(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114075190 A
(43)申请公布日 2022.02.22

(21)申请号 202010836243.4

(22)申请日 2020.08.20

(71)申请人 北京诺诚健华医药科技有限公司
地址 102206 北京市昌平区科技园区生命园路8号院一区8号楼

(72)发明人 不公告发明人

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/522(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/53(2006.01)
A61K 31/5355(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)

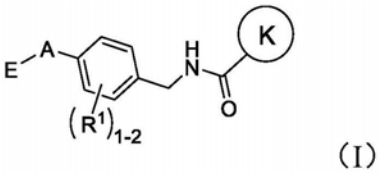
权利要求书7页 说明书66页

(54)发明名称

杂环类BTK抑制剂

(57)摘要

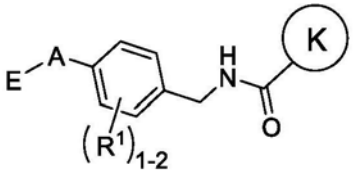
本发明涉及作为Bruton酪氨酸激酶(BTK)及其C481突变体抑制剂的杂环类化合物或其可药用的盐。具体而言,本发明涉及一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐。本发明还涉及所述化合物或其可药用的盐的制备方法。本发明的化合物可用于治疗和/或预防BTK或其C481突变体介导的相关性疾病,特别是肿瘤和自身免疫性疾病。



(I)

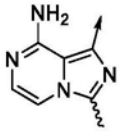
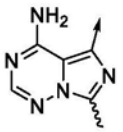
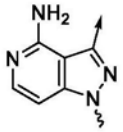
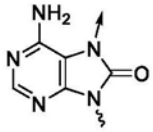
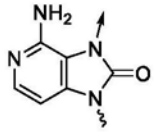
CN 114075190 A

1.一种通式(I)所示的化合物,或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体及其前药:



(I)

其中:

A为、、、或,其中→标示A连接到苯环,〰标示A连接到E;

环K为苯基或吡啶基,其中所述苯基和吡啶基任选被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6}烷基或$-OR^a$的取代基所取代;

E为C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个选自D、卤素、氰基、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、或R^e的取代基所取代;

R^e为C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基或3-10元杂环基,其中所述烷基、环烷基和杂环基任选被卤素、氰基、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$或$-C(O)NR^bR^c$的取代基所取代;

R^1为H、卤素、$-OR^a$或C_{1-6}烷基;

R^a为C_{1-6}烷基,其中所述烷基的一个或多个氢任选被D或氟所取代;且

R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或4-6元杂环基。

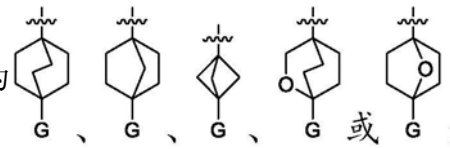
2.根据权利要求1所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其异构体,E为C_{1-6}烷基,其中所述烷基的一个或多个氢任选被D或氟所取代。

3.根据权利要求1所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其异构体,E为C_{3-7}单环环烷基或含N和/或O的4-8元单环杂环基,所述单环环烷基和单环杂环基任选被一个或多个选自D、卤素、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$或C_{1-6}烷基的取代基所取代,其中所述烷基取代基的一个或多个氢任选进一步被卤素、$-OR^b$或$-NR^bR^c$所取代;R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基。

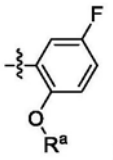
4.根据权利要求1或3所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其异构体,E为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基,所述环烷基和杂环基任选被一个或多个选自D、氟、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$或C_{1-2}烷基的取代基所取代,其中所述烷基取代基的一个或多个氢任选进一步被氟、-OH或$-NH_2$所取代;R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-2}烷基、C_{3-6}环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基(例如吗啉基)。

5.根据权利要求1所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其异构体,E为C_{5-10}多环环烷基或含O的5-10元多环杂环基,所述多环环烷基和多环杂环基任选被一个或多个选自D、卤素、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$或C_{1-6}烷基的取代基所取代,其中所述烷基取代基的一个或多个氢任选进一步被卤素、$-OR^b$或$-NR^bR^c$所取代;R^b和R^c各自独

立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基。

6.根据权利要求1或5所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其异构体，E为

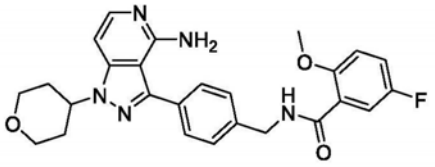
G为H、氟、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$或C_{1-2}烷基，其中所述烷基的一个或多个氢任选被氟、-OH或$-NH_2$所取代；R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-2}烷基、C_{3-6}环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基(例如吗啉基)。

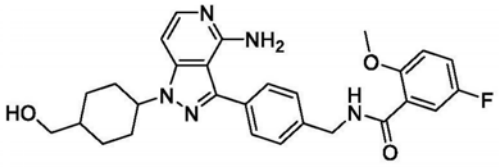
7.根据权利要求1所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其异构体，环K为苯基，其中所述苯基任选被一个或两个选自卤素或$-OR^a$的取代基所取代，优选环K为

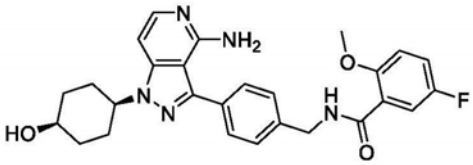
；R^a为C_{1-2}烷基，其中所述烷基的一个或多个氢任选被D所取代。

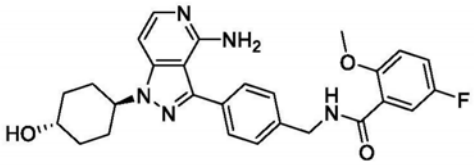
8.根据权利要求1所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其异构体，R^1为H或氟，优选R^1为H。

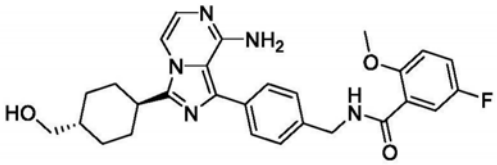
9.根据权利要求1所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物及其立体异构体，其结构如下：

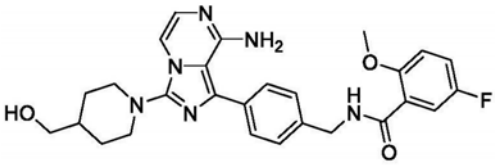


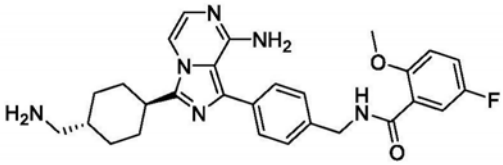


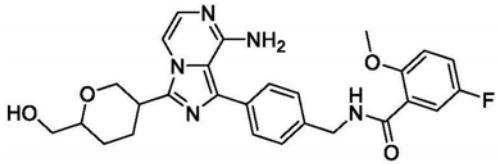


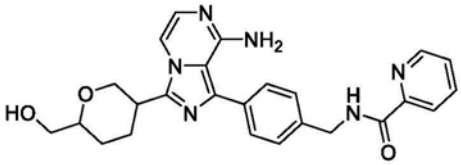


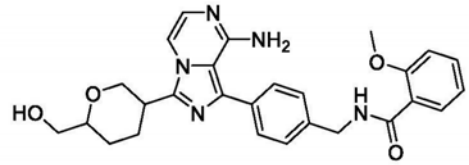


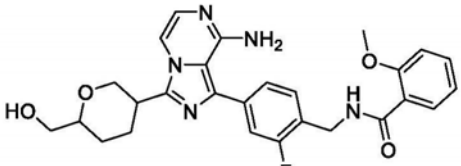


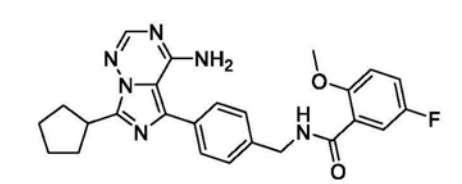


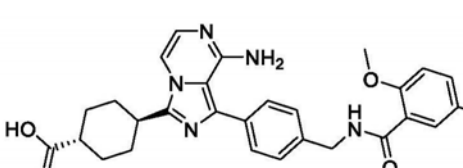


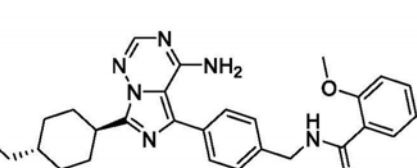


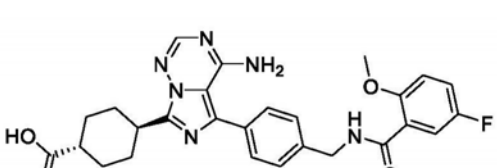


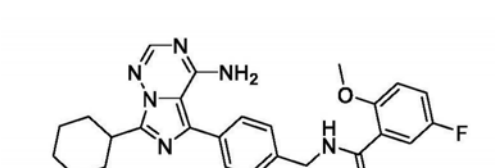


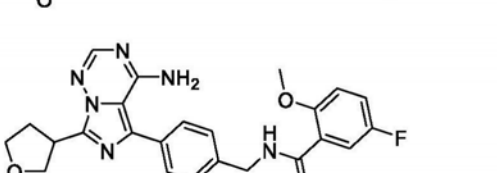


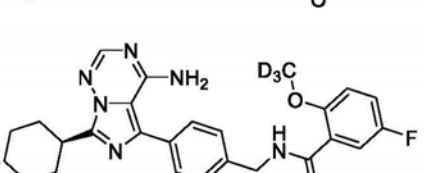


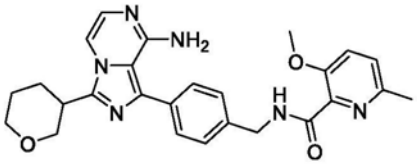


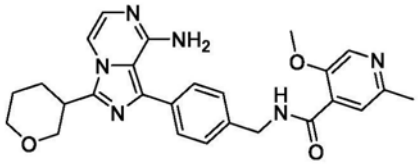


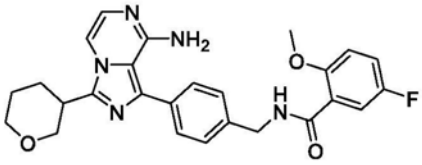


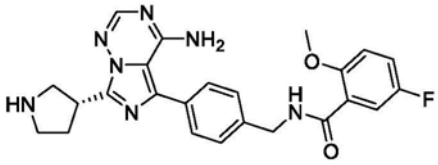


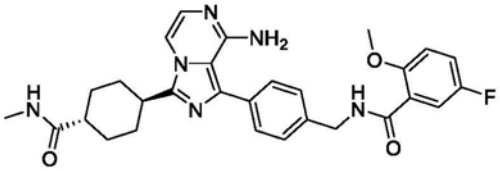


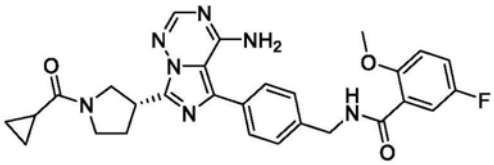


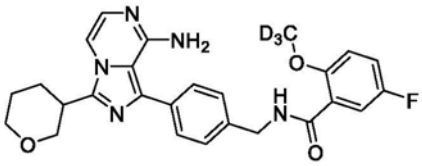


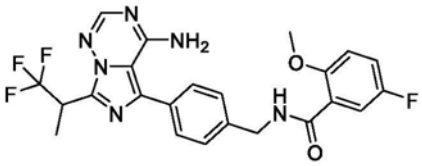


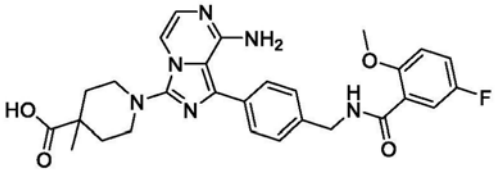


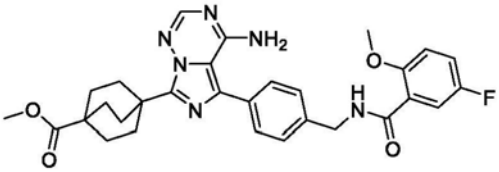


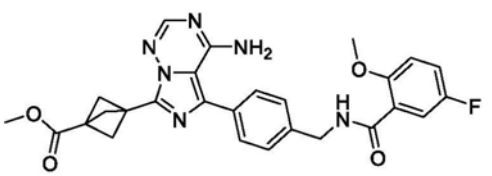


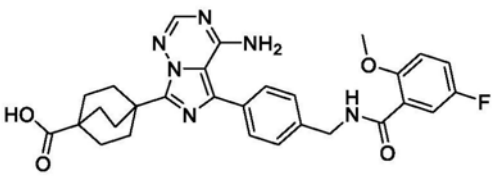


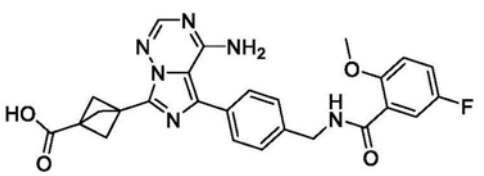


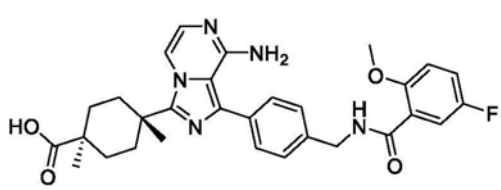


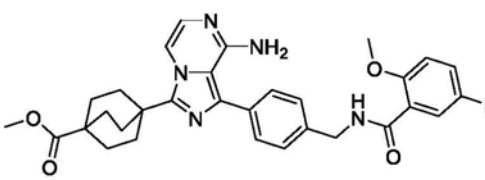


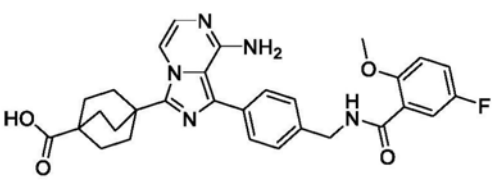


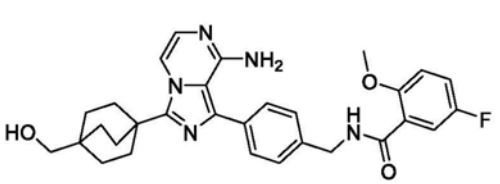


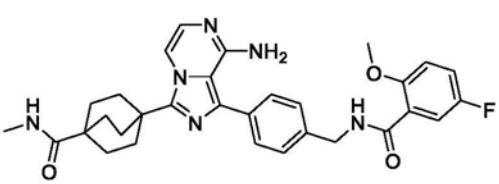


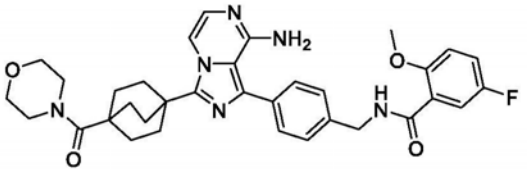
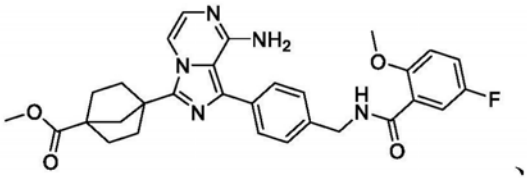
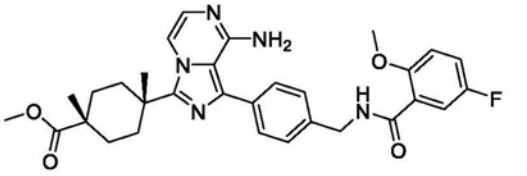
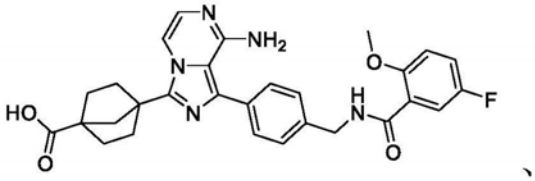
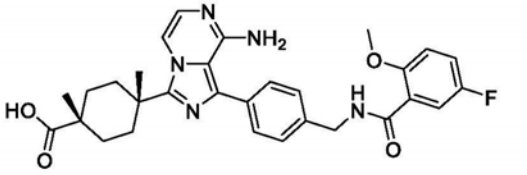
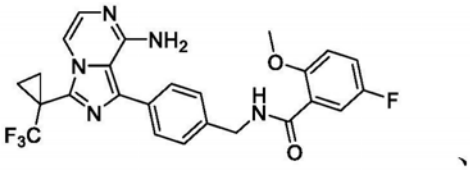
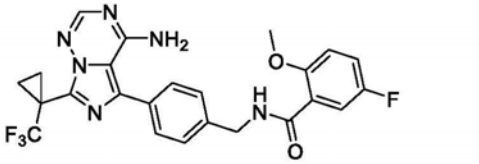
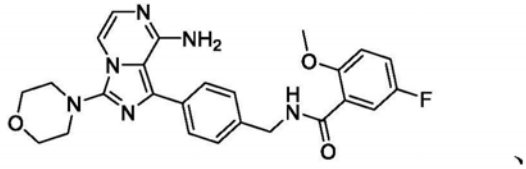
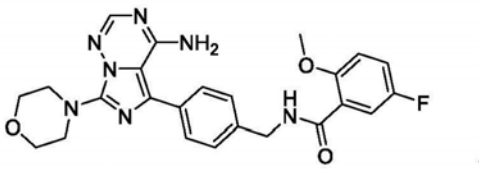
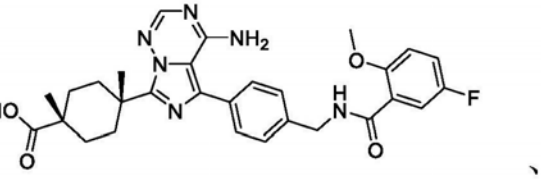
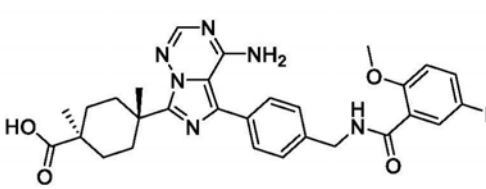
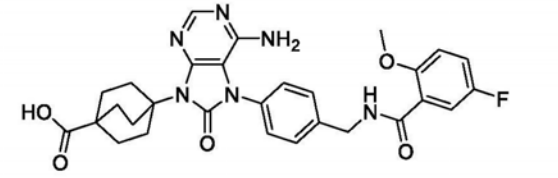
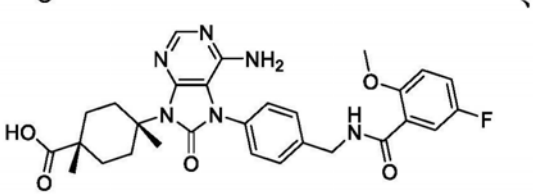
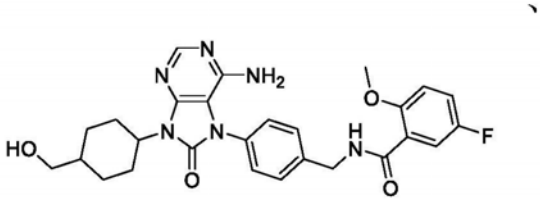
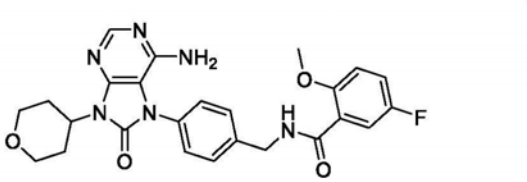
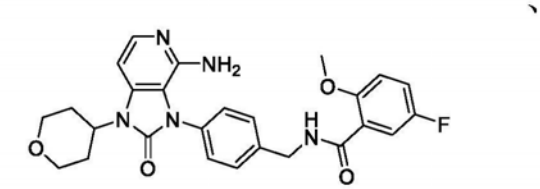
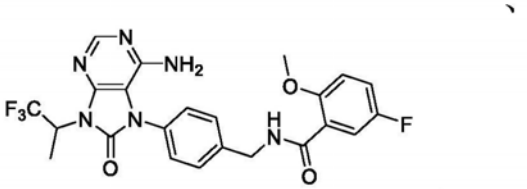
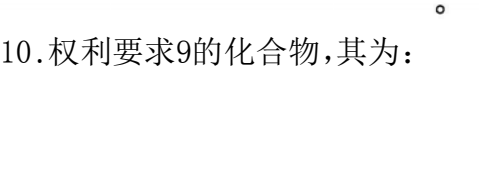




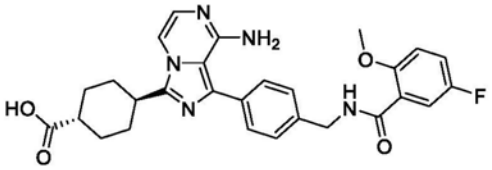
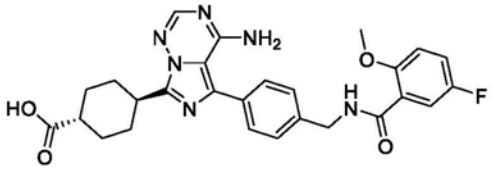
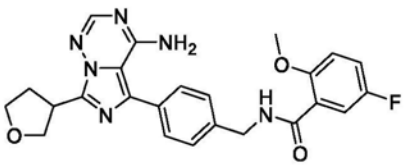
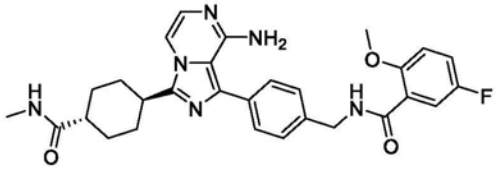
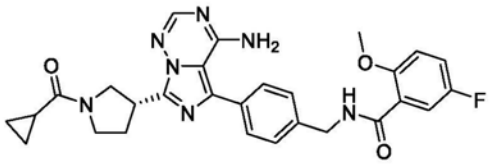
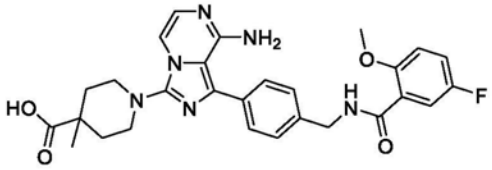
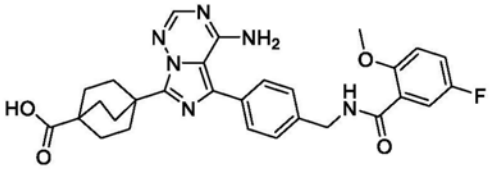
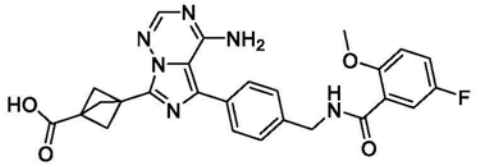
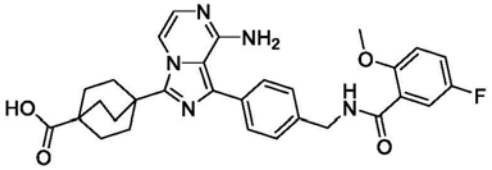
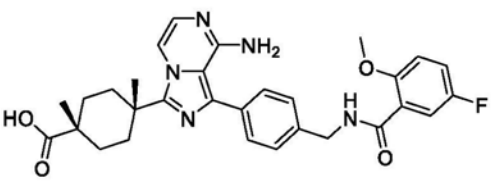
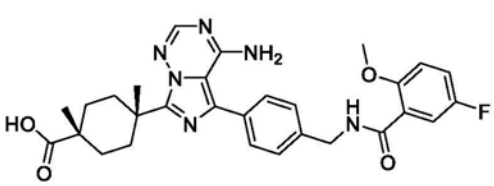
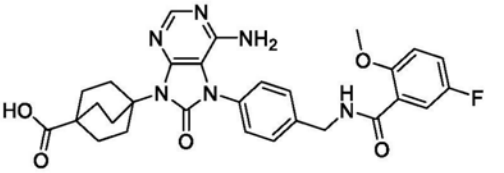
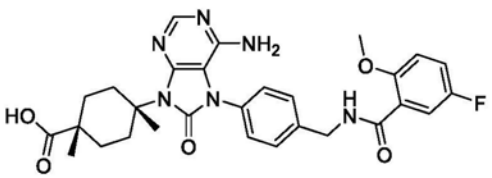
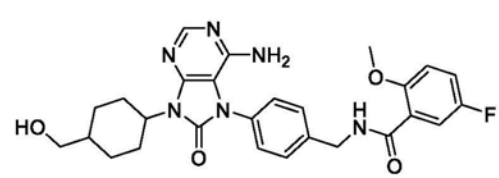
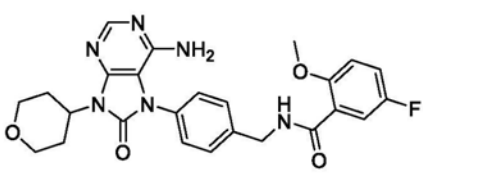
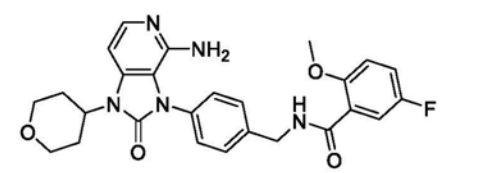
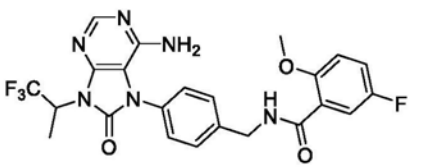


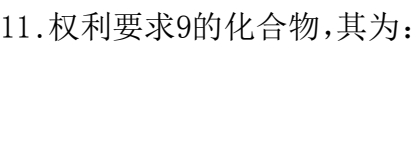




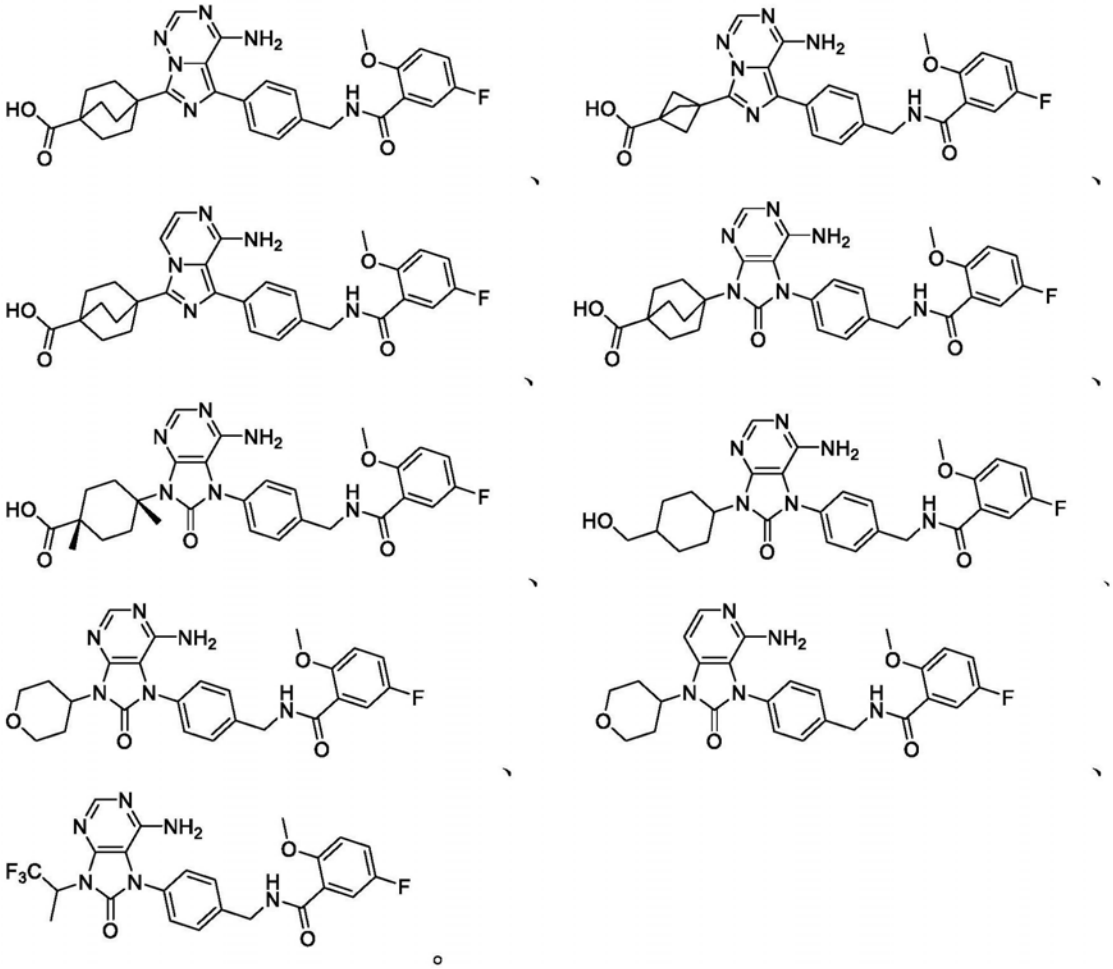
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。

10.权利要求9的化合物,其为:



11.权利要求9的化合物,其为:



12.一种药物组合物，其包含权利要求1-11中任一项所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体及其前药和一种或多种可药用的载体、辅料或额外的药物，其中所述额外的药物可为小分子化学治疗剂或大分子免疫和/或炎症调节剂。

13.一种预防或治疗由BTK或其C481突变体介导的相关疾病的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的权利要求1-11中任一项所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体及其前药，或包含所述化合物的药物组合物，其中由BTK及其C481突变体介导的疾病为癌症、淋巴瘤、白血病、自身免疫性疾病或炎性疾病等。

14.根据权利要求13的方法，其中所述疾病为B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、狼疮性肾炎、干燥综合症、IgG4相关疾病、特发性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、天疱疮。

杂环类BTK抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种调控或抑制Bruton酪氨酸激酶(BTK)及其C481突变体活性的杂环类化合物或其可药用的盐。本发明还涉及所述化合物或其可药用的盐的制备方法。本发明进一步涉及所述化合物或其可药用的盐在治疗和/或预防肿瘤与自身免疫性疾病的用途和使用方法。

背景技术

[0002] BTK是一种重要的介导细胞信号转导的非受体酪氨酸激酶,存在于浆细胞,包括B细胞中。B细胞是通过B细胞受体(BCR)被活化的,而BTK在BCR介导的信号通路中起了重要的作用。B细胞上的BCR被活化后,引起BTK的激活,导致下游的磷脂酶C(PLC)浓度增加,并激活IP3和DAG信号通路。这一信号通路可以促进细胞的增殖、粘附和存活,在B细胞淋巴瘤的发展过程中起重要的作用。

[0003] BTK抑制剂通过抑制BTK的活性而抑制B淋巴瘤细胞的增殖,破坏瘤细胞的粘附,促进瘤细胞的凋亡,使BTK在B细胞相关的癌症中成为令人注目的药物靶点,比如针对治疗对非霍奇金淋巴瘤(NHL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、华氏巨球蛋白血症(WM)、边缘区淋巴瘤(MZL)和中枢神经系统白血病(CNSL)等等。目前已有几个BTK抑制剂上市,包括Abbvie/JNJ的ibrutinib、AZ的acalabrutinib、Beigene的zanubrutinib和Gilead/Ono的tirabrutinib,还有多种BTK抑制剂处于临床研究阶段。

[0004] BTK抑制剂除了可以治疗B细胞相关淋巴瘤外,还可以抑制B细胞自身抗体和细胞因子的产生。在自身免疫性疾病中,B细胞呈递自身抗原,促进T细胞活化分泌致炎症因子造成组织损伤,同时又激活B细胞产生大量抗体,触发自身免疫反应。T和B细胞相互作用形成正反馈调节链,导致自身免疫反应失控,加重组织病理损伤。研究显示,体内存在着调节性B细胞,可通过分泌白细胞介素10(IL-10)或转化生长因子β1(TGF-β1)及其他机制,负向调控免疫应答,抑制免疫介导的炎症反应。所以,BTK可以作为自身免疫性疾病,比如类风湿性关节炎(RA)、多发性硬化症(MS)、系统性红斑狼疮(SLE)、天疱疮(pemphigus)等的药物靶点。针对自身免疫适应症,BTK抑制剂还处于临床研究中,其中Principia的rilzabrutinib和Merck Serono的evobrutinib分别在治疗天疱疮和多发性硬化症中取得了有效结果。

[0005] 已上市及多数在研的BTK抑制剂都为不可逆抑制剂,通过共价结合位于BTK蛋白481的半胱氨酸残基而抑制BTK的活性。部分B细胞淋巴瘤患者接受ibrutinib治疗一段时间后,BTK的C481出现了突变,比如C481S,使ibrutinib失去了与蛋白共价结合的位点,导致ibrutinib的活性降低,从而使患者对ibrutinib产生了耐药性(Quinquenel,et.al Blood 2019,134,641-644)。

[0006] 因此,本发明设计具有通式(I)所示结构的化合物,作为可逆BTK抑制剂,有效地抑制BTK及其C481突变体的活性,从而克服不可逆BTK抑制剂因C481突变而引起的耐药性。

发明内容

[0007] 定义

[0008] 除非另有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

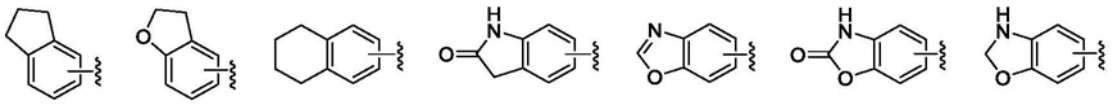
[0009] “C_{x-y}”表示碳原子数的范围，其中x和y均为整数，例如C_{3-8}环烷基表示具有3-8个碳原子的环烷基，即具有3、4、5、6、7或8个碳原子的环烷基。还应理解，“C_{3-8}”还包含其中的任意亚范围，例如C_{3-7}、C_{3-6}、C_{4-7}、C_{4-6}、C_{5-6}等。

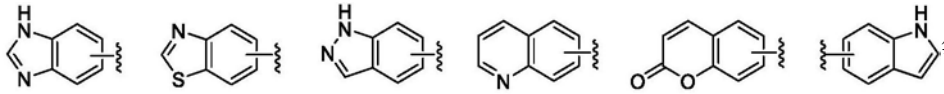
[0010] “烷基”指含有1至20个碳原子，例如1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的饱和的直链或支链的烃基基团。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基等。

[0011] “环烷基”指含有3至14个碳环原子的饱和环状烃基取代基。环烷基可以是单碳环，通常含有3至8个、3至7个或3至6个碳环原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。环烷基还可以是稠合、桥接或螺合到一起的双或三环，如十氢萘基、二环[2.2.2]辛烷、螺[3.3]庚烷等。

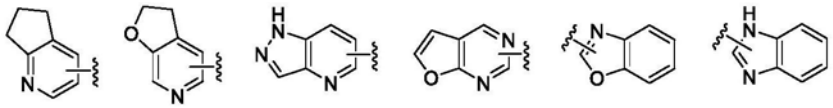
[0012] “杂环基或杂环”指饱和或部分不饱和的单环或多环环状基团，其包括3至20个环原子，例如可以是3至14个、3至12个、3至10个、3至8个、3至6个或5至6个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或$S(O)_m$(其中m是整数0至2)，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包括3至12个环原子，更优选3至10个环原子，更优选4至7个环原子，更优选4至6个环原子，最优选5或6个环原子，其中1～4个是杂原子，更优选1～3个是杂原子，最优选1～2个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包含吡咯烷基、噁丁环基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吖丁啶基等。多环杂环基包括稠合、桥接或螺合多环杂环基，如八氢环戊二烯并[c]吡咯、八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪、3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷、5-氮杂螺[2.4]庚烷、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷等。

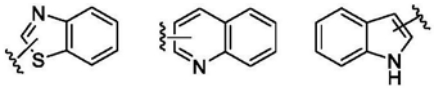
[0013] “芳基或芳环”指含有6至14个碳原子的芳香族单环或稠合多环基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基，最优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实例包括：

[0014] 

[0015] 等。

[0016] “杂芳基或杂芳环”指含有5至14个环原子的杂芳香族体系，其中1至4个环原子选自包括氧、硫和氮的杂原子。杂芳基优选为5至10元，更优选杂芳基是5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实例包括：

[0017] 

[0018]  等。

[0019] “卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0020] “氰基”指-CN。

[0021] “任选”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该表述包括该事件或环境发生或不发生的情形。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该表述包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0022] “取代”指基团中的一个或多个氢原子，优选为5个，更优选为1～3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。所述取代基包括但不限于卤素、氰基、硝基、氧代、-SF_5、C_{1-4}烷基、C_{3-7}环烷基、4-7元杂环基、苯基、5-6元杂芳基等。

[0023] “异构体”指具有相同分子式但其原子结合的性质或顺序或其原子的空间排列不同的化合物。原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。立体异构体包括旋光异构体、几何异构体和构象异构体。

[0024] 本发明的化合物可以以旋光异构体形式存在。旋光异构体包括对映异构体和非对映异构体。对映异构体是指两个立体异构体彼此镜像但相互不可重叠。外消旋混合物或外消旋体是指手性分子的左右手对映异构体数量相等的混合物。非对映异构体是指两个立体异构体不是彼此的镜像且不可重叠。当旋光异构体为单一异构体且其绝对构型确定，根据手性碳原子上取代基的构型，其为“R”或“S”的绝对构型；当旋光异构体的绝对构型未确定，依据所测的旋光值，其为(+)或(-)。制备和分离光学异构体的方法是本领域中已知的。

[0025] 本发明的化合物也可以存在几何异构体。本发明考虑由碳-碳双键、碳-氮双键、环烷基或杂环基团周围的取代基的分布所产生的各种几何异构体和其混合物。碳-碳双键或碳-氮键周围的取代基指定为Z或E构型，环烷基或杂环周围的取代基指定为顺式或反式构型。

[0026] 本发明的化合物还可能显示互变异构现象，例如酮-烯醇互变异构。

[0027] 应该理解，本发明包括任何互变异构或立体异构形式和其混合物，并且不仅仅限于化合物的命名或化学结构式中所使用的任何一个互变异构或立体异构形式。

[0028] “同位素”是指在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。适合并入本发明化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯，分别例如但不限于^{2}H(D)、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。本发明的同位素标记化合物通常可通过本领域技术人员已知的传统技术或通过与所附实施例中描述的那些类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。这样的化合物具有各种潜在用途，例如作为测定生物活性中的标样和试剂。在稳定同位素的情况下，这样的化合物具有有利地改变生物、药理学或药代动力学性质的潜力。氘

(D)为本发明的优选同位素,比如甲基、亚甲基或次甲基中的氢可被氘取代。

[0029] 本发明的化合物可以以前药的形式给予。“前药”是指在活体内的生理条件下例如通过氧化、还原、水解等(它们各自利用酶或在没有酶参与下进行)转化成本发明的生物活性化合物的衍生物。前药的实例有下述化合物:其中本发明的化合物中的氨基被酰化、烷基化或磷酸化,例如二十烷酰基氨基、丙氨酰氨基、新戊酰氧基甲基氨基,或其中羟基被酰化、烷基化、磷酸化或转化成硼酸盐,例如乙酰氧基、棕榈酰氧基、新戊酰氧基、琥珀酰氧基、富马酰氧基、丙氨酰氧基,或其中羧基被酯化或酰胺化,或其中巯基与选择性地向靶和/或向细胞的胞质溶胶递送药物的载体分子,例如肽形成二硫桥键。这些化合物可以由本发明的化合物根据公知方法制备。

[0030] “可药用的盐”或者“药学上可接受的盐”是指由可药用的碱或酸,包括无机碱或酸和有机碱或酸制成的盐。在本发明的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本发明还包含它们相应的可药用盐。因此,含有酸性基团的本发明的化合物可以以盐形式存在并可根据本发明使用,例如作为碱金属盐、碱土金属盐或作为铵盐。这样的盐的更确切实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或与氨或有机胺,例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸形成的盐。含有碱性基团的本发明的化合物可以以盐形式存在并可根据本发明以它们与无机或有机酸的加成盐的形式使用。合适的酸的实例包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸和本领域技术人员已知的其它酸。如果本发明的化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团,本发明除所提到的盐形式外还包括内盐或内铵盐。各盐可通过本领域技术人员从已知的常规方法获得,例如通过在溶剂或分散剂中使本发明的化合物与有机或无机酸或碱接触或通过与其它盐阴离子交换或阳离子交换。

[0031] “药物组合物”指含有一种或多种本发明所述的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体、前药及其混合物形式以及其他组分例如可药用的载体和辅料的组合物。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0032] 因此,在本申请中当提及“化合物”、“本发明化合物”或“本发明所述化合物”时,包括所有所述化合物形式,例如其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体、前药及其混合物。

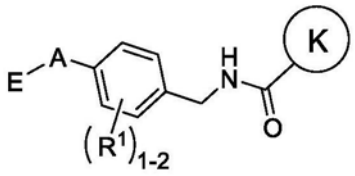
[0033] 在本文中,术语“癌症或淋巴瘤或白血病”包括但不限于B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如ABC-DLBCL)、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞白血病、浆细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、各种实体瘤(例如黑素瘤、骨癌、脑癌、结肠癌、肝癌、皮肤癌、肾癌、肺癌、肌肉癌、膀胱癌、消化道/胃肠道癌、乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、前列腺癌)等。

[0034] 在本文中,术语“自身免疫性疾病或炎性疾病”包括但不限于关节炎、多发性硬化症、骨质疏松症、炎症性肠疾病、结肠炎、克罗恩病、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、狼疮性肾炎、干燥综合症、IgG4相关疾病、特发性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、赖特综合症、银屑病、白塞病、哮喘、天疱疮、糖尿病、重症肌无力症、吉兰-巴雷综合症、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、脉管炎、自身免疫性血管炎、肉芽肿伴多发性血管炎、自身免疫性肝炎等。

[0035] 在本文中，术语“治疗有效量”是指包括可有效治疗或防止所述疾病的本发明化合物的量。

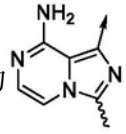
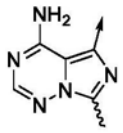
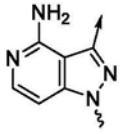
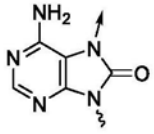
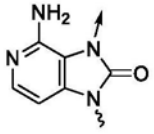
[0036] 在本文中，术语“患者”是指哺乳动物，尤其是人类。

[0037] 本发明提供作为BTK及其C481突变体抑制剂的一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体及其前药：

[0038] 

(I)

[0039] 其中：

[0040] A为、、、或，其中→标示A连接到苯环，标示A连接到E；

[0041] 环K为苯基或吡啶基，其中所述苯基和吡啶基任选被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6}烷基或$-OR^a$的取代基所取代；

[0042] E为C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基或5-10元杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被一个或多个选自D、卤素、氰基、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$、或R^e的取代基所取代；

[0043] R^e为C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基或3-10元杂环基，其中所述烷基、环烷基和杂环基任选被卤素、氰基、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$或$-C(O)NR^bR^c$的取代基所取代；

[0044] R^1为H、卤素、$-OR^a$或C_{1-6}烷基；

[0045] R^a为C_{1-6}烷基，其中所述烷基的一个或多个氢任选被D或氟所取代；且

[0046] R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或4-6元杂环基。

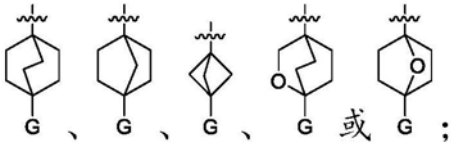
[0047] 在一个实施方案中，E为C_{1-6}烷基，其中所述烷基的一个或多个氢任选被D或氟所取代，例如$-CH(CH_3)(CF_3)$。

[0048] 在一个实施方案中，E为C_{3-7}单环环烷基或含N和/或O的4-8元单环杂环基，所述单环环烷基和单环杂环基任选被一个或多个选自D、卤素、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$或C_{1-6}烷基的取代基所取代，其中所述烷基取代基的一个或多个氢任选进一步被卤素、$-OR^b$或$-NR^bR^c$所取代；R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基。

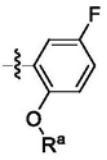
[0049] 在一个优选实施方案中，E为环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基，所述环烷基和杂环基任选被一个或多个选自D、氟、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)NR^bR^c$或C_{1-2}烷基的取代基所取代，其中所述烷基取代基的一个或多个氢任选进一步被氟、-OH或$-NH_2$所取代；R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-2}烷基、C_{3-6}环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基(例如吗啉基)。

[0050] 在一个实施方案中，E为C_{5-10}多环环烷基或含O的5-10元多环杂环基，所述多环环烷基和多环杂环基任选被一个或多个选自D、卤素、$-OR^b$、$-NR^bR^c$、$-COOR^b$、$-C(O)R^b$、$-C(O)$

NR^bR^c或C_{1-6}烷基的取代基所取代，其中所述烷基取代基的一个或多个氢任选进一步被卤素、-OR^b或-NR^bR^c所取代；R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C3-6环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基(例如吗啉基)。

[0051] 在一个优选实施方案中，E为、、、或；G为H、氟、-OR^b、-NR^bR^c、-$COOR^b$、-$C(O)R^b$、-$C(O)NR^bR^c$或C_{1-2}烷基，其中所述烷基的一个或多个氢任选被氟、-OH或-NH_2所取代；R^b和R^c各自独立地选自H、C_{1-2}烷基、C_{3-6}环烷基或含N和/或O的4-6元杂环基(例如吗啉基)。

[0052] 在一个优选实施方案中，环K为苯基，其中所述苯基任选被一个或两个选自卤素或-OR^a的取代基所取代；R^a为C_{1-2}烷基，其中所述烷基的一个或多个氢任选被D所取代。

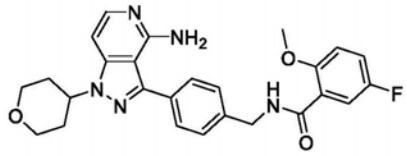
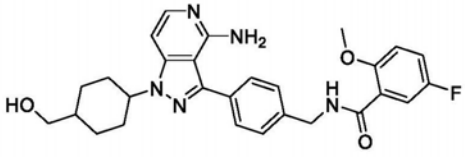
[0053] 在一个优选实施方案中，环K为；R^a为C_{1-2}烷基，其中所述烷基的一个或多个氢任选被D所取代。

[0054] 在一个实施方案中，R^1为H。

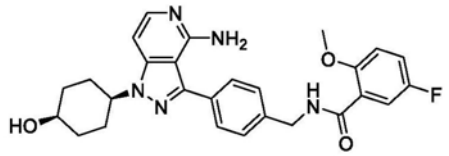
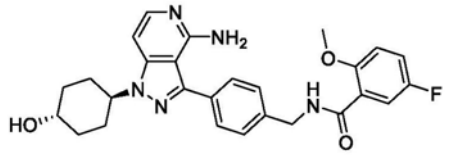
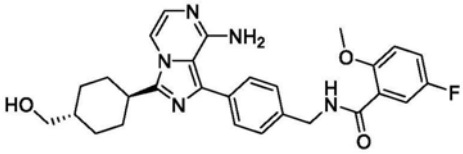
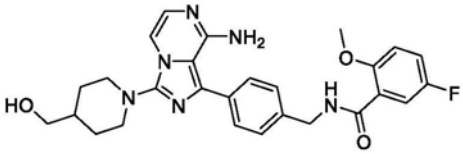
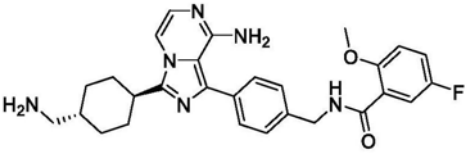
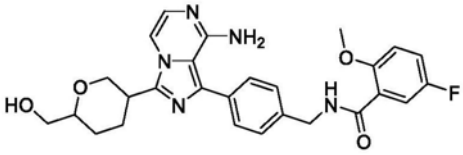
[0055] 在另一个实施方案中，R^1为卤素。

[0056] 本发明还涉及以下化合物1-53，或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体、前药及其混合物。

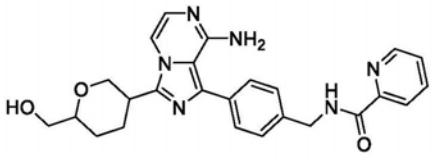
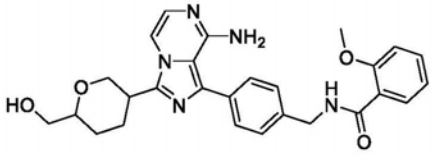
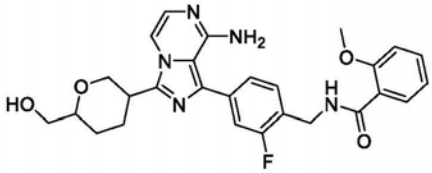
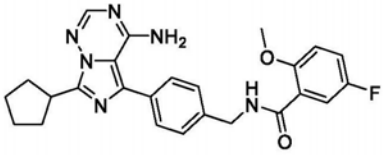
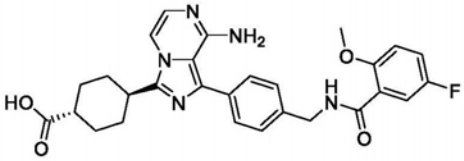
[0057]

化合物编号	化合物结构与命名
1.	
	N-(4-(4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
2.	

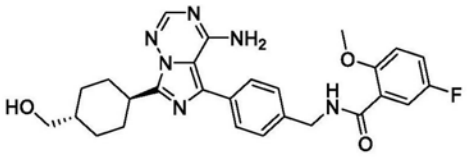
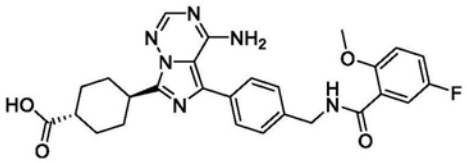
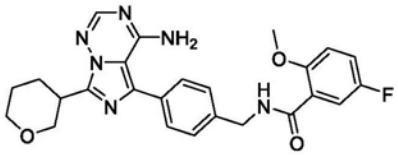
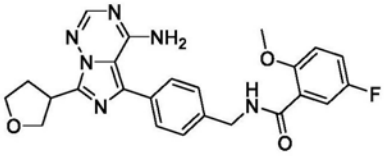
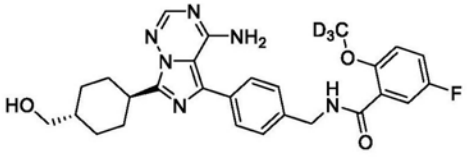
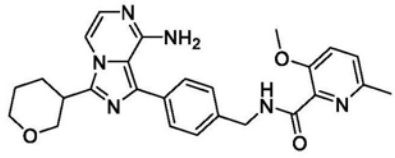
[0058]

	N-(4-(4-氨基-1-(4-(羟甲基)环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
3.	
	N-(4-(4-氨基-1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
4.	
	N-(4-(4-氨基-1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
5.	
	N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
6.	
	N-(4-(8-氨基-3-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
7.	
	N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
8.	

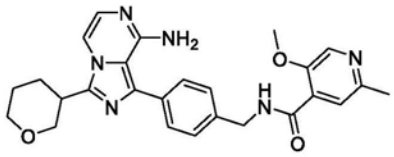
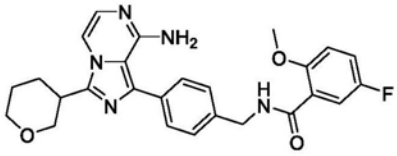
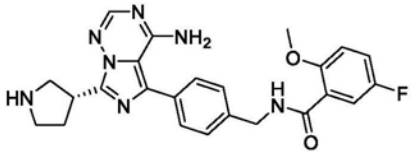
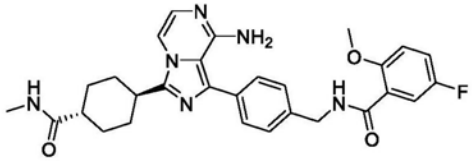
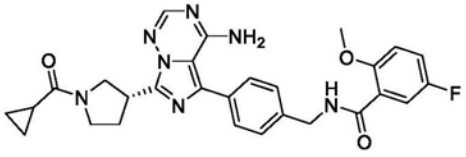
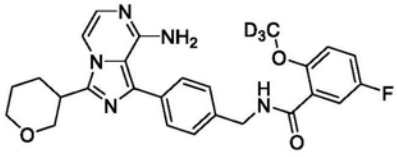
[0059]

	N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
9.	
	N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)吡啶甲酰胺
10.	
	N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-2-甲氧基苯甲酰胺
11.	
	N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苄基)-2-甲氧基苯甲酰胺
12.	
	N-(4-(4-氨基-7-环戊基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
13.	
	(1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-羧酸

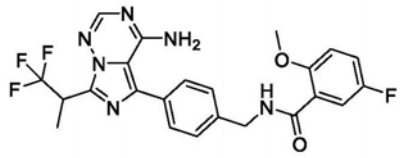
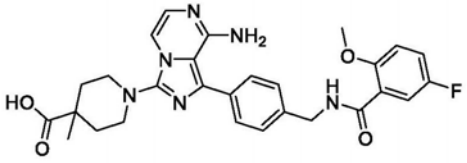
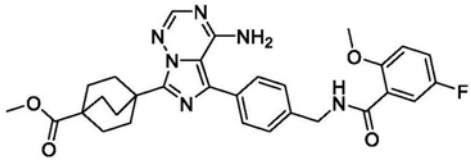
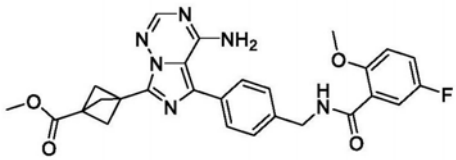
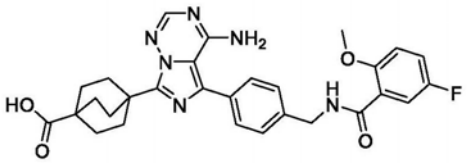
[0060]

14.	
	N-(4-(4-氨基-7-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
15.	
	(1r,4r)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑基[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷-1-甲酸
16.	
	N-(4-(4-氨基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
17.	
	N-(4-(4-氨基-7-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
18.	
	N-(4-(4-氨基-7-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酰胺
19.	
	N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-3-甲氧基-6-甲基吡啶啉酰胺

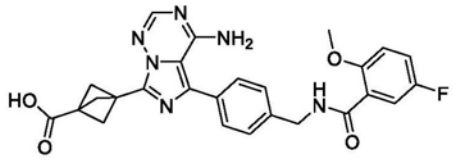
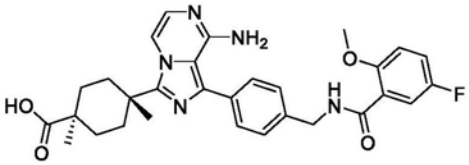
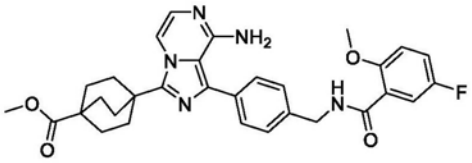
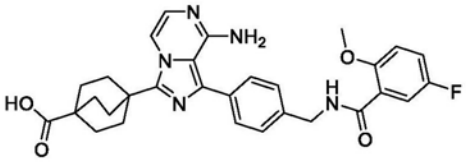
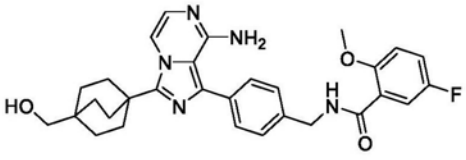
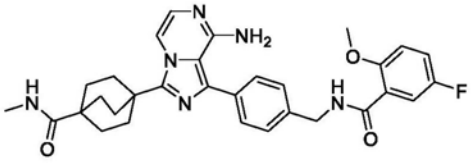
[0061]

20.	
	N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-甲氧基-2-甲基异烟酰胺
21.	
	N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
22.	
	(R)-N-(4-(4-氨基-7-(吡咯烷-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
23.	
	N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
24.	
	(R)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
25.	
	N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪

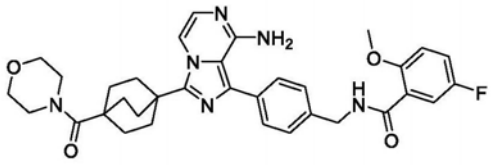
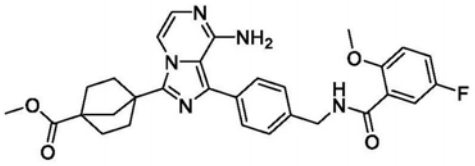
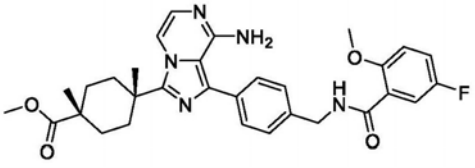
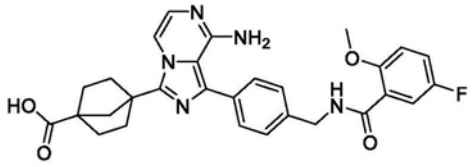
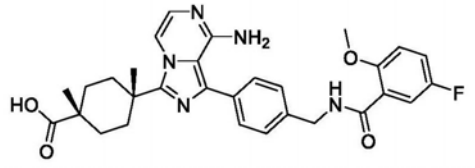
[0062]

	-1-基)苄基)-5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酰胺
26.	
	N-(4-(4-氨基-7-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
27.	
	1-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基哌啶-4-羧酸
28.	
	4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯
29.	
	3-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯
30.	
	4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸

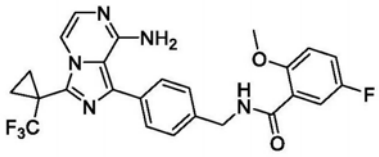
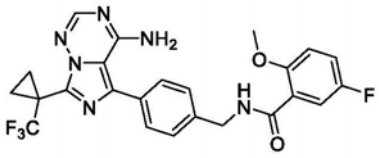
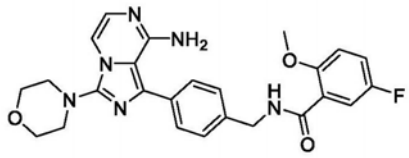
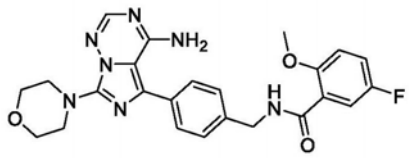
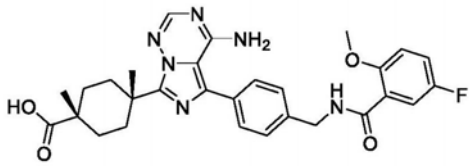
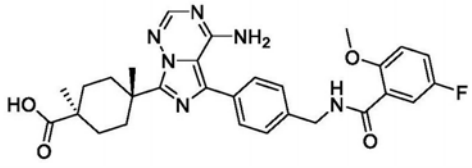
[0063]

31.	
	3-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸
32.	
	(1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-羧酸
33.	
	4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯
34.	
	4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸
35.	
	N-(4-(8-氨基-3-(4-(羟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
36.	
	4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)

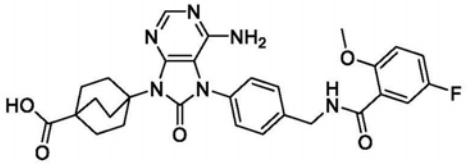
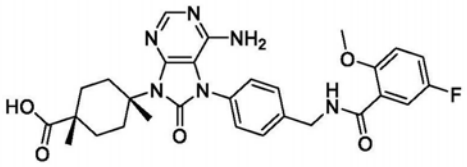
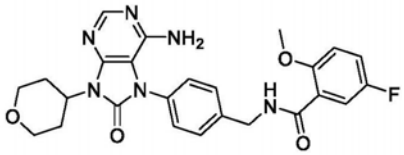
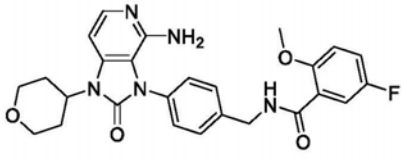
[0064]

	咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-甲基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酰胺
37.	
	N-(4-(8-氨基-3-(4-(吗啉-4-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
38.	
	4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯
39.	
	(1s,4s)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-羧酸甲酯
40.	
	4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸
41.	
	(1s,4s)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-羧酸

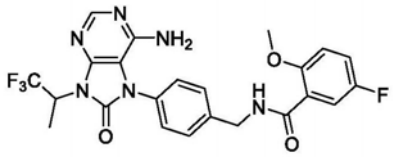
[0065]

42.	
	N-(4-(8-氨基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
43.	
	N-(4-(4-氨基-7-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
44.	
	N-(4-(8-氨基-3-吗啉代咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
45.	
	N-(4-(4-氨基-7-吗啉代咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
46.	
	(1s,4s)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑啉[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸
47.	
	(1r,4r)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑啉[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,4-二甲基环

[0066]

	己烷-1-甲酸
48.	
	4-(6-氨基-7-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸
49.	
	(1s,4s)-4-(6-氨基-7-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸
50.	
	N-(4-(6-氨基-9-(4-(羟甲基)环己基)-8-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
51.	
	N-(4-(6-氨基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺
52.	
	N-(4-(4-氨基-2-氧-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0067]

53.	
	N-(4-(6-氨基-8-氧代-9-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-7-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0068] 本发明的化合物能够有效抑制BTK及其C481突变体的活性，优选其IC_{50}小于100nM，更优选其IC_{50}小于10nM。

[0069] 本发明也涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含通式(I)所示的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体及其前药和一种或多种药学上可接受的载体或辅料。

[0070] 本发明进一步涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含通式(I)所示的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体、前药及其混合物和至少一种额外的药物，其中所述至少一种额外的药物可为小分子化学治疗剂(例如类固醇抗炎药、激酶靶向药、细胞凋亡抑制剂、炎症调节剂、细胞毒类药物、DNA损伤相关药物)或大分子免疫和/或炎症调节剂(例如CD-20抗体、CD19抗体、PD-1抗体)。

[0071] 本发明的另一方面提供一种治疗或者预防BTK或其C481突变体介导的疾病的方法，所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐、稳定同位素衍生物、异构体、前药及其混合物，或包含所述化合物的药物组合物；所述疾病包括但不限于癌症、淋巴瘤、白血病、自身免疫性疾病或炎性疾病，例如B细胞恶性肿瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如ABC-DLBCL)、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、B细胞前淋巴细胞白血病、浆细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、各种实体瘤(例如肺癌、前列腺癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、胰脏癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、食道癌、脑癌、肝癌、肾癌、皮肤癌、肌肉癌、上皮癌、膀胱癌、成神经细胞瘤、黑色素瘤、骨癌、黑素瘤)、关节炎、多发性硬化症、骨质疏松症、炎症性肠疾病、结肠炎、克罗恩病、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、狼疮性肾炎、干燥综合症、IgG4相关疾病、特发性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、赖特综合症、银屑病、白塞病、哮喘、天疱疮、糖尿病、重症肌无力症、吉兰-巴雷综合症、格雷夫斯病、桥本甲状腺炎、脉管炎、自身免疫性血管炎、肉芽肿伴多发性血管炎、自身免疫性肝炎，尤其是B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如ABC-DLBCL)、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、边缘区淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、狼疮性肾炎、干燥综合症、IgG4相关疾病、特发性血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症、天疱疮、荨麻疹等。

[0072] 根据本发明，所述药物可以是任何药物剂型，包括但不限于片剂、胶囊剂、溶液剂、冻干制剂、注射剂。

[0073] 本发明的药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。这种单位可根据治疗的病症、给药方法和患者的年龄、体重和状况包含例如1毫克至1

克，优选5毫克至700毫克，特别优选10毫克至500毫克的本发明的化合物。此外，可以使用制药领域中所知的方法制备这种类型的药物制剂，比如把活性成分与一种或多种辅料和/或佐剂混合。

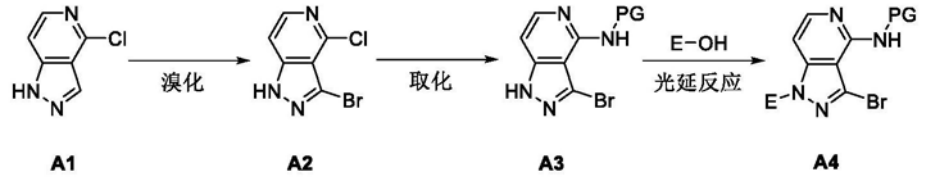
[0074] 本发明药物制剂可适于通过任何所需的合适方法给药，例如通过经口(包括口腔或舌下)、直肠、经鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或肠道外(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)方法给药。

[0075] 本发明还提供制备所述化合物的方法。本发明通式(I)所述化合物的制备可通过以下示例性方法和实施例完成，但这些方法和实施例不应以任何方式被认为是对本发明范围的限制。也可通过本领域技术人员所知的合成技术合成本发明所述的化合物，或者综合使用本领域已知方法和本发明所述方法。每步反应所得的产物用本领域已知的分离技术得到，包括但不限于萃取、过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。合成所需的起始物料和化学试剂可以根据文献(可从SciFinder上查询)常规合成或购买。

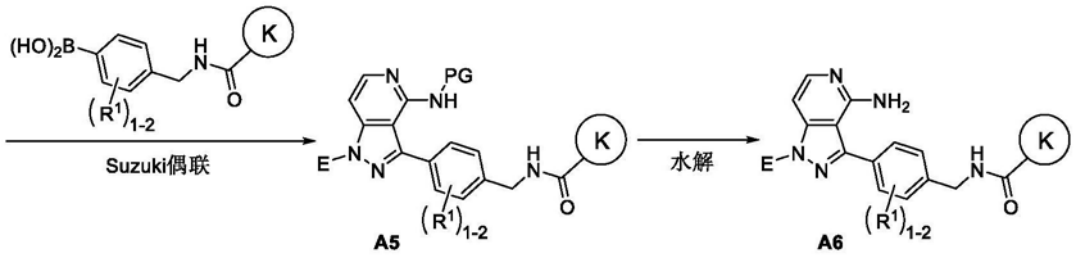
[0076] 合成方法

[0077] 本发明通式(I)所述杂环类化合物可按照方法A所述路线合成：1)起始物料A1用NBS溴化得到A2；2)A2在碱催化下被带有保护基的氨(例如2,4-二甲氧基苄胺)取代生成A3；3)A3与E-OH进行光延(Mitsunobu)反应得到A4；4)A4与苯硼酸Suzuki偶联生成A5；5)A5脱保护得到A6。有些A6的官能团E可进一步被衍生化得到各种目标化合物，比如E中的酯被碱(例如LiOH)水解生成酸、含被保护胺或醇的E脱保护得到胺或醇、胺进一步酰胺化得到酰胺等。

[0078] 方法A：

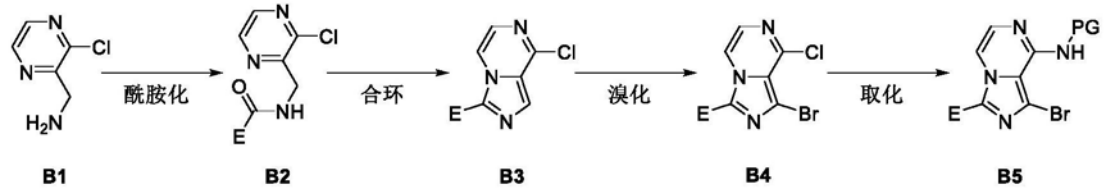


[0079]

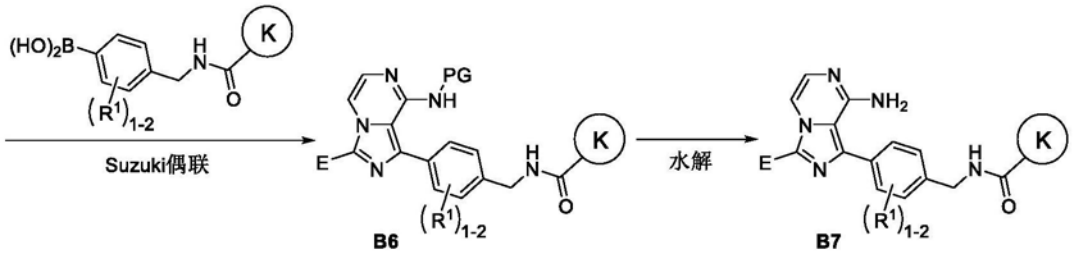


[0080] 本发明通式(I)所述杂环类化合物也可按照方法B所述路线合成：1)起始物料B1与E-COOH缩合生成B2；2)B2在三氯氧膦中加热关环得到B3；3)B3用NBS溴化得到B4；4)B4在碱催化下被带有保护基的氨(例如2,4-二甲氧基苄胺)取代生成B5；5)B5与苯硼酸Suzuki偶联生成B6；5)B6脱保护得到B7。有些B7的官能团E可进一步被衍生化得到各种目标化合物，比如E中的酯被碱(例如LiOH)水解生成酸、含被保护胺或醇的E脱保护得到胺或醇、胺进一步酰胺化得到酰胺等。

[0081] 方法B：

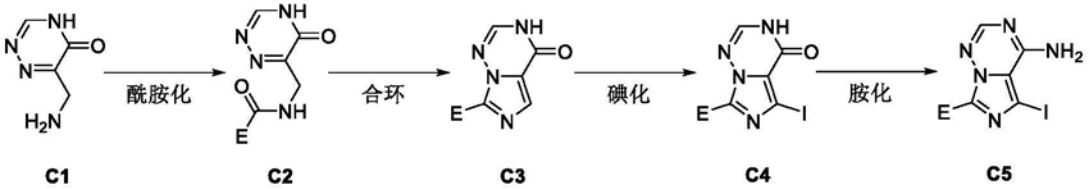


[0082]

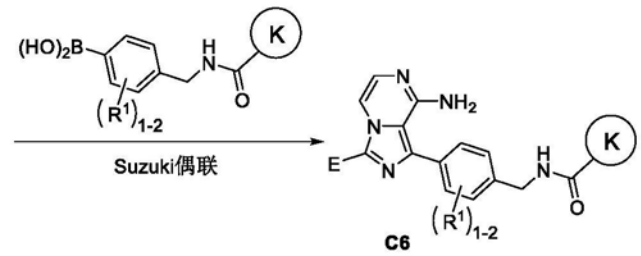


[0083] 本发明通式(I)所述杂环类化合物也可按照方法C所述路线合成:1)起始物料C1与E-COOH缩合生成C2;2)C2在三氯氧膦中加热关环得到C3;3)C3用NIS碘化得到C4;4)C4胺化得到C5;5)C5与苯硼酸Suzuki偶联生成C6。有些C7的官能团E可进一步被衍生化得到各种目标化合物,比如E中的酯被碱(例如LiOH)水解生成酸、含被保护胺或醇的E脱保护得到胺或醇、胺进一步酰胺化得到酰胺等。

[0084] 方法C:

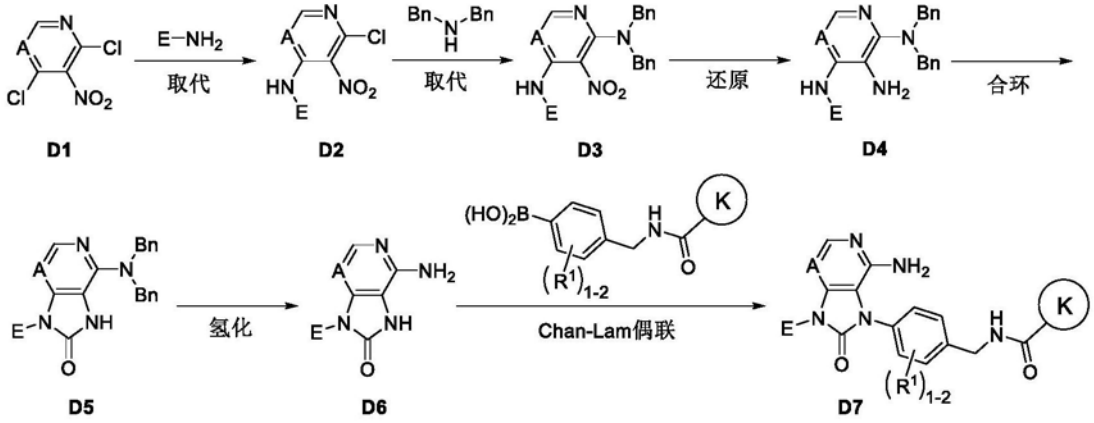


[0085]



[0086] 本发明通式(I)所述杂环类化合物还可按照方法D所述路线合成:1)起始物料D1(A为N或CH)与E-NH_2在碱催化下发生取代反应生成D2;2)D2中的第二个氯进一步被带有保护基(例如苄基)的氨取代生成D3;3)还原D3的硝基(比如用还原剂Zn/NH_4Cl)得到D4;4)D4在碱(比如NEt_3)催化下与羰基二咪唑或三光气等发生环化反应生成D5;5)D5氢化脱保护得到D6;6)D6与苯硼酸进行Chan-Lam偶联从而生成D7。有些D7的官能团E可进一步被衍生化得到各种目标化合物,比如E中的酯被碱(例如LiOH)水解生成酸、含被保护胺或醇的E脱保护得到胺或醇、胺进一步酰胺化得到酰胺等。

[0087] 方法D:

[0088] 

实施例

[0089] 本发明的起始原料可以按照本领域已知的方法来合成，或可购自ABCR GmbH& Co.KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶远化学科技(Accela ChemBio Inc.)、北京偶合等化学品公司。

[0090] 本发明化合物的结构是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定的。NMR的测定使用Bruker ASCEND-400核磁仪，所用溶剂为氘代二甲基亚砜($DMSO-d_6$)、氘代氯仿($CDCl_3$)或氘代甲醇(CD_3OD)等，内标为四甲基甲硅烷(TMS)，化学位移是以10^{-6}(ppm)作为单位给出。MS的测定使用Agilent SQD(ESI)质谱仪(安捷伦6120)。

[0091] HPLC使用安捷伦1260DAD高压液相色谱仪(Poroshell 120EC-C18，50×3.0mm，2.7μm色谱柱)或Waters Arc高压液相色谱仪(Sunfirc C18，150×4.6mm，5μm色谱柱)。

[0092] 实施例中如无特殊说明，反应温度为室温(20℃-30℃)。

[0093] 实施例中如无特殊说明，反应均在氩气气氛或氮气气氛下进行。氩气气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0094] 氢气气氛是指反应瓶在抽真空再充入氢气(反复3次)后，连接一个约1L容积的氢气气球。

[0095] 微波反应使用CEM Discover-SP型微波反应器。

[0096] 实施例中的反应进程的监测使用安捷伦的液质联用色谱仪(1260/6120)，也可采用薄层层析(TLC)，所用硅胶板的厚度为0.15～0.2mm(青岛海洋GF254)。

[0097] 化合物的纯化采用柱层析或薄层层析，其中柱层析使用青岛海洋的200～300目硅胶，薄层层析使用青岛海洋的厚度为0.4～0.5mm的GF254硅胶板。

[0098] 柱层析或薄层层析展开溶剂体系通常有a)二氯甲烷和甲醇体系，b)石油醚和乙酸乙酯体系，或如实施例中所示。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺、或其它酸性或碱性试剂进一步调节。

[0099] 化合物的纯化还采用Waters的质谱导向自动制备系统(质谱检测器：SQD2)，根据化合物的极性用适当的乙腈/水(含0.1％三氟乙酸或甲酸，或0.05％氨水)梯度于20mL/min的流速洗脱反相高压柱(XBridge-C18，19×150mm，5μm)。部分实施例可在使用自动制备系统纯化后加入1N稀盐酸，然后减压除去溶剂，得到盐酸盐。

[0100] 缩写DMF是指N,N-二甲基甲酰胺。

[0101] 缩写DIPEA是指N,N-二异丙基乙胺。

[0102] 缩写DBU是指1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。

[0103] 缩写NBS是指N-溴代琥珀酰亚胺。

[0104] 缩写NIS是指N-碘代琥珀酰亚胺。

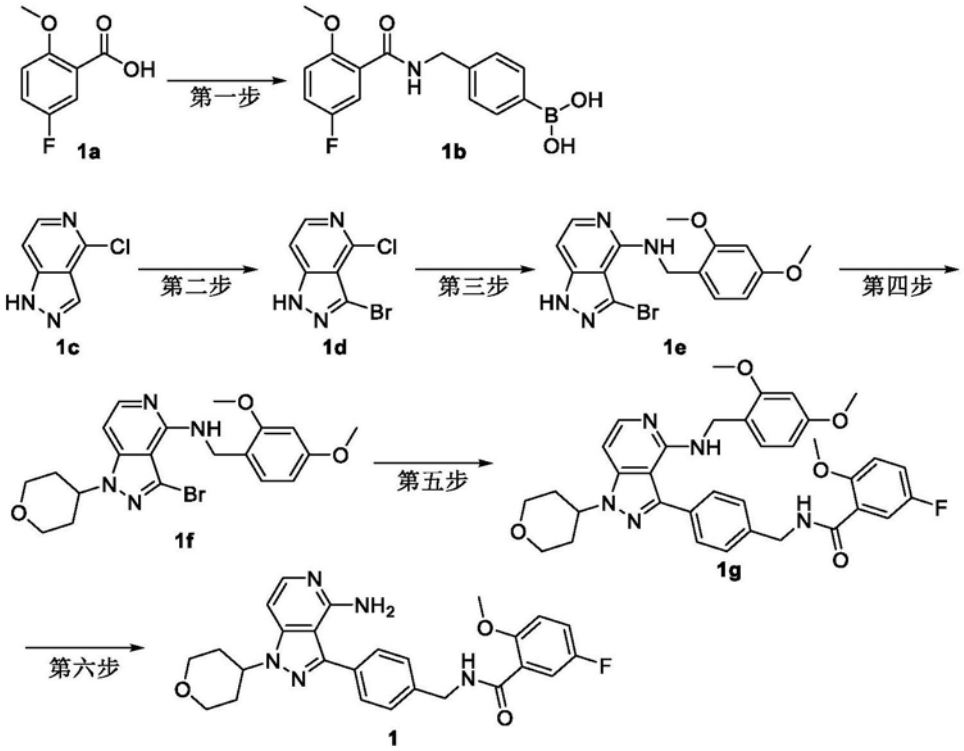
[0105] $PdCl_2$(dppf)是指[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯。

[0106] 缩写HATU是指2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐。

[0107] 缩写LDA是指二异丙基氨基锂。

[0108] 实施例1

[0109] N-(4-(4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0110] 

[0111] 第一步

[0112] (4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)硼酸(1b)

[0113] 0℃下向5-氟-2-甲氧基苯甲酸1a(340mg,2mmol)和DMF(0.05mL)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入草酰氯(279mg,2.2mmol)。将混合物逐渐升温到室温并搅拌1小时后,再次冷却到0℃,然后加入(4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐酸盐(374mg,2mmol)和DIPEA(516mg,4mmol)的四氢呋喃(20mL)悬浮液。室温搅拌15小时后,减压除去溶剂,将残余物溶于乙酸乙酯(100mL),然后用饱和氯化铵(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,得到目标产物1b(460mg,76%)。

[0114] MS m/z(ESI):304[M+1]

[0115] 第二步

[0116] 3-溴-4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(1d)

[0117] 室温下向4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶1c(921mg,6mmol)的乙腈(60mL)溶液中加入NBS(1.12g,6.3mmol)。室温下搅拌5小时后,减压除去溶剂,得到目标产物1d(2.1g,粗品)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0118] MS m/z(ESI):232[M+1]

[0119] 第三步

[0120] 3-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1e)

[0121] 将1d(2.1g,粗品)、2,4-二甲氧基苄胺(2g,12mmol)、DIPEA(3.1g,24mmol)和乙腈(50mL)混合,加热至120℃并搅拌15小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=30/1至1/2)纯化,得到目标产物1e(1.2g,两步55%)。

[0122] MS m/z(ESI):363[M+1]

[0123] 第四步

[0124] 3-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(1f)

[0125] 室温下将1e(363mg,1mmol)、四氢-2H-吡喃-4-醇(306mg,3mmol)、三苯基膦(524mg,2mmol)和四氢呋喃(5mL)混合,然后逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(404mg,2mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。室温下搅拌3小时后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/1)纯化,得到目标产物1f(220mg,49%)。

[0126] MS m/z(ESI):447[M+1]

[0127] 第五步

[0128] N-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(1g)

[0129] 室温下将1f(134mg,0.3mmol)、1b(90mg,0.3mmol)、碳酸钾(83mg,0.6mmol)、$PdCl_2$(dppf)(22mg,0.03mmol)、1,4-二氧六环(3mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下加热到120℃并搅拌1小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/5)纯化,得到目标产物1g(80mg,42%)。

[0130] MS m/z(ESI):626[M+1]

[0131] 第六步

[0132] N-(4-(4-氨基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(1)

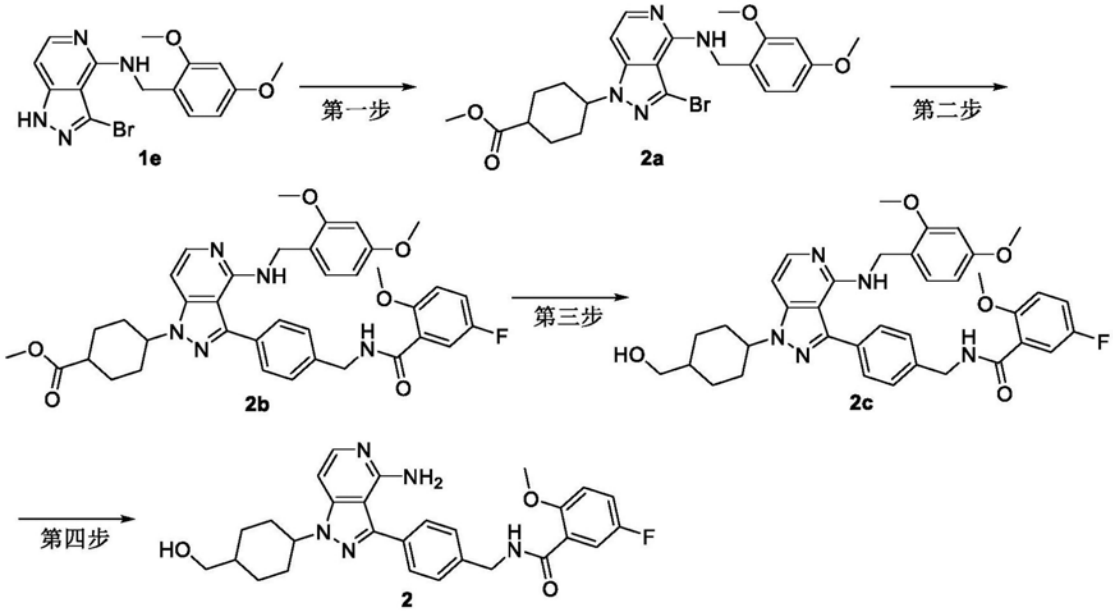
[0133] 向1g(80mg,0.13mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(5mL),然后加热至40℃并搅拌2小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物1(21mg,固体,34%)。

[0134] MS m/z(ESI):476[M+1]

[0135] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.83-7.50(m,6H),7.32-7.25(m,1H),7.24-7.11(m,2H),4.84(d,J=11.7Hz,1H),4.73(s,2H),4.13(dd,J=11.4,3.7Hz,2H),4.00(s,3H),3.68(t,J=11.2Hz,2H),2.37(ddd,J=16.7,12.5,4.8Hz,2H),1.98(dd,J=11.2,9.0Hz,2H).

[0136] 实施例2

[0137] N-(4-(4-氨基-1-(4-(羟甲基)环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0138] 

[0139] 第一步

[0140] 4-(3-溴-4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)环己烷-1-甲酸甲酯(2a)

[0141] 室温下将1e(726mg,2mmol)、4-羟基环己烷-1-甲酸甲酯(948mg,6mmol)、三苯基膦(733mg,2.8mmol)和四氢呋喃(30mL)混合,然后滴加偶氮二甲酸二异丙酯(566mg,2.8mmol)。室温搅拌15小时后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物2a(130mg,13%)。

[0142] MS m/z(ESI):503[M+1]

[0143] 第二步

[0144] 4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)环己烷-1-甲酸甲酯(2b)

[0145] 室温下将2a(130mg,0.26mmol)、1b(94mg,0.32mmol)、碳酸钾(72mg,0.52mmol)、$PdCl_2$(dppf)(19mg,0.026mmol)、1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下加热到120℃并搅拌1小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20/1至0/100)纯化,得到目标产物2b(70mg,39%)。

[0146] MS m/z(ESI):682[M+1]

[0147] 第三步

[0148] N-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(4-(羟甲基)环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(2c)

[0149] 0℃下向2b(70mg,0.1mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入氢化铝锂(76mg,2mmol)。0℃下搅拌1小时后,加入饱和食盐水(0.5mL),然后过滤。将滤液浓缩至干,得到目标产物2c(45mg,69%)。

[0150] MS m/z(ESI):654[M+1]

[0151] 第四步

[0152] N-(4-(4-氨基-1-(4-(羟甲基)环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(2)

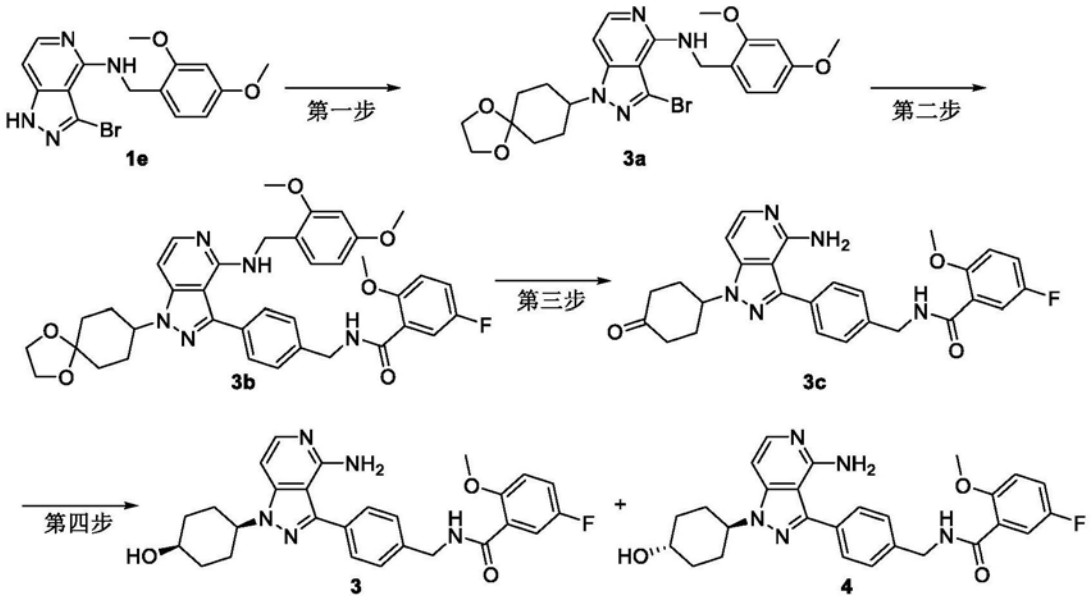
[0153] 向2c(45mg,0.069mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入三氟乙酸(3mL),然后加热至50℃并搅拌2小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物2(2.8mg,固体,8%)。

[0154] MS m/z(ESI):504[M+1]

[0155] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)7.78-7.62(m,4H),7.58(d,J=8.1Hz,2H),7.32-7.24(m,1H),7.20(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),6.91(d,J=6.4Hz,1H),4.73(s,2H),4.61-4.55(m,1H),4.00(s,3H),3.68(d,J=7.3Hz,2H),2.21(dd,J=21.5,10.1Hz,2H),2.00-1.75(m,7H).

[0156] 实施例3和实施例4

[0157] N-(4-(4-氨基-1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(3)和N-(4-(4-氨基-1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(4)

[0158] 

[0159] 第一步

[0160] 3-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺(3a)

[0161] 室温下将1e(600mg,1.65mmol)、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(521mg,3.3mmol)、三苯基膦(864mg,3.3mmol)和四氢呋喃(30mL)混合,然后滴加偶氮二甲酸二异丙酯(667mg,3.3mmol)。室温下搅拌15小时后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至2/1)纯化,得到目标产物3a(440mg,53%)。

[0162] MS m/z(ESI):503[M+1]

[0163] 第二步

[0164] N-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(3b)

[0165] 室温下将3a(250mg,0.5mmol)、1b(151mg,0.5mmol)、碳酸钾(138mg,1mmol)、$PdCl_2$(dppf)(36mg,0.05mmol)、1,4-二氧六环(5mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下加热到120℃并搅拌1小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/3)纯化,得到目标产物3b(100mg,29%)。

[0166] MS m/z(ESI):682[M+1]

[0167] 第三步

[0168] N-(4-(4-氨基-1-(4-氧代环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(3c)

[0169] 向3b(100mg,0.15mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入三氟乙酸(4mL),然后加热至50℃并搅拌3小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,得到目标产物3c(110mg,粗品)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0170] MS m/z(ESI):488[M+1]

[0171] 第四步

[0172] N-(4-(4-氨基-1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(3)和N-(4-(4-氨基-1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(4)

[0173] 0℃下向3c(110mg,粗品)的四氢呋喃(15mL)溶液中加入氢化铝锂(56mg,1.47mmol),搅拌1小时后,加入饱和食盐水(1mL),然后过滤。将滤液浓缩至干,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物3(7.3mg,固体,10%)和4(5.1mg,固体,7%)。

[0174] N-(4-(4-氨基-1-((1s,4s)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(3):

[0175] MS m/z(ESI):490[M+1]

[0176] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.73(d,J=6.3Hz,1H),7.66(td,J=6.2,2.8Hz,3H),7.58(d,J=8.3Hz,2H),7.28(ddd,J=9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.19(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),6.94(d,J=6.4Hz,1H),4.73(s,2H),4.52(t,J=11.5Hz,1H),3.99(s,3H),3.76-3.70(m,1H),2.21-2.03(m,6H),1.63-1.53(m,2H).

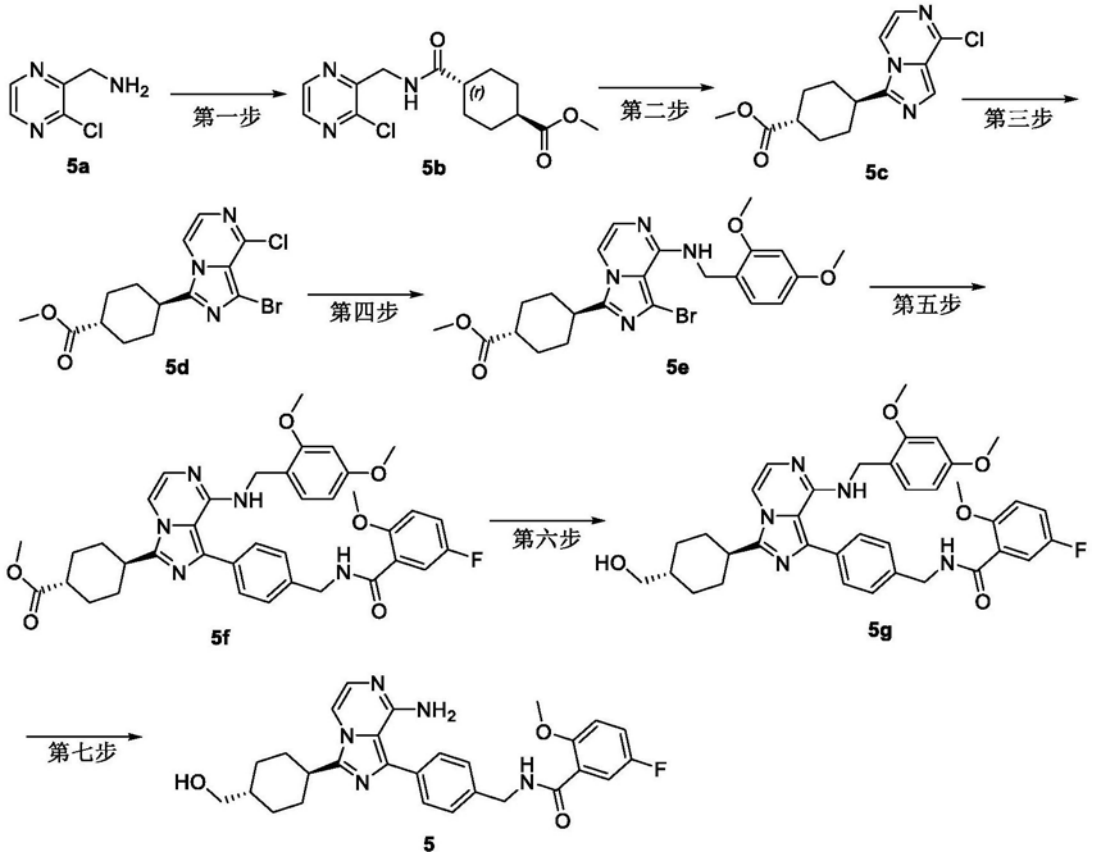
[0177] N-(4-(4-氨基-1-((1r,4r)-4-羟基环己基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(4)

[0178] MS m/z(ESI):490[M+1]

[0179] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.72-7.64(m,4H),7.58(d,J=8.2Hz,2H),7.28(ddd,J=9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.20(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),7.02(d,J=6.5Hz,1H),4.73(s,2H),4.60-4.54(m,1H),4.06(s,1H),4.00(s,3H),2.49(dd,J=13.3,10.3Hz,2H),2.01(d,J=12.9Hz,2H),1.82(t,J=13.7Hz,4H).

[0180] 实施例5

[0181] N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0182] 

[0183] 第一步

[0184] (1r,4r)-4-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)环己烷-1-甲酸甲酯(5b)

[0185] 将(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐5a(360mg,2mmol)和(1r,4r)-4-(甲氧羰基)环己烷-1-甲酸(373mg,2mmol)、三乙胺(606mg,6mmol)和DMF(10mL)混合,然后加入HATU(836mg,2.2mmol)。室温下搅拌16小时后,向反应混合物中加入水(20mL),然后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)纯化,得到目标产物5b(520mg,84%)。

[0186] MS m/z(ESI):312[M+1]

[0187] 第二步

[0188] (1r,4r)-4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-甲酸甲酯(5c)

[0189] 0℃下向5b(520mg,1.67mmol)的乙腈(10mL)溶液分批加入三氯氧膦(2.55g,16.7mmol)。将混合物加热至100℃并搅拌2小时,冷却至0℃,减压除去溶剂,得到目标产物5c(420mg,86%)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0190] MS m/z(ESI):294[M+1]

[0191] 第三步

[0192] (1r,4r)-4-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-甲酸甲酯(5d)

[0193] 0℃下向5c(420mg,1.43mmol)的乙腈(100mL)溶液中加入NBS(280mg,1.57mmol)。所得混合物在室温搅拌1小时后,用水(20mL)淬灭,然后用二氯甲烷(2×20mL)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物5d(180mg,34%)。

[0194] MS m/z(ESI):372[M+1]

[0195] 第四步

[0196] (1r,4r)-4-(1-溴-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-甲酸甲酯(5e)

[0197] 向5d(160mg,0.43mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入2,4-二甲氧基苄胺(49mg,0.47mmol)和DIPEA(166mg,1.3mmol)。将混合物加热到50℃并搅拌18小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/0至7/3)纯化,得到目标产物5e(160mg,74%)。

[0198] MS m/z(ESI):503[M+1]

[0199] 第五步

[0200] (1r,4r)-4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-甲酸甲酯(5f)

[0201] 向5e(160mg,0.318mmol)的1,4-二氧六环(5mL)溶液中加入1b(191mg,0.636mmol)、碳酸钾(132mg,0.954mmol)和$PdCl_2$(dppf)(24mg,0.032mmol)。将混合物在氮气气氛下加热至100℃并搅拌4小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/0至7/3)纯化,得到目标产物5f(140mg,64%)。

[0202] MS m/z(ESI):682[M+1]

[0203] 第六步

[0204] N-(4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(5g)

[0205] 在0℃下向5f(140mg,0.204mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氢化铝锂(23mg,0.616mmol)。室温搅拌1小时后,冷却至0℃,缓慢滴加20%NaOH水溶液(0.1mL)。所得混合物在室温下搅拌1小时后过滤,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/0至1/1)纯化,得到目标产物5g(100mg,75%)。

[0206] MS m/z(ESI):654[M+1]

[0207] 第七步

[0208] N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(5)

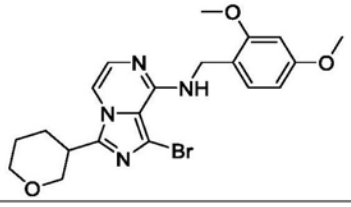
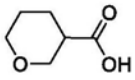
[0209] 将5g(80mg,0.122mmol)和三氟乙酸(5mL)混合,加热至80℃并搅拌1小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物5(12.0mg,固体,20%)。

[0210] MS m/z(ESI):504[M+1]

[0211] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.91-8.76(m,1H),7.61(d,J=5.1,1H),7.58-7.50(m,3H),7.45(d,J=8.1,2H),7.40-7.28(m,1H),7.19(dd,J=9.0,4.3,1H),7.00(d,J=4.9,1H),5.94(s,2H),4.57(d,J=6.0,2H),4.51-4.34(m,1H),3.90(s,3H),3.27(d,J=5.6,1H),3.12-3.00(m,2H),1.97(d,J=11.5,2H),1.85(d,J=10.7,2H),1.62(d,J=14.0,2H),1.45(s,2H),1.25(d,J=9.5,1H).

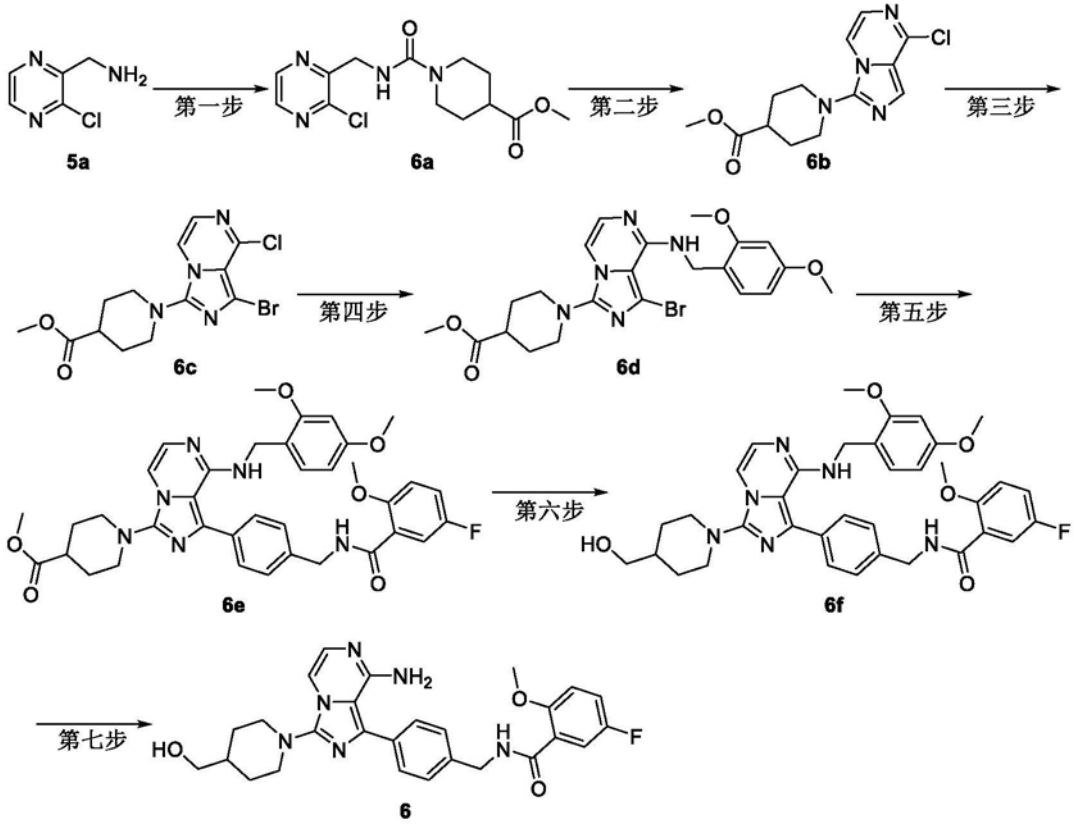
[0212] 下表中的中间体参照实施例5中第一步至第四步的实验步骤操作,但在第一步中用四氢-2H-吡喃-3-羧酸代替(1r,4r)-4-(甲氧羰基)环己烷-1-甲酸。

[0213]

中间体编号	中间体结构	代替(1r,4r)-4-(甲氧羰基)环己烷-1-甲酸的化合物	MS m/z (ESI)
19e			447

[0214] 实施例6

[0215] N-(4-(8-氨基-3-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0216] 

[0217] 第一步

[0218] 1-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)哌啶-4-羧酸甲酯(6a)

[0219] 向(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐5a(1.80g,10mmol)和DIPEA(1.29g,10mmol)的DMF(10mL)溶液中加入N,N'-羰基二咪唑(1.62g,10mmol)。将混合物在室温搅拌3小时,然后加入哌啶-4-羧酸甲酯(1.43g,10mmol)。将混合物在室温搅拌18小时后过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤(3×10mL)。合并后的滤液用水(3×10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,得到目标产物6a(3g,96%)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步。

[0220] MS m/z(ESI):313[M+1]

[0221] 第二步

[0222] 1-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-4-羧酸甲酯(6b)

[0223] 向6a(3g,9.6mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入三氯氧磷(2.98g,19.2mmol)。将混合物加热到100℃并搅拌3小时。冷却到室温后,将残余物分散在乙酸乙酯(10mL)中,然后用饱和碳酸钠溶液调节至pH=9。将所得混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并后的有机相用水(3×10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)纯化,得到目标产物6b(260mg,9%)。

[0224] MS m/z(ESI):295[M+1]

[0225] 第三步

[0226] 1-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-4-羧酸甲酯(6c)

[0227] 向(260mg,0.88mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入NBS(189mg,1.1mmol)。将混合物在室温下搅拌5小时后,在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至17/3)纯化,得到目标产物6c(200mg,67%)。

[0228] MS m/z(ESI):373[M+1]

[0229] 第四步

[0230] 1-(1-溴-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-4-羧酸甲酯(6d)

[0231] 向6c(200mg,0.54mmol)和2,4-二甲氧基苄胺(99mg,0.59mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入DIPEA(208mg,1.6mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌18小时。冷却到室温后,在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至7/3)纯化,得到目标产物6d(200mg,74%)。

[0232] MS m/z(ESI):504[M+1]

[0233] 第五步

[0234] 1-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)哌啶-4-羧酸甲酯(6e)

[0235] 室温下将6d(200mg,0.4mmol)、1b(145mg,0.48mmol)、$PdCl_2$(dppf)(29mg,0.04mmol)和1,4-二氧六环(10mL)混合,然后加入碳酸钾(82mg,0.6mmol)和水(2mL)。将混合物在氮气气氛下加热至100℃并搅拌3小时。冷却到室温后,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相用水(3×10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)纯化,得到目标产物6e(170mg,63%)。

[0236] MS m/z(ESI):683[M+1]

[0237] 第六步

[0238] N-(4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(6f)

[0239] 0℃下向6e(90mg,0.13mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液中加入氢化铝锂(10mg,0.26mmol)。将混合物逐渐升温到室温并搅拌3小时后,加入乙酸乙酯(1mL)和水(1mL)。搅拌10分钟后,用乙酸乙酯(3×5mL)萃取混合物。合并的有机相用水(3×5mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,得到目标产物6f(100mg)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0240] MS m/z(ESI):655[M+1]

[0241] 第七步

[0242] N-(4-(8-氨基-3-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(6)

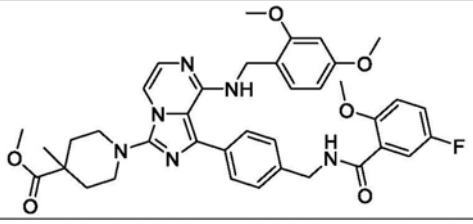
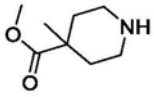
[0243] 室温下向6f(100mg,0.15mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(2mL)。将混合物加热至50℃并搅拌18小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物溶于甲醇(2mL),然后加入碳酸钾(138mg)。将混合物在室温搅拌3小时后过滤,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物6(27.6mg,固体,42%)。

[0244] MS m/z(ESI):505[M+1]

[0245] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(t,J=6.1Hz,1H),7.62-7.48(m,3H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.37-7.31(m,1H),7.22-7.14(m,2H),6.95(d,J=4.9Hz,1H),5.99-5.87(m,2H),4.61-4.48(m,3H),3.90(s,3H),3.42-3.33(m,4H),2.89-2.79(m,2H),1.82-1.74(m,2H),1.59-1.52(m,1H),1.44-1.34(m,2H).

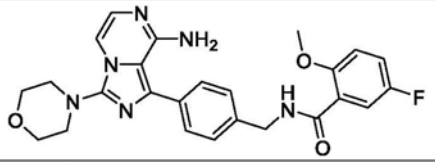
[0246] 下表中的中间体参照实施例6中第一步至第五步的实验步骤操作,但在第一步中用4-甲基哌啶-4-羧酸甲酯代替哌啶-4-羧酸甲酯。

[0247]

中间体编号	中间体结构	代替哌啶-4-羧酸甲酯的化合物	MS m/z (ESI)
27a			697

[0248] 实施例44参照实施例6中的实验步骤(跳过第六步)合成,但在第一步中用吗啉代替哌啶-4-羧酸甲酯。

[0249]

实施例编号	实施例结构	代替哌啶-4-羧酸甲酯的化合物	MS m/z (ESI)
44			477

[0250] 实施例44的核磁数据如下:

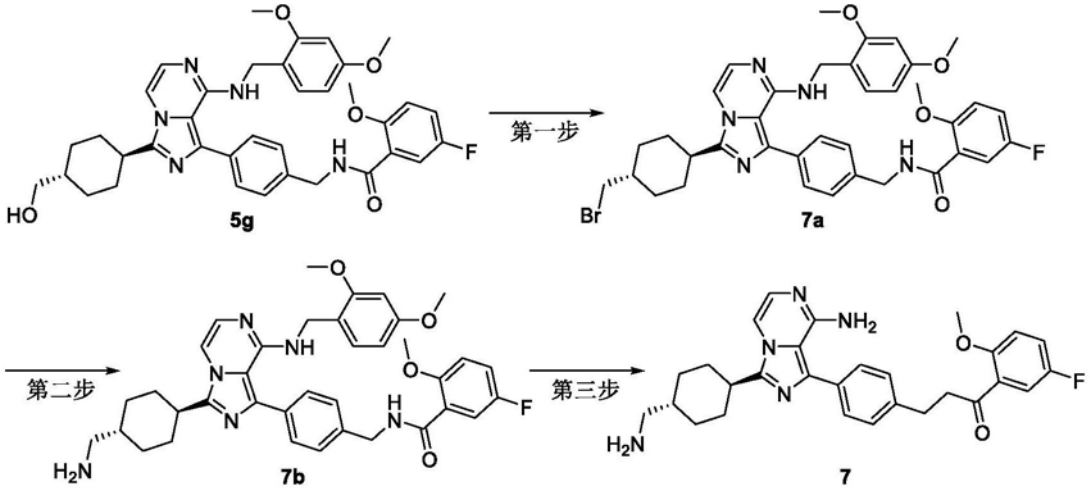
[0251]

实施例	^{1}H NMR
N-(4-(8-氨基-3-吗啉代咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺半甲酸盐（44）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.5H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.54 (brs, 2.5 H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 – 3.75 (m, 4H), 3.18 – 3.10 (m, 4H).

[0252] 实施例7

[0253] N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0254]



[0255] 第一步

[0256] N-(4-(3-((1r,4r)-4-(溴甲基)环己基)-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(7a)

[0257] 氮气气氛下向5g(160mg,0.25mmol)的二氯甲烷(10mL)悬浮液中依次加入三苯基膦(96mg,0.37mmol)和四溴化碳(122mg,0.37mmol)。将混合物加热回流搅拌18小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯＝4/1至1/1),得到目标产物7a(170mg,97％)。

[0258] MS m/z(ESI):716[M+1]

[0259] 第二步

[0260] N-(4-(3-((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)-8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(7b)

[0261] 将7a(110mg,0.16mmol)和氨的四氢呋喃溶液(4N,5mL)于封管中混合,然后加热到100℃并搅拌48小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇＝100/0＝50/1)纯化,得到目标产物7b(60mg,58％)。

[0262] MS m/z(ESI):653[M+1]

[0263] 第三步

[0264] N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(7)

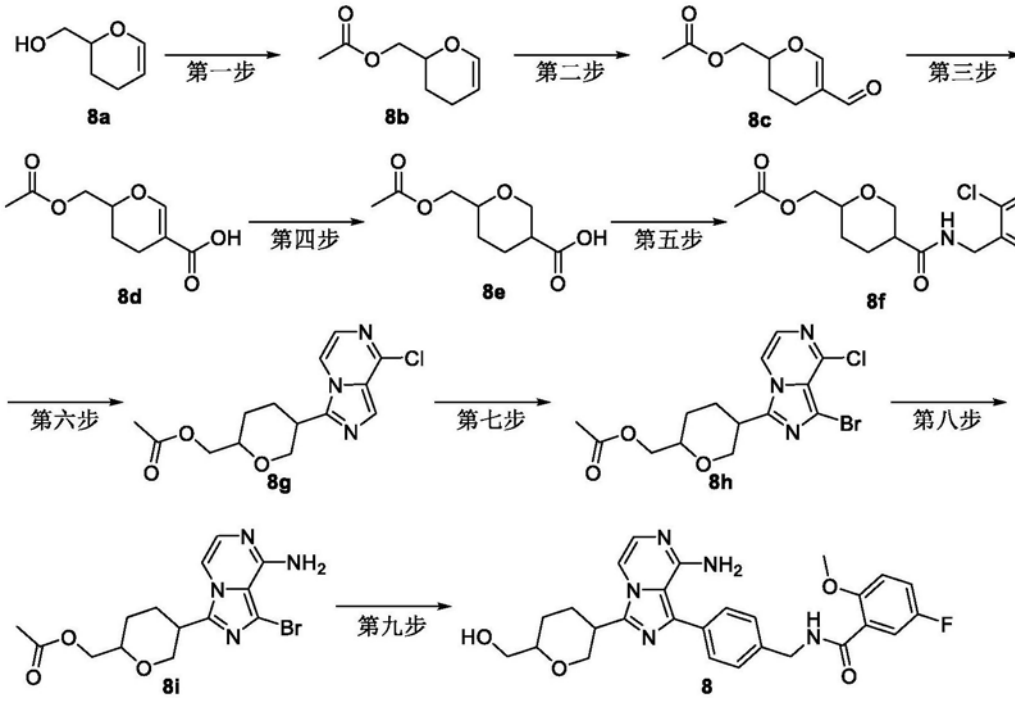
[0265] 将7b(60mg,0.092mmol)和三氟乙酸(10mL)混合,加热到80℃并搅拌18小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物7(4.5mg,固体,10%)。

[0266] MS m/z(ESI):503[M+1]

[0267] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.73-7.41(m,6H),7.37-7.15(m,2H),7.00(s,1H),4.70(s,2H),3.97(s,3H),3.24-3.11(m,1H),2.87(d,J=6.1,2H),2.20-2.00(m,5H),1.92-1.66(m,4H).

[0268] 实施例8

[0269] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0270] 

[0271] 第一步

[0272] 乙酸(3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲酯(8b)

[0273] 室温下向(3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)-甲醇8a(12.5g,110mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中依次加入三乙胺(16.7g,165mmol)和乙酸酐(16.8g,165mmol)。搅拌15小时后,用二氯甲烷(200mL)稀释,然后依次用饱和氯化铵溶液(50mL)、水(50mL)和饱和食盐水(50mL)洗涤。有机相在减压条件下除去溶剂,残余物硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=30/1至1/2)纯化,得到目标产物8b(15g,87%)。

[0274] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.38(dd,J=4.5,1.7Hz,1H),4.71(dddd,J=6.2,4.9,2.6,1.2Hz,1H),4.17(qd,J=11.6,5.2Hz,2H),4.11-3.99(m,1H),2.14-2.06(m,4H),2.01(dddd,J=15.7,11.0,2.9,1.6Hz,1H),1.89-1.82(m,1H),1.69(dtd,J=13.5,10.3,6.0Hz,1H).

[0275] 第二步

[0276] 乙酸(5-甲酰基-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲酯(8c)

[0277] 室温下向DMF(80mL)中加入三氯氧膦(25.5g,166mmol)并搅拌30分钟。冷却至0℃

并加入8b(13g,83mmol)。升温至室温后,搅拌15小时,然后加入饱和碳酸氢钠溶液(50mL)并继续搅拌15小时。该混合物用乙酸乙酯(3×200mL)萃取,将合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)纯化,得到目标产物8c(8g,52%)。

[0278] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.27(s,1H),7.33(d,J=9.4Hz,1H),4.34-4.20(m,3H),2.43(ddd,J=17.0,5.5,3.2Hz,1H),2.25-2.14(m,1H),2.12(s,3H),2.04-1.94(m,1H),1.76-1.62(m,1H).

[0279] 第三步

[0280] 2-(乙酰氧基甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃-5-羧酸(8d)

[0281] 室温下将8c(1.5g,8.1mmol)、磷酸二氢钠(2.43g,20.3mmol)、乙腈(16mL)、正丁醇(16mL)和水(8mL)混合,然后加入双氧水(30%,3.67mL,32.4mmol)。搅拌30分钟后,加入亚氯酸钠(3.66g,40.5mmol)并继续搅拌另外15小时。将反应混合物用饱和食盐水(80mL)稀释,然后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)纯化,得到目标产物8d(1.03g,63%)。

[0282] MS m/z(ESI):201[M+1]

[0283] 第四步

[0284] 6-(乙酰氧基甲基)四氢-2H-吡喃-3-羧酸(8e)

[0285] 室温下将8d(1g,5mmol)、钯炭(10%,0.7g)和乙酸乙酯(80mL)混合,然后在氢气气氛下搅拌48小时。过滤反应物,并将滤液浓缩至干,得到目标产物8e(1.05g,粗品,100%)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0286] MS m/z(ESI):203[M+1]

[0287] 第五步

[0288] 乙酸(5-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯(8f)

[0289] 室温下将5a(890mg,5.0mmol)、DIPEA(1.28g,9.9mmol)和DMF(15mL)混合,然后加入HATU(2.26g,5.9mmol)。室温下搅拌30分钟后,反应液直接用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物8f(1.5g,72%)。

[0290] MS m/z(ESI):328[M+1]

[0291] 第六步

[0292] 乙酸(5-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯(8g)

[0293] 将8f(229mg,0.7mmol)、三氯氧膦(215mg,1.4mmol)和乙腈(20mL)混合,加热至80℃并搅拌6小时。冷却至0℃后,加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL),然后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。有机相合并后,用无水硫酸钠干燥。滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至2/1)纯化,得到目标产物8g(150mg,69%)。

[0294] MS m/z(ESI):310[M+1]

[0295] 第七步

[0296] 乙酸(5-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯(8h)

[0297] 0℃下向8g(150mg,0.48mmol)的乙腈(20mL)溶液中加入NBS(112mg,0.63mmol),然后使其升温至室温并搅拌30分钟。反应完成后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油

醚/乙酸乙酯＝50/1至2/1)纯化,得到目标产物8h(170mg,89%)。

[0298] MS m/z(ESI):388[M+1]

[0299] 第八步

[0300] 乙酸(5-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯(8i)

[0301] 将8h(150mg,0.386mmol)、氨水(10mL)和乙腈(10mL)于封管中混合,加热至80℃并搅拌4.5小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,得到目标产物8i(145mg)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0302] MS m/z(ESI):369[M+1]

[0303] 第九步

[0304] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(8)

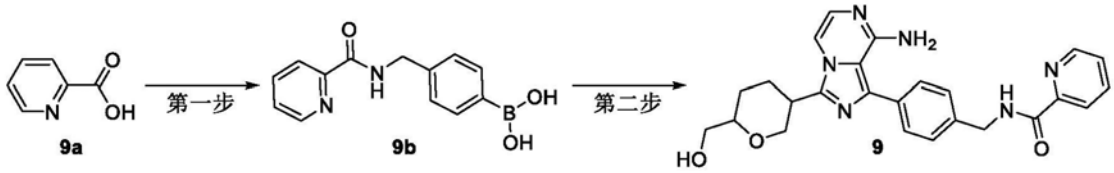
[0305] 将8i(145mg,粗品,0.39mmol)、1b(174mg,0.58mmol)、碳酸钾(106mg,0.77mmol)、$PdCl_2$(dppf)(29mg,0.04mmol)、1,4-二氧六环(5mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下加热至120℃并搅拌2小时。冷却到室温后,用饱和食盐水(3mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并后的有机相用无水硫酸钠干燥,滤液过滤后,在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物胺8(32mg,固体,16%)。

[0306] MS m/z(ESI):506[M+1]

[0307] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.62(dd,J＝9.1,3.1Hz,3H),7.56-7.47(m,3H),7.29-7.20(m,1H),7.17(dd,J＝9.1,4.2Hz,1H),6.99(d,J＝5.1Hz,1H),4.70(s,2H),4.29(dd,J＝11.8,3.0Hz,1H),3.97(s,3H),3.90(dd,J＝11.8,3.5Hz,1H),3.64(dd,J＝9.6,4.2Hz,2H),3.56(t,J＝7.1Hz,1H),3.38(s,1H),2.29(dd,J＝13.6,4.2Hz,1H),2.14-2.03(m,1H),1.96-1.86(m,1H),1.67-1.59(m,1H).

[0308] 实施例9

[0309] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)吡啶甲酰胺

[0310] 

[0311] 第一步

[0312] (4-(吡啶并氨基甲基)苯基)硼酸(9b)

[0313] 将吡啶甲酸9a(240mg,1.95mmol)、(4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐酸盐(280mg,1.5mmol)、DIPEA(387mg,3mmol)和DMF(4mL)混合,然后加入HATU(855mg,2.25mmol)。室温下搅拌1小时后,反应混合物直接用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物9b(295mg,77%)。

[0314] MS m/z(ESI):257[M+1]

[0315] 第二步

[0316] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)吡啶甲酰胺(9)

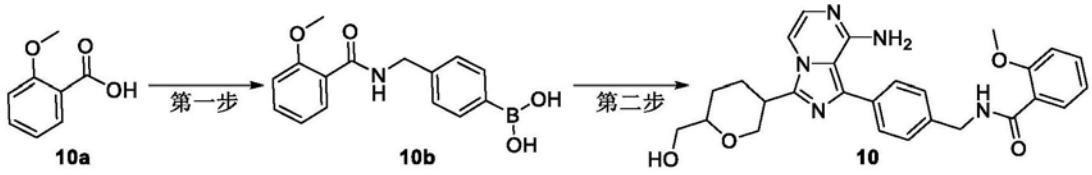
[0317] 将8i(125mg,粗品,0.25mmol)、9b(128mg,0.5mmol)、$PdCl_2$(dppf)(18mg,0.025mmol)、碳酸钾(69mg,0.5mmol)、1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下加热至120℃并搅拌1小时。冷却到室温后,在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=50/1至20/1)纯化,得到目标产物9(12mg,固体,11%)。

[0318] MS m/z(ESI):459[M+1]

[0319] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.67(d,J=4.1Hz,1H),8.15(d,J=7.8Hz,1H),7.99(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.80-7.31(m,6H),7.01(d,J=5.2Hz,1H),4.74(s,2H),4.31(dd,J=11.8,2.3Hz,1H),3.92(dd,J=11.8,3.6Hz,1H),3.71-3.54(m,3H),3.40(dd,J=7.5,3.4Hz,1H),2.36-2.26(m,1H),2.11(ddd,J=15.3,9.7,4.5Hz,1H),1.99-1.88(m,1H),1.69-1.60(m,1H).

[0320] 实施例10

[0321] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[0322] 

[0323] 第一步

[0324] (4-((2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)硼酸(10b)

[0325] 室温下将2-甲氧基苯甲酸(296mg,1.95mmol)、(4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐酸盐(280mg,1.5mmol)、DIPEA(387mg,3mmol)和DMF(4mL)混合,然后加入HATU(855mg,2.25mmol),搅拌1小时后,反应液直接用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物10b(270mg,63%)。

[0326] MS m/z(ESI):286[M+1]

[0327] 第二步

[0328] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-2-甲氧基苯甲酰胺(10)

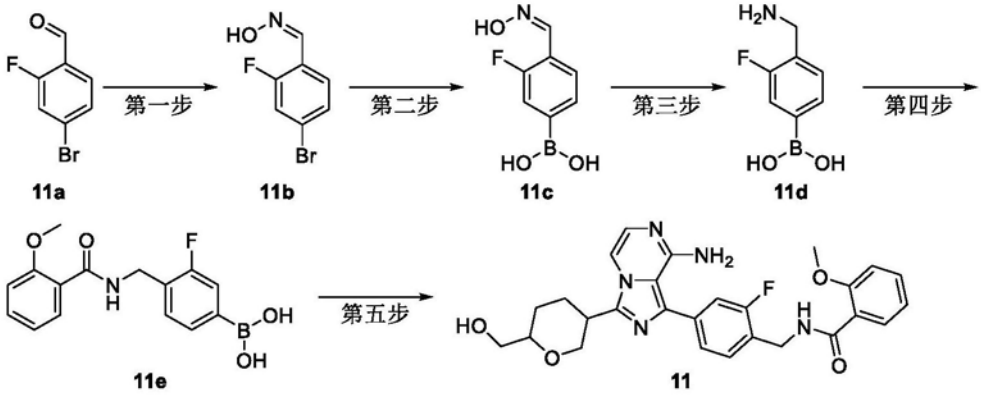
[0329] 将8i(125mg,粗品,0.25mmol)、10b(143mg,0.5mmol)、碳酸钾(69mg,0.5mmol)、$PdCl_2$(dppf)(18mg,0.025mmol)、1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下加热至120℃并搅拌1小时。冷却到室温后,在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=50/1至20/1)纯化,得到目标产物10(73mg,固体,60%)。

[0330] MS m/z(ESI):488[M+1]

[0331] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.93(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.64(d,J=8.2Hz,2H),7.60-7.49(m,4H),7.18(d,J=8.2Hz,1H),7.12-7.06(m,1H),7.01(d,J=5.2Hz,1H),4.73(s,2H),4.32(dd,J=11.7,2.4Hz,1H),4.04-3.95(m,3H),3.93(dd,J=11.8,3.6Hz,1H),3.72-3.62(m,2H),3.57(dd,J=14.2,6.9Hz,1H),3.40(dd,J=8.4,4.3Hz,1H),2.35-2.27(m,1H),2.17-2.06(m,1H),1.99-1.89(m,1H),1.69-1.61(m,1H).

[0332] 实施例11

[0333] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-2-氟苄基)-2-甲氧基苯甲酰胺

[0334] 

[0335] 第一步

[0336] 4-溴-2-氟苯甲醛肟(11b)

[0337] 室温下向4-溴-2-氟苯甲醛11a(4.06g,20mmol)的乙醇(50mL)溶液中加入盐酸羟胺(1.53g,22mmol)。室温下搅拌2小时后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化,得到目标产物11b(2.18g,50%)。

[0338] MS m/z(ESI):218[M+1]

[0339] 第二步

[0340] (3-氟-4-((羟基亚氨基)甲基)苯基)硼酸(11c)

[0341] 在-78℃下向11b(2.18g,10mmol)和硼酸三异丙酯(3.76g,20mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中逐滴滴加正丁基锂(2.5M,12mL,30mmol)。在-78℃下搅拌2小时后,加入水(2mL),然后升温至室温并搅拌30分钟。用1N盐酸将其pH值调整为5-6。然后过滤,滤饼干燥后,得到目标产物11c(3.78g)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0342] MS m/z(ESI):184[M+1]

[0343] 第三步

[0344] (4-(氨基甲基)-3-氟苯基)硼酸(11d)

[0345] 将11c(3.7g,粗品,10mmol),钯炭(10%,500mg)和甲醇(80mL)混合,然后在室温下于氢气气氛中搅拌4小时。将反应混合物过滤,并在减压条件下将滤液浓缩至干,得到目标产物11d(2.9g)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0346] MS m/z(ESI):170[M+1]

[0347] 第四步

[0348] (3-氟-4-((2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)硼酸(11e)

[0349] 室温下将2-甲氧基苯甲酸(2.28g,15mmol)、11d(1.69g,10mmol)、DIPEA(3.9g,30mmol)和DMF(30mL)混合,然后加入HATU(5.7g,15mmol)。搅拌3小时后,反应混合物直接用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物11e(720mg,24%)。

[0350] MS m/z(ESI):304[M+1]

[0351] 第五步

[0352] N-(4-(8-氨基-3-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)-

2-氟苄基)-2-甲氧基苯甲酰胺(11)

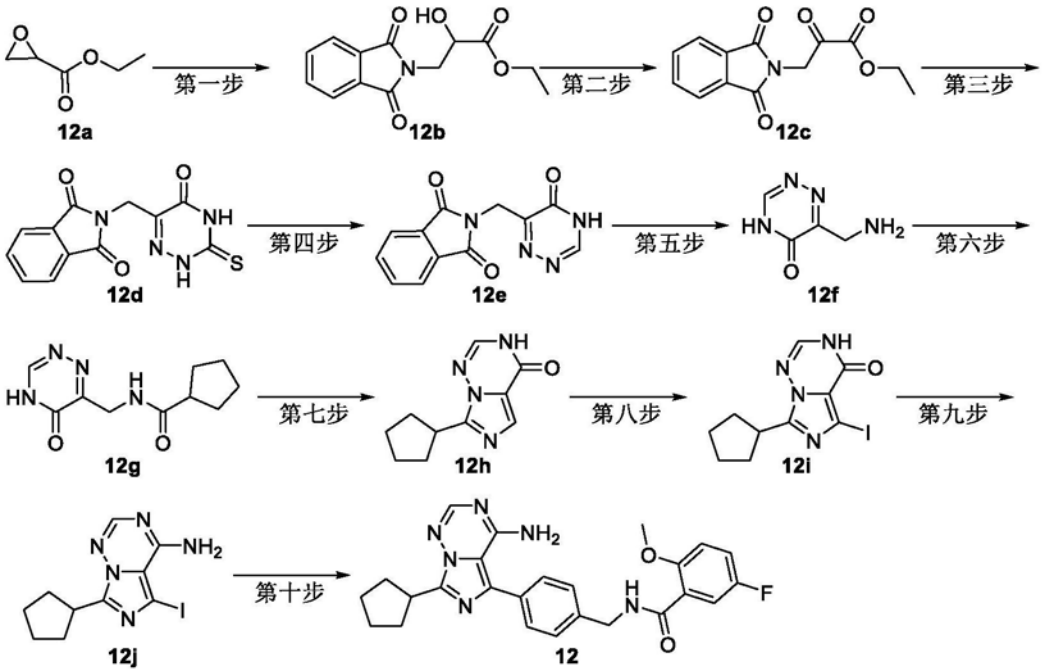
[0353] 将8i(125mg,粗品,0.25mmol)、11e(151mg,0.5mmol)、碳酸钾(69mg,0.5mmol)、$PdCl_2$(dppf)(18mg,0.025mmol)、1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下将其加热至120℃并搅拌1小时。冷却到室温后,在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=50/1至20/1)纯化,得到目标产物11(55.4mg,固体,43%)。

[0354] MS m/z(ESI):506[M+1]

[0355] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.91(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.59-7.48(m,3H),7.43(ddd,J=8.2,5.4,1.6Hz,2H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.06(td,J=7.7,0.9Hz,1H),7.01(d,J=5.1Hz,1H),4.74(s,2H),4.29(dd,J=11.8,1.9Hz,1H),3.98(d,J=5.7Hz,3H),3.90(dd,J=11.8,3.5Hz,1H),3.66-3.60(m,2H),3.56(t,J=7.1Hz,1H),3.38(t,J=4.0Hz,1H),2.33-2.26(m,1H),2.14-2.05(m,1H),1.95(s,1H),1.62(dd,J=9.6,4.2Hz,1H).

[0356] 实施例12

[0357] N-(4-(4-氨基-7-环戊基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0358] 

[0359] 第一步

[0360] 3-(1,3-二氧异吲哚-2-基)-2-羟基丙酸乙酯(12b)

[0361] 将环氧乙烷-2-羧酸乙酯12a(30g,259mmol)溶于DMF(300mL)中,然后依次加入邻苯二甲酰亚胺(34.2g,233mmol)和邻苯二甲酰亚胺钾盐(9.6g,52mmol)。将混合物加热至90℃并搅拌8小时后,冷却至室温,用水(600mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3×600mL)萃取。合并的有机相用水(3×600mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,得到目标产物12b(57.5g,84%)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0362] MS m/z(ESI):264[M+1]

[0363] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.87-7.85(m,2H),7.80-7.69(m,2H),4.50(t,J=5.9Hz,1H),4.32-4.18(m,2H),4.09-3.98(m,2H),3.03(s,1H),1.30-1.22(m,3H).

[0364] 第二步

[0365] 3-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-2-氧代丙酸乙酯(12c)

[0366] 将12b(57.5g,218mmol)溶于乙腈(500mL)中,冷却到0℃后分批加入2-碘酰基苯甲酸(91.7g,328mmol)。将混合物加热到90℃并搅拌18小时。冷却至室温后过滤,将滤液浓缩至剩余约150mL的体积,滤出新形成的沉淀物。将新的滤液浓缩至干,加入二氯甲烷(250mL),然后滤出不溶的固体。在减压条件下浓缩所得的新滤液至干,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/0至1/1)纯化,得到目标产物12c(40g,70%)。

[0367] MS m/z(ESI):262[M+1]

[0368] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.94-7.85(m,2H),7.80-7.74(m,2H),4.99(s,2H),4.41(q,J=7.1Hz,2H),1.41(t,J=7.1Hz,3H).

[0369] 第三步

[0370] 2-((5-氧代-3-硫代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(12d)

[0371] 将12c(40g,153mmol)溶于乙酸(300mL),加入肼基碳硫代甲酰胺(14g,153mmol)。将混合物加热至120℃并搅拌16小时,冷却至室温,然后过滤收集沉淀物并依次用乙酸(2×50mL)和石油醚(200mL)洗涤,得到目标产物12d(16g,36%)。

[0372] MS m/z(ESI):289[M+1]

[0373] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.38(s,1H),13.29(s,1H),7.96-7.85(m,4H),4.68(s,2H).

[0374] 第四步

[0375] 2-((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(12e)

[0376] 将12d(16g,56mmol)和乙醇(6mL)混合,加入雷尼镍(8g,50%wt),然后在氢气气氛下将混合物加热至85℃并搅拌72小时,反应未完全。将反应混合物冷却至室温,补加雷尼镍(8g,50%wt),然后再在氢气气氛下将混合物加热至85℃并搅拌6小时。将氢气气氛置换为氮气气氛,趁热将反应混合物快速过滤。将滤饼用乙醇(200mL)溶解,回流1小时,然后过滤(该操作重复4次)。减压条件下浓缩合并的滤液至干,得到目标产物12e(11.56g,81%)。

[0377] MS m/z(ESI):257[M+1]

[0378] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.69(s,1H),8.67(s,1H),7.91(d,J=11.1Hz,4H),4.75(s,2H).

[0379] 第五步

[0380] 6-(氨基甲基)-1,2,4-三嗪-5-(4H)-酮(12f)

[0381] 将12e(11.56g,45mmol)和乙醇(200mL)混合,然后滴加水合肼(22.5g,450mmol)。将所得溶液在室温搅拌16小时,然后用乙醇(300mL)打浆。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(含10%水)=2/3至7/3)纯化,得到目标产物12f(700mg)。滤饼用水(400mL)打浆,然后过滤。滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(含10%水)=2/3至7/3)纯化,得到目标产物12f(3.35g)。两部分目标产物合并得到目标产物12f(4.05g,71%)。

[0382] MS m/z(ESI):127[M+1]

[0383] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30(s,1H),7.78(s,3H),3.87(s,2H).

[0384] 第六步

[0385] N-((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)环戊烷甲酰胺(12g)

[0386] 室温下将12f(600mg,4.76mmol)、三乙胺(721mg,7.14mmol)、环戊基甲酸(597mg,5.23mmol)和二氯甲烷(20mL)混合,然后加入HATU(2.72g,7.14mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/100)纯化,得到目标产物12g(400mg,38%)。

[0387] MS m/z(ESI):223[M+1]

[0388] 第七步

[0389] 7-环戊基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(12h)

[0390] 室温下将12g(400mg,1.8mmol)和乙腈(10mL)混合,然后加入三氯氧膦(551mg,3.6mmol)。将混合物加热至100℃并搅拌1小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/100)纯化,得到目标产物12h(210mg,54%)。

[0391] MS m/z(ESI):205[M+1]

[0392] 第八步

[0393] 7-环戊基-5-碘咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(12i)

[0394] 室温下向12h(210mg,1.03mmol)的DMF(2mL)溶液中加入NIS(242mg,1.08mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时,用水(5mL)淬灭反应,然后用乙酸乙酯(3×5mL)萃取混合物。合并的有机相用水(3×5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化,得到目标产物12i(110mg,31%)。

[0395] MS m/z(ESI):331[M+1]

[0396] 第九步

[0397] 7-环戊基-5-碘咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(12j)

[0398] 室温下向1,2,4-三氮唑(188mg,2.73mmol)的吡啶(1mL)溶液中加入三氯氧膦(139mg,0.91mmol)。室温下搅拌15分钟后,加入12i(110mg,0.33mmol)的吡啶(1mL)溶液。将混合物在室温下搅拌2小时后,冷却到0℃,然后加入氨的异丙醇溶液(2M,0.3mL)。室温搅拌18小时后过滤,滤饼并用二氯甲烷(5mL)洗涤。将合并后的滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/1)纯化,得到目标产物12j(60mg,70%)。

[0399] MS m/z(ESI):330[M+1]

[0400] 第十步

[0401] N-(4-(4-氨基-7-环戊基咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(12)

[0402] 室温下将12j(40mg,0.12mmol)、1b(45mg,0.15mmol)、碳酸钾(26mg,0.18mmol)、$PdCl_2$(dppf)(9mg,0.012mmol)和1,4-二氧六环(2mL)混合。然后在氮气气氛下加热至120℃并搅拌18小时。冷却到室温后过滤,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用制备硅胶薄层色谱(乙酸乙酯为展开剂)纯化,得到目标产物12(5.1mg,固体,9%)。

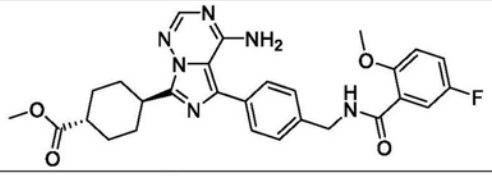
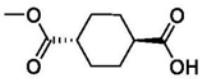
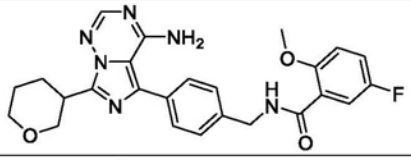
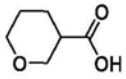
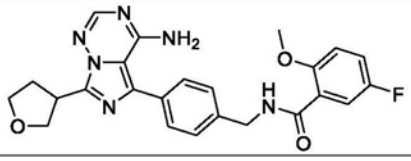
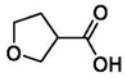
[0403] MS m/z(ESI):461[M+1]

[0404] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.73(s,1H),7.57-7.49(m,3H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.18-7.13(m,1H),7.09-7.05(m,1H),4.60(s,2H),3.87(s,3H),3.66-3.61(m,1H),2.07-

2.00(m,2H),1.92-1.78(m,4H),1.68-1.61(m,2H).

[0405] 下表中的实施例或中间体均参照实施例12的实验步骤操作,但在第六步中用不同的羧酸代替环戊基甲酸。

[0406]

实施例/中间体编号	实施例/中间体结构	代替环戊基甲酸的化合物	MS m/z (ESI)
14a			533
16			477
17			463

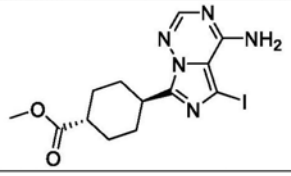
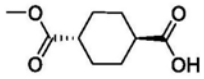
[0407] 实施例16、17的核磁数据如下:

[0408]

实施例	^{1}H NMR
N-(4-(4-氨基-7-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(16)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.13 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H).
N-(4-(4-氨基-7-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(17)	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 4H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 2H).

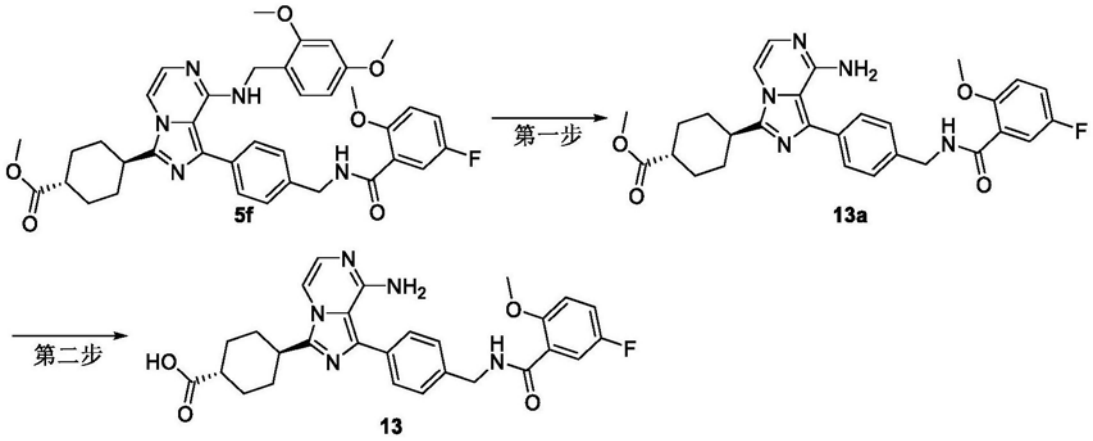
[0409] 下表中的中间体参照实施例12中第六步至第九步的实验步骤操作,但在第六步中用(1r,4r)-4-(甲氧羰基)环己烷-1-甲酸代替环戊基甲酸。

[0410]

中间体编号	中间体结构	代替环戊基甲酸的化合物	MS m/z (ESI)
18e			402

[0411] 实施例13

[0412] (1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-羧酸

[0413] 

[0414] 第一步

[0415] (1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-羧酸甲脂(13a)

[0416] 将5f(100mg,0.147mmol)和三氟乙酸(10mL)混合,加热到80℃并搅拌2小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,得到目标产物13a(100mg)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0417] MS m/z(ESI):532[M+1]

[0418] 第二步

[0419] (1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)环己烷-1-羧酸(13)

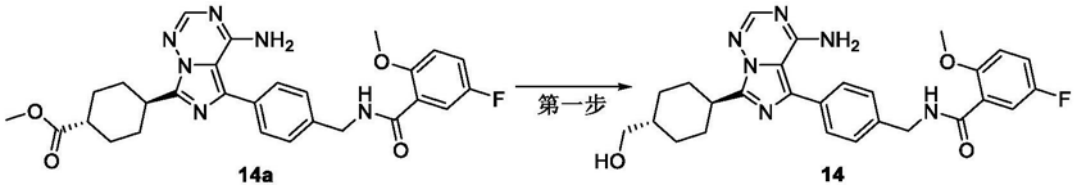
[0420] 室温下向13a(100mg,粗品)的甲醇(5mL)溶液中,加入氢氧化锂(11mg,0.45mmol)。室温下搅拌1小时后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物13(26.5mg,固体,35%)。

[0421] MS m/z(ESI):518[M+1]

[0422] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),8.85(s,1H),7.66(d,J=5.0,1H),7.59-7.50(m,3H),7.46(d,J=8.1,2H),7.38-7.31(m,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3,1H),7.02(d,J=4.9,1H),5.96(s,2H),4.58(d,J=6.0,2H),3.91(s,3H),3.12(t,J=11.4,1H),2.36-2.26(m,1H),2.01(t,J=10.0,4H),1.74-1.50(m,4H).

[0423] 实施例14

[0424] N-(4-(4-氨基-7-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0425] 

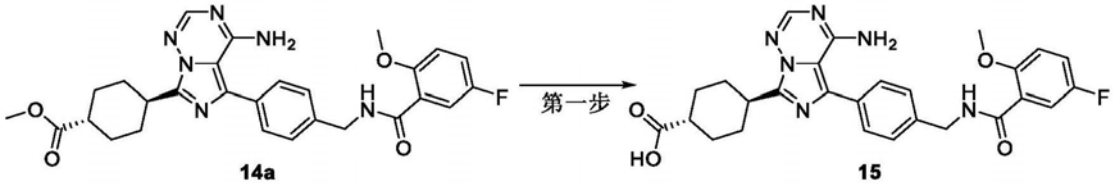
[0426] 将14a(40mg,0.075mmol)溶于四氢呋喃(3mL),冷却到0℃,然后在氮气气氛下加入氢化铝锂(6mg,0.15mmol)。将混合物在室温搅拌1小时,用水(0.2mL)淬灭反应,然后过滤。滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物14(15.7mg,固体,42%)。

[0427] MS m/z(ESI):505[M+1]

[0428] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.74(s,1H),7.55-7.50(m,3H),7.46-7.42(m,2H),7.17-7.13(m,1H),7.09-7.05(m,1H),4.60(s,2H),3.87(s,3H),3.33(d,J=6.3Hz,2H),2.00-1.94(m,2H),1.90-1.84(m,2H),1.79-1.67(m,3H),1.14-1.01(m,3H).

[0429] 实施例15

[0430] (1r,4r)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑基[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷-1-甲酸

[0431] 

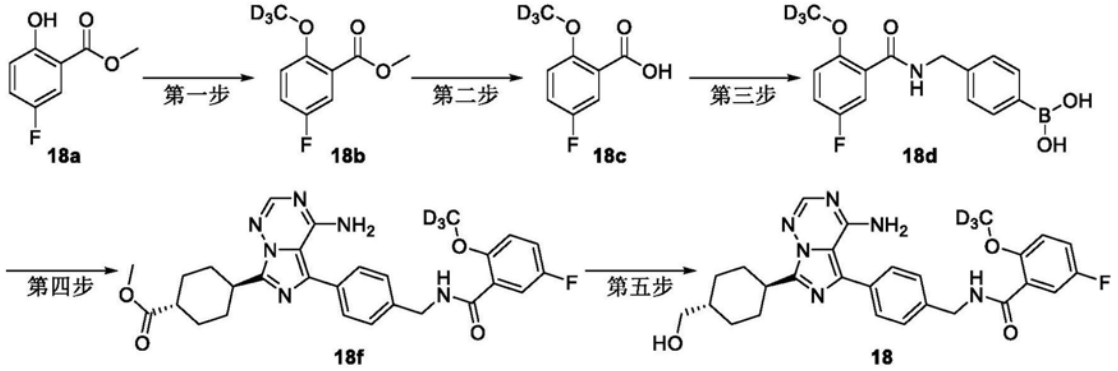
[0432] 室温下向14a(40mg,0.075mmol)、四氢呋喃(3mL)和甲醇(3mL)的混合物中加入氢氧化锂一水合物(13mg,0.3mmol)。室温下搅拌3小时,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物15(23.1mg,固体,59%)。

[0433] MS m/z(ESI):519[M+1]

[0434] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.86(s,1H),7.68-7.61(m,3H),7.59-7.54(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.21-7.17(m,1H),4.72(s,2H),3.99(s,3H),3.44-3.38(m,1H),2.45-2.38(m,1H),2.20-2.09(m,4H),1.90-1.80(m,2H),1.70-1.61(m,2H).

[0435] 实施例18

[0436] N-(4-(4-氨基-7-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酰胺

[0437] 

[0438] 第一步

[0439] 5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酸甲酯(18b)

[0440] 室温下向5-氟-2-羟基苯甲酸甲酯18a(1.7g,10mmol)、碳酸钾(2.07g,15mmol)和乙腈(10mL)的混合物中加入氘代碘甲烷(1.45g,10mmol)。搅拌24小时后过滤,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至4/1)纯化,得到目标产物18b(900mg,48%)。

[0441] MS m/z(ESI):188[M+1]

[0442] 第二步

[0443] 5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酸(18c)

[0444] 室温下向5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酸甲酯18b(900mg,4.81mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氢氧化钠(231mg,5.77mmol)的水溶液(2mL)。室温下搅拌5小时后,用氯化氢的乙酸乙酯溶液(4M)调节至pH=4,然后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用水(3×10mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,得到目标产物18c(600mg,72%)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步。

[0445] MS m/z(ESI):173[M+1]

[0446] 第三步

[0447] (4-((5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酰胺基)甲基)苯基)硼酸(18d)

[0448] 室温下将18c(600mg,3.47mmol)、(4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐酸盐(649mg,3.47mmol)、DIPEA(895mg,6.93mmol)和DMF(5mL)混合,然后加入HATU(1.58g,4.16mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时,然后直接用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物18d(360mg,34%)。

[0449] MS m/z(ESI):307[M+1]

[0450] 第四步

[0451] (1r,4r)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷-1-甲酸甲酯(18f)

[0452] 室温下将18e(50mg,0.12mmol)、18d(46mg,0.15mmol)、$PdCl_2$(dppf)(10mg,0.012mmol)、碳酸钾(26mg,0.19mmol)、1,4-二氧六环(2mL)和水(0.2mL)混合,然后在氮气气氛下加热到130℃并搅拌1小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/1至1/100)纯化,得到目标产物18f(50mg,75%)。

[0453] MS m/z(ESI):536[M+1]

[0454] 第五步

[0455] N-(4-(4-氨基-7-((1r,4r)-4-(羟甲基)环己基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酰胺(18)

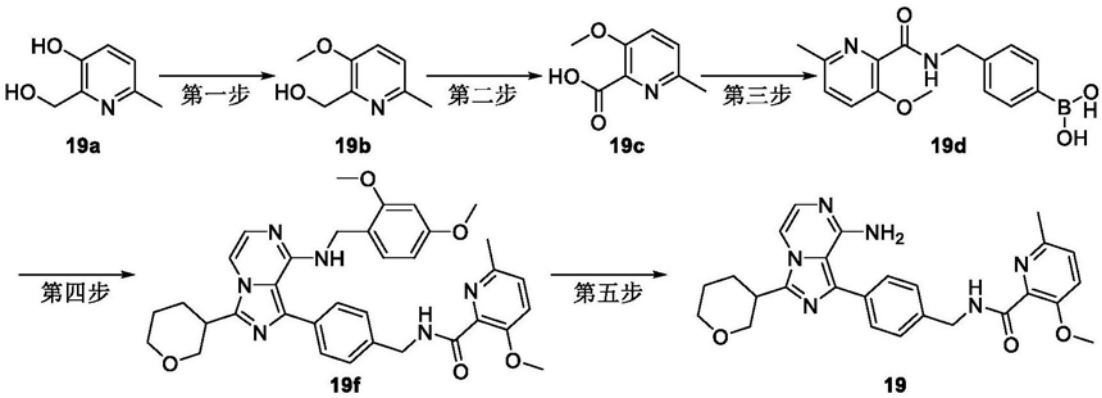
[0456] 氮气气氛下,于0℃向18f(50mg,0.093mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液中加入氢化铝锂(8mg,0.19mmol)。将混合物逐渐升温到室温,并在氮气气氛下搅拌3小时。将混合物用水(0.1mL)淬灭,然后过滤,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物18(15.4mg,固体,33%)。

[0457] MS m/z(ESI):508[M+1]

[0458] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.86(s,1H),7.67-7.61(m,3H),7.58-7.54(m,2H),7.30-7.25(m,1H),7.21-7.17(m,1H),4.72(s,2H),3.45(d,J=6.3Hz,2H),2.12-2.06(m,2H),2.02-1.96(m,2H),1.90-1.80(m,2H),1.69-1.56(m,2H),1.25-1.15(m,2H).

[0459] 实施例19

[0460] N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-3-甲氧基-6-甲基吡啶啉酰胺

[0461] 

[0462] 第一步

[0463] (3-甲氧基-6-甲基吡啶-2-基)甲醇(19b)

[0464] 将2-(羟甲基)-6-甲基吡啶-3-醇19a(700mg,5mmol)、碳酸钾(2.07g,15mmol)和DMF(10mL)混合,然后加入碘甲烷(1.42g,10mmol)。室温下搅拌1小时后,向反应混合物中加入水(10mL),然后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后滤液在减压条件下除去溶剂,得到目标产物19b(600mg,粗品)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0465] MS m/z(ESI):154[M+1]

[0466] 第二步

[0467] 3-甲氧基-6-甲基吡啶甲酸(19c)

[0468] 将19b(600mg,粗品,4mmol)和水(40mL)混合,然后依次加入氢氧化钾水溶液(1N,20mL)和高锰酸钾(1.26g,8mmol)。室温搅拌1.5小时后,用稀盐酸(1N)调节pH至4-6,然后用二氯甲烷(5×20mL)萃取。有机相合并后,在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=100/0至4/1)纯化,得到目标产物19c(150mg,18%)。

[0469] MS m/z(ESI):168[M+1]

[0470] 第三步

[0471] (4-((3-甲氧基-6-甲基吡啶甲酰氨基)甲基)苯基)硼酸(19d)

[0472] 室温下19c(150mg,0.90mmol)、(4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐酸盐(187mg,1.00mmol)、DIPEA(258mg,2.0mmol)和DMF(2mL)混合,然后加入HATU(380mg,1.0mmol)。搅拌混合物1小时后,向反应混合物中加入水(10mL),然后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物19d(30mg,11%)。

[0473] MS m/z(ESI):301[M+1]

[0474] 第四步

[0475] N-(4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-3-甲氧基-6-甲基吡啶甲酰胺(19f)

[0476] 室温下将19e(59mg,0.13mmol)、19d(30mg,0.13mmol)、碳酸钾(51mg,0.39mmol)、$PdCl_2$(dppf)(10mg,0.013mmol)、1,4-二氧六环(3mL)和水(0.3mL)混合,然后在氮气气氛下加热到100℃并搅拌18小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/0至3/2)纯化,得到目标产物19f(30mg,37%)。

[0477] MS m/z(ESI):623[M+1]

[0478] 第五步

[0479] N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-3-甲氧基-6-甲基吡啶啉酰胺(19)

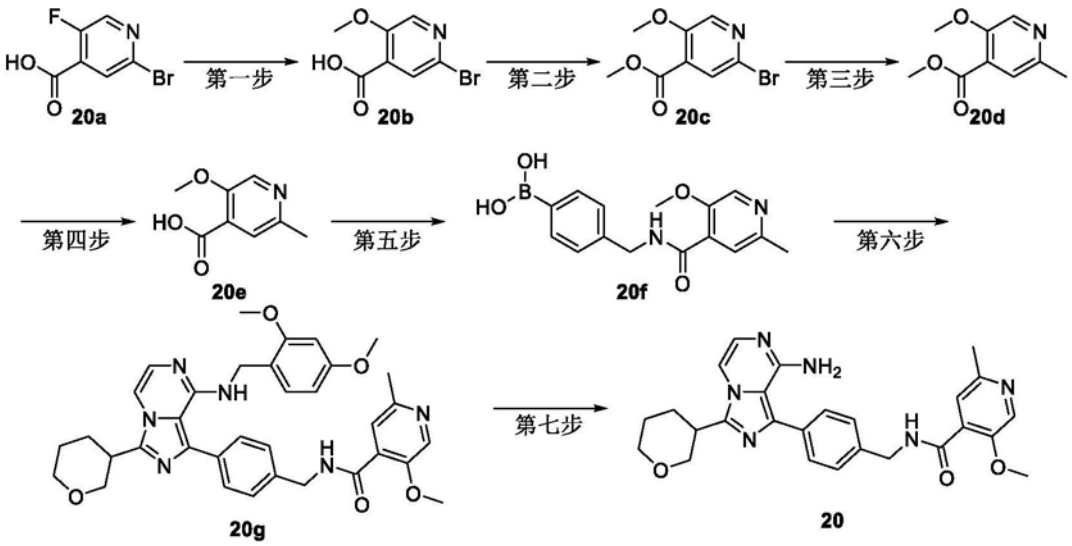
[0480] 将19f(30mg,0.048mmol)和三氟乙酸(5mL)混合,然后加热到100℃并搅拌1小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物19(6.0mg,固体,27%)。

[0481] MS m/z(ESI):473[M+1]

[0482] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.73-7.45(m,6H),7.39(s,1H),7.00(d,J=4.9Hz,1H),4.70(s,2H),4.11-3.85(m,5H),3.71(t,J=10.9Hz,1H),3.53(t,J=10.6Hz,1H),3.44(t,J=11.1Hz,1H),2.48(s,3H),2.15(d,J=11.9Hz,1H),2.09-1.93(m,1H),1.89(dd,J=23.3,10.2Hz,1H),1.77(d,J=13.1Hz,1H).

[0483] 实施例20

[0484] N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-甲氧基-2-甲基异烟酰胺

[0485] 

[0486] 第一步

[0487] 2-溴-5-甲氧基异烟酸(20b)

[0488] 将2-溴-5-氟异烟酸20a(2.2g,10mmol)溶解在甲醇(40mL)中,然后加入甲醇钠(2.7g,30%的甲醇溶液,15mmol)。将混合物加热至60℃并搅拌4小时,冷却至室温,再补加1当量甲醇钠(1.8g,30%的甲醇溶液,10mmol),然后再次将混合物加热至60℃并搅拌18小时。冷却到室温后,减压除去溶剂。残余物溶于水(20mL),然后盐酸(12N)调节至pH=4。过滤后,收集沉淀物,得到目标产物20b(2.06g,89%)。

[0489] MS m/z(ESI):232[M+1]

[0490] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.62(s,1H),8.34(s,1H),7.70(s,1H),3.92(s,3H).

[0491] 第二步

[0492] 2-溴-5-甲氧基异烟酸甲酯(20c)

[0493] 将20b(2.06g,8.9mmol)溶解在甲醇(60mL)中,加入浓硫酸(1.13g,1.3mmol),然后加热回流并搅拌16小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液(100mL),然后用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=100/0至2/3)纯化,得到目标产物20c(1.86g,85%)。

[0494] MS m/z(ESI):246[M+1]

[0495] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.19(s,1H),7.74(s,1H),3.99(s,3H),3.93(s,3H).

[0496] 第三步

[0497] 5-甲氧基-2-甲基异烟酸甲酯(20d)

[0498] 将20c(1.61g,6.6mmol)溶解在四氢呋喃(24mL)中,然后在氮气气氛下依次加入三甲基铝(2M的己烷溶液,3.94mL,7.9mmol)和四(三苯基膦)钯(758mg,0.66mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌4小时。冷却至室温后,依次加入饱和氯化铵溶液(100mL)和乙酸乙酯(100mL)。滤出沉淀物,然后将滤液静置,分出的水层用有机相(2×100mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(100mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯=100/0至2/3)纯化,得到目标产物20d(1.43g,混有三苯基膦)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0499] MS m/z(ESI):182[M+1]

[0500] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),7.44(s,1H),3.98(s,3H),3.92(s,3H),2.54(s,3H).

[0501] 第四步

[0502] 5-甲氧基-2-甲基异烟酸(20e)

[0503] 将20d(1.43g,混有三苯基膦)、甲醇(6mL)和四氢呋喃(6mL)混合,然后加入氢氧化钠溶液(2.5N,6mL,15mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,减压除去溶剂。将残余物溶于水(20mL)中,然后用异丙醚(3×20mL)洗涤。用浓盐酸酸化水层至pH=4,然后浓缩至剩下约2mL的体积。将残余物用四氢呋喃(100mL)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,得到目标产物20e(633mg,两步50%)。

[0504] MS m/z(ESI):168[M+1]

[0505] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.27(s,1H),8.36(s,1H),7.36(s,1H),3.88(s,3H),2.43(s,3H).

[0506] 第五步

[0507] (4-((5-甲氧基-2-甲基异烟酰胺基)甲基)苯基)硼酸(20f)

[0508] 将20e(119mg,0.71mmol)、(4-(氨基甲基)苯基)硼酸盐酸盐(133mg,0.71mmol)和二氯甲烷(2mL)混合,然后依次加入DIPEA(367mg,2.84mmol)和HATU(270mg,0.71mmol)。将混合物在室温搅拌1小时,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=100/0至19/1)纯化,得到目标产物20f(80mg,38%)。

[0509] MS m/z(ESI):301[M+1]

[0510] 第六步

[0511] N-(4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-甲氧基-2-甲基异烟酰胺(20g)

[0512] 将20f(80mg,0.27mmol)、19e(119mg,0.27mmol)、碳酸钾(149mg,1.1mmol)、$PdCl_2$(dppf)(20mg,0.027mmol)、1,4-二氧六环(20mL)中和水(2mL)混合,然后在氮气气氛下将混合物加热到100℃并搅拌8小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=100/0至26/1)纯化,得到目标产物20g(54mg,32%)。

[0513] MS m/z(ESI):623[M+1]

[0514] 第七步

[0515] N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-甲氧基-2-甲基异烟酰胺(20)

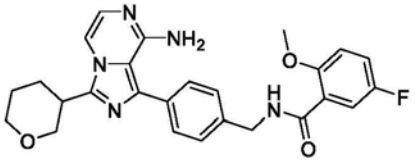
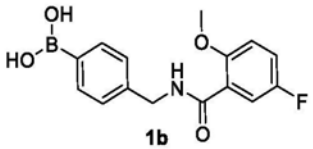
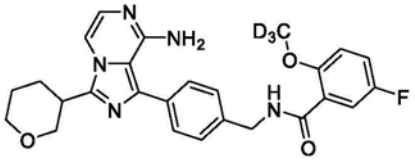
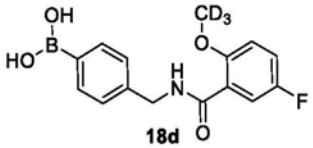
[0516] 将20g(54mg,0.087mmol)溶于三氟乙酸(5mL),加热至80℃并搅拌20小时。冷却至室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物20(10.8mg,固体,26%)。

[0517] MS m/z(ESI):473[M+1]

[0518] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.70-7.52(m,6H),7.04(d,J=4.7Hz,1H),4.72(s,2H),4.13-3.99(m,2H),4.07(s,3H),3.74(t,J=10.9Hz,1H),3.56(td,J=11.5,2.5Hz,1H),3.51-3.43(m,1H),2.54(s,3H),2.18(d,J=12.7Hz,1H),2.04(ddd,J=15.7,12.4,4.2Hz,1H),1.95-1.84(m,1H),1.83-1.75(m,1H).

[0519] 下表中的实施例参照实施例20中第六步至第七步的实验步骤操作，但在第六步中用不同的苯基硼酸代替(4-((5-甲氧基-2-甲基异烟酰胺基)甲基)苯基)硼酸20f。

[0520]

实施例编号	实施例结构	代替 **20f** 的化合物	MS m/z (ESI)
21			476
25			479

[0521] 实施例21、25的核磁数据如下：

[0522]

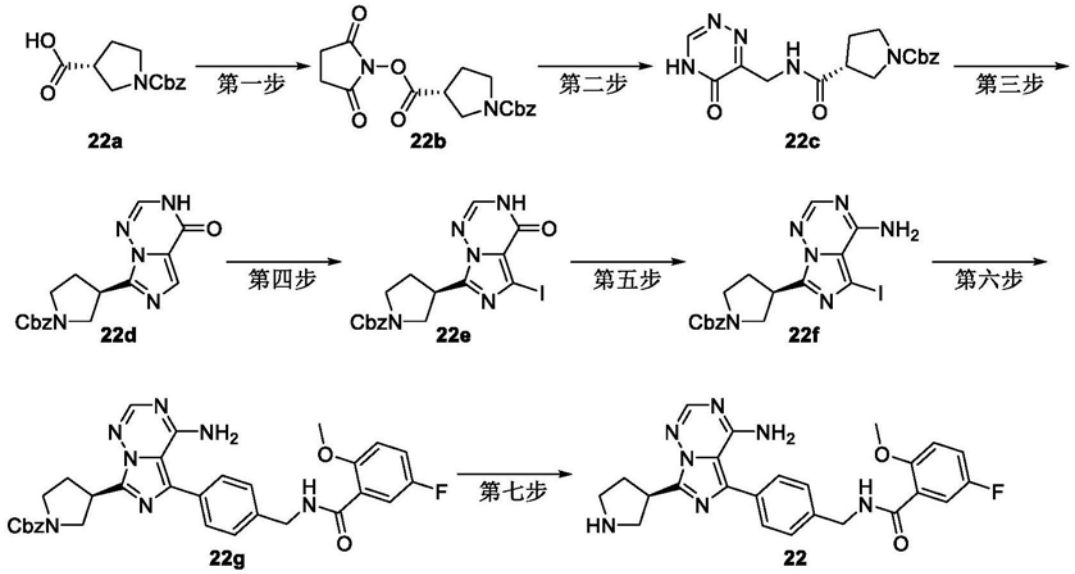
实施例	^{1}H NMR
N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺甲酸盐（21）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ12.68 (s, 1H), 8.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H) 7.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 4.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 2.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.94 – 1.65 (m, 4H).

[0523]

N-(4-(8-氨基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-(甲氧基-d3)苯甲酰胺（25）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 5H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 35.6, 10.9 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.69 (m, 3H).

[0524] 实施例22

[0525] (R)-N-(4-(4-氨基-7-(吡咯烷-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0526] 

[0527] 第一步

[0528] (R)-吡咯烷-1,3-二羧-1-苄脂-3-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(22b)

[0529] 将(R)-吡咯烷-1,3-二羧酸-1-苄酯22a(748mg,3mmol)、1-羟基-吡咯烷-2,5-二酮(380mg,3.3mmol)和四氢呋喃(30mL)混合并冷却到0℃,然后加入二环己基碳二亚胺(743mg,3.6mmol)。升温至室温并搅拌4小时后,将反应混合物冷却至0℃,然后过滤。将滤液在减压条件下浓缩至干,得到目标产物22b(1.1g,100%)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0530] MS m/z(ESI):347[M+1]

[0531] 第二步

[0532] (R)-3-(((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-6-基)甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(22c)

[0533] 将12f(915mg,6mmol)、DBU(4.6g,30mmol)和DMF(10mL)混合,然后加入22b(1.1g,3mmol)的四氢呋喃溶液(10mL)。室温下搅拌4小时后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物22c(240mg,22%)。

[0534] MS m/z(ESI):358[M+1]

[0535] 第三步

[0536] (R)-3-(4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(22d)

[0537] 室温下向22c(240mg,0.67mmol)的乙腈(15mL)溶液中加入三氯氧膦(5mL),然后加热至80℃并搅拌5小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,得到目标产物22d(270mg,粗品)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0538] MS m/z(ESI):340[M+1]

[0539] 第四步

[0540] (R)-3-(5-碘-4-氧代-3,4-二氢咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(22e)

[0541] 室温下向22d(270mg,粗品,0.67mmol)的DMF(10mL)溶液中加入NIS(1.51g,6.7mmol)中,然后加热至50℃并搅拌2小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制

备高效液相色谱纯化,得到目标产物22e(140mg,45%)。

[0542] MS m/z(ESI):466[M+1]

[0543] 第五步

[0544] (R)-3-(4-氨基-5-碘咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(22f)

[0545] 室温下向1H-[1,2,4]三唑(207mg,3mmol)的吡啶(1mL)溶液中加入三氯氧膦(138mg,0.9mmol)。室温下搅拌10分钟后,加入22e(140mg,0.3mmol)的吡啶(1mL)溶液。室温下再搅拌2小时后,加入氨的异丙醇溶液(2M,5mL,10mmol)。室温下继续搅拌1小时后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/2)纯化,得到目标产物22f(220mg,粗品)。该产品未经进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0546] MS m/z(ESI):465[M+1]

[0547] 第六步

[0548] (R)-3-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)吡咯烷-1-羧酸苄酯(22g)

[0549] 将22f(220mg,粗品)、1b(136mg,0.45mmol)、碳酸钾(83mg,0.6mmol)、$PdCl_2$(dppf)(44mg,0.06mmol)、1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL)混合,然后在氮气气氛下加热到105℃并搅拌1.5小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物22g(45mg,25%)。

[0550] MS m/z(ESI):596[M+1]

[0551] 第七步

[0552] (R)-N-(4-(4-氨基-7-(吡咯烷-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(22)

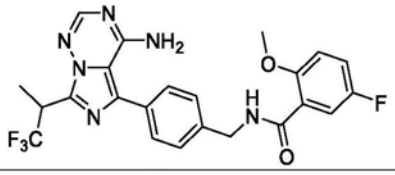
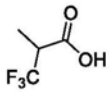
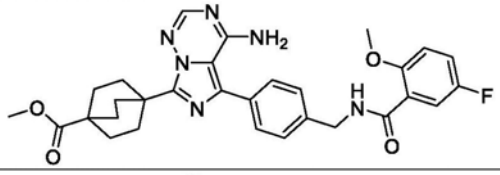
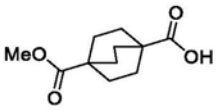
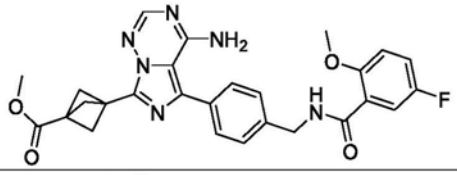
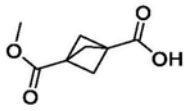
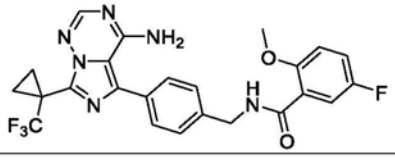
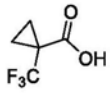
[0553] 0℃下向22g(45mg,0.076mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三甲基碘硅烷(30mg,0.15mmol),然后升温至室温并搅拌2小时。减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物22(20mg,固体,57%)。

[0554] MS m/z(ESI):462[M+1]

[0555] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.90(s,1H),7.67-7.59(m,3H),7.55(d,J=8.3Hz,2H),7.26(ddd,J=9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.18(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),4.69(s,2H),4.32-4.25(m,1H),3.97(d,J=8.2Hz,3H),3.81-3.73(m,2H),3.60-3.54(m,1H),3.47(dd,J=7.4,4.2Hz,1H),2.57(dd,J=13.4,6.3Hz,1H),2.46-2.39(m,1H).

[0556] 下表中的实施例参照实施例22中第一步至第六步的实验步骤操作,但在第一步中用不同的羧酸代替(R)-吡咯烷-1,3-二羧酸-1-苄酯22a。

[0557]

实施例编号	实施例结构	代替 **22a** 的化合物	MS m/z (ESI)
26			489
28			559
29			517
43			501

[0558] 实施例26、28、29和43的核磁数据如下：

[0559]

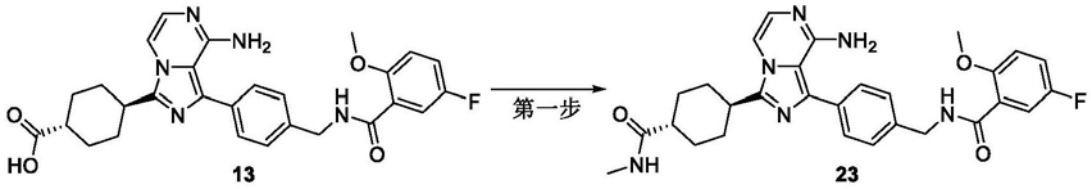
实施例	^{1}H NMR
N-(4-(4-氨基-7-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 9.1, 7.6, 3.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0560]

氧基苯甲酰胺（26）	
4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯（28）	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (ddd, *J* = 9.1, 7.6, 3.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (dd, *J* = 9.7, 6.2 Hz, 6H), 1.93 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 6H).
3-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯（29）	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.85 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.63 (s, 6H).
N-(4-(4-氨基-7-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺（43）	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.59 (dd, *J* = 7.6, 5.5 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[0561] 实施例23

[0562] N-(4-(8-氨基-3-((1r,4r)-4-(甲基氨基甲酰基)环己基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0563] 

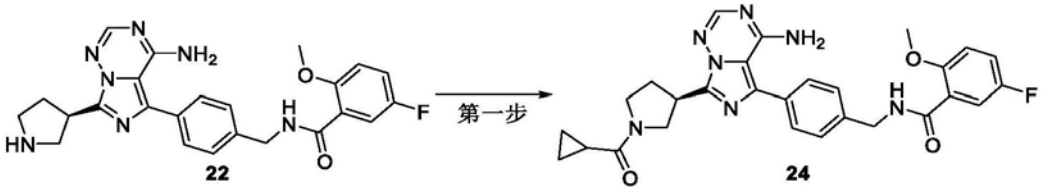
[0564] 室温下将13(8mg,0.015mmol)、氯化铵(3mg,0.045mmol)、DIPEA(8mg,0.06mmol)和DMF(2mL)混合,然后加入HATU(11mg,0.03mmol)。室温搅拌30分钟后,减压除去溶剂,残余物通过HPLC法纯化反应,得到目标产物的甲酸盐23(5.5mg,固体,63%)。

[0565] MS m/z(ESI):531[M+1]

[0566] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.02(s,1H),7.88(d,J=4.9Hz,1H),7.71(d,J=5.6Hz,1H),7.60(dt,J=24.3,6.5Hz,4H),7.29-7.22(m,1H),7.18(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),6.98(d,J=5.5Hz,1H),4.71(d,J=3.9Hz,2H),3.98(s,3H),3.22-3.14(m,1H),2.73(d,J=4.5Hz,3H),2.31(dd,J=13.4,9.8Hz,1H),2.08(d,J=13.4Hz,2H),1.96(d,J=12.4Hz,2H),1.87-1.65(m,4H).

[0567] 实施例24

[0568] (R)-N-(4-(4-氨基-7-(1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0569] 

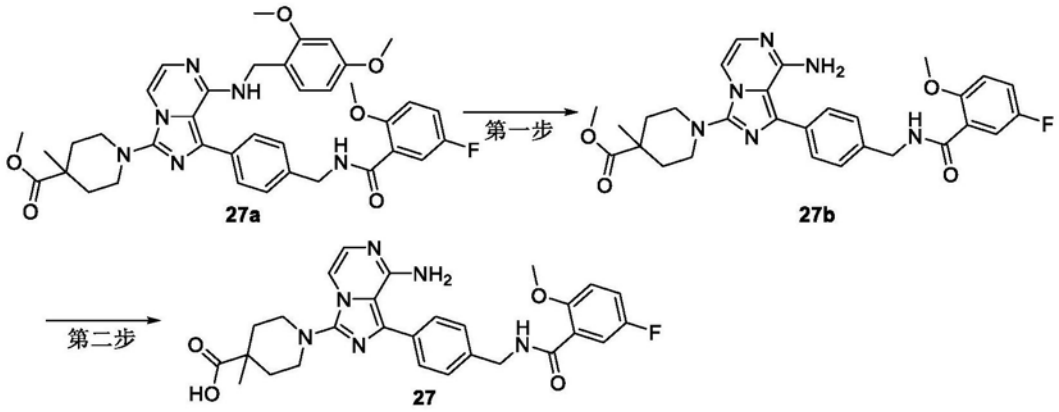
[0570] 0℃下向22(110mg,0.24mmol)、饱和碳酸氢钠溶液(5mL)和四氢呋喃(10mL)混合,加入环丙基甲酰氯(37mg,0.36mmol)。升温到室温后,搅拌30分钟,然后用饱和食盐水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂。残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=100/1至15/1)纯化,得到目标产物24(57.5mg,固体,45%)。

[0571] MS m/z(ESI):530[M+1]

[0572] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.87(dd,J=6.5,2.7Hz,1H),7.62(dd,J=9.1,3.0Hz,3H),7.53(d,J=8.1Hz,2H),7.28-7.22(m,1H),7.17(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),4.69(s,2H),4.30-4.19(m,1H),4.11-3.99(m,2H),3.97(s,3H),3.91-3.68(m,2H),2.55-2.37(m,2H),1.87-1.78(m,1H),0.93-0.81(m,4H).

[0573] 实施例27

[0574] 1-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基哌啶-4-羧酸

[0575] 

[0576] 第一步

[0577] 1-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基哌啶-4-羧酸甲酯(27b)

[0578] 将27a(360mg,0.52mmol)和三氟乙酸(5mL)混合,然后加热到90℃并搅拌5小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物27b(180mg,64%)。

[0579] MS m/z(ESI):547[M+1]

[0580] 第二步

[0581] 1-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基哌啶-4-羧酸(27)

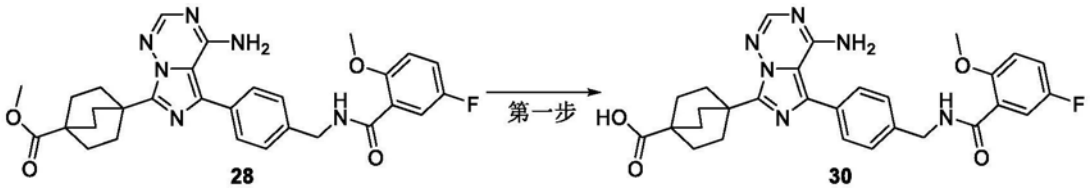
[0582] 将27b(180mg,0.33mmol)、水(2mL)、甲醇(2mL)和氢氧化锂(79mg,3.3mmol)混合,室温下搅拌2小时,然后减压除去溶剂。残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物27(21.2mg,固体,12%)。

[0583] MS m/z(ESI):533[M+1]

[0584] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),8.84(t,J=5.6Hz,1H),7.57(d,J=8.2Hz,2H),7.52(dd,J=9.2,3.3Hz,1H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.37-7.31(m,1H),7.23(d,J=5.0Hz,1H),7.19(dd,J=9.1,4.3Hz,1H),6.95(d,J=5.0Hz,1H),6.01(s,2H),4.56(d,J=6.0Hz,2H),3.90(s,3H),3.22(m,2H),2.96(m,2H),2.11(d,J=13.4Hz,2H),1.63(m,2H),1.22(s,3H).

[0585] 实施例30

[0586] 4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸

[0587] 

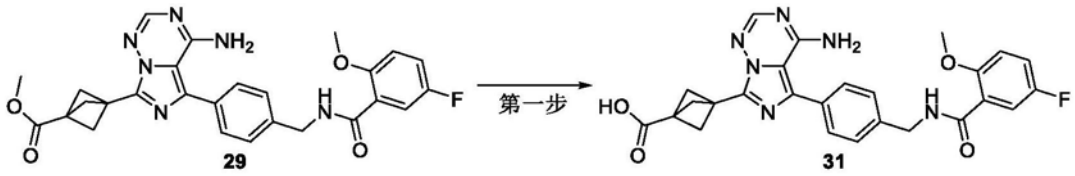
[0588] 将28(55mg,0.098mmol)溶于四氢呋喃(10mL),加入氢氧化锂溶液(1N,4mL),然后加热至40℃并搅拌48小时。冷却到室温后,向反应混合物中加入冰醋酸(1mL),然后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物30(40mg,固体,75%)。

[0589] MS m/z(ESI):545[M+1]

[0590] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.80(s,1H),7.64-7.56(m,3H),7.53(d,J=8.1Hz,2H),7.28-7.22(m,1H),7.17(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),4.69(s,2H),3.96(d,J=7.6Hz,3H),2.30-2.22(m,6H),1.98-1.90(m,6H).

[0591] 实施例31

[0592] 3-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸

[0593] 

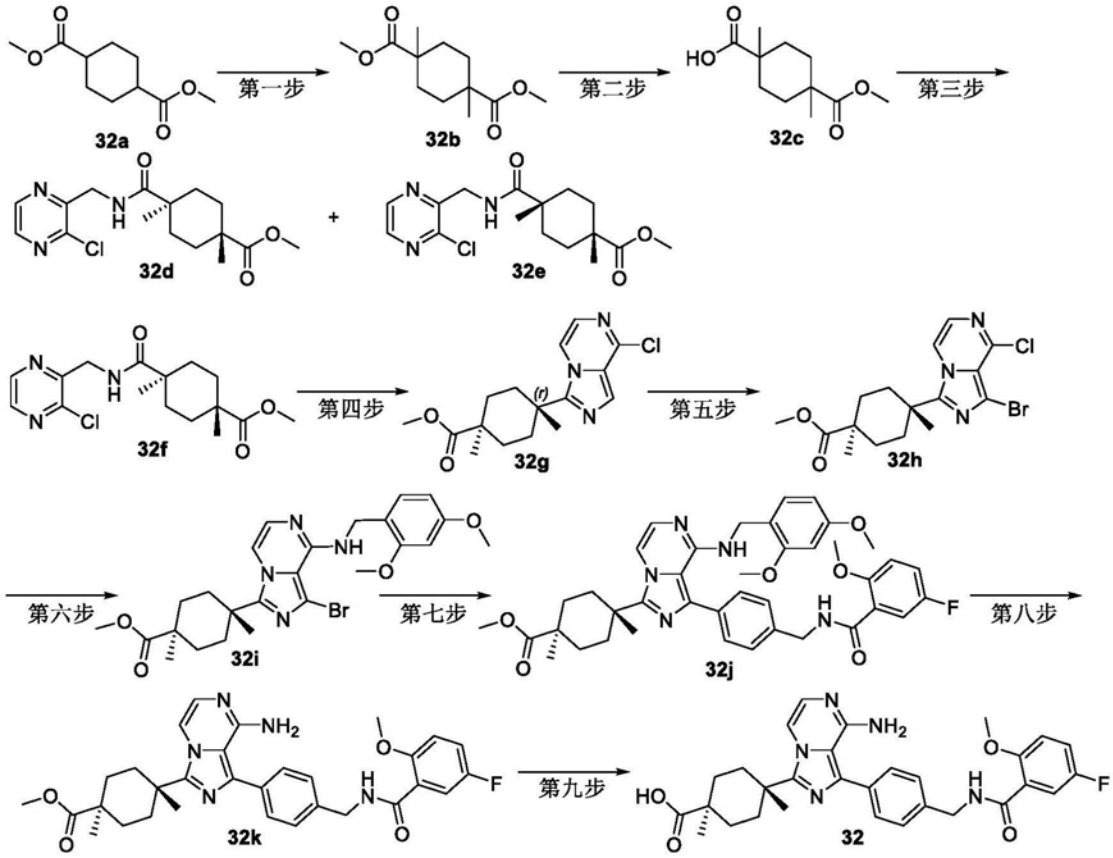
[0594] 将29(65mg,0.13mmol)、氢氧化锂水溶液(1N,2mL)和四氢呋喃(10mL)混合并搅拌4小时。用冰醋酸将反应混合物调至pH=7-8,然后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物31(50mg,固体,79%)。

[0595] MS m/z(ESI):503[M+1]

[0596] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.86(s,1H),7.64-7.59(m,3H),7.54(d,J=8.3Hz,2H),7.25(ddd,J=9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.17(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),4.70(d,J=4.0Hz,2H),3.97(s,3H),2.62(s,6H).

[0597] 实施例32

[0598] (1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-羧酸

[0599] 

[0600] 第一步

[0601] 1,4-二甲基环己烷-1,4-二羧酸二甲酯(32b)

[0602] 在-78℃下向LDA(2M,12.5mL,25mmol)和六甲基磷酰三胺(13.9mL,79.9mmol)的四氢呋喃(25mL)溶液中滴加环己烷-1,4-二羧酸二甲酯32a(2g,10mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液,搅拌1小时后,将该溶液升温到0℃下搅拌1小时。反应混合物重新冷却到-78℃后,加入碘甲烷(7.75g,54.6mmol),然后在室温下搅拌2小时。向反应混合物中添加1N盐酸(3mL),然后用乙酸乙酯(50mL)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下浓缩至干,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=78/22)纯化,得到目标产物32b(450mg,20%)。

[0603] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.59(s,6H),1.79-1.70(m,4H),1.47-1.38(m,4H),1.13(s,6H).

[0604] 第二步

[0605] 4-(甲氧羰基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸(32c)

[0606] 将32b(387mg,1.70mmol)、氢氧化钾(476mg,8.5mmol)、甲醇(2mL)和水(2mL)的混合物加热到80℃并搅拌16小时。冷却到室温后,将反应混合物在减压条件下浓缩至干,然后加入1N盐酸(5mL),并用乙酸乙酯(8mL)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件下浓缩至干,得到目标产物32c(325mg,粗品,90%)。

[0607] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.59(s,3H),1.82-1.70(m,4H),1.46-1.32(m,4H),1.12(d,J=7.6Hz,6H).

[0608] 第三步

[0609] (1r,4r)-4-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸甲

酯(32d)和(1s,4s)-4-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸甲酯(32e)

[0610] 25℃下向32c(492mg,2.30mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(621mg,3.45mmol)和DMF(15mL)的混合物中加入DIPEA(1.48g,11.45mmol)和HATU(1.31g,15mL)。搅拌2小时后,将混合物先用反相制备高效液相色谱纯化,然后用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到目标产物32d(190mg,24%)和32e(60mg,8%)。

[0611] MS m/z(ESI):340[M+1]

[0612] 第四步至第七步

[0613] (1r,4r)-4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸甲酯(32j)

[0614] 参照实施例5中第二步至第五步的实验步骤合成32j,但是在合成过程中用32d代替5b。

[0615] MS m/z(ESI):710[M+1]

[0616] 第八步

[0617] (1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸甲酯(32k)

[0618] 将32j(60mg,0.084mmol)的三氟乙酸(3mL)溶液加热到90℃并下搅拌5小时。冷却到室温后,浓缩至干,残余物用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物32k(30mg,63%)。

[0619] MS m/z(ESI):560[M+1]

[0620] 第九步

[0621] (1r,4r)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-羧酸(32)

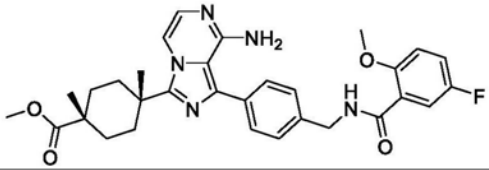
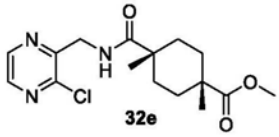
[0622] 将32k(30mg,0.054mmol)、氢氧化锂一水合物(9.6mg,0.24mmol)、水(1mL)和甲醇(1mL)的混合物搅拌2小时,然后在减压条件下浓缩至干,残余物反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物32(9mg,固体,31%)。

[0623] MS m/z(ESI):546[M+1]

[0624] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(s,1H),7.73(d,J=5.5Hz,1H),7.63(dd,J=9.0,3.1Hz,3H),7.54(d,J=8.3Hz,2H),7.26(ddd,J=9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.17(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),6.94(d,J=5.4Hz,1H),4.70(s,2H),3.97(s,3H),2.58(d,J=14.4Hz,2H),2.09(d,J=13.8Hz,2H),1.65(t,J=11.9Hz,2H),1.39(s,5H),1.09(s,3H).

[0625] 实施例39可参照实施例32中第四步至第八步合成,但在第四步中用32e代替32d。

[0626]

实施例编号	实施例结构	代替 **32d** 的化合物	MS m/z (ESI)
39		 **32e**	546

[0627] 实施例39的核磁数据如下：

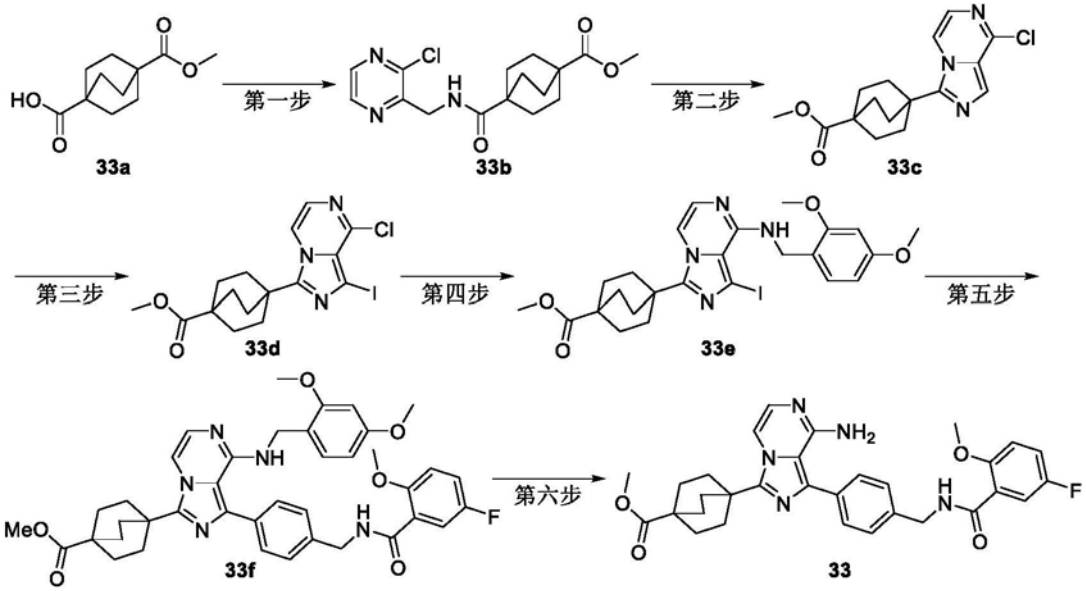
[0628]

实施例	^{1}H NMR
(1s,4s)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-羧酸甲酯（39）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.08 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.01 – 1.81 (m, 4H), 1.53 (s, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

[0629] 实施例33

[0630] 4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯

[0631]



[0632] 第一步

[0633] 4-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(33b)

[0634] 将4-(甲氧基羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸33a(1.06g,5mmol)、(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐5a(900mg,5mmol)、DIPEA(1.94g,15mmol)和DMF(10mL)混合，然后加入HATU(2.47g,6.5mmol)。室温下搅拌30分钟后，用水(40mL)稀释，然后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机相用饱和食盐水(80mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液在减压条件下除去溶剂，残余物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯＝50/1至2/1)纯化，得到目标产物33b(1.5g,89%)。

[0635] MS m/z(ESI):338[M+1]

[0636] 第二步

[0637] 4-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(33c)

[0638] 将33b(1.5g,4.44mmol)、三氯氧膦(20mL)和乙腈(10mL)的混合物加热至120℃并搅拌4小时。冷却到室温后，减压除去溶剂，得到目标产物33c(1.4g,粗品)。该产品未经进一步纯化，直接用于下一步反应。

[0639] MS m/z(ESI):320[M+1]

[0640] 第三步

[0641] 4-(8-氯-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(33d)

[0642] 室温下将33c(1.4g,粗品)和DMF(10mL)混合,然后加入NIS(2g,8.9mmol),加热至50℃并搅拌2小时。冷却到室温后,将反应混合物用水(30mL)稀释,然后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机相用饱和食盐水(80mL)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至2/1)纯化,得到目标产物33d(1.5g,两步76%)。

[0643] MS m/z(ESI):446[M+1]

[0644] 第四步

[0645] 4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-碘咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(33e)

[0646] 将33d(1.5g,3.4mmol)、2,4-二甲氧基苄胺(675mg,4.0mmol)、DIPEA(868mg,6.7mmol)和乙腈(30mL)在封管中混合,加热至90℃并搅拌15小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)纯化,得到目标产物33e(1.7g,88%)。

[0647] MS m/z(ESI):577[M+1]

[0648] 第五步

[0649] 4-(8-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(33f)

[0650] 将33e(1.7g,3mmol)、1b(1.36g,4.5mmol)、碳酸钾(828mg,6mmol)、$PdCl_2$(dppf)(219mg,0.3mmol)、1,4-二氧六环(16mL)和水(4mL)混合,然后在氮气气氛下加热至100℃并搅拌2小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/2)纯化,得到目标产物33f(1.7g,80%)。

[0651] MS m/z(ESI):708[M+1]

[0652] 第六步

[0653] 4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(33)

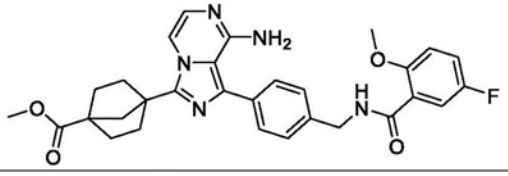
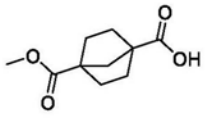
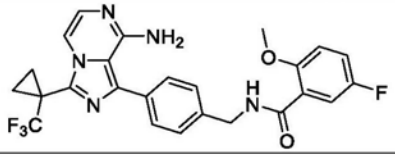
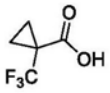
[0654] 将33f(1.7g,2.4mmol)、二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(30mL)混合,加热至回流并搅拌5小时。冷却到室温后,减压除去溶剂,并将残余物溶解于甲醇(50mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至7-8,然后减压除去溶剂。残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=100/1至20/1)纯化,得到目标产物33(1.2g,固体,89%)。

[0655] MS m/z(ESI):558[M+1]

[0656] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.80(d,J=5.3Hz,1H),7.62(dd,J=9.2,3.2Hz,1H),7.55(dd,J=19.7,8.3Hz,4H),7.28-7.22(m,1H),7.17(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),6.93(d,J=5.3Hz,1H),4.69(s,2H),3.96(s,3H),3.67(s,3H),2.18(dd,J=9.8,5.9Hz,6H),1.98(dd,J=9.7,5.9Hz,6H).

[0657] 下表中的实施例参照实施例33中的实验步骤操作合成,但在第一步中用不同的羧酸代替代替(1r,4r)-4-(甲氧羰基)环己烷-1-甲酸。

[0658]

实施例编号	实施例结构	代替 **33a** 的化合物	MS m/z (ESI)
38			544
42			500

[0659]

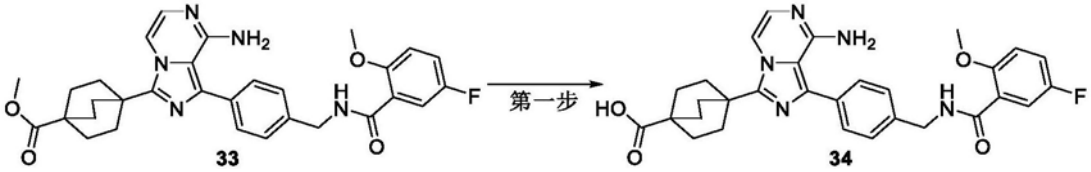
[0660] 实施例38和42的核磁数据如下：

实施例	^{1}H NMR
4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸甲酯（38）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.68 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 2.09 (m, 6H), 1.77 (m, 2H).
N-(4-(8-氨基-3-(1-(三氟甲基)环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺（42）	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (ddd, *J* = 9.1, 7.7, 3.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.66 (dd, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 2H).

[0661]

[0662] 实施例34

[0663] 4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸

[0664] 

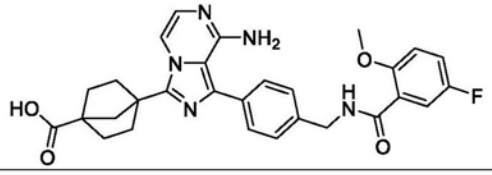
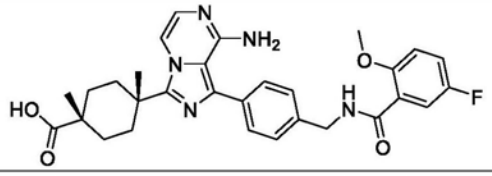
[0665] 将33(1g,1.8mmol)、氢氧化锂水溶液(1N,6mL)和四氢呋喃(20mL)混合，加热至50℃并搅拌15小时。冷却到室温后，向反应物中加入冰醋酸(1mL)，减压除去溶剂，残余物用反相制备高校液相色谱纯化，得到目标产物34(300mg，固体，31%)。

[0666] MS m/z(ESI):544[M+1]

[0667] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.81(d,J=5.3Hz,1H),7.62(dd,J=9.2,3.2Hz,1H),7.55(dd,J=20.5,8.3Hz,4H),7.28-7.23(m,1H),7.17(dd,J=9.1,4.2Hz,1H),6.93(d,J=5.3Hz,1H),4.70(s,2H),3.96(s,3H),2.18(dd,J=9.6,5.9Hz,6H),1.99(dd,J=9.8,5.8Hz,6H).

[0668] 下表中的实施例参照实施例34中的实验步骤操作合成，但用不同的酯代替33。

[0669]

实施例编号	实施例结构	代替 33 的酯	MS m/z (ESI)
40		38	530
41		39	546

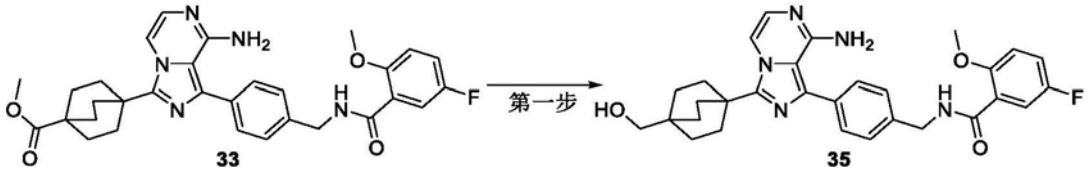
[0670] 实施例40和41的核磁数据如下：

[0671]

实施例	^{1}H NMR
4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)双环[2.2.1]庚烷-1-羧酸（40）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.09 (m, 8H), 1.73 (d, J = 9.2 Hz, 2H).
(1s,4s)-4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑[1,5-a]吡嗪-3-基)-1,4-二甲基环己烷-1-羧酸（41）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.81 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.53 – 1.37 (m, 5H), 1.19 (s, 3H).

[0672] 实施例35

[0673] N-(4-(8-氨基-3-(4-(羟甲基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0674] 

[0675] 0℃下向33(100mg,0.18mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液加入氢化铝锂(7mg,0.18mmol)。0℃下搅拌1小时后，向反应中加入饱和食盐水(0.5mL)，减压除去溶剂，残余物薄层制备色谱(二氯甲烷/甲醇＝12/1)纯化，得到目标产物35(32.2mg,固体,34%)。

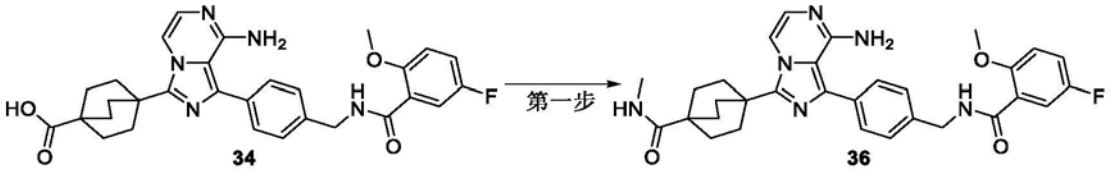
[0676] MS m/z(ESI):530[M+1]

[0677] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.79(d,J＝5.3Hz,1H),7.62(dd,J＝9.2,3.2Hz,1H),7.59-7.50(m,4H),7.25(ddd,J＝9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.17(dd,J＝9.1,4.2Hz,1H),6.92

(d,J＝5.3Hz,1H),4.69(s,2H),3.96(s,3H),3.26(s,2H),2.14(dd,J＝9.4,6.3Hz,6H),1.65-1.59(m,6H).

[0678] 实施例36

[0679] 4-(8-氨基-1-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-甲基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酰胺

[0680] 

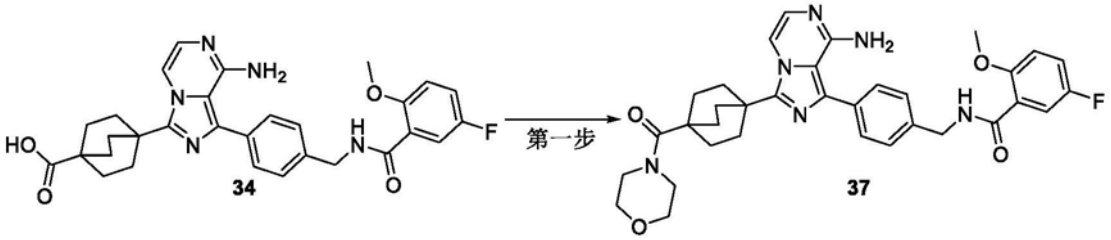
[0681] 将34(82mg,0.15mmol)、甲胺盐酸盐(20mg,0.3mmol)、DIPEA(78mg,0.6mmol)和DMF(1.5mL)混合,然后加入HATU(114mg,0.3mmol)。室温搅拌30分钟后,反应混合物直接用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物36(11.5mg,固体,14%)。

[0682] MS m/z(ESI):557[M+1]

[0683] 1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.83(d,J＝5.4Hz,1H),7.70-7.50(m,5H),7.26(ddd,J＝9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.17(dd,J＝9.1,4.2Hz,1H),6.93(d,J＝5.4Hz,1H),4.70(d,J＝4.0Hz,2H),3.97(s,3H),2.72(t,J＝5.0Hz,3H),2.19(dd,J＝9.6,6.0Hz,6H),1.93(dd,J＝9.5,6.1Hz,6H).

[0684] 实施例37

[0685] N-(4-(8-氨基-3-(4-(吗啉-4-羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-1-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰

[0686] 

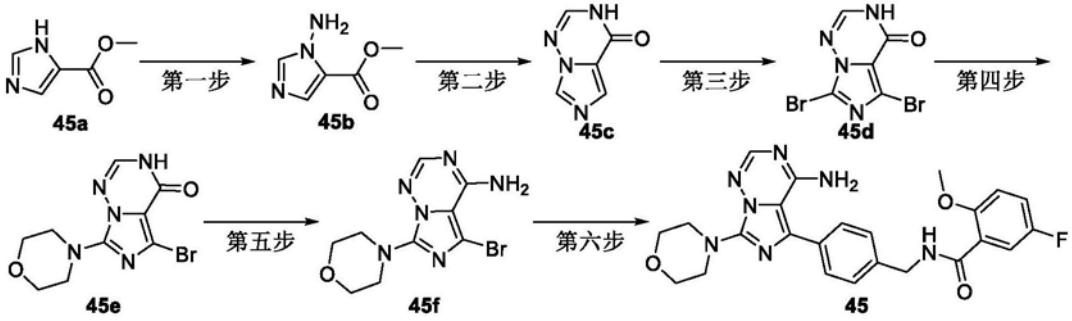
[0687] 将34(82mg,0.15mmol)、吗啉(26mg,0.3mmol)、DIPEA(78mg,0.6mmol)和DMF(1.5mL)混合,然后加入HATU(114mg,0.3mmol)。室温搅拌30分钟后,反应混合物直接用反相制备高效液相色谱纯化,得到目标产物37(17.2mg,固体,19%)。

[0688] MS m/z(ESI):613[M+1]

[0689] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.84(d,J＝5.4Hz,1H),7.62(dd,J＝9.2,3.2Hz,1H),7.55(dd,J＝20.6,8.3Hz,4H),7.26(ddd,J＝9.1,7.6,3.3Hz,1H),7.17(dd,J＝9.1,4.2Hz,1H),6.93(d,J＝5.4Hz,1H),4.69(s,2H),3.97(s,3H),3.71(d,J＝5.0Hz,4H),3.67(d,J＝4.9Hz,4H),2.25-2.15(m,6H),2.08(dd,J＝9.7,5.4Hz,6H).

[0690] 实施例45

[0691] N-(4-(4-氨基-7-吗啉代咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺

[0692] 

[0693] 第一步

[0694] 1-氨基-1H-咪唑-5-羧酸甲酯(45b)

[0695] 在-78℃下,向1H-咪唑-5-羧酸甲酯45a(630mg,5.0mmol)的四氢呋喃溶液中加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1N,5mL)。将该溶液升温到-10℃并搅拌3小时,然后加入二苯基膦酰羟胺(1.28g,5.5mmol)。将混合物升温至室温并搅拌12小时,然后在减压条件下浓缩至干。残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到目标产物45b(450mg,63%)。

[0696] MS m/z(ESI):142[M+1]

[0697] 第二步

[0698] 咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(45c)

[0699] 将45b(450mg,3.17mmol)、乙酸甲脒(1.65g,15.85mmol)和乙醇(10mL)的混合物加热至85℃并搅拌2天。冷却到室温后,将反应混合物浓缩至干。向残余物中加入水(50mL),然后过滤并收集滤饼得到目标产物45c(330mg,76%)。

[0700] MS m/z(ESI):137[M+1]

[0701] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.88(s,1H),8.47(d,J=0.7Hz,1H),7.93(s,1H),7.79(d,J=0.7Hz,1H).

[0702] 第三步

[0703] 5,7-二溴咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(45d)

[0704] 0℃下向45c(450mg,3.3mmol)的DMF(5mL)溶液加入液溴(1.6g)。0℃下搅拌3小时后过滤并收集滤饼,得到目标产物45d(550mg,77%)。

[0705] MS m/z(ESI):293[M+1]

[0706] 第四步

[0707] 5-溴-7-吗啉代咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4(3H)-酮(45e)

[0708] 将45d(300mg,1.02mmol)、吗啉(89mg,1.02mmol)、DMSO(1mL)和DIPEA(263mg,2.04mmol)的混合物加热至95℃并搅拌12小时。冷却到室温后,将反应混合物浓缩至干。将残余物分散在水(5mL)中,然后用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤,然后无水硫酸钠干燥。过滤后,滤液在减压条件下浓缩至干,残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到目标产物45e(220mg,72%)。

[0709] MS m/z(ESI):300[M+1]

[0710] 第五步

[0711] 5-溴-7-吗啉代咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(45f)

[0712] 向1H-[1,2,4]三唑(455mg,6.6mmol)的吡啶(5mL)溶液中加入三氯氧膦(335mg,2.19mmol),搅拌10分钟后冷却到0℃,加入45e(220mg,0.73mmol)的吡啶(3mL)溶液。0℃下

搅拌2小时后，加入氨的异丙醇溶液(2M，3.65mL)。所得混合物在室温下搅拌12小时，然后在减压条件下浓缩至干。残余物用硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇＝10/1)纯化，得到目标产物45f(86.5mg，59.3％)。

[0713] MS m/z(ESI)：299[M+1]

[0714] 第六步

[0715] N-(4-(4-氨基-7-吗啉代咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-5-基)苄基)-5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(45)

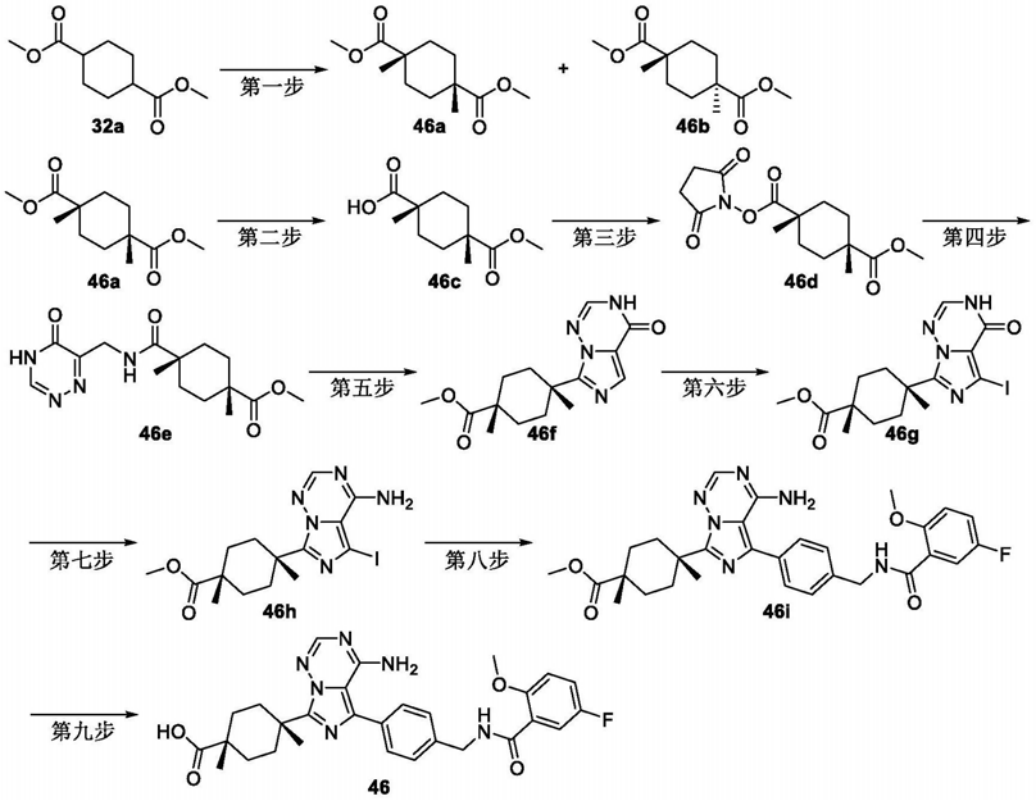
[0716] 向45f(86.5mg，0.3mmol)、1b(115.5mg，0.3mmol)、碳酸钾(82.8mg，0.6mmol)、1,4-二氧六环(5mL)和水(1mL)的混合物中加入$PdCl_2$(dppf)(24.5mg，0.03mmol)，加热至90℃并搅拌2小时。冷却到室温后，将反应混合物浓缩至干。将残余物分散在水(10mL)中，然后用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(10mL)洗涤，然后经无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液在减压条件下浓缩至干，残余物通过反相制备高效液相色谱纯化，得到目标产物(10mg，固体，7％)。

[0717] MS m/z(ESI)：478[M+1]

[0718] ^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δ7.70(s，1H)，7.66-7.58(m，3H)，7.52(d，J＝8.3Hz，2H)，7.26(ddd，J＝9.1，7.6，3.3Hz，1H)，7.17(dd，J＝9.1，4.2Hz，1H)，4.68(s，2H)，3.97(s，3H)，3.89-3.81(m，4H)，3.63-3.53(m，4H)。

[0719] 实施例46

[0720] (1s，4s)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑啉[5，1-f][1，2，4]三嗪-7-基)-1，4-二甲基环己烷-1-甲酸

[0721] 

[0722] 第一步

[0723] (1s，4s)-1，4-二甲基环己烷-1，4-二羧酸二甲酯(46a)和(1r，4r)-1，4-二甲基环

己烷-1,4-二羧酸二甲酯(46b)

[0724] 氮气气氛下于-50℃向LDA(2M,62.5mL,125mmol)和六甲基磷酰三胺(69.5mL,400mmol)的四氢呋喃(125mL)溶液中滴加32a(10g,50mmol)的1,4-二氧六环溶液(10mL)。搅拌1小时后,将该溶液升温到0℃并搅拌1小时。再次冷却到-50℃后,向溶液中加入碘甲烷(31g,218.4mmol),并在室温搅拌16小时。向溶液添加1N盐酸(30mL),并用乙酸乙酯(50mL)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥,过滤后,滤液在减压条件浓缩至干。残余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=78/22)纯化,得到目标产物46a(2.9g,25%),以及46b(1.4g,12%)。

[0725] 第二步

[0726] (1s,4s)-4-(甲氧基羰基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸(46c)

[0727] 将46a(1g,4.38mmol)、氢氧化钾(334mg,6.0mmol)、甲醇(20mL)和水(20mL)的混合物加热到80℃并搅拌16小时。冷却到室温后,将该溶液浓缩至干。残余物中加入1N盐酸(20mL),然后用乙酸乙酯(30mL)萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后过滤,并真空浓缩,得到目标产物46c(795mg,85%)。

[0728] 第三步至第八步

[0729] (1s,4s)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑啉[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸(46)

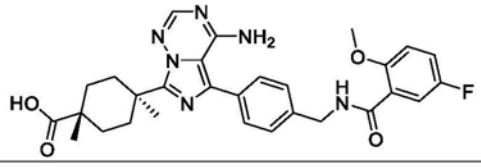
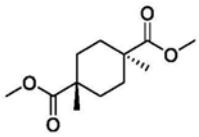
[0730] 参照实施例22中第一步至第六步的实验步骤操作合成46,但在第三步中用46c代替(R)-吡咯烷-1,3-二羧酸-1-苄酯22a。

[0731] MS m/z(ESI):547[M+1]

[0732] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),8.84(t,J=6.0Hz 1H),7.87(s,1H),7.59(d,J=8.2Hz,2H),7.53(m,1H),7.47(d,J=8.2Hz,2H),7.34(s,1H),7.19(m,1H),4.57(d,J=6.1Hz,2H),3.90(s,3H),3.29(s,2H),2.33(s,2H),1.88(m,4H),1.44(m,5H),1.18(s,3H).

[0733] 实施例47参照实施例46中第二步至第九步的实验步骤操作,但在第二步中用46b代替46a。

[0734]

实施例编号	实施例结构	代替 **46a** 的化合物	MS m/z (ESI)
47			547

[0735] 实施例47的核磁数据如下:

[0736]

实施例	^{1}H NMR
(1r,4r)-4-(4-氨基-5-(4-((5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺基)甲基)苯基)咪唑啉[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,4-二甲基环己烷-1-甲酸(47)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.75 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.33 (m, 5H), 1.00 (s, 3H).

[0737] 实施例48-53参照方法D所述路线合成。

[0738] 生物学实验

[0739] BTK的活性抑制测试

[0740] 使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对BTK活性的影响

[0741] 实验方法概述如下：

[0742] 使用均相时间分辨荧光(HTRF)激酶检测试剂盒(Cisbio,货号62TK0PEC),通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定BTK的酶活性。反应缓冲液包含试剂盒自带酶反应缓冲液(1×)、5mM $MgCl_2$、1mM DTT、10nM SEB和0.01％Tween-20;人源重组BTK蛋白(Carna Biosciences,货号08-180)用反应缓冲液稀释成0.2ng/μL的激酶反应溶液;底物反应溶液包含用反应缓冲液稀释成0.5μM的生物素标记的酪氨酸激酶底物和40μM ATP;检测缓冲液包含用反应缓冲液稀释成0.05ng/μL的Eu^{3+}标记的笼状抗体和31.25nM的链霉亲和素标记的XL665抗体;化合物用DMSO溶解稀释至100μM,然后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为6.1nM,每个浓度点再使用反应缓冲液稀释40倍。如果化合物IC_{50}值非常低,可以降低化合物的起始浓度。

[0743] 向384孔检测板(Corning,货号3674)中添加4μL系列浓度的化合物溶液和2μL激酶反应溶液,混合均匀后室温孵育15分钟;随后加入4μL底物反应溶液,将反应混合物在室温反应50分钟;随后加入10μL检测缓冲液,混合均匀并室温静置60分钟后,用Envision读板机(Perkin Elmer)在620nm和665nm波长下读取信号数值。信号值(吸光度$_{665nm}$/吸光度$_{620nm}$)与底物的磷酸化程度呈正相关性,从而检测出BTK的激酶活性。该实验中,未加BTK组为阴性对照(100％抑制),加BTK但未加化合物组为阳性对照(0％抑制),使用XLfit软件绘制化合物抑制曲线并计算其抑制的IC_{50},实验结果见表1。

[0744] BTK C481S的活性抑制测试

[0745] 使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对BTK C481S活性的影响

[0746] 实验方法概述如下：

[0747] 使用均相时间分辨荧光(HTRF)激酶检测试剂盒(Cisbio,货号62TK0PEC),通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定BTK C481S的酶活性。反应缓冲液包含试剂盒自带酶反应缓冲液(1×)、5mM $MgCl_2$、1mM DTT、10nM SEB和0.01％Tween-20;人源重组BTK C481S蛋白(公司内部提纯)用反应缓冲液稀释成1.5ng/μL的激酶反应溶液;底物反应溶液包含用反应缓冲液稀释成0.4μM的生物素标记的酪氨酸激酶底物和35μM ATP;检测缓冲液包含用反应缓冲液稀释成0.05ng/μL的Eu^{3+}标记的笼状抗体和31.25nM的链霉亲和素标记的XL665抗体;化合物用DMSO溶解稀释至100μM,然后用DMSO进行4倍的系列稀释至最低浓度为6.1nM,每个浓度点再使用反应缓冲液稀释40倍。如果化合物IC_{50}值非常低,可以降低化合物的起始浓度。

[0748] 向384孔检测板(Corning,货号3674)中添加4μL系列浓度的化合物溶液和2μL激酶反应溶液,混合均匀后室温孵育15分钟;随后加入4μL底物反应溶液,将反应混合物在室温反应50分钟;随后加入10μL检测缓冲液,混合均匀并室温静置60分钟后,用Envision读板机(Perkin Elmer)在620nm和665nm波长下读取信号数值。信号值(吸光度$_{665nm}$/吸光度$_{620nm}$)与底物的磷酸化程度呈正相关性,从而检测出BTK C481S的激酶活性。该实验中,未加BTK C481S组为阴性对照(100％抑制),加BTK C481S但未加化合物组为阳性对照(0％抑制),使

用XLfit软件绘制化合物抑制曲线并计算其抑制的IC_{50},实验结果见表1。

[0749] 表1

[0750]

化合物编号	BTK IC_{50} (nM)	BTK C481S IC_{50} (nM)
1.	17	3.5
2.	1.7	2.5
3.	3.2	4.6
4.	2.3	3.0
5.	4.6	2.6
6.	4.6	3.3
7.	3.4	1.7
8.	1.2	0.8
9.	718	498
10.	14	3.6
11.	20	3.9
12.	3.0	
13.	1.4	0.8
14.	3.2	2.9
15.	1.4	1.1
16.	1.8	1.1
17.	6.3	2.4
18.	0.7	0.8
19.	212	201
21.	1.7	1.8
22.	155	36
23.	1.0	3.0
24.	3.9	2.5
25.	1.1	1.5
26.	3.8	11
27.	2.7	1.3
28.	1.0	2.2
29.	1.2	2.1
30.	0.7	1.3
31.	0.6	3.0
32.	2.4	6.3
33.	0.8	1.8
34.	0.9	1.5
35.	0.6	1.5
36.	0.9	3.4
37.	1.3	1.9
38.	2.9	2.1
39.	3.3	0.6
40.	0.4	1.1

[0751]

41.	2.6	5.3
42.	1.7	4.3
43.	2.7	5.4
44.	10	7.1
45.	9.4	2.6
46.	7.7	1.6
47.	1.3	1.4