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.34 (s, 9H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.42–2.52 (m, 1H), 3.66–3.80 (m, 1H), 3.83 (q, J=8Hz, 1H), 4.42 (dd, J=9, 5Hz, 1H), 12.72 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M-H=200。

[0802] B. (R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



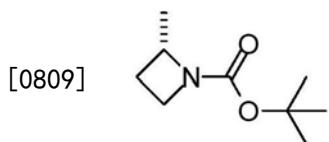
[0804] 在0℃将三甲基甲硅烷基氯(13.52mL,156mmol)缓慢添加至2.0M硼氢化锂(39.1mL,78mmol)在四氢呋喃中的溶液中且将反应混合物在室温搅拌30分钟。冷却至0℃后,滴加(R)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸(7.87g,39.1mmol)在四氢呋喃(78mL)中的溶液且将反应在室温搅拌2小时。反应混合物用甲醇淬灭,然后用水淬灭,然后浓缩。反应混合物用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱以得到(R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.44g,7.31mmol,18.7%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.35 (s, 9H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.06–2.18 (m, 1H), 3.44–3.52 (m, 1H), 3.54–3.74 (m, 3H), 4.06–4.16 (m, 1H), 4.72 (t, J=6Hz, 1H)。

[0805] C. (R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0807] 在0℃将三乙胺(1.286mL,9.23mmol)添加至(R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.44g,7.69mmol)在二氯甲烷(15.4mL)中的溶液中,然后滴加甲磺酰氯(0.595mL,7.69mmol)且将反应在室温搅拌16小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠处理,用二氯甲烷萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(2:3)洗脱以得到(R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.95g,6.98mmol,91%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.37 (s, 9H), 2.00–2.10 (m, 1H), 2.20–2.32 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.60–3.76 (m, 2H), 4.22–4.30 (m, 1H), 4.36–4.44 (m, 2H); LC-MS (LC-ES) M-H=266。

[0808] D. (S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0810] 在0℃在氮气下将三乙基硼氢化锂(29.4mL,29.4mmol)在四氢呋喃(1.0M)中的溶液添加至(R)-2-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.95g,7.35mmol)在四氢呋喃(7.35mL)中的溶液中且将反应混合物在室温搅拌3小时,然后反应混合物在0℃用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,用10%柠檬酸洗涤,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩,残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:4)洗脱以得到(S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.9826g,5.45mmol,74.2%产率)。应小心因为产物是挥发性的。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.27 (d,J=6Hz,3H), 1.35 (s,9H), 1.66–1.80 (m,1H), 2.18–2.34 (m,1H), 3.64–3.80 (m,2H), 4.14–4.26 (m,1H)。

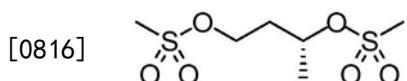
[0811] E. (S)-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐



[0813] 在室温将2.0M盐酸(11.48mL,22.95mmol)在乙醚中的溶液添加至(S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.9826g,5.74mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到(S)-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(0.6389g,2.67mmol,46.6%产率),其被分解的产物污染。该产物为低分子量的且可为挥发性的,将其运至下一步而不用进一步纯化。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.41 (d,J=7Hz,3H), 2.04–2.16 (m,1H), 2.36–2.48 (m,1H), 3.71 (dt,J=10,6Hz,1H), 3.81 (q,J=9Hz,1H), 4.41 (h,J=7Hz,1H), 8.70 (br s,2H)。

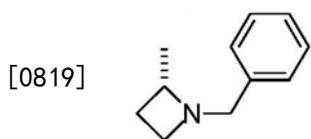
[0814] 替代方法

[0815] A. (R)-二甲磺酸丁烷-1,3-二基酯



[0817] 在0℃将三乙胺(23.20mL,166mmol)添加至(R)-丁烷-1,3-二醇(5.00g,55.5mmol)在二氯甲烷(111mL)中的溶液中,然后滴加甲磺酰氯(10.31mL,133mmol)且将反应混合物在室温搅拌5小时。反应混合物用饱和氯化铵处理,用二氯甲烷萃取,用饱和氯化钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(2:3至1:0)洗脱以得到(R)-二甲磺酸丁烷-1,3-二基酯。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.38 (d,J=6Hz,3H), 2.03 (q,J=6Hz,2H), 3.18 (s,6H), 4.27 (t,J=7Hz,2H), 4.81 (h,J=7Hz,1H); LC-MS (LC-ES) M-CH₃SO₃=151。

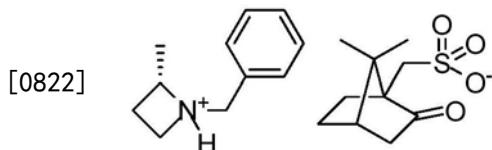
[0818] B. (S)-1-苄基-2-甲基氮杂环丁烷



[0820] 在氮气下将(R)-二甲磺酸丁烷-1,3-二基酯(12.8g,52.0mmol)添加至苄基胺(34.1mL,312mmol)且将反应混合物在50℃搅拌16小时,冷却后,将己烷:甲基叔丁基醚(1:1)添加至反应混合物。所得沉淀通过过滤去除且将有机物浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯

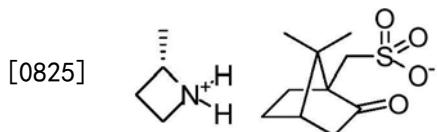
化,用具有1%氢氧化铵的甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:9)洗脱以得到(S)-1-苄基-2-甲基氮杂环丁烷(3.52g,20.74mmol,39.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.98 (d,J=6Hz,3H), 1.64 (p,J=9Hz,1H), 1.99 (q,J=9Hz,1H), 2.69 (q,J=8Hz,1H), 3.08-3.22 (m,2H), 3.50 (ABq,J_{AB}=13Hz,Δν_{AB}=9Hz,2H), 7.16-7.32 (m,5H);LC-MS(LC-ES) M-H=162。

[0821] C. (2S)-1-苄基-2-甲基氮杂环丁烷-1-鎓(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐



[0823] 将(S)-1-苄基-2-甲基氮杂环丁烷(3.52g,21.83mmol)在乙醇(18.19mL)中的溶液添加至(1R)-10-樟脑磺酸(5.07g,21.83mmol)在乙醇(18.19mL)中的溶液中且将反应混合物在室温搅拌16小时,然后浓缩。残余物悬浮于甲基叔丁基醚(84mL)且通过过滤收集固体。将固体溶于二氯甲烷(7mL)且添加乙酸乙酯(11mL)且搅拌30分钟,然后过滤且干燥以得到(2S)-1-苄基-2-甲基氮杂环丁烷-1-鎓(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐(6.50g,15.69mmol,71.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.73 (s,3H), 1.05 (s,3H), 1.20 (d,J=6Hz,3H), 1.20-1.32 (m,2H), 1.78 (d,J=18Hz,1H), 1.60-1.88 (m,1H), 1.88-1.94 (m,1H), 2.02-2.14 (m,1H), 2.18-2.28 (m,1H), 2.362.46 (m,1H), 2.60 (ABq,J_{AB}=15Hz,Δν_{AB}=200Hz,2H), 2.62-2.76 (m,1H), 3.72-3.86 (m,1H), 3.90-4.06 (m,1H), 4.28-4.42 (m,2H), 4.44-4.56 (m,1H), 7.38-7.50 (m,5H), 9.70 (br s,1H);LC-MS(LC-ES) M-H=162。

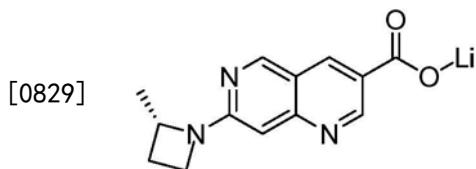
[0824] D. (S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-鎓(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐



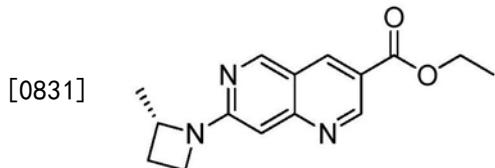
[0826] 在25°C在氮气氛下将氢氧化钯/碳(1.160g,1.652mmol)添加至(2S)-1-苄基-2-甲基氮杂环丁烷-1-鎓(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐(6.50g,16.52mmol)在甲醇(55mL)和四氢呋喃(55mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后在60°C搅拌6天。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到(S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-鎓(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐(5.01g,15.69mmol,95%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.86 (s,3H), 1.13 (s,3H), 1.36-1.46 (m,1H), 1.54 (d,J=7Hz,3H), 1.56-1.66 (m,1H), 1.89 (d,J=18Hz,1H), 1.98-2.10 (m,2H), 2.22-2.38 (m,2H), 2.56-2.74 (m,2H), 2.77 (d,J=15Hz,1H), 3.31 (d,J=15Hz,1H), 3.84-3.94 (m,1H), 4.02 (q,J=10Hz,1H), 4.59 (h,J=8Hz,1H);LC-MS(LC-ES) 2M+H=143。

[0827] 中间体15

[0828] (S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂

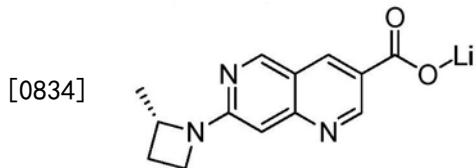


[0830] A. (S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0832] 将N,N-二异丙基乙基胺(1.196mL, 6.86mmol)添加至7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.4061g, 1.716mmol, 中间体1F)在N-甲基-2-吡咯烷酮(5.72mL)在室温中的溶液中。然后添加(S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-鎓(7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐(1.041g, 3.43mmol, 中间体14D替代方法)且反应混合物在100℃在微波中加热6小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:4至3:2)洗脱以得到(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.2439g, 0.854mmol, 49.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 2.04 (p, J=8Hz, 1H), 2.50 (p, J=8Hz, 1H), 3.90 (q, J=8Hz, 1H), 4.07 (q, J=5Hz, 1H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 4.48 (h, J=7Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=272。

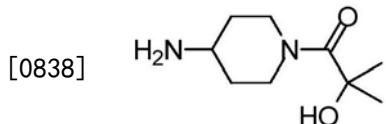
[0833] B. (S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂



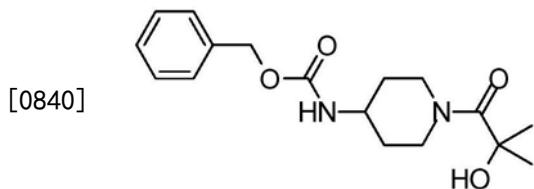
[0835] 在室温将氢氧化锂(0.065g, 2.70mmol)添加至(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.2439g, 0.899mmol)在甲醇(3.60mL)和水(0.89mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.2308g, 0.880mmol, 98%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.50 (d, J=6Hz, 3H), 2.03 (p, J=9Hz, 1H), 2.36–2.48 (m, 1H), 3.80 (q, J=8Hz, 1H), 3.99 (q, J=8Hz, 1H), 4.36 (h, J=7Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=244。

[0836] 中间体16

[0837] 1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮

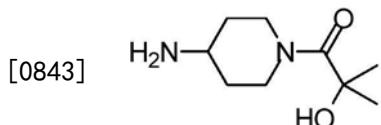


[0839] A. (1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯



[0841] 在室温将哌啶-4-基氨基甲酸苄酯(0.512g, 2.183mmol)添加至2-羟基-2-甲基丙酸(0.2273g, 2.183mmol)在1,4-二噁烷(10.9mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(1.144mL, 6.55mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.830g, 2.183mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠中,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:1至0:1)洗脱以得到(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯(0.3151g, 0.934mmol, 42.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28 (s, 6H), 1.28–1.36 (m, 2H), 1.74 (d, J=12Hz, 2H), 2.60–3.24 (m, 2H), 3.48–3.62 (m, 1H), 4.10–4.70 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.26–7.40 (m, 6H); LC-MS (LC-ES) M+H=321。

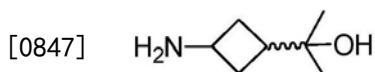
[0842] B. 1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮



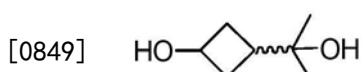
[0844] 在25°C在氮气氛下将钯/碳(0.105g, 0.098mmol)添加至(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸苄酯(0.3151g, 0.984mmol)在甲醇(3.3mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌16小时。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮(0.1752g, 0.894mmol, 91%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.00–1.18 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.54 (br s, 2H), 1.67 (d, J=12Hz, 2H), 2.76 (p, J=5Hz, 1H), 2.54–3.18 (m, 2H), 4.02–4.72 (m, 2H), 5.28 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=187。

[0845] 中间体17

[0846] 2-(3-氨基环丁基)丙-2-醇

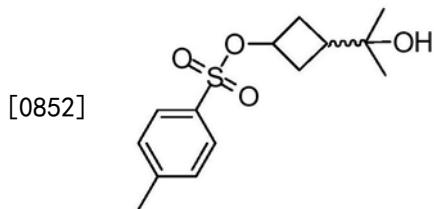


[0848] A. 3-(2-羟基丙-2-基)环丁醇



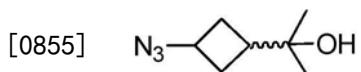
[0850] 向包含甲基溴化镁(7.63mL 3.0M乙醚溶液(30mL)滴加包含3-羟基环丁烷甲酸乙酯(2.05g, 6.94mmol)的乙醚溶液(5mL)。2小时后,反应小心用3M盐酸水溶液淬灭。添加硫酸镁直到停止气体逸出。将溶液过滤,且真空去除溶剂得到粘性油状物,将其通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:1至1:0)洗脱以得到3-(2-羟基丙-2-基)环丁醇(419mg, 3.22mmol, 46%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 (s, 6H), 1.74–1.86 (m, 4H), 2.23–2.39 (m, 2H), 2.66 (br s, 1H), 4.03–4.09 (m, 1H)。

[0851] B. 4-甲基苯磺酸3-(2-羟基丙-2-基)环丁基酯



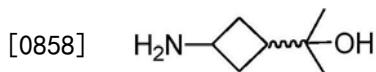
[0853] 向冷却至0℃的包含3-(2-羟基丙-2-基)环丁醇(415mg, 3.19mmol)的吡啶溶液(15mL)中添加对甲苯磺酰氯(638mg, 3.35mmol)。反应缓慢温热至室温过夜,且将有机物溶于乙醚。溶液用水、饱和碳酸氢钠和饱和硫酸氢钠洗涤,然后通过硫酸镁干燥。过滤后,真空去除溶剂得到4-甲基苯磺酸3-(2-羟基丙-2-基)环丁基酯(792mg, 2.79mmol, 87%产率),其为粘性油状物,其以粗物质获取。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.08 (s, 6H), 1.71–1.88 (m, 1H), 1.98–2.11 (m, 2H), 2.12–2.23 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.65 (quin, J=8Hz, 1H), 7.33 (d, J=8Hz, 2H), 7.78 (d, J=8Hz, 2H)。

[0854] C.2-(3-叠氮基环丁基)丙-2-醇



[0856] 将4-甲基苯磺酸3-(2-羟基丙-2-基)环丁基酯(2.50g, 8.79mmol)和叠氮化钠(686mg, 10.6mmol)的DMF溶液(40mL)加热至90℃过夜。冷却后,有机物溶于乙醚且用水(2X)和饱和碳酸氢钠洗涤,然后通过硫酸镁干燥。过滤后,将溶剂小心真空去除得到2-(3-叠氮基环丁基)丙-2-醇(1.19g, 7.67mmol, 87%产率),其为油状物,其以粗物质获取。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (s, 6H), 2.03–2.16 (m, 2H), 2.26–2.34 (m, 2H), 2.35–2.44 (m, 1H), 3.87–4.01 (m, 1H)。

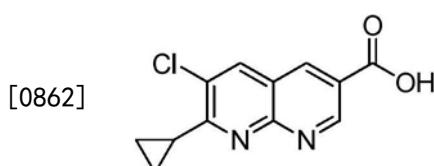
[0857] D.2-(3-氨基环丁基)丙-2-醇



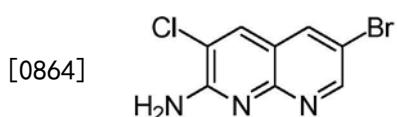
[0859] 向包含10%钯/碳(809mg,湿Degussa)的乙醇溶液(25mL)添加2-(3-叠氮基环丁基)丙-2-醇(1.18g, 7.60mmol)的乙醇溶液(5mL)。将烧瓶然后在真空抽真空,且用氢气通过气囊再充填。该过程再重复两次,然后将反应在1大气压氢气下搅拌过夜。真空去除催化剂,通过Celite®垫过滤。Celite®垫用二氯甲烷冲洗且真空去除溶剂得到2-(3-氨基环丁基)丙-2-醇(920mg, 5.55mmol, 73%产率),其为油状物。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (s, 6H), 1.66–1.77 (m, 2H), 2.16–2.28 (m, 2H), 2.27–2.42 (m, 1H), 3.40–3.52 (m, 1H)。

[0860] 中间体18

[0861] 6-氯-7-环丙基-18-二氮杂萘-3-甲酸

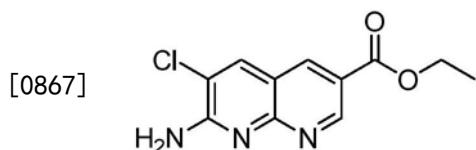


[0863] A.6-溴-3-氯-1,8-二氮杂萘-2-胺



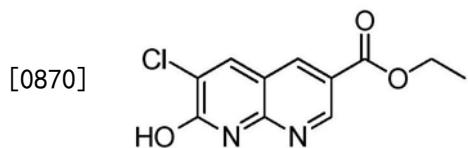
[0865] 在27°C在封闭管中将过氧化氢(51.6mL, 505mmol, 30wt%水溶液)添加至6-溴-1,8-二氮杂萘-2-胺(15g, 63.1mmol, 中间体4A)在浓盐酸(60mL)中的溶液中。所得反应混合物在27°C搅拌30h。一旦完成,反应混合物用50%氢氧化钠溶液(100mL)中和至pH=~8。将沉淀的固体化合物过滤且真空干燥以得到不纯的物质,其通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:99)洗脱以得到6-溴-3-氯-1,8-二氮杂萘-2-胺(6.5g, 15.7mmol, 24.9%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 7.31 (br s, 2H), 8.22–8.24 (m, 1H), 8.37 (d, J=3Hz, 1H), 8.76 (d, J=3Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=258。

[0866] B. 7-氨基-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



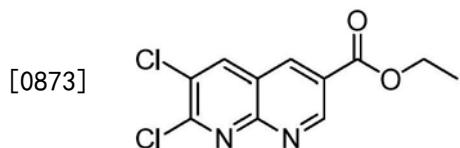
[0868] 在钢制反应釜中在27°C将[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷合物(1.283g, 1.571mmol)和三乙胺(4.38mL, 31.4mmol)添加至6-溴-3-氯-1,8-二氮杂萘-2-胺(6.5g, 15.71mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中。将反应混合物在100°C在一氧化碳气氛(80psi)搅拌2小时。一旦完成,反应混合物通过Celite®过滤且滤液在减压下浓缩以得到不纯的物质。该物质通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:19)洗脱以得到7-氨基-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(2g, 7.22mmol, 45.9%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 4.37 (q, J=7Hz, 2H), 7.60 (br s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (d, J=2Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=252。

[0869] C. 6-氯-7-羟基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0871] 在0°C将硫酸水溶液(~12mL在200mL水中)(200mL, 400mmol)滴加至7-氨基-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(4g, 15.89mmol),然后在0°C滴加2M亚硝酸钠水溶液(15.9mL, 31.8mmol)。所得反应混合物温热至27°C且搅拌16小时。一旦完成,将反应混合物过滤且真空干燥以得到不纯的物质。该物质用乙醚(50mL)洗涤且真空干燥以得到6-氯-7-羟基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(3.8g, 10.17mmol, 64%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 4.37 (q, J=7Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.68 (d, J=2Hz, 1H), 9.02 (d, J=2Hz, 1H), 13.07 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=253。

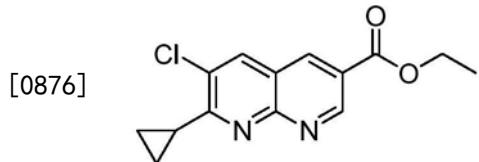
[0872] D. 6,7-二氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0874] 在0°C将三氯氧磷(6.0mL, 64.3mmol)滴加至6-氯-7-羟基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(5.6g, 16.07mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(5.61mL, 32.1mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液中。所得反应混合物加热至80°C且搅拌5小时。一旦完成,反应混合物用冰水(250mL)淬灭且用乙酸乙酯(300mL, 2X)萃取。合并的有机层用盐水(250mL)洗涤且在减压下蒸发以

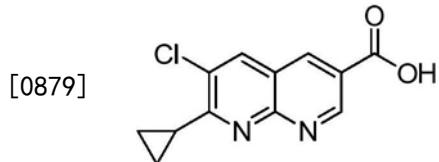
得到不纯的物质,其通过中性氧化铝柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:石油醚(3:2)洗脱以得到6,7-二氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(2.39g,8.37mmol,52.1%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ1.47(t,J=7Hz,3H),4.51(q,J=7Hz,2H),8.38(s,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.64(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=271。

[0875] E.6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0877] 在室温将环丙基三氟硼酸钾(0.157g,1.061mmol)添加至6,7-二氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.273g,1.007mmol)。然后添加碳酸铯(0.988g,3.03mmol),然后添加[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷加合物(0.083g,0.102mmol)。然后,添加甲苯(20mL)和水(2mL)且将氮气鼓泡通过反应混合物~5分钟。然后,反应混合物在100℃加热5小时。有机物从水层倾析且水层用二氯甲烷洗涤。将合并的有机物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至1:6)洗脱以得到6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.143g,0.543mmol,51%产率),其为薰衣草-灰色的固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.22-1.28(m,4H),1.37(t,J=7Hz,3H),2.74(p,J=6Hz,1H),4.40(q,J=7Hz,2H),8.80(s,1H),8.99(d,J=2Hz,1H),9.37(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=277。

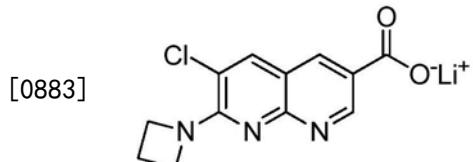
[0878] F.6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸



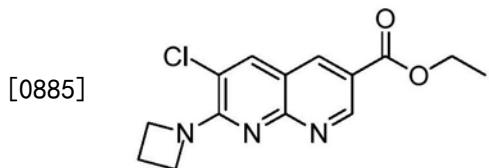
[0880] 将1N氢氧化钠(3.2mL,3.20mmol)添加至6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.448g,1.619mmol,源自三批)在甲醇(10mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌64小时。起始材料消耗后,该反应用1N盐酸(3.2mL)淬灭,固体通过过滤收集,用水(3X)洗涤,风干,然后真空干燥过夜以得到6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.382g,1.536mmol,95%产率),其为褐色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.20-1.28(m,4H),2.74(p,J=6Hz,1H),8.78(s,1H),8.96(d,J=2Hz,1H),9.36(d,J=2Hz,1H),13.67(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=249。

[0881] 中间体19

[0882] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂

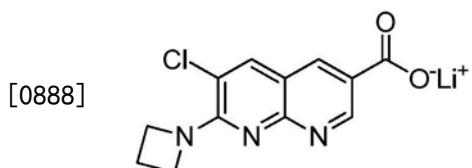


[0884] A.7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[0886] 在室温中将N,N-二异丙基乙基胺(0.264mL,1.515mmol)添加至6,7-二氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.1027g,0.379mmol,中间体18D)在N-甲基-2-吡咯烷酮(1.263mL)的溶液中。然后,添加氮杂环丁烷盐酸盐(0.071g,0.758mmol)且反应混合物在100℃在微波中加热1小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:4至4:1)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.0783g,0.255mmol,67.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 2.33 (p, J=8Hz, 2H), 4.35 (q, J=7Hz, 2H), 4.38-4.54 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.68 (d, J=2Hz, 1H), 9.15 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=292。

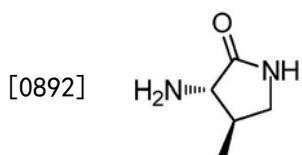
[0887] B. 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂



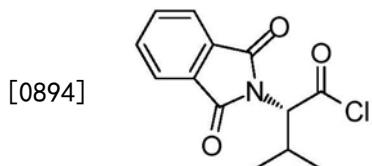
[0889] 在室温将氢氧化锂(0.019g,0.805mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.0783g,0.268mmol)在甲醇(1.1mL)和水(0.27mL)中的溶液中且将反应混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0653g,0.230mmol,86%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.30 (p, J=8Hz, 2H), 4.34 (t, J=8Hz, 4H), 8.27 (s, 1H), 8.40 (d, J=2Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=264。

[0890] 中间体20

[0891] (3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮

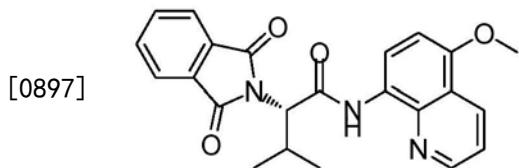


[0893] A. (S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁酰基氯



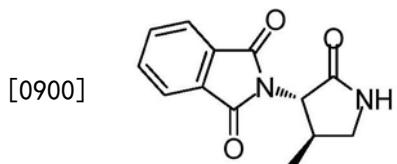
[0895] 在室温将亚硫酰氯(3.12mL,42.8mmol)添加至(S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁酸(10.57g,42.8mmol)在四氢呋喃(214mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌16小时,然后浓缩以得到粗(S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁酰基氯(11.36g,40.6mmol,95%产率),将其运至下一反应。

[0896] B. (S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)-N-(5-甲氧基喹啉-8-基)-3-甲基丁酰胺



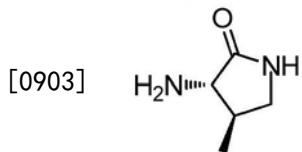
[0898] 在室温将5-甲氧基喹啉-8-胺盐酸盐(5.57g,32.0mmol)添加至(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-甲基丁酰基氯(8.50g,32.0mmol)在二氯甲烷(160mL)中的溶液中。然后,添加2,6-二甲基吡啶(7.45mL,64.0mmol)且将反应混合物搅拌16小时,然后添加水且反应混合物用二氯甲烷萃取,用饱和氯化钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。反应混合物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(3:7)洗脱,然后进一步通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(20:80至100:0)洗脱以得到(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(5-甲氧基喹啉-8-基)-3-甲基丁酰胺(9.47g,22.30mmol,69.7%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.90 (d,J=7Hz,3H), 1.11 (d,J=7Hz,3H), 2.92-3.06 (m,1H), 3.95 (s,3H), 4.72 (d,J=10Hz,1H), 7.03 (d,J=9Hz,1H), 7.59 (dd,J=8,4Hz,1H), 7.84-7.96 (m,4H), 8.40 (d,J=9Hz,1H), 8.54 (d,J=8Hz,1H), 8.86 (d,J=4Hz,1H), 10.20 (s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=404。

[0899] C.2-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮



[0901] 在室温将二乙酸碘苯(18.90g,58.7mmol)添加至(S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(5-甲氧基喹啉-8-基)-3-甲基丁酰胺(9.47g,23.47mmol)在甲苯(235mL)中的溶液中且反应混合物用氮气吹洗。然后,添加乙酸钯(II)(0.264g,1.174mmol)且将反应混合物加热至110℃且搅拌5小时。将反应混合物冷却且浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用丙酮:己烷(2:3)洗脱以得到乙酸8-((3S,4R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)-5-甲氧基喹啉-7-基酯与2-((3S,4R)-1-(5-甲氧基喹啉-8-基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(5.96g,6.92mmol,29.5%产率),将其运至下一反应。在室温将硝酸铈铵(22.77g,41.5mmol)添加至乙酸8-((3S,4R)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基)-5-甲氧基喹啉-7-基酯与2-((3S,4R)-1-(5-甲氧基喹啉-8-基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(5.96g,6.92mmol)在乙腈(58mL)和水(12mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到2-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(0.6383g,2.483mmol,35.9%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.07 (d,J=7Hz,3H), 2.76-2.90 (m,1H), 2.94 (t,J=9Hz,1H), 3.43 (t,J=9Hz,1H), 4.42 (d,J=9Hz,1H), 7.84-7.94 (m,4H), 8.02 (br s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=245。

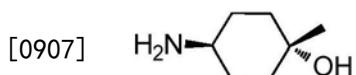
[0902] D. (3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮



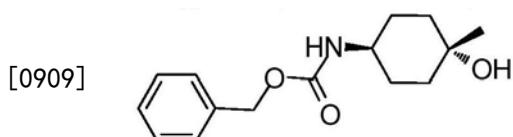
[0904] 在室温将肼 (0.116mL, 3.69mmol) 添加至2-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)异二氢吲哚-1,3-二酮 (0.3001g, 1.229mmol) 在乙醇 (12.3mL) 中的溶液中且将反应混合物在回流搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用具有1%氢氧化铵的甲醇:二氯甲烷 (1:9至1:4) 洗脱以得到 (3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮 (0.1240g, 1.032mmol, 84%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.06 (d, J=7Hz, 3H), 1.66 (br s, 2H), 1.82–1.96 (m, 1H), 2.68 (t, J=9Hz, 1H), 2.75 (d, J=10Hz, 1H), 3.19 (dt, J=9, 2Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=115。

[0905] 中间体21

[0906] (1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇

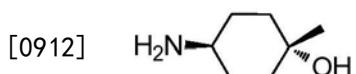


[0908] A. ((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基甲酸苄酯



[0910] 将氯化铈(III)七水合物 (3.12g, 8.39mmol) 在140℃在高真空干燥60分钟,然后冷却至室温同时保持真空过夜。将固体置于氮气氛且添加四氢呋喃 (16mL)。将浆液搅拌90分钟,然后冷却至-78℃。添加甲基锂在乙醚 (5.10mL, 8.16mmol) 中的1.6M溶液。60分钟后,添加(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯 (1.00g, 4.05mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。2小时后,将混合物倒入饱和氯化铵水溶液 (50mL) 和水 (50mL) 中。所得混合物用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取,且合并的有机物用硫酸镁干燥且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用40%-70%乙酸乙酯-庚烷梯度洗脱,以得到 ((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基甲酸苄酯,其为白色固体 (524mg, 1.99mmol, 49%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.20–1.31 (m, 4H), 1.33–1.46 (m, 2H), 1.46–1.69 (m, 4H), 1.88–2.02 (m, 2H), 3.57–3.72 (m, 1H), 4.70 (br s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 7.28–7.43 (m, 5H)。

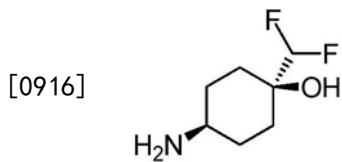
[0911] B. (1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己醇



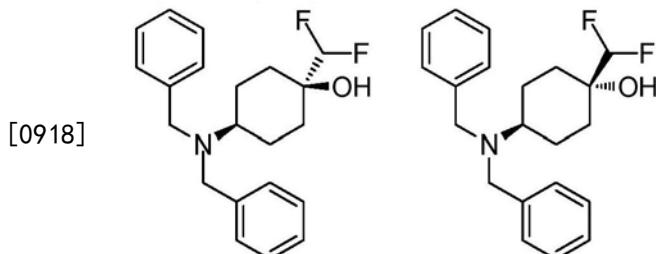
[0913] 在氮气氛将钯/碳 (217mg, 0.20mmol) 添加至 (反式-4-羟基-4-甲基环己基)氨基甲酸苄酯 (524mg, 1.99mmol) 且使用足够甲醇以润湿催化剂。将反应容器装配氢气囊,且将容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后在氢气氛搅拌1h。将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过 Celite®过滤,且浓缩以得到标题化合物 (257mg, 1.98mmol, 100%产率),其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.08 (s, 3H), 1.09–1.19 (m, 2H), 1.26–1.38 (m, 2H), 1.45–1.56 (m, 2H), 1.59–1.72 (m, 2H), 2.59–2.66 (m, 1H)。

[0914] 中间体22

[0915] (1s,4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇



[0917] A. (1s,4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇和(1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇



[0919] 将氟化铯 (0.155g, 1.022mmol) 添加至4-(二苄基氨基)环己烷-1-酮 (1g, 3.41mmol) 和六甲基磷酰胺 (2.96mL, 17.04mmol) 在四氢呋喃 (8mL) 中的溶液中。然后,添加(二氟甲基)三甲基硅烷 (0.847g, 6.82mmol)。所得混合物加热至回流保持24h。将混合物稍微冷却(还没到达室温)且添加氟化四丁铵 (3.41mL, 3.41mmol) 且将混合物在室温搅拌1h, 然后将混合物倒入水 (20mL) 中。反应混合物用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用水 (2X) 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用0至30%乙酸乙酯:己烷洗脱以得到(1s,4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (352mg, 1.019mmol, 29.9%产率), 其首先被洗脱, 以及(1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (560mg, 1.621mmol, 47.6%产率), 二者都为白色固体。立体化学通过2D NMR和NOE证实。

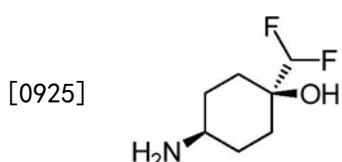
[0920] (1s,4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇

[0921] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.38–1.48 (m, 2H), 1.72–1.82 (m, 2H), 1.82–1.90 (m, 4H), 2.50–2.60 (m, 1H), 3.69 (s, 4H), 5.44 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 7.39 (d, $J=7\text{Hz}$, 4H); LC-MS (LC-ES) $M+\text{H}=346$ 。

[0922] (1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇

[0923] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.42–1.48 (m, 2H), 1.62–1.74 (m, 2H), 1.82–1.92 (m, 2H), 2.04–2.12 (m, 2H), 2.68–2.76 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 5.77 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 7.35 (d, $J=7\text{Hz}$, 4H); LC-MS (LC-ES) $M+\text{H}=346$ 。

[0924] B. (1s,4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇

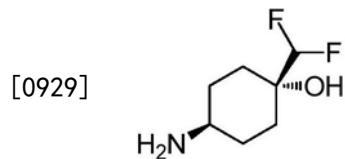


[0926] 将(1s,4s)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇 (330mg, 0.955mmol) 溶于乙醇 (15mL), 添加氢氧化钯/碳 (20%, 168mg, 0.239mmol) 且将混合物在氢气囊下脱气 (3X), 然后在氢气囊下搅拌过夜 (16h), 此时LC-MS显示起始材料消失。将混合物通过Celite®过滤且用甲醇洗涤。将滤液真空浓缩以得到(1s,4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇

(137mg, 0.829mmol, 87%产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.44–1.64 (m, 4H), 1.66–1.84 (m, 4H), 2.56–2.74 (m, 1H), 5.52 (t, J=56Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=166。

[0927] 中间体23

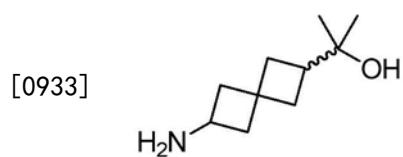
[0928] (1r,4r)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇



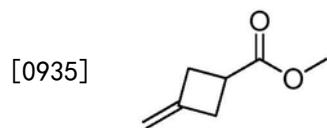
[0930] 将(1r,4r)-4-(二苄基氨基)-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇(425mg, 1.230mmol)溶于乙醇(7mL), 添加氢氧化钯/碳(20%, 216mg, 0.308mmol)且将混合物在氢气囊脱气(3X), 然后在氢气囊搅拌过夜(18h), 此时LCMS显示起始材料消失。混合物通过Celite®过滤且用乙醇洗涤。将滤液真空浓缩以得到(1r,4r)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇(185mg, 1.120mmol, 91%产率), 其为浅绿色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.44–1.54 (m, 4H), 1.82–1.96 (m, 4H), 2.96–3.04 (m, 1H), 5.67 (t, J=56Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=166。

[0931] 中间体24

[0932] 2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇

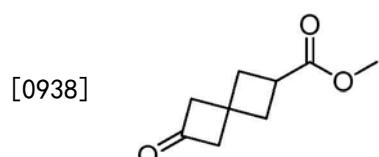


[0934] A. 3-亚甲基环丁烷甲酸甲酯



[0936] 将包含3-亚甲基环丁烷甲腈(10.0g, 107mmol)和氢氧化钾(24.1g, 430mmol)的乙醇/水溶液(180mL, 1:1)加热至回流保持8小时。冷却后, 将乙醇真空去除且剩余的液体冷却至0℃且用浓盐酸酸化。有机物然后用乙醚(4X)萃取, 用硫酸镁干燥, 且真空去除溶剂得到3-亚甲基环丁烷甲酸(11.6g, 103mmol), 其为淡黄色油状物。将该物质溶于N,N-二甲基甲酰胺(350mL)且在室温添加碳酸铯(70.8g, 217mmol)和碘甲烷(17.6g, 124mmol)。所得混杂的溶液在室温搅拌过夜。该溶液在乙醚和水之间分配。分离有机层且水层用乙醚(3X)萃取。合并的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥且真空去除溶剂, 得到3-亚甲基环丁烷甲酸甲酯(10.9g, 86mmol, 84%产率), 其为淡黄色液体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.85–3.05 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.80 (m, 2H)。

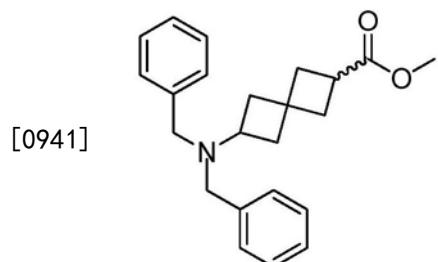
[0937] B. 6-氧代螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯



[0939] 将3-亚甲基环丁烷甲酸甲酯(5.0g, 39.6mmol)的溶液溶于无水乙酸甲酯(45mL)。将铜粉(2.77g, 43.6mmol)和锌粉(5.70g, 87mmol)添加至反应且所得混杂的混合物在室温

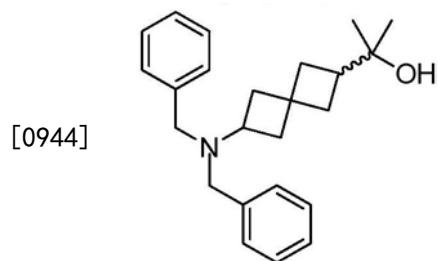
搅拌。然后,经2小时缓慢滴加2,2,2-三氯乙酰氯(4.86mL,43.6mmol)和三氯氧磷(0.369mL,3.96mmol)在乙酸甲酯(45mL)中的溶液。将反应混合物在室温再搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃且添加额外2.2当量的锌(5.70g,87mmol)粉末。然后,将温度探针插入反应且滴加乙酸(22.69mL,396mmol),保持反应混合物内部温度低于7℃。总添加时间为约15-20分钟。将反应温热至室温且搅拌过夜。然后将反应混合物通过Celite®垫过滤以去除金属,用乙酸乙酯冲洗。滤液用乙酸乙酯(100mL)稀释且剧烈搅拌,同时缓慢添加饱和碳酸氢钠(200mL)。将溶液转移至分液漏斗且分离各层。水性萃取物然后用乙酸乙酯/乙醚(1:1,2x100mL)洗涤。将有机物合并,用硫酸镁干燥,过滤,且真空去除溶剂以得到浅棕色油状物。该物质通过硅胶色谱法纯化,用己烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱以得到6-氧代螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(4.10g,24.38mmol,61%产率),其为澄清淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 2.43 (m,2H), 2.56 (m,2H), 3.08 (m,2H), 3.13 (m,3H), 3.68 (s,3H)。

[0940] C.6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯



[0942] 将6-氧代螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(3.89g,23.13mmol)溶于无水四氢呋喃(200mL)。添加二苄基胺(4.67mL,24.29mmol)且将反应混合物在室温搅拌10分钟然后冷却至0℃。然后,经10分钟作为固体分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(7.35g,34.7mmol)。添加冰醋酸(4-5滴)且去除冰浴,且所得反应混合物在室温搅拌4小时。添加水(20mL),然后将反应混合物倒入乙醚(200mL)中且用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)洗涤。水层用乙醚(1x 100mL)洗涤,然后合并有机层,用硫酸镁干燥,过滤,且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法纯化粗产物,用己烷中的0-50%乙酸乙酯梯度洗脱得到6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(5.00g,14.31mmol,62%产率),其为白色固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 1.83 (m,2H), 1.97-2.31 (m,6H), 2.98 (m,2H), 3.43 (m,4H), 3.64 (s,3H), 7.18-7.32 (m,10H); LC-MS (LC-ES) M+H = 350。

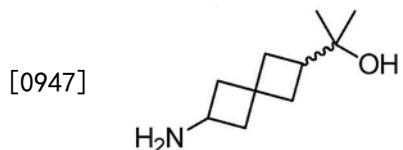
[0943] D.2-(6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇



[0945] 将6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚烷-2-甲酸甲酯(5.00g,14.31mmol)溶于无水乙醚(200mL)且冷却至0℃。经10分钟滴加溴化甲基镁(15.74mL,47.2mmol)且所得反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后温热至室温且再搅拌70分钟。将反应冷却至0℃,然后用3N盐酸淬灭。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠(150mL),然后用乙醚(1x 100mL)萃取,然后用乙酸乙酯

(1x 100mL) 萃取。合并有机层,用硫酸镁干燥,过滤,且真空去除溶剂。通过硅胶色谱法纯化粗产物,用己烷中的0-100%乙酸乙酯洗脱得到2-(6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(4.65g,13.30mmol,93%产率),其为白色固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 1.06 (s, 6H), 1.72-1.95 (m, 7H), 2.10-2.26 (m, 2H), 3.01 (quin, J=8Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 7.20-7.33 (m, 10H); LC-MS (LC-ES) M+H=350。

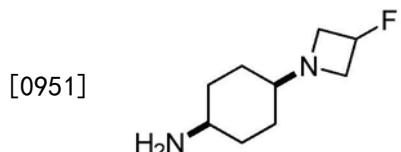
[0946] E. 2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇



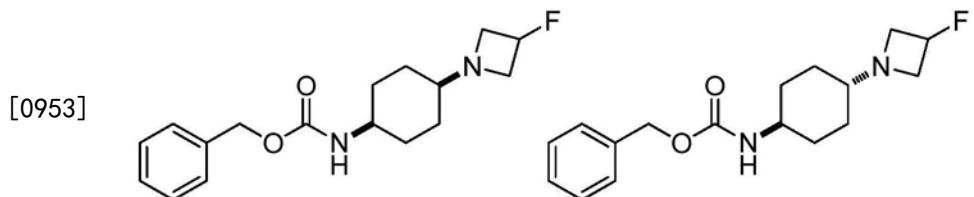
[0948] 将2-(6-(二苄基氨基)螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(4.10g,11.73mmol)溶于无水乙醇(100mL)且置于玻璃压力反应器中。添加氢氧化钯/碳(0.329g,2.346mmol)且该系统用氮气吹洗且在真空下抽真空3次,然后置于氢气(35psi)下且在室温搅拌过夜。反应混合物用氮气吹洗,然后通过Celite®垫过滤,用甲醇清洗,以去除钯催化剂。在真空去除溶剂得到2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(2.17g,12.88mmol,110%产率),其为白色固体。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 1.07 (s, 6H), 1.57 (dd, J=11,8Hz, 1H), 1.67 (dd, J=10,9Hz, 1H), 1.73-1.95 (m, 5H), 2.14-2.27 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 3.30 (quin, J=8Hz, 1H)。

[0949] 中间体25

[0950] 顺式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺



[0952] A. (顺式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯和(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯



[0954] 在室温将3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.506g,4.54mmol)添加至(4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.02g,4.12mmol)在1,2-二氯乙烷(20.6mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(0.012g,0.206mmol)和4Å分子筛(4.0g)且将反应在室温搅拌2小时。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.874g,4.12mmol),且将反应混合物搅拌66小时。反应混合物通过Celite®过滤,添加饱和碳酸氢钠,用二氯甲烷萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:9)洗脱以得到(顺式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.5051g,1.236mmol,30.0%产率)和(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.6475g,1.902mmol,46.1%产率)。

[0955] (顺式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯

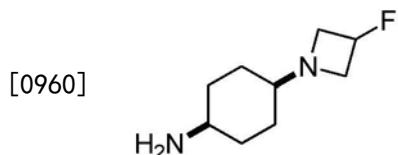
[0956] ¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.28-1.54 (m, 8H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.88-3.00 (m,

2H), 3.26–3.38 (m, 1H), 3.42–3.52 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.09 (dp, $J=58, 5\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) $M+H=307$ 。

[0957] (反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯

[0958] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.91 (q, $J=13\text{Hz}$, 2H), 1.13 (q, $J=13\text{Hz}$, 2H), 1.68 (br d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.75 (br d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.92 (tt, $J=11, 3\text{Hz}$, 1H), 2.92–3.04 (m, 2H), 3.14–3.26 (m, 1H), 3.42–3.52 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.07 (dp, $J=58, 5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) $M+H=307$ 。

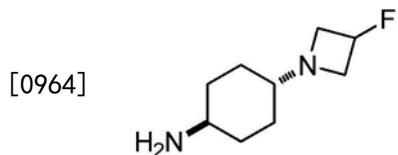
[0959] B.顺式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺



[0961] 在25°C在氮气氛下将钯/碳 (0.018g, 0.165mmol) 添加至(顺式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯 (0.5051g, 1.649mmol) 在甲醇 (5.50mL) 中的溶液中。然后，将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗，然后搅拌16小时。然后，将容器重复抽真空且用氮气吹洗，通过Celite®过滤，且浓缩以得到顺式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺 (0.2627g, 1.296mmol, 79%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.24–1.48 (m, 8H), 2.10–2.16 (m, 1H), 2.21 (br s, 2H), 2.58–2.68 (m, 1H), 2.86–2.98 (m, 2H), 3.44–3.54 (m, 2H), 5.09 (dp, $J=58, 5\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=173$ 。

[0962] 中间体26

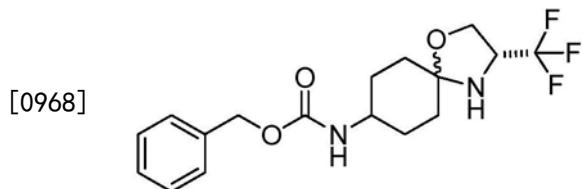
[0963] 反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺



[0965] 在25°C在氮气氛下将钯/碳 (0.022g, 0.211mmol) 添加至(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯 (0.6475g, 2.113mmol, 中间体25A) 在甲醇 (7.0mL) 中的溶液中。然后，将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗，然后搅拌17小时。然后，将容器重复抽真空且用氮气吹洗，通过Celite®过滤，且浓缩以得到反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺 (0.3991g, 2.085mmol, 99%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.82–1.04 (m, 4H), 1.58–1.74 (m, 6H), 1.84–1.94 (m, 1H), 2.38–2.50 (m, 1H), 2.90–3.02 (m, 2H), 3.42–3.52 (m, 2H), 5.06 (dp, $J=58, 5\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=173$ 。

[0966] 中间体27

[0967] (R)-(3-(三氟甲基)-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基甲酸苄酯

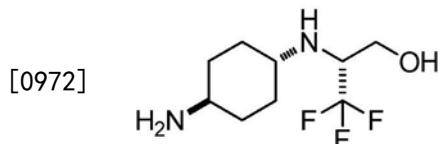


[0969] 在室温将(R)-2-氨基-3,3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐 (0.676g, 4.08mmol) 添加至(4-

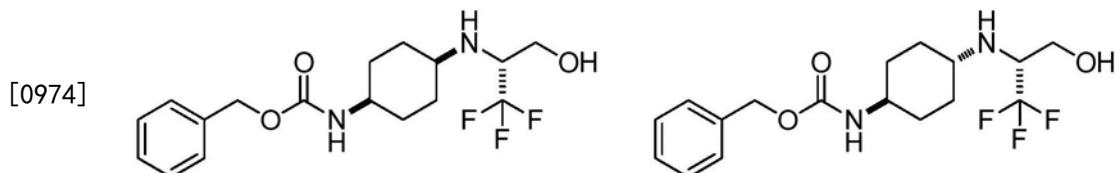
氧代环己基)氨基甲酸苄酯(1.01g,4.08mmol)在苯(40.8mL)中的溶液中且将反应用迪安-斯脱克分水器(Dean-Stark trap)加热16小时。然后,将反应混合物冷却,添加饱和碳酸氢钠,用乙醚萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(2:3)洗脱以得到(R)-3-(三氟甲基)-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基甲酸苄酯(1.21g,2.87mmol,70.3%产率),其被~10%起始的酮污染。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.32–1.80(m,8H),3.62–4.04(m,4H),4.98&4.99(s,2H),7.20&7.24(d,J=8Hz,1H),7.34–7.40(m,5H);LC-MS(LC-ES) M+H=359。

[0970] 中间体28

[0971] (R)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



[0973] A. (顺式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯和(反式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯



[0975] 在室温将三乙酰氧基硼氢化钠(0.481g,2.269mmol)添加至((3R)-3-(三氟甲基)-1-氧杂-4-氮杂螺[4.5]癸-8-基)氨基甲酸苄酯(0.8130g,2.269mmol,中间体27)在1,2-二氯乙烷(11.3mL)中的溶液中,然后添加乙酸(6.81mg,0.113mmol)且将反应搅拌64小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠稀释,用二氯甲烷萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱以得到(顺式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.3625g,0.604mmol,26.6%产率)和(反式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.3917g,1.033mmol,45.5%产率)。

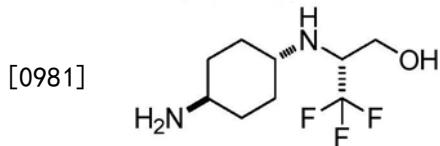
[0976] (顺式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯

[0977] ¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.40–1.70(m,8H),2.34–2.46(m,1H),3.12–3.26(m,1H),3.34–3.44(m,1H),3.44–3.52(m,1H),3.58–3.66(m,1H),4.97(t,J=6Hz,1H),4.99(s,2H),7.20(d,J=7Hz,1H),7.26–7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES) M+H=361。

[0978] (反式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯

[0979] ¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.02(q,J=13Hz,2H),1.14(q,J=13Hz,2H),1.72–1.92(m,5H),2.36–2.48(m,1H),3.14–3.28(m,2H),3.40–3.50(m,1H),3.54–3.64(m,1H),4.96(t,J=6Hz,1H),4.98(s,2H),7.15(d,J=8Hz,1H),7.26–7.38(m,5H);LC-MS(LC-ES) M+H=361。

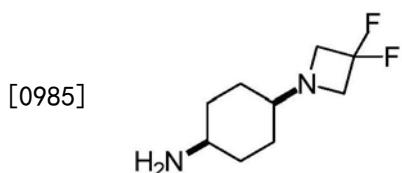
[0980] B. (R)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



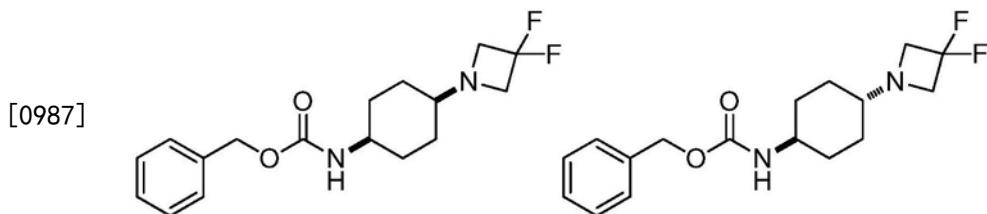
[0982] 在25°C在氮气氛下将钯/碳(0.012g, 0.109mmol)添加至(反式-4-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基氨基甲酸苄酯(0.3917g, 1.087mmol)在甲醇(5.4mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌16小时。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到(R)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(0.2481g, 1.042mmol, 96%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92–1.06 (m, 4H), 1.62–1.88 (m, 7H), 2.36–2.50 (m, 2H), 3.16–3.28 (m, 1H), 3.40–3.50 (m, 1H), 3.54–3.64 (m, 1H), 4.96 (t, J=6Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=227。

[0983] 中间体29

[0984] 顺式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己胺



[0986] A. (顺式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯和(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯



[0988] 在室温将3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.593g, 4.58mmol)添加至(4-氧化环己基)氨基甲酸苄酯(1.03g, 4.17mmol)在1,2-二氯乙烷(20.83mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙酸(0.013g, 0.208mmol)和4Å分子筛(4.0g)且将反应在室温搅拌2小时。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.883g, 4.17mmol),且将反应混合物搅拌16小时。反应混合物通过Celite®过滤,添加饱和碳酸氢钠,用二氯甲烷萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(2:3)洗脱以得到(顺式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.3787g, 1.109mmol, 26.6%产率)和(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.5901g, 1.728mmol, 41.5%产率)。

[0989] (顺式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯

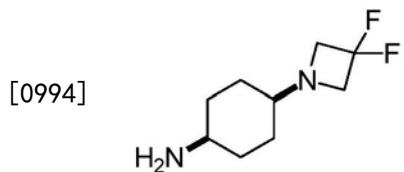
[0990] ¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.32–1.58 (m, 8H), 2.24–2.30 (m, 1H), 3.28–3.40 (m, 1H), 3.46 (t, J=12Hz, 4H), 4.98 (s, 2H), 7.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M+H=325。

[0991] (反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯

[0992] ¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.97 (q, J=13Hz, 2H), 1.14 (dq, J=13, 3Hz, 2H), 1.68 (br d, J=12Hz, 2H), 1.76 (br d, J=12Hz, 2H), 2.03 (t, J=10Hz, 1H), 3.16–3.30 (m, 1H), 3.96 (t, J=12Hz, 4H), 4.98 (s, 2H), 7.18 (d, J=8Hz, 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); LC-MS (LC-ES) M

+H=325。

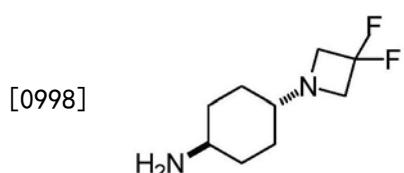
[0993] B. 顺式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺



[0995] 在25°C在氮气氛下将钯/碳(0.012 g, 0.117 mmol)添加至(顺式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.3787 g, 1.168 mmol)在甲醇(5.8 mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌2小时。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到顺式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺(0.1968 g, 0.983 mmol, 84%产率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.26–1.50 (m, 8 H), 1.78–1.96 (m, 2 H), 2.18–2.26 (m, 1 H), 2.58–2.68 (m, 1 H), 3.46 (t, J=12 Hz, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H=191。

[0996] 中间体30

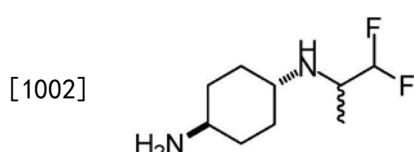
[0997] 反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺



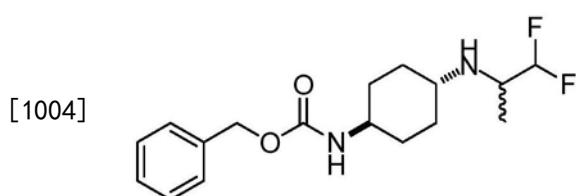
[0999] 在25°C在氮气氛下将钯/碳(0.019 g, 0.182 mmol)添加至(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)氨基甲酸苄酯(0.5901 g, 1.819 mmol, 中间体29A)在甲醇(9.1 mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌3小时。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷胺(0.3403 g, 1.699 mmol, 93%产率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.88–1.02 (m, 4 H), 1.54 (br s, 2 H), 1.68–1.74 (m, 4 H), 1.96–2.06 (m, 1 H), 2.40–2.52 (m, 1 H), 3.48 (t, J=12 Hz, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H=191。

[1000] 中间体31

[1001] 反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺



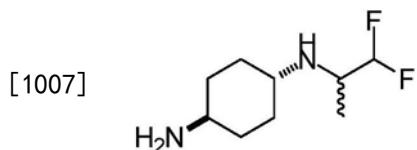
[1003] A. (反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯



[1005] 在室温将1,1-二氟丙-2-酮(3.13g, 33.3mmol)添加至(反式-4-氨基环己基)氨基甲酸苄酯(7.52g, 30.3mmol)在1,2-二氯乙烷(151mL)中的溶液中且搅拌5分钟,然后添加乙

酸(0.091g,1.514mmol)和4Å分子筛(20.0g)且将反应在室温搅拌2小时。然后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.42g,30.3mmol),且将反应混合物搅拌20小时。反应混合物通过Celite®过滤,添加饱和碳酸氢钠,用二氯甲烷萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱以得到(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(8.41g,24.48mmol,81%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.99 (d,J=7Hz,3H), 0.94-1.06 (m,2H), 1.08-1.22 (m,2H), 1.45 (br s,1H), 1.70-1.88 (m,4H), 2.36-2.48 (m,1H), 2.86-3.00 (m,1H), 3.14-3.28 (m,1H), 4.97 (s,2H), 5.74 (dt,J=56,4Hz,1H), 7.16 (d,J=8Hz,1H), 7.26-7.38 (m,5H);LC-MS (LC-ES) M+H=327。

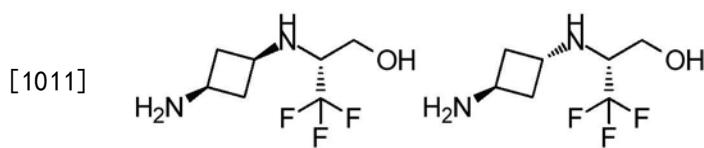
[1006] B. 反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺



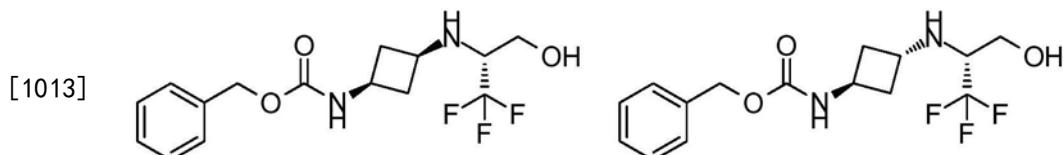
[1008] 在25°C在氮气气下将钯/碳(0.137g,1.288mmol)添加至(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸苄酯(8.41g,25.8mmol)在甲醇(51.5mL)中的溶液中。然后,将反应容器装配氢气囊且将容器重复抽真空且用氢气吹洗,然后搅拌6小时。然后,将容器重复抽真空且用氮气吹洗,通过Celite®过滤,且浓缩以得到反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺(5.05g,24.95mmol,97%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.90-1.04 (m,4H), 0.99 (d,J=7Hz,3H), 1.30-1.60 (m,3H), 1.62-1.84 (m,4H), 2.34-2.48 (m,2H), 2.86-3.00 (m,1H), 5.73 (dt,J=56,4Hz,1H);LC-MS (LC-ES) M+H=193。

[1009] 中间体32

[1010] (R)-2-((3-氨基环丁基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇

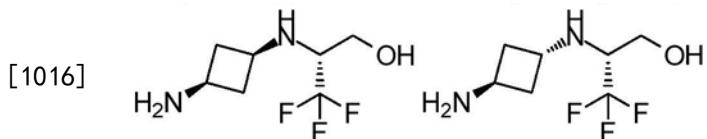


[1012] A. (3-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基氨基甲酸苄酯



[1014] 在室温将(R)-2-氨基-3,3,3-三氟丙-1-醇盐酸盐(415mg,2.509mmol)添加至(3-氧化环丁基)氨基甲酸苄酯(500mg,2.281mmol)在苯(20mL)中的溶液中。然后,反应混合物使用迪安-斯脱克分水器在回流加热24小时。然后,反应混合物真空浓缩以得到白色固体。该固体溶于1,2-二氯乙烷(10mL)且添加乙酸(0.196mL,3.42mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(725mg,3.42mmol)且将反应混合物搅拌24小时。然后,反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释且二氯甲烷层用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL,2X)洗涤,用硫酸钠干燥,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:0)洗脱以得到(3-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基氨基甲酸苄酯的顺式/反式混合物(0.400g,1.004mmol,52.8%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.80-2.54 (m,4H), 3.00-4.14 (m,5H), 4.94-5.06 (m,2H), 7.22-7.40 (m,5H), 7.57&7.69 (d,J=7Hz,1H);LC-MS (LC-ES) M+H=333。

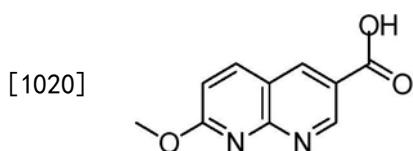
[1015] B. (R)-2-((3-氨基环丁基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇



[1017] 在室温将(3-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基氨基甲酸苄酯(400mg,1.204mmol)在甲醇(8.0mL)中的溶液添加至钯/碳在甲醇(4.0mL)中的搅拌悬浮液中。然后,将反应混合物在氢气(气囊)气氛搅拌过周末。然后,反应混合物通过Celite®过滤,其用甲醇冲洗,且真空浓缩以得到(R)-2-((3-氨基环丁基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇的顺式/反式混合物(0.230g,1.044mmol,87%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.70–2.40(m,4H),2.76–3.70(m,5H),5.11(br s,1H),7.83(br s,2H);LC-MS(LC-ES)M+H=199。

[1018] 中间体33

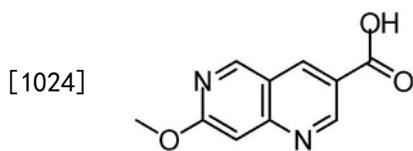
[1019] 7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸



[1021] 在室温将甲醇钠(25%在甲醇中,1.15mL,5.03mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.238g,1.006mmol,中间体4C)在甲醇(10mL)中的溶液中且反应混合物在60°C加热2小时。将反应混合物浓缩且添加水(10mL)。将反应混合物搅拌75分钟,然后将反应混合物通过Celite®垫过滤,滤饼用水冲洗。将pH用1N盐酸(4mL)调节至~4-5。形成细的乳状沉淀。添加另外的1N盐酸(1mL)(pH=~2),且将固体过滤掉且用水冲洗两次,风干,然后真空干燥以得到7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.202g,989mmol,98%产率),其为褐色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ4.05(s,3H),7.23(d,J=9Hz,1H),8.50(d,J=9Hz,1H),8.95(d,J=2Hz,1H),9.31(d,J=2Hz,1H),13.46(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=205。

[1022] 中间体34

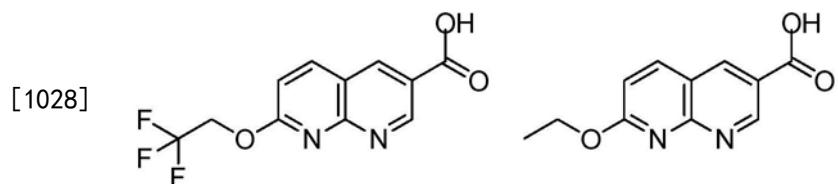
[1023] 7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸



[1025] 在室温将甲醇钠(25%在甲醇中,1.15mL,5.03mmol)添加至7-氯-1,6-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.238g,1.006mmol,中间体1F)在甲醇(10mL)中的溶液中且将反应混合物加热至60°C保持7小时。将反应混合物浓缩,然后添加水(10mL)且将反应搅拌90分钟。将反应混合物通过Celite®垫过滤且滤饼用水冲洗。用1N盐酸(4mL)将pH调节至~5。形成细的乳状沉淀。添加另外的1N盐酸(1mL)(pH=~2)。将固体过滤掉且用水(2X)冲洗,风干,然后真空干燥以得到7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(0.206g,1009mmol,100%产率),其为淡黄色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ4.02(s,3H),7.29(s,1H),9.07(d,J=2Hz,1H),9.35(s,1H),9.36(d,J=2Hz,1H),13.54(br s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=205。

[1026] 中间体35

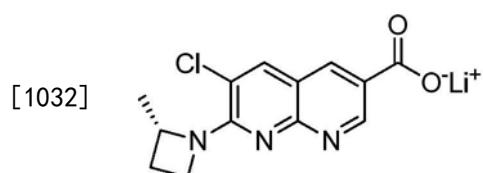
[1027] 7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸和7-乙氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸



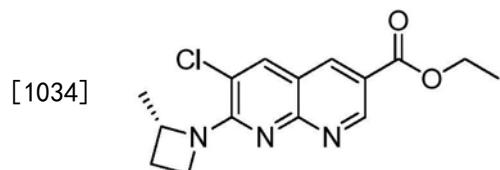
[1029] 在氮气下将2,2,2-三氟乙-1-醇(0.18mL, 2.470mmol)添加至氢化钠(60%在矿物油中, 0.121g, 3.03mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。其轻轻鼓泡。30分钟后, 添加7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.241g, 1.018mmol, 中间体4C)且将反应混合物搅拌19小时。将水(2mL)添加至反应混合物且使其搅拌6小时。然后, 反应混合物在乙醚(25mL)和水(15mL)之间分配且分离各层。水层通过Celite®垫过滤, 轻微浓缩以去除任何剩余有机物, 且用1N盐酸(2mL, pH=~3-4)酸化。沉淀通过过滤收集, 用水(2X)冲洗, 且风干, 然后真空干燥以得到7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸和7-乙氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸的混合物(0.231g, ~65:35比例)。LC-MS (LC-ES) M+H=219和LC-MS (LC-ES) M+H=273。

[1030] 中间体36

[1031] (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂

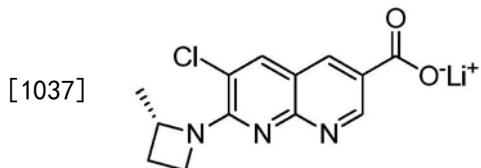


[1033] A. (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯



[1035] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.930mL, 11.08mmol)添加至6,7-二氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.7511g, 2.77mmol, 中间体18D)在N-甲基-2-吡咯烷酮(5.54mL)中的溶液中。然后添加(S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-鎓((1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚-1-基)甲磺酸盐(1.261g, 4.16mmol, 中间体14)且反应混合物在100℃在微波中加热1小时。反应混合物在二氯甲烷中稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷(1:4至4:1)洗脱以得到(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.7191g, 2.234mmol, 81%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35 (t, J=7Hz, 3H), 1.50 (d, J=6Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 4.31 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.36 (q, J=7Hz, 2H), 4.56 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.80 (h, J=6Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.70 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=306。

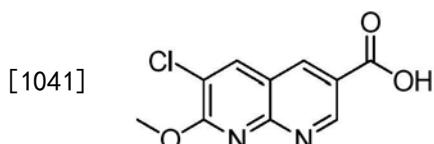
[1036] B. (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂



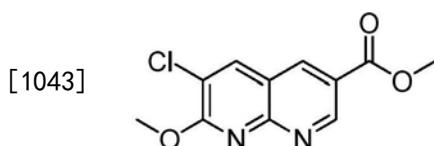
[1038] 在室温将氢氧化锂 (0.068g, 2.82mmol) 添加至 (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (0.7191g, 2.352mmol) 在甲醇 (9.4mL) 和水 (2.4mL) 中的溶液中且将反应混合物在45℃搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到 (S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂 (0.6877g, 2.303mmol, 98% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.45 (d, J=6Hz, 3H), 1.90–2.00 (m, 1H), 2.38–2.50 (m, 1H), 4.11 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.47 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.74 (h, J=8Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.41 (d, J=2Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=278。

[1039] 中间体37

[1040] 6-氯-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

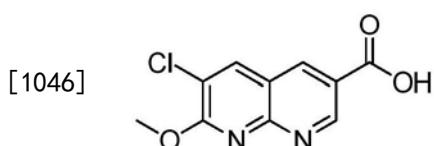


[1042] A. 6-氯-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯



[1044] 在室温将甲醇钠 (25% 在甲醇中, 0.65mL, 2.84mmol) 添加至 6,7-二氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯 (0.154g, 0.568mmol, 中间体18D) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中且搅拌24小时。将其与较小规模的反应合并且浓缩至~4mL体积。将固体过滤掉且用甲醇冲洗 (2mL), 然后风干, 然后真空干燥以得到 6-氯-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (0.125g, 0.495mmol, 82% 合并的产率), 其为褐色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.95 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 8.80 (s, 1H), 8.98 (d, J=2Hz, 1H), 9.35 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=253。

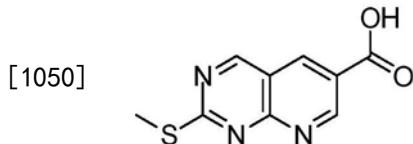
[1045] B. 6-氯-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸



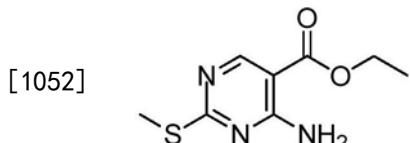
[1047] 在室温将1N氢氧化钠 (0.50mL, 0.500mmol) 添加至 6-氯-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸甲酯 (0.125g, 0.495mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中且将反应混合物搅拌5小时。然后, 添加更多1N氢氧化钠 (0.50mL, 0.500mmol) 且将反应混合物搅拌19小时。反应混合物用1N盐酸 (1.0mL) 酸化且形成沉淀。将固体过滤掉且用水冲洗, 且风干, 然后真空干燥以得到 6-氯-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸 (0.097g, 0.406mmol, 82% 产率), 其为奶油色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.14 (s, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.93 (d, J=2Hz, 1H), 9.33 (d, J=2Hz, 1H), 13.58 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=239。

[1048] 中间体38

[1049] 2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d] 嘧啶-6-甲酸

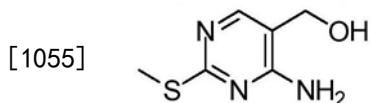


[1051] A. 4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



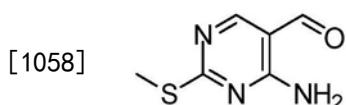
[1053] 向4-氯-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(10g, 43.0mmol) 在四氢呋喃(125mL) 中的搅拌溶液中添加三乙胺(20mL, 143mmol), 然后添加氢氧化铵水溶液(16mL, 237mmol)。将混合物搅拌3小时。将额外氢氧化铵(4mL, 59.2mmol) 添加至混合物且搅拌持续1小时。将混合物倒入水(125mL) 中且分离两层。有机层用盐水洗涤且在减压下蒸发。剩余的固体用乙酸乙酯:己烷研磨, 真空过滤收集, 用己烷洗涤且真空干燥以得到4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(4.74g, 22.23mmol, 51.7%产率), 其为白色固体。将滤液在减压下蒸发且剩余的固体用1:4EtOAc-己烷研磨, 真空过滤收集, 用己烷洗涤且真空干燥以得到4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(539mg, 2.53mmol, 5.9%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28 (t, J=7Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.26 (q, J=7Hz, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=214。

[1054] B. (4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-基) 甲醇



[1056] 经20分钟向1M氢化铝锂(24mL, 24.00mmol) 在四氢呋喃中的搅拌、冷却(0℃) 的溶液中滴加4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(4.73g, 22.18mmol) 在四氢呋喃(75mL) 中的溶液。将混合物温热至室温且搅拌30分钟。将混合物再冷却至0℃且通过相继添加水(1mL)、2N氢氧化钠水溶液(1mL) 和水(3mL) 小心淬灭。移除冰浴且搅拌持续10分钟。所得悬浮液过滤且滤饼用乙酸乙酯(50mL, 2X) 洗涤。溶剂在减压下去除且剩余的材料真空干燥以得到(4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-基) 甲醇(3.07g, 17.93mmol, 81%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.38 (s, 3H), 4.27 (dd, J=6, 1Hz, 2H), 5.04 (t, J=6Hz, 1H), 6.70 (br s, 2H), 7.88 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=172。

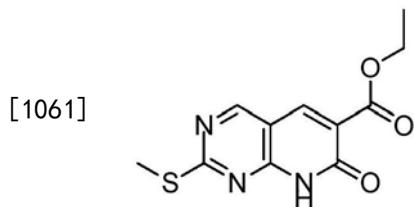
[1057] C. 4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-甲醛



[1059] 向(4-氨基-2-(甲基硫基) 嘙啶-5-基) 甲醇(3.05g, 17.81mmol) 在二氯甲烷(150mL) 中的搅拌溶液中添加二氧化锰(12.5g, 144mmol) 且将混合物搅拌过夜。将混合物通过Celite®垫过滤且滤饼用二氯甲烷(150mL, 2X) 洗涤, 将滤液浓缩以得到4-氨基-2-(甲基硫基) 嘙啶-5-甲醛(1.76g, 10.40mmol, 58%产率), 其为白色固体。该Celite®滤饼进一步用甲醇(150mL) 洗涤。该滤液蒸发至干以得到4-氨基-2-(甲基硫基) 嘙啶-5-甲醛(486mg,

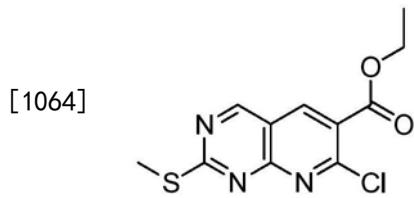
2.87mmol, 16%产率), 其为浅灰色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.34 (s, 3H) , 8.03 (br s, 1H) , 8.31 (br s, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 9.77 (s, 1H) ; LC-MS (LC-ES) M+H=170。

[1060] D. 2-(甲基硫基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯



[1062] 将丙二酸二乙酯(2.40mL, 15.73mmol)添加至4-氨基-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-甲醛(2.00g, 11.82mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的搅拌溶液中。然后, 添加碳酸钾(2.000g, 14.47mmol)且将反应混合物加热至85°C且搅拌过夜。因为起始材料仍然存在, 将三乙胺(1.00mL, 7.17mmol)添加至混合物且持续搅拌过夜。将另外的三乙胺(1.00mL, 7.17mmol)添加至混合物且搅拌持续8小时。将另外的丙二酸二乙酯(0.5mL, 525mg, 3.28mmol)添加至混合物且持续搅拌过夜。将反应温度增加至100°C且搅拌持续1小时。添加另外的丙二酸二乙酯(0.5mL, 525mg, 3.28mmol), 然后添加三乙胺(1.00mL, 7.17mmol)且搅拌持续5小时。然后将混合物冷却至室温, 倒入水(400mL)中且用乙酸(6mL)酸化至~pH=4。一些固体沉淀且通过真空过滤收集。滤液用乙酸乙酯(3X)萃取且合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩以得到橙色固体。该物质与之前收集的褐色固体合并且从乙醇重结晶以得到2-(甲基硫基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(903mg, 3.40mmol, 29%产率), 其为褐色固体。重结晶的母液在减压下蒸发。剩余的材料溶于最少量的二氯甲烷且通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷(1:19至1:1)洗脱以得到回收的起始材料(230mg), 其为黄色固体。源自之前处理的水层包含固体物质。该固体通过真空过滤收集, 用水洗涤且真空干燥以得到2-(甲基硫基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(496mg, 1.87mmol, 16%产率), 其为褐色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.29 (t, J=7Hz, 3H) , 2.57 (s, 3H) , 4.26 (q, J=7Hz, 2H) , 8.51 (s, 1H) , 8.99 (s, 1H) , 12.66 (br s, 1H) ; LC-MS (LC-ES) M+H=266。

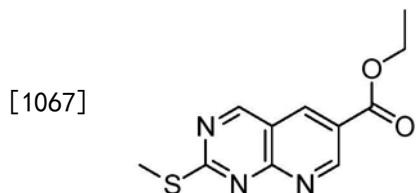
[1063] E. 7-氯-2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯



[1065] 将2-(甲基硫基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(0.795g, 3.00mmol)在三氯氧磷(6mL, 64.4mmol)中的浆液加热至100°C且搅拌4小时。混合物仍然不均匀。搅拌持续1小时且该混合物变均匀。冷却至室温后, 用移液管将混合物小心移到快速搅拌的冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液中且用饱和碳酸氢钠水溶液小心和缓慢调节至~pH=5。将混合物搅拌~5分钟且所得沉淀通过真空过滤收集, 用水洗涤且真空干燥以得到7-氯-2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(681mg, 2.40mmol, 80%产率), 其为褐色固体。滤液用乙酸乙酯(2X)萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩以得到7-氯-2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(117mg, 0.412mmol, 14%产率), 其为黄色固体。 ^1H

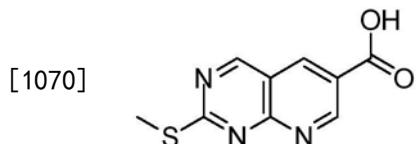
NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (t, J=7Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.51 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=284。

[1066] F. 2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯



[1068] 将乙腈 (10mL) 添加至7-氯-2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (678mg, 2.390mmol) 和二(三苯基膦) 二氯化钯 (II) (85mg, 0.121mmol) 且将混合物通过用氮气鼓泡~15分钟脱气。然后, 将三乙基硅烷 (0.50mL, 3.13mmol) 添加至混合物且将其加热至80°C且搅拌过夜。在80°C搅拌19小时后, 将混合物冷却至室温且固体沉淀。真空过滤收集固体, 用己烷洗涤且真空干燥以得到2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (237mg, 0.951mmol, 39.8%产率), 其为褐色固体。将滤液蒸发至干, 溶于最少量的二氯甲烷, 包含足够的甲醇用于完全溶解, 且通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷 (1:19 to 2:3) 洗脱以得到2,7-二(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (101mg, 0.342mmol, 14%产率) 的黄色固体, 和2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (52mg, 0.209mmol, 9%产率) 的黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.38 (t, J=7Hz, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.41 (q, J=7Hz, 2H), 9.13 (d, J=2Hz, 1H), 9.51 (d, J=2Hz, 1H), 9.65 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=250。

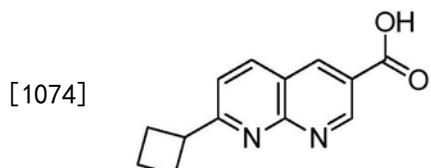
[1069] G. 2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸



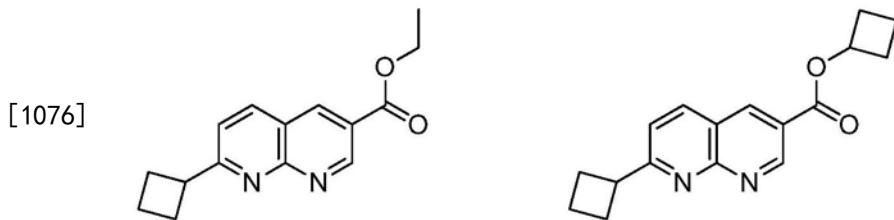
[1071] 向2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (50mg, 0.201mmol) 在四氢呋喃 (1.5mL) 和甲醇 (0.5mL) 中的搅拌悬浮液中添加1M氢氧化锂水溶液 (0.25mL, 0.250mmol)。该混合物在几分钟内变均匀且搅拌1小时, 然后浓缩。剩余的材料悬浮于水 (3mL) 且用1N盐酸水溶液酸化。通过真空过滤收集固体, 用水洗涤和风干。滤液用乙酸乙酯萃取且有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩。合并两种分离的固体, 在甲醇中悬浮, 在减压下蒸发至干, 且真空放置以得到2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸 (33.5mg, 0.151mmol, 75%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.66 (s, 3H), 9.09 (d, J=2Hz, 1H), 9.50 (d, J=2Hz, 1H), 9.63 (s, 1H), 13.75 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=222。

[1072] 中间体39

[1073] 7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸

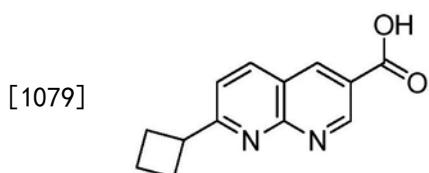


[1075] A. 7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯和7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸环丁基酯



[1077] 将[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁(II)-二氯甲烷加合物(0.168g, 0.206mmol)添加至7-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯(0.476g, 2.011mmol, 中间体4C), 然后添加四氢呋喃(20mL)且反应混合物用氮气吹洗。然后, 添加环丁基溴化锌(II)(4.5mL, 2.250mmol, 0.5M在四氢呋喃中)且反应混合物在60℃加热90分钟。然后, 添加额外环丁基溴化锌(II)(0.8mL, 0.400mmol, 0.5M在四氢呋喃中)。30分钟后, 反应冷却至室温, 与源自另一反应的材料合并且通过硅胶色谱法纯化, 用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至1:1至1:0)洗脱以得到物质, 其进一步通过硅胶色谱法纯化, 用(9:1甲醇:氢氧化铵):二氯甲烷(0:1至1:15)洗脱以得到7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙酯和7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸环丁基酯的混合物(0.421g, ~1.643mmol, ~65%合并的产率), 其为橙褐色粉末。LC-MS (LC-ES) M+H=257; LC-MS (LC-ES) M+H=283。

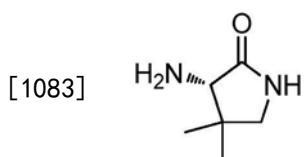
[1078] B.7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸



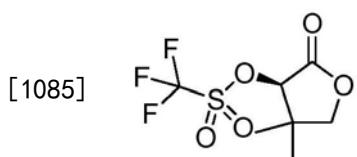
[1080] 将1N氢氧化钠(3.2mL, 3.20mmol)添加至混合的酯7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸乙基/环丁基酯(0.421g, 1.643mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌2.5小时。然后, 该反应用1N盐酸(3.2mL)淬灭且浓缩至~6mL体积。将固体过滤掉且用水冲洗, 风干, 然后真空干燥以得到7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.294g, 1.288mmol, 78%产率), 其为橙黄色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.84–1.96 (m, 1H), 2.00–2.14 (m, 1H), 2.32–2.48 (m, 4H), 3.91 (p, J=8Hz, 1H), 7.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.53 (d, J=8Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.41 (d, J=2Hz, 1H), 13.59 (br s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=229。

[1081] 中间体40

[1082] (S)-3-氨基-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮



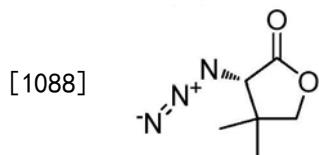
[1084] A.三氟甲磺酸(R)-4,4-二甲基-2-氧代四氢呋喃-3-基酯



[1086] 在氮气下将吡啶(2.8mL, 34.6mmol)添加至(R)-泛内酯(3.507g, 26.9mmol)在二氯甲烷(27mL)中的溶液中且将反应混合物在干冰/丙酮浴中冷却。然后, 经~4分钟添加三氟

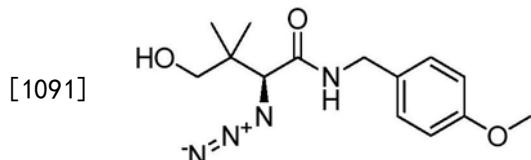
甲磺酸酐(5mL, 29.7mmol)。2小时后, 反应混合物温热至室温且搅拌17小时。反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释, 用10%柠檬酸水溶液(25mL, 2X)和盐水(25mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。添加乙醚且将混合物再浓缩以得到三氟甲磺酸(R)-4,4-二甲基-2-氧代四氢呋喃-3-基酯(6.905g, 26.3mmol, 98%产率), 其为橙黄色液体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.06(s, 3H), 1.19(s, 3H), 4.19(q, J=9Hz, 2H), 5.95(s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=263。

[1087] B. (S)-3-叠氮基-4,4-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮



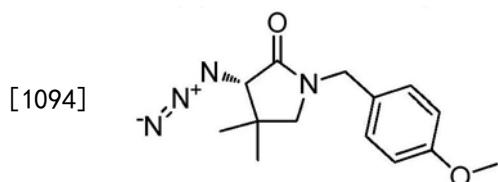
[1089] 在室温将三氟甲磺酸(R)-4,4-二甲基-2-氧代四氢呋喃-3-基酯(4.525g, 17.26mmol)在甲苯(25mL)中的溶液添加至四丁基铵叠氮化物(4.91g, 17.26mmol)在甲苯(75mL)中的溶液中且将反应混合物搅拌17小时, 然后部分浓缩。将混合物用水(100mL)稀释且用乙醚(50mL, 3X)萃取, 然后添加盐水(25mL)。形成三层。汇集中间层和上层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。将油状物直接吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:1)洗脱以得到(S)-3-叠氮基-4,4-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(2.241g, 14.44mmol, 84%产率), 其为奶油色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.93(s, 3H), 1.12(s, 3H), 4.03(q, J=9Hz, 2H), 4.64(s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=156。

[1090] C. (S)-2-叠氮基-4-羟基-N-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基丁酰胺



[1092] 将(4-甲氧基苯基)甲胺(1.34mL, 10.26mmol)添加至(S)-3-叠氮基-4,4-二甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(1.444g, 9.31mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中。然后, 反应混合物用氮气吹洗且加热至60℃且搅拌20-3小时。反应混合物用乙醚(100mL)稀释, 用1N盐酸(25mL, 2X)和盐水(25mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 且浓缩。将二氯甲烷添加至残余物且混合物吸收至硅胶上且通过硅胶色谱法纯化, 用乙酸乙酯:己烷(0:1至3:1)洗脱以得到(S)-2-叠氮基-4-羟基-N-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基丁酰胺(1.569g, 5.37mmol, 57.7%产率), 其为无色油状物。¹H NMR(400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.84(s, 3H), 0.86(s, 3H), 3.09(dd, J=10, 5Hz, 1H), 3.25(dd, J=10, 5Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.85(s, 1H), 4.22(dq, J=14, 6Hz, 2H), 4.79(t, J=5Hz, 1H), 6.87(d, J=9Hz, 2H), 7.19(d, J=9Hz, 2H), 8.65(br t, J=6Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=293。

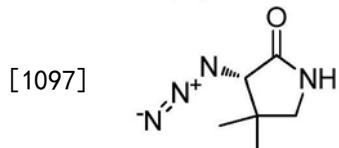
[1093] D. (S)-3-叠氮基-1-(4-甲氧基苄基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮



[1095] 将三苯基膦(1.692g, 6.45mmol)添加至(S)-2-叠氮基-4-羟基-N-(4-甲氧基苄

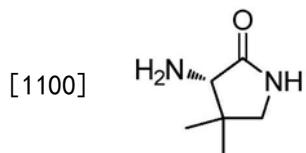
基)-3,3-二甲基丁酰胺(1.569g,5.37mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中且将反应混合物冷却至0℃。然后,经~18分钟添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.25mL,6.43mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液且将反应混合物温热至室温且搅拌5天。反应混合物用二氯甲烷稀释,吸收至硅胶上,且通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:2)洗脱以得到(S)-3-叠氮基-1-(4-甲氧基苄基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(1.153g,4.20mmol,78%产率),其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.82(s,3H), 1.06(s,3H), 2.83(d,J=10Hz,1H), 2.96(d,J=10Hz,1H), 3.72(s,3H), 4.22(s,1H), 4.30(ABq,J_{AB}=14Hz,Δν_{AB}=52Hz,2H), 6.90(d,J=9Hz,2H), 7.15(d,J=9Hz,2H); LC-MS (LC-ES) M+H=275。

[1096] E. (S)-3-叠氮基-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮



[1098] 在0℃将硝酸铈铵(6.913g,12.61mmol)在水(10mL)中的溶液添加至(S)-3-叠氮基-1-(4-甲氧基苄基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(1.153g,4.20mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中且反应混合物温热至室温且搅拌43小时。反应混合物在水(100mL)和乙酸乙酯(250mL)之间分配且分离各层。有机物用水洗涤(100mL)且水层与源自另一反应的水层合并且添加二氯甲烷(25mL),形成乳液。将混合物用盐水(50mL)稀释,去除澄清的水层且添加氯化钠至剩余的乳液,然后通过Celite®垫过滤,且分离各层。合并所有有机层,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。将残余物溶于甲醇(10mL)且添加4-甲氧基苄基胺(0.10mL,0.765mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,然后添加更多4-甲氧基苄基胺(0.10mL,0.765mmol)。搅拌3天后,添加更多4-甲氧基苄基胺(0.10mL,0.765mmol)且将反应混合物搅拌2小时,然后浓缩。将乙醚(10mL)添加至残余物且沉淀通过过滤去除,且将滤液吸收至硅胶上,通过硅胶色谱法纯化,用(乙酸乙酯:乙醇(3:1)):己烷(0:1至1:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(0:1至1:0)洗脱以得到(S)-3-叠氮基-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(0.409g,2.65mmol,61%产率),其为桃红-褐色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.91(s,3H), 1.09(s,3H), 2.88(dd,J=10,2Hz,1H), 2.97(d,J=10Hz,1H), 4.04(s,1H), 8.01(br s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=155。

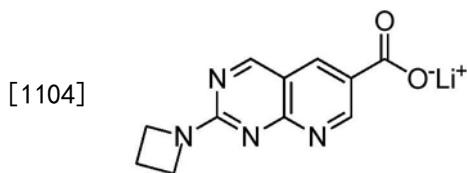
[1099] F. (S)-3-氨基-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮



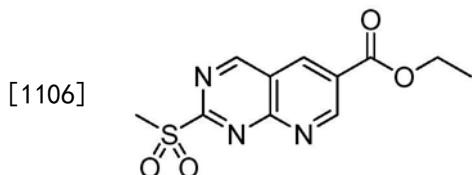
[1101] 在氮气下将在最少量的水中的5%钯/碳(0.097g,2.65mmol)添加至(S)-3-叠氮基-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(0.409g,2.65mmol)在乙醇(25mL)中的溶液中。反应混合物抽真空且用氢气反填充且搅拌19小时。反应混合物用氮气吹洗,通过Celite®过滤,用乙醇洗涤,且浓缩。将残余物溶于甲醇且通过注射器盘状滤器过滤,且浓缩。添加甲醇且将混合物再次浓缩以得到(S)-3-氨基-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(0.335g,2.61mmol,99%产率),其为浅褐色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.82(s,3H), 1.03(s,3H), 1.48(s,2H), 2.81(dd,J=9,2Hz,1H), 2.88(d,J=9Hz,1H), 2.94(s,1H), 7.53(br s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=129。

[1102] 中间体41

[1103] 2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂

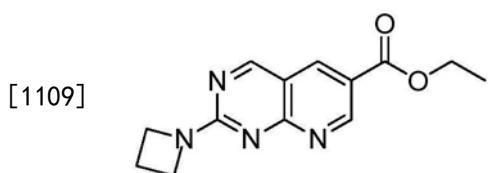


[1105] A. 2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯



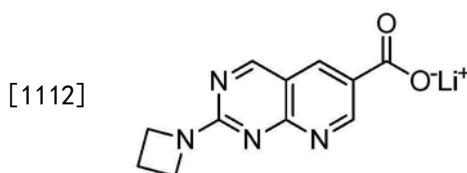
[1107] 向2-(甲基硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(200mg, 0.802mmol, 中间体38F)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌、冷却的(0°C)溶液中添加3-氯过苯甲酸(360mg, 1.606mmol)。将混合物搅拌3小时, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 用二氯甲烷(2X)萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩以得到不纯的2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(175mg), 将其运至下一反应。LC-MS (LC-ES) M+H=282。

[1108] B. 2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯



[1110] 向粗2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(98mg, 0.348mmol)和氮杂环丁烷盐酸盐(65mg, 0.695mmol)添加N-甲基-2-吡咯烷酮(1.5mL), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.25mL, 1.431mmol), 且反应混合物在搅拌下在微波中在100°C加热2小时。冷却至室温后, 将混合物装载至预填充的Celite®柱且通过反相色谱法纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至4:1)洗脱以得到2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(10mg, 0.039mmol, 11.1%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.47 (t, J=7Hz, 3H), 2.52 (p, J=8Hz, 2H), 4.38 (t, J=8Hz, 4H), 4.47 (q, J=7Hz, 2H), 8.86 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.37 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=259。

[1111] C. 2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂

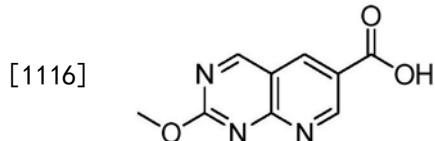


[1113] 在室温向2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(17mg, 0.066mmol)在甲醇(1mL)中的搅拌溶液中添加1M氢氧化锂水溶液(0.20mL, 0.200mmol)。将混合物搅拌3小时, 然后添加甲醇(1mL)和1M氢氧化锂水溶液(0.1mL, 0.100mmol)且将反应混合物搅拌90分钟。然后, 反应混合物在50°C加热1小时, 冷却, 且浓缩以得到2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂(25mg, 0.106mmol, 161%产率)。¹H NMR (400MHz,

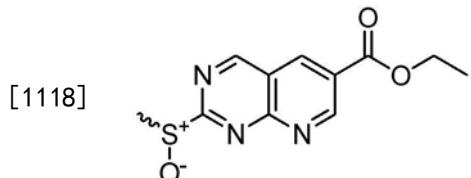
CD_3SOCD_3) δ 2.35 (p, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.16 (t, $J=8\text{Hz}$, 4H), 8.50 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.29 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=231$ 。

[1114] 中间体42

[1115] 2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

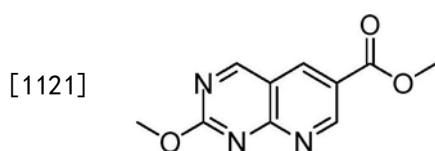


[1117] A. 2-(甲基亚磺酰基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯



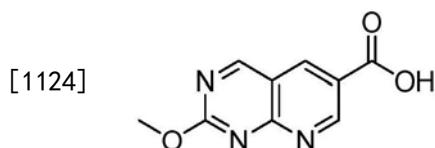
[1119] 向2-(甲基硫基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(200mg, 0.802mmol, 中间体38F) 在二氯甲烷(10mL) 中的搅拌、冷却的(0°C) 溶液中添加3-氯过苯甲酸(370mg, 1.651mmol)。将混合物搅拌30分钟。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中且用二氯甲烷(2X) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 且浓缩以得到粗2-(甲基亚磺酰基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(155mg) 将其运至下一反应。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.40 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.46 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 9.36 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.73 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 10.04 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=266$ 。

[1120] B. 2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯



[1122] 向粗2-(甲基亚磺酰基) 吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(154mg, 0.581mmol) 在甲醇(5mL) 中的搅拌溶液中添加25% 甲醇钠(1mL, 4.37mmol) 在甲醇中的溶液。在添加甲醇钠后立即形成沉淀。将混合物搅拌20分钟, 然后过滤且收集的固体用少量甲醇洗涤且真空干燥以得到2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(47mg, 0.214mmol, 37%产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3SOCD_3) δ 3.10 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 8.32 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.88 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=220$ 。

[1123] C. 2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸

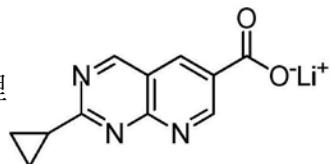


[1125] 向2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(45mg, 0.205mmol) 在四氢呋喃(1.5mL) 和甲醇(0.5mL) 中的搅拌悬浮液中添加1M 氢氧化锂水溶液(0.25mL, 0.250mmol)。混合物最终变均匀且搅拌1小时。在减压下去除溶剂。剩余的材料悬浮于水, 用1N盐酸水溶液

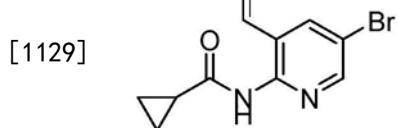
酸化且用乙酸乙酯(2X)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,且浓缩以得到2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(18mg,0.088mmol,43%产率),其为白色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 4.09 (s,3H), 9.10 (d,J=2Hz,1H), 9.49 (d,J=2Hz,1H), 9.71 (s,1H), 13.68 (br s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=206。

[1126] 中间体43

[1127] 2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂

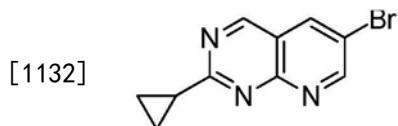


[1128] A.N-(5-溴-3-甲酰基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



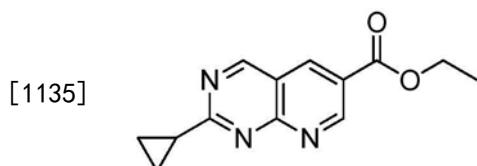
[1130] 将环丙烷碳酸氯(1mL,11.02mmol)添加至2-氨基-5-溴吡啶-3-甲醛(1g,4.97mmol)和吡啶(2mL,24.73mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中且将混合物搅拌30分钟。将混合物在减压下蒸发至干且真空放置~15分钟以得到棕色泡沫。将该物质溶于四氢呋喃(30mL)和甲醇(10mL),然后滴加1N氢氧化钠水溶液(15mL,15.00mmol)。将混合物搅拌10分钟且混合物在减压下浓缩。剩余的材料用水研磨以得到固体,其通过真空过滤收集,用水洗涤且真空干燥过夜以得到N-(5-溴-3-甲酰基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(1.21g,4.50mmol,90%产率),其为褐色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.80–0.92 (m,4H), 1.98–2.08 (m,1H), 8.19 (d,J=2Hz,1H), 8.76 (d,J=2Hz,1H), 9.56 (s,1H), 11.27 (br s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=269。

[1131] B.6-溴-2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶



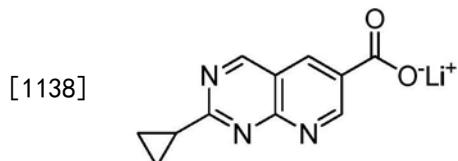
[1133] 将7M氨(30mL,210mmol)在甲醇中的溶液添加至N-(5-溴-3-甲酰基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(1.20g,4.46mmol)悬浮于甲醇(20mL)中的溶液中。混合物快速变均匀,将反应容器密封且混合物在80°C加热过夜,然后,混合物冷却且在减压下浓缩。剩余的材料溶于二氯甲烷且通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:9 to 9:1)洗脱以得到6-溴-2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶(745mg,2.98mmol,66.8%产率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.14–1.22 (m,4H), 2.36–2.44 (m,1H), 8.87 (d,J=3Hz,1H), 9.24 (d,J=3Hz,1H), 9.51 (s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=250。

[1134] C.2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯



[1136] 将6-溴-2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶(100mg,0.400mmol)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加合物(50mg,0.061mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.35mL,2.004mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌混合物用氮气吹洗3分钟,然后用一氧化碳吹洗约5分钟。将混合物在一氧化碳气囊下搅拌且在80℃加热过夜。冷却至室温后,将混合物通过Celite®垫过滤,用乙醇清洗。将滤液在减压下蒸发至干且剩余的深色物质溶于最少量的二氯甲烷且通过二氧化硅色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙醇(3:1):己烷(1:19至1:1)洗脱以得到2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(63mg,0.259mmol,64.8%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.20–1.26(m,4H), 1.38(t,J=7Hz,3H), 2.38–2.48(m,1H), 4.41(q,J=7Hz,2H), 9.15(d,J=2Hz,1H), 9.55(d,J=2Hz,1H), 9.73(s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=244。

[1137] D.2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂

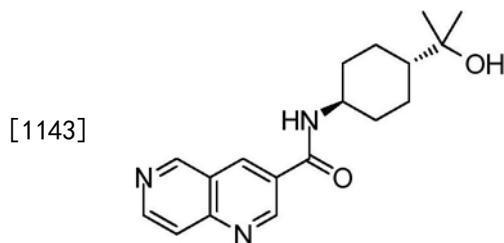


[1139] 向2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(62mg,0.255mmol)在甲醇(4mL)中的搅拌溶液中添加1M氢氧化锂水溶液(0.80mL,0.800mmol)。将混合物搅拌2小时,然后浓缩,用甲醇浆化且再浓缩(2X)以得到粗2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂(77mg,0.348mmol,>100%产率)将其运至下一反应。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.10–1.18(m,4H), 2.32–2.42(m,1H), 8.74(d,J=2Hz,1H), 9.54(s,1H), 9.55(d,J=2Hz,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=216。

[1140] 实施例

[1141] 实施例1

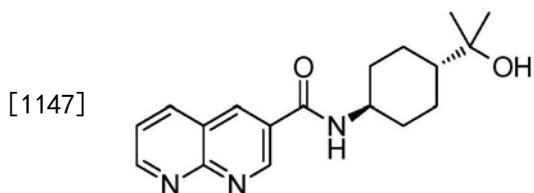
[1142] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1144] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.471mL,2.70mmol)添加至1,6-二氮杂萘-3-甲酸(0.0783g,0.450mmol)在1,4-二噁烷(2.248mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.078g,0.495mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.535mL,0.899mmol)且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:4)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0410g,0.124mmol,27.6%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.05(s,6H), 1.06–1.26(m,3H), 1.33(q,J=12Hz,2H), 1.85(br d,J=11Hz,2H), 1.96(br d,J=10Hz,2H), 3.76(qt,J=8,4Hz,1H), 4.05(s,1H), 7.97(d,J=6Hz,1H), 8.68(d,J=8Hz,1H), 8.81(d,J=6Hz,1H), 8.99(d,J=2Hz,1H), 9.46(d,J=2Hz,1H), 9.50(s,1H); LC-MS (LC-ES) M+H=314。

[1145] 实施例2

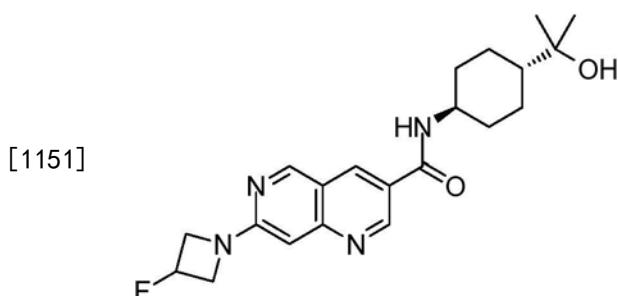
[1146] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1148] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.629mL, 3.60mmol)添加至1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.1046g, 0.601mmol)在1,4-二噁烷(3.00mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.142g, 0.901mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.715mL, 1.201mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠,用乙酸乙酯(3X)萃取,用硫酸镁干燥,过滤,且浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(1:4)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0449g, 0.136mmol, 22.66%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6H), 1.04–1.26 (m, 3H), 1.33 (q, J=12Hz, 2H), 1.85 (br d, J=11Hz, 2H), 1.96 (br d, J=10Hz, 2H), 3.76 (qt, J=8, 4Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8, 4Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.15 (dd, J=4, 2Hz, 1H), 9.42 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=314。

[1149] 实施例3

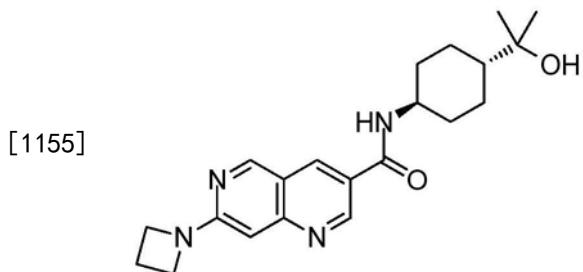
[1150] 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1152] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.230mL, 1.315mmol)添加至7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸氨盐(0.0579g, 0.219mmol, 中间体2)在N,N-二甲基甲酰胺(0.730mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.041g, 0.263mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.261mL, 0.438mmol)且将反应混合物搅拌64小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0622g, 0.153mmol, 69.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=13Hz, 2H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.92 (br d, J=12Hz, 2H), 3.64–3.78 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.14 (br dd, J=24, 10Hz, 2H), 4.34–4.48 (m, 2H), 5.38–5.68 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 8.42 (d, J=7Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=387。

[1153] 实施例4

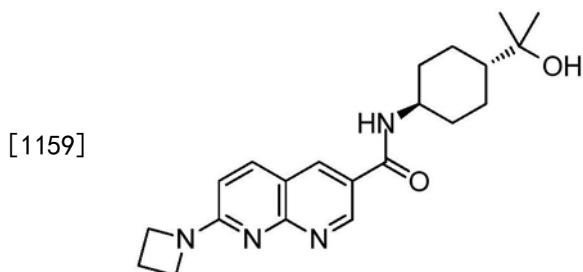
[1154] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1156] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.265mL, 1.517mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0597g, 0.253mmol, 中间体3)在N,N-二甲基甲酰胺(0.843mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.048g, 0.303mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.301mL, 0.506mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至3:7)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0514g, 0.133mmol, 52.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04–1.24 (m, 3H), 1.29 (q, J = 12Hz, 2H), 1.83 (br d, J = 12Hz, 2H), 1.91 (br d, J = 12Hz, 2H), 2.39 (p, J = 7Hz, 2H), 3.64–3.78 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.08 (t, J = 7Hz, 4H), 6.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369。

[1157] 实施例5

[1158] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



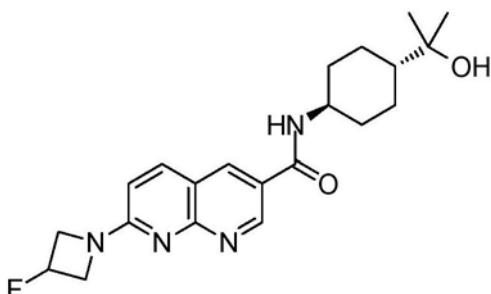
[1160] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.298mL, 1.707mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0672g, 0.285mmol, 中间体5)在N,N-二甲基甲酰胺(0.948mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.054g, 0.341mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.339mL, 0.569mmol)且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0648g, 0.167mmol, 58.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J = 11Hz, 2H), 1.83 (br d, J = 11Hz, 2H), 1.92 (br d, J = 11Hz, 2H), 2.39 (p, J = 7Hz, 2H), 3.66–3.78 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.16 (t, J = 7Hz, 4H), 6.78 (d, J =

9Hz, 1H) , 8.08 (d, J=9Hz, 1H) , 8.31 (d, J=7Hz, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 9.10 (s, 1H) ; LC-MS (LC-ES) M+H=369。

[1161] 实施例6

[1162] 7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1163]

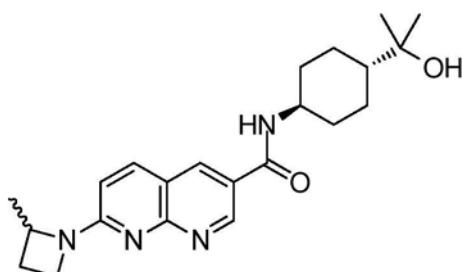


[1164] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.278mL, 1.591mmol)添加至7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0674g, 0.265mmol, 中间体6)在N,N-二甲基甲酰胺(0.88mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.050g, 0.318mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.316mL, 0.530mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0748g, 0.184mmol, 69.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H) , 1.04-1.24 (m, 3H) , 1.30 (q, J=12Hz, 2H) , 1.83 (br d, J=11Hz, 2H) , 1.92 (br d, J=11Hz, 2H) , 3.66-3.78 (m, 1H) , 4.03 (s, 1H) , 4.22 (br dd, J=24, 11Hz, 2H) , 4.42-4.58 (m, 2H) , 5.46-5.68 (m, 1H) , 6.88 (d, J=9Hz, 1H) , 8.14 (d, J=9Hz, 1H) , 8.36 (d, J=8Hz, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 9.13 (s, 1H) ; LC-MS (LC-ES) M+H=387。

[1165] 实施例7

[1166] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1167]

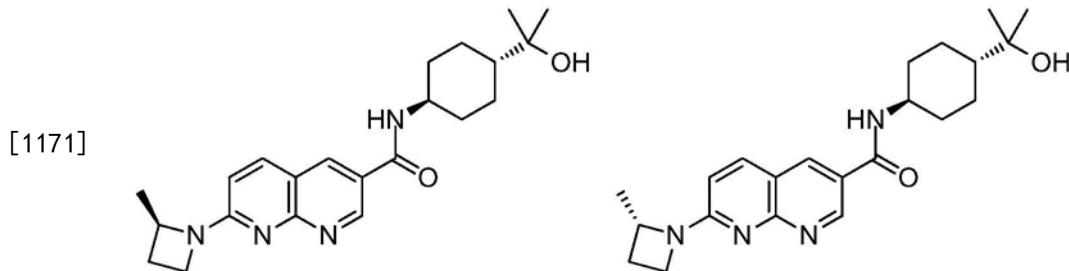


[1168] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.444mL, 2.54mmol)添加至7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.1061g, 0.424mmol, 中间体7)在N,N-二甲基甲酰胺(1.4mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.080g, 0.509mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.505mL, 0.848mmol)且将反应混合物搅拌64小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)

洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0514g,0.128mmol,30.1%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.52 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.91 (br d, J=11Hz, 2H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.46–2.58 (m, 1H), 3.64–3.78 (m, 1H), 4.00 (q, J=8Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.11 (q, J=8Hz, 1H), 4.56 (h, J=7Hz, 1H), 6.79 (d, J=9Hz, 1H), 8.07 (d, J=9Hz, 1H), 8.32 (d, J=8Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=383。

[1169] 实施例8&9

[1170] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺和N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1172] 将外消旋N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.1238g,0.324mmol,实施例7)通过手性IC柱分离为其对映体,用具有1%二乙基胺的甲醇:己烷(3:2)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.028g,0.070mmol,21.49%产率),其为要洗脱的第一非对映体(>99%ee),和N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.035g,0.087mmol,26.9%产率),其为要洗脱的最后一个非对映体(86.6%ee)。结构通过振动圆二色性指定。

[1173] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1174] ¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.52 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.91 (br d, J=11Hz, 2H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.46–2.58 (m, 1H), 3.64–3.78 (m, 1H), 4.00 (q, J=8Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.11 (q, J=8Hz, 1H), 4.56 (h, J=6Hz, 1H), 6.79 (d, J=9Hz, 1H), 8.07 (d, J=9Hz, 1H), 8.31 (d, J=8Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=383。

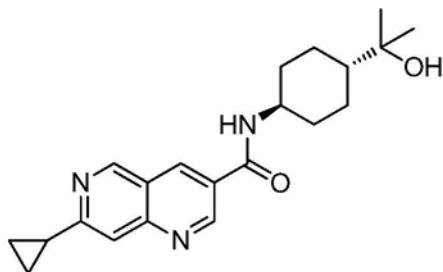
[1175] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1176] ¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.52 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.91 (br d, J=12Hz, 2H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.46–2.58 (m, 1H), 3.64–3.78 (m, 1H), 4.00 (q, J=8Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.11 (q, J=8Hz, 1H), 4.56 (h, J=6Hz, 1H), 6.78 (d, J=9Hz, 1H), 8.07 (d, J=9Hz, 1H), 8.31 (d, J=8Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.09 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=383。

[1177] 实施例10

[1178] 7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1179]

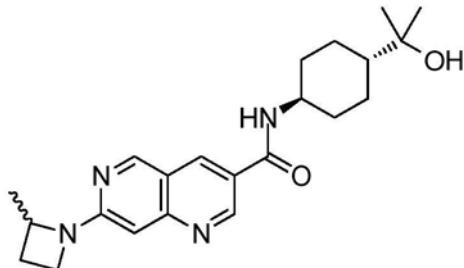


[1180] 向7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(214mg,0.999mmol)(中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(13.3mL)中的搅拌悬浮液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.262mL,1.498mmol),然后一次性添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(475mg,1.249mmol)。~5分钟后,添加2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(236mg,1.498mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.262mL,1.498mmol)。将反应在室温搅拌过周末。将水添加至容器以尝试破碎产物,完全无用。将溶液真空浓缩以得到粗固体。将残余物纯化,使用硅胶色谱法,用0-10%甲醇:二氯甲烷洗脱以得到7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(318mg,0.900mmol,90%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ1.09-1.53(m,15H),1.92-2.19(m,4H),2.26-2.43(m,1H),3.85-3.99(m,1H),7.80(s,1H),8.65(d,J=8Hz,1H),8.82-8.92(m,1H),9.28(s,1H),9.39(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=354。

[1181] 实施例11

[1182] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1183]

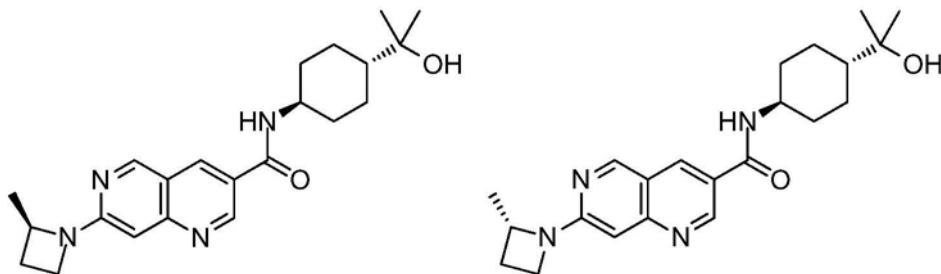


[1184] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.426mL,2.441mmol)添加至7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.1018g,0.407mmol,中间体8)在N,N-二甲基甲酰胺(1.36mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.077g,0.488mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.484mL,0.814mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:9)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.1064g,0.264mmol,64.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.04(s,6H),1.04-1.24(m,3H),1.30(q,J=12Hz,2H),1.50(d,J=6Hz,3H),1.83(br d,J=12Hz,2H),1.92(br d,J=11Hz,2H),2.04(p,J=9Hz,1H),2.42-2.54(m,1H),3.66-3.78(m,1H),3.86(q,J=8Hz,1H),4.02(s,1H),4.04(q,J=6Hz,1H),4.44(h,J=7Hz,1H),6.54(s,1H),8.38(d,J=7Hz,1H),8.69(s,1H),9.05(s,1H),9.17(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=383。

[1185] 实施例12&13

[1186] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺和N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1187]



[1188] 将外消旋N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0971g, 0.254mmol, 实施例11)通过手性IC柱分离为其对映体, 用具有1%二乙基胺的甲醇:己烷(3:2)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0201g, 0.050mmol, 19.67%产率), 其为要洗脱的第一非对映体(>99% ee), 和N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0230g, 0.057mmol, 22.50%产率), 其为要洗脱的最后一个非对映体(96.6% ee)。结构通过与实施例8&9类似的方式指定。

[1189] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1190] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.92 (br d, J=12Hz, 2H), 2.04 (p, J=8Hz, 1H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.66–3.78 (m, 1H), 3.87 (q, J=8Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.04 (q, J=5Hz, 1H), 4.44 (h, J=6Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 8.38 (d, J=7Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=383。

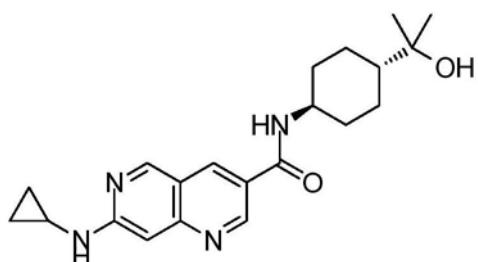
[1191] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1192] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.50 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.92 (br d, J=11Hz, 2H), 2.04 (p, J=9Hz, 1H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.66–3.78 (m, 1H), 3.87 (q, J=8Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.04 (q, J=5Hz, 1H), 4.44 (h, J=6Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 8.38 (d, J=8Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=383。

[1193] 实施例14

[1194] 7-(环丙基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1195]

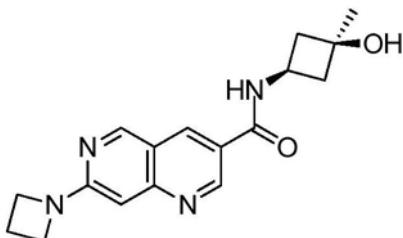


[1196] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.210mL, 1.204mmol)添加至7-(环丙基氨基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0474g, 0.201mmol, 中间体9)在N,N-二甲基甲酰胺(0.67mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.041g, 0.261mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.239mL, 0.401mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(0:1至3:7)洗脱以得到7-(环丙基氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0232g, 0.060mmol, 29.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.52 (s, 2H), 0.79 (d, J=6Hz, 2H), 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.92 (br d, J=11Hz, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.37 (d, J=7Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.17 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369。

[1197] 实施例15

[1198] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1199]

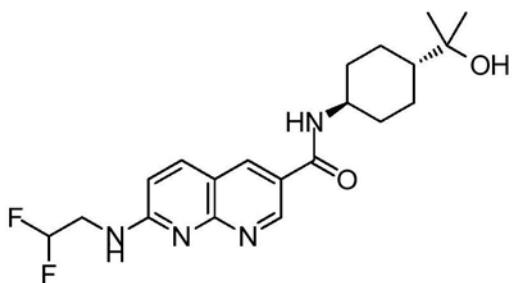


[1200] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.301mL, 1.722mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0678g, 0.287mmol, 中间体3)在N,N-二甲基甲酰胺(0.96mL)中的溶液中。然后,添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(0.047g, 0.344mmol, 中间体10)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.342mL, 0.574mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0370g, 0.113mmol, 39.2%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.27 (s, 3H), 2.11 (t, J=10Hz, 2H), 2.30 (t, J=8Hz, 2H), 2.39 (p, J=7Hz, 2H), 4.02 (h, J=7Hz, 1H), 4.08 (t, J=7Hz, 4H), 4.97 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.74 (d, J=9Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 313。

[1201] 实施例16

[1202] 7-((2,2-二氟乙基)氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1203]

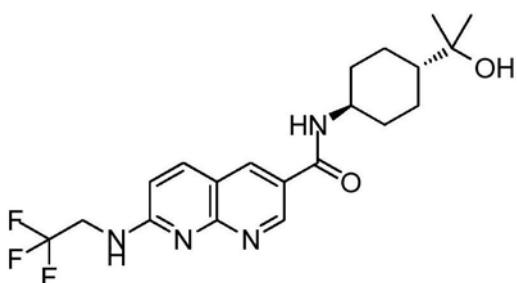


[1204] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.269mL, 1.543mmol)添加至7-((2,2-二氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0669g, 0.257mmol, 中间体12)在N,N-二甲基甲酰胺(0.86mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.049g, 0.309mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.306mL, 0.514mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-((2,2-二氟乙基)氨基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0611g, 0.148mmol, 57.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.31 (q, J=11Hz, 2H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.92 (br d, J=12Hz, 2H), 3.66-3.80 (m, 1H), 3.91 (br t, J=15Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 6.23 (t, J=57Hz, 1H), 6.98 (d, J=9Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.04 (d, J=9Hz, 1H), 8.32 (d, J=8Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=393。

[1205] 实施例17

[1206] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1207]

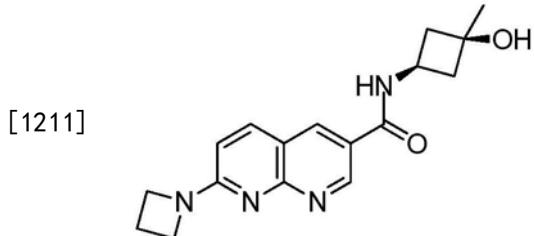


[1208] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.216mL, 1.234mmol)添加至7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0572g, 0.206mmol, 中间体13)在N,N-二甲基甲酰胺(0.69mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.039g, 0.247mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.245mL, 0.411mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0219g, 0.051mmol, 24.65%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04-1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=13Hz, 2H), 1.92 (br d, J=11Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.38 (p, J=8Hz, 2H), 7.01 (d, J=9Hz, 1H), 8.09 (d, J=9Hz, 1H), 8.17 (t, J=7Hz, 1H), 8.36 (d, J=8Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); LC-MS

(LC-ES) M+H=411。

[1209] 实施例18

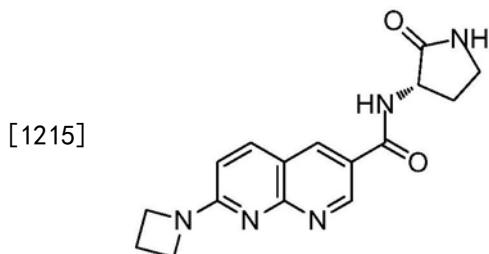
[1210] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1212] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.321mL, 1.837mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0723g, 0.306mmol, 中间体5)在N,N-二甲基甲酰胺(1.02mL)中的溶液中。然后,添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇盐酸盐(0.059g, 0.429mmol, 中间体10)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.364mL, 0.612mmol)且将反应混合物搅拌64小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0611g, 0.186mmol, 60.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.27 (s, 3H), 2.11 (t, J=8Hz, 2H), 2.30 (t, J=8Hz, 2H), 2.39 (p, J=7Hz, 2H), 3.99 (h, J=8Hz, 1H), 4.16 (t, J=7Hz, 4H), 4.96 (br s, 1H), 6.78 (d, J=9Hz, 1H), 8.07 (d, J=9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.69 (d, J=5Hz, 1H), 9.11 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=313。

[1213] 实施例19

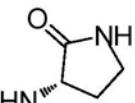
[1214] (S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



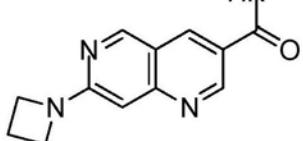
[1216] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.299mL, 1.712mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0674g, 0.285mmol, 中间体5)在N,N-二甲基甲酰胺(0.951mL)中的溶液中。然后,添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.040g, 0.400mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.340mL, 0.571mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到(S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0578g, 0.176mmol, 61.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.01 (p, J=11Hz, 1H), 2.30-2.44 (m, 3H), 3.25 (q, J=9Hz, 2H), 4.17 (t, J=7Hz, 4H), 4.59 (q, J=9Hz, 1H), 6.79 (d, J=9Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (d, J=9Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.79 (d, J=8Hz, 1H), 9.12 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=312。

[1217] 实施例20

[1218] (S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



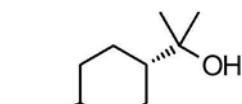
[1219]



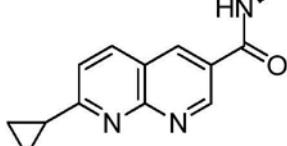
[1220] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.209mL, 1.194mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂盐(0.0470g, 0.199mmol, 中间体3)在N,N-二甲基甲酰胺(0.663mL)中的溶液中。然后,添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.028g, 0.279mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.237mL, 0.398mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到(S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0358g, 0.109mmol, 54.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.01 (p, J=10Hz, 1H), 2.32–2.44 (m, 3H), 3.25 (q, J=9Hz, 2H), 4.09 (t, J=7Hz, 4H), 4.59 (q, J=9Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.85 (d, J=8Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=312。

[1221] 实施例21

[1222] 7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1223]

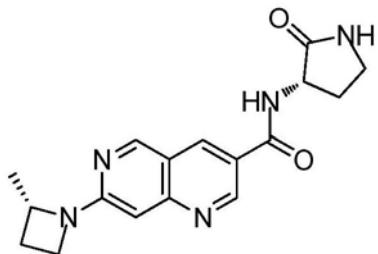


[1224] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(1.977mL, 11.32mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.6061g, 2.83mmol, 中间体4)在二氯甲烷(14.15mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.667g, 4.24mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(3.03ml, 5.09mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.5820g, 1.564mmol, 55.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06–1.24 (m, 7H), 1.32 (q, J=11Hz, 2H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.93 (br d, J=11Hz, 2H), 2.32–2.40 (m, 1H), 3.75 (dtt, J=8, 4, 4Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 7.63 (d, J=9Hz, 1H), 8.39 (d, J=8Hz, 1H), 8.57 (br d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.32 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=354。

[1225] 实施例22

[1226] 7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1227]

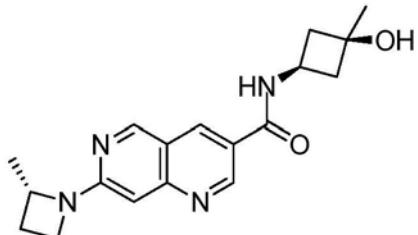


[1228] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.293mL, 1.678mmol)添加至(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0697g, 0.280mmol, 中间体15)在N,N-二甲基甲酰胺(0.93mL)中的溶液中。然后,添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.039g, 0.392mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.333mL, 0.559mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0520g, 0.152mmol, 54.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 1.94–2.12 (m, 2H), 2.32–2.44 (m, 1H), 2.44–2.54 (m, 1H), 3.20–3.32 (m, 2H), 3.88 (q, J=8Hz, 1H), 4.05 (q, J=8Hz, 1H), 4.45 (q, J=7Hz, 1H), 4.59 (q, J=9Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.86 (d, J=8Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.20 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=326。

[1229] 实施例23

[1230] N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1231]

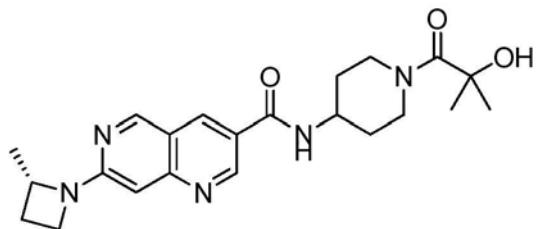


[1232] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.264mL, 1.510mmol)添加至(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0627g, 0.252mmol, 中间体15)在N,N-二甲基甲酰胺(0.84mL)中的溶液中。然后,添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁醇(0.036g, 0.352mmol, 中间体10)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.300mL, 0.503mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0534g, 0.155mmol, 61.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28 (s, 3H), 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 2.05 (p, J=8Hz, 1H), 2.12 (t, J=9Hz, 2H), 2.31 (t, J=8Hz, 2H), 2.44–2.54 (m, 1H), 3.87 (q, J=8Hz, 1H), 3.94–4.08 (m, 2H), 4.44 (q, J=6Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.74 (d, J=6Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=327。

[1233] 实施例24

[1234] (S)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1235]

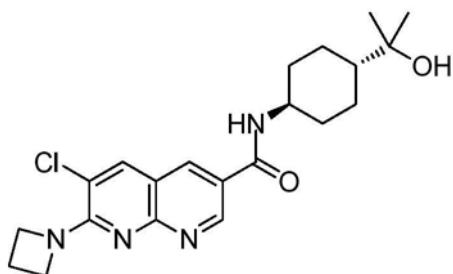


[1236] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.192mL, 1.100mmol)添加至(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0685g, 0.275mmol, 中间体15)在N,N-二甲基甲酰胺(1.374mL)中的溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.115g, 0.302mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-羟基-2-甲基丙-1-酮(0.051g, 0.275mmol, 中间体16)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:己烷(3:2至1:0)洗脱以得到(S)-N-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0636g, 0.147mmol, 53.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.33 (s, 6H), 1.40–1.50 (m, 2H), 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 1.86 (br d, J=13Hz, 2H), 2.05 (t, J=9Hz, 1H), 2.44–2.54 (m, 1H), 2.70–3.24 (m, 2H), 3.87 (q, J=7Hz, 1H), 4.00–4.14 (m, 2H), 4.44 (h, J=7Hz, 1H), 4.26–4.90 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 8.47 (d, J=7Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=412。

[1237] 实施例25

[1238] 7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

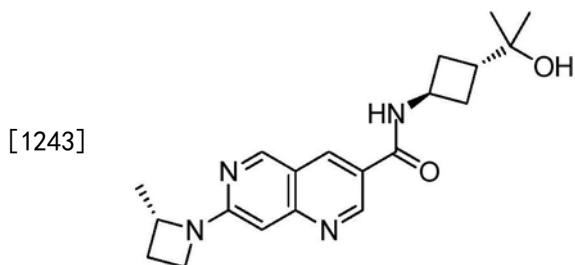
[1239]



[1240] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.169mL, 0.969mmol)添加至7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0653g, 0.242mmol, 中间体19)在N,N-二甲基甲酰胺(0.81mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.050g, 0.315mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.288mL, 0.484mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0312g, 0.074mmol, 30.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.82 (br d, J=12Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10Hz, 2H), 2.32 (p, J=8Hz, 2H), 3.66–3.78 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.41 (t, J=7Hz, 4H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (d, J=8Hz, 1H), 8.52 (d, J=2Hz, 1H), 9.13 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=403。

[1241] 实施例26

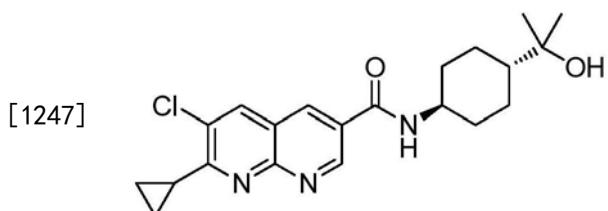
[1242] N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1244] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.202mL, 1.157mmol)添加至(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0721g, 0.289mmol, 中间体15)在N,N-二甲基甲酰胺(0.96mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-3-氨基环丁基)丙-2-醇(0.049g, 0.376mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.344mL, 0.579mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0262g, 0.070mmol, 24.27%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.50 (d, J=6Hz, 3H), 1.96–2.12 (m, 3H), 2.16–2.36 (m, 4H), 3.87 (q, J=8Hz, 1H), 4.00–4.10 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.28–4.38 (m, 1H), 4.40–4.48 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 8.72 (d, J=2Hz, 1H), 8.81 (d, J=7Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.19 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=355。

[1245] 实施例27

[1246] 6-氯-7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

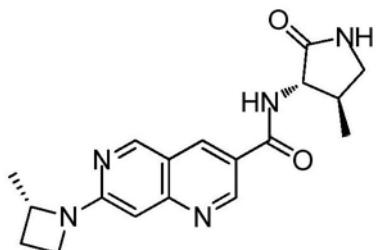


[1248] 将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.040g, 0.254mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.06mL, 0.344mmol)添加至6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.063g, 0.253mmol, 中间体18)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(0.116g, 0.305mmol)且将反应混合物搅拌100分钟。然后将反应混合物浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且混合物通过硅胶色谱法纯化,用(乙酸乙酯:乙醇(3:1):己烷(3:1)洗脱以得到固体,将其用乙酸乙酯研磨/声处理以得到6-氯-7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.82g, 0.211mmol, 83%产率),其为白色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06–1.26 (m, 7H), 1.31 (q, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10Hz, 2H), 2.68–2.78 (m, 1H), 3.68–3.80 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 8.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.34 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=388。

[1249] 实施例28

[1250] N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1251]

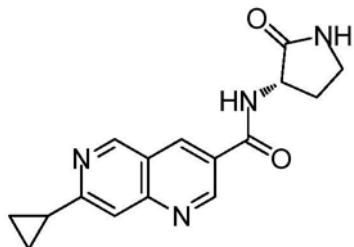


[1252] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.274mL, 1.570mmol)添加至(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0978g, 0.392mmol, 中间体15)在N,N-二甲基甲酰胺(1.3mL)中的溶液中。然后,添加(3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮(0.049g, 0.432mmol, 中间体20)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.467mL, 0.785mmol)且将反应混合物搅拌64小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱以得到N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0497g, 0.139mmol, 35.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.09 (d, J=7Hz, 3H), 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.36-2.54 (m, 2H), 2.88 (t, J=9Hz, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.88 (q, J=8Hz, 1H), 4.04 (dt, J=9, 5Hz, 1H), 4.29 (dd, J=11, 8Hz, 1H), 4.45 (h, J=8Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.74 (d, J=2Hz, 1H), 8.82 (d, J=9Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.21 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=340。

[1253] 实施例29

[1254] (S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1255]

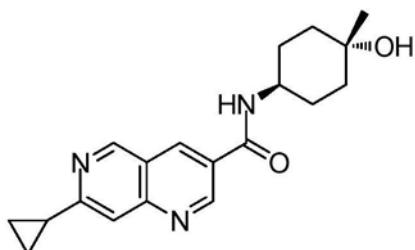


[1256] 在室温将1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg, 0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg, 0.350mmol, 中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的搅拌溶液中。然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)。搅拌15分钟后,将(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(52.6mg, 0.525mmol)添加至反应混合物,然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)且将反应混合物搅拌8小时。然后,反应混合物真空浓缩。所得残余物用乙腈研磨以得到(S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.075g, 0.240mmol, 68.7%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.00-1.14 (m, 4H), 2.03 (quin, J=11Hz, 1H), 2.30-2.44 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 4.62 (q, J=10Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.93 (d, J=2Hz, 1H), 9.10 (d, J=8Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.40 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=297。

[1257] 实施例30

[1258] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1259]

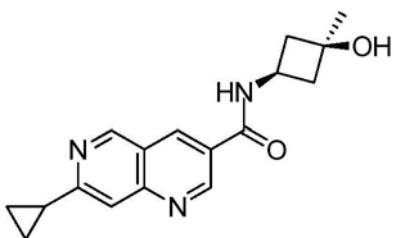


[1260] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL,0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg,0.350mmol,中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的搅拌溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg,0.525mmol)。搅拌15分钟后,添加(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己烷-1-醇(67.9mg,0.525mmol,中间体21,Astatech),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL,0.525mmol)且将反应混合物搅拌8小时。反应混合物真空浓缩。所得半固体残余物用乙腈研磨以得到7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.055g,0.161mmol,45.9%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.00–1.10 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.38–1.54 (m, 4H), 1.56–1.68 (m, 2H), 1.74–1.86 (m, 2H), 2.34 (quin, J=6Hz, 1H), 3.80–3.92 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.57 (d, J=8Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.36 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=326。

[1261] 实施例31

[1262] 7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

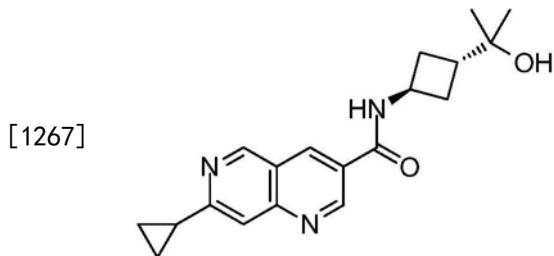
[1263]



[1264] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL,0.700mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg,0.350mmol,中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的搅拌溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg,0.525mmol)。搅拌15分钟后,添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇盐酸盐(72.3mg,0.525mmol,中间体10,Astatech),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL,0.700mmol)且将反应混合物搅拌15小时。然后,将反应混合物在真空浓缩至干。所得残余物用乙腈研磨以得到7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.050g,0.160mmol,45.6%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.00–1.12 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 2.12 (dt, J=9, 2Hz, 2H), 2.26–2.38 (m, 3H), 4.02 (sex, J=8Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.92 (d, J=2Hz, 1H), 8.98 (d, J=7Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.38 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=298。

[1265] 实施例32

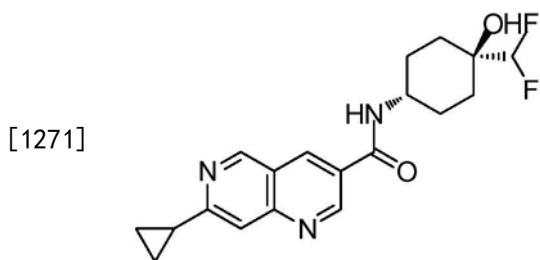
[1266] 7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1268] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL, 0.700mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg, 0.350mmol, 中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的搅拌溶液中。然后, 添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg, 0.525mmol)。搅拌15分钟后, 添加2-(反式-3-氨基环丁基)丙-2-醇盐酸盐(87mg, 0.525mmol), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL, 0.700mmol)且将反应混合物搅拌15小时。然后反应混合物真空浓缩至干。所得残余物用乙腈研磨以得到7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.050g, 0.149mmol, 42.6%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6H), 1.00–1.10 (m, 4H), 2.02–2.12 (m, 2H), 2.20–2.38 (m, 4H), 4.27 (s, 1H), 4.37 (s, 1H, J=7Hz), 7.86 (s, 1H), 8.92 (d, 1H, J=2Hz), 9.00 (d, 1H, J=7Hz), 9.33 (s, 1H), 9.39 (d, 1H, J=2Hz); LC-MS (LC-ES) M+H=326。

[1269] 实施例33

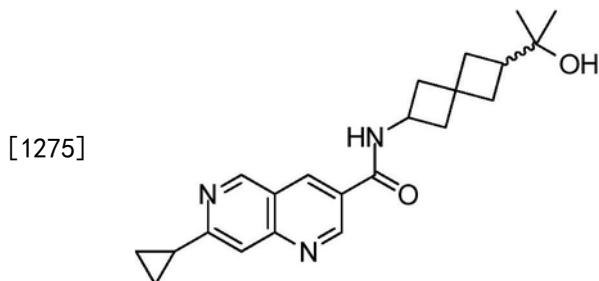
[1270] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1272] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg, 0.350mmol, 中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。然后, 添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg, 0.525mmol)。搅拌15分钟后, 添加(1r,4r)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇(87mg, 0.525mmol, 中间体23), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)且将反应混合物搅拌15小时。然后, 将反应混合物在真空浓缩至干。所得残余物通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:二氯甲烷(0:1至1:6)洗脱以得到7-环丙基-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.050g, 0.133mmol, 37.9%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02–1.10 (m, 4H), 1.38–1.50 (m, 2H), 1.62–1.76 (m, 2H), 1.78–1.94 (m, 4H), 2.30–2.40 (m, 1H), 4.02–4.12 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.73 (t, 1H, J=56Hz), 7.86 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J=7Hz), 8.87 (d, 1H, J=2Hz), 9.34 (s, 1H), 9.34 (d, 1H, J=2Hz); LC-MS (LC-ES) M+H=362。

[1273] 实施例34

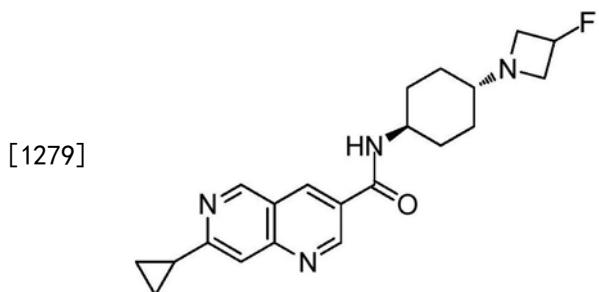
[1274] 外消旋7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1276] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.061mL,0.350mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(50mg,0.233mmol,中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的搅拌溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(133mg,0.350mmol)。搅拌15分钟后,添加2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(43.5mg,0.257mmol,中间体24),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.061mL,0.350mmol)且将反应混合物搅拌15小时。然后,反应混合物真空浓缩至干。所得残余物用乙腈研磨以得到外消旋7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.045g,0.117mmol,50.1%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.94 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.02–1.10 (m, 4H), 1.66–1.76 (m, 1H), 1.86–2.02 (m, 4H), 2.06–2.22 (m, 3H), 2.30–2.46 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 4.33 (s, J=8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.89 (d, J=2Hz, 1H), 8.94 (d, J=8Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.36 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=366。

[1277] 实施例35

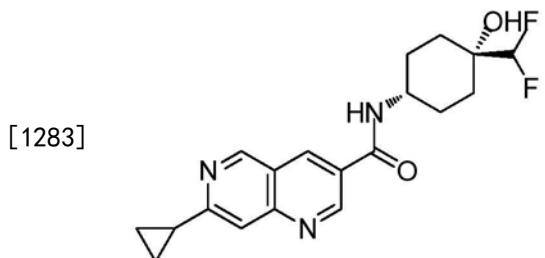
[1278] 7-环丙基-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1280] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL,0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg,0.350mmol,中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg,0.525mmol)。搅拌15分钟后,添加反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷-1-胺(0.0724g,0.420mmol,中间体26),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL,0.525mmol)且将反应混合物搅拌15小时。然后,反应混合物真空浓缩至干。所得残余物通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到7-环丙基-N-(反式-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.070g,0.180mmol,51.6%产率),其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.01 (q, J=13Hz, 2H), 1.02–1.10 (m, 4H), 1.35 (q, J=14Hz, 2H), 1.77 (br d, J=11Hz, 2H), 1.88 (br d, J=10Hz, 2H), 1.96–2.08 (m, 1H), 2.30–2.38 (m, 1H), 2.96–3.10 (m, 2H), 3.46–3.58 (m, 2H), 3.70–3.82 (m, 1H), 5.10 (dquin, J=58, 5Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.88 (d, J=2Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.37 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=369。

[1281] 实施例36

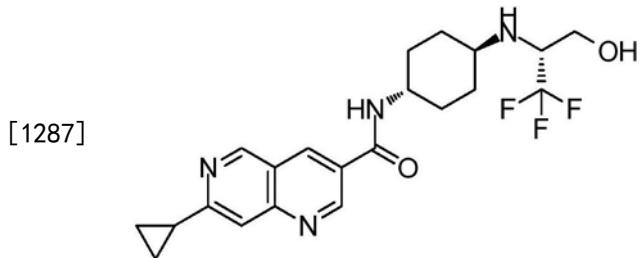
[1282] 7-环丙基-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1284] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg, 0.350mmol, 中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。然后, 添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg, 0.525mmol)。搅拌15分钟后, 添加(1s,4s)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇(69.4mg, 0.420mmol, 中间体22), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)且将反应混合物搅拌8小时。然后, 将反应混合物在真空浓缩至干。所得残余物通过反相色谱法纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到7-环丙基-N-((1s,4s)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.080g, 0.210mmol, 60.1%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02–1.10 (m, 4H), 1.40–1.52 (m, 2H), 1.60–1.82 (m, 6H), 2.28–2.38 (m, 1H), 3.81 (s, J=7Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.69 (t, J=57Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.71 (d, J=8Hz, 1H), 8.92 (d, J=2Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.39 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=362。

[1285] 实施例37

[1286] 7-环丙基-N-((反式)-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



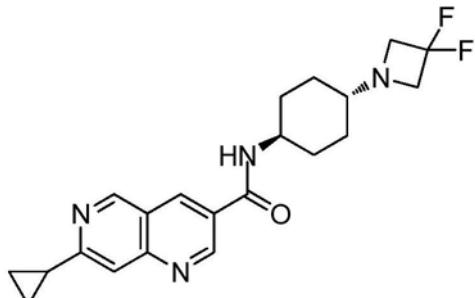
[1288] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg, 0.350mmol, 中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的搅拌溶液中。然后, 添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg, 0.525mmol)。搅拌15分钟后, 添加(R)-2-((反式-4-氨基环己基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(103mg, 0.455mmol, 中间体28)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的溶液, 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)且将反应混合物搅拌8小时。然后, 将反应混合物在真空浓缩至干。所得残余物通过反相色谱法纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到7-环丙基-N-((反式)-4-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.035g, 0.079mmol, 22.5%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02–1.10 (m, 4H), 1.12 (q, J=13Hz, 2H), 1.36 (q, J=13Hz, 2H),

1.84–2.00 (m, 4H), 2.30–2.38 (m, 1H), 2.44–2.56 (m, 1H), 3.22–3.34 (m, 2H), 3.44–3.52 (m, 1H), 3.58–3.66 (m, 1H), 3.72–3.84 (m, 1H), 5.01 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.62 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.88 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.37 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC–MS (LC–ES) $M+H=423$ 。

[1289] 实施例38

[1290] 7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1291]

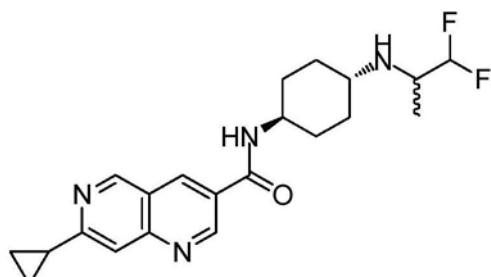


[1292] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg, 0.350mmol, 中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。然后, 添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg, 0.525mmol)。搅拌15分钟后, 添加反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷-1-胺(87mg, 0.455mmol, 中间体30), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)且将反应混合物搅拌15小时。然后, 反应混合物通过反相色谱法纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.095g, 0.234mmol, 66.7%产率), 其为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.00–1.10 (m, 4H), 1.07 (q, $J=11\text{Hz}$, 2H), 1.36 (q, $J=14\text{Hz}$, 2H), 1.77 (br d, $J=11\text{Hz}$, 2H), 1.89 (br d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 2.13 (t, $J=11\text{Hz}$, 1H), 2.30–2.38 (m, 1H), 3.54 (t, $J=12\text{Hz}$, 4H), 3.72–3.84 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.63 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.88 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.37 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC–MS (LC–ES) $M+H=387$ 。

[1293] 实施例39

[1294] 外消旋7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1295]

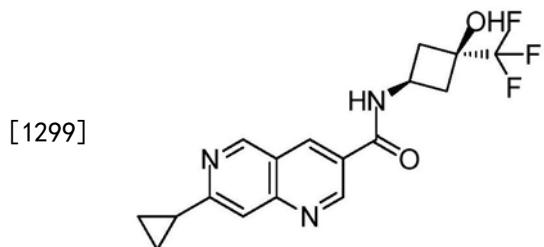


[1296] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg, 0.350mmol, 中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。然后, 添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg, 0.525mmol)。搅拌15分钟后, 添加反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺盐酸盐(104mg, 0.455mmol, 中间体31), 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.092mL, 0.525mmol)

且将反应混合物搅拌18小时。然后,将反应混合物在真空浓缩至干。所得残余物通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到外消旋7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.095g,0.232mmol,66.4%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.02–1.10M,4H),1.32(d,J=6Hz,3H),1.43(q,J=12Hz,2H),1.58(q,J=14Hz,2H),1.98(br d,J=11Hz,2H),2.17(br t,J=12Hz,2H),2.34(quin,J=6Hz,1H),3.10–3.24(m,1H),3.72–3.92(m,2H),6.44(t,J=54Hz,1H),7.86(s,1H),8.78(d,J=7Hz,1H),8.92(d,J=2Hz,1H),9.33(s,1H),9.39(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=389。

[1297] 实施例40

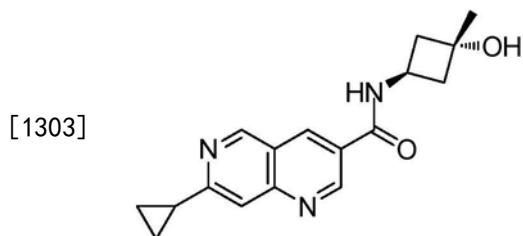
[1298] 7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1300] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.061mL,0.350mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(50mg,0.233mmol,中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(133mg,0.350mmol)。搅拌15分钟后,添加(1s,3s)-3-氨基-1-(三氟甲基)环丁-1-醇盐酸盐(44.7mg,0.233mmol),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.061mL,0.350mmol)且将反应混合物搅拌18小时。然后,将反应混合物在真空浓缩至干。所得残余物通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.070g,0.189mmol,81.0%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.02–1.10(m,4H),2.30–2.44(m,3H),2.76–2.86(m,2H),4.20(sex,J=8Hz,1H),6.72(s,1H),7.86(s,1H),8.93(d,J=2Hz,1H),9.21(d,J=7Hz,1H),9.33(s,1H),9.39(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=352。

[1301] 实施例41

[1302] 7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

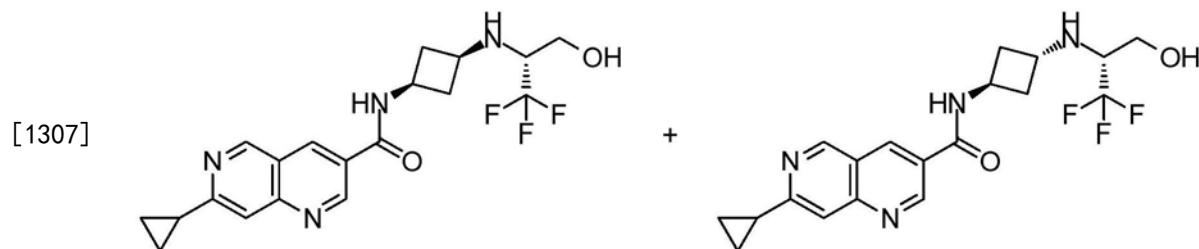


[1304] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL,0.700mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(75mg,0.350mmol,中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中。然后,添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(200mg,0.525mmol)。搅拌15分钟后,添加(1r,3r)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇(53.1mg,0.525mmol,中间体11,Astatech),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL,0.700mmol)且

将反应混合物搅拌8小时。然后,将反应混合物在真空浓缩至干。所得残余物通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.070g,0.224mmol,63.9%产率),其为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.02-1.10(m,4H),1.29(s,3H),2.04-2.14(m,2H),2.26-2.38(m,3H),4.54(sex,J=8Hz,1H),4.90(s,1H),7.86(s,1H),8.89(d,J=2Hz,1H),8.95(d,J=7Hz,1H),9.33(s,1H),9.37(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=298。

[1305] 实施例42&43

[1306] 7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺和7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1308] 在室温将1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(213mg,0.560mmol)添加至7-环丙基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(100mg,0.467mmol,中间体1)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL,0.700mmol)。搅拌15分钟后,添加(2R)-2-((3-氨基环丁基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇的顺式/反式混合物(139mg,0.700mmol,中间体32),然后添加更多N,N-二异丙基乙基胺(0.122mL,0.700mmol)且将反应混合物搅拌8小时。然后,反应混合物真空浓缩。所得残余物通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到灰白色固体,其为顺式/反式异构体的混合物。异构体通过手性超临界流体色谱法分离,用40%乙醇在二氧化碳中在手性IG柱上洗脱以得到7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.041g,0.099mmol,21.2%产率)和7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.051g,0.123mmol,26.3%产率)。异构体通过ROESY NMR指定。

[1309] 7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1310] ¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.02-1.10(m,4H),1.78-1.92(m,2H),2.22(dd,J=8,7Hz,1H),2.30-2.38(m,1H),2.50-2.64(m,2H),3.02-3.22(m,2H),3.42-3.52(m,1H),3.58-3.66(m,1H),4.08(sex,J=8Hz,1H),5.07(t,J=6Hz,1H),7.86(s,1H),8.90(d,J=2Hz,1H),8.96(d,J=8Hz,1H),9.32(s,1H),9.38(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=395。

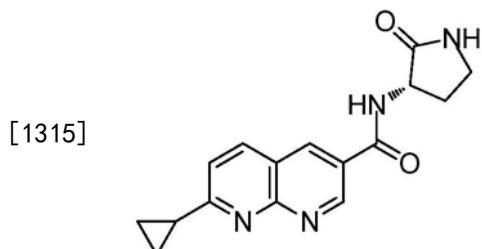
[1311] 7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1312] ¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.02-1.10(m,4H),2.08-2.18(m,2H),2.20-2.30(m,2H),2.30-2.38(m,1H),2.40(t,J=7Hz,1H),3.02-3.14(m,1H),3.46-3.54(m,1H),3.52-3.60(m,1H),3.58-3.68(m,1H),4.49(sex,J=7Hz,1H),5.03(t,J=6Hz,1H),7.86(s,1H),

8.91 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.02 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.39 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=395。

[1313] 实施例44

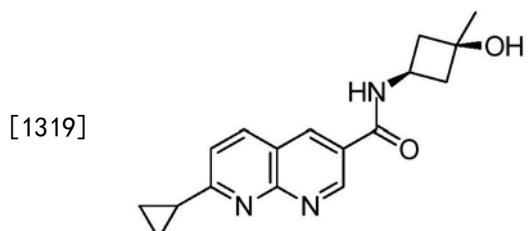
[1314] (S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1316] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.265mL, 1.520mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0814g, 0.380mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.3mL)中的溶液中。然后, 添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.038g, 0.380mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.452mL, 0.760mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至3:2)洗脱以得到(S)-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0510g, 0.164mmol, 43.0%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.10–1.22 (m, 4H), 1.96–2.10 (m, 1H), 2.32–2.44 (m, 2H), 3.20–3.30 (m, 2H), 4.62 (q, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.06 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9.35 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=297。

[1317] 实施例45

[1318] 7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

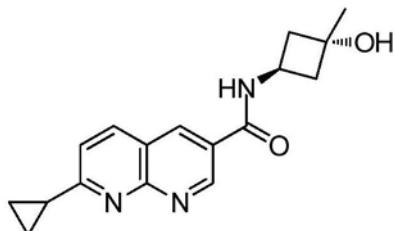


[1320] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.249mL, 1.428mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0765g, 0.357mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL)中的溶液中。然后, 添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇(0.036g, 0.357mmol, 中间体10)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.425mL, 0.714mmol)且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0710g, 0.227mmol, 63.5%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.08–1.20 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 2.13 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 2.28–2.42 (m, 3H), 4.02 (h, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.81 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.95 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 9.33 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=298。

[1321] 实施例46

[1322] 7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

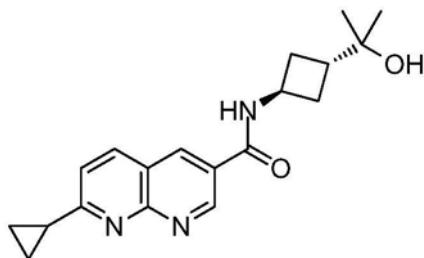
[1323]



[1324] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.288mL, 1.647mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0882g, 0.412mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.4mL)中的溶液中。然后, 添加(1r,3r)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇(0.042g, 0.412mmol, 中间体11)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.490mL, 0.823mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0986g, 0.315mmol, 77%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.10–1.20 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 2.04–2.14 (m, 2H), 2.26–2.42 (m, 3H), 4.54 (h, J=8Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 7.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.39 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 8.91 (d, J=7Hz, 1H), 9.32 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=298。

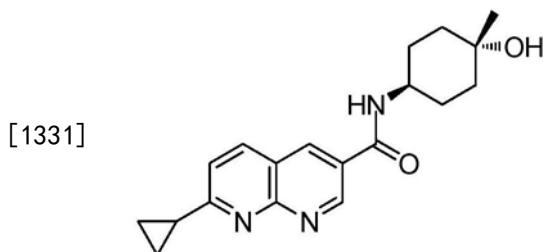
[1325] 实施例47[1326] 7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1327]



[1328] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.280mL, 1.602mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0858g, 0.401mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.3mL)中的溶液中。然后, 添加2-(反式-3-氨基环丁基)丙-2-醇盐酸盐(0.066g, 0.401mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.477mL, 0.801mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至3:2)洗脱以得到7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0630g, 0.184mmol, 45.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6H), 1.08–1.20 (m, 4H), 2.02–2.12 (m, 2H), 2.18–2.42 (m, 4H), 4.26 (s, 1H), 4.37 (h, J=7Hz, 1H), 7.64 (d, J=8Hz, 1H), 8.39 (d, J=8Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 8.96 (d, J=7Hz, 1H), 9.34 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=326。

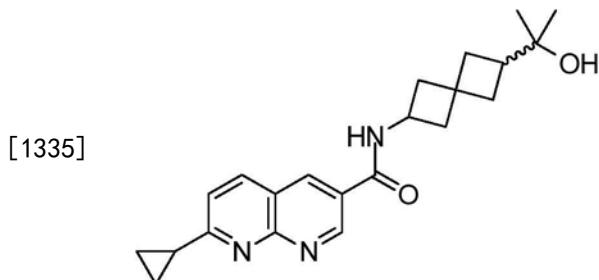
[1329] 实施例48[1330] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1332] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.252mL, 1.441mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0772g, 0.360mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL)中的溶液中。然后, 添加(1r, 4r)-4-氨基-1-甲基环己烷-1-醇(0.047g, 0.360mmol, 中间体21)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.429mL, 0.721mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到7-环丙基-N-((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0679g, 0.198mmol, 55.0%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.16 (s, 3H), 1.10-1.22 (m, 4H), 1.40-1.56 (m, 4H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.39 (d, J=8Hz, 1H), 8.53 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.30 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=326。

[1333] 实施例49

[1334] 外消旋7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

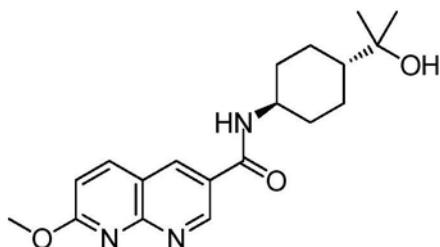


[1336] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.255mL, 1.460mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0782g, 0.365mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL)中的溶液中。然后, 添加外消旋2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(0.062g, 0.365mmol, 中间体24)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.435mL, 0.730mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-环丙基-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0886g, 0.230mmol, 63.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.94 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.08-1.20 (m, 4H), 1.16-1.26 (m, 1H), 1.84-2.04 (m, 4H), 2.06-2.22 (m, 3H), 2.30-2.46 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 4.33 (h, J=8Hz, 1H), 7.64 (d, J=9Hz, 1H), 8.38 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 8.90 (d, J=8Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=366。

[1337] 实施例50

[1338] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

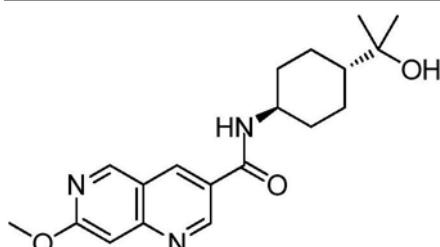
[1339]



[1340] 在室温将7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.110g, 0.539mmol, 中间体33)添加至2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.081g, 0.515mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.23mL, 1.320mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.235g, 0.618mmol)且将反应混合物搅拌150分钟。将反应混合物浓缩且所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用(乙酸乙酯:乙醇(3:1)) :己烷(0:1至1:0)洗脱以得到残余物,将其用乙酸乙酯研磨/声处理且过滤以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.127g, 0.370mmol, 71.8%产率),其为灰白色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.31 (q, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10Hz, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 7.19 (d, J=9Hz, 1H), 8.40 (d, J=9Hz, 1H), 8.54 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=344。

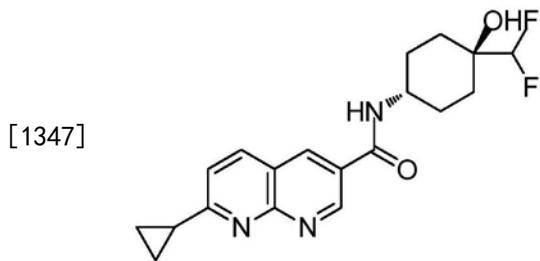
[1341] 实施例51[1342] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1343]



[1344] 在室温将7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-3-甲酸(0.110g, 0.539mmol, 中间体34)添加至2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.079g, 0.502mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.22mL, 1.263mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.232g, 0.610mmol)且将反应混合物搅拌150分钟。将反应混合物浓缩且所得残余物通过硅胶色谱法纯化,用(乙酸乙酯:乙醇(3:1)) :己烷(0:1至1:0)洗脱以得到残余物,将其用乙酸乙酯研磨/声处理且过滤以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.123g, 0.358mmol, 71.3%产率),其为淡黄色粉末。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.31 (q, J=10Hz, 2H), 1.84 (br d, J=12Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10Hz, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 8.58 (d, J=8Hz, 1H), 8.90 (dd, J=2, 1Hz, 1H), 9.25 (d, J=1Hz, 1H), 9.34 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=344。

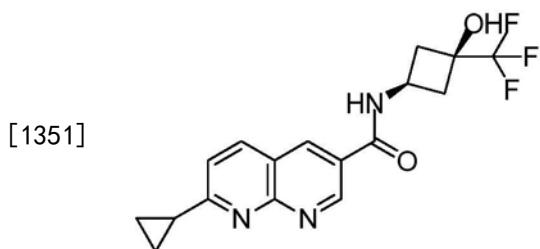
[1345] 实施例52[1346] 7-环丙基-N-((1r,4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1348] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.098mL, 0.560mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0300g, 0.140mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(0.47mL)中的溶液中。然后, 添加(1r, 4r)-4-氨基-1-(二氟甲基)环己烷-1-醇(0.023g, 0.140mmol, 中间体23)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.167mL, 0.280mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-环丙基-N-((1r, 4r)-4-(二氟甲基)-4-羟基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0164g, 0.043mmol, 30.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.12–1.20 (m, 4H), 1.38–1.50 (m, 2H), 1.66–1.74 (m, 2H), 1.78–1.92 (m, 4H), 2.32–2.40 (m, 1H), 4.02–4.12 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.73 (t, J=56Hz, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.40 (d, J=8Hz, 1H), 8.48 (d, J=7Hz, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=362。

[1349] 实施例53

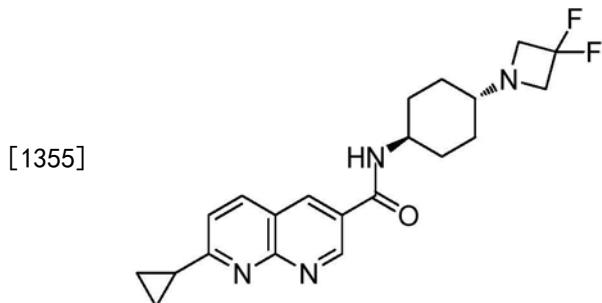
[1350] 7-环丙基-N-((1s, 3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1352] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.252mL, 1.443mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0773g, 0.361mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL)中的溶液中。然后, 添加(1s, 3s)-3-氨基-1-(三氟甲基)环丁-1-醇盐酸盐(0.069g, 0.361mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.430mL, 0.722mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到7-环丙基-N-((1s, 3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0212g, 0.057mmol, 15.89%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.06–1.22 (m, 4H), 2.30–2.46 (m, 3H), 2.76–2.86 (m, 2H), 4.19 (h, J=9Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.65 (d, J=8Hz, 1H), 8.40 (d, J=8Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.17 (d, J=7Hz, 1H), 9.35 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=352。

[1353] 实施例54

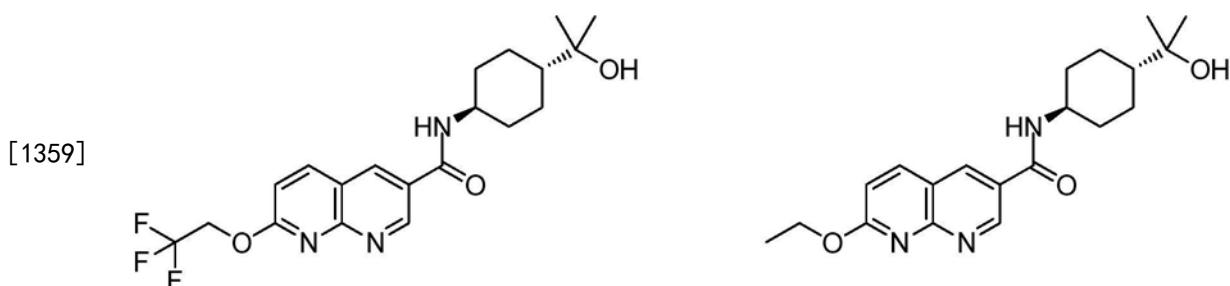
[1354] 7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1356] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.239mL, 1.369mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0733g, 0.342mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.1mL)中的溶液中。然后, 添加反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己烷-1-胺(0.065g, 0.342mmol, 中间体30)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.407mL, 0.684mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到7-环丙基-N-(反式-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0596g, 0.147mmol, 42.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.07 (q, J=14Hz, 2H), 1.08-1.20 (m, 4H), 1.36 (q, J=14Hz, 2H), 1.77 (br d, J=12Hz, 2H), 1.88 (br d, J=11Hz, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 1H), 3.54 (t, J=12Hz, 4H), 3.72-3.84 (m, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.39 (d, J=8Hz, 1H), 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.32 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=387。

[1357] 实施例55&56

[1358] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺和7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1360] 在室温将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.144g, 0.916mmol)添加至7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸和7-乙氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.249g, 0.913mmol, 中间体35)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物中。然后, 添加N,N-二异丙基乙基胺(0.40mL, 2.296mmol), 然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.418g, 1.099mmol)且将反应混合物搅拌4小时。将反应混合物浓缩且所得残余物通过硅胶色谱法纯化, 用(乙酸乙酯:乙醇(3:1)):己烷(0:1至1:0)洗脱。混合的级分通过硅胶色谱法再纯化, 用(乙酸乙酯:乙醇(3:1)):己烷(0:1至3:1)洗脱且混合的级分通过硅胶色谱法再纯化, 用(乙酸乙酯:乙醇(3:1)):己烷(0:1至3:1)洗脱, 然后与合适的级分合并以得到残余物, 将其用乙酸乙酯研磨/声处理且过滤以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.188g, 0.457mmol, 49.9%产率)的白色粉末, 和7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)

环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.045g,0.126mmol,13.7%产率)的灰白色粉末。

[1361] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1362] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06–1.24 (m, 3H), 1.32 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=11Hz, 2H), 1.94 (br d, J=10Hz, 2H), 3.68–3.80 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 5.21 (q, J=9Hz, 2H), 7.19 (d, J=9Hz, 1H), 8.40 (d, J=9Hz, 1H), 8.54 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=412。

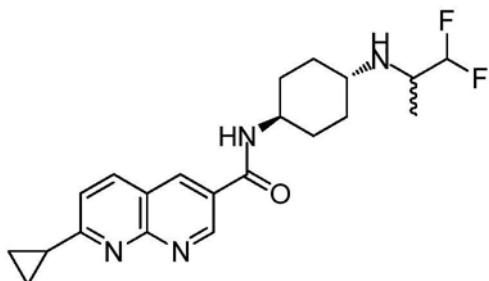
[1363] 7-乙氧基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1364] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06–1.24 (m, 3H), 1.31 (q, J=12Hz, 2H), 1.40 (t, J=7Hz, 3H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.93 (br d, J=10Hz, 2H), 3.68–3.80 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.51 (q, J=7Hz, 2H), 7.16 (d, J=9Hz, 1H), 8.39 (d, J=9Hz, 1H), 8.53 (d, J=8Hz, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.26 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=358。

[1365] 实施例57

[1366] 外消旋7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

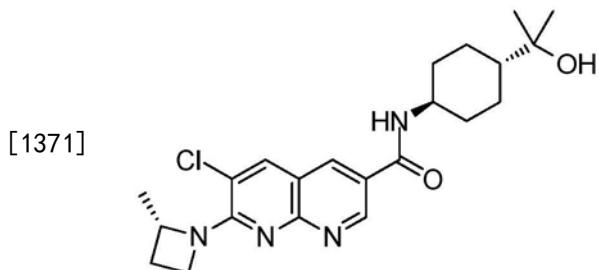
[1367]



[1368] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.384mL,2.201mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.1179g,0.550mmol,中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(1.8mL)中的溶液中。然后,添加反式-N1-(1,1-二氟丙-2-基)环己烷-1,4-二胺(0.106g,0.550mmol,中间体31)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.655mL,1.101mmol)且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至3:2)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(0:1至2:3)洗脱以得到外消旋7-环丙基-N-(反式-4-((1,1-二氟丙-2-基)氨基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0523g,0.128mmol,23.24%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (d, J=6Hz, 3H), 1.06–1.20 (m, 6H), 1.30–1.46 (m, 2H), 1.82–2.00 (m, 4H), 2.30–2.40 (m, 1H), 2.42–2.50 (m, 1H), 2.90–3.08 (m, 1H), 3.68–3.84 (m, 1H), 5.77 (dt, J=57, 4Hz, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.39 (d, J=8Hz, 1H), 8.58 (d, J=8Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.31 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=389。

[1369] 实施例58

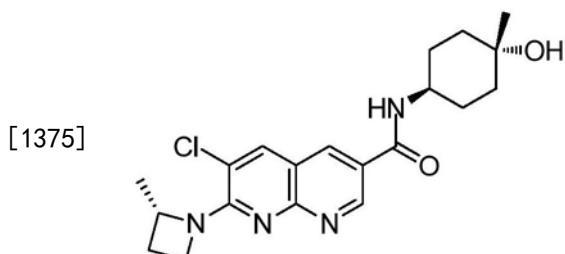
[1370] 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1372] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.162mL, 0.927mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0657g, 0.232mmol, 中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.77mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.055g, 0.347mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.276mL, 0.463mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0560g, 0.128mmol, 55.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06–1.24 (m, 3H), 1.30 (q, J=12Hz, 2H), 1.48 (d, J=6Hz, 3H), 1.83 (br d, J=11Hz, 2H), 1.91 (br d, J=10Hz, 2H), 1.90–2.02 (m, 1H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.66–3.78 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.24 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.53 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.44 (d, J=8Hz, 1H), 8.54 (d, J=2Hz, 1H), 9.14 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=417。

[1373] 实施例59

[1374] 6-氯-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

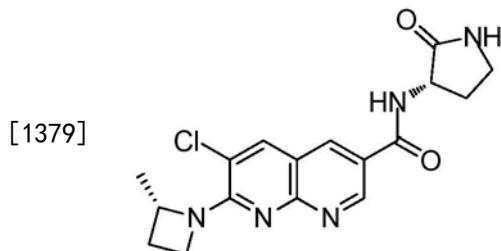


[1376] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.158mL, 0.907mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0643g, 0.227mmol, 中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.76mL)中的溶液中。然后,添加(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己烷-1-醇(0.044g, 0.340mmol, 中间体21)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.270mL, 0.453mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至3:7)洗脱以得到6-氯-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0712g, 0.174mmol, 77%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.15 (s, 3H), 1.48 (d, J=6Hz, 3H), 1.38–1.54 (m, 4H), 1.54–1.62 (m, 2H), 1.72–1.82 (m, 2H), 1.90–2.02 (m, 1H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.76–3.88 (m, 1H), 4.24 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.53 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 8.33

(s, 1H), 8.39 (d, J=8Hz, 1H), 8.53 (d, J=2Hz, 1H), 9.13 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H =389。

[1377] 实施例60

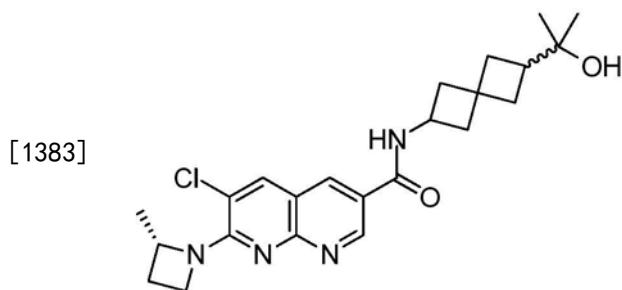
[1378] 6-氯-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1380] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.166mL, 0.951mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0674g, 0.238mmol, 中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.79mL)中的溶液中。然后,添加(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.029g, 0.285mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.283mL, 0.475mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至3:2)洗脱以得到6-氯-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-N-((S)-2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0604g, 0.159mmol, 67.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.49 (d, J=6Hz, 3H), 1.92–2.08 (m, 2H), 2.30–2.42 (m, 1H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.18–3.28 (m, 2H), 4.26 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.54 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.60 (dt, J=9, 8Hz, 1H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.58 (d, J=2Hz, 1H), 8.93 (d, J=8Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=360。

[1381] 实施例61

[1382] (S)-6-氯-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

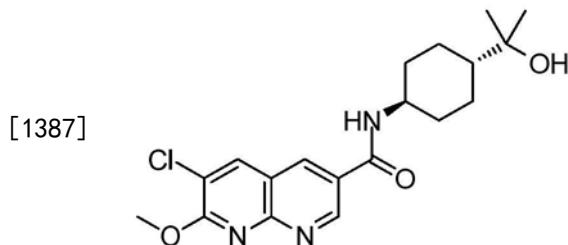


[1384] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.166mL, 0.951mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0674g, 0.238mmol, 中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.79mL)中的溶液中。然后,添加外消旋2-(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)丙-2-醇(0.048g, 0.285mmol, 中间体24)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.283mL, 0.475mmol)且将反应混合物搅拌66小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到(S)-6-氯-N-(6-(2-羟基丙-2-基)螺[3.3]庚-2-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0604g, 0.159mmol, 67.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.49 (d, J=6Hz, 3H), 1.92–2.08 (m, 2H), 2.30–2.42 (m, 1H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.18–3.28 (m, 2H), 4.26 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.54 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.60 (dt, J=9, 8Hz, 1H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.58 (d, J=2Hz, 1H), 8.93 (d, J=8Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=360。

[3.3]庚-2-基)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0687g,0.152mmol,64.0%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ0.94(s,3H),0.95(s,3H),1.48(d,J=6Hz,3H),1.66-1.74(m,1H),1.84-2.02(m,5H),2.04-2.20(m,3H),22.36-2.44(m,1H),2.42-2.54(m,1H),4.01(s,1H),4.24(dt,J=9,7Hz,1H),4.31(h,J=8Hz,1H),4.53(dt,J=9,6Hz,1H),4.78(h,J=8Hz,1H),8.32(s,1H),8.53(d,J=2Hz,1H),8.77(d,J=8Hz,1H),9.14(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=429。

[1385] 实施例62

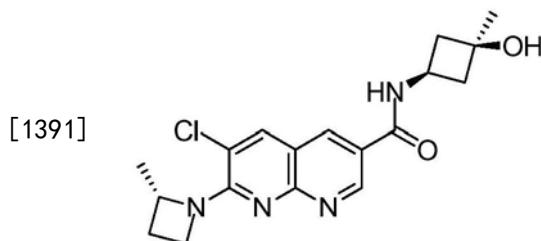
[1386] 6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1388] 在室温将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.061g,0.388mmol)添加至6-氯-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.096g,0.402mmol,中间体37)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液中。然后,将N,N-二异丙基乙基胺(0.09mL,0.517mmol)添加至悬浮液,然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.189g,0.497mmol)且将反应混合物搅拌14小时。将反应混合物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙醇(3:1):己烷(0:1至3:1)洗脱。将乙酸乙酯(2mL)添加至固体残余物且将其研磨/声处理,然后过滤且干燥以得到6-氯-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-7-甲氧基-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.119g,0.315mmol,81%产率),其为灰白色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.31(q,J=12Hz,2H),1.83(br d,J=11Hz,2H),1.93(br d,J=10Hz,2H),3.68-3.80(m,1H),4.06(s,1H),4.12(s,3H),8.60(d,J=8Hz,1H),8.69(s,1H),8.75(d,J=2Hz,1H),9.30(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=378。

[1389] 实施例63

[1390] 6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

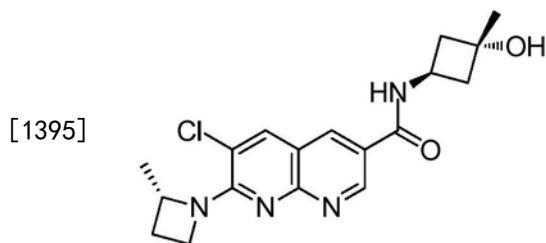


[1392] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.150mL,0.859mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0609g,0.215mmol,中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.72mL)中的溶液中。然后,添加(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇(0.026g,0.258mmol,中间体10)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.256mL,0.429mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯

化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0686g,0.181mmol,84%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.27 (s, 3H), 1.48 (d, J=6Hz, 3H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.42-2.54 (m, 1H), 4.00 (h, J=7Hz, 1H), 4.24 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.53 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.78 (h, J=8Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.55 (d, J=2Hz, 1H), 8.81 (d, J=7Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=361。

[1393] 实施例64

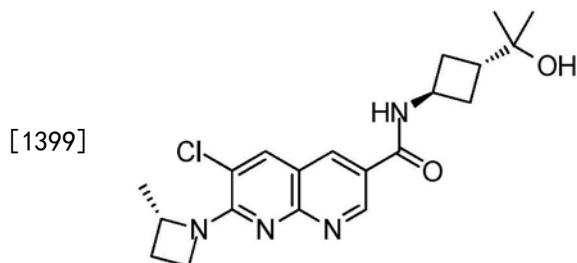
[1394] 6-氯-N-((1r,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1396] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.165mL,0.942mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0668g,0.236mmol,中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.78mL)中的溶液中。然后,添加(1r,3r)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇(0.029g,0.283mmol,中间体11)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.280mL,0.471mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到6-氯-N-((1r,3S)-3-羟基-3-甲基环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0712g,0.187mmol,80%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.28 (s, 3H), 1.48 (d, J=6Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.42-2.54 (m, 1H), 4.24 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.46-4.58 (m, 2H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (d, J=2Hz, 1H), 8.78 (d, J=7Hz, 1H), 9.14 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=361。

[1397] 实施例65

[1398] 6-氯-N-((反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

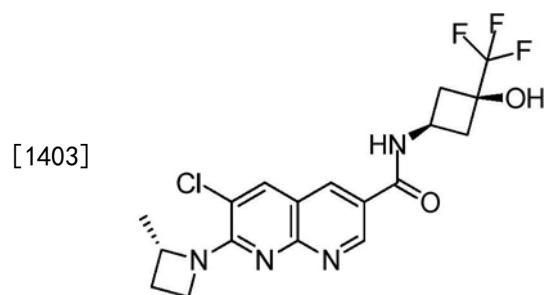


[1400] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.152mL,0.872mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0618g,0.218mmol,中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.73mL)中的溶液中。然后,添加2-(反式-3-氨基环丁基)丙-2-醇盐酸盐

(0.043g, 0.261mmol) 且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.259mL, 0.436mmol) 且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到6-氯-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0627g, 0.153mmol, 70.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.48 (d, J=6Hz, 3H), 1.90–2.10 (m, 3H), 2.18–2.34 (m, 3H), 2.42–2.54 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.24 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.34 (h, J=7Hz, 1H), 4.53 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.56 (d, J=2Hz, 1H), 8.83 (d, J=7Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=389。

[1401] 实施例66

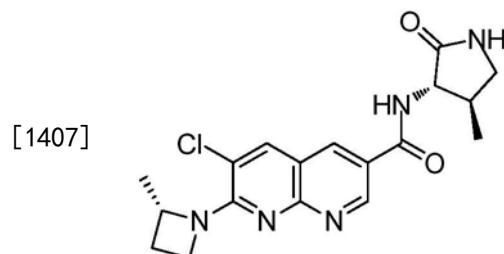
[1402] 6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1404] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.164mL, 0.941mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0667g, 0.235mmol, 中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.78mL)中的溶液中。然后, 添加(1s,3s)-3-氨基-1-(三氟甲基)环丁-1-醇盐酸盐(0.054g, 0.282mmol)且将反应混合物搅拌5分钟。然后, 添加正丙基膦酸酐(0.280mL, 0.470mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱, 然后进一步通过硅胶色谱法纯化, 用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:4)洗脱以得到6-氯-N-((1s,3R)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0644g, 0.147mmol, 62.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.48 (d, J=6Hz, 3H), 1.90–2.02 (m, 1H), 2.30–2.42 (m, 2H), 2.44–2.54 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 2H), 4.17 (h, J=8Hz, 1H), 4.25 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.54 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, J=2Hz, 1H), 9.04 (d, J=7Hz, 1H), 9.17 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=415。

[1405] 实施例67

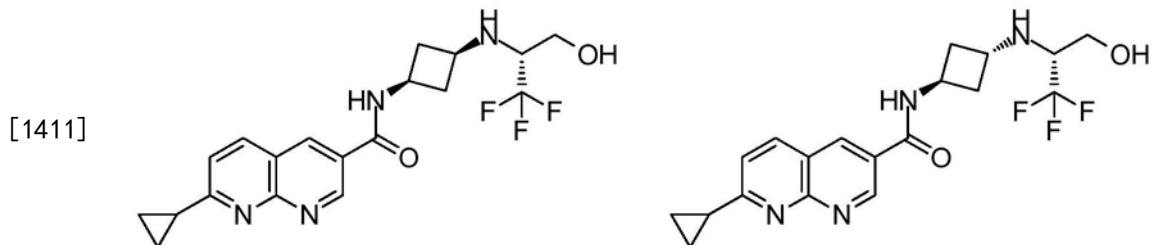
[1406] 6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1408] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.160mL, 0.918mmol)添加至(S)-6-氯-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0651g, 0.230mmol, 中间体36)在N,N-二甲基甲酰胺(0.76mL)中的溶液中。然后,添加(3S,4R)-3-氨基-4-甲基吡咯烷-2-酮(0.031g, 0.275mmol, 中间体20)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.273mL, 0.459mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至2:3)洗脱以得到6-氯-N-((3S,4R)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0579g, 0.147mmol, 64.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.08 (d, J=7Hz, 3H), 1.49 (d, J=6Hz, 3H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.34-2.54 (m, 2H), 2.88 (t, J=9Hz, 1H), 3.33 (t, J=8Hz, 1H), 4.26 (dt, J=9, 7Hz, 1H), 4.29 (dd, J=10, 8Hz, 1H), 4.54 (dt, J=9, 6Hz, 1H), 4.79 (h, J=8Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.59 (d, J=2Hz, 1H), 8.85 (d, J=8Hz, 1H), 9.19 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=374。

[1409] 实施例68&69

[1410] 7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺和7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1412] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.206mL, 1.180mmol)添加至7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.0632g, 0.295mmol, 中间体4F)在N,N-二甲基甲酰胺(0.98mL)中的溶液中。然后,添加(R)-2-((3-氨基环丁基)氨基)-3,3,3-三氟丙-1-醇(0.058g, 0.295mmol, 中间体32)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.351mL, 0.590mmol)且将反应混合物搅拌40小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95:100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:二氯甲烷(1:19至1:4)洗脱以得到顺式/反式异构体的1:1.6混合物(0.0375g, 0.090mmol, 30.6%产率)。异构体通过手性色谱法在CC4柱上分离,用具有0.1%异丙基胺的乙醇:庚烷(3:1)洗脱以得到7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0143g, 0.034mmol, 11.68%产率)和7-环丙基-N-(反式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0208g, 0.050mmol, 16.98%产率)。

[1413] 7-环丙基-N-(顺式-3-(((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1414] ¹H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.10-1.20 (m, 4H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.22 (dd, J=8, 7Hz, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 1H), 3.02-3.30 (m, 2H), 3.47 (dt, J=12, 6Hz,

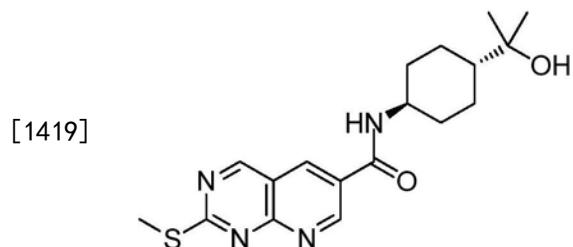
1H), 3.61 (dt, $J=11, 6\text{Hz}$, 1H), 4.08 (h, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.07 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.64 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 9.32 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=395$ 。

[1415] 7-环丙基-N-(反式-3-((R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)氨基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1416] ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.10–1.20 (m, 4H), 2.06–2.18 (m, 2H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.32–2.44 (m, 1H), 3.02–3.14 (m, 1H), 3.20–3.30 (m, 1H), 3.49 (dt, $J=12, 6\text{Hz}$, 1H), 3.62 (dt, $J=9, 5\text{Hz}$, 1H), 4.49 (h, $J=7\text{Hz}$, 1H), 5.03 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.64 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.81 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.99 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 9.33 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=395$ 。

[1417] 实施例70

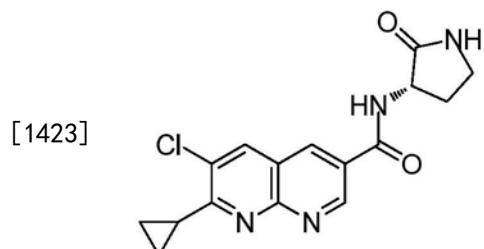
[1418] N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-(甲基硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[1420] 向2-(甲基硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(32mg, 0.145mmol, 中间体38)和2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(30mg, 0.191mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的稠厚的搅拌悬浮液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.100mL, 0.573mmol), 然后添加正丙基膦酸酐(0.170mL, 0.289mmol)。混合物快速变均匀且搅拌过夜。然后, 将反应混合物装载至预填充的Celite®柱上且通过反相色谱法纯化, 用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至1:0)洗脱以得到N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-(甲基硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(38mg, 0.105mmol, 73%产率), 其为浅米色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.06–1.24 (m, 3H), 1.31 (q, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.84 (br d, $J=11\text{Hz}$, 2H), 1.94 (br d, $J=10\text{Hz}$, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.68–3.80 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 8.68 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.94 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.48 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.56 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) $M+H=361$ 。

[1421] 实施例71

[1422] (S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

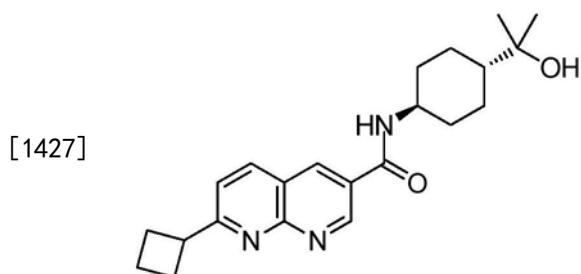


[1424] 将(S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(0.024g, 0.240mmol)添加至6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.053g, 0.213mmol, 中间体18)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中, 然后添加N,N-二异丙基乙基胺(0.05mL, 0.287mmol)。然后, 添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-

1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.105g,0.276mmol)且将反应混合物搅拌150分钟且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至24:1)洗脱以得到材料,将其用乙酸乙酯研磨/声处理且将固体过滤收集,风干,然后真空干燥过夜以得到(S)-6-氯-7-环丙基-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.035g,0.106mmol,49.6%产率),其为浅褐色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.18-1.28(m,4H),1.96-2.10(m,1H),2.34-2.46(m,1H),2.68-2.78(m,1H),3.22-3.28(m,2H),4.62(q,J=9Hz,1H),7.94(br s,1H),8.71(s,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.13(d,J=8Hz,1H),9.36(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=331。

[1425] 实施例72

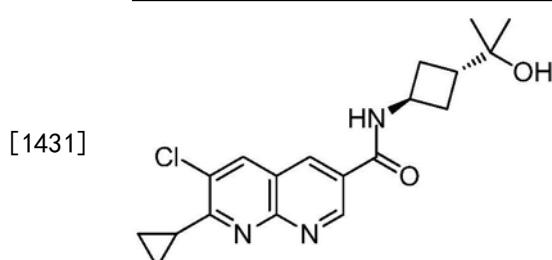
[1426] 7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1428] 将2-(反式-4-氨基环己基)丙-2-醇(0.040g,0.254mmol)添加至7-环丁基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.057g,0.250mmol,中间体39)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.05mL,0.287mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.117g,0.308mmol)且将反应混合物搅拌5小时且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至7:3)洗脱以得到7-环丁基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.068g,0.185mmol,74.1%产率),其为奶油色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.32(q,J=12Hz,2H),1.84(br d,J=12Hz,2H),1.86-1.98(m,3H),2.00-2.14(m,1H),2.30-2.48(m,4H),3.70-3.82(m,1H),3.90(p,J=9Hz,1H),4.06(s,1H),7.58(d,J=8Hz,1H),8.45(d,J=8Hz,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.37(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=368。

[1429] 实施例73

[1430] 6-氯-7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

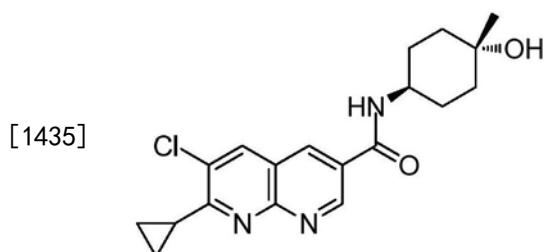


[1432] 将2-(反式-3-氨基环丁基)丙-2-醇盐酸盐(0.037g,0.223mmol)添加至6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.053g,0.213mmol,中间体18)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.10mL,0.574mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.117g,0.308mmol)且将反应混合物搅拌5小时且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至7:3)洗脱以得到6-氯-7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.068g,0.185mmol,74.1%产率),其为奶油色粉末。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.04(s,6H),1.06-1.24(m,3H),1.32(q,J=12Hz,2H),1.84(br d,J=12Hz,2H),1.86-1.98(m,3H),2.00-2.14(m,1H),2.30-2.48(m,4H),3.70-3.82(m,1H),3.90(p,J=9Hz,1H),4.06(s,1H),7.58(d,J=8Hz,1H),8.45(d,J=8Hz,1H),8.61(d,J=8Hz,1H),8.82(d,J=2Hz,1H),9.37(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=368。

氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.099g,0.260mmol)且将反应混合物搅拌2.5小时且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至3:2)洗脱以得到材料,将其溶于乙酸乙酯。一旦形成晶体,混合物部分通过氮气流浓缩且将固体过滤收集,风干,然后真空干燥过夜以得到6-氯-7-环丙基-N-(反式-3-(2-羟基丙-2-基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.049g,0.136mmol,63.9%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.04(s,6H),1.20–1.26(m,4H),2.00–2.12(m,2H),2.20–2.36(m,3H),2.68–2.78(m,1H),4.26(s,1H),4.36(sex,J=7Hz,1H),8.68(s,1H),8.79(d,J=2Hz,1H),9.02(d,J=7Hz,1H),9.36(d,J=2Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=360。

[1433] 实施例74

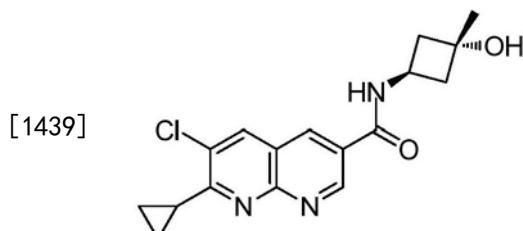
[1434] 6-氯-7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物



[1436] 将(1r,4r)-4-氨基-1-甲基环己烷-1-醇(0.031g,0.240mmol,中间体21)添加至6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.053g,0.213mmol,中间体18)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.05mL,0.287mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.098g,0.258mmol)且将反应混合物搅拌2.5小时且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至3:2)洗脱以得到材料,将其溶于乙酸乙酯。一旦形成晶体,混合物部分通过氮气流浓缩且将固体过滤收集,风干,然后真空干燥过夜以得到6-氯-7-环丙基-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺乙酸乙酯溶剂合物(0.058g,0.129mmol,60.7%产率),其为灰白色结晶固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOCD₃)δ1.15(s,3H),1.20–1.26(m,4H),1.40–1.54(m,4H),1.56–1.64(m,2H),1.74–1.86(m,2H),2.68–2.78(m,1H),3.80–3.92(m,1H),4.32(s,1H),8.59(d,J=8Hz,1H),8.69(s,1H),8.76(d,J=3Hz,1H),9.32(d,J=3Hz,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=360。

[1437] 实施例75

[1438] 6-氯-7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺

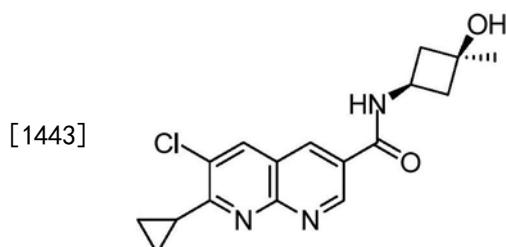


[1440] 将(1r,3r)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇(0.029g,0.287mmol,中间体11)添加至6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.055g,0.221mmol,中间体18)在N,N-二甲基甲酰胺

(2.5mL) 中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.05mL,0.287mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.105g,0.276mmol)且将反应混合物搅拌145分钟且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至7:3)洗脱以得到材料,将其溶于乙酸乙酯。一旦形成晶体,混合物部分通过氮气流浓缩且将固体过滤收集,风干,然后真空干燥过夜以得到6-氯-7-环丙基-N-((1r,3r)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.040g,0.121mmol,54.5%产率),其为灰白色粉末。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.20–1.26 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 2.04–2.14 (m, 2H), 2.26–2.34 (m, 2H), 2.68–2.78 (m, 1H), 4.53 (sex, J=8Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 8.97 (d, J=7Hz, 1H), 9.34 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=332。

[1441] 实施例76

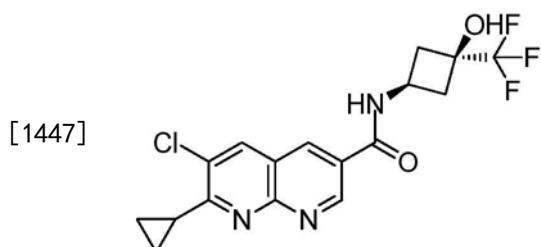
[1442] 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



[1444] 将(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁-1-醇(0.027g,0.267mmol,中间体10)添加至6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.053g,0.213mmol,中间体18)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.05mL,0.287mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.097g,0.255mmol)且将反应混合物搅拌145分钟且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至3:2)洗脱以得到材料,将其用乙酸乙酯研磨/声处理且将固体过滤收集,风干,然后真空干燥过夜以得到6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.051g,0.154mmol,72.1%产率),其为奶油色粉末。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.20–1.26 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 2.08–2.18 (m, 2H), 2.28–2.36 (m, 2H), 2.68–2.78 (m, 1H), 4.01 (sex, J=7Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 9.01 (d, J=7Hz, 1H), 9.35 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=332。

[1445] 实施例77

[1446] 6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺



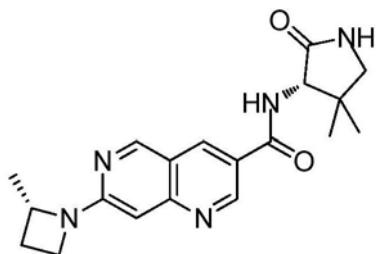
[1448] 将(1s,3s)-3-氨基-1-(三氟甲基)环丁-1-醇盐酸盐(0.042g,0.219mmol)添加至

6-氯-7-环丙基-1,8-二氮杂萘-3-甲酸(0.052g,0.209mmol,中间体18)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液中。然后,添加N,N-二异丙基乙基胺(0.10mL,0.574mmol),然后添加1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(0.098g,0.258mmol)且将反应混合物搅拌145分钟且浓缩。将二氯甲烷和甲醇添加至残余物且将其通过硅胶色谱法纯化,用(3:1乙酸乙酯:乙醇):己烷(0:1至3:2)洗脱以得到材料,将其用乙酸乙酯研磨/声处理且将固体过滤收集,风干,然后真空干燥过夜以得到6-氯-7-环丙基-N-((1s,3s)-3-羟基-3-(三氟甲基)环丁基)-1,8-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.054g,0.140mmol,66.9%产率),其为奶油色粉末。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.20–1.26 (m, 4H), 2.34–2.44 (m, 2H), 2.68–2.76 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 2H), 4.19 (s ex, J=8Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 9.23 (d, J=7Hz, 1H), 9.37 (d, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=386。

[1449] 实施例78

[1450] N-((S)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[1451]

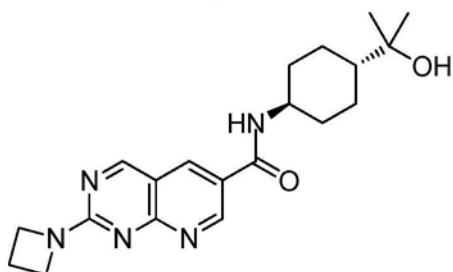


[1452] 在室温将N,N-二异丙基乙基胺(0.169mL,0.970mmol)添加至(S)-7-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酸锂(0.0604g,0.242mmol,中间体15)在二氯甲烷(1.212mL)中的溶液中。然后,添加(S)-3-氨基-4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(0.047g,0.364mmol,中间体40)且将反应混合物搅拌5分钟。然后,添加正丙基膦酸酐(0.289mL,0.485mmol)且将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物浓缩。所得残余物通过RP HPLC纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(5:95至100:0)洗脱,然后进一步通过硅胶色谱法纯化,用甲醇:乙酸乙酯(0:1至1:1)洗脱以得到N-((S)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-7-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(0.0394g,0.106mmol,43.7%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 0.99 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.51 (d, J=6Hz, 3H), 2.04 (p, J=8Hz, 1H), 2.40–2.48 (m, 1H), 2.97 (dd, J=9, 2Hz, 1H), 3.09 (d, J=9Hz, 1H), 3.88 (q, J=8Hz, 1H), 4.05 (dt, J=8, 4Hz, 1H), 4.45 (h, J=8Hz, 1H), 4.56 (d, J=9Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.71 (d, J=9Hz, 1H), 8.81 (t, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=1Hz, 1H), 9.23 (t, J=2Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=354。

[1453] 实施例79

[1454] 2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[1455]

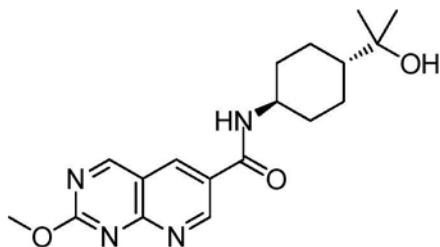


[1456] 向2-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂(15mg,0.064mmol,中间体41)和2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(15mg,0.095mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的稠厚的搅拌悬浮液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.055mL,0.318mmol),然后添加正丙基膦酸酐(0.075mL,0.127mmol)。该混合物变均匀且搅拌过夜。将混合物装载至预填充的Celite®柱上且通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈:水(0:1至4:1)洗脱以得到2-(氮杂环丁烷-1-基)-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(19.5mg,0.053mmol,83%产率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.29 (q, J=12Hz, 2H), 1.83 (br d, J=12Hz, 2H), 1.91 (br d, J=12Hz, 2H), 2.37 (p, J=8Hz, 2H), 3.66–3.78 (m, 1H), 4.21 (t, J=7Hz, 4H), 8.41 (d, J=8Hz, 1H), 8.67 (d, J=2Hz, 1H), 9.25 (d, J=2Hz, 1H), 9.29 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=370。

[1457] 实施例80

[1458] N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

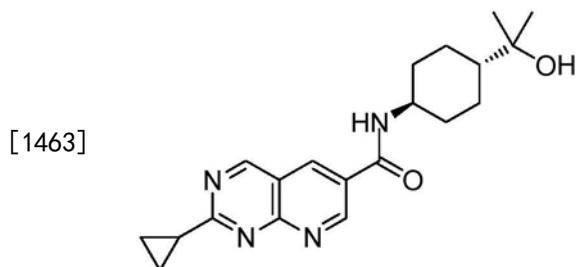
[1459]



[1460] 向2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(16mg,0.078mmol,中间体42)和2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(15mg,0.095mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的稠厚的搅拌悬浮液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.050mL,0.286mmol),然后添加正丙基膦酸酐(0.095mL,0.161mmol)。混合物快速变均匀且搅拌过夜且浓缩。将混合物通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈-水(0:1至7:3)洗脱以得到N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-2-甲氧基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(10mg,0.029mmol,37%产率),其为白色固体。¹H NMR (400MHz,CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6H), 1.04–1.24 (m, 3H), 1.31 (q, J=12Hz, 2H), 1.84 (br d, J=12Hz, 2H), 1.94 (br d, J=11Hz, 2H), 3.68–3.80 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 8.65 (d, J=8Hz, 1H), 8.96 (d, J=2Hz, 1H), 9.47 (d, J=2Hz, 1H), 9.64 (s, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H=345。

[1461] 实施例81

[1462] 2-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺



[1464] 向2-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸锂(75mg,最多0.253mmol,中间体43)和2-((反式)-4-氨基环己基)丙-2-醇(60mg,0.382mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙基胺(0.23mL,1.317mmol),然后添加正丙基膦酸酐(0.30mL,0.509mmol)且将反应混合物搅拌过夜。反应混合物通过反相色谱法纯化,用具有0.1%氢氧化铵的乙腈-水(0:1至4:1)洗脱,然后通过硅胶色谱法再纯化,用乙酸乙酯:乙醇(3:1):己烷(1:9至3:1)洗脱,然后通过硅胶色谱法再纯化,用甲醇:二氯甲烷(0:1至1:9)洗脱以得到2-环丙基-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(18.5mg,0.52mmol,21%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃SOC_D₃)δ1.04(s,6H),0.90-1.22(m,7H),1.31(q,J=12Hz,2H),1.84(br d,J=12Hz,2H),1.94(br d,J=10Hz,2H),2.36-2.46(m,1H),3.68-3.80(m,1H),4.06(s,1H),8.68(d,J=8Hz,1H),8.94(d,J=2Hz,1H),9.51(d,J=2Hz,1H),9.63(s,1H);LC-MS(LC-ES)M+H=355。

[1465] 实施例82-胶囊组合物

[1466] 用于施用本发明的口服剂型是通过将标准的两片硬明胶胶囊用下表1中所示比例的成分填充来制备的。

[1467] 表1

成分	量
7-(3-氟-4-环丙基-1-基)-N-(反式-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺	7 mg
乳糖	53 mg
滑石	16 mg
硬脂酸镁	4 mg

[1469] 实施例83-可注射的肠胃外组合物

[1470] 用于施用本发明的可注射形式是通过将1.7%重量的7-环丙基-N-((反式)-4-(2-羟基丙-2-基)环己基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺(实施例10的化合物)在10%体积的丙二醇水溶液中搅拌而制备。

[1471] 实施例84片剂组合物

[1472] 将如下表2中所示的蔗糖、硫酸钙二水合物和H-PGDS抑制剂以所示的比例与10%明胶溶液混合并造粒。将湿颗粒过筛,干燥,与淀粉、滑石和硬脂酸混合,过筛并压制而成片剂。

[1473] 表2

<u>成分 S</u>	<u>量</u>
(S)-7-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-氧代吡咯烷-3-基)-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺 (实施例 20 的化合物)	12 mg
[1474] 硫酸钙二水合物	30 mg
蔗糖	4 mg
淀粉	2 mg
滑石	1 mg
硬脂酸	0.5 mg

[1475] 生物测定

[1476] H-PGDS RapidFire™高通量质谱测定

[1477] H-PGDS RapidFire™质谱测定监测前列腺素H₂ (PGH₂) 通过造血前列腺素D合酶 (H-PGDS) 向前列腺素D₂ (PGD₂) 的转化。在本文所述的测定形式中, 底物 (PGH₂) 通过环氧合酶-2 对花生四烯酸的作用原位形成。第一步设置为快速, 并导致在~10μM时PGH₂的爆发性产生 (burst)。然后通过H-PGDS酶将PGH₂进一步转化为PGD₂。用柠檬酸中的氯化锡 (II)淬灭反应, 其将任何剩余的PGH₂转化为更稳定的PGF_{2α}。然后在RapidFire™高通量固相萃取系统 (Agilent) 上读板, 该系统包含与三重四极杆质谱仪 (AB SCIEX) 偶联的固相萃取步骤。测量 PGD₂和PGF_{2α}的相对水平, 其作为底物的替代物, 并计算转化百分比。将抑制剂表征为降低 PGH₂向PGD₂转化的化合物。

[1478] H-PGDS蛋白质的表达和纯化

[1479] 通过PCR扩增全长人H-PGDS cDNA (Invitrogen Ultimate ORF IOH13026), 加入5' 6-His标签和TEV蛋白酶断裂位点。用NdeI和XhoI消化PCR产物, 并连接到pET22b+ (Merck Novagen®) 中。使用补充有1%甘油的自动诱导Overnight Express™ Instant TB培养基 (Merck Novagen®) 在大肠杆菌菌株BL21 (DE3*) 中进行表达。培养物首先在37°C生长, 当OD₆₀₀达到2.0时, 温度降至25°C。在另外18小时后通过离心收获细胞。将10g大肠杆菌细胞沉淀在裂解缓冲液中悬浮至80mL的总体积 (20mM Tris-Cl pH 7.5, 300mM NaCl, 20mM咪唑, 5mMβ-巯基乙醇, 10%甘油)。将1mg/mL蛋白酶抑制剂 (蛋白酶抑制剂混合物III, Merck Calbiochem®) 和1mg/mL溶菌酶添加至细胞悬浮液。然后将悬浮液用微探针 (50%振幅, 10秒开/关) 超声处理5min (UltraSonic Processor VCX 750, Cole-Parmer Instrument Co.), 然后以100,000g离心90分钟 (在4°C)。将上清液加载至Ni-NTA HiTrap柱 (5mL, GE Healthcare, 在裂解缓冲液中预平衡) 上。将柱用10倍柱体积的裂解缓冲液洗涤, 用含有500mM咪唑的裂解缓冲液洗脱。使用10kDa离心过滤器在3500g和4°C浓缩合并的蛋白质峰级份 (具有来自Millipore的Ultracel-10膜的Amicon Ultra-15离心过滤器单元)。使用凝胶过滤色谱在HiLoad 26/600Superdex 75制备级柱 (GE Healthcare Life Sciences) 上使用50mM Tris pH 7.5, 50mM NaCl, 1mM二硫苏糖醇, 1mM MgCl₂进行浓缩蛋白的进一步纯化。合并含有蛋白质的级份, 如上所述浓缩, 并储存在-80°C。

[1480] 环氧合酶-2 (COX-2) 蛋白的表达和纯化

[1481] 通过PCR扩增全长人COX-2基因 (登录号L15326) 以产生含有框内FLAG标签的

EcoRI-HindIII片段。将其亚克隆到pFastBac 1 (Invitrogen) 中。根据Invitrogen描述的BAC-to-BAC方案将COX2 FLAG质粒重组到杆状病毒属基因组中。根据制造商的方案,使用Cellfectin (Invitrogen) 进行草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) (Sf9) 昆虫细胞的转染。将Super Sf9细胞在EX420培养基 (SAFC Biosciences) 中培养至波浪生物反应器 (wave bioreactor) 内的密度为约 1.5×10^6 个细胞/mL。以5的感染复数 (MOI) 添加重组病毒,并使培养物继续培养3天。使用以2500g运行的连续进料离心机,以约2L/min的速率冷却,收获细胞。将得到的细胞浆液在罐中再次离心 (2500g, 20分钟, 4°C), 将细胞糊状物储存在-80°C。将342g细胞糊状物在20mM Tris-C1 pH 7.4, 150mM NaCl, 0.1mM EDTA, 1.3%w/v正辛基-β-D-吡喃葡萄糖昔的缓冲液 (含有20个完全不含EDTA的蛋白酶抑制剂混合物片 (Roche Applied Science)) 中再次悬浮至1600mL的终体积。将悬浮液以500mL批次用MSE探针超声波仪的培养基尖端以10u幅度超声处理8x 5秒,然后在4°C在温和搅拌下孵育90分钟。将裂解物在Sorvall SLA1500转子中在4°C以12000rpm离心45分钟。将上清液 (1400mL) 添加至420mL的20mM Tris-C1 pH 7.4, 150mM NaCl, 0.1mM EDTA中,以将正辛基-β-D-吡喃葡萄糖昔的浓度降低至1%w/v。将稀释的上清液在4°C在辊上与150mL抗-FLAG M2琼脂糖亲和凝胶 (Aldrich-Sigma) 一起孵育过夜,所述凝胶已经用20mM Tris-C1 pH 7.4, 150mM NaCl, 0.1mM EDTA, 1%w/v正辛基-β-D-吡喃葡萄糖昔 (纯化缓冲液) 预平衡。将抗-Flag M2琼脂糖珠粒通过在Sorvall RC3摆动转子中在4°C在500mL锥形Corning离心罐中以2000rpm离心10min来沉淀。弃去上清液 (未结合的部分),将珠粒在纯化缓冲液中重悬浮至原始体积的一半,并如上重新离心。然后将珠粒装入BioRad Econo柱 (直径5cm) 中,并在4°C用1500mL纯化缓冲液洗涤。将结合的蛋白质用纯化缓冲液中的100μg/mL三重FLAG肽 (Aldrich-Sigma) 洗脱。收集六个级份,各自为0.5柱体积。在将每个0.5柱体积的纯化缓冲液加入柱中后,将流动保持10分钟,然后洗脱。合并含有COX-2的级份,得到约1mg/mL的蛋白质浓度。将蛋白质在Vivaspin 20离心浓缩器 (10kDa截止值) 上进一步浓缩至2.4mg/mL,然后在-80°C储存。

[1482] 试验化合物板制备

[1483] 将试验化合物在DMSO中稀释至1mM,并在384孔HiBase板 (Greiner Bio-one) 上进行1:3的11点连续稀释。然后使用Echo™声学分配器 (Labcyte Inc) 将100nL该稀释系列转移到384孔v-底板 (Greiner Bio-one) 中以产生测定板。在第6和18列的每个孔中加入100nL DMSO用作对照列。

[1484] 测定方法

[1485] 使用Multidrop Combi®分配器 (Thermo Fisher Scientific) 将在50mM Tris-C1 pH 7.4, 10mM MgCl₂和0.1%普朗尼克F-127 (均来自Sigma-Aldrich) 的缓冲液中稀释的含有10nM H-PGDS酶、1.1μM COX-2酶和2mM还原型谷胱甘肽 (Sigma-Aldrich) 的5μL酶溶液添加至该板的每个孔 (除了第18列)。将5μL不含H-PGDS的酶溶液加入到测定板的第18列的每个孔中以产生100%抑制对照孔。

[1486] 加入酶溶液后,立即使用Multidrop Combi®分配器将在50mM Tris-C1 pH 7.4和10mM MgCl₂ (均来自Sigma-Aldrich) 的缓冲液中稀释的2.5μL含有4μM氯高铁血红素 (Hemin) (Sigma-Aldrich) 的辅因子溶液加入每个孔中。然后使用Multidrop Combi®分配器将在HPLC级水 (Sigma-Aldrich) 中稀释的含有80μM花生四烯酸 (Sigma-Aldrich) 和1mM氢氧化钠 (Sigma-Aldrich) 的2.5μL底物溶液加入每个孔中,以启动反应。

[1487] 将测定板在室温孵育,达反应的线性阶段的持续时间(通常1分30秒至2分钟,应该定期检查该时间)。恰恰在此之后,通过使用MultidropCombi®分配器(Thermo Fisher Scientific)向所有孔中添加在200mM柠檬酸(用0.1mM NaOH溶液调节至pH 3.0)中含有32.5mM SnCl₂(Sigma-Aldrich)的30μL淬灭溶液来淬灭反应。首先将SnCl₂制备成在HPLC水(Sigma-Aldrich)中相当于600mM的悬浮液,并以小体积加入足量的浓盐酸(Sigma-Aldrich)直至溶解。在分析之前,将测定板以1000rpm离心5分钟。

[1488] 使用与三重四极杆质谱仪(AB SCIEX)偶联的RapidFire™高通量固相萃取系统(Agilent)分析测定板,以测量PGF_{2α}和PGD₂产物的相对峰面积。使用RapidFire™积分软件对峰进行积分,然后如下计算底物转化为PGD₂产物的百分比:

[1489] %转化 = ((PGD₂峰面积) / (PGD₂峰面积+PGF_{2α}峰面积)) × 100。

[1490] 使用以下形式的四参数曲线拟合在Activitybase软件(IDBS)中进一步分析数据:

$$[1491] \quad y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

[1492] 其中a是最小值,b是Hill斜率,c是IC₅₀,d是最大值。数据表示为平均pIC₅₀。

[1493] 表3

实施例#	效能范围
1	*
2	*
3	***
4	****
5	****
6	***
7	***
8	**
9	****
10	***
11	***
12	**
13	****
14	***
15	***
16	**

[1494]

17	**
18	**
19	***
20	***
21	****
22	***
23	**
24	***
25	****
26	***
27	****
28	***
29	***
30	**
31	**
32	***
33	**
34	****
35	***
36	**
37	***
38	***
39	***
40	**
41	**
42	**
43	**
44	***
45	**
46	**
47	***
48	***
49	***
50	***
51	***
52	**
53	**
54	***
55	**
56	***
57	***
58	****
59	****

[1495]

	60	****
	61	****
	62	****
	63	****
	64	****
	65	****
	66	****
	67	****
	68	**
	69	***
[1496]	70	****
	71	****
	72	***
	73	****
	74	****
	75	***
	76	****
	77	****
	78	**
	79	***
	80	**
	81	

[1497] 说明*=pIC₅₀ 5.0-5.9, **=pIC₅₀ 6.0-7.0, ***=pIC₅₀ 7.1-8.0, ****=pIC₅₀>8.0

[1498] 体内测定对肌损伤的功能应答

[1499] 在麻醉下,将小鼠的右后肢限制在膝盖处,并且脚连接至机动踏板/力传感器。将针电极插入上肢,坐骨神经的任一侧,并施加足以引起最大肌肉收缩的电流。当肢体受到最大刺激时,通过移动踏板以延长跖屈肌(plantarflexor)肌肉来产生肌肉紧张。这重复60次以使下肢肌肉疲劳。然后以规则的间隔重复麻醉、肢体固定和肢体刺激,以测量恢复肢体中的最大等长力(isometric force)。对每种测试条件测试7至9只动物。

[1500] 在10-12周龄的媒介物处理的雄性C57B1/6N小鼠中,离心收缩引起的肌肉疲劳在损伤后24小时显著降低(~35%)最大等长扭矩,并且需要~5周进行全功能恢复。相反,在离心收缩攻击前10分钟开始以3和10mg/kg QD给予实施例21化合物的动物(P0)表现出恢复动力学的加速。并且3和10mg/kg QD的实施例21的化合物也降低了损伤的初始幅度,如通过方案开始后24小时的等长肢体所确定的。见图1。

[1501] 体内肥大细胞活化

[1502] 小鼠按体重随机分为8组(n=8):媒介物(具有0.1%吐温80的0.5%HPML)+磷酸盐缓冲盐水(PBS),媒介物+化合物48/80(0.75mg/ml)和化合物48/80+实施例21,以不同的剂量范围0.1mg/kg至10mg/kg。

[1503] 给C57BL小鼠口服媒介物或0.1、0.3、1、3和10mg/kg的实施例21。一小时后,通过尾部剪断抽取血样以测量药物水平,然后将小鼠用2%异氟烷进行终末麻醉,并腹膜内注射

0.2mL PBS或化合物48/80溶液(0.75mg/mL,Sigma),然后轻轻按摩腹部。安乐死前将小鼠保持麻醉7分钟。然后用小切口打开腹腔,并充满2mL PBS,然后轻轻按摩腹部几秒钟。除去1mL腹膜灌洗液,离心分离(12,000rpm,2分钟),并将上清液保持在干冰上,随后用于测量PGD₂和PGE₂水平。

[1504] PGD₂和PGE₂ LC/MS/MS测试

[1505] 将样品在室温下解冻并涡旋混合。在甲醇中以1mg/mL的浓度制备PGD₂和PGE₂(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)的标准储备液。储备溶液用于制备中间标准储备溶液,该中间标准储备溶液在甲醇中包含0.1mg/mL浓度的PGD₂和PGE₂二者。用甲醇进一步稀释中间标准储备溶液,以获得中间标准溶液(1-10,000ng/mL)。在磷酸盐缓冲盐水pH=7.4(1X)(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)中,从中间标准溶液制备PGD₂和PGE₂(0.05-50ng/mL)的标准液。将包含浓度为1ng/mL的内标(PGD₂-d9和PGE₂-d9)(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)的乙腈(75μL)添加到96孔板中。将每种样品和标准品的等分试样(75μL)移入平板中,然后以1500rpm涡旋混合1分钟,且以1840xg离心20分钟。将上清液(100μL)转移至含有50μL水的澄清96孔板中。将板以1000rpm涡旋混合30秒,并通过LC/MS/MS分析。

[1506] 该分析系统由CTC HTS PAL自动进样器(Leap, Carrboro, NC)、Agilent 1290 Infinity二元泵和恒温柱室(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)和AB Sciex QTRAP 5500质谱仪(AB Sciex, Framingham, MA)组成。将样品(20μL)注入保持在50°C的100×2.1mm,1.8微米,Waters Acquity UPLC HSS T3柱(Agilent, Santa Clara, CA)上。流动相由含0.1%甲酸的水(溶剂A)和100%含0.1%甲酸的乙腈(溶剂B)组成。使用0.750mL/分钟的等度梯度洗脱,组成为65%A:35%B,经4.0分钟。总运行时间为4.0分钟。PGD₂在2.57分钟洗脱,PGE₂在2.22分钟洗脱。内标PGD₂-d9在2.51分钟洗脱,PGE₂-d9在2.16分钟洗脱。使用TurboIon喷雾,通过负模式的多重反应监测(MRM)检测分析物,其中PGD₂/PGE₂具有m/z 351/271amu的转变且PGD₂-d9/PGE₂-d9具有m/z 360/280amu的转变。使用Analyst软件1.6.2版(AB Sciex, Framingham, MA)获取、分析和量化数据。

[1507] PGD₂和PGE₂样品的校准曲线范围为0.05至50ng/mL(10个浓度,n=2/浓度),且20/20在标称浓度的±20%的可接受精度限度内。对于PGD₂校准曲线,使用1/x²加权线性回归分析的相关系数为0.9991。对于PGE₂校准曲线,使用1/x²加权线性回归分析的相关系数为0.9995。

[1508] 正常C57BL/6N小鼠中48/80诱导的肥大细胞脱粒后,不同剂量的实施例21的H-PGDS抑制剂对前列腺素D₂产生的影响如图2所示。在48/80(i.p.)注射之前~1小时给药,然后在7分钟后收集腹腔灌洗液。图2中的数据表明PGDS抑制作用阻止正常小鼠的灌洗液中48/80诱导的PGD₂产生。

[1509] 虽然通过上文说明了本发明的优选实施方案,但是应该理解,本发明不限于这里公开的精确指导,并且保留落入所附权利要求范围内的所有修改的权利。

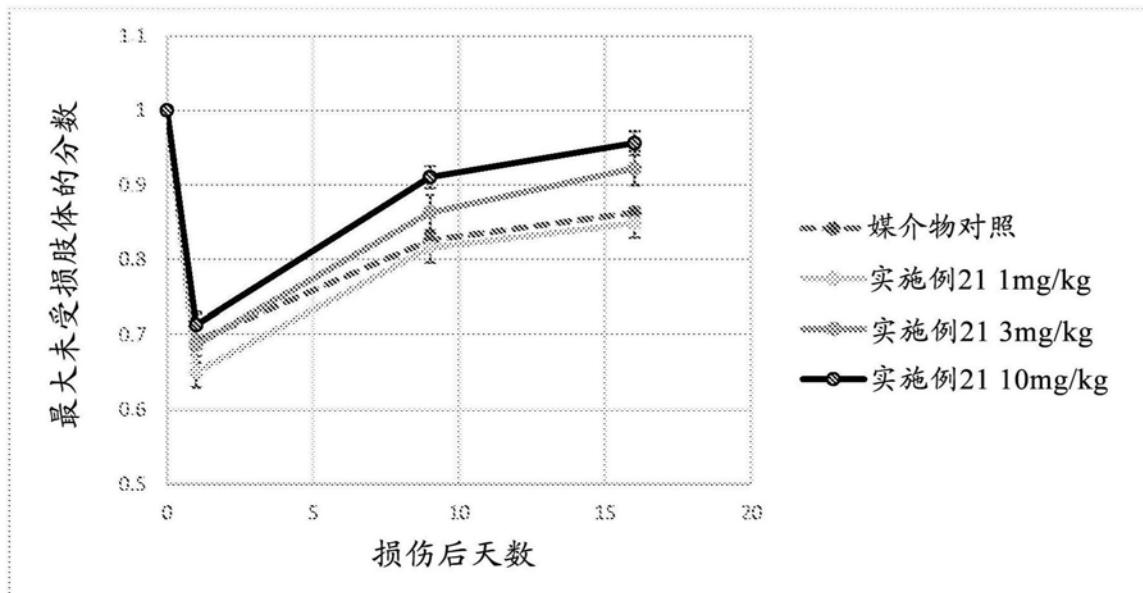


图1

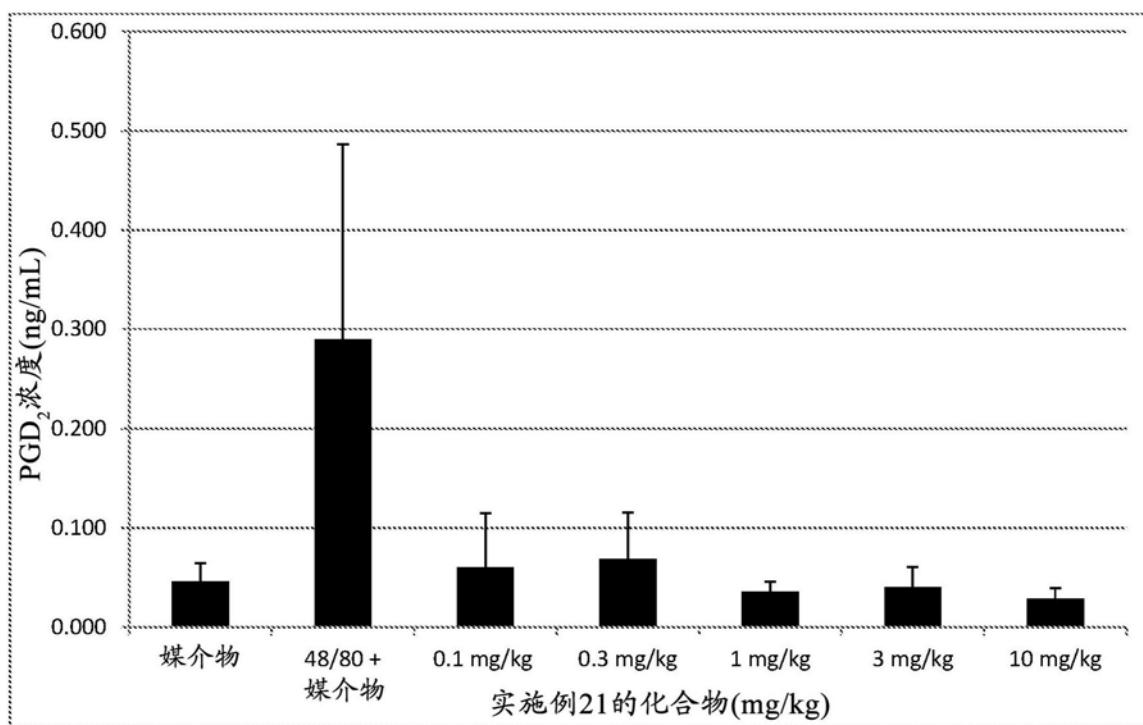


图2