(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118451073 A
(43)申请公布日 2024.08.06

(21)申请号 202280085947.X
(22)申请日 2022.12.28
(66)本国优先权数据
PCT/CN2021/142476 2021.12.29 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/142891 2022.12.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/125681 EN 2023.07.06
(71)申请人 百济神州有限公司
地址 英属开曼群岛大开曼岛卡玛纳海湾索纳瑞斯大道94号
(72)发明人 张国良 倪志坤 苗健壮 王策
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 陈桉
(51)Int.Cl.
C07D 403/14(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

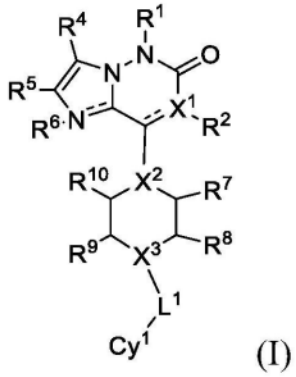
权利要求书9页 说明书230页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

杂环化合物

(57)摘要

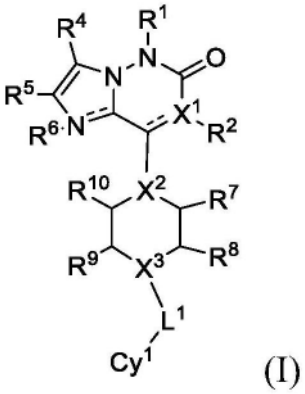
本文公开了一种用于激活T细胞、促进T细胞增殖和/或表现出抗肿瘤活性的具有以下结构的式(I)化合物,使用本文所公开的化合物治疗癌症的方法,以及包含所述化合物的药物组合物。



(I)

CN 118451073 A

1.一种式(I)化合物,



(I)

或其立体异构体或药学上可接受的盐

其中

X^1是C或N,

X^2和X^3中的每一者独立地选自-N-或-CH-;

符号------是单键或双键,

R^1是氢、氘、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^2是氢、卤素、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基,前提条件为当X^1是N并且与X^1连接的键------是双键时,R^2不存在;

R^4是氢、卤素、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基;

R^5是氢、卤素、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基、R^{5a}-C(O)-、R^{5a}-C(O)O-、R^{5a}-O-C(O)-、R^{5a}-C(O)NR^{5b}-、R^{5a}-NR^{5b}-C(O)-、R^{5a}-SO_2-或R^{5a}-O-N=CH-,其中R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢、烷基或环烷基;

R^6是不存在的、氢、卤素、或未经取代或经卤素或氰基取代的烷基,前提条件为当与R^6所连接的氮连接的键------是双键时,R^6不存在;

R^7、R^9、R^8和R^{10}中的每一者独立地是氢、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、-C(O)R^{7a}或-烷基-C(O)R^{7a},并且其中R^{7a}是氢、烷基或烷氧基,前提条件为R^7和R^9中至少一者不是氢;

或者R^7和R^9各自是氢,并且R^8和R^{10}一起形成除两个桥头原子之外还含有至少一个-CH_2-部分的桥;或者R^8和R^{10}各自是氢,并且R^7和R^9一起形成除两个桥头原子之外还含有至少一个-CH_2-部分的桥;

L^1是直接键、-O-、-N(R^L)-、经取代或未经取代的烷基、-亚烷基或-C(O)-,其中R^L是氢或烷基;

Cy^1是未经取代或经取代的环烷基、未经取代或经取代的芳基、未经取代或经取代的杂环基、或未经取代或经取代的杂芳基,其中Cy^1任选地经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,

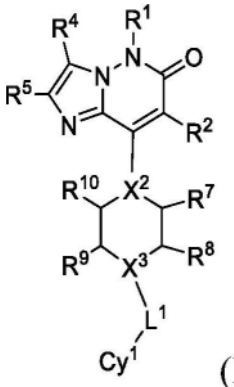
其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-、环烷基或杂环基;

任选地其中两个R^{3a}连接至同一碳并且一起形成螺环;

任选地其中两个R^{3a}与Cy^1形成稠环,其中R^{3a}未经取代或经氰基、烷氧基、烷基、卤素或羟基取代;

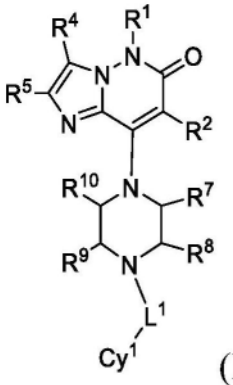
并且其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述式(I)化合物是式(II)化合物:



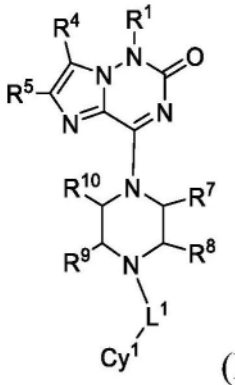
(II)。

3.如权利要求2所述的方法,其中所述式(II)化合物是式(III)化合物:



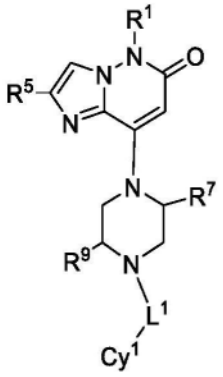
(III)。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述式(I)化合物是式(IV)化合物:



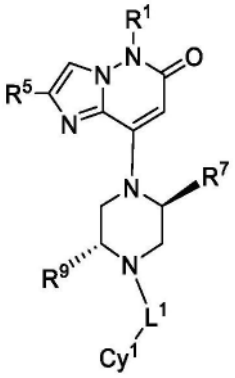
(IV)。

5.如权利要求1所述的方法,其中所述式(I)化合物是式(V)化合物:



(V)。

6.如权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物是式(VI)化合物:



(VI)。

7.如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R^1是氢、或经取代或未经取代的烷基。

8.如权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中R^1是氢,或任选地经氘、卤素、羟基、烷氧基或环烷基取代的C_{1-4}烷基;优选地,R^1是氢,或任选地经氘或卤素取代的C_{1-3}烷基;更优选地,R^1是氢,或任选地经氘取代的C_{1-3}烷基。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中R^1是氢、甲基、甲基-d3、乙基、异丙基、2-羟乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基甲基;优选地,R^1是氢、甲基、乙基或甲基-d3;更优选地,R^1是甲基。

10.如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中R^2是氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或氰基;优选地,R^2是氢、F、Br、Cl或CN;更优选地,R^2是氢、F或CN;甚至更优选地,R^2是氢。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中R^4是氢、卤素或烷基,其中所述烷基任选地经卤素或-OR^{4a}取代,其中R^{4a}是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基任选地经-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基或-C_{3-8}环烷基取代;优选地,R^4是氢、卤素或C_{1-4}烷基,其中所述烷基任选地经卤素或-OR^{4a}取代;更优选地,R^4是氢、卤素或C_{1-4}烷基,其中所述烷基任选地经卤素取代;更优选地R^4是氢。

12.如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中R^4是氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、乙基或2,2,2-三氟乙基;优选地,R^4是氢。

13.如权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中R^5是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、R^{5a}-C(O)-、R^{5a}-C(O)O-、R^{5a}-O-C(O)-、R^{5a}-C(O)NR^{5b}-、R^{5a}-NR^{5b}-C(O)-、R^{5a}-SO_2-、R^{5a}-O-N=CH-或杂环基,

其中所述烷基未经取代或经氰基、-C(O)OR^{5c}、-C(O)R^{5c}、-S(=O)-R^{5c}、-$S(=O)_2$-R^{5c}、-S(=O)(=NH)-R^{5c}、-C(O)$NR^{5c}R^{5d}$、杂环基、烷氧基、羟基、环烷基或$NR^{5c}R^{5d}$取代;并且

其中所述环烷基和杂环基中的每一者未经取代或经烷基、氰基或卤素取代的烷基、氰基、-C(O)OR^{5c}、-C(O)R^{5c}、-C(O)$NR^{5c}R^{5d}$、杂环基、烷氧基、羟基、环烷基、$NR^{5c}R^{5d}$或R^{5c}-SO_2-取代,

其中R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢、烷基或环烷基;并且其中R^{5c}和R^{5d}是氢或烷基。

14.如权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中R^5是氢、烷基、烯基或炔基,其中所述烷基未经取代或经氰基取代;优选地,R^5是C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基或C_{2-4}炔基,其中所述烷基经氰基取代。

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中R^5是氢、-CH_2-CN、-CH_2C(O)-OMe、-$CH(CH_3)$CN、氧杂环丙烷-2-基甲基-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丙-1-烯-2-基、甲基、异丙基、-CH_2CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-CH_3、-$CH(CH_3)$-O-CH_3、-CH_2C(O)NH_2、-CH_2CH_2-OH、-CH_2-OH、环丙基-CH_2-、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、CH_3-SO_2-、环丙基、环丁基、环丙基-C(O)-、1-氰基环丙基、2-氰基环丙基、2-氰基环丁基、3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基、1-氰基-2-环戊基乙-2-基、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;优选地,R^5是氢、CN-CH_2-、-CH_2C(O)-OMe、-$CH(CH_3)$CN、氧杂环丙烷-2-基甲基-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-$CH(CH_3)$CN、-CH_2-O-CH_3、-$CH(CH_3)$-O-CH_3、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;更优选地,R^5是CN-CH_2-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基或丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-$CH(CH_3)$CN、-CH_2-O-CH_3、-$CH(CH_3)$-O-CH_3、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;更优选地,R^5是CN-CH_2-、-CH_2-OH、-$CH(CH_3)$CN、-CH_2-O-CH_3、-$CH(CH_3)$-O-CH_3、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;更优选地,R^5是CN-CH_2-。

16.如权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中R^7和R^9中的每一者独立地是氢、烷基或-C(O)R^{7a},其中所述烷基未经取代或经卤素、氰基、羟基或烷氧基取代,并且其中R^{7a}是氢、烷基或烷氧基;优选地,R^7和R^9中的每一者独立地是C_{1-4}烷基;更优选地,R^7和R^9中的每一者独立地是C_{1-2}烷基。

17.如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中R^7和R^9各自独立地是氢、甲基、乙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、氰基甲基、羟乙基、羟甲基、甲氧羰基、二氟甲基,前提条件为R^7和R^9中的至少一者不是氢。

18.如权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中R^7是甲基,并且R^9是甲基;或R^7是乙基,并且R^9是乙基;或R^7是甲基,并且R^9是乙基;或R^7是乙基,并且R^9是甲基;或R^7是甲基,并且R^9是甲氧羰基;或R^7是氢,并且R^9是甲基;或R^7是氢,并且R^9是乙基。

19.如权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中X^2是N,并且X^3是N;或X^2是N,并且X^3是CH;或X^2是CH,并且X^3是N;或X^2是CH,并且X^3是CH;优选地,X^2是N,并且X^3是N。

20.如权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中X^2和X^3是氮,并且哌嗪环上的2位碳是S构型,并且哌嗪环上的5位碳是R构型。

21.如权利要求1-20中任一项所述的化合物,其中R^8和R^{10}各自是氢。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物,其中L^1是直接键、-O-、-N(R^L)-、-亚烷基-或-C(O)-,其中R^L是氢或烷基,并且其中所述-亚烷基-未经取代或经卤素、烷氧基或杂环基取代;优选地,L^1是C_{1-4}亚烷基,优选C_{1-2}亚烷基;更优选地,L^1是直接键、-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-

$CH(CH_2CH_3)$-、-$CH(CHF_2)$-、-N(H)-、-$N(CH_3)$-、-O-、-CH(C(O)-$NHCH_2CH_2OCH_3$)-或-$C(CH_3)_2$-;更优选地,L^1是-CH_2-、-CH(CH2CH3)-或$CH(CH_3)$-;更优选地,L^1是$CH(CH_3)$-。

23.如权利要求1-22中任一项所述的化合物,其中Cy^1是芳基、杂环基、杂芳基或环烷基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;优选地,R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙基、异丙氧基、二氟甲氧基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基、环丁基、1-羟乙基、2-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、1-羟基氮杂环丁烷-3-基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基或2-氟丙-2-基。

24.如权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中Cy^1是具有单环或多个缩合环的6至14个碳原子的芳基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

25.如权利要求24所述的化合物,其中所述芳基是苯基、萘基或蒽基、茚满基或四氢萘基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

26.如权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中Cy^1是单环5元至9元杂环基或双环7元至10杂环基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

27.如权利要求26所述的化合物,其中所述单环5元至9元杂环基是四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基、哌啶基、哌嗪基或二氢吡啶基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

28.如权利要求1-23中任一项所述的化合物,其中Cy^1是单环5元至9元杂环基或双环7元至10杂环基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

29.如权利要求28所述的化合物,其中所述单环5元至9元杂芳基是吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

30.如权利要求29所述的化合物,其中所述单环5元至9元杂芳基是1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、吡嗪-2-基或哒嗪-4-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^3取代。

31.如权利要求28所述的化合物,其中所述双环7元至10元杂芳基是吲哚基、苯并[d]咪唑基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、二氧杂环己烯并吡啶基、喹喔啉基、苯并[d]咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基或噻吩并[3,2-b]吡啶基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^3取代。

32.如权利要求28所述的化合物,其中所述双环7元至10杂芳基是1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1H-吲哚-2-基、1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^3取代。

33.如权利要求28所述的化合物,其中Cy^1是喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基,优选喹喔啉-6-基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;优选地,R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;更优选地,R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

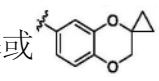
34.如权利要求33所述的化合物,其中Cy^1是喹喔啉-6-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基或噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基,其中每个基团未经取代或经一个、两个

或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基。

35.如权利要求34所述的化合物,其中Cy^1是喹喔啉-6-基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基。

36.如权利要求23所述的化合物,其中Cy1是

-苯基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-甲氧基苯基、2-(甲氧基甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基、4-氟-2-甲氧基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-溴-4-氟苯基、4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基、4-甲基-2-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-乙氧基-4-氟苯基、4-氟-2-异丙氧基苯基、4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基、2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基、2-(二氟甲基)-4-氟苯基、2-环丙基-4-氟苯基、4-氟-2-(1-羟乙基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基、2-乙基-4-氟苯基、4-氟-2-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-4-氟苯基、2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基、2-氰基-4-氟苯基、4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基、3-甲基-2-(三氟甲基)苯基、4-氟-2,6-二甲氧基苯基、2,4-二氟-6-甲氧基苯基、2,6-二氯-4-氟苯基、4-环丙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-环丙基-苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-甲基苯基、4-(二氟甲基)苯基、4-异丙氧基苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-环丙基-2-氟苯基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-乙酰氨基苯基、4-氟-2-(1-甲氧基乙基)苯基、2-(氰基甲基)-4-氟苯基、3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基、2-氨甲酰基-4-氟苯基、2-甲氧羰基-4-氟苯基、2-(二甲基氨甲酰基)-4-氟苯基、2-((二氟甲氧基)甲基)-4-氟苯基、2-(1-(二氟甲氧基)乙基)-4-氟苯基、2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-氟苯基、4-氟-2-(2-甲氧基丙-2-基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(1-甲氧基环丙基)苯基、4-氟-2-(氧杂环丁烷-2-基)苯基、4-氟-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-氟-2-(1-羟基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基;2-乙基-4-氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;或萘-2-基;或

-苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环已烯-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环已烯-6-基、3,3-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环已烯-6-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基或;或

-四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1,4-二噁烷-2-基、1,4-二噁烷-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基或1,2-二氢吡啶-6-基;或

-色满-2-基、色满-3-基或色满-4-基;或

-1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、3-甲氧基吡啶-2-基、6-异丙氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-(三氟甲基)吡啶-3-基、6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基、3-甲氧基吡啶-4-基、3-(三氟甲基)吡啶-4-基、5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基、1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基、5-异丙氧基吡啶-2-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-4-基、1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基、5-氟吡啶-2-基、吡嗪-2-基、3-(三氟甲基)哒嗪-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、6-环丁基吡啶-3-基、6-异丙基吡啶-3-基、6-氰基吡啶-3-基、6-(2-氰基丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基、6-环丙基-2-氟吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-2-基、5-环丙基吡啶-2-基、6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基、5-(二氟甲基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、6-(1-氟环丙基)吡啶-3-基、6-(2-氟环丙基)吡啶-3-基或2-环丙基嘧啶-5-基;或

-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、5-氟苯并[d]噻唑-6-基、5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、6-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-5-基、7-氟苯并[d]噻唑-6-基、7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、4-氟苯并[d]噻唑-5-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、3-甲基喹喔啉-6-基、3-甲氧基喹喔啉-6-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1-乙基-1H-吲哚-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3-环丙基喹喔啉-6-基,

-3-氨基喹喔啉-6-基、3-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-双氟甲基喹喔啉-6-基、3-(1,1-双

氟乙基)喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基、1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二甲基-喹喔啉-6-基、3-乙基-喹喔啉-6-基、3-氯-喹喔啉-6-基、4-甲氧基-喹喔啉-6-基、3-(二氟甲基)喹喔啉-6-基、3-(1,1-二氟乙基)喹喔啉-6-基或3-环丙基-喹喔啉-6-基;或环丁基、环戊基、环己基、2,3-二氢-1H-茚-1-基、2,3-二氢-1H-茚-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘-2-基或6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基;或

-噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2-甲基噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、2-氟噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基或2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基。

37.如权利要求1-35中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自表1中的化合物。

38.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

39.一种化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐,所述化合物是所例示的化合物中的任一者。

40.一种治疗疾病的方法,所述方法包括向有治疗需要的患者施用治疗有效量的权利要求1-37中任一项所述的化合物,其中所述疾病是癌症。

杂环化合物

发明领域

[0001] 本文公开了一种用于激活T细胞、促进T细胞增殖和/或表现出抗肿瘤活性的式(I)化合物,使用本文所公开的化合物治疗癌症的方法,以及包含所述化合物的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 二酰甘油激酶(DGK)是一种脂质激酶家族,所述脂质激酶家族使二酰甘油(DAG)磷酸化并将其转化为磷脂酸(PA)。作为DGK的底物,DAG是对各种细胞表面受体的激活作出反应而发生磷脂酶C(PLC)水解,由质膜处的肌醇磷脂和其它磷脂生成的,所述细胞表面受体包括G蛋白偶联受体(GPCR)和基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)承载受体(Rhee,Sue Goo.Annual review of biochemistry.2001,70.1:281-312)。DAG是关键的细胞内第二信使之一,它能募集和激活许多下游效应物,包括蛋白激酶C(PKC)、蛋白激酶D(PKD)家族和Ras鸟嘌呤核苷酸释放蛋白(RasGRP),进而激活NF-κB和细胞外调控激酶(ERK)通路(Mérida,Isabel等人,Biochemical Journal.2008,409.1:1-18;Joshi,Rohan P.等人,International Journal of Molecular Sciences.2013,14.4:6649-6673)。通过消耗DAG,DGK控制和调整DAG介导的信号的阈值和持续时间。哺乳动物DGK家族包含10个不同的成员,其中DGKα、DGKζ和DGKδ是在淋巴组织中大量表达的三种主要亚型(Joshi,Rohan P.等人,International Journal of Molecular Sciences.2013,14.4:6649-6673)。

[0004] 癌症免疫疗法是一种操纵和增强宿主免疫系统来识别和攻击癌细胞的癌症治疗类型。绝大多数研究已集中于靶向免疫检查点抑制剂,诸如CTLA-4和PD-1/PD-L1,以重新恢复肿瘤部位内耗竭的$CD8^+$T细胞。已显示,在正常情况下预防有害的自身免疫性疾病外周T细胞耐受性可能会在致癌过程中被肿瘤控制以阻止抗肿瘤免疫反应(Nüssing,Simone等人,Frontiers in Immunology.2020,11:2461)。T细胞无能是T细胞耐受性的最重要机制之一,并且据报道在肿瘤浸润T细胞中发生,这导致了肿瘤微环境的免疫抑制性质(Abe,Brian T.和Fernando Macian.Oncoimmunology.2013,2.2:e22679)。无能相关转录因子早期生长反应基因2(Egr2)直接结合至Dgka和Dgkz启动子并且增加它们的表达(Zheng,Yan等人,Journal of Experimental Medicine2012,209.12:2157-2163;Zheng,Yan等人,Molecular Immunology.2013,55.3-4:283-291)。在无能T细胞中,DGKα和DGKζ两者均发挥关键作用,以负向调控TCR下游的DAG信号传导并降低TCR激活的强度(Chen,Shelley S.等人,Frontiers in Cell and Developmental Biology.2016,4:130)。因此,免疫细胞表达的DGKα和DGKζ作为逆转肿瘤浸润T细胞的低反应性的潜在靶标进行研究。已证明,DGKα或DGKζ的基因缺失增强了细胞因子的产生和T细胞的增殖(Olenchock,Benjamin A.等人,Nature immunology.2006,7.11:1174-1181;Zhong,Xiao-Ping等人,Nature immunology.2003,4.9:882-890)。在小鼠或人类嵌合抗原受体(CAR)-T细胞两者中,DGKα或DGKζ单敲除均显示出优异的效应功能,如当与表达抗原的目标细胞共培养时增强的体外细胞毒性和细胞因子分泌所确定(Riese,Matthew J.等人,Cancer Research.2013,73.12:3566-3577;Jung,In-Young等人,Cancer Research.2018,78.16:4692-4703)。MesoCAR转导的DGKα或DGKζ缺陷型T细胞也显示出显著升高的体内抗间皮瘤活性(Riese,Matthew J.等人,Cancer

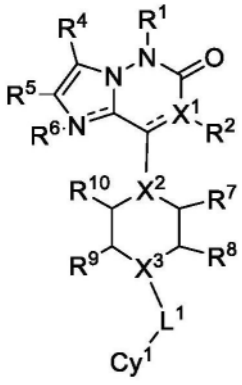
Research.2013,73.12:3566-3577)。DGKζ$^{-/-}$小鼠在原位模型和皮下植入模型两者中均显示出增强的肿瘤抑制功效(Wesley,Erin M.等人,Immunohorizons.2018,2.4:107-118;Wee,Susan等人,AACR;Cancer Res 2019;79(13增刊):文摘号936)。除了T细胞调控功能外,DGKα和DGKζ两者还参与调整肿瘤部位的NK细胞激活(Prinz,Petra U.等人,International Journal of Cancer.2014.135.8:1832-1841;Yang,Enjun等人,The Journal of Immunology.2016,197.3:934-941)。另外,发现DGKζ发挥关键作用以控制成熟B细胞的激活阈值(Wheeler,Matthew L.等人,Science Signaling.2013,6.297:ra91-ra91)。总之,所有这些临床前数据表明,对DGKα和DGKζ的目标抑制可能在治疗上有益,以促进对抗癌症的免疫力。

[0005] 尽管现有的抗CTLA-4和抗PD-1疗法已在患有各种肿瘤类型的患者的亚组中显示出明显的临床效益,但对于开发新型免疫疗法以达成稳健持久的临床抗肿瘤功效仍存在未满足的医疗需求。临床前数据强烈表明,开发DGKα和DGKζ靶向疗法以提高抗肿瘤免疫力具有巨大潜力。

发明内容

[0006] 通过提供本文所公开的具有新颖核心结构并且显示出对DGKα和DGKζ的所需抑制的化合物,已满足了上述需求。在一些实施方案中,本文所公开的化合物显示出对DGKα和DGKζ两者的双重抑制活性。在一些实施方案中,本文所公开的化合物显示出对DGKα超过DGKζ的选择性抑制活性。在一些实施方案中,本文所公开的化合物显示出对DGKζ超过DGKα的选择性抑制活性。

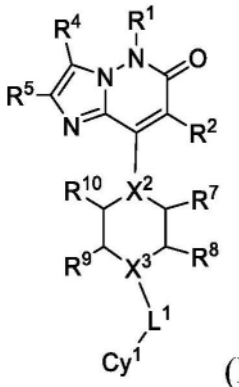
[0007] 本文公开了一种式(I)化合物,

[0008] 

(I)

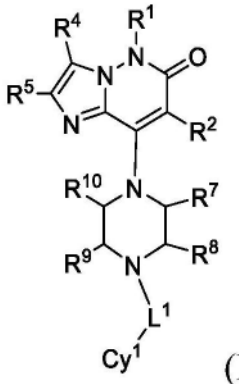
[0009] 及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映体、同位素体和前药,其中变量如本文所定义。

[0010] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(II)化合物:

[0011] 
(II),

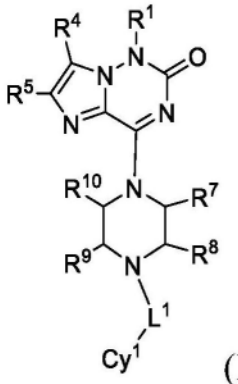
[0012] 其中变量如本文所定义。

[0013] 在一些实施方案中,式(II)化合物是式(III)化合物:

[0014] 
(III),

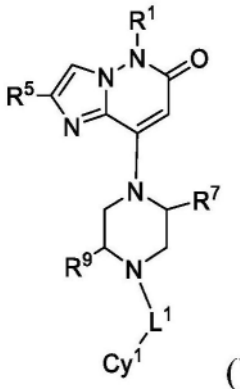
[0015] 其中变量如本文所定义。

[0016] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(IV)化合物:

[0017] 
(IV),

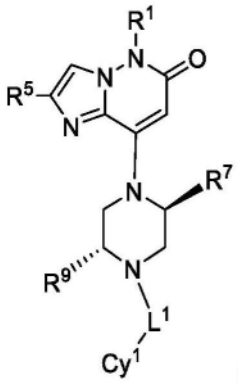
[0018] 其中变量如本文所定义。

[0019] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(V)化合物:

[0020] 
(V),

[0021] 其中变量如本文所定义。

[0022] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(VI)化合物:

[0023] 
(VI),

[0024] 其中变量如本文所定义。

[0025] 在一个方面,本文提供了用于抑制表达激酶(例如DGKα、DGKζ或两者)的细胞中的所述激酶的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如本文所描述的化合物接触。在一个方面,本文提供了用于治疗哺乳动物(包括人类)的疾病,特别是过度增殖性病症(诸如癌症)的方法。

[0026] 在另一个方面,本文提供了用于制备如本文所描述的化合物的方法。

[0027] 可以通过参考详细描述和实施例来更全面地理解本发明实施方案,这些详细描述和实施例旨在例示非限制性实施方案。

具体实施方式

[0028] 定义

[0029] 以下术语在整个说明书中具有所指示的含义:

[0030] 如本文(包括所附权利要求书)所用,除非上下文另有明确规定,否则诸如“一个”、“一种”和“所述”的词语的单数形式包括它们相应的复数指代物。

[0031] 除非上下文另有明确规定,否则术语“或”用于意指术语“和/或”,并且与术语“和/或”可互换使用。

[0032] 术语“烷基”是指选自从烷烃中去除同一碳原子上的一个氢原子而得到的直链和支链饱和烃基的烃基,所述烃基包含1至18个,诸如1至12个,进一步诸如1至10个,更进一步诸如1至8个、或1至6个、或1至4个碳原子。包含1至6个碳原子的烷基(即,C_{1-6}烷基)的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正

丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。烷基可以任选地富集氘,例如-CD_3、-CD_2CD_3等。术语“亚烷基”是指选自从烷烃中去除同一碳原子上的两个氢原子而得到的直链和支链饱和烃基的烃基,所述烃基包含1至6个,诸如1至4个碳原子,进一步诸如1至3个,更进一步诸如1、2或3个碳原子,包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、1-甲基亚甲基(-CH(CH_3)-)或三亚甲基(-$CH_2CH_2CH_2$-)。当本文所描述的烷基被称为“经取代”时,它们可以被任何一个或多个取代基取代,如在本文所公开的示例性化合物和实施方案中发现的那些取代基;以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;膦酸酯基;膦;硫羰基;磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸酯;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;B(OH)$_2$、O(烷基)氨基羰基、芳基、杂环基或杂芳基。

[0033] 术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

[0034] 术语“卤烷基”是指其中一个或多个氢被一个或多个卤素原子,诸如氟、氯、溴和碘置换的烷基。卤烷基的实例包括卤C_{1-8}烷基、卤C_{1-6}烷基或卤C_{1-4}烷基,但不限于-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2CF_3、-CCl_2、CF_3等。

[0035] 术语“烷氧基(alkyloxy)”或“烷氧基(alkoxy)”是指通过氧原子与母体分子部分连接的如上文所定义的烷基。烷氧基(例如C_{1-6}烷氧基或C_{1-4}烷氧基)的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基等。

[0036] 术语“氨基”是指-NH_2。

[0037] 术语“烯基”在本文中是指选自包含至少一个C=C双键和2至18个(诸如2至8个,进一步诸如2至6个)碳原子的直链和支链烃基的烃基。烯基(例如C2-6烯基)的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0038] 术语“炔基”在本文中是指选自包含至少一个C≡C三键和2至18个(诸如2至8个,进一步诸如2至6个)碳原子的直链和支链烃基的烃基。炔基(例如C2-6炔基)的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

[0039] 术语“环烷基”是指选自饱和环烃基的烃基,所述烃基包括单环和多环(例如双环和三环)基团,包括稠合、桥连或螺接的环烷基。举例来说,环烷基可以包含3至12个,诸如3至10个,进一步诸如3至8个,进一步诸如3至6个、3至5个或3至4个碳原子。甚至进一步举例来说,环烷基可以选自包含3至12个(诸如3至10个,进一步诸如3至8个、3至6个)碳原子的单环基团。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。特别地,饱和单环环烷基(例如C_{3-8}环烷基)的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在优选的实施方案中,环烷基是包含3至6个碳原子的单环(缩写为C_{3-6}环烷基),包括但不限于环丙

基、环丁基、环戊基和环己基。双环环烷基的实例包括具有7至12个环原子的那些,其排列为选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统的稠合双环,或排列为选自双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.2]壬烷的桥连双环。双环环烷基的进一步实例包括排列为选自[5,6]和[6,6]环系统的双环的那些。

[0040] 术语"氘代"在本文中用于修饰化学结构或有机基团或自由基,其中一个或多个碳结合氢被一个或多个氘置换,例如"氘代烷基"、"氘代环烷基"、"氘代杂环烷基"、"氘代芳基"、"氘代吗啉基"等。举例来说,上文所定义的术语"氘代烷基"是指如本文所定义的烷基,其中至少一个与碳结合的氢原子被氘置换。在氘代烷基中,至少一个碳原子与氘结合;并且碳原子可能与多于一个氘结合;烷基中多于一个碳原子也可能与氘结合。

[0041] 单独使用或与其它术语组合使用的术语"芳基"是指具有单环(例如苯基)或多个缩合环(例如萘基或蒽基)的6至14个碳原子的芳香族碳环基团。在一些实施方案中,芳基含有6-14个碳,并且在其它实施方案中,芳基的环部分含有6至12个或甚至6至10个碳原子。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以经取代或未经取代。短语"芳基"还包括含有稠环的基团,诸如稠合的芳香族-脂肪族环系统(例如茚满基、四氢萘基等)。在一些实施方案中,芳基是指选自以下的基团:5元和6元碳环芳香族环,例如苯基;双环系统,诸如7元至12元双环系统,其中至少一个环是碳环和芳香族的,例如萘基和茚满基;以及三环系统,诸如10元至15元三环系统,其中至少一个环是碳环和芳香族的,例如芴基。

[0042] 术语"芳香族烃环"和"芳基"在本文的整个公开内容中可互换使用。在一些实施方案中,单环或双环芳香族烃环具有5至10个成环碳原子(即,C_{5-10}芳基)。单环或双环芳香族烃环的实例包括但不限于苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些实施方案中,芳香族烃环是萘环(萘-1-基或萘-2-基)或苯基环。在一些实施方案中,芳香族烃环是苯基环。

[0043] 术语"杂芳基"在本文中是指选自以下的基团:

[0044] -5元、6元或7元芳香族单环,其包含至少一个选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的杂原子,例如1至4个、或在一些实施方案中1至3个、在一些实施方案中1至2个杂原子,其余环原子是碳;

[0045] -7元至12元双环,其包含至少一个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为一个或多个环成员,例如1至4个、或在一些实施方案中1至3个、或在其它实施方案中1或2个杂原子,其余环原子是碳,并且其中至少一个环是芳香族的并且至少一个杂原子存在于芳香族环中;以及

[0046] -11元至14元三环,其包含至少一个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为一个或多个环成员,例如1至4个、或在一些实施方案中1至3个、或在其它实施方案中1或2个杂原子,其余环原子是碳,并且其中至少一个环是芳香族的并且至少一个杂原子存在于芳香族环中。

[0047] 当杂芳基中S和O原子的总数超过1时,那些杂原子彼此不相邻。在一些实施方案中,杂芳基中S和O原子的总数不大于2。在一些实施方案中,芳香族杂环中S和O原子的总数不大于1。当杂芳基含有多于一个杂原子环成员时,杂原子可以是相同或不同的。杂芳基的一个或多个环中的氮原子可以经氧化以形成N-氧化物。

[0048] 本文中使用的术语"任选地氧化的硫"是指-S-、SO或SO_2。

[0049] 术语"芳香族杂环"和"杂芳基"在本文的整个公开内容中可互换使用。在一些实施

方案中,单环或双环芳香族杂环具有5、6、7、8、9或10个成环成员,其中1、2、3或4个杂原子环成员独立地选自氮(N)、硫(S)和氧(O),并且其余环成员是碳。在一些实施方案中,单环或双环芳香族杂环是包含1或2个独立地选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的杂原子环成员的单环或双环。在一些实施方案中,单环或双环芳香族杂环是5元至6元杂芳基环,其为单环并且具有1或2个独立地选自氮(N)、硫(S)和氧(O)的杂原子环成员。在一些实施方案中,单环或双环芳香族杂环是8元至10元杂芳基环,其为双环并且具有1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。

[0050] 杂芳基或单环或双环芳香族杂环的实例包括但不限于(从指定优先级1的连接位置编号)1H-吡唑基(诸如1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基或1H-吡唑-5-基)、吡啶基(pyridyl或pyridinyl)(诸如2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)、嘧啉基、吡嗪基、嘧啶基(诸如嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基或2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基)、咪唑基(诸如1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基或2,4-咪唑基)、咪唑并吡啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(诸如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基)、四唑基、噻吩基(诸如噻吩-2-基、噻吩-3-基)、三嗪基、苯并噻吩基、呋喃基(furyl或furanyl)、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基(诸如1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基或1H-吲哚-7-基)、异吲哚基、吲哚啉基、噁二唑基(诸如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基或1,3,4-噁二唑基)、酞嗪基、吡嗪基(诸如吡嗪-2-基)、哒嗪基、吡咯基、三唑基(诸如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或1,3,4-三唑基)、喹啉基(诸如喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基或喹啉-7-基)、异喹啉基(诸如异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基或异喹啉-8-基)、吡唑基、吡咯并吡啶基(诸如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)、吡唑并吡啶基(诸如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)、蝶啶基、噁吟基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、呋咱基(诸如呋咱-2-基、呋咱-3-基)、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基(诸如苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基或苯并[d]噁唑-7-基)、喹唑啉基、喹喔啉基(诸如喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基或喹喔啉-8-基)、萘啶基(诸如1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基或1,8-萘啶-4-基)、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶基(诸如2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基或2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基)、呋喃并吡啶基、苯并噻唑基(诸如苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基或苯并[d]噻唑-7-基)、苯并[d]咪唑基(诸如1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基或1H-苯并[d]咪唑-7-基)、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基(诸如[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基(诸如3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基或3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基(诸如1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)、[1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶基(诸如[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基或[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)、吲唑基(诸如1H-吲唑-5-基)、5,6,7,8-四氢异喹啉、噻唑并[5,4-b]吡啶基(诸如噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基或噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基)、噻唑并[4,5-b]吡啶基(诸如噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基或噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基)、噻吩并[2,3-b]吡啶基(诸如噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基或噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)、噻吩并[3,2-b]吡啶基(诸如噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基或噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)。

[0051] 此外,与“杂环基”稠合的“杂芳基”定义为“杂芳基”。

[0052] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”是可互换的,并且是指包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,其余环成员是碳的非芳香族杂环基,包括单环、稠合、桥连和螺接的环,即,含有单环杂环基、桥连杂环基、螺杂环基和稠合杂环基团。

[0053] 术语“单环杂环基”是指其中至少一个环成员是选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子的单环基团。杂环可以是饱和的或部分饱和的。

[0054] 示例性单环4元至9元杂环基包括但不限于(从指定优先级1的连接位置编号)吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、咪唑烷-2-基、咪唑烷-4-基、吡唑烷-2-基、吡唑烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、2,5-哌嗪基、吡喃基、吗啉基、吗啉代、吗啉-2-基、吗啉-3-基、氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷-1-基、氮杂环丙烷-2-基、氮杂环辛烷-1-基、氮杂环辛烷-2-基、氮杂环辛烷-3-基、氮杂环辛烷-4-基、氮杂环辛烷-5-基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷-1-基、氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫代吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷-1-基、氮杂环庚烷-2-基、氮杂环庚烷-3-基、氮杂环庚烷-4-基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,4-二氧杂环庚烷基、1,4-氧硫杂环庚烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环庚烷基、1,4-硫氮杂环庚烷基和1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环己烷基、1,4-氮硫杂环己烷基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二硫杂环己烷基、二硫杂环戊烷基、吡唑烷基、咪唑啉基、嘧啶酮基或1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0055] 术语“螺杂环基”是指具有通过一个共同碳原子(称为螺原子)连接的环的5元至20元多环杂环基,其包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,其余环成员是碳。螺杂环基的一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选地,螺杂环基是6元至14元,并且更优选7元至12元。根据共同螺原子的数目,螺杂环基分为单螺杂环基、二螺杂环基或多螺杂环基,并且优选是指单螺杂环基或二螺杂环基,并且更优选4元/4元、3元/5元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。

[0056] 术语“稠合杂环基团”是指5元至20元多环杂环基,其中系统中的每个环与另一个环共享相邻的原子对(碳和碳原子或碳和氮原子),所述另一个环包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,其余环成员是碳。稠合杂环基团的一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选地,稠合杂环基是6元至14元,并且更优选7元至10元。根据元环数,稠合杂环基分为双环、三环、四环或多环稠合杂环基,优选是指双环或三环稠合杂环基,并且更优选5元/5元或5元/6元双环稠合杂环基。稠合杂环的代表性实例包括但不限于以下基团:八氢环戊二烯并[c]吡咯(例如八氢环戊二烯并[c]吡咯-2-基)、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢异吲哚基、异吲哚啉基(例如异吲哚啉-2-基)、八氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯。

[0057] 术语“桥连杂环基”是指5元至14元多环杂环烷基,其中系统中的每两个环共享两个不连接的原子,包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,其余环成员是碳。桥连杂环基的一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选地,桥连杂环基是6元至14元,并且更优选7元至10元。根据元环数,桥连杂环基分为双环、三环、四环或多环桥连杂环基,并且优选是指双环、三环或四环桥连杂环基,并且更优选双环或三环桥连杂环基。桥连杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团:2-氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂双环[3.1.0]己基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基和2-氮杂双环[3.3.2]癸基。

[0058] “环烷基烷基”基团是下式的基团:-烷基-环烷基,其中烷基和环烷基如上文所定义。经取代的环烷基烷基可以在基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基两个部分处被取代。代表性环烷基烷基包括但不限于甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环戊基、丙基环己基等。

[0059] “芳烷基”基团是下式的基团:-烷基-芳基,其中烷基和芳基定义于上文。经取代的芳烷基可以在基团的烷基、芳基或烷基和芳基两个部分处被取代。代表性芳烷基包括但不限于苯甲基和苯乙基以及稠合(环烷基芳基)烷基,诸如4-乙基-茚满基。

[0060] “杂环基烷基”基团是下式的基团:-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基定义于上文。经取代的杂环基烷基可以在基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基两个部分处被取代。代表性杂环基烷基包括但不限于4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

[0061] “卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0062] “羟烷基”基团是被一个或多个羟基取代的如上文所描述的烷基。

[0063] “烷氧基”基团是-O-(烷基),其中烷基定义于上文。

[0064] “烷氧基烷基”基团是-(烷基)-O-(烷基),其中烷基定义于上文。

[0065] “氨基”基团是下式的基团:$-NH_2$。

[0066] “烷基氨基”基团是下式的基团:-NH-烷基或$-N(烷基)_2$,其中每个烷基独立地如上文所定义。

[0067] “羧基”基团是下式的基团:-C(O)OH。

[0068] “氨基羰基”基团是下式的基团:$-C(O)N(R^{\#})_2$、$-C(O)NH(R^{\#})$或$-C(O)NH_2$,其中每个$R^{\#}$独立地是如本文所定义的经取代或未经取代的烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基。

[0069] “酰基氨基”基团是下式的基团:-NHC(O)($R^{\#}$)或-N(烷基)C(O)($R^{\#}$),其中每个烷基和$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0070] “磺酰基氨基”基团是下式的基团:-NHSO_2($R^{\#}$)或-N(烷基)SO_2($R^{\#}$),其中每个烷基和$R^{\#}$如上文所定义。

[0071] “脲”基团是下式的基团:-N(烷基)C(O)N($R^{\#}$)$_2$、-N(烷基)C(O)NH($R^{\#}$)、-N(烷基)C(O)NH_2、-NHC(O)N($R^{\#}$)$_2$、-NHC(O)NH($R^{\#}$)或-NH(CO)N$HR^{\#}$,其中每个烷基和$R^{\#}$独立地如上文所定义。

[0072] 当本文所描述的基团(烷基除外)被称为“经取代”时,它们可以被任何适当的一个或多个取代基取代。取代基的说明性实例是在本文所公开的示例性化合物和实施方案中发现的那些,以及卤素(氯、碘、溴或氟);烷基;羟基;烷氧基;烷氧基烷基;氨基;烷基氨基;羧基;硝基;氰基;硫醇;硫醚;亚胺;酰亚胺;脒;胍;烯胺;氨基羰基;酰基氨基;膦酸酯基;膦;硫羰基;磺酰基;砜;磺酰胺;酮;醛;酯;脲;氨基甲酸酯;肟;羟胺;烷氧基胺;芳烷氧基胺;N-氧化物;肼;酰肼;腙;叠氮化物;异氰酸酯;异硫氰酸酯;氰酸酯;硫氰酸酯;氧(=O);B(OH)$_2$、O(烷基)氨基羰基;环烷基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基),或者杂环基,其可以是单环或者稠合或非稠合的多环(例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基);单环或者稠合或非稠合的多环芳基或杂芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)芳氧基;芳烷氧基;杂环氧基;和杂环基烷氧基。

[0073] 本文所公开的化合物可以含有不对称中心,并且因此可以作为对映体存在。“对映体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。在本文所公开的化合物具有两个或更多个不对称中心的情况下,它们可以另外作为非对映体存在。对映体和非对映体属于更广泛的立体异构体类别。旨在包括呈基本上纯的拆分的对映体、它们的外消旋混合物以及非对映体的混合物形式的所有此类可能的立体异构体。旨在包括本文所公开的化合物和/或其药学上可接受的盐的所有立体异构体。除非另外特别指出,否则提及一种异构体适用于任何可能的异构体。只要未指定异构体组成,则包括所有可能的异构体。

[0074] 如本文所用,术语“基本上纯的”意指目标立体异构体含有不超过35重量%,诸如不超过30重量%,进一步诸如不超过25重量%,甚至进一步诸如不超过20重量%的任何一种或多种其它立体异构体。在一些实施方案中,术语“基本上纯的”意指目标立体异构体含有不超过10重量%,例如不超过5重量%,诸如不超过1重量%的任何一种或多种其它立体异构体。

[0075] 除非另有说明,否则当本文所公开的化合物含有烯属双键时,此类双键意在包括E和Z几何异构体两者。

[0076] 当本文所公开的化合物含有二取代的环己基或环丁基时,在环己基或环丁基环上发现的取代基可以采取顺式和反式形式。顺式形式意指两个取代基均位于碳上2个取代基位置的上侧,而反式意指它们位于相对侧。

[0077] 将反应产物彼此分离和/或与起始材料分离可能是有利的。通过本领域中常用的技术将每个步骤或一系列步骤的所需产物分离和/或纯化(下文中分离)至所需的均一性程度。通常,此类分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或快速柱色谱。

快速柱色谱可以涉及许多方法,包括例如:反相和正相色谱;尺寸排阻色谱;离子交换色谱;高压、中压和低压液相快速柱色谱方法和装置;小规模分析型色谱;模拟移动床("SMB")色谱和制备型薄层或厚层快速柱色谱,以及小规模薄层和快速柱快速柱色谱技术。本领域技术人员将应用最有可能达成所需分离的技术。

[0078] "非对映体"是指具有两个或更多个手性中心但彼此不是镜像的化合物的立体异构体。基于它们的物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法,诸如通过快速柱色谱和/或分级结晶,可以将非对映体混合物分离成其个别非对映体。可以通过与适当的光学活性化合物(例如手性助剂,诸如手性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反应将对映体混合物转化成非对映体混合物,分离非对映体并将个别非对映体转化(例如水解)成相应的纯对映体,而分离对映体。还可以通过使用手性HPLC柱分离对映体。

[0079] 可以通过使用一种方法(诸如使用光学活性拆分剂形成非对映体)拆分外消旋混合物来获得单一立体异构体(例如基本上纯的对映体)[Eliel,E.和Wilen,S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York:John Wiley&Sons,Inc.,1994;Lochmuller,C.H.等人,"Flash column chromatographyic resolution of enantiomers:Selective review."J.Chromatogr.,113(3)(1975):第283-302页]。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何适合的方法分离和离析,所述方法包括:(1)用手性化合物形成离子型非对映体盐并通过分级结晶或其它方法加以分离,(2)用手性衍生化试剂形成非对映体化合物,分离非对映体并转化为纯立体异构体,以及(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见:Wainer,Irving W.编,Drug Stereochemistry:Analytical Methods and Pharmacology.New York:Marcel Dekker,Inc.,1993。

[0080] "药学上可接受的盐"是指在合理医学判断的范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的效益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐可以在本文所公开的化合物的最终分离和纯化期间就地制备,或者通过使游离碱官能团与适合的有机酸反应或通过使酸性基团与适合的碱反应来单独制备。

[0081] "选择性抑制活性"或"选择性"是指对DGKα和DGKζ的抑制程度的差异;在一些实施方案中,"显示出对DGKα超过DGKζ的选择性抑制活性的化合物"是指显示出对DGKζ的IC50与对DGKα的IC50的比率大于或等于约20的化合物。在一些实施方案中,"显示出对DGKζ超过DGKα的选择性抑制活性的化合物"是指对DGKα的IC50与对DGKζ的IC50的比率大于或等于约20的化合物。在一些实施方案中,"显示出对DGKα超过DGKζ的选择性抑制活性的化合物"是指显示出对DGKα的IC50不大于约2000nM并且对DGKζ的IC50与对DGKα的IC50的比率大于或等于约20的化合物;"显示出对DGKζ超过DGKα的选择性抑制活性的化合物"是指显示出对DGKζ的IC50不大于约2000nM并且对DGKα的IC50与对DGKζ的IC50的比率大于或等于约20的化合物;并且"显示出双重抑制活性的化合物"是指以不大于500nM的IC50显示出对DGKα和DGKζ两者的抑制活性并且两个IC50值的比率不大于20的化合物。在一些实施方案中,"显示出双重抑制活性的化合物"是指以不大于1000nM的IC50显示出对DGKα和DGKζ两者的抑制活性并且两个IC50值的比率不大于20的化合物。在一些实施方案中,"显示出双重抑制活性的化合物"是指以不大于2000nM的IC50显示出对DGKα和DGKζ两者的抑制活性并且两个IC50值的比率不大于20的化合物。

[0082] 另外,如果本文所公开的化合物是作为酸加成盐获得,则可以通过使酸盐的溶液

碱化来获得游离碱。相反地,如果产物是游离碱,则可以根据由碱化合物制备酸加成盐的常规方法,通过将游离碱溶解于适合的有机溶剂中并用酸处理溶液,来产生加成盐,诸如药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可以在没有过度实验的情况下用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0083] 如本文所定义,“其药学上可接受的盐”包括至少一种式(I)化合物的盐和式(I)化合物的立体异构体的盐,诸如对映体的盐和/或非对映体的盐。

[0084] 当应用于动物、人类、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时,本文中的术语“施用(administration)”、“施用(administering)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”意指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人类、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。细胞的处理涵盖试剂与细胞的接触,以及试剂与流体的接触,其中所述流体与所述细胞接触。术语“施用”和“治疗”还意指例如通过试剂、诊断剂、结合化合物或通过另一细胞对细胞的体外和离体处理。本文中的术语“受试者”包括任何生物体,优选动物,更优选哺乳动物(例如大鼠、小鼠、狗、猫、兔),并且最优选人类。

[0085] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指活性成分(诸如化合物)当施用于受试者以治疗疾病、或疾病或病症的至少一种临床症状时,足以影响针对所述疾病、病症或症状的此种治疗的量。术语“治疗有效量”可能随化合物、疾病、病症和/或疾病或病症的症状、疾病、病症和/或疾病或病症的症状的严重程度、待治疗的受试者的年龄和/或待治疗的受试者的体重而变化。在任何给定情况下,适当量对于本领域技术人员来说可以是显而易见的,或者可以通过常规实验来确定。在一些实施方案中,“治疗有效量”是本文所公开的至少一种化合物和/或其至少一种立体异构体和/或至少一种其药学上可接受的盐有效地对受试者的疾病或病症进行如上文所定义的“治疗”的量。在组合疗法的情况下,“治疗有效量”是指用于有效治疗疾病、病症或疾患的组合标的物的总量。

[0086] 包含本文公开的化合物的药物组合物可以经由口服、吸入、直肠、肠胃外或局部施用而施用于有需要的受试者。对于口服施用,药物组合物可以是常规固体制剂,诸如片剂、粉末、颗粒、胶囊等;液体制剂,诸如水或油悬浮液;或其它液体制剂,诸如糖浆、溶液、悬浮液等;对于肠胃外施用,药物组合物可以是溶液、水溶液、油悬浮液浓缩物、冻干粉末等。优选地,药物组合物的制剂选自片剂、包衣片剂、胶囊、栓剂、鼻喷雾剂或注射剂,更优选片剂或胶囊。药物组合物可以是具有精确剂量的单一单位施用。另外,药物组合物还可以包含额外的活性成分。

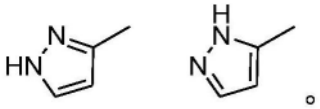
[0087] 本文所公开的药物组合物的所有制剂都可以通过制药领域中的常规方法产生。举例来说,可以将活性成分与一种或多种赋形剂混合,然后制成所需制剂。“药学上可接受的赋形剂”是指适用于所需药物制剂的常规药物载体,例如:稀释剂;媒剂,诸如水、各种有机溶剂等;填充剂,诸如淀粉、蔗糖等;粘合剂,诸如纤维素衍生物、海藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮(PVP);润湿剂,诸如甘油;崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠;吸收增强剂,诸如季铵化合物;表面活性剂,诸如十六醇;吸收载体,诸如高岭土和皂粘土;润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇等。另外,药物组合物还包含其它药学上可接受的赋形剂,诸如分散剂、稳定剂、增稠剂、络合剂、缓冲剂、渗透增强剂、聚合物、芳香剂、甜味剂和染料。

[0088] 术语“疾病”是指任何疾病、不适、病痛、症状或适应症,并且可以与术语“病症”或“疾患”互换。

[0089] 在整个说明书和所附权利要求书中,除非上下文另有要求,否则术语“包含(comprise)”以及诸如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”的变化形式旨在指定其后的特征的存在,但不排除一个或多个其它特征的存在或增添。当在本文中使用时,术语“包含”可以用术语“含有”、“包括”或有时“具有”替代。

[0090] 在整个说明书和所附权利要求书中,术语“Cn-m”指示包括端点的范围,其中n和m是整数并且指示碳的数目。实例包括C_{1-8}、C_{1-6}等。

[0091] 术语“互变异构体”是指化合物彼此处于平衡状态的异构形式。异构形式的浓度将取决于化合物所处的环境,并且可能取决于例如化合物是固体还是处于有机溶液或水溶液中而有所不同。举例来说,在水溶液中,吡唑可能表现出以下异构形式,这些异构形式被称为彼此的互变异构体:

[0092] 。

[0093] 本领域技术人员容易理解,多种官能团和其它结构可能表现出互变异构现象,并且式(I)化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内。

[0094] 除非本文件中其它地方有明确定义,否则本文所用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0095] 还应注意的是,本文所提供的化合物的一个或多个原子处可能含有非自然比例的原子同位素。举例来说,化合物可以用诸如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)、硫-35(^{35}S)或碳-14(^{14}C)的放射性同位素进行放射性标记,或可以用诸如氘(^{2}H)、碳-13(^{13}C)或氮-15(^{15}N)进行同位素富集。如本文所用,“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集”是指原子具有除那个原子的天然同位素组成以外的同位素组成。“同位素富集”也可以指含有至少一种原子的化合物,所述原子具有除那个原子的天然同位素组成以外的同位素组成。术语“同位素组成”是指给定原子所存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗剂(例如癌症和炎症治疗剂)、研究试剂(例如结合测定试剂)和诊断剂(例如体内成像剂)。如本文所描述的化合物的所有同位素变化(无论是否具有放射性)都意图涵盖于本文所提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中,提供了化合物的同位素体,例如,同位素体是氘、碳-13或氮-15富集的化合物。

[0096] 术语“DGK”或“DAGK”(二酰甘油激酶)是指利用ATP作为磷酸盐来源,催化二酰甘油(DAG)转化为磷脂酸(PA)的酶家族。在未受刺激的细胞中,DGK活性较低,使得DAG用于甘油磷脂的生物合成,但在磷酸肌醇通路的受体激活时,DGK活性增加,从而驱动DAG转化为PA。由于两种脂质都被认为用作具有不同细胞靶标的生物活性脂质信号传导分子,因此DGK占据重要的地位,它通过终止一种脂质的信号传导,同时激活另一种脂质的信号传导来有效地充当开关。参见Mérida I,Avila-Flores A,Merino E(2008年1月).“Diacylglycerol kinases:at the hub of cell signalling”,The Biochemical Journal,409(1):1-18。当前,已克隆并鉴定了DGK家族的十个成员。尽管所有家族成员都具有保守的催化结构域和两个富含半胱氨酸的结构域,但根据额外功能结构域的存在和底物特异性,它们进一步分为五组。参见van Blitterswijk WJ,Houssa B(2000年10月),“Properties and functions of diacylglycerol kinases”,Cellular Signalling,12(9-10):595-605。这五组如下:

[0097] 1型-DGK-α、DGK-β、DGK-γ-含有EF手形基序和恢复蛋白同源结构域

[0098] 2型-DGK-δ、DGK-η、DGK-κ-含有普列克底物蛋白(pleckstrin)同源结构域

[0099] 3型-DGK-ε-对含花生四烯酸的DAG具有特异性

[0100] 4型-DGK-ζ、DGK-ι-含有MARCKS同源结构域、锚蛋白重复序列、C端核定位信号和PDZ结合基序。

[0101] 5型-DGK-θ-含有第三个富含半胱氨酸的结构域、普列克底物蛋白同源结构域和富含脯氨酸的区域。

[0102] 如本文所用,术语“治疗”意指全部或部分缓解病症、疾病或疾患或与病症、疾病或疾患相关的一种或多种症状,或者减缓或停止那些症状的进一步进展或恶化,或者缓解或根除病症、疾病或疾患本身的一种或多种病因。在一个实施方案中,“治疗”意指全部或部分缓解通过抑制DGK通路可治疗或可预防的病症、疾病或疾患或与疾患相关的症状。在另一个实施方案中,“治疗”意指全部或部分缓解通过抑制DGK-α通路可治疗或可预防的病症、疾病或疾患或与疾患相关的症状。在另一个实施方案中,“治疗”意指全部或部分缓解通过抑制DGK-ζ通路可治疗或可预防的病症、疾病或疾患或与疾患相关的症状。在一个实施方案中,病症是癌症。

[0103] 如本文所用,“预防”意指延迟和/或阻碍病症、疾病或疾患的全部或部分发作、复发或扩散的方法;阻止受试者患上病症、疾病或疾患的方法;或降低受试者患上病症、疾病或疾患的风险的方法。在另一种情况下,病症是通过抑制DGK通路可治疗或可预防的疾患。在另一种情况下,病症是通过抑制DGK-α通路可治疗或可预防的疾患。在另一种情况下,病症是通过抑制DGK-ζ通路可治疗或可预防的疾患。在一个实施方案中,病症是癌症。

[0104] 术语“受试者”包括动物,包括但不限于诸如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠的动物,在一个实施方案中是哺乳动物,在另一个实施方案中是人类。在一个实施方案中,受试者是患有或有患上肝纤维化病症或糖尿病或导致肝纤维化病症的代谢综合征,或通过抑制JNK通路可治疗或可预防的疾患或其症状的风险的人类。

[0105] 如本文所用,术语“化合物”是指式(I)化合物以及本文所提供的进一步实施方案。在一个实施方案中,“化合物”是表1中列出的化合物。术语“化合物”包括本文所提供的化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、立体异构体和前药。

[0106] 如本文所用并且除非另有指示,否则术语“前药”意指可以在生物条件下(体外或体内)水解、氧化或以其它方式反应以提供活性化合物,特别是式(I)化合物的化合物。前药的实例包括但不限于化合物的衍生物和代谢物,其包括可生物水解的部分,诸如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物。在某些实施方案中,具有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。通过酯化分子上存在的任何羧酸部分方便地形成羧酸酯。前药通常可以使用众所周知的方法制备,诸如由Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery第6版(Donald J.Abraham编,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs(H.Bundgaard编,1985,Harwood Academic Publishers Gmfh)描述的那些方法。

[0107] 如本文所用并且除非另有指示,否则术语“立体异构体”或“立体异构体纯的”意指化合物的一种立体异构体基本上不含那种化合物的其它立体异构体。举例来说,具有一个手性中心的立体异构体纯的化合物将基本上不含所述化合物的相反对映体。具有两个手性

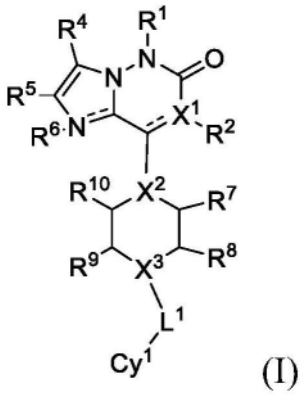
中心的立体异构体纯的化合物基本上不含所述化合物的其它非对映体。典型的立体异构体纯的化合物包含大于约80重量%的化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的化合物的其它立体异构体、大于约90重量%的化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的化合物的其它立体异构体、大于约95重量%的化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的化合物的其它立体异构体、或大于约97重量%的化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的化合物的其它立体异构体。化合物可以具有手性中心,并且可以呈外消旋体、个别对映体或非对映体以及它们的混合物形式出现。所有此类异构形式都包括在本文所公开的实施方案中,包括它们的混合物。

[0108] 化合物

[0109] 本文所提供的化合物具有新颖的核心结构并且显示出对DGKα和DGKζ的所需抑制。在一些实施方案中,本文所公开的化合物显示出对DGKα和DGKζ两者的双重抑制活性。在一些实施方案中,本文所公开的化合物显示出对DGKα超过DGKζ的选择性抑制活性。在一些实施方案中,本文所公开的化合物显示出对DGKζ超过DGKα的选择性抑制活性。

[0110] 第1方面

[0111] 本文公开了一种式(I)化合物,

[0112] 

(I)

[0113] 或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映体、同位素体或前药,

[0114] 其中

[0115] X^1是C或N,

[0116] X^2和X^3中的每一者独立地选自-N-或-CH-;

[0117] 符号------是单键或双键,

[0118] R^1是氢、氘、卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0119] R^2是氢、卤素、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基,前提条件为当X^1是N并且与X^1连接的键------是双键时,R^2不存在;

[0120] R^4是氢、卤素、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基;

[0121] R^5是氢、卤素、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取

代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的杂环基、或经取代或未经取代的杂芳基、R^{5a}-C(O)-、R^{5a}-C(O)O-、R^{5a}-O-C(O)-、R^{5a}-C(O)NR^{5b}-、R^{5a}-NR^{5b}-C(O)-或R^{5a}-SO_2-,其中R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢、烷基或环烷基;

[0122] R^6是不存在的、氢、卤素、或未经取代或经卤素或氰基取代的烷基,前提条件为当与R^6所连接的氮连接的键------是双键时,R^6不存在;

[0123] R^7、R^9、R^8和R^{10}中的每一者独立地是氢、氰基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的环烷基、-C(O)R^{7a}或-烷基-C(O)R^{7a},并且其中R^{7a}是氢、烷基或烷氧基,前提条件为R^7和R^9中至少一者不是氢;

[0124] 或者R^7和R^9各自是氢,并且R^8和R^{10}一起形成除两个桥头原子之外还含有至少一个-CH_2-部分的桥;或者R^8和R^{10}各自是氢,并且R^7和R^9一起形成除两个桥头原子之外还含有至少一个-CH_2-部分的桥;

[0125] L^1是直接键、-O-、-N(R^L)-、经取代或未经取代的烷基、-亚烷基或-C(O)-,其中R^L是氢或烷基;

[0126] Cy^1是未经取代或经取代的环烷基、未经取代或经取代的芳基、未经取代或经取代的杂环基、或未经取代或经取代的杂芳基,其中Cy^1任选地经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,

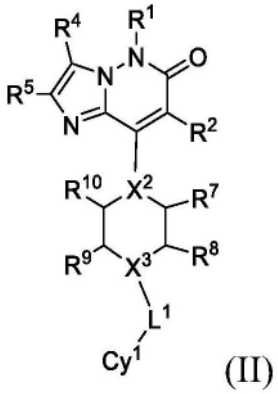
[0127] 其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-、环烷基或杂环基;

[0128] 任选地其中两个R^{3a}连接至同一碳并且一起形成螺环;

[0129] 任选地其中两个R^{3a}与Cy^1形成稠环,其中R^{3a}未经取代或经氰基、烷氧基、烷基、卤素或羟基取代;

[0130] 并且其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。

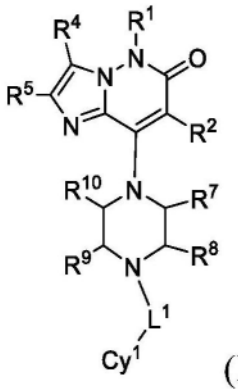
[0131] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(II)化合物:

[0132] 

(II)

[0133] 其中变量如本文所定义。

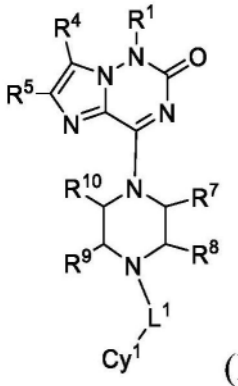
[0134] 在一些实施方案中,式(II)化合物是式(III)化合物:

[0135] 

(III)

[0136] 其中变量如本文所定义。

[0137] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(IV)化合物:

[0138] 

(IV)

[0139] 其中变量如本文所定义。

[0140] R^1的定义

[0141] 在一些实施方案中,R^1是氢或经取代或未经取代的烷基。在一些实施方案中,R^1是氢或经取代或未经取代的C_{1-4}烷基。

[0142] 在一些实施方案中,R^1是氢或任选地经氘、卤素、羟基、烷氧基或环烷基取代的C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R^1是氢或任选地经氘、卤素、羟基、烷氧基或环烷基取代的C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R^1是氢或任选地经氘或卤素取代的C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^1是氢或任选地经氘取代的C_{1-3}烷基。

[0143] 在一些实施方案中,R^1是氢、甲基、甲基-d3、乙基、异丙基、2-羟乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基甲基。在一些实施方案中,R^1是氢、甲基、乙基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基。

[0144] R^2的定义

[0145] 在一些实施方案中,R^2是氢、卤素、烷基、烷氧基或氰基,前提条件是当X^1是N并且与X^1连接的键------是双键时,R^2不存在。在一些实施方案中,R^2是氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或氰基。在一些实施方案中,R^2是氢、F、Br、Cl或CN。在一些实施方案中,R^2是氢。

[0146] 在一些实施方案中,R^2是氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基或氰基;优选地,R^2是氢、F、Br、Cl或CN;更优选地,R^2是氢、F或CN;甚至更优选地,R^2是氢。

[0147] R^4的定义

[0148] 在一些实施方案中,R^4是氢、卤素或烷基,其中所述烷基任选地经卤素或-OR^{4a}取代,其中R^{4a}是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环烷基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环

烷基任选地经-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷氧基或-C_{3-8}环烷基取代。在一些实施方案中,R^4是氢、卤素或C_{1-4}烷基,其中所述烷基任选地经卤素或-OR^{4a}取代。在一些实施方案中,R^4是氢、卤素或C_{1-4}烷基,其中所述烷基任选地经卤素取代。

[0149] 在一些实施方案中,R^4是氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、乙基或2,2,2-三氟乙基。在一些实施方案中,R^4是氢。

[0150] R^5的定义

[0151] 在一些实施方案中,R^5是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、R^{5a}-C(O)-、R^{5a}-C(O)O-、R^{5a}-O-C(O)-、R^{5a}-C(O)NR^{5b}-、R^{5a}-NR^{5b}-C(O)-、R^{5a}-SO_2-或杂环基,其中所述烷基未经取代或经氰基、-C(O)OR^{5c}、-C(O)R^{5c}、-C(O)$NR^{5c}R^{5d}$、杂环基、烷氧基、羟基、环烷基或$NR^{5c}R^{5d}$取代;其中所述环烷基和杂环基中的每一者未经取代或经烷基、氰基或卤素取代的烷基、氰基、-C(O)OR^{5c}、-C(O)R^{5c}、-C(O)$NR^{5c}R^{5d}$、杂环基、烷氧基、羟基、环烷基、$NR^{5c}R^{5d}$或R^{5c}-SO_2-取代,其中R^{5a}和R^{5b}各自独立地是氢、烷基或环烷基;并且其中R^{5c}和R^{5d}是氢或烷基。

[0152] 在一些实施方案中,R^5是氢、烷基、烯基或炔基,其中所述烷基未经取代或经氰基取代。在一些实施方案中,R^5是C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基或C_{2-4}炔基,其中所述烷基经氰基取代。在一些实施方案中,R^5是C_{1-4}烷基,其中所述烷基经氰基取代。

[0153] 在一些实施方案中,R^5是C_{1-4}烷基,其中所述烷基经氰基、烷氧基、羟基、$NR^{5c}R^{5d}$、=N-O-CH_3、-S(=O)-CH_3、-S(=O)$_2$-CH_3或-S(=O)(=NH)-CH_3取代。

[0154] 在一些实施方案中,R^5是氢、-CH_2-CN、-CH_2C(O)-OMe、-CH(CH_3)CN、氧杂环丙烷-2-基甲基-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丙-1-烯-2-基、甲基、异丙基、-CH_2CH_2-O-CH_3、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2C(O)NH_2、-CH_2CH_2-OH、-CH_2-OH、环丙基-CH_2-、-CH_2CH_2N(CH_3)$_2$、CH_3-SO_2-、环丙基、环丁基、环丙基-C(O)-、1-氰基环丙基、2-氰基环丙基、2-氰基环丁基、3-(氰基甲基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基、1-氰基-2-环戊基乙-2-基、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;优选地,R^5是氢、CN-CH_2-、-CH_2C(O)-OMe、-CH(CH_3)CN、氧杂环丙烷-2-基甲基-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;更优选地,R^5是CN-CH_2-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基或丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;更优选地,R^5是CN-CH_2-、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3;更优选地,R^5是CN-CH_2-。

[0155] R^6的定义

[0156] 在一些实施方案中,R^6不存在。

[0157] 在一些实施方案中,R^6是不存在的、氢、卤素、未经取代或经卤素或氰基取代的烷基,前提条件为当与R^6所连接的氮连接的键═══是双键时,R^6不存在。在一些实施方案中,R^6是氢、F、Br、Cl或未经取代或经氰基取代的C_{1-4}烷基。

[0158] R^7/R^9、R^8/R^{10}的定义

[0159] 在一些实施方案中,R^7、R^9、R^8和R^{10}中的每一者独立地是氢、烷基或-C(O)R^{7a},其中所述烷基未经取代或经卤素、氰基、羟基或烷氧基取代,并且其中R^{7a}是氢、烷基或烷氧基,前

提条件为R^7和R^9中的至少一者不是氢。

[0160] 在一些实施方案中,R^7和R^9中的每一者独立地是氢、烷基或-C(O)R^{7a},其中所述烷基未经取代或经卤素、氰基、羟基或烷氧基取代,并且其中R^{7a}是氢、烷基或烷氧基。在一些实施方案中,R^7和R^9中的每一者独立地是C_{1-4}烷基。在一些实施方案中,R^7和R^9中的每一者独立地是C_{1-2}烷基。

[0161] 在一些实施方案中,R^7和R^9各自独立地是氢、甲基、乙基、甲氧基甲基、1-羟乙基、2-甲氧基乙基、氰基甲基、羟乙基、羟甲基、甲氧羰基、二氟甲基,前提条件为R^7和R^9中至少一者不是氢。

[0162] 在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢。

[0163] 在一些实施方案中,R^7是甲基,并且R^9是甲基;或R^7是乙基,并且R^9是乙基;或R^7是甲基,并且R^9是乙基;或R^7是甲基,并且R^9是甲氧羰基;或R^7是氢,并且R^9是甲基;或R^7是氢,并且R^9是乙基。

[0164] 在一些实施方案中,R^7和R^9各自是氢,并且R^8和R^{10}一起形成除两个桥头原子之外还含有至少一个-CH_2-部分的桥。在一些实施方案中,R^7和R^9各自是氢,并且R^8和R^{10}一起形成除两个桥头原子之外还含有一个-CH_2-部分的桥。在一些实施方案中,R^7和R^9各自是氢,并且R^8和R^{10}一起形成除两个桥头原子之外还含有两个-CH_2-部分的桥。

[0165] 在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢,并且R^7和R^9一起形成除两个桥头原子之外还含有至少一个-CH_2-部分的桥。在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢,并且R^7和R^9一起形成除两个桥头原子之外还含有一个-CH_2-部分的桥。在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢,并且R^7和R^9一起形成除两个桥头原子之外还含有两个-CH_2-部分的桥。

[0166] 在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢。

[0167] 在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢;R^7是甲基;并且R^9是甲基。在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢;R^7是乙基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢;R^7是甲基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^8和R^{10}各自是氢;R^7是乙基;并且R^9是甲基。

[0168] L^1的定义

[0169] 在一些实施方案中,L^1是直接键、-O-、-N(R^L)-、-亚烷基-或-C(O)-,其中R^L是氢或烷基,并且其中所述-亚烷基-未经取代或经卤素、烷氧基或杂环基取代。在一些实施方案中,L^1是直接键、-O-、-N(R^L)-、-亚烷基-或-C(O)-,其中R^L是氢或烷基。在一些实施方案中,L^1是C_{1-4}亚烷基,优选C_{1-2}亚烷基。在一些实施方案中,L^1是直接键、-CH_2-、-CH(CH_3)-、-CH(CH_2CH_3)-、-CH(CHF_2)-、-N(H)-、-N(CH_3)-、-O-、-CH(C(O)-NH$CH_2CH_2OCH_3$)-或-C(CH_3)$_2$-。在一些实施方案中,L^1是-CH_2-或-CH(CH_3)-。

[0170] X^2和X^3的定义

[0171] 在一些实施方案中,X^2和X^3独立地是N或CH。在一些实施方案中,X^2是N,并且X^3是N。在一些实施方案中,X^2是N,并且X^3是CH。在一些实施方案中,X^2是CH,并且X^3是N。在一些实施方案中,X^2是CH,并且X^3是CH。

[0172] Cy^1的定义

[0173] 在一些实施方案中,Cy^1是芳基、杂环基、杂环基、杂芳基或环烷基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷

基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。

[0174] 在一些实施方案中,Cy^1是芳基,其未经取代或经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。

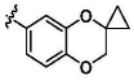
[0175] 在一些实施方案中,Cy^1是芳基,其未经取代或经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,其中R^{3a}选自烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。

[0176] 在一些实施方案中,Cy^1是未经取代或经取代的环烷基、未经取代或经取代的芳基、未经取代或经取代的杂环基、或未经取代或经取代的杂芳基。在一些实施方案中,Cy^1任选地经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙基、异丙氧基、二氟甲氧基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基、环丁基、1-羟乙基、2-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、1-羟基氮杂环丁烷-3-基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基或2-氟丙-2-基。

[0177] 在一些实施方案中,Cy^1是具有单环或多个缩合环的6至14个碳原子的芳基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述芳香族碳环基团是苯基、萘基或蒽基、茚满基或四氢萘基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

[0178] 在一些实施方案中,Cy^1是苯基。在一些实施方案中,Cy^1是苯基,其在位置4处经一个如本文所公开的R^{3a}取代,并且在另一个位置上任选地经R^{3a}取代。

[0179] 在一些实施方案中,Cy^1是萘基。在一些实施方案中,Cy^1是萘-1-基、萘-2-基、萘-3-基、萘-4-基。

[0180] 在一些实施方案中,Cy^1是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基或。

[0181] 在一些实施方案中,Cy^1是单环5元至9元杂环基或双环7元至10元杂环基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷基或烷氧

基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;优选地,R^{3a}选自烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。在一些实施方案中,所述单环5元至9元杂环基是四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基、哌啶基、哌嗪基或二氢吡啶基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中,Cy^1是四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1,4-二噁烷-2-基、1,4-二噁烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、哌嗪-4-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基或1,2-二氢吡啶-6-基。

[0182] 在一些实施方案中,Cy^1是哌啶基(例如哌啶-1-基)或哌嗪基(例如哌嗪-4-基),其在位置4处经一个如本文所公开的R^{3a}取代并且在另一个位置上任选地经R^{3a}取代。

[0183] 在一些实施方案中,所述双环7元至10元杂环基是色满基,优选色满-2-基、色满-3-基或色满-4-基。

[0184] 在一些实施方案中,Cy^1是单环5元至9元杂芳基或双环7元至10元杂芳基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;优选地,R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;更优选地,R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0185] 在一些实施方案中,所述单环5元至9元杂芳基是吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述单环5元至9元杂芳基是1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、吡嗪-2-基或哒嗪-4-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。

[0186] 在一些实施方案中,所述双环7元至10元杂芳基是吲哚基、苯并[d]咪唑基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、二氧杂环己烯并吡啶基、喹喔啉基、苯并[d]咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、

噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基或噻吩并[3,2-b]吡啶基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述双环7元至10杂芳基是1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1H-吲哚-2-基、1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。

[0187] 在一些实施方案中,Cy^1是喹喔啉基,例如喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基,优选喹喔啉-6-基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;优选地,R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;更优选地,R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-

3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0188] 在一些实施方案中，Cy^1是喹喔啉-6-基，其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基；优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。在一些实施方案中，Cy^1是喹喔啉-6-基或3-甲基-喹喔啉-6-基。

[0189] 在一些实施方案中，Cy^1是苯并[d]噻唑-5-基或苯并[d]噻唑-6-基，其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基；优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

[0190] 在一些实施方案中，Cy^1是噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基，其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基；优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

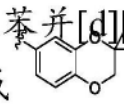
[0191] 在一些实施方案中，Cy^1是噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基或噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基，其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基；优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

[0192] 在一些实施方案中，Cy^1是

[0193] -苯基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-甲氧基苯基、2-(甲氧基甲基)苯基、2-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基、4-氟-2-甲氧基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-溴-4-氟苯基、4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基、4-甲基-2-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-乙氧基-4-氟苯基、4-氟-2-异丙氧基苯基、4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基、2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基、2-(二氟甲基)-4-氟苯基、2-环丙基-4-氟苯基、4-氟-2-(1-羟乙基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基、2-乙基-4-氟苯基、4-氟-2-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-4-氟苯基、2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基、2-氰基-4-氟苯基、4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基、3-甲基-2-(三氟甲基)苯基、4-氟-2,6-二甲氧基苯基、2,4-二氟-6-甲氧基苯基、2,6-二氯-4-氟苯基、4-环丙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-环丙基-苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-甲基苯基、4-(二氟甲基)苯基、4-异丙氧基苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-环丙基-2-氟苯基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-乙酰氨基苯基、4-氟-2-(1-甲氧基乙基)苯基、2-(氰基甲基)-4-氟苯基、3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯

基、2-氨甲酰基-4-氟苯基、2-甲氧羰基-4-氟苯基、2-(二甲基氨甲酰基)-4-氟苯基、2-((二氟甲氧基)甲基)-4-氟苯基、2-(1-(二氟甲氧基)乙基)-4-氟苯基、2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-氟苯基、4-氟-2-(2-甲氧基丙-2-基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(1-甲氧基环丙基)苯基、4-氟-2-(氧杂环丁烷-2-基)苯基、4-氟-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-氟-2-(1-羟基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基;2-乙基-4-氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;或萘-2-基;或

[0194] -苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,2-

[0195] 二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基或  ;或

[0196] -四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1,4-二噁烷-2-基、1,4-二噁烷-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基或1,2-二氢吡啶-6-基;或

[0197] -色满-2-基、色满-3-基或色满-4-基;或

[0198] -1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、3-甲氧基吡啶-2-基、6-异丙氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-(三氟甲基)吡啶-3-基、6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基、3-甲氧基吡啶-4-基、3-(三氟甲基)吡啶-4-基、5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基、1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基、5-异丙氧基吡啶-2-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-4-基、1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基、5-氟吡啶-2-基、吡嗪-2-基、3-(三氟甲基)哒嗪-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、6-环丁基吡啶-3-基、6-异丙基吡啶-3-基、6-氰基吡啶-3-基、6-(2-氰基丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基、6-环丙基-2-氟吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-2-基、5-环丙基吡啶-2-基、6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基、5-(二氟甲基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、6-(1-氟环丙基)吡啶-3-基、6-(2-氟环丙基)吡啶-3-基或2-环丙基嘧啶-5-基;或

[0199] -1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-

5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、5-氟苯并[d]噻唑-6-基、5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、6-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-5-基、7-氟苯并[d]噻唑-6-基、7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、4-氟苯并[d]噻唑-5-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、3-甲基喹喔啉-6-基、3-甲氧基喹喔啉-6-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1-乙基-1H-吲哚-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3-环丙基喹喔啉-6-基，

[0200] -3-氨基喹喔啉-6-基、3-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-双氟甲基喹喔啉-6-基、3-(1,1-双氟乙基)喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基、1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二甲基-喹喔啉-6-基、3-乙基-喹喔啉-6-基、3-氯-喹喔啉-6-基、4-甲氧基-喹喔啉-6-基、3-(二氟甲基)喹喔啉-6-基、3-(1,1-二氟乙基)喹喔啉-6-基或3-环丙基-喹喔啉-6-基；或环丁基、环戊基、环己基、2,3-二氢-1H-茚-1-基、2,3-二氢-1H-茚-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘-2-基或6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基；或

[0201] -噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、2-甲基噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、2-氟噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基或2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基。

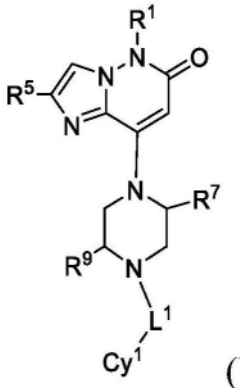
[0202] 在一些实施方案中，Cy^1是2-(三氟甲氧基)苯基；2-甲氧基苯基；2-(甲氧基甲基)苯基；2-(三氟甲基)苯基；4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基；4-氟-2-甲氧基苯基；4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基；4-氟-2-甲基苯基；2-溴-4-氟苯基；4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基；4-甲基-2-(三氟甲基)苯基；2-氯-4-氟苯基；2,4-二氟苯基；2-乙氧基-4-氟苯基；4-氟-2-异丙氧基苯基；4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基；2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基；2-(二氟甲基)-4-氟苯基；2-环丙基-4-氟苯基；4-氟-2-(1-羟乙基)苯基；4-环丙基-2-甲氧基苯基；2-乙基-4-氟苯基；4-氟-2-(三氟甲基)苯基；2-甲氧基-4-氟苯基；2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基；4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基；3-甲基-2-(三氟甲基)苯基；4-氟-2,6-二甲氧基苯基；2,4-二氟-6-甲氧基苯

基;2,6-二氯-4-氟苯基;2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基;3-甲氧基吡啶-2-基;2-甲氧基吡啶-3-基;2-(三氟甲基)吡啶-3-基;6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基;3-甲氧基吡啶-4-基;5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基;5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基;1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基;3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基;1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基;喹啉-3-基;喹啉-2-基;喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-环丙基喹喔啉-6-基;3-氨基喹喔啉-6-基;3-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-双氟甲基喹喔啉-6-基;3-(1,1-双氟乙基)喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基;喹喔啉-6-基-2,3-d2;1-乙基-1H-吲哚-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基;3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基;1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基;1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基;3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-(三氟甲基)吡啶-4-基;4-环丙基苯基;4-甲氧基苯基;4-氟苯基;4-环丙基-苯基;4-(三氟甲基)苯基;4-甲基苯基;4-(二氟甲基)苯基;4-异丙氧基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;4-环丙基-2-氟苯基;2,4-二氟苯基;4-环丙基-2-氟苯基;4-氟-2-(三氟甲基)苯基;3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基;4-氟-3-甲氧基苯基;2,6-二氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;萘-2-基;3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基;色满-4-基;1,2,3,4-四氢萘-1-基;2,3-二氢-1H-茚-1-基;5-异丙氧基吡啶-2-基;6-异丙氧基吡啶-3-基;6-(三氟甲基)吡啶-3-基;3,5-二氟吡啶-2-基;3,5-二氟吡啶-4-基;1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基;喹啉-2-基;异喹啉-3-基;异喹啉-6-基;异喹啉-7-基;1,8-萘啶-2-基;喹喔啉-6-基;喹喔啉-2-基;[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基;苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-3-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、2-氟苯并[d]噻唑-6-基、2-溴苯并[d]噻唑-6-基、2-氯苯并[d]噻唑-6-基、5-甲基苯并[d]噻唑-6-基、5-氟苯并[d]噻唑-6-基、5-溴苯并[d]噻唑-6-基、5-氯苯并[d]噻唑-6-基;2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基;4-(三氟甲氧基)苯基;4-氟苯基;4-乙酰氨基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;吡啶-2-基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;5-氟吡啶-2-基;吡嗪-2-基;嘧啶-2-基;喹啉-7-基;异喹啉-7-基;喹喔啉-6-基;喹啉-6-基;喹啉-7-基;或嘧啶-4-基。

[0203] 在一些实施方案中,Cy^1是4-氟-2-(三氟甲基)苯基或2-氟-4-(三氟甲基)苯基。

[0204] 第2方面

[0205] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(V)化合物:

[0206] 
(V),

[0207] 其中变量如本文所定义。

[0208] 在一些实施方案中,R^1是甲基、甲基-d3、乙基、异丙基、2-羟乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基甲基。在一些实施方案中,R^1是氢、甲基、乙基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基。

[0209] 在一些实施方案中,R^5是氢、CN-CH_2-、-CH_2C(O)-OMe、-CH(CH_3)CN、氧杂环丙烷-2-基甲基-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基或丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-。

[0210] 在一些实施方案中,R^7是甲基;并且R^9是甲基。在一些实施方案中,R^7是乙基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^7是甲基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^7是乙基,并且R^9是甲基。

[0211] 在一些实施方案中,L^1是-CH_2-或-CH(CH_3)-。在一些实施方案中,L^1是-CH(CH_3)-。

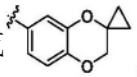
[0212] 在一些实施方案中,Cy^1是未经取代或经取代的环烷基、未经取代或经取代的芳基、未经取代或经取代的杂环基、或未经取代或经取代的杂芳基。在一些实施方案中,Cy^1任选地经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0213] 在一些实施方案中,Cy^1是具有单环或多个缩合环的6至14个碳原子的芳基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述芳香族碳环基团是苯基、萘基或蒽基、茚满基或四氢萘基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

[0214] 在一些实施方案中,Cy^1是苯基。在一些实施方案中,Cy^1是苯基,其在位置4处经一个如本文所公开的R^{3a}取代,并且在另一个位置上任选地经R^{3a}取代。

[0215] 在一些实施方案中,Cy^1是萘基。在一些实施方案中,Cy^1是萘-1-基、萘-2-基、萘-3-

基、萘-4-基。

[0216] 在一些实施方案中，Cy^1是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基或。

[0217] 在一些实施方案中，Cy^1是单环5元至9元杂环基或双环7元至10元杂环基，其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代；所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基；优选地，R^{3a}选自烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。在一些实施方案中，所述单环5元至9元杂环基是四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基、哌啶基、哌嗪基或二氢吡啶基，其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中，Cy^1是四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1,4-二噁烷-2-基、1,4-二噁烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、哌嗪-4-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基或1,2-二氢吡啶-6-基。

[0218] 在一些实施方案中，Cy^1是哌啶基(例如哌啶-1-基)或哌嗪基(例如哌嗪-4-基)，其在位置4处经一个如本文所公开的R^{3a}取代并且在另一个位置上任选地经R^{3a}取代。

[0219] 在一些实施方案中，所述双环7元至10元杂环基是色满基，优选色满-2-基、色满-3-基或色满-4-基。

[0220] 在一些实施方案中，Cy^1是单环5元至9元杂芳基或双环7元至10元杂芳基，其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代；所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基；优选地，R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基；更优选地，R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧

基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0221] 在一些实施方案中,所述单环5元至9元杂芳基是吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述单环5元至9元杂芳基是1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、吡嗪-2-基或哒嗪-4-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。

[0222] 在一些实施方案中,所述双环7元至10元杂芳基是吲哚基、苯并[d]咪唑基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、二氧杂环己烯并吡啶基、喹喔啉基、苯并[d]咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基或噻吩并[3,2-b]吡啶基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述双环7元至10杂芳基是1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1H-吲哚-2-基、1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。

[0223] 在一些实施方案中,Cy^1是喹喔啉基,例如喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基,优选喹喔啉-6-基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、

R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;优选地,R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;更优选地,R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0224] 在一些实施方案中,Cy^1是喹喔啉-6-基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。在一些实施方案中,Cy^1是喹喔啉-6-基或3-甲基-喹喔啉-6-基。

[0225] 在一些实施方案中,Cy^1是苯并[d]噻唑-5-基或苯并[d]噻唑-6-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

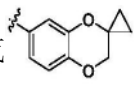
[0226] 在一些实施方案中,Cy^1是噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基或噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

[0227] 在一些实施方案中,Cy^1是噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基或噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

[0228] 在一些实施方案中,Cy^1是

[0229] -苯基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-甲氧基苯基、2-(甲氧基甲基)苯基、2-(三氟甲基)

苯基、4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基、4-氟-2-甲氧基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-溴-4-氟苯基、4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基、4-甲基-2-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-乙氧基-4-氟苯基、4-氟-2-异丙氧基苯基、4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基、2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基、2-(二氟甲基)-4-氟苯基、2-环丙基-4-氟苯基、4-氟-2-(1-羟乙基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基、2-乙基-4-氟苯基、4-氟-2-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-4-氟苯基、2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基、2-氰基-4-氟苯基、4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基、3-甲基-2-(三氟甲基)苯基、4-氟-2,6-二甲氧基苯基、2,4-二氟-6-甲氧基苯基、2,6-二氯-4-氟苯基、4-环丙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-环丙基-苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-甲基苯基、4-(二氟甲基)苯基、4-异丙氧基苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-环丙基-2-氟苯基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-乙酰氨基苯基、4-氟-2-(1-甲氧基乙基)苯基、2-(氰基甲基)-4-氟苯基、3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基、2-氨甲酰基-4-氟苯基、2-甲氧羰基-4-氟苯基、2-(二甲基氨甲酰基)-4-氟苯基、2-((二氟甲氧基)甲基)-4-氟苯基、2-(1-(二氟甲氧基)乙基)-4-氟苯基、2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-氟苯基、4-氟-2-(2-甲氧基丙-2-基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(1-甲氧基环丙基)苯基、4-氟-2-(氧杂环丁烷-2-基)苯基、4-氟-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-氟-2-(1-羟基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基;2-乙基-4-氟苯基;2-甲氧基-4-氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;或萘-2-基;或

[0230] -苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基或;或

[0231] -四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1,4-二噁烷-2-基、1,4-二噁烷-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基或1,2-二氢吡啶-6-基;或

[0232] -色满-2-基、色满-3-基或色满-4-基;或

[0233] -1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、3-甲氧基吡啶-2-基、6-异丙氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-(三氟甲基)吡啶-3-基、6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基、3-甲氧基吡啶-4-基、3-(三氟甲基)吡啶-4-基、5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基、1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基、5-异丙氧基吡啶-2-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-4-基、1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基、5-氟吡啶-2-基、

吡嗪-2-基、3-(三氟甲基)哒嗪-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、6-环丁基吡啶-3-基、6-异丙基吡啶-3-基、6-氰基吡啶-3-基、6-(2-氰基丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基、6-环丙基-2-氟吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-2-基、5-环丙基吡啶-2-基、6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基、5-(二氟甲基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、6-(1-氟环丙基)吡啶-3-基、6-(2-氟环丙基)吡啶-3-基或2-环丙基嘧啶-5-基;或

[0234] -1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、3-甲基喹喔啉-6-基、3-甲氧基喹喔啉-6-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1-乙基-1H-吲哚-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3-环丙基喹喔啉-6-基、3-氨基喹喔啉-6-基、3-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-双氟甲基喹喔啉-6-基、3-(1,1-双氟乙基)喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基、1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二甲基-喹喔啉-6-基、3-乙基-喹喔啉-6-基、3-氯-喹喔啉-6-基、4-甲氧基-喹喔啉-6-基、3-(二氟甲基)喹喔啉-6-基、3-(1,1-二氟乙基)喹喔啉-6-基或3-环丙基-喹喔啉-6-基;或环丁基、环戊基、环己基、2,3-二氢-1H-茚-1-基、2,3-二氢-1H-茚-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘-2-基或6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基。

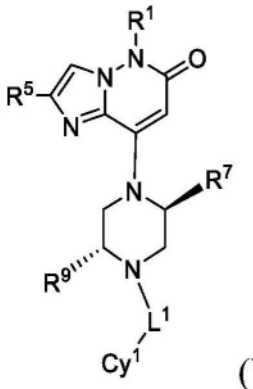
[0235] 在一些实施方案中,Cy^1是2-(三氟甲氧基)苯基;2-甲氧基苯基;2-(甲氧基甲基)苯基;2-(三氟甲基)苯基;4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基;4-氟-2-甲氧基苯基;4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基;4-氟-2-甲基苯基;2-溴-4-氟苯基;4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基;4-甲基-2-(三氟甲基)苯基;2-氯-4-氟苯基;2,4-二氟苯基;2-乙氧基-4-氟苯基;4-氟-2-异丙氧基苯基;4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基;2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基;2-(二氟甲基)-4-氟苯基;2-环丙基-4-氟苯基;4-氟-2-(1-羟乙基)苯基;4-环丙基-2-甲氧基苯基;2-乙基-4-氟苯基;4-

氟-2-(三氟甲基)苯基;2-甲氧基-4-氟苯基;2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基;4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基;3-甲基-2-(三氟甲基)苯基;4-氟-2,6-二甲氧基苯基;2,4-二氟-6-甲氧基苯基;2,6-二氯-4-氟苯基;2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基;3-甲氧基吡啶-2-基;2-甲氧基吡啶-3-基;2-(三氟甲基)吡啶-3-基;6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基;3-甲氧基吡啶-4-基;5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基;5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基;1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基;3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基;1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基;喹啉-3-基;喹啉-2-基;喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-环丙基喹喔啉-6-基;3-氨基喹喔啉-6-基;3-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-双氟甲基喹喔啉-6-基;3-(1,1-双氟乙基)喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基;喹喔啉-6-基-2,3-d2;1-乙基-1H-吲哚-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基;3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基;1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基;1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基;3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-(三氟甲基)吡啶-4-基;4-环丙基苯基;4-甲氧基苯基;4-氟苯基;4-环丙基-苯基;4-(三氟甲基)苯基;4-甲基苯基;4-(二氟甲基)苯基;4-异丙氧基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;4-环丙基-2-氟苯基;2,4-二氟苯基;4-环丙基-2-氟苯基;4-氟-2-(三氟甲基)苯基;3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基;4-氟-3-甲氧基苯基;2,6-二氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;萘-2-基;3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基;色满-4-基;1,2,3,4-四氢萘-1-基;2,3-二氢-1H-茚-1-基;5-异丙氧基吡啶-2-基;6-异丙氧基吡啶-3-基;6-(三氟甲基)吡啶-3-基;3,5-二氟吡啶-2-基;3,5-二氟吡啶-4-基;1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基;喹啉-2-基;异喹啉-3-基;异喹啉-6-基;异喹啉-7-基;1,8-萘啶-2-基;喹喔啉-6-基;喹喔啉-2-基;[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基;苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-3-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、2-氟苯并[d]噻唑-6-基、2-溴苯并[d]噻唑-6-基、2-氯苯并[d]噻唑-6-基、5-甲基苯并[d]噻唑-6-基、5-氟苯并[d]噻唑-6-基、5-溴苯并[d]噻唑-6-基、5-氯苯并[d]噻唑-6-基;2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基;4-(三氟甲氧基)苯基;4-氟苯基;4-乙酰氨基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;吡啶-2-基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;5-氟吡啶-2-基;吡嗪-2-基;嘧啶-2-基;喹啉-7-基;异喹啉-7-基;喹喔啉-6-基;喹啉-6-基;喹啉-7-基;或嘧啶-4-基。

[0236] 在一些实施方案中,Cy^1是4-氟-2-(三氟甲基)苯基或2-氟-4-(三氟甲基)苯基。

[0237] 第3方面

[0238] 在一些实施方案中,式(I)化合物是式(VI)化合物:

[0239] 

(VI),

[0240] 其中变量如本文所定义。

[0241] 在一些实施方案中,R^1是甲基、甲基-d3、乙基、异丙基、2-羟乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基甲基。在一些实施方案中,R^1是氢、甲基、乙基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基。

[0242] 在一些实施方案中,R^5是氢、CN-CH_2-、-CH_2C(O)-OMe、-$CH(CH_3)$CN、氧杂环丙烷-2-基甲基-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-$CH(CH_3)$CN、-CH_2-O-CH_3、-$CH(CH_3)$-O-CH_3、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-$S(=O)_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基或丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-$CH(CH_3)$CN、-CH_2-O-CH_3、-$CH(CH_3)$-O-CH_3、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-$S(=O)_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-、-CH_2-OH、-$CH(CH_3)$CN、-CH_2-O-CH_3、-$CH(CH_3)$-O-CH_3、-CH_2-$N(CH_3)_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-$S(=O)_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-。

[0243] 在一些实施方案中,R^7是甲基;并且R^9是甲基。在一些实施方案中,R^7是乙基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^7是甲基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^7是乙基,并且R^9是甲基。

[0244] 在一些实施方案中,L^1是-CH_2-或-$CH(CH_3)$-。在一些实施方案中,L^1是-$CH(CH_3)$-。

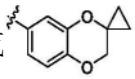
[0245] 在一些实施方案中,Cy^1是未经取代或经取代的环烷基、未经取代或经取代的芳基、未经取代或经取代的杂环基、或未经取代或经取代的杂芳基。在一些实施方案中,Cy^1任选地经一个、两个或三个取代基R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0246] 在一些实施方案中,Cy^1是具有单环或多个缩合环的6至14个碳原子的芳基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述芳香族碳环基团是苯基、萘基或蒽基、茚满基或四氢萘基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代。

[0247] 在一些实施方案中,Cy^1是苯基。在一些实施方案中,Cy^1是苯基,其在位置4处经一个如本文所公开的R^{3a}取代,并且在另一个位置上任选地经R^{3a}取代。

[0248] 在一些实施方案中,Cy^1是萘基。在一些实施方案中,Cy^1是萘-1-基、萘-2-基、萘-3-

基、萘-4-基。

[0249] 在一些实施方案中，Cy^1是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基或。

[0250] 在一些实施方案中，Cy^1是单环5元至9元杂环基或双环7元至10元杂环基，其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代；所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基；优选地，R^{3a}选自烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基。在一些实施方案中，所述单环5元至9元杂环基是四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二噁烷基、哌啶基、哌嗪基或二氢吡啶基，其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中，Cy^1是四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1,4-二噁烷-2-基、1,4-二噁烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、哌嗪-4-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基或1,2-二氢吡啶-6-基。

[0251] 在一些实施方案中，Cy^1是哌啶基(例如哌啶-1-基)或哌嗪基(例如哌嗪-4-基)，其在位置4处经一个如本文所公开的R^{3a}取代并且在另一个位置上任选地经R^{3a}取代。

[0252] 在一些实施方案中，所述双环7元至10元杂环基是色满基，优选色满-2-基、色满-3-基或色满-4-基。

[0253] 在一些实施方案中，Cy^1是单环5元至9元杂芳基或双环7元至10元杂芳基，其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代，其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代；所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基；优选地，R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基，所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代，其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基；更优选地，R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧

基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0254] 在一些实施方案中,所述单环5元至9元杂芳基是吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述单环5元至9元杂芳基是1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、吡嗪-2-基或哒嗪-4-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。

[0255] 在一些实施方案中,所述双环7元至10元杂芳基是吲哚基、苯并[d]咪唑基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、二氧杂环己烯并吡啶基、喹喔啉基、苯并[d]咪唑基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基或噻吩并[3,2-b]吡啶基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。在一些实施方案中,所述双环7元至10杂芳基是1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1H-吲哚-2-基、1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-4-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基、噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个如本文所公开的R^{3a}取代。

[0256] 在一些实施方案中,Cy^1是喹喔啉基,例如喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基,优选喹喔啉-6-基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}选自氘、烷氧基、烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、氰基、

R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,其中烷基或烷氧基中的所述烷基部分未经取代或经卤素、烷氧基、羟基或氰基取代;所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;优选地,R^{3a}选自氘、烷氧基、卤素取代的烷氧基、烷氧基烷基-、烷基、卤素取代的烷基、卤素、R^{3b}-SO_2-、环烷基、羟烷基-、氰基、R^{3b}-C(O)-N(R^{3c})-、氰基取代的烷基、N($R^{3b}R^{3c}$)-C(O)-、N($R^{3b}R^{3c}$)-、R^{3b}-O-C(O)-或杂环基,所述环烷基或杂环基未经取代或经烷氧基、烷基、卤素或羟基取代,其中R^{3b}和R^{3c}各自独立地是氢或烷基;更优选地,R^{3a}选自氘、氟、溴、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲氧基甲基、三氟甲基、甲基磺酰基、二氟、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、1-羟乙基、乙基、1,1-二氟乙基、氰基、二甲氧基、二氯、环丙基-、乙酰氨基、1-甲氧基乙基、氰基甲基、氨甲酰基、甲氧羰基、二甲基氨甲酰基、(二氟甲氧基)甲基、氨基、1-(二氟甲氧基)乙基、氮杂环丁烷-1-基、2-甲氧基丙-2-基、1-甲氧基环丙基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基或1-羟基氮杂环丁烷-3-基。

[0257] 在一些实施方案中,Cy^1是喹喔啉-6-基,其未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。在一些实施方案中,Cy^1是喹喔啉-6-基或3-甲基-喹喔啉-6-基。

[0258] 在一些实施方案中,Cy^1是苯并[d]噻唑-5-基或苯并[d]噻唑-6-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

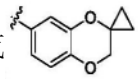
[0259] 在一些实施方案中,Cy^1是噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基、噻唑并[5,4-b]吡啶-7-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-5-基、噻唑并[4,5-b]吡啶-6-基或噻唑并[4,5-b]吡啶-7-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

[0260] 在一些实施方案中,Cy^1是噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基或噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基,其中每一者未经取代或经一个、两个或三个R^{3a}取代,其中R^{3a}是氘、甲基、乙基、异丙基、氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙-2-基、羟甲基、2-羟乙基、1-羟乙基、3-羟丙基、2-羟基丙-2-基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟丙-2-基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基、环丙基、2,2-二氟环丙基、1-氟环丙基、2-氟环丙基或环丁基;优选氘、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、氟、氯、氰基、氨基或环丙基。

[0261] 在一些实施方案中,Cy^1是

[0262] -苯基、2-(三氟甲氧基)苯基、2-甲氧基苯基、2-(甲氧基甲基)苯基、2-(三氟甲基)

苯基、4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基、4-氟-2-甲氧基苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-溴-4-氟苯基、4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基、4-甲基-2-(三氟甲基)苯基、2-氯-4-氟苯基、2,4-二氟苯基、2-乙氧基-4-氟苯基、4-氟-2-异丙氧基苯基、4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基、2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基、2-(二氟甲基)-4-氟苯基、2-环丙基-4-氟苯基、4-氟-2-(1-羟乙基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基、2-乙基-4-氟苯基、4-氟-2-(三氟甲基)苯基、2-甲氧基-4-氟苯基、2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基、2-氰基-4-氟苯基、4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基、3-甲基-2-(三氟甲基)苯基、4-氟-2,6-二甲氧基苯基、2,4-二氟-6-甲氧基苯基、2,6-二氯-4-氟苯基、4-环丙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-环丙基-苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-甲基苯基、4-(二氟甲基)苯基、4-异丙氧基苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-环丙基-2-氟苯基、4-氟-2-(三氟甲基)苯基、3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、2,6-二氟苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-乙酰氨基苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(1-甲氧基乙基)苯基、2-(氰基甲基)-4-氟苯基、3,4-二氟-2-(三氟甲基)苯基、2-氨甲酰基-4-氟苯基、2-甲氧羰基-4-氟苯基、2-(二甲基氨甲酰基)-4-氟苯基、2-((二氟甲氧基)甲基)-4-氟苯基、2-(1-(二氟甲氧基)乙基)-4-氟苯基、2-(氮杂环丁烷-1-基)-4-氟苯基、4-氟-2-(2-甲氧基丙-2-基)苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-氟-2-(1-甲氧基环丙基)苯基、4-氟-2-(氧杂环丁烷-2-基)苯基、4-氟-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-氟-2-(1-羟基氮杂环丁烷-3-基)苯基、4-环丙基-2-甲氧基苯基;2-乙基-4-氟苯基;4-氟-2-(三氟甲基)苯基;2-甲氧基-4-氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基或萘-2-基;或

[0263] -苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、3,3-二氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基或;或

[0264] -四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-2-基、四氢-2H-吡喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1,4-二噁烷-2-基、1,4-二噁烷-3-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基、1,2-二氢吡啶-3-基、1,2-二氢吡啶-4-基、1,2-二氢吡啶-5-基或1,2-二氢吡啶-6-基;或

[0265] -色满-2-基、色满-3-基或色满-4-基;或

[0266] -1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-7-基、3-甲氧基吡啶-2-基、6-异丙氧基吡啶-3-基、2-甲氧基吡啶-3-基、2-(三氟甲基)吡啶-3-基、6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基、3-甲氧基吡啶-4-基、3-(三氟甲基)吡啶-4-基、5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基、1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基、5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基、1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基、5-异丙氧基吡啶-2-基、6-(三氟甲基)吡啶-3-基、

3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟吡啶-4-基、1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基、5-氟吡啶-2-基、吡嗪-2-基、3-(三氟甲基)哒嗪-4-基、6-环丙基吡啶-3-基、6-环丁基吡啶-3-基、6-异丙基吡啶-3-基、6-氰基吡啶-3-基、6-(2-氰基丙-2-基)吡啶-3-基、6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基、6-环丙基-2-氟吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-2-基、5-环丙基吡啶-2-基、6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基、5-(二氟甲基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、6-(1-氟环丙基)吡啶-3-基、6-(2-氟环丙基)吡啶-3-基或2-环丙基嘧啶-5-基;或

[0267] -1H-苯并[d]咪唑-2-基、1H-苯并[d]咪唑-4-基、1H-苯并[d]咪唑-5-基、1H-苯并[d]咪唑-6-基、1H-苯并[d]咪唑-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基、苯并[d]噁唑-2-基、苯并[d]噁唑-4-基、苯并[d]噁唑-5-基、苯并[d]噁唑-6-基、苯并[d]噁唑-7-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-4-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-3-基、喹喔啉-4-基、喹喔啉-5-基、喹喔啉-6-基、喹喔啉-7-基、喹喔啉-8-基、1,8-萘啶-2-基、1,8-萘啶-3-基、1,8-萘啶-4-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-7-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-8-基、3-甲基喹喔啉-6-基、3-甲氧基喹喔啉-6-基、喹喔啉-6-基-2,3-d2、1-乙基-1H-吲哚-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基、3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、3-环丙基喹喔啉-6-基、3-氨基喹喔啉-6-基、3-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-双氟甲基喹喔啉-6-基、3-(1,1-双氟乙基)喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基、2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基、3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基、3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基、1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、2,3-二甲基-喹喔啉-6-基、3-乙基-喹喔啉-6-基、3-氯-喹喔啉-6-基、4-甲氧基-喹喔啉-6-基、3-(二氟甲基)喹喔啉-6-基、3-(1,1-二氟乙基)喹喔啉-6-基或3-环丙基-喹喔啉-6-基;或环丁基、环戊基、环己基、2,3-二氢-1H-茚-1-基、2,3-二氢-1H-茚-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘-2-基或6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯-5-基。

[0268] 在一些实施方案中,Cy^1是2-(三氟甲氧基)苯基;2-甲氧基苯基;2-(甲氧基甲基)苯基;2-(三氟甲基)苯基;4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基;4-氟-2-甲氧基苯基;4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基;4-氟-2-甲基苯基;2-溴-4-氟苯基;4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基;4-甲基-2-(三氟甲基)苯基;2-氯-4-氟苯基;2,4-二氟苯基;2-乙氧基-4-氟苯基;4-氟-2-异丙氧基苯基;4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基;2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基;2-(二氟甲基)-4-氟苯基;2-环

丙基-4-氟苯基;4-氟-2-(1-羟乙基)苯基;4-环丙基-2-甲氧基苯基;2-乙基-4-氟苯基;4-氟-2-(三氟甲基)苯基;2-甲氧基-4-氟苯基;2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基;4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基;3-甲基-2-(三氟甲基)苯基;4-氟-2,6-二甲氧基苯基;2,4-二氟-6-甲氧基苯基;2,6-二氯-4-氟苯基;2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基;3-甲氧基吡啶-2-基;2-甲氧基吡啶-3-基;2-(三氟甲基)吡啶-3-基;6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基;3-甲氧基吡啶-4-基;5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基;5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基;1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基;3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基;1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基;喹啉-3-基;喹啉-2-基;喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-环丙基喹喔啉-6-基;3-氨基喹喔啉-6-基;3-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-双氟甲基喹喔啉-6-基;3-(1,1-双氟乙基)喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基;喹喔啉-6-基-2,3-d2;1-乙基-1H-吲哚-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基;3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基;1-乙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基;1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基;3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-(三氟甲基)吡啶-4-基;4-环丙基苯基;4-甲氧基苯基;4-氟苯基;4-环丙基-苯基;4-(三氟甲基)苯基;4-甲基苯基;4-(二氟甲基)苯基;4-异丙氧基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;4-环丙基-2-氟苯基;2,4-二氟苯基;4-环丙基-2-氟苯基;4-氟-2-(三氟甲基)苯基;3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基;4-氟-3-甲氧基苯基;2,6-二氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;萘-2-基;3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基;色满-4-基;1,2,3,4-四氢萘-1-基;2,3-二氢-1H-茚-1-基;5-异丙氧基吡啶-2-基;6-异丙氧基吡啶-3-基;6-(三氟甲基)吡啶-3-基;3,5-二氟吡啶-2-基;3,5-二氟吡啶-4-基;1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基;喹啉-2-基;异喹啉-3-基;异喹啉-6-基;异喹啉-7-基;1,8-萘啶-2-基;喹喔啉-6-基;喹喔啉-2-基;[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基;苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-3-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、2-氟苯并[d]噻唑-6-基、2-溴苯并[d]噻唑-6-基、2-氯苯并[d]噻唑-6-基、5-甲基苯并[d]噻唑-6-基、5-氟苯并[d]噻唑-6-基、5-溴苯并[d]噻唑-6-基、5-氯苯并[d]噻唑-6-基;2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基;4-(三氟甲氧基)苯基;4-氟苯基;4-乙酰氨基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;吡啶-2-基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;5-氟吡啶-2-基;吡嗪-2-基;嘧啶-2-基;喹啉-7-基;异喹啉-7-基;喹喔啉-6-基;喹啉-6-基;喹啉-7-基;或嘧啶-4-基。

[0269] 在一些实施方案中,Cy^1是4-氟-2-(三氟甲基)苯基或2-氟-4-(三氟甲基)苯基。

[0270] 第4方面

[0271] 在一些实施方案中,式(I)化合物是如上文所描述的式(VI)化合物。

[0272] 在一些实施方案中,R^1是甲基、甲基-d3、乙基、异丙基、2-羟乙基、2-甲氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基或环丙基甲基。在一些实施方案中,R^1是氢、甲基、乙基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基或甲基-d3。在一些实施方案中,R^1是甲基。

[0273] 在一些实施方案中,R^5是氢、CN-CH_2-、-CH_2C(O)-OMe、-CH(CH_3)CN、氧杂环丙烷-2-基甲基-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-、丙-2-炔-1-基、丁-2-炔-1-基或丙-1-烯-2-基、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-、-CH_2-OH、-CH(CH_3)CN、-CH_2-O-CH_3、-CH(CH_3)-O-CH_3、-CH_2-N(CH_3)$_2$、-CH=N-O-CH_3、-CH_2-S(=O)-CH_3、-CH_2-S(=O)$_2$-CH_3或-CH_2-S(=O)(=NH)-CH_3。在一些实施方案中,R^5是CN-CH_2-。

[0274] 在一些实施方案中,R^7是甲基;并且R^9是甲基。在一些实施方案中,R^7是乙基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^7是甲基;并且R^9是乙基。在一些实施方案中,R^7是乙基,并且R^9是甲基。

[0275] 在一些实施方案中,L^1是-CH_2-或-CH(CH_3)-。在一些实施方案中,L^1是-CH(CH_3)-。

[0276] 在一些实施方案中,Cy^1是2-(三氟甲氧基)苯基;2-甲氧基苯基;2-(甲氧基甲基)苯基;2-(三氟甲基)苯基;4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基;4-氟-2-甲氧基苯基;4-氟-2-(甲氧基甲基)苯基;4-氟-2-甲基苯基;2-溴-4-氟苯基;4-氟-2-(甲基磺酰基)苯基;4-甲基-2-(三氟甲基)苯基;2-氯-4-氟苯基;2,4-二氟苯基;2-乙氧基-4-氟苯基;4-氟-2-异丙氧基苯基;4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基;2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基;2-(二氟甲基)-4-氟苯基;2-环丙基-4-氟苯基;4-氟-2-(1-羟乙基)苯基;4-环丙基-2-甲氧基苯基;2-乙基-4-氟苯基;4-氟-2-(三氟甲基)苯基;2-甲氧基-4-氟苯基;2-(1,1-二氟乙基)-4-氟苯基;4-氟-3-(甲氧基甲基)苯基;3-甲基-2-(三氟甲基)苯基;4-氟-2,6-二甲氧基苯基;2,4-二氟-6-甲氧基苯基;2,6-二氯-4-氟苯基;2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基;2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基;3-甲氧基吡啶-2-基;2-甲氧基吡啶-3-基;2-(三氟甲基)吡啶-3-基;6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基;3-甲氧基吡啶-4-基;5-氟-3-(三氟甲基)吡啶-2-基;5-氯-1-乙基-1H-咪唑-2-基;1-乙基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基;5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基;1-乙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基;3-氯-1-乙基-1H-吡唑-5-基;1-乙基-4-甲基-1H-吡唑-5-基;喹啉-3-基;喹啉-2-基;喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-甲基喹喔啉-6-基;3-环丙基喹喔啉-6-基;3-氨基喹喔啉-6-基;3-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-双氟甲基喹喔啉-6-基;3-(1,1-双氟乙基)喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲基喹喔啉-6-基;2-氘-3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-甲氧基喹喔啉-6-基;3-甲基-5-三氟甲基喹喔啉-6-基;3-甲基-7-三氟甲基喹喔啉-6-基;喹喔啉-6-基-2,3-d2;1-乙基-1H-吲哚-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-6-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-乙基-7-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基;3-乙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基;1-乙基-1H-咪唑并[4,5-

b]吡啶-2-基;1-乙基-4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基;3-甲氧基喹喔啉-6-基;3-(三氟甲基)吡啶-4-基;4-环丙基苯基;4-甲氧基苯基;4-氟苯基;4-环丙基-苯基;4-(三氟甲基)苯基;4-甲基苯基;4-(二氟甲基)苯基;4-异丙氧基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;4-环丙基-2-氟苯基;2,4-二氟苯基;4-环丙基-2-氟苯基;4-氟-2-(三氟甲基)苯基;3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基;4-氟-3-甲氧基苯基;2,6-二氟苯基;2,6-二氟-4-甲氧基苯基;2,5-二氟-4-甲氧基苯基;萘-2-基;3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基;色满-4-基;1,2,3,4-四氢萘-1-基;2,3-二氢-1H-茚-1-基;5-异丙氧基吡啶-2-基;6-异丙氧基吡啶-3-基;6-(三氟甲基)吡啶-3-基;3,5-二氟吡啶-2-基;3,5-二氟吡啶-4-基;1-乙基-4-氰基-1H-吡唑-3-基;喹啉-2-基;异喹啉-3-基;异喹啉-6-基;异喹啉-7-基;1,8-萘啶-2-基;喹喔啉-6-基;喹喔啉-2-基;[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基;苯并[d]噻唑-2-基、苯并[d]噻唑-3-基、苯并[d]噻唑-5-基、苯并[d]噻唑-6-基、苯并[d]噻唑-7-基、2-甲基苯并[d]噻唑-6-基、2-氟苯并[d]噻唑-6-基、2-溴苯并[d]噻唑-6-基、2-氯苯并[d]噻唑-6-基、5-甲基苯并[d]噻唑-6-基、5-氟苯并[d]噻唑-6-基、5-溴苯并[d]噻唑-6-基、5-氯苯并[d]噻唑-6-基;2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-b]吡啶-6-基;4-(三氟甲氧基)苯基;4-氟苯基;4-乙酰氨基苯基;2-氟-4-(三氟甲基)苯基;吡啶-2-基;吡啶-3-基;吡啶-4-基;5-氟吡啶-2-基;吡嗪-2-基;嘧啶-2-基;喹啉-7-基;异喹啉-7-基;喹喔啉-6-基;喹啉-6-基;喹啉-7-基;或嘧啶-4-基。

[0277] 在一些实施方案中,Cy^1是4-氟-2-(三氟甲基)苯基或2-氟-4-(三氟甲基)苯基。

[0278] 通用合成方案

[0279] 本文所公开的化合物(包括其盐)可以使用已知的有机合成技术来制备,并且可以根据众多可能的合成途径中的任一者来合成。

[0280] 用于制备本文所公开的化合物的反应可以在适合的溶剂中进行,所述溶剂可以由有机合成领域的技术人员容易地选择。适合的溶剂可以在进行反应的温度下,例如可以在室温至溶剂沸点温度范围内的温度下基本上不与起始材料、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或溶剂的混合物中进行。

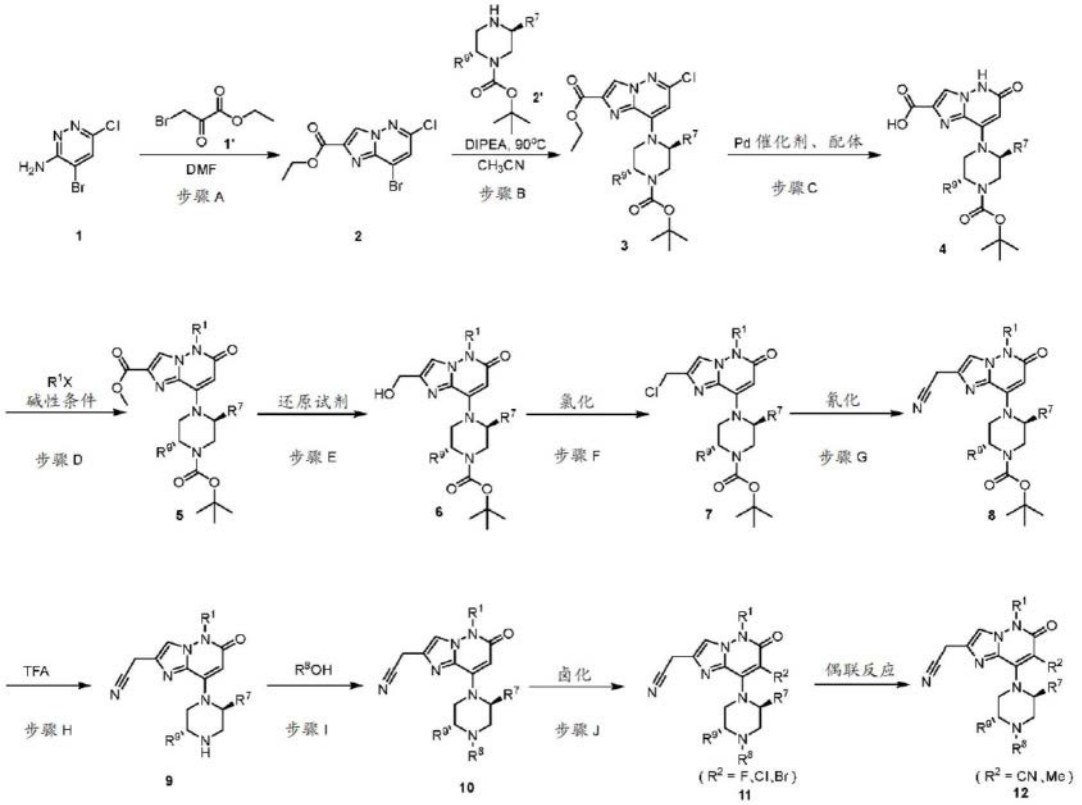
[0281] 适当保护基的选择可以由本领域技术人员容易地确定。

[0282] 可以根据本领域中已知的任何适合的方法监测反应,所述方法诸如NMR、UV、HPLC、LC-MS和TLC。化合物可以通过多种方法纯化,所述方法包括HPLC和正相硅胶快速柱色谱。

[0283] 手性分析型HPLC用于不同手性实施例的保留时间分析,根据所用的柱、流动相、溶剂比将条件分配至如下方法中。同手性实施例的制备可以通过本领域技术人员已知的技术进行。新形成的碳氮键未指定绝对立体化学。

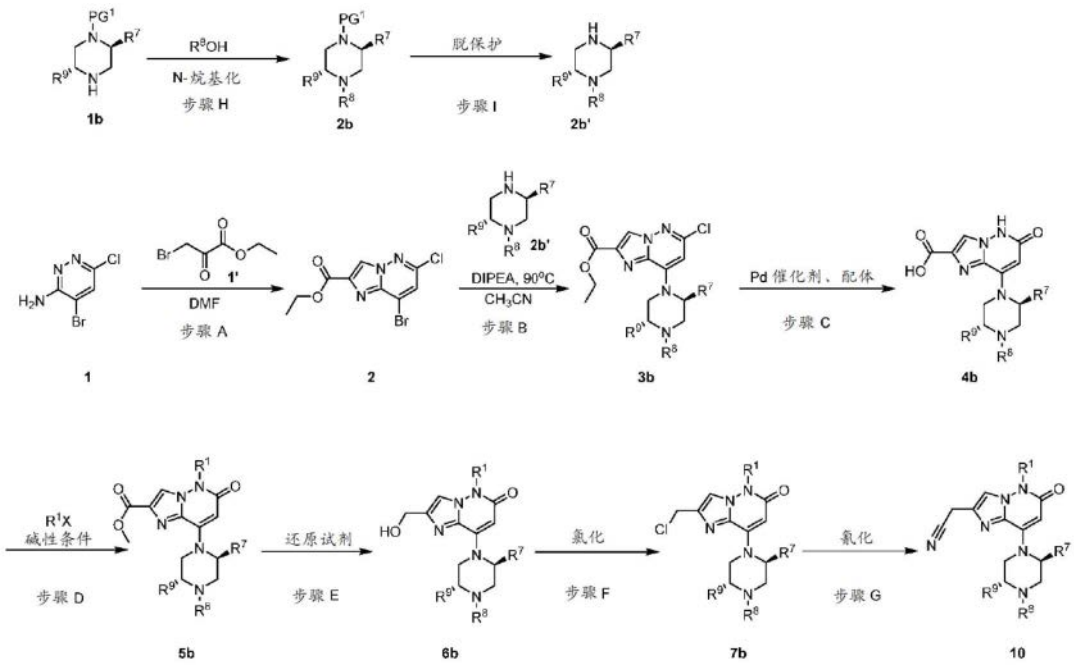
[0284] 本文所公开的化合物可以按照以下方案I、II来制备。

[0285] 方案I

[0286] 

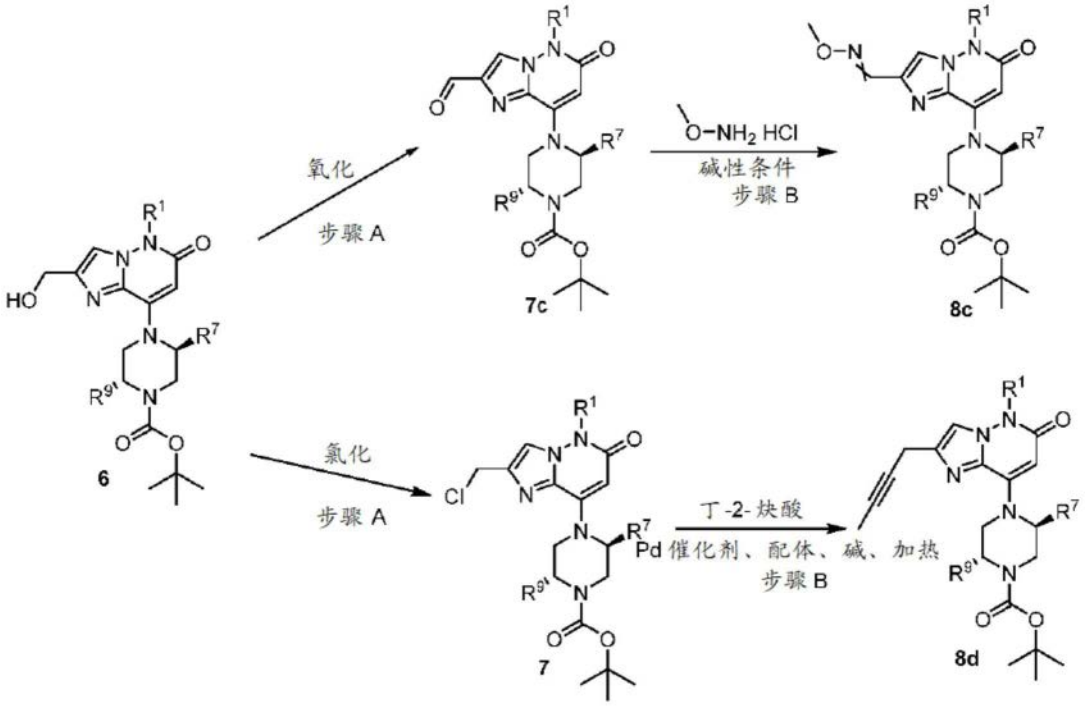
[0287] 在方案I中,化合物1与3-溴-2-氧代丙酸乙酯在加热条件下经由环化反应而发生反应,得到化合物2。化合物2与适当手性仲胺通过亲核芳香族取代反应而发生反应,得到化合物3,所述化合物3用于通过在碱性条件(诸如KOH)下与适当Pd催化剂(诸如$Pd_2(dba)_3$)和配体(诸如tBuXPhos)发生Pd催化的C-O偶联反应而得到化合物4。化合物4在碱性条件(诸如K_2CO_3、Cs_2CO_3)下与适当R^1-X反应,得到化合物5。使用还原剂(诸如$NaBH_4$)还原化合物5,得到呈醇形式的化合物6。化合物6的羟基通过用氯化剂(诸如$SOCl_2$)处理而氯化,得到化合物7。化合物7通过在碱性条件(诸如Cs_2CO_3或nBu_4NF)下用氰化剂(诸如TMSCN)处理而转化为相应的化合物8。化合物8在酸性条件(诸如TFA或4M HCl于1,4-二噁烷中的溶液)下脱保护,得到化合物9。通过用醛或酮进行还原烷基化处理或通过鏻盐介导的胺与相应醇的烷基化而由仲胺化合物9的N-烷基化制备叔胺化合物10(Florencio Zaragoza和Henrik Stephensen,J.Org.Chem.2001,66,2518-2521)。化合物10与亲电卤化试剂(诸如NBS、NCS或selectfluor)进行卤化,得到化合物11(其中R^2是F、Cl或Br)。化合物11(其中R^2是Br)也可以用于通过与$Zn(CN)_2$和2,4,6-三甲基环三硼氧烷发生Pd催化剂偶联反应来产生化合物12(其中R^2是CN或Me)。

[0288] 方案II

[0289] 

[0290] 方案II是具有类似反应的针对目标化合物的替代途径。在方案II中,仲胺和可商购的化合物1b通过用醛或酮进行还原烷基化处理而发生N-烷基化,或通过鏻盐介导的胺与相应醇的烷基化来制备叔胺化合物2b(Florencio Zaragoza和Henrik Stephensen,J.Org.Chem.2001,66,2518-2521)。使用酸性条件(诸如TFA或4M HCl于1,4-二噁烷中的溶液)将化合物2b脱保护,得到化合物2b'。化合物2与化合物2b'通过亲核芳香族取代反应而发生反应,得到化合物3b,所述化合物3b用于通过在碱性条件(诸如KOH)下与适当Pd催化剂(诸如$Pd_2(dba)_3$)和配体(诸如tBuXPhos)发生Pd催化的C-O偶联反应而得到化合物4b。化合物4b与适当R1-X在碱性条件(诸如K_2CO_3、Cs_2CO_3)下反应,得到化合物5b。使用还原剂(诸如$NaBH_4$)还原化合物5b,得到呈醇形式的化合物6b。化合物6b的羟基通过用氯化剂(诸如$SOCl_2$)处理而氯化,得到化合物7b。化合物7b通过在碱性条件(诸如Cs_2CO_3或nBu_4NF)下用氰化剂(诸如TMSCN)处理而转化为相应的化合物10。

[0291] 方案III

[0292] 

[0293] 在方案III中,通过使用氧化剂(诸如MnO_2,戴斯-马丁试剂(Dess-Martin reagent))使化合物6发生氧化反应来制备化合物7c。化合物7c与O-甲基羟胺盐酸盐在碱性条件(诸如CH_3COONa、K_2CO_3)下发生缩合反应,得到化合物8c。使用类似于方案I的反应,化合物8c用于转化为相应的目标化合物。在碱性条件(诸如Cs_2CO_3)下,用适当Pd催化剂(诸如Pd(OAc)$_2$)和配体(诸如X-Phos)进行Pd催化的C-C偶联反应使化合物7炔基化来制备化合物8d。使用类似于方案I的反应,化合物8d用于转化为相应的目标化合物。

[0294] 实施例

[0295] 以下实施例仅仅意图是示例性的,并且不应视为以任何方式进行限制。除非另有说明,否则下文所描述的实施例中的实验方法是常规方法。除非另有说明,否则试剂和材料都是可商购的。采用的所有溶剂和化学品都是分析级或化学纯度的。溶剂在使用前全部重新蒸馏。无水溶剂全部根据标准方法或参考方法制备。快速柱色谱用硅胶(100-200目)和薄层快速柱色谱(TLC)用硅胶(GF254)可从中国的Tsingdao Haiyang Chemical Co.,Ltd.或Yantai Chemical Co.,Ltd.购得;除非另有说明,否则全部用石油醚(60-90℃)/乙酸乙酯(v/v)洗脱,并且用碘或钼磷酸的乙醇溶液显影。除非另有说明,否则所有萃取溶剂都经无水Na_2SO_4干燥。^1H NMR光谱在Bruck-400核磁共振波谱仪上记录,以TMS(四甲基硅烷)为内标。使用配备有在214nm和254nm处检测的二极管阵列检测器(DAD)和离子阱(ESI源)的Agilent1100高效液相快速柱色谱-离子阱质谱仪(LC-MSD阱)记录LC/MS数据。除试剂外,所有化合物名称都由ChemDraw®生成。

[0296] 合成

[0297] 制备型HPLC条件(方法A)

[0298]

柱	Phenomenex Gemini NX-C18, 150×21.2 mm, 5 μm
柱温	室温

[0299]

检测波长	DAD，UV λ = 214/254 nm
运行时间	17.0 分钟
流速	20.0 mL/min
流动相 A	0.1% FA-H_2O (v/v)
流动相 B	0.1% FA-CH_3CN (v/v)

[0300] 制备型HPLC条件(方法B)

[0301]

柱	Waters XSelect CSH C18，150 × 19 mm，5 μm
柱温	室温
检测波长	DAD，UV λ = 214/254 nm
运行时间	17.0 分钟
流速	17 mL/min
流动相 A	0.03% $NH_3·H_2O$-H_2O (v/v)
流动相 B	CH_3CN

[0302] 缩写：

[0303]

Ac	乙酰基
AcOH	乙酸
Aq	水溶液
盐水	饱和氯化钠水溶液
Bn	苯甲基
Boc	叔丁氧羰基
Cbz	苯甲氧羰基
CDI	N,N'-羰基二咪唑
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Dppf	1,1"-双(二苯基膦基)二茂铁
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜

[0304]

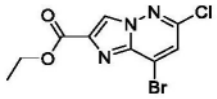
EA	乙酸乙酯
eq	当量
g	克
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HCl	盐酸
HPLC	高效液相快速柱色谱
HMDS	双(三甲基硅基)胺
IPA	异丙醇
i-PrOH	异丙醇
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫摩尔
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分钟
MS	质谱
m-CPBA	3-氯过氧苯甲酸
NMR	核磁共振
NCS	N-氯琥珀酰亚胺
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NFSI	N-氟双苯磺酰胺
OTf	三氟甲磺酸盐
Pd/C	钯/碳
$Pd_2(dba)_3$	三(二苯亚甲基丙酮)二钯
PE	石油醚
RT	室温
SEM	2-三甲基硅基乙氧基甲氧基(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷
TBAF	四丁基氟化铵
TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
TMSCN	三甲基氰硅烷
TMSOTf	三氟甲磺酸三甲基硅酯
tBuXPhos	双(1,1-二甲基乙基)[2',4',6'-三(1-甲基乙基)[1,1'-联苯]-2-基]膦
tBuXPhos Pd G3	甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)

[0305]

TEA	三乙醇胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
THP	四氢吡喃 3,4-二氢-2H-吡喃
TLC	薄层快速柱色谱
X-Phos	二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)磷烷

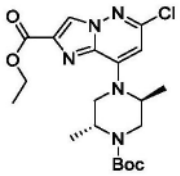
[0306] 中间体1:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0307] 步骤A:8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0308] 

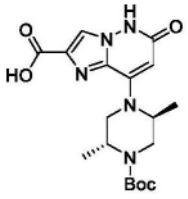
[0309] 向4-溴-6-氯哒嗪-3-胺(4.16g,20mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液中添加2-溴-2-氧代乙酸乙酯(7.8g,40mmol)。添加后,在N_2下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至冰水(150mL)中,搅拌30分钟并过滤。收集滤饼,干燥,得到标题化合物(4.5g,74%)。MS:M/e 304/305$(M+1)^+$。

[0310] 步骤B:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0311] 

[0312] 在80℃下将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(3.04g,10mmol)、(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.57g,12mmol)和DIPEA(2.58g,20mmol)于CH_3CN(40mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(50mL)中,用EtOAc(30mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过快速柱色谱进一步纯化所得残余物,得到标题化合物(3.87g,89%)。MS:M/e 438$(M+1)^+$。

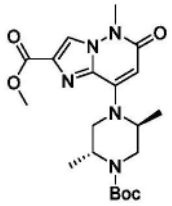
[0313] 步骤C:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸

[0314] 

[0315] 向8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(41.4mg,0.1mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加KOH水溶液(1.48g,26.55mmol,于10mL H_2O中),然后在N2下添加$Pd_2(dba)_3$(0.4g,0.44mmol)和t-BuXPhos(0.376g,0.885mmol)。添加后,在90℃下搅拌反应混合物3小时。将反应混合物倾倒至H_2O(100mL)中并且用EtOAc(50mL×2)萃取。弃去合并的有机层并且用柠檬酸水溶液将水

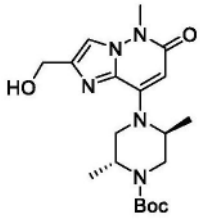
层酸化至pH＝3-4,并用EtOAc(100mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到目标化合物(4.45g,粗物质,100%)。MS:M/e 392(M+1)+。

[0316] 步骤D:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯

[0317] 

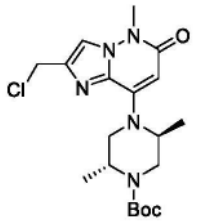
[0318] 在90℃下于密封管中将8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸(8.85mmol)、MeI(3.77g,26.55mmol)和Cs_2CO_3(8.6g,26.55mmol)于1,4-二噁烷(50mL)中的混合物搅拌2天。将反应混合物倾倒至H_2O(50mL)中并且用EtOAc(50mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(2.2g,59%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(s,1H),5.88(s,1H),4.91(s,1H),4.53(s,1H),4.35(s,1H),3.95(s,3H),3.86-3.73(m,4H),3.66-3.41(m,2H),1.49(s,9H),1.31-1.19(m,6H)ppm。MS:M/e 420(M+1)$^+$。

[0319] 步骤E:(2R,5S)-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0320] 

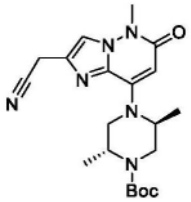
[0321] 向8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯(1.1g,2.63mmol)于EtOH(20mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(0.3g,7.88mmol)。添加后,在70℃下搅拌反应物2天。用H_2O(20mL)稀释反应混合物,用EtOAc(20mL×4)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(500mg,49%)。MS:M/e 392(M+1)$^+$。

[0322] 步骤F:(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0323] 

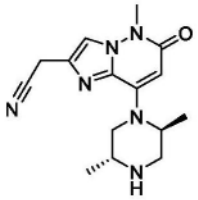
[0324] 向(2R,5S)-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.512mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(122mg,1.02mmol)。添加后,搅拌反应物一小时。用$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤反应混合物,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(170mg,81%)。MS:M/e 410(M+1)$^+$。

[0325] 步骤G:(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0326] 

[0327] 在70℃下将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.66mmol)、TMSCN(130mg,1.32mmol)和Cs_2CO_3(645mg,1.98mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(15mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(100mg,38%)。MS:M/e 401(M+1)$^+$。

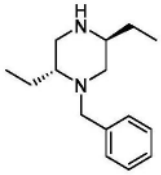
[0328] 步骤H:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0329] 

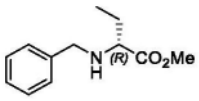
INT 1

[0330] 向(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.24mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。添加后,搅拌反应物3小时。浓缩反应混合物,得到残余物,用Na_2CO_3水溶液碱化至pH=10-12,用CH_2Cl_2(15mL×6)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到目标化合物(70mg,94%)。MS:M/e 301(M+1)$^+$

[0331] 中间体2:(2R,5S)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪

[0332] 

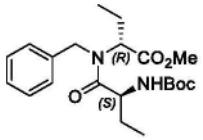
[0333] 步骤A:(R)-2-(苯甲氨基)丁酸甲酯

[0334] 

INT-A

[0335] 在0℃下于N_2气氛下向(R)-2-氨基丁酸甲酯(100.0g,0.85mol)于CH_3CN(1000mL)中的溶液中添加苯甲基溴(146.1g,0.85mol)。在室温下搅拌反应物过夜并且在减压下浓缩。将所得残余物溶解于EA(1000mL)中并且用水(1000mL×3)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱(PE:EA=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(106g,60%)。MS:M/e 208(M+1)$^+$。

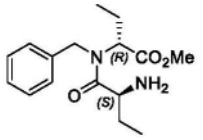
[0336] 步骤B:(R)-2-((S)-N-苯甲基-2-((叔丁氧羰基)氨基)丁酰氨基)丁酸甲酯

[0337] 

INT-B

[0338] 在0℃下向(R)-2-(苯甲氨基)丁酸甲酯(117.0g,0.56mol)、(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸(170.5g,0.84mmol)和4-甲基吗啉(113.1g,1.12mmol)于DCM(2000mL)中的溶液中添加HATU(319.0g,0.84mmol)。在室温下搅拌反应物过夜,并且用水淬灭并用水(1500mL×2)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱(PE:EA=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物产物(178g,80%)。MS:M/e 393(M+1)$^+$。

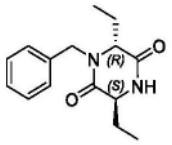
[0339] 步骤C:(R)-2-((S)-2-氨基-N-苯甲基丁酰氨基)丁酸甲酯

[0340] 

INT-C

[0341] 在室温下向(R)-2-((S)-N-苯甲基-2-((叔丁氧羰基)氨基)丁酰氨基)丁酸甲酯(178g,0.45mol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中添加HCl(400mL,4M,于1,4-二噁烷中)。在室温下再搅拌所得混合物2小时,并且在真空下浓缩,得到粗产物(200g,粗物质)。MS:M/e293(M+1)$^+$。

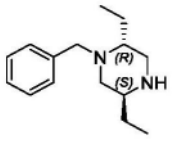
[0342] 步骤D:(3S,6R)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌嗪-2,5-二酮

[0343] 

INT-D

[0344] 在室温下向(R)-2-((S)-2-氨基-N-苯甲基丁酰氨基)丁酸甲酯(200g,粗物质)于EA(1000mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$水溶液(300mL)。在室温下再搅拌反应混合物搅拌2小时。在减压下浓缩有机层。用MTBE湿磨所得残余物,得到标题化合物(61g,2步52%,ee:97%)。MS:M/e 261(M+1)$^+$。

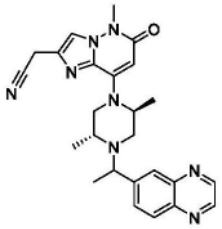
[0345] 步骤E:(2R,5S)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪

[0346] 

INT-E

[0347] 在0℃下向LiAlH4(26.5g,0.69mol)于THF(1000mL)中的溶液中缓慢添加含(3S,6R)-1-苯甲基-3,6-二乙基哌嗪-2,5-二酮(61.0g,0.23mol)的THF(500mL)。在室温下搅拌所得混合物2小时,然后在80℃下搅拌过夜。在0℃下用水(27mL)缓慢淬灭反应物。然后,依序添加1N NaOH水溶液(54mL)和水(81mL)。搅拌所得混合物2小时。通过过滤去除所形成的白色沉淀物。用EA(500mL)洗涤滤饼。蒸发合并的滤液。将所得残余物溶解于甲苯中。在真空下去除溶剂至干燥,得到标题化合物(51g,95%)。MS:M/e 233(M+1)$^+$。

[0348] 化合物A1:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0349] 

[0350] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(80mg,0.27mmo l)、1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(139mg,0.8mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(194mg,0.8mmol)和DIPEA(348mg,2.7mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌6小时。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeO H=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物A1(47mg)。通过手性制备型HPLC将另一批化合物A1(47mg)分离成化合物A1a(16mg)和化合物A1b(17mg)。手性分离条件如下所示。

[0351]

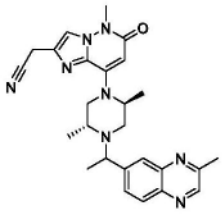
柱	CHIRALPAK IH
柱尺寸	2cm × 25cm, 5um
流动相 A	MtBE(20mM NH3-MEOH)
流动相 B	MeOH
流速	20mL/min
波长	UV 220 nm
温度	25℃
制备型 HPLC 设备	制备型 HPLC-Gilson

[0352] 化合物A1:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.93(s,2H),8.15-7.92(m,3H),7.87(s,1H),5.52(s,1H),5.29-4.55(m,1H),4.04(s,2H),3.97-3.75(m,1H),3.61(s,3H),3.58-3.50(m,1H),3.28(s,1H),3.01-2.65(m,2.5H),2.10(d,J=12.0Hz,0.5H),1.42-1.31(m,4.5H),1.12(s,3H),0.97(d,J=5.8Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 457(M+1)$^+$。

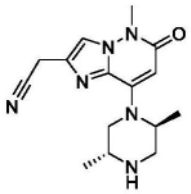
[0353] 化合物A1a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.96-8.91(m,2H),8.17-7.94(m,3H),7.87(s,1H),5.52(s,1H),5.21(s,1H),4.04(s,2H),3.98-3.89(m,1H),3.61(s,3H),3.32-3.23(m,1.5H),3.02-2.74(m,3.5H),1.41-1.29(m,6H),1.00-0.94(m,3H)ppm。MS:M/e 457(M+1)$^+$。

[0354] 化合物A1b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.96-8.90(m,1H),8.17-7.92(m,3H),7.87(s,1H),5.53(s,1H),4.67(s,1H),4.04(s,2H),3.84-3.76(m,1H),3.68-3.49(m,5H),2.78-2.70(m,1H),2.14-2.07(m,1H),1.42-1.35(m,3H),1.18-1.08(m,6H)ppm。MS:M/e 457(M+1)$^+$。

[0355] 化合物A2:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

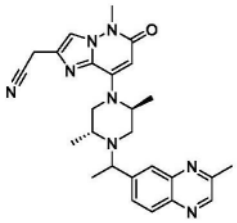
[0356] 

[0357] 步骤A:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0358] 

[0359] 在室温下将(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(570mg,1.43mmol)和TFA(2ml)于DCM(10ml)中的溶液搅拌1小时。将反应物倾倒至$NaHCO_3$水溶液(饱和,10ml)中,然后用有机溶剂(DCM:MeOH=10:1)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并浓缩至干,得到标题化合物(420mg,98%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 301(M+1)$^+$。

[0360] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0361] 

[0362] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(210mg,0.70mmol)、1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙-1-醇(165mg,0.88mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(510mg,2.10mmol)和DIPEA(903mg,7mmol)于MeCN(4ml)中的溶液搅拌2天。用EA(15ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。将有机层浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A2(290mg),通过手性制备型HPLC将其分离成化合物A2a(106mg)和化合物A2b(87mg)。手性分离条件如下所示。

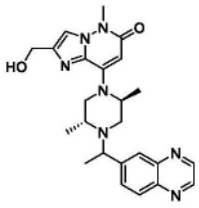
[0363]

柱	CHIRAL Cellulose-SB
柱尺寸	2cm × 25cm, 5um
流动相 A	MtBE
流动相 B	MeOH:DCM
流速	20mL/min
波长	UV 220 nm
温度	25℃
制备型 HPLC 设备	制备型 HPLC-Gilson

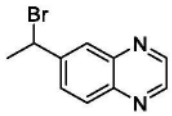
[0364] 化合物A2a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.81(s,1H),8.02(d,J=8.6Hz,1H),7.92(s,1H),7.88-7.81(m,2H),5.53(s,1H),4.67(s,1H),4.03(s,2H),3.76(q,J=6.6Hz,1H),3.61(s,3H),3.54(d,J=12.5Hz,2H),3.31-3.27(m,1H),2.75-2.70(m,1H),2.70(s,3H),2.11(d,J=11.6Hz,1H),1.37(d,J=6.5Hz,3H),1.12(dd,J=6.2,3.8Hz,6H)ppm。MS:M/e 471(M+1)$^+$。

[0365] 化合物A2b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.82(s,1H),8.05(d,J=8.6Hz,1H),7.95(d,J=1.5Hz,1H),7.89-7.84(m,2H),5.52(s,1H),5.20(s,1H),4.03(s,2H),3.89(q,J=6.5Hz,1H),3.61(s,3H),3.31-3.26(m,2H),2.95(dd,J=11.6,3.7Hz,1H),2.87-2.76(m,2H),2.70(s,3H),1.33(dd,J=12.1,6.5Hz,6H),0.96(d,J=6.5Hz,3H)ppm。MS:M/e 471(M+1)$^+$。

[0366] 化合物A3:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

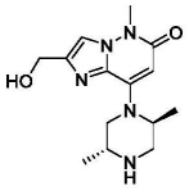
[0367] 

[0368] 步骤A:6-(1-溴乙基)喹喔啉

[0369] 

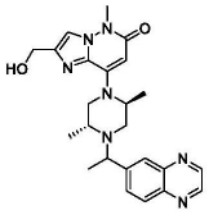
[0370] 在60℃下将1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(200mg,1.15mmol)于HBr水溶液(5mL)中的搅拌溶液搅拌4小时。将反应混合物用$NaHCO_3$水溶液碱化至pH=8-9,用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(100mg,37%),静置2小时后固化。MS:M/e 237/239(M+1)$^+$。

[0371] 步骤B:8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0372] 

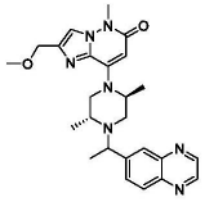
[0373] 向(2R,5S)-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(39mg,0.1mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。然后搅拌混合物2小时。浓缩反应混合物,得到标题化合物,其直接用于下一步。MS:M/e 292(M+1)$^+$。

[0374] 步骤C:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

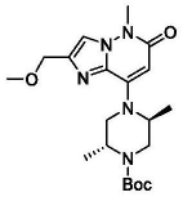
[0375] 

[0376] 在70℃下将8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(粗物质,0.1mmol)、DIPEA(39mg,0.3mmol)和6-(1-溴乙基)喹喔啉(28mg,0.12mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(15mL)中并且用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)进行纯化,得到标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.03-8.96(m,2H),8.23-7.98(m,3H),7.81(s,1H),5.54(d,J=9.6Hz,1H),5.22(s,1H),4.52(s,2H),4.05-3.82(m,1H),3.68(s,3H),3.65-3.55(m,1H),3.08-2.76(m,2.5H),2.16(d,J=12.8Hz,0.5H),1.51-1.33(m,4.5H),1.17(s,3H),1.05-0.98(m,1.5H)ppm。MS:M/e 448(M+1)$^+$。

[0377] 化合物A4:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

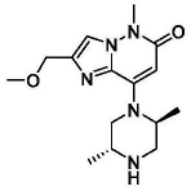
[0378] 

[0379] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-(甲氧基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0380] 

[0381] 在50℃下将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(41mg,0.1mmol)于MeOH(5mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩反应混合物,得到标题化合物,其直接用于下一步。MS:M/e 406(M+1)$^+$。

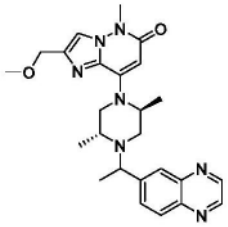
[0382] 步骤B:8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0383] 

[0384] 向(2R,5S)-4-(2-(甲氧基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(粗物质,0.1mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。然后搅拌混合物一小时。浓缩反应混合物,得到残余物,用K_2CO_3水溶液洗涤并

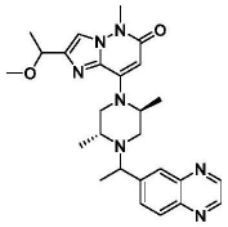
且用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(30mg,100%)。MS:M/e 306(M+1)$^+$。

[0385] 步骤C:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

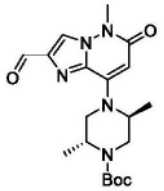
[0386] 

[0387] 在100℃下于密封管中将8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(30mg,0.1mmol)、1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(52.2mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(73mg,0.3mmol)和DIPEA(90mg,0.7mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物搅拌6小时。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(15mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.06-8.95(m,2H),8.22-7.98(m,3H),7.95(s,1H),5.56(d,J=6.8Hz,1H),4.82-4.75(m,1H),4.50-4.37(m,3H),4.03-3.81(m,1H),3.68(s,3H),3.65-3.55(m,1H),3.35(s,3H),3.07-2.75(m,2H),2.16(d,J=12Hz,1H),1.51-1.34(m,4.5H),1.17(s,3H),1.02(d,J=5.6Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 462(M+1)$^+$。

[0388] 化合物A5:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

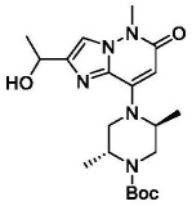
[0389] 

[0390] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-甲酰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0391] 

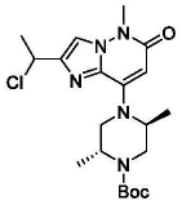
[0392] 在室温下向(2R,5S)-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(152mg,0.358mmol)。添加后,搅拌反应混合物20分钟。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反应混合物,用CH_2Cl_2(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物,其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 390(M+1)$^+$。

[0393] 步骤B:(2R,5S)-4-(2-(1-羟乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0394] 

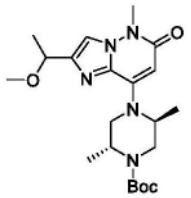
[0395] 在0℃下向(2R,5S)-4-(2-甲酰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(粗物质,0.179mmol)于无水THF(5mL)中的溶液中添加MeMgBr(3.0M,0.12mL)。添加后,搅拌反应物2小时。用NH_4Cl水溶液淬灭混合物,用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(23mg,32%)。MS:M/e 406(M+1)$^+$。

[0396] 步骤C:(2R,5S)-4-(2-(1-氯乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0397] 

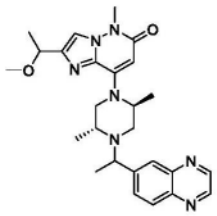
[0398] 向(2R,5S)-4-(2-(1-羟乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(23mg,0.056mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液中添加$SOCl_2$(13.5mg,0.114mmol),然后搅拌混合物一小时。用$NaHCO_3$水溶液洗涤反应混合物,用CH_2Cl_2(5mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物,其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 424(M+1)$^+$。

[0399] 步骤D:(2R,5S)-4-(2-(1-甲氧基乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0400] 

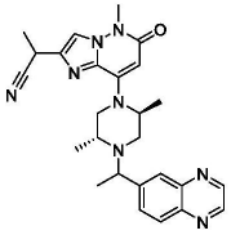
[0401] 在60℃下将(2R,5S)-4-(2-(1-氯乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(粗物质,0.056mmol)于MeOH(5mL)中的混合物搅拌过夜。浓缩混合物,得到标题化合物(26mg,粗物质),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 420(M+1)$^+$。

[0402] 步骤E:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(1-甲氧基乙基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

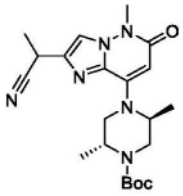
[0403] 

[0404] 向(2R,5S)-4-(2-(1-甲氧基乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(26mg,0.056mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。然后搅拌混合物2小时。浓缩混合物,得到残余物,用$NaHCO_3$水溶液洗涤并且用Et OAc(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到脱Boc中间体,溶解于CH_3CN(3mL)中,添加1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(29.2mg,0.168mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(40.8mg,0.168mmol)和DIPEA(90mg,0.7mmol)。添加后,在100℃下于密封管中搅拌混合物过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(2mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.93(s,2H),8.15-7.92(m,3H),7.83(d,J=15.2Hz,1H),5.48(s,1H),4.42-4.31(m,1H),3.98-3.76(m,1H),3.62(s,3H),3.60-3.48(m,1H),3.26-3.15(m,3H),3.01-2.64(m,3H),2.19-1.94(m,2H),1.51-1.30(m,8H),1.13(s,3H),1.01-0.93(m,1H)ppm。MS:M/e 476(M+1)$^+$。

[0405] 化合物A6:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)丙腈

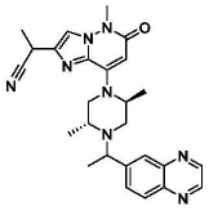
[0406] 

[0407] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-(1-氰基乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0408] 

[0409] 在70℃下将(2R,5S)-4-(2-(1-氯乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(73mg,0.172mmol)、TMSCN(51mg,0.516mmol)和Cs_2CO_3(168mg,0.516mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物搅拌过夜。将混合物倾倒至H_2O(10mL)中并且用EtOAc(15mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过制备型TLC(EtOAc)纯化所得残余物,得到标题化合物(15mg,21%)。MS:M/e 415(M+1)$^+$。

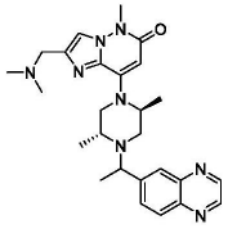
[0410] 化合物B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)丙腈

[0411] 

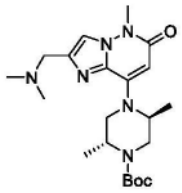
[0412] 向(2R,5S)-4-(2-(1-氰基乙基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-

8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(15mg,0.036mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。然后搅拌混合物2小时。浓缩混合物,得到残余物,用$NaHCO_3$水溶液洗涤并且用EtOAc(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到脱Boc中间体,溶解于CH_3CN(3mL)中,添加1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(18.9mg,0.11mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(26.7mg,0.11mmol)和DIPEA(47mg,0.36mmol)。添加后,在100℃下于密封管中搅拌混合物过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(5mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97-8.90(m,2H),8.15-7.92(m,3H),5.69(s,1H),4.27-3.93(m,1H),3.88(s,3H),3.83-3.75(m,1H),3.64-3.49(m,1H),2.99-2.77(m,2H),2.78-2.64(m,3H),2.14-1.94(m,2H),1.70-1.43(m,2H),1.40-1.32(m,5H),1.13(s,3H),1.02-0.95(m,1H)ppm。MS:M/e 471 $(M+1)^+$。

[0413] 化合物A7:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((二甲氨基)甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

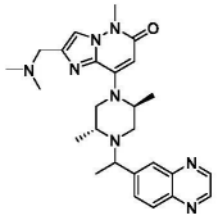
[0414] 

[0415] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-((二甲氨基)甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0416] 

[0417] 将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40.8mg,0.1mmol)于二甲胺的THF溶液(2.0M,3mL)中的混合物搅拌3小时。浓缩反应混合物,得到标题化合物,其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 419$(M+1)^+$。

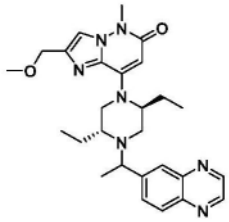
[0418] 步骤B:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-((二甲氨基)甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0419] 

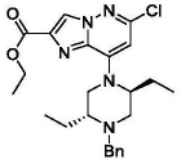
[0420] 向(2R,5S)-4-(2-((二甲氨基)甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(粗物质,0.1mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。搅拌2小时后,TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)指示反应完成。浓缩反应混合物,

得到残余物,将其溶解于CH_3CN(5mL)中,添加6-(1-溴乙基)喹喔啉(35.5mg,0.15mmol)和DIPEA(51.6mg,0.4mmol)。添加后,在70℃下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(10mL)中,用EtOAc(10mL×2)萃取,然后浓缩水层,得到残余物,通过制备型HPLC进行纯化,得到标题化合物(14mg,28%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.00(s,2H),8.53(dd,J=16.0,1.6Hz,1H),8.27(d,J=8.8Hz,1H),8.20(d,J=3.2Hz,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),5.87(d,J=4.8Hz,1H),5.22-5.14(m,1H),5.07(s,1H),4.80-4.63(m,3H),3.88-3.72(m,5H),3.69-3.60(m,1H),3.25-3.15(m,4H),3.06(d,J=2.4Hz,3H),2.10(t,J=7.6Hz,3H),1.47(d,J=6.0Hz,3H),1.42(dd,J=6.8,1.6Hz,3H)ppm。MS:M/e 475$(M+1)^+$。

[0421] 化合物A8:8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

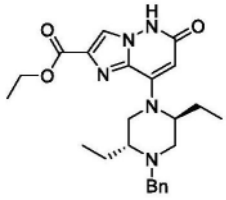
[0422] 

[0423] 步骤A:8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0424] 

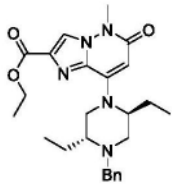
[0425] 在90℃下将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(2.5g,8.3mmol)、(2R,5S)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪(中间体2)(2.0g,8.6mmol)和DIPEA(3.2g,24.9mmol)于MeCN(25mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(25mL)稀释混合物,用盐水(25mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(2.7g,71%)。MS:M/e 456$(M+1)^+$。

[0426] 步骤B:8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0427] 

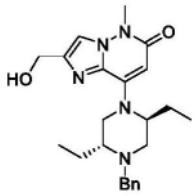
[0428] 在100℃下将8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(2.17g,4.79mmol)、$Pd_2(dba)_3$(650mg,0.71mmol)、t-BuXPhos(600mg,1.41mmol)和KOH(3M,4.5mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物搅拌2小时。用$NaHCO_3$水溶液(15mL)稀释混合物,用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水(20mL×2)洗涤合并的有机层,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.0g,48%)。MS:M/e 438$(M+1)^+$。

[0429] 步骤C:8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0430] 

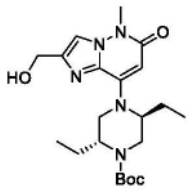
[0431] 在70℃下将8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(1.0g,2.28mmol)、碘甲烷(1.0g,7.04mmol)和Cs_2CO_3(2.3g,7.07mmol)于二噁烷(10mL)中的混合物搅拌16小时。过滤混合物并且用EtOAc(20mL)稀释滤液,用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(540mg,52%)。MS:M/e 452(M+1)$^+$。

[0432] 步骤D:8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0433] 

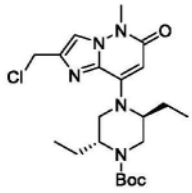
[0434] 在室温下向8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(540mg,1.2mmol)于混合溶剂THF/EtOH(1:1,20mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(273mg,7.2mmol)。在60℃下搅拌所得混合物3天。用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)处理混合物,用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水(20mL×3)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过快速柱色谱纯化所得粗产物,得到标题化合物(344mg,70%)。MS:M/e 410(M+1)$^+$。

[0435] 步骤E:(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0436] 

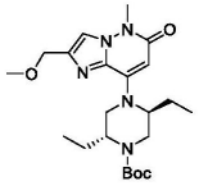
[0437] 在室温下于H_2下将8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(340mg,0.83mmol)、Pd/C(100mg)和二碳酸二叔丁酯(280mg,1.29mmol)于MeOH(10mL)中的混合物搅拌16小时。过滤混合物并浓缩滤液。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(280mg,80%)。MS:M/e 420(M+1)$^+$。

[0438] 步骤F:(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0439] 

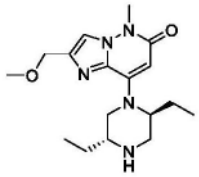
[0440] 向(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(280mg,0.67mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(160mg,1.33mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。将混合物浓缩至干并且用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)处理,用DCM(5ml×3)萃取。用盐水(10mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过快速柱色谱纯化所得粗产物,得到标题化合物(270mg,92%)。MS:M/e 438$(M+1)^+$。

[0441] 步骤G:(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-(甲氧基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0442] 

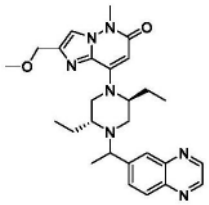
[0443] 将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.27mmol)添加至CH_3ONa于MeOH中的溶液(5.4M,4mL)中,并且在70℃下搅拌混合物3小时。用EtOAc(20mL)稀释混合物,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(100mg,83%)。MS:M/e 434$(M+1)^+$。

[0444] 步骤H:8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0445] 

[0446] 向(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-(甲氧基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.23mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。在室温下搅拌所得混合物3小时。浓缩混合物并且用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所得残余物至pH>8。用DCM(5mL×3)萃取混合物。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(35mg,45%)。MS:M/e 334$(M+1)^+$。

[0447] 步骤I:8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0448] 

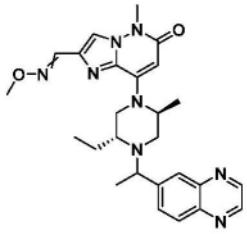
[0449] 在100℃下将8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(35mg,0.1mmol)、1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(55mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(100mg,0.41mmol)和DIPEA(150mg,1.16mmol)于MeCN(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(5mL)稀释所得混合物,用盐水(2mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快

速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A8,通过制备型HPLC(方法B)将其分离成化合物A8a(6mg)和化合物A8b(7mg)。

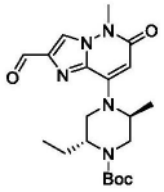
[0450] 化合物A8a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.88(dd,J=4.4,1.6Hz,2H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),8.05(s,1H),8.00(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.79(s,1H),5.61(s,1H),4.47(s,2H),4.07(q,J=6.4Hz,1H),3.74(s,3H),3.40-3.31(m,6H),3.15-3.03(m,1H),3.02-2.92(m,1H),2.50-2.35(m,1H),2.24-2.04(m,1H),1.97-1.81(m,1H),1.70-1.52(m,2H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H),0.66(t,J=7.2Hz,3H)。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[0451] 化合物A8a(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.91-8.83(m,2H),8.14-8.05(m,2H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.79(s,1H),5.60(s,1H),4.48(s,2H),3.92(q,J=6.4Hz,1H),3.74(s,3H),3.56(d,J=12.8Hz,1H),3.39(s,3H),3.30-3.29(m,2H),3.23(d,J=10.8Hz,1H),2.77(d,J=12.8Hz,1H),2.36(d,J=12.0Hz,1H),2.06-1.86(m,1H),1.80-1.66(m,2H),1.65-1.55(m,1H),1.43(d,J=6.8Hz,3H),1.03(t,J=7.2Hz,3H),0.55(t,J=7.2Hz,3H)。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[0452] 化合物A9:((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟

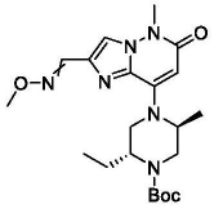
[0453] 

[0454] 步骤A:(2R,5S)-2-乙基-4-(2-甲酰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0455] 

[0456] 在室温下向(2R,5S)-2-乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.5mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加MnO_2(2.0g,23mmol),并且在室温下搅拌混合物16小时。过滤混合物并且将滤液浓缩至干,得到标题化合物(180mg,90%)。MS:M/e 404(M+1)$^+$。

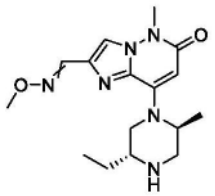
[0457] 步骤B:(2R,5S)-2-乙基-4-(2-((甲氧基亚氨基)甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0458] 

[0459] 在室温下将(2R,5S)-2-乙基-4-(2-甲酰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,

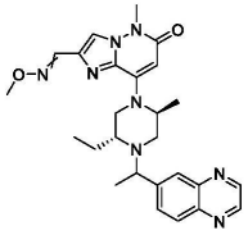
2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.3mmol)、O-甲基羟胺盐酸盐(120mg,1.4mmol)和CH_3COONa(150mg,1.8mmol)于混合溶剂H_2O/THF(1/2,5mL)中的混合物搅拌20小时。用EtOAc(20mL)稀释混合物,用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(100mg,77%)。MS:M/e 433(M+1)$^+$。

[0460] 步骤C:8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟

[0461] 

[0462] 向(2R,5S)-2-乙基-4-(2-(甲氧基亚氨基)甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.185mmol)于DCM中的溶液中添加TFA(2mL),并且在室温下搅拌混合物2小时。浓缩混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液(2mL)处理,用DCM(2mL×3)萃取。用盐水(2mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(55mg,89%)。MS:M/e 333(M+1)$^+$。

[0463] 步骤D:((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟

[0464] 

[0465] 在100℃下将8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟(30mg,0.09mmol)、1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(45mg,0.26mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(65mg,0.26mmol)和DIPEA(75mg,0.58mmol)于MeCN(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(10mL)稀释所得混合物,用盐水(5mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A9,通过制备型HPLC(方法B)将其分离成化合物A9a(3mg)、化合物A9b(7mg)、化合物A9c(3mg)和化合物A9d(5mg)。

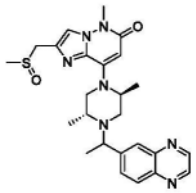
[0466] 化合物A9a(第一个峰)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.88(dd,J=5.2,2.0Hz,2H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),8.06(d,J=7.2Hz,2H),8.04-7.99(m,2H),5.65(s,1H),4.12-4.04(m,1H),3.89(s,3H),3.75(s,3H),3.38-3.32(m,2H),3.06(dd,J=11.6,4.0Hz,1H),2.97-2.89(m,1H),2.88-2.66(m,1H),2.52-2.39(m,1H),1.69-1.58(m,2H),1.50-1.39(m,6H),0.71(t,J=7.2Hz,3H)。MS:M/e 489(M+1)$^+$。

[0467] 化合物A9b(第二个峰)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.88(dd,J=5.2,1.6Hz,2H),8.29(s,1H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),8.08-7.99(m,2H),7.39(s,1H),5.67(s,1H),4.14-4.01(m,4H),3.77(s,3H),3.39-3.32(m,2H),3.05(dd,J=11.6,3.6Hz,1H),2.93(d,J=12.0Hz,1H),2.89-2.61(m,1H),2.51-2.41(m,1H),1.72-1.57(m,2H),1.52-1.40(m,6H),0.73(t,J=7.2Hz,3H)。MS:M/e 489(M+1)$^+$。

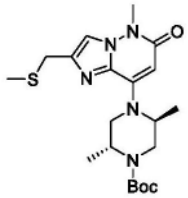
[0468] 化合物A9c:(第三个峰)。^{1}H NMR(400MHz,cd_3od)δ8.92-8.84(m,2H),8.16-7.98(m,5H),5.64(s,1H),3.99-3.85(m,4H),3.75(s,3H),3.64-3.54(m,1H),3.42-3.32(m,1H),3.28-3.21(m,1H),2.96-2.67(m,2H),2.26(d,J=10.8Hz,1H),1.84-1.69(m,1H),1.68-1.55(m,1H),1.45(d,J=6.4Hz,3H),1.23(d,J=6.8Hz,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H)。MS:M/e 489(M+1)$^+$。

[0469] 化合物A9d(第四个峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.87(dd,J=6.0,1.6Hz,2H),8.30(s,1H),8.12-8.06(m,2H),8.06-8.01(m,1H),7.43(s,1H),5.65(s,1H),4.06(s,3H),3.94(q,J=6.4Hz,1H),3.77(s,3H),3.59(d,J=11.2Hz,1H),3.34-3.31(m,1H),3.24(d,J=10.4Hz,1H),2.93-2.64(m,2H),2.27(d,J=12.0Hz,1H),1.84-1.69(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.45(d,J=6.4Hz,3H),1.24(d,J=6.4Hz,3H),1.09(t,J=7.2Hz,3H)。MS:M/e 489(M+1)$^+$。

[0470] 化合物A10:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-2-((甲基亚磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

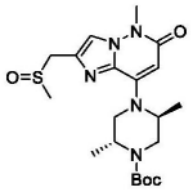
[0471] 

[0472] 步骤A:(2R,5S)-2,5-二甲基-4-(5-甲基-2-((甲硫基)甲基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0473] 

[0474] 向(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40.9mg,0.1mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(101mg,1mmol),然后添加甲硫醇钠(20%,于H_2O中,0.5mL)。添加后,搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(20mL)中并且用EtOAc(20mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物,其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 422(M+1)$^+$。

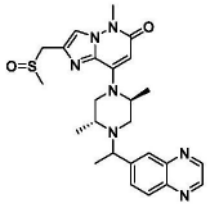
[0475] 步骤B:(2R,5S)-2,5-二甲基-4-(5-甲基-2-((甲基亚磺酰基)甲基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0476] 

[0477] 向(2R,5S)-2,5-二甲基-4-(5-甲基-2-((甲硫基)甲基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(粗物质,0.1mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(25.8mg,0.15mmol)。搅拌2小时后,用$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤反应混合物,经

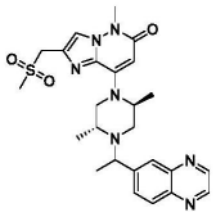
Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH＝10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(26mg,60%)。MS:M/e 438(M+1)$^+$。

[0478] 步骤C:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-2-((甲基亚磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

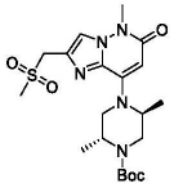
[0479] 

[0480] 向(2R,5S)-2,5-二甲基-4-(5-甲基-2-((甲基亚磺酰基)甲基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(26mg,0.06mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。添加后,搅拌反应混合物4小时。浓缩反应混合物,得到残余物,将其溶解于EtOAc(20mL)中并且用Na_2CO_3水溶液、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到脱Boc中间体,将其溶解于CH_3CN(3mL)中,并且添加1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(31.3mg,0.18mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(43.7mg,0.18mmol)、DIPEA(77.4mg,0.6mmol)。添加后,在100℃下于密封管中搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(10mL)中,用EtOAc(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH＝10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(4mg)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.91-8.83(m,2H),8.14-8.00(m,3H),7.86-7.81(m,1H),5.63(s,1H),5.22-4.39(m,2H),4.28-4.04(m,2H),4.02-3.79(m,1H),3.75(s,3H),3.72-3.65(m,1H),3.50-3.42(m,0.5H),3.14-2.83(m,2H),2.68-2.60(m,3H),2.21(d,J＝12Hz,0.5H),1.52-1.40(m,4.5H),1.27-1.17(m,3H),1.06(d,J＝6.4Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 494(M+1)$^+$

[0481] 化合物A11:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-2-((甲基磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0482] 

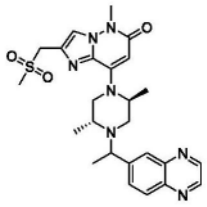
[0483] 步骤A:(2R,5S)-2,5-二甲基-4-(5-甲基-2-((甲基磺酰基)甲基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0484] 

[0485] 向(2R,5S)-2,5-二甲基-4-(5-甲基-2-((甲硫基)甲基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(63mg,0.15mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(78mg,0.45mmol)。添加后,搅拌反应物2天。用Na_2CO_3水溶液、盐水洗涤反应混合物,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH＝10:1)纯化所得残余物,得到标题

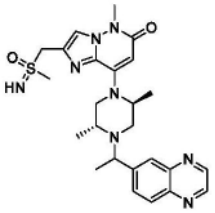
化合物(8mg,12%)。MS:M/e 454(M+1)$^+$。

[0486] 步骤B:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-2-((甲基磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

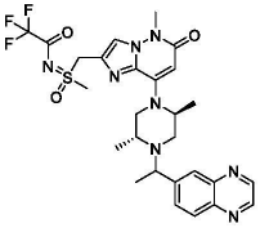
[0487] 

[0488] 向(2R,5S)-2,5-二甲基-4-(5-甲基-2-((甲基磺酰基)甲基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(8mg,0.018mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。添加后,搅拌反应混合物4小时。浓缩反应混合物,得到残余物,用Na_2CO_3水溶液处理,并且用CH_2Cl_2:IPA(3:1,10mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到脱Boc中间体,将其溶解于CH_3CN(3mL)中,并且添加1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(9.2mg,0.053mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(12.8mg,0.053mmol)、DIPEA(23.22mg,0.18mmol)。添加后,在100℃下于密封管中搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(10mL)中,用EtOAc(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(4mg)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ9.06-8.82(m,2H),8.19-8.00(m,3H),7.92(s,1H),5.66(s,1H),4.48(s,2H),3.80-3.68(m,5H),3.27-3.19(m,2H),2.98(s,3H),1.52-1.42(m,3H),1.39-1.35(m,9H)ppm。MS:M/e 510(M+1)$^+$。

[0489] 化合物A12:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-2-((S-甲基磺酰亚胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0490] 

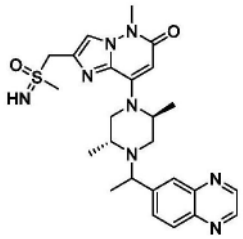
[0491] 步骤A:N-(((8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)(甲基)(氧代)-16-亚硫烷基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[0492] 

[0493] 在N_2下向8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-2-((甲基亚磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(69mg,0.14mmol)、$PhI(OAc)_2$(69mg,0.21mmol)、MgO(22.4mg,0.54mmol)和$Rh_2(OAc)_4$(6.2mg,0.014mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌混合物中添加2,2,2-三氟乙酰胺(31.6mg,0.28mmol)。添加后,搅拌反应混合物2

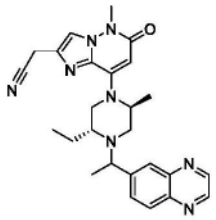
天。过滤反应混合物并浓缩滤液,通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)进行纯化,得到标题化合物(14mg,17%)。MS:M/e 605$(M+1)^+$。

[0494] 步骤B:8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-2-((S-甲基磺酰亚胺基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

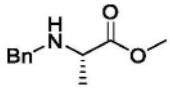
[0495] 

[0496] 向N-(((8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)(甲基)(氧代)-16-亚硫烷基)-2,2,2-三氟乙酰胺(14mg,0.023mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(16mg,0.12mmol)。添加后,再搅拌反应混合物30分钟。浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型HPLC进行纯化,得到标题化合物(0.8mg)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.91-8.84(m,2H),8.13-8.03(m,3H),7.90-7.86(m,1H),5.64(s,1H),4.63-4.45(m,2H),4.07-3.93(m,1H),3.88-3.78(m,1H),3.75(s,3H),3.73-3.65(m,2H),3.02(d,J=2.8Hz,3H),2.97-2.72(m,3H),2.21(d,J=10.4Hz,1H),1.50-1.41(m,4.5H),1.28-1.17(m,4.5H)ppm。MS:M/e 509$(M+1)^+$。

[0497] 化合物A13:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈.

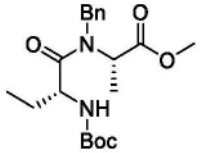
[0498] 

[0499] 步骤A:苯甲基-L-丙氨酸甲酯

[0500] 

[0501] 在室温下向L-丙氨酸甲酯盐酸盐(50g,0.36mol)和K_2CO_3(150g,1.08mol)于MeCN(500mL)中的悬浮液中逐滴添加BnBr(80g,0.47mol),并且在室温下搅拌所得混合物16小时。过滤混合物。用EtOAc(200mL×3)洗涤滤饼。合并有机物并浓缩。用EtOAc(500mL)稀释所得残余物,用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)、盐水(200mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得油状物,得到标题化合物(28.0g,40%)。MS:M/e 194$(M+1)^+$。

[0502] 步骤B:N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丁酰基)-L-丙氨酸甲酯

[0503] 

[0504] 在0℃下向苯甲基-L-丙氨酸甲酯(27.0g,140mmol)、(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸(31.2g,154mmol)和DIPEA(36.5g,280mmol)于CH_2Cl_2(300mL)中的混合物中分批添加

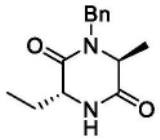
HATU(60.0g,158mmol)。在室温下搅拌所得混合物20小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL×2)、盐水(100mL×2)洗涤混合物,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(45g,85%)。MS:M/e 379$(M+1)^+$。

[0505] 步骤C:N-((R)-2-氨基丁酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯

[0506] 

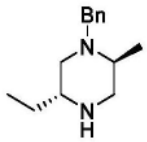
[0507] 在室温下向N-苯甲基-N-((R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丁酰基)-L-丙氨酸甲酯(41.0g,108.5mmol)于EtOAc(300mL)中的溶液中添加HCl(100mL,4M,于二噁烷中),并且在室温下搅拌混合物3天。将混合物浓缩至干,得到标题化合物(38.0g,粗物质),其直接用于下一步。MS:M/e 279$(M+1)^+$。

[0508] 步骤D:(3R,6S)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌嗪-2,5-二酮

[0509] 

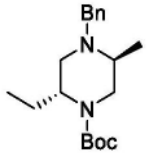
[0510] 在室温下向N-((R)-2-氨基丁酰基)-N-苯甲基-L-丙氨酸甲酯盐酸盐(38.0g,粗物质)于混合溶剂EA/H_2O(200mL/50mL)中的混合物中分批添加$NaHCO_3$(55g,650mmol)。在室温下搅拌所得混合物5小时。分离各层。用EtOAc(100mL×3)萃取水层。用盐水(200mL×3)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(24g,2步88%)。MS:M/e 247$(M+1)^+$。

[0511] 步骤E:(2S,5R)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪

[0512] 

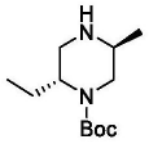
[0513] 在15分钟内将硼烷于THF中的溶液(1M,480mL)缓慢添加至(3R,6S)-1-苯甲基-3-乙基-6-甲基哌嗪-2,5-二酮(23.6g,95.9mmol)中。在70℃下搅拌所得混合物72小时。将混合物冷却至0℃,缓慢添加MeOH(100mL),随后缓慢添加HCl(5M,40mL)。发现大量气泡。搅拌30分钟后,在70℃下加热混合物2小时。将混合物浓缩至干并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(21.5g,粗物质),其直接用于下一步。MS:M/e 219$(M+1)^+$。

[0514] 步骤F:(2R,5S)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0515] 

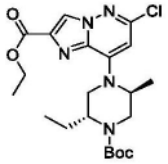
[0516] 在室温下向(2S,5R)-1-苯甲基-5-乙基-2-甲基哌嗪(19.5g,粗物质)于THF(150mL)中的溶液中添加K_2CO_3(24.5g,177mmol)和H_2O(50mL),随后逐滴添加二碳酸二叔丁酯(20.0g,91.7mmol)。在室温下搅拌所得混合物16小时。用EtOAc(200mL)稀释混合物,用盐水(100mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(23.8g,2步86%)。MS:M/e 319$(M+1)^+$。

[0517] 步骤G:(2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0518] 

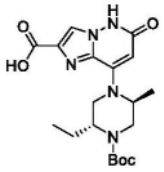
[0519] 在室温下于H_2下将(2R,5S)-4-苯甲基-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(23.8g,74.8mmol)、Pd/C(3.0g)、AcOH(2mL)于MeOH(400mL)中的混合物搅拌16小时。过滤混合物并浓缩滤液。用NaOH水溶液(5M,50mL)处理所得油状物,用CH_2Cl_2(100mL×3)萃取。用盐水(100mL×3)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干,得到标题化合物(14.3g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ3.42-3.23(m,1H),3.04(d,J=12.0Hz,1H),2.64-2.46(m,3H),2.15-2.05(m,1H),1.99(dd,J=12.8,1.6Hz,1H),1.41-1.24(m,1H),1.16-1.01(m,1H),0.97(s,9H),0.60(d,J=6.8Hz,3H),0.36(t,J=7.6Hz,3H)。MS:M/e 229(M+1)$^+$。

[0520] 步骤H:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0521] 

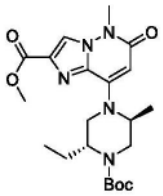
[0522] 在90℃下将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(5.0g,16.6mmol)、(2R,5S)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.0g,17.5mmol)和DIPEA(6.5g,50.5mmol)于MeCN(40mL)中的混合物搅拌20小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)处理混合物并且用EtOAc(50mL×3)萃取。合并萃取物并且用盐水(50mL×2)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(6.61g,88%)。MS:M/e452(M+1)$^+$。

[0523] 步骤I:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸

[0524] 

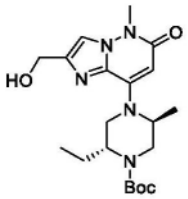
[0525] 在100℃下将8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(5.0g,11.1mmol)、Pd2(dba)3(2.0g,2.2mmol)、t-BuXPhos(1.9g,4.4mmol)和KOH(3M,9.0mL)于二噁烷(90mL)中的混合物搅拌2小时。添加另一份KOH溶液(30mL,3M)并且在50℃下搅拌混合物1小时。用DCM(50mL×3)萃取混合物。将水层用柠檬酸酸化至pH<5并且用DCM/MeOH(5/1,50mL×5)萃取。用盐水(100mL×2)洗涤合并的有机层,干燥,浓缩,得到标题化合物(5.5g,粗物质)。MS:M/e 406(M+1)$^+$。

[0526] 步骤J:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯

[0527] 

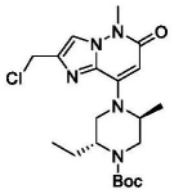
[0528] 在70℃下将8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸(5.5g,粗物质)、碘甲烷(9.5g,66.9mmol)和Cs_2CO_3(15.0g,46.1mmol)于二噁烷(60mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(100mL)稀释混合物,并且过滤悬浮液。浓缩滤液并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(1.5g,2步27%)。MS:M/e 434(M+1)$^+$。

[0529] 步骤K:(2R,5S)-2-乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0530] 

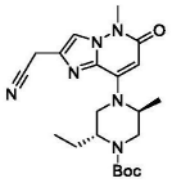
[0531] 在室温下向8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯(1.4g,3.23mmol)于混合溶剂THF/MeOH(1:3,20mL)中的搅拌溶液中分批添加$NaBH_4$(1.0g,26.3mmol)。在60℃下搅拌所得混合物16小时。在47小时内再添加4.0g $NaBH_4$(在60℃下添加1.0g $NaBH_4$持续5小时,在40℃下添加1.0g持续40小时,并且在60℃下添加2.0g持续2小时)。所有起始材料都消耗。用EtOAc(20mL)稀释混合物,并且通过硅藻土垫过滤悬浮液以去除固体。浓缩滤液并且用H_2O(20mL)处理残余物,用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水(20mL×3)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过快速柱色谱纯化所得粗产物,得到标题化合物(710mg,54%)。MS:M/e 406(M+1)$^+$。

[0532] 步骤L:(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0533] 

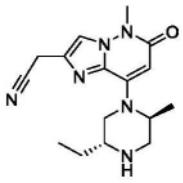
[0534] 向(2R,5S)-2-乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.72mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(415mg,3.5mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。用饱和$NaHCO_3$溶液(5mL)淬灭混合物,用DCM(5ml×3)萃取。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(700mg,95%)。MS:M/e 424(M+1)$^+$。

[0535] 步骤M:(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0536] 

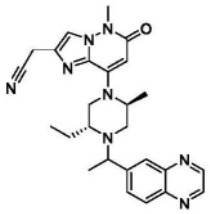
[0537] 在70℃下将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.42mmol)、TMSCN(281mg,2.84mmol)和Cs_2CO_3(1.39g,4.26mmol)于MeCN(10mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(20mL)稀释混合物,过滤并且用盐水(10mL×3)洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥,并浓缩至干。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(320mg,54%)。MS:M/e 415(M+1)$^+$。

[0538] 步骤N:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0539] 

[0540] 向(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(320mg,0.77mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。在室温下搅拌所得混合物3小时。浓缩混合物并且用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所得残余物至pH>8。用DCM(5mL×3)萃取混合物。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(210mg,86%)。MS:M/e 315(M+1)$^+$。

[0541] 步骤O:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0542] 

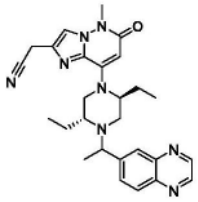
[0543] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.32mmol)、1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(140mg,0.8mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(311mg,1.28mmol)和DIPEA(250mg,1.94mmol)于MeCN(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(5mL)稀释所得混合物,用盐水(2mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A13,通过制备型HPLC(方法B)将其分离成化合物A13a(5mg)和化合物A13b(5mg)。

[0544] 化合物A13a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02-8.77(m,2H),8.14-7.83(m,2H),7.40-7.29(m,1H),5.74-5.56(m,1H),4.32-3.94(m,1H),3.78-3.70(m,5H),3.33-3.21(m,1H),3.15-2.75(m,2H),2.54-2.06(m,1H),1.99-1.84(m,1H),1.65-1.52(m,5H),1.42(d,J=5.2Hz,3H),0.77-0.45(m,3H)。MS:M/e 471(M+1)$^+$。

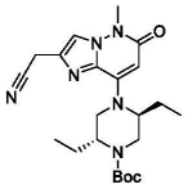
[0545] 化合物A13b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.03-8.78(m,2H),8.42-7.84(m,3H),7.43-7.30(m,1H),5.76-5.58(m,1H),4.02-3.81(m,1H),3.80-3.75(m,2H),3.72(s,

3H),3.62-3.39(m,2H),3.28-3.09(m,1H),2.89-2.72(m,1H),2.31-2.05(m,2H),1.95-1.69(m,1H),1.60-1.55(m,5H),1.46-1.26(m,3H),1.21-1.00(m,3H)。MS:M/e 471(M+1)$^+$。

[0546] 化合物A14:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

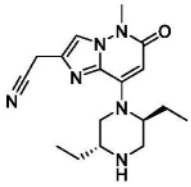
[0547] 

[0548] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0549] 

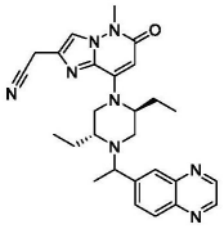
[0550] 在70℃下将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.35mmol)、TMSCN(69mg,0.69mmol)和Cs_2CO_3(300mg,0.90mmol)于MeCN(4mL)中的混合物搅拌24小时。用EtOAc(10mL)稀释混合物,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(92mg,71%)。MS:M/e 429(M+1)$^+$。

[0551] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0552] 

[0553] 向(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(92mg,0.21mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。在室温下搅拌所得混合物3小时。浓缩混合物并且用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所得残余物至pH>8。用DCM(5mL×3)萃取混合物。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(40mg,58%)。MS:M/e 329(M+1)$^+$。

[0554] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0555] 

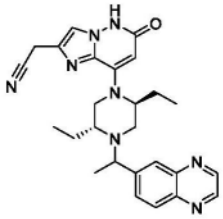
[0556] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢

咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(40mg,0.12mmol)、1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(55mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(100mg,0.41mmol)和DIPEA(150mg,1.16mmol)于MeCN(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(5mL)稀释所得混合物,用盐水(2mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A14,通过制备型HPLC(方法B)将其分离成化合物A14a(12mg)和化合物A14b(19mg)。

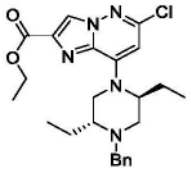
[0557] 化合物A14a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.96-8.81(m,2H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),8.05(s,1H),8.03-7.97(m,1H),7.78(s,1H),5.62(s,1H),4.07(q,J=6.4Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.38-3.31(m,3H),3.08(d,J=12.0Hz,1H),2.96(dd,J=12.0,3.2Hz,1H),2.43(d,J=8.8Hz,1H),2.24-2.05(m,1H),2.00-1.79(m,1H),1.70-1.51(m,2H),1.46(d,J=6.4Hz,3H),0.97(t,J=7.2Hz,3H),0.68(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 485$(M+1)^+$。

[0558] 化合物A14b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.87(dd,J=6.8,1.6Hz,2H),8.12-8.06(m,2H),8.02(dd,J=8.8,1.2Hz,1H),7.79(s,1H),5.60(s,1H),3.98-3.85(m,3H),3.73(s,3H),3.56(d,J=13.2Hz,1H),3.30-3.29(m,2H),3.23(d,J=9.6Hz,1H),2.83-2.70(m,1H),2.37(d,J=12.4Hz,1H),2.08-1.90(m,1H),1.80-1.53(m,3H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H),0.56(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 485$(M+1)^+$。

[0559] 化合物A15:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0560] 

[0561] 步骤A:8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0562] 

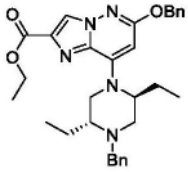
[0563] 向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯(310mg,1mmol)和DIPEA(258mg,2mmol)于CH_3CN(6mL)中的溶液中添加(2R,5S)-1-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪(300mg,1mmol)。在70℃下搅拌反应物16小时。然后将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(60mL×3)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(220mg,48%)。MS:M/e 456$(M+1)^+$。

[0564] 步骤B:8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸

[0565] 

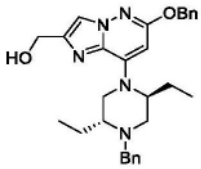
[0566] 向BnOH(432mg,4mmol)于DMSO(300mL)中的溶液中添加60％ NaH(320mg,8mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟。然后添加8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(910mg,2mmol)于DMSO(2mL)中的溶液,并且在80℃下加热过夜。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA洗涤。收集水层,用2N HCl处理至pH＝3,用EA(60mL×3)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到标题化合物(1.3g,粗物质)。MS:M/e 500$(M+1)^+$。

[0567] 步骤C:8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[0568] 

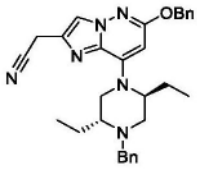
[0569] 向8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸(1.35g,粗物质)于1,4-二噁烷(8mL)中的混合物中添加Cs_2CO_3(1.3g,4mmol)和碘乙烷(620mg,4mmol)。在80℃下加热反应物过夜。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱(EA:PE＝1:3)纯化残余物,得到标题化合物(0.57g,粗物质)。MS:M/e 528$(M+1)^+$。

[0570] 步骤D:(8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲醇

[0571] 

[0572] 向8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(570mg,粗物质)于THF(10mL)中的混合物中逐滴添加$LiAlH_4$于THF中的溶液(2.2mL,2.2mmol)。在室温下搅拌反应物2小时。用水淬灭反应物,用EA(60mL×3)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱(EA:PE＝1:3)纯化所得残余物,得到标题化合物(0.48g,粗物质)。MS:M/e 486$(M+1)^+$。

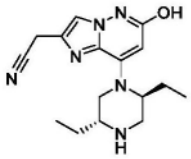
[0573] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0574] 

[0575] 向(8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]

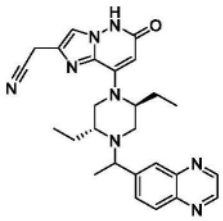
哒嗪-2-基)甲醇(480mg,粗物质)于DCM(6mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(104mg,0.88mmol)。在室温下搅拌反应物0.5小时,用水淬灭,用DCM(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将残余物溶解于CH_3CN(10mL)中,添加Cs_2CO_3(858mg,2.64mmol)和TMSCN(350mg,3.52mmol)。在70℃下于N_2下加热反应物过夜。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱(EA:PE=1:3)纯化所得残余物,得到标题化合物(360mg,粗物质)。MS:M/e 495$(M+1)^+$。

[0576] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-羟基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0577] 

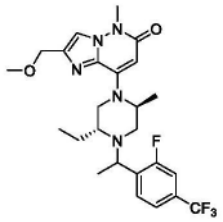
[0578] 向2-(8-((2S,5R)-4-苯甲基-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-(苯甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,粗物质)于MeOH(5mL)中的混合物中添加10% Pd/C(10mg)和一滴TFA。在室温下于H2(气球)下搅拌反应物4小时。通过硅藻土垫过滤混合物,用MeOH洗涤。收集滤液,用含7M NH3的MeOH处理,并再浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(35mg,粗物质)。

[0579] 步骤G:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

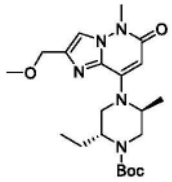
[0580] 

[0581] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-羟基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(35mg,0.1mmol)、1-(喹喔啉-6-基)乙-1-醇(35mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(48mg,0.2mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加DIPEA(38mg,0.3mmol)。将混合物密封于瓶中并且在105℃下加热16小时。添加另一份(氰基甲基)三甲基碘化鏻(48mg,0.2mmol)并且在105℃下加热18小时。然后将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(60mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)和制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(1mg)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.92-8.82(m,2H),8.15-7.90(m,3H),7.55(s,1H),5.72(s,1H),4.12-4.02(m,0.5H),3.97-3.86(m,0.5H),3.89(s,2H),3.62-3.44(m,1H),3.26-3.15(m,1H),3.12-2.94(m,2H),2.82-2.74(m,1H),2.47-2.30(m,1H),2.22-2.08(m,0.5H),2.00-1.90(m,0.5H),1.87-1.56(m,3H),1.49-1.40(m,3H),1.05(t,J=7.6Hz,1.5H),0.94(t,J=7.6Hz,1.5H),0.66(t,J=7.6Hz,1.5H),0.54(t,J=7.6Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 471$(M+1)^+$。

[0582] 化合物A16:8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

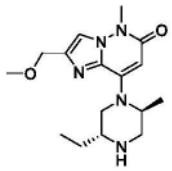
[0583] 

[0584] 步骤A:(2R,5S)-2-乙基-4-(2-(甲氧基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0585] 

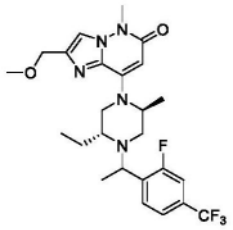
[0586] 将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.23mmol)添加至CH_3ONa于MeOH中的溶液(5.4M,1mL)中,并且在70℃下搅拌混合物1小时。用H_2O(5mL)处理混合物,用EtOAc(5mL×3)萃取。用盐水(10mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(75mg,78%)。MS:M/e 420(M+1)$^+$。

[0587] 步骤B:8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0588] 

[0589] 向(2R,5S)-2-乙基-4-(2-(甲氧基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(75mg,0.18mmol)于CH_2Cl_2(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。在室温下搅拌所得混合物3小时。浓缩混合物并且用饱和$NaHCO_3$水溶液处理所得残余物至pH>8。用DCM(5mL×3)萃取混合物。用盐水(5mL×2)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(52mg,90%)。MS:M/e 320(M+1)$^+$。

[0590] 步骤C:8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[0591] 

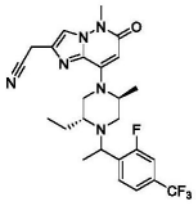
[0592] 在100℃下将8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-2-(甲氧基甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(52mg,0.16mmol)、1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(85mg,0.40mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(155mg,0.64mmol)和DIPEA(129mg,1.0mmol)于MeCN(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(5mL)稀释所得混合物,用盐水(2mL×3)洗

涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A16,通过制备型HPLC(方法B)将其分离成化合物A16a(1mg)和化合物A16b(2mg)。

[0593] 化合物A16a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74-7.58(m,1H),7.47-7.39(m,1H),7.38-7.28(m,2H),5.70-5.54(m,1H),4.51-4.41(m,2H),4.31-4.15(m,1H),3.72(s,3H),3.43(s,3H),3.29-3.10(m,1H),3.04-2.92(m,1H),2.81-2.66(m,1H),2.47-2.32(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.91-1.81(m,1H),1.62-1.53(m,4H),1.37-1.30(m,4H),0.82-0.55(m,3H)。MS:M/e 510(M+1)$^+$。

[0594] 化合物A16b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.86-7.61(m,1H),7.47-7.37(m,1H),7.37-7.27(m,2H),5.75-5.57(m,1H),4.52-4.42(m,2H),4.10-3.94(m,1H),3.72(s,3H),3.49-3.40(m,4H),3.16-3.00(m,1H),2.86-2.69(m,1H),2.19-2.11(m,1H),2.04-1.97(m,1H),1.89-1.67(m,1H),1.62-1.51(m,5H),1.33-1.26(m,3H),1.21-0.98(m,3H)。MS:M/e 510(M+1)$^+$。

[0595] 化合物A17:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈.

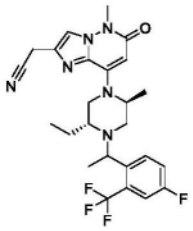
[0596] 

[0597] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(45mg,0.14mmol)、1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(65mg,0.31mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(100mg,0.41mmol)和DIPEA(100mg,0.7mmol)于MeCN(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(5mL)稀释所得混合物,用盐水(2mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A17,通过制备型HPLC(方法B)将其分离成化合物A17a(3mg)和化合物A17b(4mg)。

[0598] 化合物A17a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73-7.61(m,1H),7.47-7.40(m,1H),7.40-7.28(m,2H),5.80-5.58(m,1H),4.30-4.16(m,1H),3.80-3.68(m,5H),3.28-3.12(m,1H),3.04-2.88(m,1H),2.83-2.67(m,1H),2.48-2.28(m,1H),2.15-1.95(m,1H),1.94-1.78(m,1H),1.63-1.48(m,4H),1.39-1.30(m,4H),0.85-0.53(m,3H)。MS:M/e 505(M+1)$^+$。

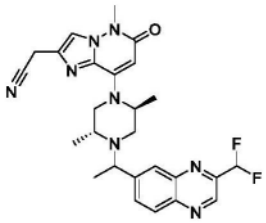
[0599] 化合物A17b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83-7.62(m,1H),7.48-7.26(m,3H),5.77-5.58(m,1H),4.15-3.93(m,1H),3.81-3.68(m,5H),3.51-3.35(m,1H),3.27-3.02(m,1H),2.89-2.68(m,1H),2.25-1.95(m,2H),1.92-1.66(m,1H),1.60-1.52(m,4H),1.36-1.22(m,4H),1.22-0.96(m,3H)。MS:M/e 505(M+1)$^+$。

[0600] 化合物A18:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0601] 

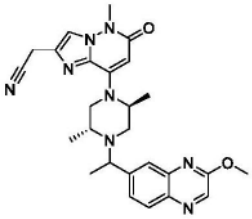
[0602] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(44mg,0.14mmol)、1-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(63mg,0.30mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(98mg,0.40mmol)和DIPEA(100mg,0.7mmol)于MeCN(1mL)中的混合物搅拌24小时。用EtOAc(5mL)稀释所得混合物,用盐水(2mL×3)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到粗产物,通过制备性HPLC(方法A)进一步纯化,得到标题化合物(6mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.14-8.01(m,1H),7.79(s,1H),7.47-7.30(m,2H),5.71-5.58(m,1H),4.22-3.99(m,1H),3.97-3.88(m,2H),3.73(s,3H),3.59-3.42(m,1H),3.30-3.16(m,2H),3.07-2.89(m,1H),2.88-2.71(m,1H),2.39-1.98(m,1H),1.82-1.48(m,2H),1.47-1.29(m,3H),1.29-1.15(m,3H),1.14-0.73(m,3H)。MS:M/e 505(M+1)$^+$。

[0603] 化合物A19:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-(二氟甲基)喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

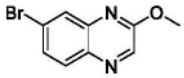
[0604] 

[0605] 2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(80mg,0.267mmol)、1-(3-(二氟甲基)喹喔啉-6-基)乙-1-醇(120mg,0.533mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(130mg,0.533mmol)和DIPEA(103mg,0.801mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液。将混合溶液在N_2气氛下脱气3次。然后在105℃下搅拌混合溶液24小时。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化粗物质,得到标题化合物(55mg,41%)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ9.13(d,J=4.3Hz,1H),8.21-8.10(m,3H),7.78(s,1H),6.99(td,J=54.5,3.6Hz,1H),5.62(s,1H),4.68-4.52(m,1H),4.00(q,J=6.6Hz,0.5H),3.93(d,J=2.7Hz,2H),3.85(q,J=6.4Hz,0.5H),3.73(s,3H),3.72-3.64(m,1H),3.46(dd,J=12.9,3.2Hz,0.5H),3.30-3.23(m,0.5H),3.09(dd,J=11.7,3.8Hz,0.5H),2.97-2.83(m,2H),2.20(d,J=12.1Hz,0.5H),1.47-1.39(m,4H),1.23(t,J=7.3Hz,3.5H),1.07(d,J=6.5Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 507(M+1)$^+$。

[0606] 化合物A20:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-甲氧基喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

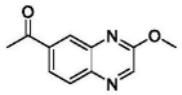
[0607] 

[0608] 步骤A:7-溴-2-甲氧基喹喔啉

[0609] 

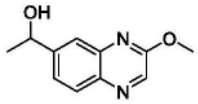
[0610] 向7-溴-2-氯喹喔啉(12g,49.3mmol)于CH_3OH(150mL)中的溶液中添加K_2CO_3(13.6g,98.6mmol)。将反应混合物回流2小时。过滤后,浓缩有机层,得到标题化合物(9.2g,79%)。MS:M/e 239$(M+1)^+$。

[0611] 步骤B:1-(3-甲氧基喹喔啉-6-基)乙-1-酮

[0612] 

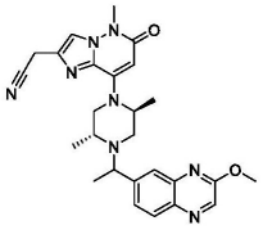
[0613] 向7-溴-2-甲氧基喹喔啉(4.0g,16.81mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(12.14g,33.61mmol)于甲苯(70mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(2.36g,3.36mmol)。在90℃下于N_2下搅拌反应混合物8小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭反应混合物,用EA(60mL×2)萃取,合并有机层,用盐水(50mL×2)洗涤,干燥并浓缩至干。用THF(50mL)稀释所得油状物。然后向上述溶液中逐滴添加HCl(6mL,4M,于1,4-二噁烷中),并且在室温下搅拌混合物1小时。用EA(50mL)稀释反应混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液处理至pH约为8,用盐水(30mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(PE:EA=8:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(1.2g,35%)。MS:M/e 203$(M+1)^+$

[0614] 步骤C:1-(3-甲氧基喹喔啉-6-基)乙-1-醇

[0615] 

[0616] 向1-(3-甲氧基喹喔啉-6-基)乙-1-酮(800mg,3.94mmol)于CH_3OH(15mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(165mg,4.33mmol)。在室温下搅拌反应物1小时。用饱和NH_4Cl淬灭反应混合物,用EA(35mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱(PE:EA=5:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(630mg,78%)。MS:M/e 205$(M+1)^+$

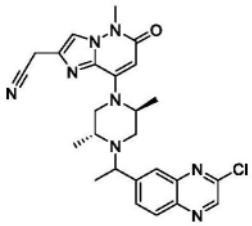
[0617] 步骤D:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-甲氧基喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0618] 

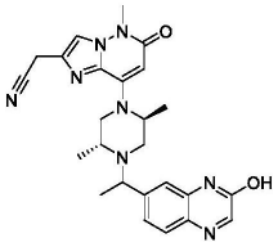
[0619] 将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(304mg,1.01mmol)、1-(3-甲氧基喹喔啉-6-基)乙-1-醇(310mg,

1.52mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(491mg,2.02mmol)和DIPEA(391mg,3.03mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液在N_2气氛下脱气3次。然后在105℃下搅拌混合溶液24小时。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化所得粗物质,得到标题化合物(255mg,52%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.43(d,J=5.0Hz,1H),7.96(dd,J=12.4,8.5Hz,1H),7.84(d,J=6.2Hz,1H),7.78(s,1H),7.75(d,J=8.5Hz,1H),5.62(s,1H),5.10-4.50(m,1H),4.10(d,J=5.5Hz,3H),3.93(d,J=2.4Hz,2H),3.89-3.77(m,1H),3.73(s,3H),3.69-3.63(m,1H),3.44-3.34(m,1H),3.07(dd,J=11.8,3.9Hz,0.5H),2.97-2.71(m,2H),2.22(d,J=12.2Hz,0.5H),1.42(dd,J=15.1,6.5Hz,4.5H),1.22(dd,J=14.7,6.5Hz,3H),1.04(d,J=6.5Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 487(M+1)$^+$。

[0620] 化合物A21:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-氯喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

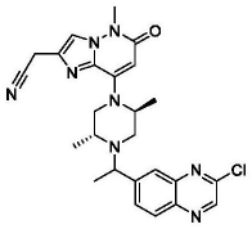
[0621] 

[0622] 步骤A:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-羟基喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0623] 

[0624] 向2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-甲氧基喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(130mg,0.267mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加BBr_3(5.35mL,1M,5.35mmol)。在室温下搅拌反应混合物12小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭反应混合物,用DCM(30mL×2)萃取,合并有机层,用盐水(50mL×2)洗涤,干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=20:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(80mg,63%)。MS:M/e 473(M+1)$^+$。

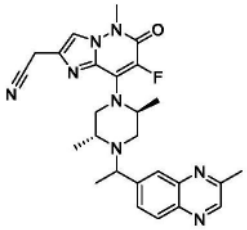
[0625] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-氯喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0626] 

[0627] 在80℃下将2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3-羟基喹喔啉-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(80mg,0.169mmol)于

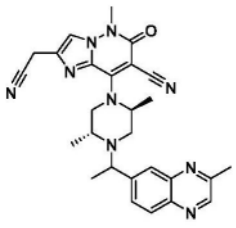
$POCl_3$(5mL)中的溶液搅拌2小时。将反应混合物倾倒至H_2O(30mL)中,用DCM(30mL×2)萃取,合并有机层,用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(9mg,11%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.83(d,J=4.3Hz,1H),8.11(dd,J=11.6,8.7Hz,1H),8.05-7.95(m,2H),7.78(s,1H),5.62(s,1H),4.78-4.48(m,1H),4.05-3.94(m,0.5H),3.93(d,J=2.3Hz,2H),3.87-3.76(m,0.5H),3.74(s,3H),3.71-3.64(m,1.5H),3.49-3.42(m,0.5H),3.13-3.06(m,0.5H),2.95-2.66(m,2H),2.20(d,J=12.4Hz,0.5H),1.48-1.38(m,4H),1.22(dd,J=12.2,6.5Hz,4H),1.06(d,J=6.5Hz,1H)ppm。MS:M/e 491$(M+1)^+$。

[0628] 化合物A22:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

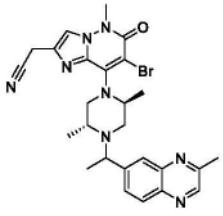
[0629] 

[0630] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(47mg,0.1mmol)于CH_3CN(2mL)中的混合物中添加Select F试剂(53mg,0.15mmol)。在室温下搅拌混合物16小时。用水稀释反应物,用DCM(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到标题化合物(4mg,8.3%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81-8.76(m,1H),8.07-7.90(m,3H),7.78(s,1H),4.82-4.68(m,0.5H),4.56-4.44(m,0.5H),4.15-3.85(m,4.5H),3.83-3.71(m,3.5H),3.63-3.51(m,1H),3.25-3.16(m,0.5H),2.96-2.79(m,1H),2.76(s,3H),2.24-2.12(m,0.5H),1.49-1.40(m,4H),1.27-1.18(m,4H),1.12-1.04(m,1H)ppm。MS:M/e 489$(M+1)^+$。

[0631] 化合物A23:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[0632] 

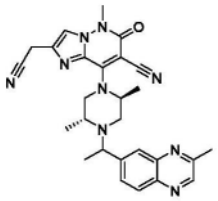
[0633] 步骤A:2-(7-溴-8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0634] 

[0635] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-

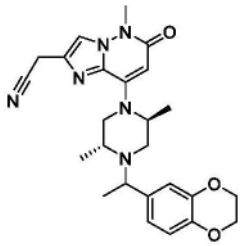
甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(200mg,0.425mmol)于CH_3CN(10mL)中的混合物中添加NBS(80mg,0.43mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液。在室温下搅拌混合物2小时。用水稀释反应物,用DCM(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到标题化合物(130mg,55%)。MS:M/e 549 $(M+1)^+$。

[0636] 步骤B:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[0637] 

[0638] 向2-(7-溴-8-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1-(3-甲基喹喔啉-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(130mg,0.236mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加$Zn(CN)_2$(83mg,0.71mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(82mg,0.071mmol)。在100℃下于N^2下搅拌混合物16小时。将反应物冷却至室温,用水稀释,用DCM(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物,得到标题化合物(26mg,22%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81-8.76(m,1H),8.09-7.90(m,3H),7.86(s,1H),4.22-4.08(m,0.5H),4.01-3.86(m,3H),3.83-3.69(m,4H),3.25-3.16(m,1H),3.06-2.89(m,2H),2.83-2.75(m,4H),2.26-2.19(m,0.5H),1.66(d,J=6.4Hz,1.5H),1.50-1.38(m,4.5H),1.17(d,J=6.8Hz,1.5H),1.01(d,J=6.8Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 496 $(M+1)^+$。

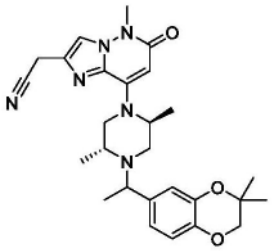
[0639] 化合物A24:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0640] 

[0641] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(300mg,1.00mmol)、1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-醇(270mg,1.50mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(729mg,3.00mmol)和DIEA(1.29g,10.00mmol)于MeCN(6ml)中的溶液搅拌过夜。用EA(20ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱(0-5%MeOH/DCM),然后通过制备型HPLC纯化所得残余物,得到标题化合物(3.42mg,FA盐)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.18(s,0.37H),7.86(s,1H),6.86-6.76(m,3H),5.52(d,J=3.9Hz,1H),4.22(d,J=5.8Hz,4H),4.04(s,2H),3.61(s,3H),3.51-3.40(m,2H),3.38-3.35(m,1H),3.23(d,J=13.0Hz,1H),2.87-2.80(m,1H),2.74(d,J=11.5Hz,0.5H),2.58(d,J=8.6Hz,0.5H),2.54-2.52(m,0.5H),2.14(d,J=11.9Hz,0.5H),1.26(d,J=6.5Hz,1.5H),1.20(dd,J=9.3,6.6Hz,3H),1.11(d,J=6.3Hz,1.5H),1.03(d,J=6.2Hz,1.5H),0.88(d,J=6.5Hz,1.5H)ppm。MS:M/e

463(M+1)$^+$。

[0642] 化合物A25:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0643] 

[0644] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(150mg,0.50mmol)、1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-醇(125mg,0.60mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(365mg,1.50mmol)和DIEA(645mg,5mmol)于MeCN(4ml)中的溶液搅拌过夜。用EA(20ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱(0-5% MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物A25,通过制备型HPLC(方法B),然后通过手性制备型HPLC将其分离成化合物A25a(22mg)和化合物A25b(23mg)。手性分离条件如下所示。

[0645]

柱	CHIRALPAK IH
柱尺寸	2cm × 25cm, 5um
流动相 A	MtBE
流动相 B	EtOH
流速	20mL/min
波长	UV 220 nm
温度	25℃
制备型 HPLC 设备	制备型 HPLC-Gilson

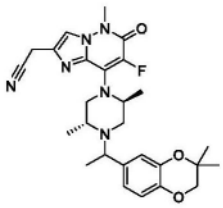
[0646] 化合物A25:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.18(s,0.24H),7.86(s,1H),6.87-6.76(m,3H),5.52(d,J=3.0Hz,1H),4.04(s,2H),3.90(d,J=5.2Hz,2H),3.61(s,3H),3.50-3.37(m,4H),3.23(d,J=9.7Hz,0.5H),2.87-2.79(m,1H),2.73(d,J=11.0Hz,0.5H),2.58(d,J=8.0Hz,0.5H),2.13(d,J=12.0Hz,0.5H),1.27(dd,J=7.4,4.6Hz,7.5H),1.20(dd,J=10.5,6.6Hz,3H),1.10(d,J=6.4Hz,1.5H),1.03(d,J=6.2Hz,1.5H),0.88(d,J=6.4Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[0647] 化合物A25a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.86(s,1H),6.86-6.78(m,3H),5.51(s,1H),4.04(s,2H),3.91(s,2H),3.61(s,3H),3.47(q,J=6.4Hz,1H),3.31(m,2H),3.23(dd,J=9.4Hz,3.6Hz,1H),2.84(dd,J=7.7Hz,3.9Hz,2H),2.73(d,J=10.5Hz,1H),1.28(s,6H),1.26(d,J=6.6Hz,3H),1.19(d,J=6.3Hz,3H),0.89(d,J=6.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

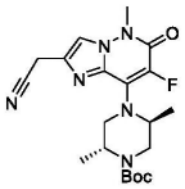
[0648] 化合物A25b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.86(s,1H),6.84-6.76(m,3H),5.52(s,1H),4.04(s,2H),3.89(s,2H),3.61(s,3H),3.50-3.42(m,2H),3.35(m,2H),

3.33-3.29(m,1H),2.58(dd,J＝8.9Hz,3.8Hz,1H),2.14(d,J＝11.7Hz,1H),1.27(d,J＝3.0Hz,6H),1.22(d,J＝6.3Hz,3H),1.10(d,J＝6.4Hz,3H),1.02(d,J＝6.1Hz,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[0649] 化合物A26:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

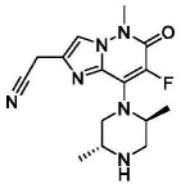
[0650] 

[0651] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0652] 

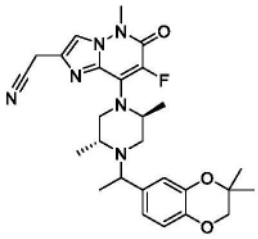
[0653] 在室温下将(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.25mmol)和select F(664mg,1.88mmol)于CH_3CN(10ml)中的溶液搅拌4小时。用EA(20ml)稀释溶液,然后用盐水(10ml)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱(60-80％ EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(270mg,51％)。MS:M/e 419(M+1)$^+$。

[0654] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0655] 

[0656] 在室温下将(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.65mmol)和TFA(2ml)于DCM(10ml)中的溶液搅拌30分钟。用DCM(10ml)稀释溶液,然后用$NaHCO_3$水溶液(10ml×2)洗涤。用盐水(10ml)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并蒸发至干,得到标题化合物(160mg,78％)。MS:M/e 319(M+1)$^+$。

[0657] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0658] 

[0659] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(160mg,0.50mmol)、1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-醇(209mg,1.00mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(367mg,1.50mmol)和DIEA(649mg,5mmol)于MeCN(4ml)中的溶液搅拌过夜。用EA(20ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱(0-5% MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物A26,通过手性制备型HPLC将其分离成化合物A26a(24mg)和化合物A26b(24mg)。手性分离条件如下所示。

[0660]

柱	CHIRALPAK IH
柱尺寸	2cm × 25cm, 5um
流动相 A	MtBE
流动相 B	MeOH:DCM
流速	20mL/min
波长	UV 220 nm
温度	25℃
制备型 HPLC 设备	制备型 HPLC-Gilson

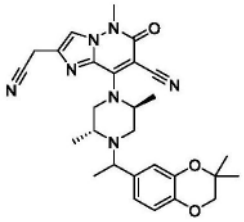
[0661] 化合物A26:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.22(s,0.17H),7.87(s,1H),6.86-6.78(m,3H),4.56(s,0.5H),4.39(s,0.5H),4.04(s,2H),3.90(d,J=5.8Hz,2H),3.78(d,J=11.8Hz,0.5H),3.70(s,0.5H),3.67(s,3H),3.60(dd,J=15.3,9.3Hz,1H),3.48(q,J=6.5Hz,0.5H),3.38(s,0.5H),2.94(d,J=8.2Hz,0.5H),2.65(d,J=12.3Hz,1H),2.54(s,1H),2.10(d,J=11.1Hz,0.5H),1.29-1.24(m,7.5H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.13(d,J=6.5Hz,1.5H),1.04(d,J=6.3Hz,1.5H),0.94(d,J=6.3Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 509(M+1)$^+$。

[0662] 化合物A26a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.88(s,1H),6.87-6.82(m,1H),6.81-6.77(m,2H),4.57(s,1H),4.05(s,2H),3.91(s,2H),3.67(s,3H),3.64-3.55(m,2H),3.40-3.34(m,1H),3.31(s,1H),2.94(dd,J=8.3Hz,3.6Hz,1H),2.68(s,1H),1.28(s,6H),1.26(d,J=6.6Hz,3H),1.22(d,J=6.5Hz,3H),0.94(d,J=6.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 509(M+1)$^+$。

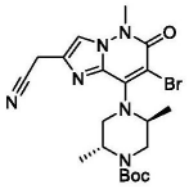
[0663] 化合物A26b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.87(s,1H),6.81(d,J=4.5Hz,3H),4.40(s,1H),4.04(s,2H),3.89(s,2H),3.77(d,J=6.7Hz,1H),3.70(s,1H),3.67(s,3H),3.48(q,J=6.7Hz,1H),3.31(s,1H),2.64(dd,J=12Hz,4Hz,1H),2.09(dd,J=11.9Hz,3.8Hz,1H),1.27(d,J=3.8Hz,6H),1.20(d,J=6.5Hz,3H),1.13(d,J=6.4Hz,3H),1.03(d,J=6.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 509(M+1)$^+$。

[0664] 化合物A27:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,

4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

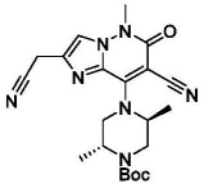
[0665] 

[0666] 步骤A:(2R,5S)-4-(7-溴-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0667] 

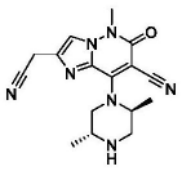
[0668] 在室温下将(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.25mmol)和NBS(245mg,1.38mmol)于CH_3CN(10ml)中的溶液搅拌0.5小时。用EA(20ml)稀释溶液,然后用盐水(10ml)洗涤。经Na_2SO_4干燥有机层并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱(50-80% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(598mg,100%)。MS:M/e 479,481$(M+1)^+$。

[0669] 步骤B:(2R,5S)-4-(7-氰基-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0670] 

[0671] 在100℃下于N_2下将(2R,5S)-4-(7-溴-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(598mg,1.25mmol)、$Zn(CN)_2$(439mg,3.75mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(144mg,0.12mmol)于DMF(10ml)中的溶液搅拌2天。将混合物倾倒至水(20ml)中,然后用EA(15ml×2)萃取。用盐水(10ml)洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱(60-100% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(531mg,粗物质)。MS:M/e 426$(M+1)^+$。

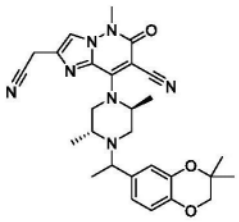
[0672] 步骤C:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[0673] 

[0674] 在室温下将(2R,5S)-4-(7-氰基-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(531mg,粗物质)和TFA(4ml)于DCM

(16ml)中的溶液搅拌30分钟。用DCM(15ml)稀释溶液,然后用$NaHCO_3$水溶液(10ml×2)洗涤。用盐水(10ml)洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥并蒸发至干,得到标题化合物(406mg,粗物质)。MS:M/e 326(M+1)$^+$。

[0675] 步骤D:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-4-(1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[0676] 

[0677] 在100℃下将2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈(200mg,0.61mmol)、1-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-醇(192mg,0.92mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(447mg,1.84mmol)和DIEA(791mg,6.13mmol)于MeCN(6ml)中的溶液搅拌过夜。用EA(20ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱(0-5% MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物A27,通过手性制备型HPLC将其分离成化合物A27a(19mg)和化合物A27b(24mg)。手性分离条件如下所示。

[0678]

柱	CHIRALPAK IF
柱尺寸	2cm × 25cm, 5um
流动相 A	MtBE
流动相 B	MeOH:DCM
流速	20mL/min
波长	UV 220 nm
温度	25℃
制备型 HPLC 设备	制备型 HPLC-Gilson

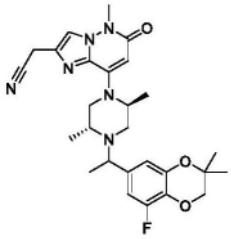
[0679] 化合物A27:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.00(s,1H),6.86-6.78(m,3H),4.09(s,2H),3.92(s,0.5H),3.90(d,J=3.2Hz,2H),3.73(d,J=11.5Hz,0.5H),3.63(s,3H),3.56-3.44(m,1H),3.36(q,J=6.5Hz,0.5H),2.94(d,J=9.2Hz,0.5H),2.88-2.79(m,1H),2.73(d,J=9.8Hz,0.5H),2.54(s,2H),2.17(d,J=11.8Hz,0.5H),1.47(d,J=6.6Hz,1.5H),1.33-1.26(m,7.5H),1.21(t,J=6.2Hz,3H),0.97(d,J=6.2Hz,1.5H),0.84(d,J=6.3Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 516(M+1)+。

[0680] 化合物A27a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.99(s,1H),6.87-6.79(m,3H),4.09(s,2H),3.91(s,2H),3.73(d,J=11.8Hz,1H),3.63(s,3H),3.49(q,J=8.1Hz,1H),3.33-3.30(m,1H),2.95(d,J=8.5Hz,1H),2.89-2.79(m,2H),2.55-2.51(m,1H),1.48(d,J=6.3Hz,3H),1.28(d,J=2.4Hz,6H),1.20(d,J=6.3Hz,3H),0.85(d,J=6.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 516(M+1)$^+$。

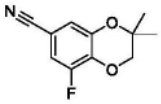
[0681] 化合物A27b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.00(s,1H),6.80(d,J=

8.0Hz,3H),4.09(s,2H),3.99-3.91(m,1H),3.90(s,2H),3.63(s,3H),3.55-3.49(m,1H),3.37(q,J＝6.1Hz,1H),3.31(s,1H),2.72(d,J＝8.3Hz,1H),2.53(m,1H),2.18(d,J＝12.5Hz,1H),1.30(d,J＝6.3Hz,3H),1.27(d,J＝3.6Hz,6H),1.22(d,J＝6.4Hz,3H),0.97(d,J＝6.5Hz,3H)ppm。MS:M/e 516(M+1)$^+$。

[0682] 化合物A28:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

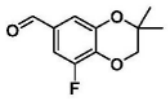
[0683] 

[0684] 步骤A:8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈

[0685] 

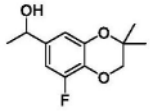
[0686] 在室温下向3,4-二氟-5-羟基苯甲腈(1.7g,10.9mmol)和Cs2CO3(14.3g,43.9mmol)于DMA(50mL)中的溶液中添加2,2-二甲基氧杂环丙烷(6.3g,87.2mol)。在100℃下搅拌反应混合物过夜。过滤反应混合物。将H_2O(50mL)添加至滤液中。用PE(100mL×3)萃取混合物。浓缩合并的有机层,得到粗产物。通过快速柱色谱(PE:EA＝5:1)纯化粗产物,得到标题化合物(1.3g,57%)。MS:M/e 208(M+1)$^+$。

[0687] 步骤B:8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛

[0688] 

[0689] 在0℃下向8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈(1.3g,6.3mmol)于THF(20mL)中的溶液中缓慢添加DIABL-H(9.4mL,9.4mmol,1M,于正己烷中)。在0℃下搅拌反应混合物2小时。用2N HCl(30mL)淬灭反应物。在室温下搅拌所得混合物1小时。用EtOAc(50mL×3)萃取反应混合物。浓缩有机层并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(0.9g,70%)。MS:M/e211(M+1)$^+$。

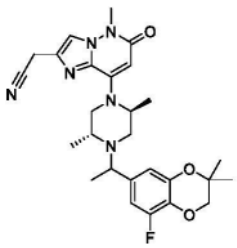
[0690] 步骤C:1-(8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-醇

[0691] 

[0692] 在0℃下向8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(0.9g,4.3mmol)于THF(10mL)中的溶液中缓慢添加MeMgBr(2.2mL,6.4mmol,3M,于Et2O中)。在0℃下搅拌所得混合物2小时。用H_2O(10mL)淬灭反应混合物并且用EtOAc(20mL×3)萃取。浓缩合并的有机层并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(0.55g,产率57%)。

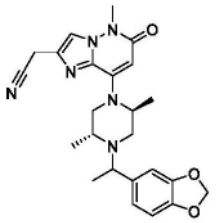
[0693] 步骤D:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂

环己烯-6-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0694] 

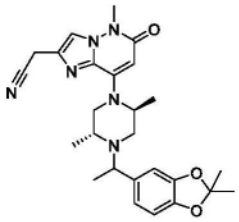
[0695] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(60mg,0.2mmol)、1-(8-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-醇(90mg,0.4mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(95mg,0.4mmol)和DIPEA(130mg,1.0mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。完成后,在减压下浓缩反应溶液。通过制备型HPLC(方法B)纯化所得残余物,得到标题化合物(27mg,26%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.78(s,1H),6.74-6.66(m,2H),5.62(s,1H),3.97-3.93(m,4H),3.74(s,3H),3.59-3.42(m,3H),2.97-2.80(m,2H),1.39-1.23(m,14H),1.13-1.01(m,3H)ppm。MS:M/e 509$(M+1)^+$

[0696] 化合物A29:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0697] 

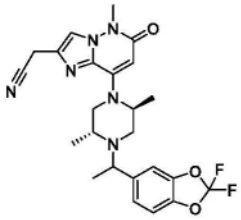
[0698] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.11mmol)、1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-醇(21mg,0.13mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(122mg,0.5mmol)和DIPEA(108mg,0.83mmol)于MeCN(10ml)中的溶液搅拌过夜。完成后,在减压下浓缩溶液。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(20mg,42%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.78(s,1H),6.93(s,1H),6.82(t,J=7.0Hz,1H),6.78-6.71(m,1H),5.92(dd,J=4.4,3.4Hz,2H),5.61(d,J=1.4Hz,1H),5.12-4.89(m,1H),4.88-4.38(m,2H),3.94(s,2H),3.73(s,3H),3.60(d,J=10.1Hz,1H),3.51-3.38(m,1H),2.99(s,1H),2.81(dd,J=29.9,12.2Hz,1H),1.40-1.21(m,6H),1.16-0.99(m,3H)。MS:M/e 449$(M+1)^+$

[0699] 化合物A30:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0700] 

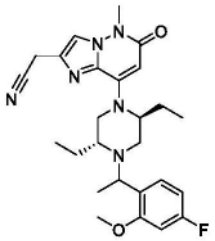
[0701] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.11mmol)、1-(2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-醇(24mg,0.13mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(122mg,0.5mmol)和DIPEA(108mg,0.83mmol)于MeCN(10ml)中的溶液搅拌过夜。完成后,在减压下浓缩溶液。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(15mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 7.78(s,1H),6.81(s,1H),6.75(d,J=7.8Hz,1H),6.68-6.59(m,1H),5.61(d,J=2.0Hz,1H),4.80-4.48(m,1H),3.94(s,2H),3.73(s,3H),3.64-3.37(m,3H),3.02-2.92(m,1H),2.89-2.64(m,2H),1.66-1.61(m,6H),1.41-1.30(m,3H),1.29-1.21(m,3H),1.14-0.97(m,3H)。MS:M/e 477$(M+1)^+$

[0702] 化合物A31:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0703] 

[0704] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.11mmol)、1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-醇(25mg,0.13mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(122mg,0.5mmol)和DIPEA(108mg,0.83mmol)于MeCN(10ml)中的溶液搅拌过夜。完成后,在减压下浓缩溶液。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(22mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 7.78(s,1H),7.30(s,1H),7.20-7.10(m,2H),5.62(d,J=1.8Hz,1H),4.88-4.24(m,2H),3.94(s,2H),3.73(s,3H),3.72-3.38(m,3H),3.05-2.79(m,2H),1.41-1.33(m,3H),1.32-1.21(m,3H),1.16-1.00(m,3H)。MS:M/e 485$(M+1)^+$

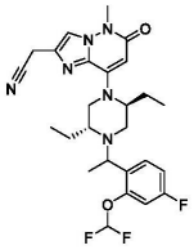
[0705] 化合物A32:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-氟-2-甲氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0706] 

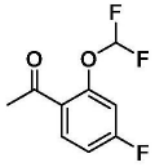
[0707] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(65mg,0.2mmol)于乙腈(3mL)中的混合物中添加三甲基(丙-2-炔-1-

基)鏻(97mg,0.4mmol)、1-(4-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-醇(68mg,0.4mmol)和DIEA(129mg,1mmol)。密封反应混合物并且在105℃下于氮气保护下搅拌过夜。向混合物中添加H_2O并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=13:1)纯化粗产物,得到标题化合物(10mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.92(d,J=3.2Hz,1H),7.65-7.47(m,1H),6.94(t,J=10.7Hz,1H),6.84(q,J=8.2Hz,1H),5.57(s,1H),4.23(d,J=6.6Hz,0.5H),4.09(s,2H),4.05(d,J=6.3Hz,0.5H),3.86(s,3H),3.67(s,3H),3.20-3.05(m,1H),2.88-2.78(m,1H),2.40-2.27(m,1H),2.05-1.70(m,2H),1.68-1.35(m,3H),1.30(s,1H),1.24(dd,J=21.1,6.5Hz,3H),1.2-0.81(m,4H),0.69(d,J=19.6Hz,3H)ppm。MS:M/e 481$(M+1)^+$。

[0708] 化合物A33:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0709] 

[0710] 步骤A:1-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)乙-1-酮

[0711] 

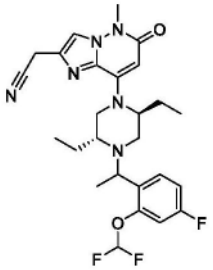
[0712] 在100℃下于N_2下将1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-氟苯(2.4g,10mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(4.3g,12mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(701mg,1mmol)于甲苯(20mL)中的混合物搅拌过夜。向所得溶液中逐滴添加HCl(1N,50ml),并且在室温下搅拌混合物1小时。用EtOAc稀释混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液处理至pH约为8,用盐水洗涤,干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.6g,78%)。MS:M/e 205$(M+1)^+$。

[0713] 步骤B:1-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)乙-1-醇

[0714] 

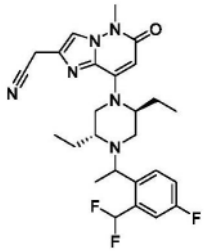
[0715] 在室温下向1-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)乙-1-酮(1.6g,7.8mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(300mg,7.8mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水淬灭混合物并且用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.2g,75%)。MS:M/e 207$(M+1)^+$。

[0716] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

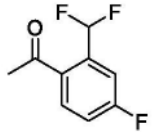
[0717] 

[0718] 向1-(2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基)乙-1-醇(82mg,0.4mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(65mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(97mg,0.4mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加DIPEA(129mg,1mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热过夜。然后将混合物冷却至室温,用水稀释,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=13:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(21mg,20%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.86(d,J=2.5Hz,1H),7.71-7.57(m,1H),7.52-7.16(m,1H),7.17-7.06(m,2H),5.52(s,1H),4.16-3.93(m,3H),3.60(s,3H),3.33(s,3H),3.16-3.00(m,1H),2.90-2.75(m,1H),2.29-2.14(m,1H),2.02-1.80(m,1H),1.71-1.37(m,3H),1.22(dd,J=18.6,6.4Hz,3H),0.99-0.82(m,3H),0.70-0.52(m,3H)ppm。MS:M/e 517$(M+1)^+$。

[0719] 化合物A34:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

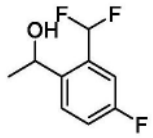
[0720] 

[0721] 步骤A:1-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)乙-1-酮

[0722] 

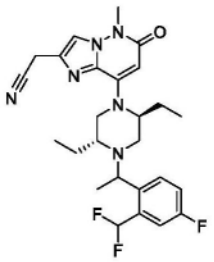
[0723] 在100℃下于N2下将1-溴-2-(二氟甲基)-4-氟苯(1.12g,5mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.17g,6mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(350mg,0.5mmol)于甲苯(10mL)中的混合物搅拌过夜。向所得溶液中逐滴添加HCl(1N,30ml),并且在室温下搅拌混合物1小时。用EtOAc稀释混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液处理至pH约为8,用盐水洗涤,干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(800mg,85%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.10(dd,J=8.2,5.9Hz,1H),7.52(d,J=9.5Hz,1H),7.49-7.19(m,2H),2.66-2.53(m,3H)。MS:M/e 189$(M+1)^+$。

[0724] 步骤B:1-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)乙-1-醇

[0725] 

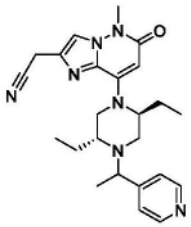
[0726] 在室温下向1-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)乙-1-醇(400mg,2.13mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(65mg,1.7mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水淬灭混合物并且用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(190mg,48%)。MS:M/e 191(M+1)$^+$。

[0727] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

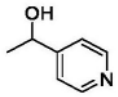
[0728] 

[0729] 向1-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)乙-1-醇(57mg,0.3mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(65mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(97mg,0.4mmol)于CH_3CN(2mL)中的溶液中添加DIPEA(103mg,0.8mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热过夜。然后将混合物冷却至室温,用水稀释,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=13:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(17mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ 7.86-7.62(m,2H),7.58-7.17(m,3H),5.61(d,J=9.5Hz,1H),4.14-3.90(m,3H),3.73(s,3H),3.48(d,J=13.5Hz,1H),3.27(s,2H),3.21-3.04(m,1H),2.90-2.66(m,1H),2.40-2.21(m,1H),2.09(s,1H),1.87-1.47(m,3H),1.33(dd,J=14.1,6.5Hz,3H),1.09-0.93(m,3H),0.73-0.55(m,3H)ppm。MS:M/e 501(M+1)$^+$。

[0730] 化合物A35:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

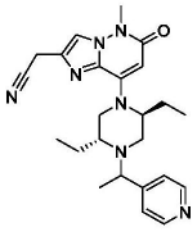
[0731] 

[0732] 步骤A:1-(吡啶-4-基)乙-1-醇

[0733] 

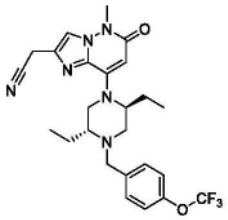
[0734] 在0℃下向1-(吡啶-4-基)乙-1-酮(1.2g,10mmol)于EtOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(190mg,5mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水淬灭混合物并且用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(900mg,75%)。MS:M/e 124(M+1)$^+$。

[0735] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(吡啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0736] 

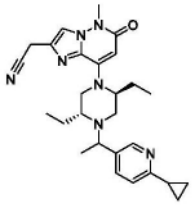
[0737] 向1-(吡啶-4-基)乙-1-醇(37mg,0.3mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(65mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(97mg,0.4mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加DIPEA(129mg,1mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热过夜。然后将混合物冷却至室温,用水稀释,用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱(DCM:MeOH=13:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(5mg,6%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58(s,2H),7.35(s,3H),5.60(s,1H),3.78(d,J=2.5Hz,2H),3.75-3.55(m,4H),3.46-3.20(m,1H),3.10-2.90(m,1H),2.88-2.61(m,1H),2.40-2.22(m,1H),2.16-1.83(m,2H),1.82-1.53(m,3H),1.46(s,1H),1.35-1.27(m,3H),0.94(dd,J=20.8,13.6Hz,3H),0.67(dt,J=34.0,7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 434$(M+1)^+$。

[0738] 化合物A36:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

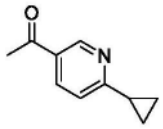
[0739] 

[0740] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(65mg,0.2mmol)和1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(76mg,0.3mmol)于CH_3CN(2mL)中的溶液中添加DIPEA(77mg,0.6mmol)。将反应混合物密封于瓶中并且在90℃下加热2小时,然后冷却至室温,用水稀释,用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(29mg,29%)。^{1}H(400MHz,DMSO-d6)δ7.93(s,1H),7.55(d,J=8.5Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),5.60(s,1H),4.10(s,2H),3.78(d,J=14.0Hz,1H),3.66(d,J=11.3Hz,4H),3.41(d,J=10.7Hz,3H),2.86-2.67(m,2H),2.46(d,J=11.3Hz,1H),1.94(dt,J=15.4,7.6Hz,1H),1.70(dd,J=13.3,6.8Hz,1H),1.59(d,J=7.4Hz,2H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.74(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 503$(M+1)^+$。

[0741] 化合物A37:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

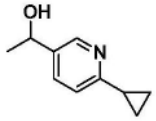
[0742] 

[0743] 步骤A:1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙-1-酮

[0744] 

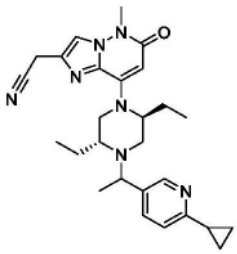
[0745] 在100℃下于N_2下将1-(6-溴吡啶-3-基)乙-1-酮(1g,5mmol)、环丙基硼酸(473mg,5.5mmol)、三环己基磷烷(140mg,0.5mmol)、磷酸钾(1.6g,7.5mmol)和$Pd(OAc)_2$(112mg,0.5mmol)于甲苯(15mL)和水(1.5ml)中的混合物搅拌过夜。用水(50ml)处理混合物,用EtOAc(20ml×3)萃取,用盐水(50mL)洗涤,干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(在25分钟内0-50% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(620mg,77%)。MS:M/e 162$(M+1)^+$。

[0746] 步骤B:1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙-1-醇

[0747] 

[0748] 在0℃下向1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙-1-酮(620mg,3.8mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(117mg,3.1mmol),并且在0℃下搅拌混合物30分钟。用水(100ml)处理所得混合物,用DCM(20mL×2)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并浓缩至干。通过快速柱色谱(在25分钟内0-100% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(420mg,68%)。MS:M/e 164$(M+1)^+$。

[0749] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0750] 

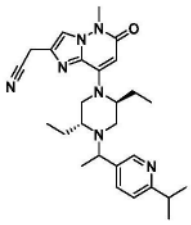
[0751] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(32.8mg,0.1mmol)、1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙-1-醇(32.6mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(129mg,1mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(15mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10/1)纯化所得残余物,得到标题化合物A37,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A37a(5mg)和化合物A37b(5mg)。

[0752] 化合物A37a(较早的峰):^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.30(d,J=2.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.70(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),3.92(s,2H),3.82-3.76(m,1H),3.73(s,3H),3.30-3.25(m,3H),3.00-2.86(m,2H),2.41-2.34(m,1H),2.13-2.02(m,2H),1.86-1.78(m,1H),1.57-1.48(m,2H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),1.05-0.92(m,7H),0.72(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 474$(M+1)^+$。

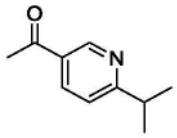
[0753] 化合物A37b(较晚的峰):^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.33(d,J=2.0Hz,1H),7.78(s,

1H),7.72(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),5.59(s,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.67-3.60(m,1H),3.52-3.46(m,1H),3.35-3.30(m,2H),3.17-3.11(m,1H),2.71-2.65(m,1H),2.36-2.29(m,1H),2.11-2.05(m,1H),1.95-1.86(m,1H),1.72-1.50(m,3H),1.32(d,J=6.4Hz,3H),1.07-0.89(m,7H),0.63(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 474(M+1)$^+$。

[0754] 化合物A38:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-异丙基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

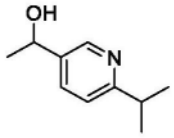
[0755] 

[0756] 步骤A:1-(6-异丙基吡啶-3-基)乙-1-酮

[0757] 

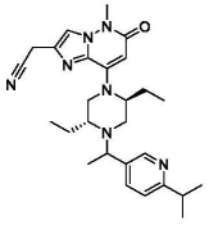
[0758] 在N_2下向1-(6-溴吡啶-3-基)乙-1-酮(2g,10mmol)于无水THF(30mL)中的搅拌溶液中添加XantphosPdG3(190mg,0.2mmol),随后添加异丙基溴化锌(II)(0.5M,30mL,15mmol)。添加后,在30℃下于密封管中搅拌反应混合物过夜。将反应混合物逐滴添加至MeOH中以淬灭反应物。去除大部分溶剂,得到残余物,然后用EtOAc(200mL)处理,并且用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(1.17g,71.8%)。MS:M/e 164(M+1)$^+$。

[0759] 步骤B:1-(6-异丙基吡啶-3-基)乙-1-醇

[0760] 

[0761] 向1-(6-异丙基吡啶-3-基)乙-1-酮(660mg,4mmol)于MeOH(25mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(153mg,4mmol)。然后搅拌反应混合物30分钟。用H_2O淬灭反应混合物,然后去除大部分MeOH,得到水层,然后用EtOAc(100mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(580mg,87.8%)。MS:M/e 166(M+1)$^+$。

[0762] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-异丙基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0763] 

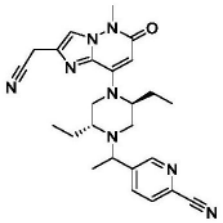
[0764] 在100℃下将1-(6-异丙基吡啶-3-基)乙-1-醇(201mg,1.22mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

(200mg,0.61mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(590mg,2.44mmol)和DIPEA(314mg,2.44mmol)于MeCN(5mL)中的混合物搅拌过夜。用水(50mL)稀释反应混合物,用水(10mL×2)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(在30分钟内0-10%MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物A38(200mg),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A38a(46mg)和化合物A38b(68mg)。

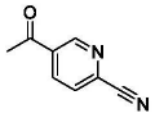
[0765] 化合物A38a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,1H),7.83(s,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),5.49(s,1H),4.00(s,2H),3.72(q,J=6.1Hz,1H),3.58(s,3H),3.12(d,J=12.1Hz,1H),2.98(dt,J=13.7,6.8Hz,1H),2.86(d,J=11.9Hz,1H),2.75(d,J=8.7Hz,1H),2.52(s,2H),2.25(s,1H),2.03-1.88(m,1H),1.70-1.56(m,1H),1.50-1.35(m,2H),1.27(d,J=6.3Hz,3H),1.21(d,J=6.9Hz,6H),0.83(t,J=7.1Hz,3H),0.61(t,J=7.0Hz,3H)ppm。MS:M/e 476(M+1)$^+$。

[0766] 化合物A38b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(s,1H),7.84(s,1H),7.71-7.61(m,1H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),5.48(s,1H),4.01(s,2H),3.58(s,4H),3.33(d,J=11.5Hz,2H),2.99(dt,J=13.7,8.2Hz,2H),2.52(s,2H),2.16(d,J=11.9Hz,1H),1.78(d,J=6.9Hz,1H),1.47(dd,J=20.0,7.8Hz,3H),1.22(dd,J=16.8,6.3Hz,9H),0.94(t,J=7.0Hz,3H),0.49(s,3H)ppm。MS:M/e 476(M+1)$^+$。

[0767] 化合物A39:5-(1-((2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶腈

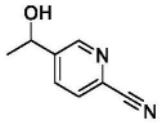
[0768] 

[0769] 步骤A:5-乙酰基吡啶腈

[0770] 

[0771] 在110℃下将1-(6-溴吡啶-3-基)乙-1-酮(2.0g,10mmol)和CuCN(1.79g,20mmol)于DMF(20mL)中的混合物搅拌16小时。用EtOAc(50mL)稀释混合物,通过硅藻土垫过滤并且用盐水(20mL×3)洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(700mg,48%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.22(s,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),2.69(s,3H)ppm。

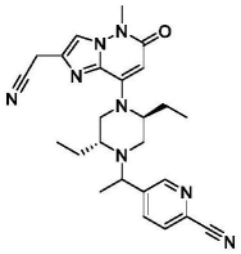
[0772] 步骤B:5-(1-羟乙基)吡啶腈

[0773] 

[0774] 向5-乙酰基吡啶腈(350mg,2.4mmol)于MeOH(5mL)中的0℃溶液中分批添加$NaBH_4$(91mg,2.4mmol),并且在室温下搅拌混合物1小时。用$NaHCO_3$(20mL)处理混合物,用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水(15mL×2)洗涤合并的萃取物,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到

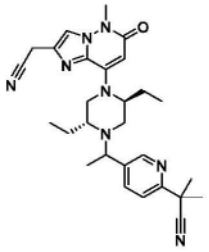
标题化合物(340mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71(s,1H),8.09-7.89(m,2H),5.56(d,J=4.4Hz,1H),4.95-4.79(m,1H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)ppm。

[0775] 步骤C:5-(1-((2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶腈

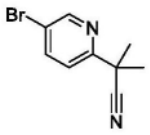
[0776] 

[0777] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)、5-(1-羟乙基)吡啶腈(30mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(73mg,0.30mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(77mg,0.60mmol)。在105℃下于密封管中搅拌混合物16小时。添加另一份(氰基甲基)三甲基碘化鏻(73mg,0.30mmol)和DIPEA(77mg,0.60mmol)。并且在105℃下继续搅拌所得混合物20小时。冷却混合物并且用EtOAc(10mL)稀释,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(16mg,35%)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.83-8.66(m,1H),8.14-7.98(m,1H),7.90-7.82(m,1H),7.79(s,1H),5.70-5.53(m,1H),4.03-3.77(m,3H),3.73(s,3H),3.60-3.36(m,1H),3.25-3.08(m,1H),3.06-2.86(m,1H),2.85-2.18(m,2H),2.15-1.48(m,5H),1.43-1.33(m,3H),1.08-0.88(m,3H),0.82-0.57(m,3H)ppm。MS:M/e 459$(M+1)^+$。

[0778] 化合物A40:2-(5-(1-((2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈

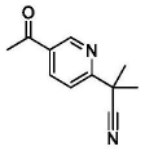
[0779] 

[0780] 步骤A:2-(5-溴吡啶-2-基)-2-甲基丙腈

[0781] 

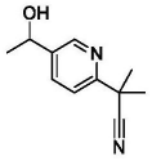
[0782] 在0℃下向2-(5-溴吡啶-2-基)乙腈(2.0g,10mmol)和t-BuOK(2.8g,25mmol)于THF(30mL)中的混合物中逐滴添加MeI(3.6g,25mmol),并且在室温下搅拌混合物16小时。用EtOAc(50mL)稀释所得悬浮液,过滤。用盐水(20mL×3)洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(2.05g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),1.74(s,6H)ppm。

[0783] 步骤B:2-(5-乙酰基吡啶-2-基)-2-甲基丙腈

[0784] 

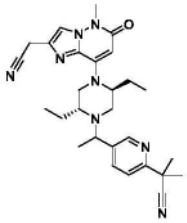
[0785] 在100℃下于N_2下将2-(5-溴吡啶-2-基)乙腈(1.0g,4.4mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.0g,5.5mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(160mg,0.23mmol)于甲苯(12mL)中的混合物搅拌16小时。冷却混合物并且用EtOAc(30mL)稀释。通过硅藻土垫过滤悬浮液并且用盐水(20mL×2)洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液。用EtOAc(20mL)稀释所得残余物,并且添加HCl/二噁烷溶液(4M,3mL)并搅拌20分钟。用$NaHCO_3$水溶液碱化所得混合物,并且用EtOAc(20mL×3)萃取混合物。合并萃取物并且用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(710mg,86%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.14(s,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),2.64(s,3H),1.78(s,6H)ppm。

[0786] 步骤C:2-(5-(1-羟乙基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈

[0787] 

[0788] 在室温下向2-(5-乙酰基吡啶-2-基)-2-甲基丙腈(700mg,3.7mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中分批添加$NaBH_4$(140mg,3.7mmol),并且在室温下搅拌混合物1小时。用EtOAc(20mL)稀释混合物,用$NaHCO_3$(20mL)处理。用EtOAc(10mL×2)萃取水层。用盐水(20mL×2)洗涤合并的有机物,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到标题化合物(660mg,94%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),5.33(d,J=4.4Hz,1H),4.87-4.68(m,1H),1.67(s,6H),1.34(d,J=6.4Hz,3H)ppm。

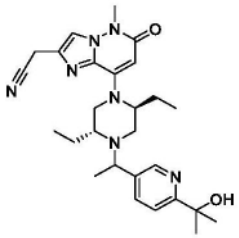
[0789] 步骤D:2-(5-(1-((2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈

[0790] 

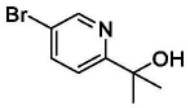
[0791] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)、2-(5-(1-羟乙基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈(38mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(150mg,0.6mmol)于CH_3CN(0.5mL)中的溶液中添加DIPEA(77mg,0.60mmol)。在105℃下于密封管中搅拌混合物16小时。冷却混合物并且用EtOAc(10mL)稀释,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(42mg,84%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.64-8.51(m,1H),7.96-7.85(m,1H),7.78(s,1H),7.66-7.56(m,1H),5.67-5.54(m,1H),4.00-3.91(m,2H),3.90-3.62(m,4H),3.58-3.32(m,2H),3.29-3.12(m,1H),3.04-2.85(m,1H),2.79-2.34(m,1H),2.32-1.99(m,1H),1.94-1.52(m,10H),1.42-1.32(m,3H),1.10-0.88(m,3H),0.81-

0.51(m,3H)ppm。MS:M/e 501(M+1)$^+$。

[0792] 化合物A41:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

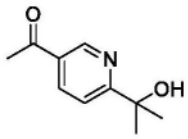
[0793] 

[0794] 步骤A:2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇

[0795] 

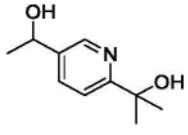
[0796] 在N_2下向1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-酮(5.0g,25mmol)于THF(100mL)中的0℃溶液中逐滴添加MeMgBr(3.0M,10mL,30mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。添加NH_4Cl水溶液(100mL)并且用EtOAc(50mL×2)萃取混合物,合并有机物并且用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.1g,20%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,1H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),5.29(s,1H),1.40(s,6H)。

[0797] 步骤B:1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙-1-酮

[0798] 

[0799] 在100℃下于N_2下将2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(540mg,2.5mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.2g,3.3mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(90mg,0.13mmol)于甲苯(6mL)中的混合物搅拌16小时。冷却混合物并且用EtOAc(20mL)稀释。通过硅藻土垫过滤悬浮液并且用盐水(20mL×3)洗涤滤液,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩滤液。用EtOAc(10mL)稀释所得残余物,并且添加HCl/二噁烷溶液(4M,2mL)并搅拌20分钟。用$NaHCO_3$水溶液碱化所得混合物,并且用EtOAc(10mL×3)萃取混合物。合并萃取物并且用盐水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(265mg,59%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(s,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),5.39(s,1H),2.61(s,3H),1.45(s,6H)。

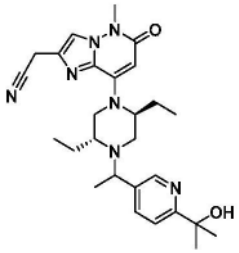
[0800] 步骤C:2-(5-(1-羟乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇

[0801] 

[0802] 在室温下向1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙-1-酮(260mg,1.45mmol)于MeOH(4mL)中的溶液中分批添加$NaBH_4$(55mg,1.45mmol),并且在室温下搅拌混合物1小时。用EtOAc(20mL)稀释混合物,用$NaHCO_3$(20mL)处理。用EtOAc(10mL×2)萃取水层。用盐水(20mL×2)洗涤合并的有机物,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干,得到标题化合物(220mg,84%)。^1H

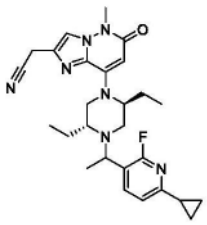
NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),5.22(d,J=4.0Hz,1H),5.14(s,1H),4.80-4.62(m,1H),1.40(s,6H),1.33(d,J=6.4Hz,3H)。

[0803] 步骤D:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

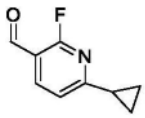
[0804] 

[0805] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)、2-(5-(1-羟乙基)吡啶-2-基)丙-2-醇(36mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(150mg,0.6mmol)于CH_3CN(0.5mL)中的溶液中添加DIPEA(129mg,1.0mmol)。在105℃下于密封管中搅拌混合物16小时。冷却混合物并且用EtOAc(10mL)稀释,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(32mg,76%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.54-8.40(m,1H),7.90-7.73(m,2H),7.71-7.59(m,1H),5.67-5.54(m,1H),4.00-3.89(m,2H),3.88-3.60(m,4H),3.55-3.42(m,1H),3.35-3.10(m,2H),3.07-2.83(m,1H),2.75-2.35(m,1H),2.34-2.00(m,1H),1.98-1.49(m,10H),1.42-1.33(m,3H),1.08-0.89(m,3H),0.76-0.55(m,3H)。MS:M/e 492$(M+1)^+$。

[0806] 化合物A42:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0807] 

[0808] 步骤A:6-环丙基-2-氟烟醛

[0809] 

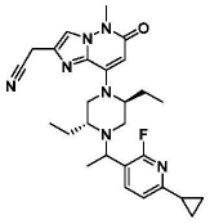
[0810] 向6-氯-2-氟烟醛(0.32g,2mmol)和环丙基硼酸(258mg,3mmol)于甲苯/H_20(10mL/1mL)中的溶液中添加二氯双(三环已基膦)钯(II)(147mg,0.2mmol)和K_3PO_4(842mg,4mmol)。在100℃下于N_2下搅拌反应混合物过夜。将混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,用EA(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(130mg,39%)。MS:M/e 166$(M+1)^+$。

[0811] 步骤B:1-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)乙-1-醇

[0812] 

[0813] 在0℃下向6-环丙基-2-氟烟醛(1.3g,7.8mmol)于THF(50mL)中的溶液中缓慢添加CH_3MgBr于乙醚中的溶液(3mL,9mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时。用饱和NH_4Cl(30mL)和H_2O(100mL)淬灭反应混合物,并且用EtOAc(100mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(900mg,63%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84-7.76(m,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),5.31(d,J=4.0Hz,1H),4.85-4.74(m,1H),2.08-1.98(m,1H),1.27(d,J=6.4Hz,3H),0.96-0.87(m,2H),0.84-0.75(m,2H)ppm。

[0814] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

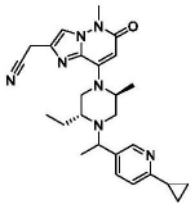
[0815] 

[0816] 向1-(6-环丙基-2-氟吡啶-3-基)乙-1-醇(181mg,1mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(164mg,0.5mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(364mg,1.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的溶液中添加DIPEA(322mg,2.5mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(80mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化所得残余物,得到标题化合物A42,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A42a(43mg)和化合物A42b(63mg)。

[0817] 化合物A42a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.86(t,J=7.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.17(d,J=7.2Hz,1H),5.60(s,1H),4.10-4.01(m,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.35-3.31(m,2H),3.28 -3.22(m,1H),2.94-2.86(m,2H),2.48-2.32(m,1H),2.10-1.95(m,2H),1.86-1.70(m,1H),1.58-1.44(m,2H),1.35(d,J=5.6Hz,3H),1.05-0.85(m,7H),0.77(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 492$(M+1)^+$。

[0818] 化合物A42b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.93(t,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),3.93(s,2H),3.92-3.83(m,1H),3.73(s,3H),3.53-3.42(m,1H),3.35 -3.31(m,2H),3.15-3.05(m,1H),2.75-2.62(m,1H),2.37-2.28(m,1H),2.08-1.85(m,2H),1.76-1.42(m,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H),1.07-0.85(m,7H),0.67(t,J=7.6Hz,3H)ppm。MS:M/e 492$(M+1)^+$。

[0819] 化合物A43:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

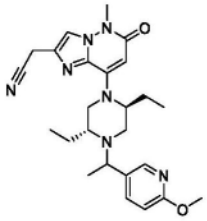
[0820] 

[0821] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(150mg,0.48mmol)、1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙-1-醇(156mg,0.96mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(350mg,1.44mmol)和DIPEA(310mg,2.4mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到粗标题化合物A43,通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A43a(25mg)和化合物A43b(27mg)。

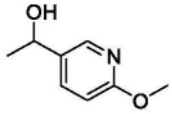
[0822] 化合物A43a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.30(s,1H),7.77(s,1H),7.71(d,J=7.2Hz,1H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),5.62(s,1H),5.25-5.00(m,1H),4.86-4.80(m,1H),3.92(s,2H),3.78(q,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.29-3.24(m,1H),3.00-2.76(m,2H),2.42-2.33(m,1H),2.14-2.03(m,1H),1.62-1.46(m,2H),1.40-1.32(m,6H),1.08-0.91(m,4H),0.77(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 460$(M+1)^+$。

[0823] 化合物A43b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),7.78(s,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),5.61(s,1H),5.50-5.25(m,1H),4.50-4.48(m,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.65(q,J=6.4Hz,1H),3.53-3.45(m,1H),3.16-3.08(m,1H),2.76-2.69(m,1H),2.25-2.18(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.72-1.48(m,2H),1.32(d,J=6.4Hz,3H),1.20(d,J=6.4Hz,3H),1.10-0.89(m,7H)ppm。MS:M/e 460$(M+1)^+$。

[0824] 化合物A44:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

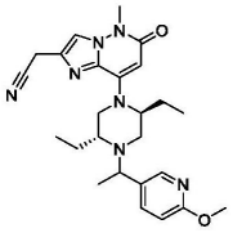
[0825] 

[0826] 步骤A:1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇

[0827] 

[0828] 在室温下向1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(302mg,2mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(61mg,1.6mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水(50ml)处理所得混合物,用DCM(10mL×2)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并浓缩至干。所得残余物(250mg,粗物质)用于下一步。MS:M/e 154$(M+1)^+$。

[0829] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

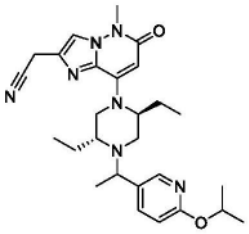
[0830] 

[0831] 在100℃下将1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇(186mg,1.22mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(200mg,0.61mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(590mg,2.44mmol)和DIPEA(314mg,2.44mmol)于MeCN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用水(50mL)稀释反应混合物,用水(10mL×2)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(在30分钟内0-10%MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物A44(200mg,粗物质),通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A44a(16mg)和化合物A44b(19mg)。

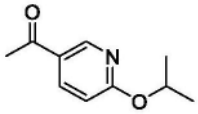
[0832] 化合物A44a(较早的峰)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,1H),7.83(s,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),6.80(d,J=8.4Hz,1H),5.49(s,1H),4.00(s,2H),3.82(s,3H),3.69(d,J=6.0Hz,1H),3.58(s,3H),3.32-3.25(m,2H),3.10(d,J=12.2Hz,1H),2.85(d,J=12.1Hz,1H),2.74(d,J=9.8Hz,1H),2.26(s,1H),1.93(dd,J=14.7,7.1Hz,1H),1.64(d,J=7.4Hz,1H),1.41(s,2H),1.25-1.23(m,3H),0.83(s,3H),0.63(s,3H)ppm。MS:M/e 464(M+1)$^+$。

[0833] 化合物A44b(较晚的峰)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,1H),7.84(s,1H),7.68(dd,J=8.5,1.8Hz,1H),6.78(d,J=8.5Hz,1H),5.48(s,1H),4.01(s,2H),3.81(s,3H),3.63-3.52(m,4H),3.30-3.26(m,2H),3.01(d,J=9.1Hz,1H),2.53-2.49(m,2H),2.21(d,J=12.1Hz,1H),1.76(dd,J=14.0,6.9Hz,1H),1.46(dd,J=19.7,7.6Hz,3H),1.23(t,J=11.1Hz,3H),0.93(t,J=6.9Hz,3H),0.53(t,J=6.8Hz,3H)ppm。MS:M/e 464(M+1)$^+$。

[0834] 化合物A45:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

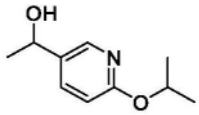
[0835] 

[0836] 步骤A:1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)乙-1-酮

[0837] 

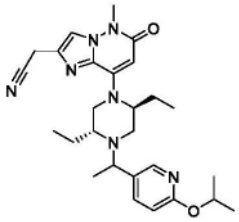
[0838] 在50℃下将1-(6-氟吡啶-3-基)乙-1-酮(695mg,5mmol)、丙-2-醇(600mg,10mmol)和叔丁醇钾(1.16g,10mmol)于DMSO(10mL)中的混合物搅拌16小时。用水(50ml)处理混合物,用EtOAc(20ml×2)萃取,用盐水(20mL)洗涤,干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(在20分钟内0-50% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(290mg,32%)。MS:M/e 180(M+1)$^+$。

[0839] 步骤B:1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)乙-1-醇

[0840] 

[0841] 在室温下向1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)乙-1-酮(280mg,1.56mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(47mg,1.25mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水(20ml)处理所得混合物,用EtOAc(10mL×2)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并浓缩至干。所得残余物(240mg,粗物质)直接用于下一步。MS:M/e 182$(M+1)^+$。

[0842] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

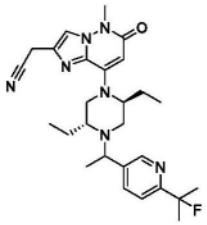
[0843] 

[0844] 在100℃下将1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)乙-1-醇(221mg,1.22mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(200mg,0.61mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(590mg,2.44mmol)和DIPEA(314mg,2.44mmol)于MeCN(5mL)中的混合物搅拌过夜。用水(40mL)稀释反应混合物,用EtOAc(10mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(在30分钟内0-10% MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物A45(250mg,粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A45a(21mg)和化合物A45b(19mg)。

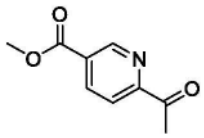
[0845] 化合物A45a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=2.0Hz,1H),7.84(s,1H),7.65(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),6.72(d,J=8.5Hz,1H),5.49(s,1H),5.21(dt,J=12.3,6.2Hz,1H),4.01(s,2H),3.68(q,J=6.2Hz,1H),3.59(s,3H),3.32-3.29(m,2H),3.11(d,J=10.8Hz,1H),2.84(d,J=11.8Hz,1H),2.74(dd,J=11.9,3.4Hz,1H),2.33-2.21(m,1H),2.00-1.86(m,1H),1.71-1.56(m,1H),1.39(dd,J=18.7,10.7Hz,2H),1.27(d,J=6.1Hz,9H),0.83(t,J=7.1Hz,3H),0.64(t,J=7.1Hz,3H)ppm。MS:M/e 492$(M+1)^+$。

[0846] 化合物A45b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=1.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.65(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),6.69(d,J=8.5Hz,1H),5.49(s,1H),5.20(dt,J=12.3,6.1Hz,1H),4.01(s,2H),3.64-3.50(m,4H),3.32-3.28(m,3H),3.01(d,J=9.3Hz,1H),2.51-2.49(m,1H),2.22(d,J=11.9Hz,1H),1.78(dd,J=13.8,7.2Hz,1H),1.60-1.34(m,3H),1.31-1.17(m,9H),0.94(t,J=6.9Hz,3H),0.54(d,J=6.5Hz,3H)ppm。MS:M/e 492$(M+1)^+$。

[0847] 化合物A46:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

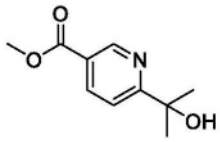
[0848] 

[0849] 步骤A:6-乙酰基烟酸甲酯

[0850] 

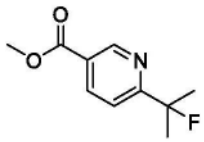
[0851] 在100℃下于N_2下将6-氯烟酸甲酯(3.43g,20mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(10.8g,30mmol)和$Pd(PPh_3)Cl_2$(1.4g,2mmol)于甲苯(80mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用HCl水溶液(2.0M,20mL)洗涤30分钟。分离有机层,并且用EtOAc(20mL×2)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(1.2g,33.5%)。MS:M/e 180$(M+1)^+$。

[0852] 步骤B:6-(2-羟基丙-2-基)烟酸甲酯

[0853] 

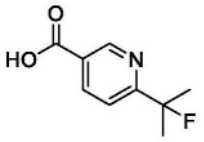
[0854] 在0℃下向6-乙酰基烟酸甲酯(358mg,2mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeMgBr(3.0M,1.33mL,4mmol)。添加后,搅拌反应混合物20分钟。用NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到呈无色油状的标题化合物(280mg,57%)。MS:M/e 196$(M+1)^+$。

[0855] 步骤C:6-(2-氟丙-2-基)烟酸甲酯

[0856] 

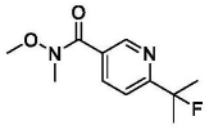
[0857] 在0℃下向6-(2-羟基丙-2-基)烟酸甲酯(273mg,1.4mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(451mg,2.8mmol)于CH_2Cl_2(3mL)中的溶液。添加后,搅拌反应物3小时。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物,然后用CH_2Cl_2(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到呈无色油状的标题化合物(225mg,81.6%)。MS:M/e 198$(M+1)^+$。

[0858] 步骤D:6-(2-氟丙-2-基)烟酸

[0859] 

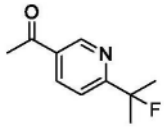
[0860] 向6-(2-氟丙-2-基)烟酸甲酯(225mg,1.14mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加NaOH水溶液(2.0M,2mL)。然后搅拌混合物过夜。将反应混合物用HCl水溶液酸化至pH=5-6,然后浓缩,得到粗产物,其直接用于下一步。MS:M/e 184$(M+1)^+$。

[0861] 步骤E:6-(2-氟丙-2-基)-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[0862] 

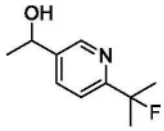
[0863] 将6-(2-氟丙-2-基)烟酸(粗物质,1.14mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(133mg,1.37mmol)、HATU(523mg,1.37mmol)和DIPEA(294mg,2.28mmol)的搅拌溶液搅拌过夜。用H_2O洗涤反应混合物,用CH_2Cl_2(15mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到呈无色油状的标题化合物(223mg,86.5%)。MS:M/e 227$(M+1)^+$。

[0864] 步骤F:1-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)乙-1-酮

[0865] 

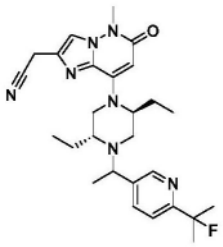
[0866] 在0℃下向6-(2-氟丙-2-基)-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺(223mg,0.986mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeMgBr(3.0M,0.5mL,1.45mmol)。然后搅拌混合物30分钟。用NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到呈无色油状的标题化合物(120mg,67.2%)。MS:M/e 182$(M+1)^+$。

[0867] 步骤G:1-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)乙-1-醇

[0868] 

[0869] 向1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(120mg,0.663mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(25.2mg,0.663mmol)。然后搅拌反应混合物10分钟。用H_2O淬灭反应混合物,然后去除大部分MeOH,得到水层,然后用EtOAc(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(120mg,99%)。MS:M/e 184$(M+1)^+$。

[0870] 步骤H:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(6-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0871] 

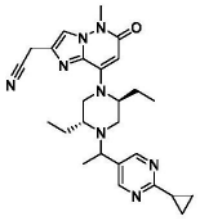
[0872] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.3mmol)、1-(4-(2-氟丙-2-基)苯基)乙-1-醇(111.5mg,0.6mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(219mg,0.9mmol)和DIPEA(192mg,1.5mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A46,通过

制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A46a(28mg)和化合物A46b(32mg)。

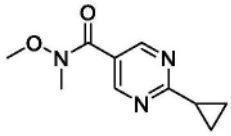
[0873] 化合物A46a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48(s,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),5.61(s,1H),3.93(s,2H),3.87(q,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.33-3.31(m,2H),3.30-3.26(m,1H),3.05-2.86(m,2H),2.44-2.33(m,1H),2.16-2.01(m,1H),1.90-1.76(m,1H),1.72(s,3H),1.66(s,3H),1.60-1.49(m,2H),1.38(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H),0.73(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 494$(M+1)^+$。

[0874] 化合物A46b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.52(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),3.94(s,2H),3.73(s,3H),3.72-3.66(m,1H),3.53-3.46(m,1H),3.33-3.31(m,2H),3.20-3.13(m,1H),2.75-2.65(m,1H),2.34-2.26(m,1H),2.00-1.85(m,1H),1.70(d,J=2.4Hz,3H),1.69-1.48(m,6H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.61(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 494$(M+1)^+$。

[0875] 化合物A47:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-环丙基嘧啶-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

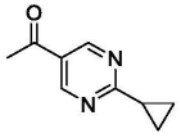
[0876] 

[0877] 步骤A:2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺

[0878] 

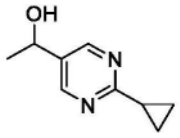
[0879] 将2-环丙基嘧啶-5-甲酸(328mg,2mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(234mg,2.4mmol)、HATU(917mg,2.4mmol)和DIPEA(516mg,4mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的混合物搅拌过夜。用H_2O、盐水洗涤反应混合物,用CH_2Cl_2(15mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到呈浅黄色油状的标题化合物(427mg,100%)。MS:M/e 208$(M+1)^+$。

[0880] 步骤B:1-(2-环丙基嘧啶-5-基)乙-1-酮

[0881] 

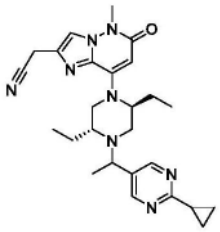
[0882] 在0℃下向2-环丙基-N-甲氧基-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺(427mg,2mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeMgBr(3.0M,1mL,3mmol)。添加后,搅拌反应混合物30分钟。用NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到呈无色油状的标题化合物(204mg,63%)。MS:M/e 166$(M+1)^+$。

[0883] 步骤C:1-(2-环丙基嘧啶-5-基)乙-1-醇

[0884] 

[0885] 向1-(2-环丙基嘧啶-5-基)乙-1-酮(204mg,1.26mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(48mg,1.26mmol)。然后搅拌反应混合物10分钟。用H_2O淬灭反应混合物,然后去除大部分MeOH,得到水层,然后用EtOAc(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈无色油状的标题化合物(200mg,96.7%)。MS:M/e 165$(M+1)^+$。

[0886] 步骤D:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-环丙基嘧啶-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

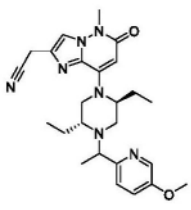
[0887] 

[0888] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(32.8mg,0.1mmol)、1-(2-环丙基嘧啶-5-基)乙-1-醇(32.8mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法B)分离成化合物A47a(5mg)和化合物A47b(6mg)。

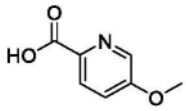
[0889] 化合物A47a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.60(s,2H),7.79(s,1H),5.62(s,1H),3.93(s,2H),3.86(q,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.35-3.31(m,3H),2.98-2.89(m,2H),2.43-2.35(m,1H),2.28-2.17(m,1H),2.11-1.98(m,1H),1.87-1.74(m,1H),1.64-1.47(m,2H),1.40(d,J=6.4Hz,3H),1.13-1.07(m,4H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.78(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 475$(M+1)^+$。

[0890] 化合物A47b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.62(s,2H),7.79(s,1H),5.60(s,1H),3.94(s,2H),3.74(s,3H),3.69(q,J=6.4Hz,1H),3.55-3.46(m,1H),3.34-3.31(m,2H),3.19-3.11(m,1H),2.78-2.67(m,1H),2.35-2.17(m,2H),1.96-1.82(m,1H),1.76-1.47(m,3H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.13-1.06(m,4H),1.03(t,J=7.2Hz,3H),0.65(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 475$(M+1)^+$。

[0891] 化合物A48:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

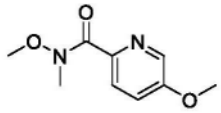
[0892] 

[0893] 步骤A:5-甲氧基吡啶甲酸

[0894] 

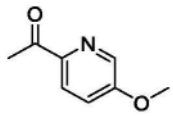
[0895] 向5-甲氧基吡啶甲酸甲酯(500mg,3mmol)于MeOH(8mL)中的搅拌溶液中添加H_2O(2mL),随后添加NaOH(240mg,6mmol)。然后搅拌混合物3小时。浓缩反应混合物,得到水层,用HCl水溶液酸化至pH=3-4,然后用CH_2Cl_2(10mL×6)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(395mg,86%)。MS:M/e 154(M+1)$^+$。

[0896] 步骤B:N,5-二甲氧基-N-甲基吡啶酰胺

[0897] 

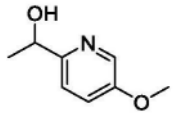
[0898] 将5-甲氧基吡啶甲酸(395mg,2.58mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(302mg,3.1mmol)、HATU(1.18g,3.1mmol)和DIPEA(665mg,5.16mmol)的搅拌溶液搅拌过夜。用H_2O洗涤反应混合物,用CH_2Cl_2(15mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(粗物质,100%)。MS:M/e 197(M+1)$^+$。

[0899] 步骤C:1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮

[0900] 

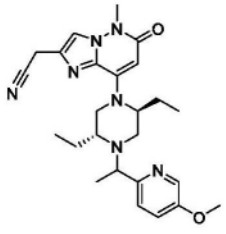
[0901] 在0℃下向N,5-二甲氧基-N-甲基吡啶酰胺(粗物质,2.58mmol)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeMgBr(3.0M,1mL,3.1mmol)。然后搅拌混合物30分钟。用NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(248mg,63.6%)。MS:M/e 152(M+1)$^+$。

[0902] 步骤D:1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-醇

[0903] 

[0904] 向1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(248mg,1.64mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(62.3mg,1.64mmol)。然后搅拌反应混合物10分钟。用H_2O淬灭反应混合物,然后去除大部分MeOH,得到水层,然后用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(248mg,100%)。MS:M/e 154(M+1)$^+$。

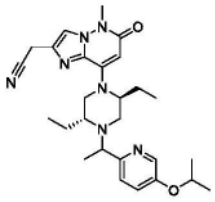
[0905] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0906] 

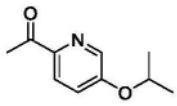
[0907] 在100℃下将1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-醇(30mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,

0.1mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(97mg,0.4mmol)和DIPEA(52mg,0.4mmol)于CH_3CN(2mL)中的混合物搅拌过夜。用水(20mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(10mL×2)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(5mg,11%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.22(d,J=11.1Hz,1H),7.46-7.31(m,2H),7.23(s,1H),5.76-5.47(m,1H),3.88(s,3H),3.83-3.55(m,6H),3.49-3.20(m,1H),3.12-2.64(m,2H),2.42-2.21(m,1H),1.95(s,3H),1.82-1.42(m,4H),1.33(d,J=10.5Hz,2H),1.07-0.84(m,3H),0.75-0.56(m,3H)ppm。MS:M/e 464$(M+1)^+$。

[0908] 化合物A49:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

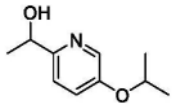
[0909] 

[0910] 步骤A:1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙-1-酮

[0911] 

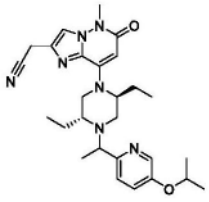
[0912] 向1-(5-羟基吡啶-2-基)乙-1-酮(274mg,2mmol)和K_2CO_3(552mg,4mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液中添加2-碘丙烷(752mg,4mmol)。在80℃下于N_2下加热混合物16小时。将反应混合物冷却至室温,用EA(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱(EA/PE=1/2)纯化残余物,得到标题化合物(300mg,83%)。MS:M/e 180$(M+1)^+$。

[0913] 步骤B:1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙-1-醇

[0914] 

[0915] 在冰浴下向步骤A的产物(300mg,1.67mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中分批添加$NaBH_4$(64mg,1.67mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。用冷水淬灭反应物,用EA(80mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速柱色谱(EtOAc/PE=1/1)纯化残余物,得到标题化合物(190mg,62%)。MS:M/e 182$(M+1)^+$。

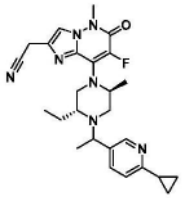
[0916] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0917] 

[0918] 在100℃下将1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙-1-醇(36mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(97mg,0.4mmol)和DIPEA(52mg,0.4mmol)于

MeCN(2mL)中的混合物搅拌过夜。用水(20mL)淬灭反应混合物,用EtOAc(10mL×2)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(9mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.18(dd,J=10.9,2.4Hz,1H),7.45-7.30(m,2H),7.19(d,J=6.4Hz,1H),5.59(s,1H),4.57(dd,J=10.1,5.9Hz,1H),3.91-3.67(m,6H),3.49-3.19(m,1H),3.06(d,J=9.8Hz,0.5H),2.90(s,1H),2.69(d,J=10.8Hz,0.5H),2.41-2.25(m,1H),2.05(dd,J=14.3,7.3Hz,1H),1.93(s,1H),1.80-1.69(m,1H),1.66-1.49(m,4H),1.42-1.27(m,9H),1.04-0.86(m,3H),0.75-0.57(m,3H)ppm。MS:M/e 492(M+1)$^+$。

[0919] 化合物A50:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

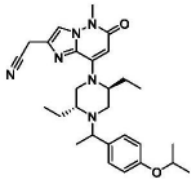
[0920] 

[0921] 向2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.22mmol)于CH_3CN(5mL)中的溶液中添加Selectfluor氟化试剂(86.2mg,0.55mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。将反应物倾倒至水中,用EtOAc(20mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A50a(6mg)和化合物A50b(7mg)。

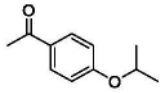
[0922] 化合物A50a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),7.77(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),4.80-4.68(m,1H),3.92(s,2H),3.90-3.81(m,2H),3.78(s,3H),3.71-3.64(m,1H),3.11-3.04(m,1H),2.77-2.67(m,1H),2.39-2.30(m,1H),2.14-2.05(m,1H),1.75-1.51(m,2H),1.43-1.33(m,6H),1.07-0.91(m,4H),0.67(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 478(M+1)$^+$。

[0923] 化合物A50b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),7.78(s,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),4.62-4.49(m,1H),4.17-4.07(m,1H),3.93(s,2H),3.90-3.84(m,1H),3.78(s,3H),3.76-3.69(m,1H),3.12-3.05(m,1H),2.87-2.80(m,1H),2.20-2.13(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.64-1.37(m,2H),1.32(d,J=6.4Hz,3H),1.23(d,J=6.4Hz,3H),1.05-0.89(m,7H)ppm。MS:M/e478(M+1)$^+$。

[0924] 化合物A51:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0925] 

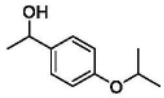
[0926] 步骤A:1-(4-异丙氧基苯基)乙-1-酮

[0927] 

[0928] 在70℃下将1-(4-羟苯基)乙-1-酮(1.38g,10mmol)、2-碘丙烷(2.55g,15mmol)和

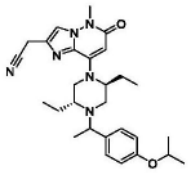
碳酸钾(2.76g,20mmol)于DMF(20mL)中的混合物搅拌16小时。用水(100ml)处理混合物,用EtOAc(30ml×3)萃取,用盐水(20mL)洗涤,干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(在30分钟内0-50% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(1.7g,95%)。MS:M/e 179(M+1)$^+$。

[0929] 步骤B:1-(4-异丙氧基苯基)乙-1-醇

[0930] 

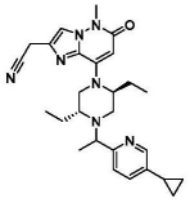
[0931] 在室温下向1-(4-异丙氧基苯基)乙-1-酮(1.7g,10mmol)于MeOH(15mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(304mg,8mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水(50ml)处理所得混合物,用EtOAc(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并浓缩至干。通过快速柱色谱(在30分钟内0-50% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(1.5g,88%)。MS:M/e 181(M+1)$^+$。

[0932] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-异丙氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

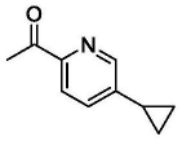
[0933] 

[0934] 在100℃下将1-(4-异丙氧基苯基)乙-1-醇(30mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(97mg,0.4mmol)和DIPEA(51mg,0.4mmol)于MeCN(2mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(8mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34(s,1H),7.25-7.16(m,2H),6.87-6.79(m,2H),5.58(s,1H),4.53(dq,J=12.2,6.1Hz,1H),3.77(d,J=2.9Hz,2H),3.71(s,3H),3.66-3.45(m,1H),3.41(d,J=12.9Hz,0.5H),3.23-3.03(m,1H),2.96-2.77(m,1H),2.54(d,J=12.5Hz,0.5H),2.38(d,J=12.1Hz,1H),2.12-1.88(m,1H),1.74(d,J=6.7Hz,2H),1.49(d,J=9.3Hz,2H),1.37-1.24(m,9H),1.02-0.87(m,3H),0.71-0.55(m,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[0935] 化合物A52:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(5-环丙基吡啶-2-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

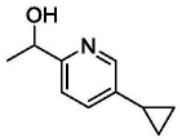
[0936] 

[0937] 步骤A:1-(5-环丙基吡啶-2-基)乙-1-酮

[0938] 

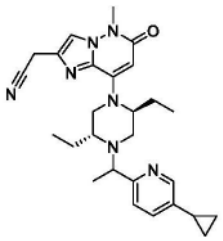
[0939] 在100℃下于N_2下将1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-酮(1g,5mmol)、环丙基硼酸(645mg,7.5mmol)、二氯双(三环己基膦)钯(II)(369mg,0.5mmol)和磷酸钾(1.6g,7.5mmol)于甲苯(10mL)和水(1ml)中的混合物搅拌过夜。用水(100ml)处理混合物,用EtOAc(20ml×3)萃取,用盐水(50mL)洗涤,干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(在30分钟内0-50%EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(300mg,37%)。MS:M/e162$(M+1)^+$。

[0940] 步骤B:1-(5-环丙基吡啶-2-基)乙-1-醇

[0941] 

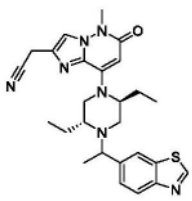
[0942] 在室温下向1-(5-环丙基吡啶-2-基)乙-1-酮(300mg,1.86mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(56mg,1.49mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水(20ml)处理所得混合物,用EtOAc(10mL×2)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并浓缩至干。通过快速柱色谱(在30分钟内0-50% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(160mg,53%)。MS:M/e164$(M+1)^+$。

[0943] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(5-环丙基吡啶-2-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

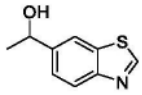
[0944] 

[0945] 在100℃下将1-(5-环丙基吡啶-2-基)乙-1-醇(32mg,0.1mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(97mg,0.4mmol)和DIPEA(52mg,0.4mmol)于MeCN(2mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(8mg,16%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.26(d,J=7.9Hz,1H),7.79(s,1H),7.56-7.42(m,2H),5.60(s,1H),4.03-3.79(m,3H),3.79-3.48(m,4H),3.31(s,2H),3.19-2.97(m,1H),2.95-2.68(m,1H),2.39-2.19(m,1H),2.15-1.89(m,2H),1.87-1.46(m,3H),1.40-1.27(m,3H),1.10-0.90(m,5H),0.79-0.57(m,5H)ppm。MS:M/e 474$(M+1)^+$。

[0946] 化合物A53:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

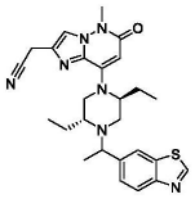
[0947] 

[0948] 步骤A:1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇

[0949] 

[0950] 在室温下向1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮(500mg,2.8mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(75mg,1.9mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(350mg,69%)。MS:M/e 180(M+1)$^+$。

[0951] 步骤2:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0952] 

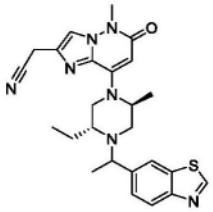
[0953] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(328mg,1mmol)、1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(268.5mg,1.5mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(729mg,3mmol)和DIPEA(645mg,5mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物A53(243mg),通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A53a(70mg)和化合物A53b(70mg)。

[0954] 化合物A53:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.25-9.18(m,1H),8.14-7.99(m,2H),7.81-7.75(m,1H),7.69-7.60(m,1H),5.63-5.57(m,1H),3.97-3.89(m,2H),3.85-3.77(m,0.5H),3.73(s,3H),3.57-3.50(m,0.5H),3.24-2.91(m,3H),2.74-2.06(m,2H),2.06-1.49(m,4H),1.48-1.34(m,3H),1.12-0.90(m,4H),0.74-0.51(m,3H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[0955] 化合物A53a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.19(s,1H),8.06-8.01(m,2H),7.76(s,1H),7.60(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),5.58(s,1H),3.95-3.88(m,3H),3.71(s,3H),3.29-3.25(m,3H),3.06-3.01(m,1H),2.93-2.86(m,1H),2.45-2.37(m,1H),2.18-2.07(m,1H),1.89-1.79(m,1H),1.58-1.47(m,2H),1.39(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H),0.65(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

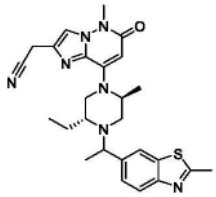
[0956] 化合物A53b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.22(s,1H),8.12(d,J=1.2Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.80(s,1H),7.66(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),5.60(s,1H),3.95(s,2H),3.84-3.77(m,1H),3.75(s,3H),3.57-3.50(m,1H),3.36-3.32(m,2H),3.25-3.16(m,1H),2.71-2.66(m,1H),2.42-2.33(m,1H),2.07-1.96(m,1H),1.76-1.54(m,3H),1.40(d,J=6.4Hz,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H),0.58(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[0957] 化合物A54:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

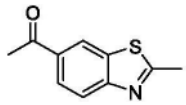
[0958] 

[0959] 在100℃下于密封管中将产物2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(31.4mg,0.1mmol)、1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(35.8mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(CH_2Cl_2:MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物(12mg)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ9.23-9.19(m,1H),8.13-7.99(m,2H),7.79-7.77(m,1H),7.68-7.61(m,1H),5.64-5.61(m,1H),4.00-3.90(m,3H),3.85-3.76(m,0.5H),3.73(s,3H),3.58-3.53(m,0.5H),3.35-3.32(m,1H),3.23-3.19(m,0.5H),3.06-2.76(m,1.5H),2.53-2.21(m,1H),1.76-1.53(m,3H),1.47-1.38(m,5H),1.22(d,J=6.4Hz,1.5H),1.08(t,J=7.2Hz,1.5H),0.74(t,J=7.2Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 476$(M+1)^+$。

[0960] 化合物A55:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

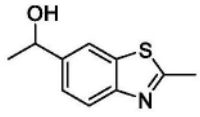
[0961] 

[0962] 步骤A:1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮

[0963] 

[0964] 在100℃下将6-溴-2-甲基苯并[d]噻唑(1g,4.39mmol)、三丁基锡烷甲酸乙酯(1.98g,5.48mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(150mg,0.21mmol)于甲苯(10ml)中的溶液搅拌过夜。将溶液冷却至室温。添加HCl/1,4-二噁烷(4M,2ml)并且在室温下搅拌10分钟。用EtOAc(20ml)稀释溶液,用Na_2CO_3水溶液(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-30% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(600mg,72%)。MS:M/e 192$(M+1)^+$。

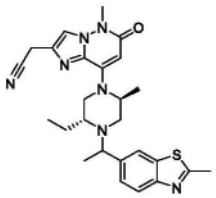
[0965] 步骤B:1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇

[0966] 

[0967] 在室温下将1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮(600mg,3.14mmol)和$NaBH_4$(119mg,3.13mmol)于MeOH(6ml)中的溶液搅拌10分钟。用EtOAc(15ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(600mg,99%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 194$(M+1)^+$。

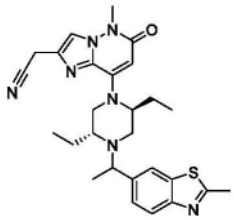
[0968] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)

哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[0969] 

[0970] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.16mmol)、1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(61mg,0.318mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(116mg,0.48mmol)和DIPEA(103mg,0.8mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(23mg)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.98-7.91(m,1H),7.89-7.76(m,2H),7.61-7.51(m,1H),5.66-5.58(m,1H),5.32-5.25(m,1H),4.52-4.49(m,1H),3.95-3.90(m,2H),3.90-3.75(m,1H),3.73(s,3H),3.59-3.50(m,0.5H),3.23-3.14(m,0.5H),3.04-2.86(m,1H),2.85-2.80(m,3H),2.79-2.71(m,0.5H),2.49-2.20(m,1H),1.75-1.47(m,2.5H),1.43-1.18(m,6H),1.11-0.69(m,3H)ppm。MS:M/e 490$(M+1)^+$。

[0971] 化合物A56:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

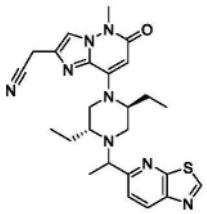
[0972] 

[0973] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.3mmol)、1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(116mg,0.6mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(219mg,0.9mmol)和DIPEA(192mg,1.5mmol)于CH_3CN(8mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法B)分离成化合物A56a(20mg)和化合物A56b(19mg)。

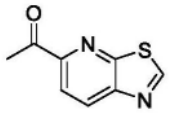
[0974] 化合物A56a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.91(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),5.60(s,1H),3.92(s,2H),3.91-3.85(m,1H),3.73(s,3H),3.33-3.30(m,2H),3.29-3.25(m,1H),3.06-2.87(m,2H),2.82(s,3H),2.46-2.38(m,1H),2.18-2.07(m,1H),1.89-1.79(m,1H),1.62-1.47(m,2H),1.39(d,J=6.4Hz,3H),0.95(t,J=7.2Hz,3H),0.67(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 504$(M+1)^+$。

[0975] 化合物A56b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.94(s,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),5.57(s,1H),3.92(s,2H),3.76-3.68(m,4H),3.53-3.46(m,1H),3.32-3.30(m,2H),3.21-3.13(m,1H),2.81(s,3H),2.69-2.60(m,1H),2.38-2.32(m,1H),2.05-1.93(m,1H),1.72-1.51(m,3H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.56(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 504$(M+1)^+$。

[0976] 化合物A57:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

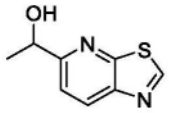
[0977] 

[0978] 步骤A:1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮.

[0979] 

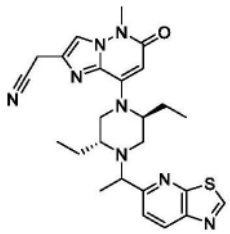
[0980] 在100℃下于N_2下将5-溴噻唑并[5,4-b]吡啶(1.3g,5.9mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(3.2g,0.9mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(40mg,0.06mmol)于DMF(3mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。干燥有机层并且逐滴添加HCl(3mL,3M,于乙酸乙酯中),并且在室温下搅拌混合物2小时。浓缩反应物并且用饱和$NaHCO_3$溶液调节至pH=8-9,用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并且通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(300mg,28%)。MS:M/e 179$(M+1)^+$

[0981] 步骤B:1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇

[0982] 

[0983] 在室温下向1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮(300mg,1.65mmol)于MeOH(15mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(60mg,1.65mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(200mg)。MS:M/e181$(M+1)^+$。

[0984] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈.

[0985] 

[0986] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.30mmol)于CH_3CN(5mL)中的溶液中添加1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(164mg,0.91mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(222mg,0.91mmol)和DIPEA(0.39g,3.0mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A57(粗物质),通过制备手性HPLC将其进一步分离成化合物A57a(36mg)和化合物A57b(29mg)。手性分离条件如下所示。

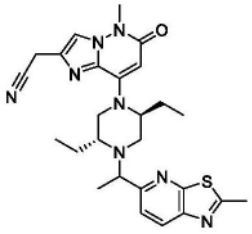
[0987]

柱	CHIRALPAK IE
柱尺寸	21.2mm × 250mm, 5um
流动相 A	己烷 30%
流动相 B	ETOH (0.5% 2M NH_3MEOH) 70%
流速	18 mL/min
波长	UV 200 nm 和 300nm
温度	RT
制备型 HPLC 设备	制备型 HPLC-Gilson

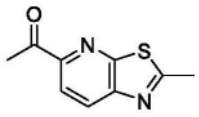
[0988] 化合物A57a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.34(s,1H),8.42(d,J=8.5Hz,1H),7.79(d,J=8.7Hz,2H),5.61(s,1H),4.20-4.06(m,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.35-3.30(m,3H),3.07-2.94(m,2H),2.40(d,J=8.6Hz,1H),2.22-1.75(m,2H),1.59(dd,J=15.8,8.1Hz,2H),1.45(d,J=6.5Hz,3H),0.94(t,J=7.3Hz,3H),0.71(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[0989] 化合物A57b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.34(s,1H),8.41(d,J=8.5Hz,1H),7.85(d,J=8.5Hz,1H),7.79(s,1H),5.60(s,1H),3.93(s,3H),3.73(s,3H),3.55(d,J=12.5Hz,1H),3.35-3.30(m,2H),3.19(d,J=10.2Hz,1H),2.80(dd,J=12.2,3.6Hz,1H),2.27(d,J=12.6Hz,1H),1.98(dt,J=15.0,8.5Hz,1H),1.71(dt,J=24.6,8.8Hz,2H),1.56(dd,J=13.4,7.5Hz,1H),1.42(d,J=6.6Hz,3H),1.05(t,J=7.3Hz,3H),0.62(t,J=7.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[0990] 化合物A58:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

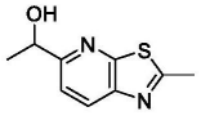
[0991] 

[0992] 步骤A:1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮

[0993] 

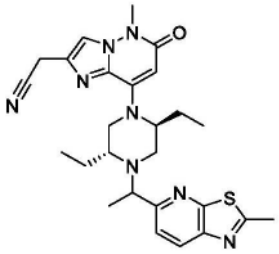
[0994] 在100℃下于N_2下将5-氯-2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶(250mg,1.35mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(738mg,2.04mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(95mg,0.14mmol)于DMF(3mL)中混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。通过快速柱色谱纯化有机层。用乙酸乙酯稀释产物并且逐滴添加HCl(3mL,3M,于二噁烷中),并且在室温下搅拌混合物2小时。浓缩反应物并且用饱和$NaHCO_3$溶液调节至pH=8-9,用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(200mg,77%)。MS:M/e 193(M+1)$^+$

[0995] 步骤B:1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇

[0996] 

[0997] 在室温下向1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮(200mg,1.04mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(39mg,1.04mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(180mg,90%)。MS:M/e 195$(M+1)^+$。

[0998] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

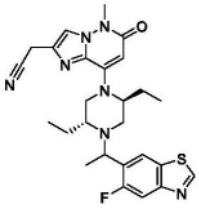
[0999] 

[1000] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(60mg,0.30mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(109mg,0.45mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(116mg,0.90mmol)。在100℃下于密封管中搅拌混合物16小时。冷却混合物并且用EtOAc(10mL)稀释,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A58,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A58a(17mg)和化合物A58b(17mg)。

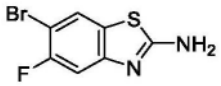
[1001] 化合物A58a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,J=8.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),5.60(s,1H),3.93(s,2H),3.89(dd,J=12.8,6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.54(d,J=11.6Hz,1H),3.35-3.30(m,2H),3.18(d,J=10.4Hz,1H),2.86(s,3H),2.82-2.74(m,1H),2.28(d,J=12.4Hz,1H),2.06-1.89(m,1H),1.78-1.49(m,3H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.62(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 505$(M+1)^+$。

[1002] 化合物A58b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),5.61(s,1H),4.14-4.01(m,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.39-3.32(m,1H),3.31-3.29(m,2H),3.08-2.92(m,2H),2.86(s,3H),2.49-2.32(m,1H),2.23-1.97(m,1H),1.93-1.76(m,1H),1.68-1.47(m,2H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H),0.71(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 505$(M+1)^+$。

[1003] 化合物A59:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

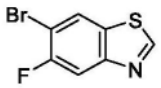
[1004] 

[1005] 步骤A:6-溴-5-氟苯并[d]噻唑-2-胺

[1006] 

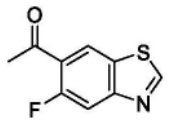
[1007] 在0℃下向4-溴-3-氟苯胺(1g,5.3mmol)和KSCN(760mg,7.9mmol)于AcOH(3mL)中的混合物中添加Br_2(0.85g,5.3mmol),然后在室温下加温2小时。浓缩溶液并且用水稀释。浓缩溶液并且用饱和$NaHCO_3$溶液调节至pH=8-9,用乙酸乙酯萃取。通过快速柱色谱纯化合并的有机层,得到标题化合物(800mg,61%)。MS:M/e247$(M+1)^+$

[1008] 步骤B:6-溴-5-氟苯并[d]噻唑

[1009] 

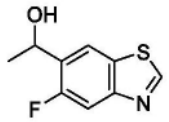
[1010] 在70℃下将6-溴-5-氟苯并[d]噻唑-2-胺(800mg,3.2mmol)、tBuONO(474mg,14.8mmol)于THF(10mL)中的混合物搅拌2小时。浓缩溶液并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(600mg,80%)。MS:M/e 232$(M+1)^+$

[1011] 步骤C:1-(5-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮.

[1012] 

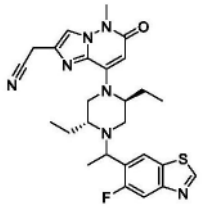
[1013] 在100℃下于N_2下将6-溴-5-氟苯并[d]噻唑(300mg,1.25mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.7g,1.9mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(90mg,0.12mmol)于DMF(5mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。干燥有机层并且逐滴添加HCl(3mL,3M,于乙酸乙酯中),并且在室温下搅拌混合物3小时。浓缩反应物并且用饱和$NaHCO_3$溶液调节至pH=8-9,用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并且通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(200mg,79%)。MS:M/e 196$(M+1)^+$

[1014] 步骤D:1-(5-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇

[1015] 

[1016] 在室温下向1-(5-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮(200mg,1.02mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(38mg,1.02mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(190mg)。MS:M/e 198$(M+1)^+$。

[1017] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1018] 

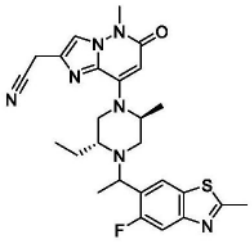
[1019] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(5-氟苯并[d]噻

唑-6-基)乙-1-醇(82mg,0.45mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(111mg,0.45mmol)和DIPEA(196mg,1.5mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A59(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A59a(12mg)和化合物A59b(9mg)。

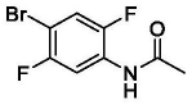
[1020] 化合物A59a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.28(s,1H),8.24(d,J=6.6Hz,1H),7.78(t,J=5.4Hz,2H),5.60(s,1H),4.33(q,J=6.5Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.34-3.30(m,3H),2.98(d,J=2.9Hz,2H),2.48(s,1H),1.95(ddt,J=20.6,13.4,6.7Hz,2H),1.62-1.50(m,2H),1.45(d,J=6.5Hz,3H),0.93(t,J=7.3Hz,3H),0.75(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 508$(M+1)^+$。

[1021] 化合物A59b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.27(s,1H),8.34(d,J=6.6Hz,1H),7.86-7.68(m,2H),5.60(s,1H),4.16(q,J=6.7Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.54(d,J=12.1Hz,1H),3.35-3.29(m,2H),3.19(d,J=9.9Hz,1H),2.74(d,J=8.8Hz,1H),2.40(d,J=12.3Hz,1H),2.14-1.55(m,4H),1.40(d,J=6.5Hz,3H),1.06(t,J=7.2Hz,3H),0.59(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 508$(M+1)^+$。

[1022] 化合物A60:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

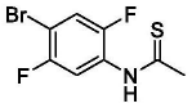
[1023] 

[1024] 步骤A:N-(4-溴-2,5-二氟苯基)乙酰胺.

[1025] 

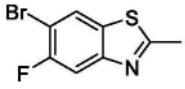
[1026] 在50℃下于N_2下将4-溴-2,5-二氟苯胺(3g,14.5mmol)、Ac_2O(2.2g,21.7mmol)于乙酸乙酯(30mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。干燥有机层并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(3.3g,91%)。MS:M/e 250$(M+1)^+$

[1027] 步骤B:N-(4-溴-2,5-二氟苯基)乙硫酰胺

[1028] 

[1029] 向N-(4-溴-2,5-二氟苯基)乙酰胺(3.3g,13.2mmol)于甲苯(30mL)中的溶液中添加劳森试剂(lawesson reagent)(8g,19.8mmol),并且在110℃下搅拌所得混合物16小时。浓缩反应混合物并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(3.6g)。MS:M/e 266$(M+1)^+$。

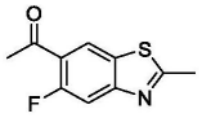
[1030] 步骤C:6-溴-5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑.

[1031] 

[1032] 在115℃下将N-(4-溴-2,5-二氟苯基)乙硫酰胺(3g,11.2mmol)、$NaOCH_3$(913mg,

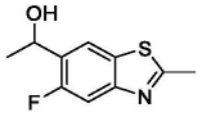
16.9mmol)于NMP(3mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。通过快速柱色谱纯化有机层,得到标题化合物(1.4g,50%)。MS:M/e 246(M+1)$^+$

[1033] 步骤D:1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮.

[1034] 

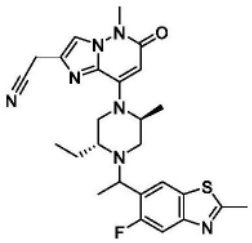
[1035] 在100℃下于N_2下将6-溴-5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑(1.4g,5.7mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(3.1g,8.5mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(399mg,0.57mmol)于甲苯(20mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。干燥有机层并且逐滴添加HCl(3mL,3M,于二噁烷中),并且在室温下搅拌混合物4小时。浓缩反应物并且用饱和$NaHCO_3$溶液调节至pH=8-9,用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并且通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1g,84%)。MS:M/e 210(M+1)$^+$

[1036] 步骤E:1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇

[1037] 

[1038] 在室温下向1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮(1g,4.7mmol)于MeOH(15mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(180mg,4.7mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(900mg,90%)。MS:M/e 212(M+1)$^+$。

[1039] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1040] 

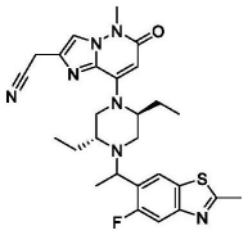
[1041] 向2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.16mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(80mg,0.38mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(116mg,0.48mmol)和DIPEA(207mg,1.5mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A60(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A60a(7mg)和化合物A60b(12mg)。

[1042] 化合物A60a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.10(d,J=6.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.60(d,J=10.8Hz,1H),5.62(s,1H),5.13(s,1H),4.84-4.57(m,1H),4.32(d,J=6.5Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.05(dd,J=11.9,3.9Hz,1H),2.83(s,3H),2.78(s,1H),2.47(s,2H),1.68-1.52(m,2H),1.40(dd,J=20.8,6.4Hz,6H),0.80(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 508(M+1)$^+$。

[1043] 化合物A60b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.19(d,J=6.6Hz,1H),7.79(s,

1H),7.56(d,J＝10.9Hz,1H),5.63(s,1H),5.55-5.17(m,1H),4.55(s,1H),4.20-4.09(m,1H),3.94(s,2H),3.74(s,3H),3.54(d,J＝12.2Hz,1H),3.17(d,J＝9.9Hz,1H),2.82(s,4H),2.27(d,J＝11.7Hz,1H),1.76-1.49(m,2H),1.39(d,J＝6.5Hz,3H),1.25(d,J＝6.4Hz,3H),1.08(t,J＝7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 508(M+1)$^+$。

[1044] 化合物A61:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

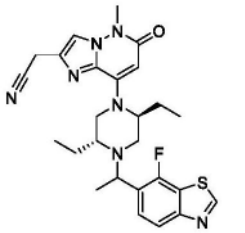
[1045] 

[1046] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(80mg,0.38mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(111mg,0.45mmol)和DIPEA(196mg,1.5mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A61(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A61a(8mg)和化合物A61b(11mg)。

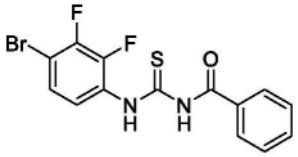
[1047] 化合物A61a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.08(d,J＝6.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.59(d,J＝10.8Hz,1H),5.60(s,1H),4.29(q,J＝6.3Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.33-3.18(m,3H),2.97(s,2H),2.83(s,3H),2.47(s,1H),4.20-4.09(m,2H),1.65-1.50(m,2H),1.42(d,J＝6.5Hz,3H),0.94(t,J＝7.2Hz,3H),0.75(t,J＝7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 522(M+1)$^+$。

[1048] 化合物A61b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.18(d,J＝6.6Hz,1H),7.79(s,1H),7.57(d,J＝10.9Hz,1H),5.60(s,1H),4.12(d,J＝6.2Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.52(d,J＝12.2Hz,1H),3.34-3.17(m,3H),2.82(s,3H),2.73(d,J＝10.5Hz,1H),2.39(d,J＝12.3Hz,1H),2.05(s,1H),1.76-1.50(m,3H),1.38(d,J＝6.5Hz,3H),1.05(t,J＝7.1Hz,3H),0.60(t,J＝7.0Hz,3H)ppm。MS:M/e 522(M+1)$^+$。

[1049] 化合物A62:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

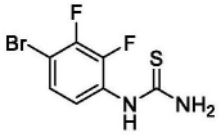
[1050] 

[1051] 步骤A:N-((4-溴-2,3-二氟苯基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺

[1052] 

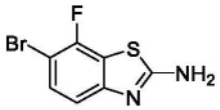
[1053] 在室温下将4-溴-2,3-二氟苯胺(2g,9.62mmol)和苯甲酰异硫氰酸酯(1.65g,10.12mmol)于丙酮(30ml)中的溶液搅拌过夜。过滤反应物。干燥滤饼,得到标题化合物(2.53g,71%)。MS:M/e 371,373(M+1)$^+$。

[1054] 步骤B:1-(4-溴-2,3-二氟苯基)硫脲

[1055] 

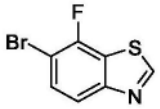
[1056] 在70℃下将N-((4-溴-2,3-二氟苯基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺(2.53g,6.84mmol)和NaOH(816mg,20.4mmol)于MeOH(25ml)和水(5ml)中的溶液搅拌30分钟。在减压下浓缩反应物。过滤残余物。干燥滤饼,得到标题化合物(0.83g,46%)。MS:M/e 267,269(M+1)$^+$。

[1057] 步骤C:6-溴-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺

[1058] 

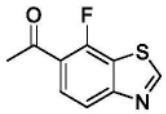
[1059] 在100℃下将1-(4-溴-2,3-二氟苯基)硫脲(830mg,3.12mmol)和NaH(60%,188mg,4.70mmol)于NMP(10ml)中的溶液搅拌1小时。用水(20ml)淬灭反应物并且用EA(10ml×2)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并浓缩至干。通过快速柱色谱(10-40% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(760mg,粗物质),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 247,249(M+1)$^+$。

[1060] 步骤D:6-溴-7-氟苯并[d]噻唑

[1061] 

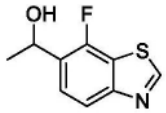
[1062] 在70℃下将6-溴-7-氟苯并[d]噻唑-2-胺(760mg,粗物质,3.09mmol)和亚硝酸叔丁酯(800mg,7.77mmol)于THF(10ml)中的溶液搅拌2小时。用水(10mL)淬灭溶液并且用EA(10ml×2)萃取。经Na_2SO_4干燥有机层并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-15% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(390mg)。MS:M/e 232,234(M+1)$^+$。

[1063] 步骤E:1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮

[1064] 

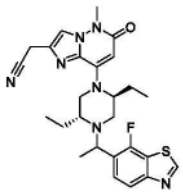
[1065] 在100℃下将6-溴-7-氟苯并[d]噻唑(390mg,1.68mmol)、三丁基锡烷甲酸乙酯(910mg,2.52mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(59mg,0.084mmol)于甲苯(10ml)中的溶液搅拌过夜。将溶液冷却至室温。添加HCl/1,4-二噁烷(4M,2ml)并且在室温下搅拌10分钟。用EtOAc(15ml)稀释溶液,用Na_2CO_3水溶液(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-25% EtOAc/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(264mg,81%)。MS:M/e 196(M+1)$^+$。

[1066] 步骤F:1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇

[1067] 

[1068] 在室温下将1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮(264mg,1.35mmol)和$NaBH_4$(51.4mg,1.35mmol)于MeOH(4ml)中的溶液搅拌15分钟。用EtOAc(10ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(264mg,99%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 198(M+1)$^+$。

[1069] 步骤G:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

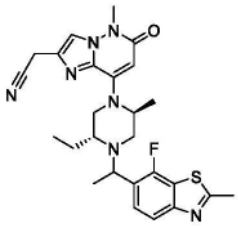
[1070] 

[1071] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)、1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(60mg,0.30mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(111mg,0.46mmol)和DIPEA(197.2mg,1.53mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A62,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A62a(16.77mg)和化合物A62b(21.17mg)。

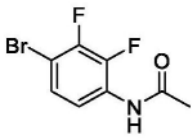
[1072] 化合物A62a(较早的峰):1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.26(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.82-7.72(m,2H),5.60(s,1H),4.36(q,J=6.5Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.29-3.23(m,3H),3.01(q,J=12.0Hz,2H),2.39(s,1H),2.16-2.03(m,1H),1.92-1.76(m,1H),1.62-1.50(m,2H),1.45(d,J=5.7Hz,3H),0.96(t,J=8.0Hz,3H),0.71(t,J=8.0Hz,3H)ppm。MS:M/e 508(M+1)$^+$。

[1073] 化合物A62b(较晚的峰):1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.25(s,1H),7.91(d,J=8.3Hz,1H),7.84(t,J=8.3Hz,1H),7.78(s,1H),5.60(s,1H),4.21(q,J=6.5Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.52(d,J=12.7Hz,1H),3.32(s,2H),3.21(d,J=9.9Hz,1H),2.75(d,J=11.4Hz,1H),2.35(d,J=12.7Hz,1H),1.97(s,1H),1.78-1.51(m,3H),1.41(d,J=6.2Hz,3H),1.06(t,J=8.0Hz,3H),0.59(t,J=8.0Hz,3H)ppm。MS:M/e 508(M+1)$^+$。

[1074] 化合物A63:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1075] 

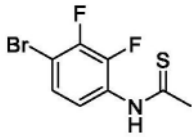
[1076] 步骤A:N-(4-溴-2,3-二氟苯基)乙酰胺

[1077] 

[1078] 在50℃下将4-溴-2,3-二氟苯胺(2.7g,12.98mmol)和乙酸酐(2.7ml)于EA(30ml)

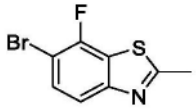
中的溶液搅拌1.5小时。用Na_2CO_3(20ml×2)洗涤溶液,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(3.2g,99%)。MS:M/e 250,252(M+1)$^+$。

[1079] 步骤B:N-(4-溴-2,3-二氟苯基)乙硫酰胺

[1080] 

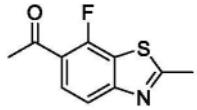
[1081] 在110℃下将N-(4-溴-2,3-二氟苯基)乙酰胺(3g,12.05mmol)和劳森试剂(2.43g,6.01mmol)于甲苯(30ml)中的溶液搅拌1.5小时。用EtOAc(30ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-15% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(3g,94%)。MS:M/e 266,268(M+1)$^+$。

[1082] 步骤C:6-溴-7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑

[1083] 

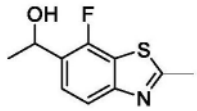
[1084] 在110℃下将N-(4-溴-2,3-二氟苯基)乙硫酰胺(3g,11.32mmol)和Cs2CO3(7.4g,22.70mmol)于甲苯(30ml)中的溶液搅拌1.5小时。用EtOAc(30ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-10% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(2.1g,76%)。MS:M/e 246,248(M+1)$^+$。

[1085] 步骤D:1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮

[1086] 

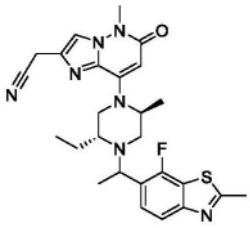
[1087] 在100℃下将6-溴-7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑(2.1g,8.57mmol)、三丁基锡烷甲酸乙酯(4.64g,12.85mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(300mg,0.43mmol)于甲苯(20ml)中的溶液搅拌过夜。将溶液冷却至室温。添加HCl/1,4-二噁烷(4M,2ml)并且在室温下搅拌10分钟。用EtOAc(20ml)稀释溶液,用Na_2CO_3水溶液(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-20% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(1.7g,94%)。MS:M/e 210(M+1)$^+$。

[1088] 步骤E:1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇

[1089] 

[1090] 在室温下将1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮(1.7g,8.13mmol)和$NaBH_4$(309mg,8.13mmol)于MeOH(15ml)中的溶液搅拌10分钟。用EtOAc(30ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(1.7g,99%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 212(M+1)$^+$。

[1091] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

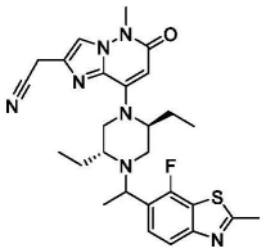
[1092] 

[1093] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.16mmol)、1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(67.2mg,0.32mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(116mg,0.48mmol)和DIPEA(205mg,1.59mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A63,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A63a(15mg)和化合物A63b(19mg)。

[1094] 化合物A63a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.80-7.73(m,2H),7.70(t,J=7.0Hz,1H),5.62(s,1H),5.40-5.25(m,1H),4.51-4.48(m,1H),4.33(q,J=6.6Hz,1H),3.91(s,2H),3.73(s,3H),3.27(m,1H),3.04(dd,J=11.99,4.00Hz,1H),2.90-2.79(m,4H),2.40(s,1H),1.61-1.51(m,2H),1.43(d,J=6.5Hz,3H),1.39(d,J=6.4Hz,3H),0.77(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 508$(M+1)^+$。

[1095] 化合物A63b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.82-7.75(m,2H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),5.62(s,1H),5.15-5.00(m,1H),4.82-4.75(m,1H),4.18(q,J=6.5Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.52(d,J=12.4Hz,1H),3.18(d,J=10.4Hz,1H),2.90-2.78(m,4H),2.22(d,J=12.1Hz,1H),1.80-1.65(m,1H),1.64-1.52(m,1H),1.40(d,J=6.6Hz,3H),1.23(d,J=6.6Hz,3H),1.09(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 508$(M+1)^+$。

[1096] 化合物A64:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1097] 

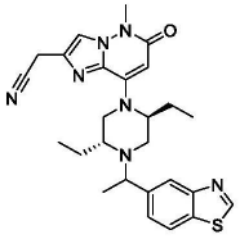
[1098] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.30mmol)、1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(128.6mg,0.61mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(222.3mg,0.91mmol)和DIPEA(393.3mg,3.04mmol)于CH_3CN(3ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A64,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A64a(28mg)和化合物A64b(35mg)。

[1099] 化合物A64a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.82-7.73(m,2H),7.68(t,J=7.3Hz,1H),5.60(s,1H),4.31(q,J=6.4Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.31(s,2H),3.26(s,1H),2.97(q,J=12.7Hz,2H),2.85(s,3H),2.39(s,1H),2.16-2.00(m,1H),1.91-1.75(m,1H),1.64-1.49(m,2H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),0.96(t,J=7.2Hz,3H),0.71(t,J=

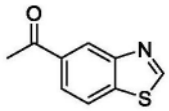
7.1Hz,3H)ppm。MS:M/e 522(M+1)$^+$。

[1100] 化合物A64b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.87-7.67(m,3H),5.59(s,1H),4.17(q,J=6.4Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.50(d,J=13.1Hz,1H),3.31(s,2H),3.18(d,J=9.8Hz,1H),2.85(s,3H),2.73(d,J=10.1Hz,1H),2.34(d,J=12.2Hz,1H),1.97(s,1H),1.76-1.50(m,3H),1.39(d,J=6.5Hz,3H),1.05(t,J=7.1Hz,3H),0.60(t,J=7.1Hz,3H)ppm。MS:M/e 522(M+1)$^+$。

[1101] 化合物A65:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

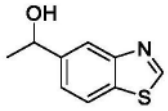
[1102] 

[1103] 步骤A:1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-酮

[1104] 

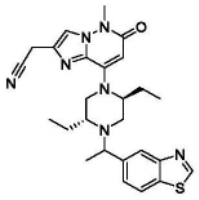
[1105] 在100℃下于N_2下将5-溴苯并[d]噻唑(2g,9.3mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(6.8g,18.6mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(660mg,0.9mmol)于甲苯(40mL)中的混合物搅拌16小时。用HCl(10mL,4M,于1,4-二噁烷中)逐滴淬灭反应混合物,并且在室温下搅拌混合物0.5小时。浓缩反应混合物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(600mg,36%)。MS:M/e 178(M+1)$^+$。

[1106] 步骤B:1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-醇

[1107] 

[1108] 在室温下向1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-酮(600mg,3.4mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(130mg,3.4mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到标题化合物(700mg,粗物质)。MS:M/e 180(M+1)$^+$。

[1109] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1110] 

[1111] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(328mg,1mmol)、1-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-醇(358mg,2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(729mg,3mmol)和DIPEA(645mg,5mmol)于

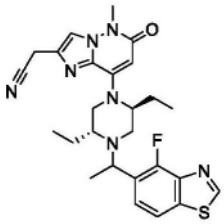
CH_3CN(10mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(15mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A65(320mg),通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A65a(70mg)和化合物A65b(90mg)。

[1112] 化合物A65:^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.28-9.21(m,1H),8.13-8.00(m,2H),7.80-7.76(m,1H),7.62-7.57(m,1H),5.62-5.57(m,1H),4.00-3.95(m,0.5H),3.94-3.89(m,2H),3.84-3.79(m,0.5H),3.73(s,3H),3.57-3.51(m,0.5H),3.30-3.28(m,2.5H),3.25-3.18(m,0.5H),3.09-2.92(m,1H),2.74-2.69(m,0.5H),2.48-2.37(m,1H),2.20-1.95(m,1H),1.91-1.50(m,3H),1.47-1.38(m,3H),1.09-0.95(m,3H),0.71-0.54(m,3H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

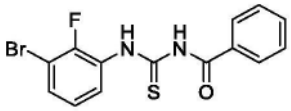
[1113] 化合物A65a(较早的峰):^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.25(s,1H),8.08-8.02(m,2H),7.77(s,1H),7.57(d,J=80Hz,1H),5.60(s,1H),3.97-3.86(m,3H),3.73(s,3H),3.31-3.25(m,3H),3.08-2.89(m,2H),2.47-2.40(m,1H),2.20-2.09(m,1H),1.90-1.79(m,1H),1.64-1.48(m,2H),1.42(d,J=6.0Hz,3H),0.96(t,J=6.8Hz,3H),0.67(t,J=6.8Hz,3H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[1114] 化合物A65b(较晚的峰):^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.23(s,1H),8.10(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(s,2H),3.82-3.76(m,1H),3.73(s,3H),3.55-3.46(m,1H),3.31-3.29(m,2H),3.23-3.16(m,1H),2.71-2.63(m,1H),2.41-2.34(m,1H),2.04-1.94(m,1H),1.74-1.55(m,3H),1.38(d,J=6.0Hz,3H),1.05(t,J=6.8Hz,3H),0.56(t,J=6.8Hz,3H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[1115] 化合物A66:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-氟苯并[d]噻唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

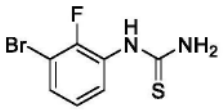
[1116] 

[1117] 步骤A:N-((3-溴-2-氟苯基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺

[1118] 

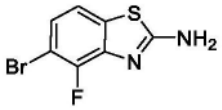
[1119] 在室温下将3-溴-2-氟苯胺(5g,26.32mmol)和苯甲酰异硫氰酸酯(4.5g,27.61mmol)于MeCN(50ml)中的溶液搅拌30分钟。过滤反应物。干燥滤饼,得到标题化合物(7.5g,81%)。MS:M/e 353,355(M+1)$^+$。

[1120] 步骤B:1-(3-溴-2-氟苯基)硫脲

[1121] 

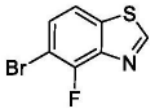
[1122] 在70℃下将N-((3-溴-2-氟苯基)硫代氨甲酰基)苯甲酰胺(7.5g,21.31mmol)和NaOH(2.56g,64mmol)于MeOH(80ml)和H2O(20ml)中的溶液搅拌15分钟。将反应物在减压下浓缩至干。将所得固体在DCM:MeOH(10:1,50ml)中制成浆液,然后过滤。蒸发滤液,得到产物(4g,75%)。MS:M/e 249,251(M+1)$^+$。

[1123] 步骤C:5-溴-4-氟苯并[d]噻唑-2-胺

[1124] 

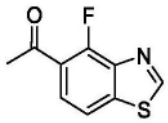
[1125] 向1-(3-溴-2-氟苯基)硫脲(248mg,1mol)于$CHCl_3$(2mL)中的溶液中添加Br_2(192mg,1.2mmol)。在60℃下搅拌反应混合物过夜。向混合物中缓慢添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(200mg,81.6%)。MS:M/e247$(M+1)^+$。

[1126] 步骤D:5-溴-4-氟苯并[d]噻唑

[1127] 

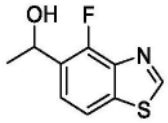
[1128] 向5-溴-4-氟苯并[d]噻唑-2-胺(110mg,0.45mol)于THF(10mL)中的溶液中添加亚硝酸异戊酯(131mg,1.12mmol)。在70℃下搅拌反应混合物过夜。向混合物中缓慢添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(60mg,58.3%)。MS:M/e 232$(M+1)^+$。

[1129] 步骤E:1-(4-氟苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-酮

[1130] 

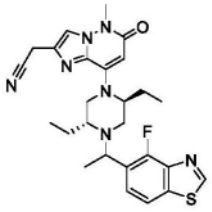
[1131] 向5-溴-4-氟苯并[d]噻唑(150mg,0.65mol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(70mg,0.1mol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(365mg,1mmol)。在N_2气氛下保护反应混合物并且在90℃下搅拌16小时。向混合物中添加含4N Hcl的二噁烷(0.5ml)并且在室温下搅拌15分钟。向混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(120mg,95.2%)。MS:M/e 196$(M+1)^+$。

[1132] 步骤F:1-(4-氟苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-醇

[1133] 

[1134] 向1-(4-氟苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-酮(120mg,0.65mol)于MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(23mg,0.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物15分钟。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用DCM(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(100mg,83.3%)。MS:M/e 198$(M+1)^+$。

[1135] 步骤G:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-氟苯并[d]噻唑-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

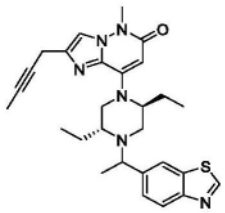
[1136] 

[1137] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.1mmol)、1-(4-氟苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-醇(50mg,0.25mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(120mg,0.5mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)。将反应混合物密封于瓶中并且在105℃下加热16小时,然后冷却至室温,用水稀释,用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A66a(4mg)和化合物A66b(5mg)。

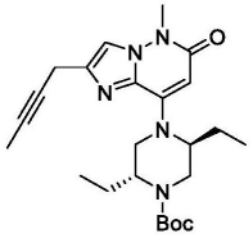
[1138] 化合物A66a(较早的峰):^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.27(s,1H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.78(s,1H),7.70(m,1H),5.61(s,1H),4.41(d,J=6.4Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.33(s,2H),3.22(m,1H),3.00(dd,J=25.7,10.2Hz,2H),2.41(d,J=7.8Hz,1H),2.10(m,1H),1.84(m,1H),1.58(d,J=6.9Hz,2H),1.45(d,J=6.3Hz,3H),0.97(t,J=6.8Hz,3H),0.72(t,J=6.9Hz,3H)ppm。MS:M/e 487(M+1)$^+$。

[1139] 化合物A66b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.26(s,1H),7.87(d,J=8.5Hz,1H),7.79(m,2H),5.60(s,1H),4.26(d,J=6.4Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.51(d,J=12.1Hz,1H),3.32(s,1H),3.27(m,1H),3.20(d,J=9.3Hz,1H),2.76(d,J=10.2Hz,1H),2.36(d,J=12.2Hz,1H),1.97(s,1H),1.66(m,3H),1.41(d,J=6.5Hz,3H),1.06(t,J=7.0Hz,3H),0.60(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 487(M+1)$^+$。

[1140] 化合物A67:8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(丁-2-炔-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[1141] 

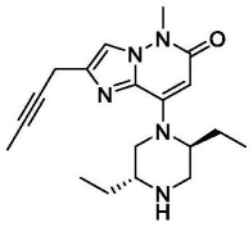
[1142] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-(丁-2-炔-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1143] 

[1144] 在80℃下于N_2下将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(407mg,0.93mmol)、丁-2-炔酸(93mg,1.11mmol)、X-Phos(14.3mmol)、$Pd(OAc)_2$(2.24mg,0.01mmol)和Cs_2CO_3(364mg,1.11mmol)于

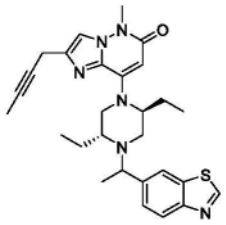
THF(10mL)中的混合物搅拌过夜。用H_2O(20mL)处理反应混合物,然后用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(233mg,56.8%)。MS:M/e 442$(M+1)^+$。

[1145] 步骤B:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[1146] 

[1147] 向(2R,5S)-4-(2-(丁-2-炔-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(233mg,0.53mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。添加后,搅拌反应物过夜。浓缩反应混合物,得到残余物,用H_2O(10mL)处理,然后碱化至pH=10-11并且用CH_2Cl_2(10mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,浓缩,得到标题化合物(170mg,94.4%)。MS:M/e 342$(M+1)^+$。

[1148] 步骤C:8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-2-(丁-2-炔-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

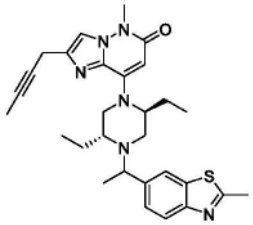
[1149] 

[1150] 在100℃下于密封管中将2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(34.1mg,0.1mmol)、1-(苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(35.8mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(129mg,1mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(15mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)纯化所得残余物,得到标题化合物A67,通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A67a(4mg)和化合物A67b(5mg)。

[1151] 化合物A67a(较早的峰):^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.23(s,1H),8.13-8.04(m,2H),7.67-7.61(m,2H),5.60(s,1H),3.96(dd,J=12.4,6.4Hz,1H),3.76(s,3H),3.57-3.52(m,2H),3.33-3.29(m,3H),3.08-2.94(m,2H),2.49-2.42(m,1H),2.20-2.09(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.82-1.77(m,3H),1.65-1.50(m,2H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),0.97(t,J=7.2Hz,3H),0.68(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 503$(M+1)^+$。

[1152] 化合物A67b(较晚的峰):^1H NMR(500MHz,CD_3OD)δ9.22(s,1H),8.12(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.69-7.63(m,2H),5.59(s,1H),3.81(dd,J=12.8,6.4Hz,1H),3.76(s,3H),3.58-3.50(m,3H),3.33-3.31(m,2H),3.24-3.18(m,1H),2.75-2.69(m,1H),2.41-2.34(m,1H),2.05-1.94(m,1H),1.81(t,J=2.4Hz,3H),1.74-1.57(m,3H),1.40(d,J=6.4Hz,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.58(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 503$(M+1)^+$。

[1153] 化合物A68:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

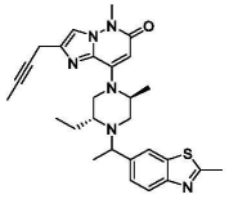
[1154] 

[1155] 在100℃下于密封管中将2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(34.1mg,0.1mmol)、1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(38.6mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得标题化合物A68(粗物质)并且通过制备型HPLC(方法B)分离成化合物A68a(1.5mg)和化合物A68b(2mg)。

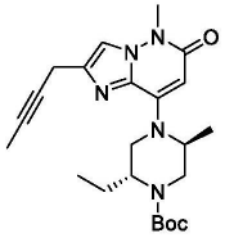
[1156] 化合物A68a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.91(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),5.57(s,1H),3.88(q,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.55-3.48(m,2H),3.35-3.31(m,2H),3.29-3.24(m,1H),3.05-2.88(m,2H),2.82(s,3H),2.46-2.38(m,1H),2.15-2.04(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.78(t,J=2.4Hz,3H),1.59-1.48(m,2H),1.39(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H),0.65(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 517$(M+1)^+$。

[1157] 化合物A68b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.95(s,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),5.56(s,1H),3.78-3.69(m,4H),3.56-3.45(m,3H),3.33-3.31(m,2H),3.22-3.11(m,1H),2.82(s,3H),2.72-2.62(m,1H),2.41-2.30(m,1H),2.04-1.89(m,1H),1.78(s,3H),1.72-1.52(m,3H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.02(t,J=7.2Hz,3H),0.56(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 517$(M+1)^+$。

[1158] 化合物A69:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[1159] 

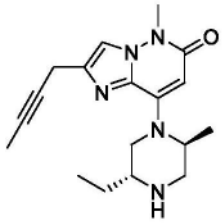
[1160] 步骤A:(2R,5S)-4-(2-(丁-2-炔-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1161] 

[1162] 在80℃下于N_2下将(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,

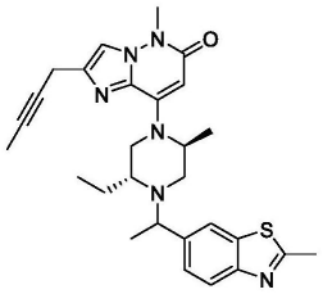
2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3g,7.08mmol)、丁-2-炔酸(0.89g,10.62mmol)、X-Phos(101mg,0.212mmol)、$Pd(OAc)_2$(15.7mg,0.07mmol)和Cs_2CO_3(3.46g,10.62mmol)于THF(60mL)中的混合物搅拌过夜。用H_2O(20mL)处理反应混合物,然后用EtOAc(100mL)萃取。用盐水洗涤有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(1.9g,62.8%)。MS:M/e 428$(M+1)^+$。

[1163] 步骤B:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[1164] 

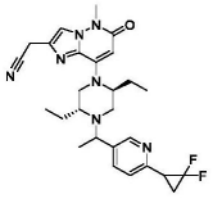
[1165] 向(2R,5S)-4-(2-(丁-2-炔-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.9g,4.44mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的搅拌溶液中添加TMSOTf(1.97g,8.88mmol)。添加后,搅拌反应物20分钟。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反应混合物,然后用CH_2Cl_2/IPA(3/1,40mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,浓缩,得到标题化合物(1.5g,100%)。MS:M/e 328$(M+1)^+$。

[1166] 步骤C:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

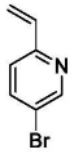
[1167] 

[1168] 在100℃下于密封管中将2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(50mg,0.153mmol)、1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(59mg,0.31mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(111mg,0.46mmol)和DIPEA(97mg,0.76mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(15mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(25mg)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.98-7.90(m,1H),7.89-7.79(m,1H),7.64-7.51(m,2H),5.59(s,1H),3.93-3.76(m,1H),3.73(s,3H),3.58-3.46(m,2.5H),3.30-3.24(m,1.5H),3.21-2.95(m,1H),2.90-2.72(m,4H),2.47-2.19(m,1H),1.82-1.75(m,3H),1.74-1.46(m,3H),1.43-1.16(m,6H),1.10-0.67(m,3H)ppm。MS:M/e 503$(M+1)^+$。

[1169] 化合物A70:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

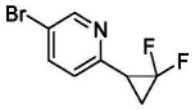
[1170] 

[1171] 步骤A:5-溴-2-乙烯基吡啶

[1172] 

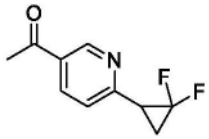
[1173] 向2,5-二溴吡啶(4.74g,20mol)于二噁烷(40mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼烷(3.4g,22mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(2.3g,2mmol)、Na_2CO_3(4.24g,40mmol)和H_2O(10ml)。在N_2气氛下保护反应混合物并且在100℃下搅拌过夜。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.3g,36%)。MS:M/e 184$(M+1)^+$。

[1174] 步骤B:5-溴-2-(2,2-二氟环丙基)吡啶

[1175] 

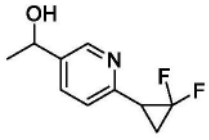
[1176] 向5-溴-2-乙烯基吡啶(366mg,2mol)于THF(5mL)中的溶液中添加$TMSCF_3$(852mg,6mmol)和NaI(300mg,2mmol)。在70℃下搅拌反应混合物过夜。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(140mg,30%)。MS:M/e 234$(M+1)^+$。

[1177] 步骤C:1-(6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基)乙-1-酮

[1178] 

[1179] 向5-溴-2-(2,2-二氟环丙基)吡啶(140mg,0.6mol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(70mg,0.1mol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(365mg,1mmol)。在N_2气氛下保护反应混合物并且在90℃下搅拌16小时。向混合物中添加含4N HCl的二噁烷(0.5ml)并且在室温下搅拌15分钟。向混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10ml)并且用EtOAc(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(60mg,51%)。MS:M/e 197$(M+1)^+$。

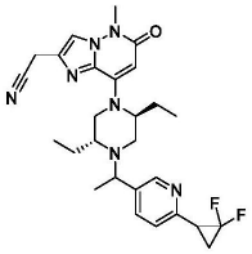
[1180] 步骤D:1-(6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基)乙-1-醇

[1181] 

[1182] 向1-(6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基)乙-1-酮(60mg,0.3mol)于MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(23mg,0.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物15分钟。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用DCM(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过

快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(30mg,50%)。MS:M/e 199(M+1)$^+$。

[1183] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

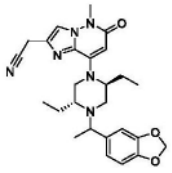
[1184] 

[1185] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.1mmol)、1-(6-(2,2-二氟环丙基)吡啶-3-基)乙-1-醇(30mg,0.15mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(120mg,0.5mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)。将反应混合物密封于瓶中并且在105℃下加热16小时,然后冷却至室温,用水稀释,用EA(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。纯化含有标题化合物A70的所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A70a(4mg)和化合物A70b(4mg)。

[1186] 化合物A70a(较早的峰):^{1}H NMR(500MHz,CD_3OD)δ8.46(s,1H),7.83(d,J=7.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.38(d,J=8.3Hz,1H),5.61(s,1H),3.93(s,2H),3.85(d,J=5.9Hz,1H),3.73(s,3H),3.22(m,3H),3.03(dd,J=24.7,12.2Hz,2H),2.91(d,J=10.6Hz,1H),2.37(s,1H),2.12(s,2H),1.88(d,J=44.9Hz,2H),1.54(s,2H),1.38(d,J=5.9Hz,3H),0.94(s,3H),0.73(s,3H)ppm。MS:M/e 510(M+1)$^+$。

[1187] 化合物A70b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.49(s,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.36(d,J=7.7Hz,1H),5.60(s,1H),3.94(s,2H),3.71(m,4H),3.49(d,J=13.0Hz,1H),3.33(s,2H),3.16(d,J=10.7Hz,1H),3.02(d,J=9.2Hz,1H),2.70(d,J=11.9Hz,1H),2.30(d,J=12.1Hz,1H),2.12(s,1H),1.92(s,2H),1.63(m,3H),1.35(d,J=5.8Hz,3H),1.04(d,J=6.8Hz,3H),0.61(d,J=6.6Hz,3H)ppm。MS:M/e 510(M+1)$^+$。

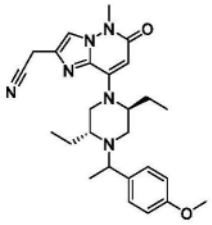
[1188] 化合物A71:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1189] 

[1190] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.30mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-醇(51mg,0.30mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(223mg,0.91mmol)和DIPEA(197mg,1.52mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂,得到粗产物。通过制备性HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(34mg,23%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.78(s,1H),6.90(d,J=14.4Hz,1H),6.86-6.71(m,2H),5.92(d,J=8.5Hz,2H),5.60(s,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.70-3.52(m,1H),3.51-3.32(m,1H),

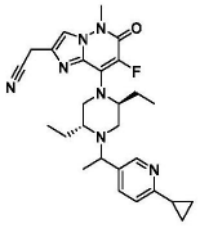
3.25(s,2H),3.14-2.95(m,1H),2.89-2.59(m,1H),2.52-2.39(m,1H),2.13-1.91(m,1H),1.84-1.46(m,3H),1.29(dd,J=13.5,6.2Hz,3H),0.98(dt,J=26.8,7.0Hz,3H),0.69(dt,J=22.5,7.0Hz,3H)ppm。MS:M/e 477(M+1)$^+$。

[1191] 化合物A72:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-甲氧基苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1192] 

[1193] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.30mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(4-甲氧基苯基)乙-1-醇(46mg,0.30mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(223mg,0.91mmol)和DIPEA(197mg,1.52mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(38mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.78(s,1H),7.27(t,J=9.2Hz,2H),6.88(t,J=9.2Hz,2H),5.59(s,1H),3.93(s,2H),3.78(d,J=4.8Hz,3H),3.73(s,3H),3.69-3.53(m,1H),3.49-3.33(m,1H),3.24(s,2H),3.15-2.95(m,1H),2.88-2.58(m,1H),2.49-2.36(m,1H),2.11-1.90(m,1H),1.83-1.46(m,3H),1.31(dd,J=16.2,6.0Hz,3H),0.98(dt,J=14.7,7.0Hz,3H),0.75-0.59(m,3H)。MS:M/e 463(M+1)$^+$。

[1194] 化合物A73:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1195] 

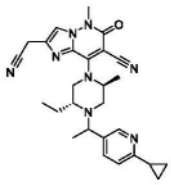
[1196] 向2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(142mg,0.3mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液中添加Selectfluor氟化试剂(117mg,0.33mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。将反应物倾倒至水中,用EtOAc(20mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A73(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A73a(6mg)和化合物A73b(7mg)。

[1197] 化合物A73a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.30(s,1H),7.78(s,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),4.68-4.59(m,1H),3.94(s,2H),3.89-3.80(m,2H),3.78(s,3H),3.68-3.59(m,1H),3.13-3.03(m,1H),2.98-2.88(m,1H),2.37-2.28(m,1H),2.15-1.87(m,3H),1.70-1.46(m,2H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),0.94-0.89(m,4H),0.87(t,J=7.2Hz,3H),0.59(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 492(M+1)$^+$

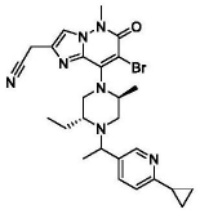
[1198] 化合物A73b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),7.77(s,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),4.46-4.34(m,1H),4.20-4.08(m,1H),3.93(s,

2H),3.88-3.81(m,1H),3.78(s,3H),3.70-3.60(m,1H),3.14-3.05(m,1H),2.92-2.83(m,1H),2.29-2.20(m,1H),2.14-1.86(m,2H),1.82-1.49(m,3H),1.31(d,J=6.4Hz,3H),1.08-0.83(m,7H),0.62(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e492(M+1)$^+$。

[1199] 化合物A74:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

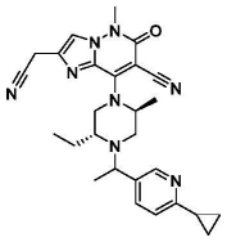
[1200] 

[1201] 步骤A:2-(7-溴-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1202] 

[1203] 向2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(220mg,0.479mmol)于CH_3CN(8mL)中的搅拌溶液中添加NBS(94mg,0.53mmol)。然后搅拌混合物30分钟。将反应混合物倾倒至H_2O(15mL)中,然后用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(196mg,76%)。MS:M/e 538/540(M+1)$^+$。

[1204] 步骤B:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[1205] 

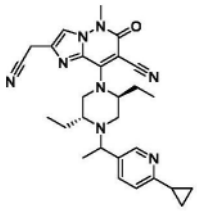
[1206] 向2-(7-溴-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(196mg,0.364mmol)于DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加$Zn(CN)_2$(128mg,1.09mmol),随后添加$Pd(PPh_3)_4$(125mg,0.109mmol)。添加后,在100℃下于N_2下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(15mL)中,然后用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A74(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A74a(30mg)和化合物A74b(42mg)。

[1207] 化合物A74a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),7.87(s,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),3.96(s,2H),3.84-3.76(m,2H),3.74(s,3H),3.33-3.30(m,2H),3.15-3.03(m,1H),2.94-2.85(m,1H),2.50-2.42(m,1H),2.14-2.05(m,1H),1.54(d,J=6.0Hz,3H),1.52-1.42(m,2H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.04-0.94(m,4H),

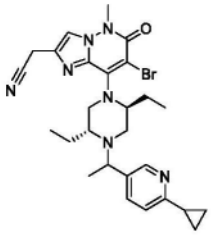
0.65(t,J＝7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 485(M+1)$^+$。

[1208] 化合物A74b(较晚的峰):^{1}H NMR(399MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),8.00(s,1H),7.64(d,J＝8.0Hz,1H),7.25(d,J＝8.0Hz,1H),4.08(s,2H),3.94-3.84(m,1H),3.52-3.37(m,2H),3.68-3.64(m,1H),3.63(s,3H),3.50-3.33(m,2H),3.16-3.05(m,1H),2.82-2.71(m,1H),2.25-2.14(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.51-1.39(m,2H),1.31-1.21(m,6H),0.97-0.80(m,7H)ppm。MS:M/e 485(M+1)$^+$。

[1209] 化合物A75:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

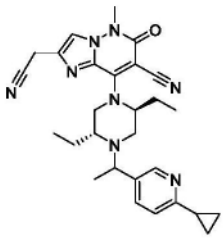
[1210] 

[1211] 步骤A:2-(7-溴-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1212] 

[1213] 向2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(200mg,0.42mmol)于CH_3CN(8mL)中的搅拌溶液中添加NBS(83mg,0.47mmol)。然后搅拌混合物30分钟。将反应混合物倾倒至H_2O(10mL)中,然后用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(194mg,76%)。MS:M/e 552/554(M+1)$^+$。

[1214] 步骤B:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

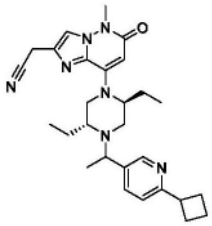
[1215] 

[1216] 向2-(7-溴-8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(194mg,0.35mmol)于DMF(6mL)中的搅拌溶液中添加$Zn(CN)_2$(123.3mg,1.05mmol),随后添加$Pd(PPh_3)_4$(121mg,0.105mmol)。添加后,在100℃下于N_2下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(15mL)中,然后用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A75a(7mg)和化合物A75b(9mg)。

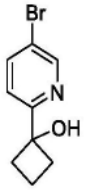
[1217] 化合物A75a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),7.88(s,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),3.98(s,2H),3.84-3.76(m,2H),3.75(s,3H),3.37-3.32(m,2H),3.24-2.95(m,2H),2.49-2.21(m,2H),2.14-1.75(m,2H),1.64-1.40(m,2H),1.35(d,J=6.0Hz,3H),1.09-0.84(m,7H),0.59(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 499(M+1)$^+$。

[1218] 化合物A75b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),7.89(s,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.19(d,J=8.0Hz,1H),3.97(s,3H),3.75(s,3H),3.69-3.60(m,1H),3.36-3.31(m,2H),3.26-3.16(m,1H),3.10-2.75(m,1H),2.41-2.02(m,3H),1.71-1.43(m,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H),1.09-0.83(m,7H),0.69(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 499(M+1)$^+$。

[1219] 化合物A76:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丁基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

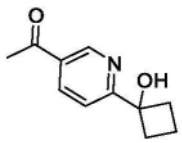
[1220] 

[1221] 步骤A:1-(5-溴吡啶-2-基)环丁-1-醇

[1222] 

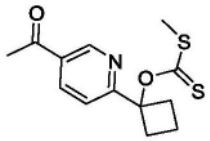
[1223] 向冷却降至-40℃并且在N_2气氛下的5-溴-2-碘吡啶(3.4g,12mol)于THF(20mL)中的溶液中逐滴添加异丙基氯化镁(2M,7.8ml,15.6mol)。在-40℃下搅拌反应混合物1小时。将环丁酮(0.7g,10mmol)于THF(5ml)中的溶液缓慢添加至混合物中,并且将反应缓慢升温至室温。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取,然后使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1g,44%)。MS:M/e 228(M+1)$^+$。

[1224] 步骤B:1-(6-(1-羟基环丁基)吡啶-3-基)乙-1-酮

[1225] 

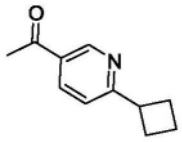
[1226] 向1-(5-溴吡啶-2-基)环丁-1-醇(400mg,1.76mol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(140mg,0.2mol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.1g,3mmol)。在N_2气氛下保护反应混合物并且在90℃下搅拌16小时。向混合物中添加含4N HCl的二噁烷(0.5ml)并且在室温下搅拌15分钟。向混合物中添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(270mg,80%)。MS:M/e 192(M+1)$^+$。

[1227] 步骤C:二硫代碳酸O-(1-(5-乙酰基吡啶-2-基)环丁酯)S-甲酯

[1228] 

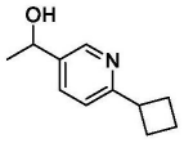
[1229] 在0℃下向1-(6-(1-羟基环丁基)吡啶-3-基)乙-1-酮(270mg,1.4mol)和CS_2(127mg,1.68mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%,于油中,62mg,1.5mol)。添加后,在室温下搅拌反应混合物1小时并且冷却降至0℃。添加CH_3I(317mg,2.1mmol),并且在室温下继续搅拌反应混合物1小时。向混合物中添加H_2O(10ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(280mg,71.2%)。MS:M/e 282$(M+1)^+$。

[1230] 步骤D:1-(6-环丁基吡啶-3-基)乙-1-酮

[1231] 

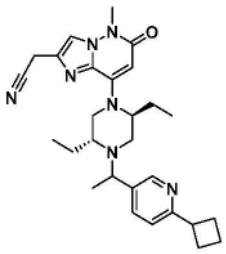
[1232] 向二硫代碳酸O-(1-(5-乙酰基吡啶-2-基)环丁酯)S-甲酯(70mg,0.25mol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加三丁基锡烷(144mg,0.5mol)和AIBN(8.2mg,0.05mmol)。在N_2气氛下保护反应混合物并且在100℃下搅拌1小时。向混合物中添加H_2O(10ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(30mg,69.7%)。MS:M/e 175$(M+1)^+$。

[1233] 步骤E:1-(6-环丁基吡啶-3-基)乙-1-醇

[1234] 

[1235] 向1-(6-环丁基吡啶-3-基)乙-1-酮(30mg,0.17mol)于MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(19mg,0.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物15分钟。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用DCM(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(30mg,100%)。MS:M/e177$(M+1)^+$。

[1236] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丁基吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1237] 

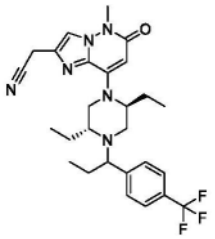
[1238] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.1mmol)、1-(6-环丁基吡啶-3-基)乙-1-醇(30mg,0.18mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(120mg,0.5mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)。将反应混合物密封于瓶中并且在105℃下加热16小时,然后冷却至室温,用

水稀释,用EA(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A76a(1.5mg)和化合物A76b(1.8mg)。

[1239] 化合物A76a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.41(s,1H),7.80(d,J=11.8Hz,2H),7.35(d,J=7.9Hz,1H),5.61(s,1H),3.93(s,2H),3.83(d,J=6.0Hz,1H),3.71(m,4H),3.27(m,2H),3.00(d,J=12.1Hz,1H),2.90(d,J=12.0Hz,1H),2.33(m,5H),2.11(m,3H),1.89(m,2H),1.54(m,2H),1.37(d,J=6.0Hz,3H),0.94(d,J=6.8Hz,3H),0.73(t,J=6.8Hz,3H)ppm。MS:M/e 488(M+1)$^+$。

[1240] 化合物A76b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(s,1H),7.81(d,J=13.3Hz,2H),7.32(d,J=7.9Hz,1H),5.60(s,1H),3.94(s,2H),3.70(m,5H),3.50(d,J=12.7Hz,1H),3.34(s,1H),3.16(d,J=9.9Hz,1H),2.69(d,J=11.4Hz,1H),2.33(m,5H),2.07(m,2H),1.92(s,2H),1.62(d,J=46.9Hz,3H),1.30(s,3H),1.03(s,3H),0.62(s,3H)ppm。MS:M/e 488(M+1)$^+$。

[1241] 化合物A77:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

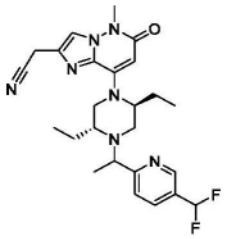
[1242] 

[1243] 在100℃下于密封管中将1-(4-(三氟甲基)苯基)丙-1-醇(122mg,0.6mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(290mg,1.2mmol)和DIPEA(155mg,1.2mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A77a(14mg)和化合物A77b(16mg)。

[1244] 化合物A77a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.71(d,J=7.9Hz,2H),7.54(d,J=7.7Hz,2H),5.48(s,1H),4.00(s,2H),3.59(s,4H),3.32-3.27(m,2H),3.11(d,J=12.5Hz,1H),2.82(s,2H),2.25(d,J=7.4Hz,1H),1.91(s,2H),1.74-1.50(m,2H),1.40(s,2H),0.86(s,3H),0.61(s,6H)ppm。MS:M/e 515(M+1)$^+$。

[1245] 化合物A77b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),7.69(d,J=7.4Hz,2H),7.55(d,J=7.3Hz,2H),5.48(s,1H),4.01(s,2H),3.59(s,3H),3.50-3.46(m,2H),3.34(s,1H),3.04(s,1H),2.51-2.49(m,2H),2.12(d,J=11.8Hz,1H),1.83(s,2H),1.65-1.33(m,4H),0.95(s,3H),0.66-0.40(m,6H)ppm。MS:M/e 515(M+1)$^+$。

[1246] 化合物A78:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

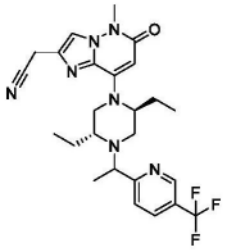
[1247] 

[1248] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.30mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-醇(53mg,0.30mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(223mg,0.91mmol)和DIPEA(197mg,1.52mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂,得到粗产物。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法B)分离成化合物A78a(18mg)和化合物A78b(17mg)。

[1249] 化合物A78a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.63(s,1H),8.03(d,J=7.9Hz,1H),7.79(s,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),6.73(t,J=55.5Hz,1H),5.62(s,1H),3.94(s,1H),3.93(s,2H),3.74(s,3H),3.31-3.29(m,3H),3.01(d,J=12.7Hz,1H),2.93(d,J=12.1Hz,1H),2.37(s,1H),2.15-2.04(m,1H),1.89-1.80(m,1H),1.62-1.51(m,2H),1.40(d,J=6.3Hz,3H),1.01-0.88(m,3H),0.81-0.67(m,3H)ppm。MS:M/e 484$(M+1)^+$。

[1250] 化合物A78b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.67(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.68(d,J=7.9Hz,1H),6.73(t,J=54.8Hz,1H),5.61(s,1H),3.94(s,2H),3.78(d,J=5.8Hz,1H),3.74(s,3H),3.52(d,J=13.3Hz,1H),3.30-3.18(m,3H),2.74(d,J=11.9Hz,1H),2.28(d,J=12.4Hz,1H),1.96-1.85(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.61-1.53(m,1H),1.37(d,J=6.1Hz,3H),1.09-1.00(m,3H),0.68-0.57(m,3H)ppm。MS:M/e 484$(M+1)^+$。

[1251] 化合物A79:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1252] 

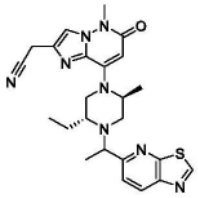
[1253] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.30mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-醇(53mg,0.30mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(223mg,0.91mmol)和DIPEA(197mg,1.52mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂,得到粗产物。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法B)分离成化合物A79a(20mg)和化合物A79b(20mg)。

[1254] 化合物A79a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.72(s,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.79(s,1H),5.62(s,1H),4.02-3.96(m,1H),3.93(s,2H),3.74(s,3H),3.35-3.30(m,2H),3.15-2.91(m,2H),2.39-2.34(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.89-

1.82(m,1H),1.62-1.54(m,2H),1.41(d,J＝6.3Hz,3H),1.32-1.28(m,1H),0.98-0.91(m,3H),0.79-0.71(m,3H)ppm。MS:M/e 502(M+1)$^+$。

[1255] 化合物A79b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(s,1H),8.10(d,J＝7.5Hz,1H),7.81(s,1H),7.79(s,1H),5.61(s,1H),3.94(s,2H),3.82(d,J＝6.1Hz,1H),3.74(s,3H),3.52(d,J＝13.5Hz,1H),3.30-3.18(m,2H),2.75(d,J＝12.8Hz,1H),2.26(d,J＝12.4Hz,1H),1.95-1.86(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.60-1.53(m,1H),1.38(d,J＝6.2Hz,3H),1.31-1.28(m,1H),1.04(t,J＝6.9Hz,3H),0.63(t,J＝6.9Hz,3H)ppm。MS:M/e 502(M+1)$^+$。

[1256] 化合物A80:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

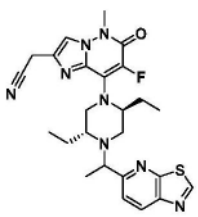
[1257] 

[1258] 向2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(57mg,0.32mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(116mg,0.47mmol)和DIPEA(205mg,1.5mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A80(粗物质),通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A80a(15mg)和化合物A80b(8mg)。

[1259] 化合物A80a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.35(s,1H),8.43(d,J＝8.5Hz,1H),7.80(d,J＝9.1Hz,2H),5.64(s,1H),5.10(s,1H),4.78(s,1H),4.18-4.07(m,1H),3.91(s,2H),3.74(s,3H),3.36(d,J＝14.1Hz,1H),3.07(d,J＝12.0Hz,1H),2.87(d,J＝11.9Hz,1H),2.42(s,1H),1.69-1.55(m,2H),1.45(d,J＝6.6Hz,3H),1.40(d,J＝6.4Hz,3H),0.77(t,J＝7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 477(M+1)$^+$。

[1260] 化合物A80b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.34(s,1H),8.41(d,J＝8.5Hz,1H),7.88(d,J＝8.6Hz,1H),7.79(s,1H),5.63(s,1H),5.41(s,1H),4.53(s,1H),3.94(s,3H),3.74(s,3H),3.58(d,J＝13.5Hz,1H),3.19(d,J＝10.6Hz,1H),2.87(dd,J＝12.0,3.9Hz,1H),2.19(d,J＝12.4Hz,1H),1.81-1.58(m,2H),1.43(d,J＝6.6Hz,3H),1.25(d,J＝6.5Hz,3H),1.08(t,J＝7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 477(M+1)$^+$。

[1261] 化合物A81:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1262] 

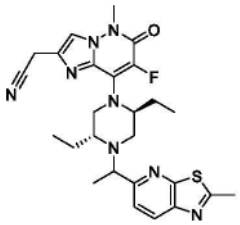
[1263] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-

基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.20mmol)于CH_3CN(4mL)中的溶液中添加1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(108mg,0.31mmol)。在室温下搅拌所得混合物5分钟。通过过滤收集反应溶剂并且在减压下去除。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A81(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A81a(17mg)和化合物A81b(14mg)。

[1264] 化合物A81a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.34(s,1H),8.42(d,J=8.4Hz,1H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.78(s,1H),4.42(s,1H),4.15(d,J=12.5Hz,1H),3.91(d,J=15.0Hz,4H),3.78(s,3H),3.14(d,J=10.0Hz,1H),3.00(d,J=12.0Hz,1H),2.19(d,J=11.6Hz,1H),2.02-1.50(m,4H),1.40(d,J=6.3Hz,3H),0.90(t,J=7.0Hz,3H),0.62(t,J=7.1Hz,3H)ppm。MS:M/e 509(M+1)$^+$。

[1265] 化合物A81b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.34(s,1H),8.43(d,J=8.6Hz,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.78(s,1H),4.65(s,1H),4.13(d,J=5.9Hz,1H),3.94(s,2H),3.84(d,J=13.0Hz,1H),3.78(s,3H),3.71(d,J=12.7Hz,1H),3.17(d,J=11.6Hz,1H),2.96(d,J=11.9Hz,1H),2.32(s,1H),2.20-1.59(m,4H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),0.88(t,J=7.2Hz,3H),0.58(t,J=7.0Hz,3H)ppm。MS:M/e 509(M+1)$^+$。

[1266] 化合物A82:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1267] 

[1268] 在室温下向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(80mg,0.16mmol)于MeCN(2mL)中的溶液中添加1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(80mg,0.22mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用EA(20mL)稀释混合物,用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A82,通过制备型手性HPLC将其进一步分离成化合物A82a(14mg)和化合物A82b(14mg)。手性分离条件如下所示。

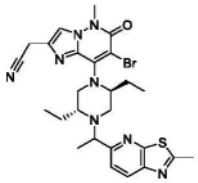
[1269]

柱	IE
柱尺寸	20.0mm × 250mm, 5um
流动相 A	己烷
流动相 B	EtOH (0.2% 2M NH_3 MeOH)
流速	18 mL/min
梯度	流动相 A:流动相 B=40:60 (v/v)
波长	UV 220 nm 和 300 nm
温度	RT
制备型 HPLC 设备	制备型 HPLC-GilsonB

[1270] 化合物A82a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),4.64(s,1H),4.07(q,J=6.4Hz,1H),3.94(s,2H),3.89-3.75(m,4H),3.70(d,J=13.2Hz,1H),3.15(dd,J=11.6,3.6Hz,1H),2.95(d,J=11.6Hz,1H),2.86(s,3H),2.32(d,J=8.4Hz,1H),2.20-2.05(m,1H),2.03-1.89(m,1H),1.73-1.57(m,2H),1.42(d,J=6.4Hz,3H),0.88(t,J=7.6Hz,3H),0.58(t,J=7.6Hz,3H)。MS:M/e 523(M+1)$^+$。

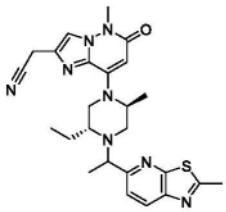
[1271] 化合物A82b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,J=8.8Hz,1H),7.83-7.74(m,2H),4.41(s,1H),4.14(d,J=12.8Hz,1H),3.96-3.84(m,4H),3.78(s,3H),3.12(d,J=9.6Hz,1H),2.98(dd,J=12.0,3.6Hz,1H),2.86(s,3H),2.18(d,J=11.2Hz,1H),2.05-1.91(m,1H),1.86-1.72(m,2H),1.64-1.49(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),0.90(t,J=7.6Hz,3H),0.62(t,J=7.6Hz,3H)。MS:M/e 523(M+1)$^+$。

[1272] 化合物A83:2-(7-溴-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1273] 

[1274] 在室温下向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(140mg,0.28mmol)于CH_3CN(2mL)中的溶液中添加NBS(55mg,0.31mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用EtOAc(20mL)稀释混合物,用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(112mg,79%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.29-8.17(m,1H),7.82(s,1H),7.81-7.70(m,1H),4.72-4.22(m,1H),4.20-4.02(m,1H),4.00-3.93(m,2H),3.87-3.81(m,3H),3.81-3.64(m,1H),3.52-3.34(m,1H),3.27-3.06(m,1H),2.93-2.87(m,1H),2.86-2.67(m,3H),2.41-2.16(m,1H),2.16-1.95(m,1H),1.89-1.48(m,3H),1.47-1.34(m,3H),0.91-0.73(m,3H),0.69-0.41(m,3H)ppm。MS:M/e 583,585(M+1)$^+$。

[1275] 化合物A84:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1276] 

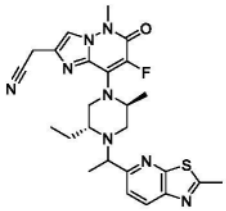
[1277] 向2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(189mg,0.6mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(175mg,0.9mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(440mg,1.8mmol)于CH_3CN(2mL)中的溶液中添加DIPEA(400mg,3.1mmol)。在100℃下于密封管中搅拌混合物16小时。冷却混合物并且用EtOAc(20mL)稀释,用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A84(280mg)。然后通过制备型HPLC(方法B)将化合

物A84(50mg)进一步分离成化合物A84a(11mg)和化合物A84b(11mg)。

[1278] 化合物A84a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),5.63(s,1H),5.38-4.93(m,1H),4.85-4.59(m,1H),4.07(q,J=6.4Hz,1H),3.91(s,2H),3.73(s,3H),3.38-3.32(m,1H),3.05(dd,J=12.0,4.0Hz,1H),2.92-2.79(m,4H),2.49-2.38(m,1H),1.67-1.50(m,2H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),1.39(d,J=6.4Hz,3H),0.76(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 491$(M+1)^+$。

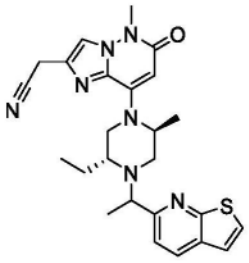
[1279] 化合物A84b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.21(d,J=8.8Hz,1H),7.83-7.75(m,2H),5.62(s,1H),5.55-5.45(m,1H),4.72-4.25(m,1H),4.02-3.83(m,3H),3.74(s,3H),3.61-3.52(m,1H),3.21-3.13(m,1H),2.92-2.79(m,4H),2.26-2.12(m,1H),1.80-1.64(m,1H),1.61-1.49(m,1H),1.41(d,J=6.4Hz,3H),1.24(d,J=6.4Hz,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 491$(M+1)^+$。

[1280] 化合物A85:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-7-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

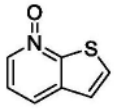
[1281] 

[1282] 在室温下向2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(80mg,0.16mmol)于CH_3CN(2mL)中的溶液中添加1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(75mg,0.21mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用EtOAc(20mL)稀释混合物,用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(112mg,79%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.30-8.17(m,1H),7.84-7.67(m,2H),4.78-4.57(m,1H),4.28-4.02(m,1H),4.02-3.89(m,3H),3.84-3.70(m,4H),3.22-3.04(m,1H),3.04-2.72(m,4H),2.48-2.10(m,1H),1.83-1.55(m,2H),1.49-1.37(m,4H),1.29-1.23(m,2H),0.97-0.64(m,3H)ppm。MS:M/e 509$(M+1)^+$。

[1283] 化合物A86:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1284] 

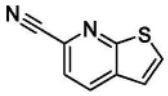
[1285] 步骤A:噻吩并[2,3-b]吡啶7-氧化物

[1286] 

[1287] 在室温下将噻吩并[2,3-b]吡啶(260mg,1.74mmol)和mCPBA(604mg,3.49mmol)于

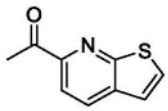
DCM(10ml)中的溶液搅拌过夜。用盐水(10ml×2)洗涤反应物,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-5%MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物(200mg,69%)。MS:M/e 152$(M+1)^+$。

[1288] 步骤B:噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲腈

[1289] 

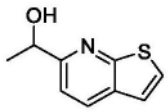
[1290] 在70℃下将噻吩并[2,3-b]吡啶7-氧化物(220mg,1.33mmol)、TMSCN(396mg,4mmol)、二甲基氨基甲酰氯(432mg,4mmol)和TEA(404mg,4mmol)于MeCN(4ml)中的溶液搅拌3小时。用EtOAc(15ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-20% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(175mg,75%)。MS:M/e 161$(M+1)^+$。

[1291] 步骤C:1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-酮

[1292] 

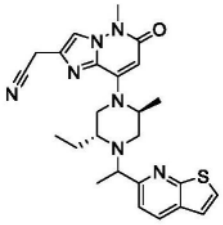
[1293] 在60℃下于N_2下将噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲腈(200mg,1.15mmol)、MeMgBr(1M,1.73ml,1.73mmol)和CuBr(16.5mg,0.115mmol)于THF(4ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-15% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(100mg,46%)。MS:M/e 178$(M+1)^+$。

[1294] 步骤D:1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇

[1295] 

[1296] 在0℃下将1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-酮(100mg,0.52mmol)和$NaBH_4$(20mg,0.53mmol)于MeOH(2ml)中的溶液搅拌15分钟。用EtOAc(10ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(100mg,99%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 180$(M+1)^+$。

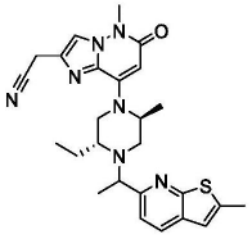
[1297] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1298] 

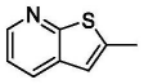
[1299] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(82mg,0.26mmol)、1-(噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇(50mg,0.26mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(190mg,0.78mmol)和DIPEA(334mg,2.59mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱纯化所得残余物,然后通过制备型HPLC(方法

A)进一步纯化,得到标题化合物(56mg)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.25(dd,J=8.3,3.3Hz,1H),8.21(s,0.2H),7.85(d,J=4.9Hz,1H),7.80(dd,J=5.9,4.3Hz,1H),7.57(dd,J=25.3,8.3Hz,1H),7.44-7.38(m,1H),5.51(d,J=3.7Hz,1H),4.83-4.67(m,1H),4.35-4.24(m,1H),4.01(d,J=8.2Hz,2H),3.97(q,J=6.6Hz,0.5H),3.82(q,J=6.6Hz,0.5H),3.59(s,3H),3.41(d,J=12.6Hz,0.5H),3.19(d,J=10.3Hz,0.5H),3.06(d,J=9.7Hz,0.5H),2.96-2.89(m,0.5H),2.77-2.64(m,1H),2.34(d,J=8.4Hz,0.5H),2.09(d,J=11.8Hz,0.5H),1.64-1.40(m,2H),1.34(dd,J=14.7,6.6Hz,3H),1.23(d,J=6.4Hz,1.5H),1.11(d,J=6.4Hz,1.5H),0.99(t,J=7.3Hz,1.5H),0.66(t,J=7.3Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 476(M+1)$^+$。

[1300] 化合物A87:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

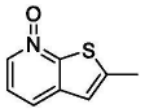
[1301] 

[1302] 步骤A:2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶

[1303] 

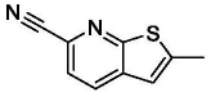
[1304] 在-60℃下于N_2下向噻吩并[2,3-b]吡啶(800mg,5.93mmol)于THF(15ml)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(1.6M,4.1ml,6.56mmol)并且搅拌20分钟。在-60℃下将MeI(1g,7.04mmol)添加至上述溶液中。将反应物自然升温至室温并且在室温下搅拌2小时。用盐水(20ml)淬灭溶液并且用EA(10ml×2)萃取。干燥有机层并浓缩。通过快速柱色谱(0-5% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(260mg,29%)。MS:M/e 150(M+1)$^+$。

[1305] 步骤B:2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶7-氧化物

[1306] 

[1307] 在室温下将2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶(260mg,1.74mmol)和mCPBA(604mg,3.49mmol)于DCM(10ml)中的溶液搅拌过夜。用盐水(10ml×2)洗涤反应物,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-5% MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物(200mg,69%)。MS:M/e 166(M+1)$^+$。

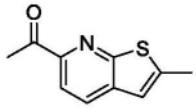
[1308] 步骤C:2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲腈

[1309] 

[1310] 在70℃下将2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶7-氧化物(220mg,1.33mmol)、TMSCN(396mg,4mmol)、二甲基氨基甲酰氯(432mg,4mmol)和TEA(404mg,4mmol)于MeCN(4ml)中的溶液搅拌3小时。用EtOAc(15ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-20% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(175mg,75%)。MS:

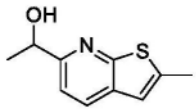
M/e 175(M+1)$^+$。

[1311] 步骤D:1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-酮

[1312] 

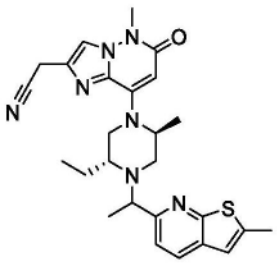
[1313] 在60℃下于N_2下将2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲腈(200mg,1.15mmol)、MeMgBr(1M,1.73ml,1.73mmol)和CuBr(16.5mg,0.115mmol)于THF(4ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-15% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(100mg,46%)。MS:M/e 192(M+1)$^+$。

[1314] 步骤E:1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇

[1315] 

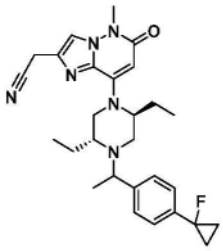
[1316] 在0℃下将1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-酮(100mg,0.52mmol)和$NaBH_4$(20mg,0.53mmol)于MeOH(2ml)中的溶液搅拌15分钟。用EtOAc(10ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(100mg,99%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 194(M+1)$^+$。

[1317] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

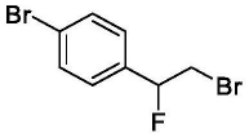
[1318] 

[1319] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(82mg,0.26mmol)、1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇(50mg,0.26mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(190mg,0.78mmol)和DIPEA(334mg,2.59mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步纯化,得到标题化合物(49mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30(s,0.1H),8.07(dd,J=8.2,3.4Hz,1H),7.85(d,J=4.9Hz,1H),7.49(dd,J=26.5,8.3Hz,1H),7.08(dd,J=4.5,1.2Hz,1H),5.51(d,J=2.6Hz,1H),4.78-4.72(m,1H),4.40-4.24(m,1H),4.01(d,J=7.9Hz,2H),3.93(q,J=6.7Hz,0.5H),3.77(q,J=6.6Hz,0.5H),3.59(s,3H),3.40(d,J=12.3Hz,0.5H),3.17(d,J=10.6Hz,0.5H),3.04(d,J=10.8Hz,0.5H),2.94-2.87(m,0.5H),2.73-2.65(m,1H),2.56(s,3H),2.33(d,J=9.2Hz,0.5H),2.09(d,J=9.3Hz,0.5H),1.62-1.39(m,2H),1.32(dd,J=15.6,6.6Hz,3H),1.23(d,J=6.4Hz,1.5H),1.11(d,J=6.4Hz,1.5H),0.98(t,J=7.3Hz,1.5H),0.65(t,J=7.3Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[1320] 化合物A88:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(1-氟环丙基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

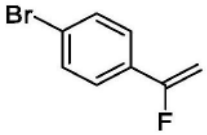
[1321] 

[1322] 步骤A:1-溴-4-(2-溴-1-氟乙基)苯

[1323] 

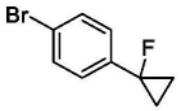
[1324] 在0℃下向1-溴-4-乙烯基苯(1.8g,10mol)于DCM(10mL)中的溶液中添加$Et_3N.3HF$(4.8g,30mol)和NBS(2.1g,12mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温并且搅拌16小时。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.13g,40%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.54(t,J=9.9Hz,2H),7.26(dd,J=16.1,8.2Hz,2H),5.65-5.07(m,1H),4.07-3.54(m,2H)ppm。

[1325] 步骤B:1-溴-4-(1-氟乙烯基)苯

[1326] 

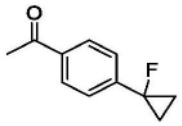
[1327] 在0℃下向t-BuOK(0.9g,8mol)于庚烷(20mL)中的溶液中缓慢添加1-溴-4-(2-溴-1-氟乙基)苯(1.13g,4mol)。将反应混合物升温至室温并且搅拌2.5小时。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(800mg,100%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.51(d,J=5.0Hz,2H),7.43(s,2H),5.11-4.87(m,2H)ppm。

[1328] 步骤C:1-溴-4-(1-氟环丙基)苯

[1329] 

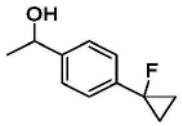
[1330] 在0℃下向Et_2Zn(1M,3ml,3mol)于无水DCM(4mL)中的溶液中缓慢逐滴添加TFA(342mg,3mol)。添加后,在0℃下搅拌反应混合物20分钟。将含CH_2I_2(804mg,3mmol)的无水DCM(3ml)缓慢逐滴添加至混合物中,并且在0℃下继续搅拌反应混合物20分钟。将含1-溴-4-(1-氟乙烯基)苯(300mg,1.5mmol)的无水DCM(3ml)缓慢逐滴添加至混合物中。添加后,将反应物缓慢升温至室温并且搅拌过夜。向混合物中添加H_2O(10ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(100mg,31%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48(d,J=8.1Hz,2H),7.13(d,J=8.3Hz,2H),1.50(m,2H),1.05(m,2H)ppm。

[1331] 步骤D:1-(4-(1-氟环丙基)苯基)乙-1-酮

[1332] 

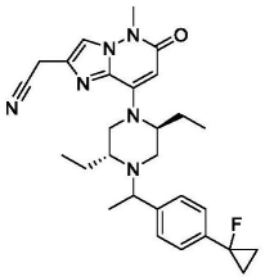
[1333] 向1-溴-4-(1-氟环丙基)苯(100mg,0.467mol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(35mg,0.05mol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(255g,0.7mmol)。在N$_2$气氛下保护反应混合物并且在90℃下搅拌16小时。向混合物中添加含4N HCl的二噁烷(0.5ml)并且在室温下搅拌15分钟。向混合物中添加饱和NaHCO$_3$水溶液(10ml)并且用EA(20mL×3)萃取。经Na$_2$SO$_4$干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(40mg,48%)。MS:M/e 179(M+1)$^+$。

[1334] 步骤E:1-(4-(1-氟环丙基)苯基)乙-1-醇

[1335] 

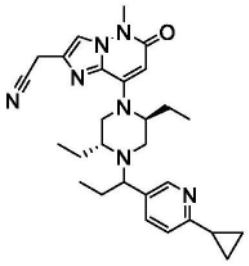
[1336] 向1-(4-(1-氟环丙基)苯基)乙-1-酮(40mg,0.22mol)于MeOH中的溶液中添加NaBH$_4$(19mg,0.5mmol)。在室温下搅拌反应混合物15分钟。向混合物中添加H$_2$O(20ml)并且用DCM(20mL×3)萃取。经Na$_2$SO$_4$干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(25mg,63%)。MS:M/e181(M+1)$^+$。

[1337] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(1-氟环丙基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

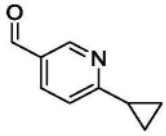
[1338] 

[1339] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.1mmol)、1-(4-(1-氟环丙基)苯基)乙-1-醇(25mg,0.14mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(120mg,0.5mmol)于CH$_3$CN(10mL)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)。将反应混合物密封于瓶中并且在105℃下加热16小时,然后冷却至室温,用水稀释,用EA(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na$_2$SO$_4$干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型HPLC(方法B)纯化所得残余物,得到标题化合物(2mg,4%)。^{1}H NMR(400MHz,CD$_3$OD)δ7.79(d,J=2.1Hz,1H),7.38(dd,J=11.9,8.1Hz,2H),7.25(m,2H),5.60(s,1H),3.93(d,J=3.6Hz,2H),3.74(d,J=9.0Hz,4H),3.6-3.47(m,1H),3.25(s,1H),3.13-2.99(m,1H),2.89-2.62(m,1H),2.39(m,1H),2.10(m,1H),1.85(m,1H),1.56(m,3H),1.43(dt,J=19.0,5.4Hz,2H),1.32(dd,J=13.9,6.5Hz,3H),1.02(m,5H),0.7-0.6(m,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[1340] 化合物A89:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

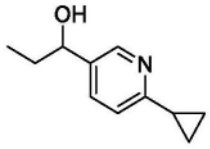
[1341] 

[1342] 步骤A:6-环丙基烟醛

[1343] 

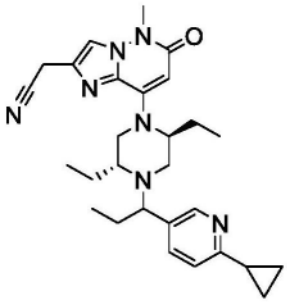
[1344] 向6-溴烟醛(1.86g,10mmol)和环丙基硼酸(1.72g,20mmol)于甲苯/H_2O(15mL/1.5mL)中的溶液中添加二氯双(三环已基膦)钯(II)(74mg,0.1mmol)和K_3PO_4(3.18g,15mmol)。在100℃下于N_2下搅拌反应混合物过夜。将混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,用EA(80mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(1.2g,81%)。MS:M/e148(M+1)$^+$。

[1345] 步骤B:1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙-1-醇

[1346] 

[1347] 向6-环丙基烟醛(200mg,1.36mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加EtMgBr于THF中的溶液(0.5mL,3mol/L)。在室温下搅拌反应混合物2小时。用饱和NH_4Cl(20mL)稀释混合物,用EA(70mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(200mg,83%)。MS:M/e 178(M+1)$^+$。

[1348] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1349] 

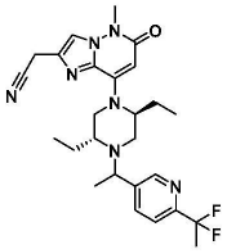
[1350] 向1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙-1-醇(35mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(73mg,0.3mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(129mg,1mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(80mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过combi flash(DCM/MeOH=20/1)和制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物A89a(1.5mg)和化合

物A89b(1.5mg,6.1%)。

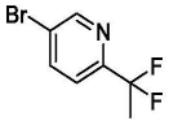
[1351] 化合物A89a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(d,J=1.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.67(dd,J=2.0Hz,8.0Hz,1H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.59-3.50(m,1H),3.35 -3.20(m,3H),2.98-2.80(m,2H),2.42-2.32(m,1H),2.16-1.94(m,3H),1.86-1.59(m,2H),1.53-1.42(m,2H),1.09-1.01(m,2H),0.99-0.91(m,5H),0.71(t,J=7.2Hz,6H)ppm。MS:M/e 488(M+1)$^+$。

[1352] 化合物A89a(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.28(d,J=1.6Hz,1H),7.79(s,1H),7.68(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),5.59(s,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.51-3.38(m,2H),3.35 -3.31(m,2H),3.19-3.10(m,1H),2.76-2.62(m,1H),2.34-2.26(m,1H),2.14-2.03(m,1H),2.00-1.83(m,2H),1.75-1.40(m,4H),1.10-0.85(m,7H),0.67(t,J=7.6Hz,3H),0.61(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 488(M+1)$^+$。

[1353] 化合物A90:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

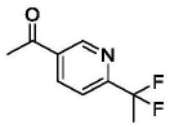
[1354] 

[1355] 步骤A:5-溴-2-(1,1-二氟乙基)吡啶

[1356] 

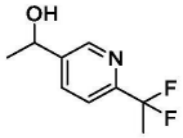
[1357] 将1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-酮溶解于BAST(2.21g,10mmol)中,然后添加MeOH(1滴)。添加后,在70℃下搅拌反应混合物过夜。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反应物,然后用EtOAc(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(0.4g,36%)。MS:M/e 222/224(M+1)$^+$。

[1358] 步骤B:1-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)乙-1-酮

[1359] 

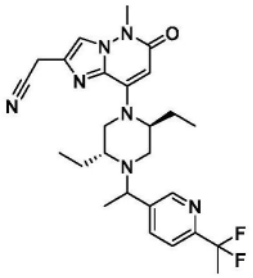
[1360] 在100℃下于N_2下将5-溴-2-(1,1-二氟乙基)吡啶(400mg,1.8mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(813mg,2.7mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(126mg,0.18mmol)于甲苯(10mL)中的混合物搅拌过夜。用HCl水溶液(2.0M,5mL)处理反应混合物并且搅拌一小时,然后用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(304mg,91%)。MS:M/e 186(M+1)$^+$。

[1361] 步骤C:1-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)乙-1-醇

[1362] 

[1363] 向1-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)乙-1-酮(304mg,1.64mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(62mg,1.64mmol)。然后搅拌混合物10分钟。将反应混合物倾倒至H_2O(10mL)中,并且去除大部分MeOH,得到水层,然后用EtOAc(10mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(258mg,84%)。MS:M/e 188(M+1)$^+$。

[1364] 步骤D:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

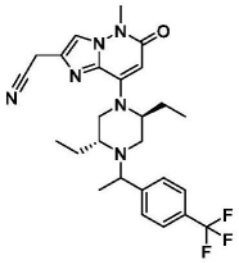
[1365] 

[1366] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(32.8mg,0.1mmol)、1-(6-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)乙-1-醇(37mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(3mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,用H_2O、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A90a(5mg)和化合物A90b(6mg)。

[1367] 化合物A90a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.60(s,1H),7.99(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.70(d,J=8.0Hz,1H),5.61(s,1H),3.98-3.89(m,3H),3.73(s,3H),3.35-3.31(m,2H),3.30-3.27(m,1H),3.04-2.88(m,2H),2.42-2.33(m,1H),2.16-2.05(m,1H),1.99(t,J=18.4Hz,3H),1.90-1.78(m,1H),1.63-1.50(m,2H),1.39(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H),0.74(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 498(M+1)$^+$。

[1368] 化合物A90b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.63(s,1H),8.00(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),5.60(s,1H),3.94(s,2H),3.81-3.75(m,1H),3.73(s,3H),3.55-3.48(m,1H),3.34-3.31(m,2H),3.22-3.14(m,1H),2.76-2.69(m,1H),2.32-2.25(m,1H),1.97(t,J=18.4Hz,3H),1.95-1.85(m,1H),1.75-1.51(m,3H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.62(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 498(M+1)$^+$。

[1369] 化合物A91:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

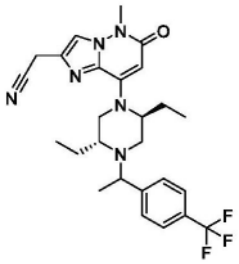
[1370] 

[1371] 步骤A:1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇

[1372] 

[1373] 在0℃下向4-(三氟甲基)苯甲醛(870mg,5mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(3M,于乙醚中,2ml,6mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用饱和NH_4Cl(30ml)处理所得混合物,用EtOAc(10mL×2)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并浓缩至干。通过硅胶柱色谱(在25分钟内EtOAc:PE=0-80%)纯化所得残余物,得到标题化合物(500mg,52%)。MS:M/e 191(M+1)$^+$。

[1374] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1375] 

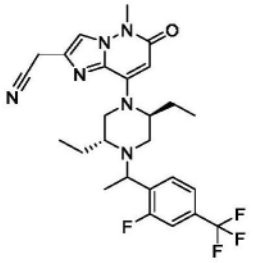
[1376] 在100℃下将1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(114mg,0.6mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(290mg,2.44mmol)和DIPEA(155mg,1.2mmol)于MeCN(3mL)中的混合物搅拌过夜。用水(20mL)稀释反应混合物,用EtOAc(10mL×2)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A91a(18mg)和化合物A91b(27mg)。

[1377] 化合物A91a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.59(d,J=8.1Hz,2H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),7.34(s,1H),5.59(s,1H),3.82-3.74(m,3H),3.71(s,3H),3.21(d,J=10.6Hz,1H),3.00-2.92(m,1H),2.84(d,J=9.8Hz,1H),2.35(d,J=9.9Hz,1H),2.19-2.02(m,1H),1.83-1.68(m,1H),1.64-1.40(m,4H),1.32(d,J=6.5Hz,3H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.69(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 501(M+1)$^+$。

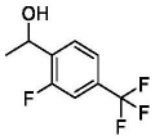
[1378] 化合物A91a(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.59(d,J=8.1Hz,2H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),7.34(s,1H),5.59(s,1H),4.88-4.05(m,1H),3.78(s,2H),3.71(s,3H),3.62(q,J=6.5Hz,1H),3.43(d,J=11.5Hz,1H),3.08(d,J=10.1Hz,1H),2.63(d,J=9.2Hz,1H),2.27(d,J=12.1Hz,1H),1.89(s,1H),1.66(td,J=13.7,7.1Hz,2H),1.49(dd,J=13.5,7.2Hz,2H),1.29(d,J=6.5Hz,3H),0.99(t,J=7.2Hz,3H),0.60(t,J=7.4Hz,3H)

ppm。MS:M/e 501(M+1)$^+$。uangbin

[1379] 化合物A92:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

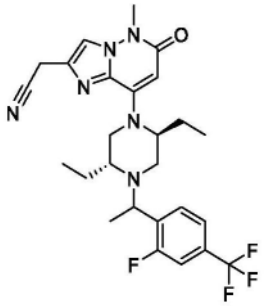
[1380] 

[1381] 步骤A:1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇

[1382] 

[1383] 在室温下向1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(1g,5mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(153mg,4mmol),并且在室温下搅拌混合物30分钟。用水(50ml)处理所得混合物,用EtOAc(15mL×2)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层并浓缩至干。通过快速柱色谱(在20分钟内EtOAc:PE=0-100%)纯化所得残余物,得到标题化合物(900mg,86%)。MS:M/e 209(M+1)$^+$。

[1384] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1385] 

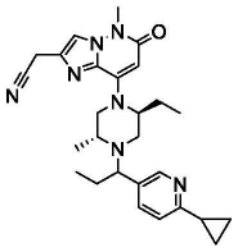
[1386] 在100℃下将1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(125mg,0.6mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(100mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(290mg,2.44mmol)和DIPEA(155mg,1.2mmol)于MeCN(3mL)中的混合物搅拌过夜。用水(20mL)稀释反应混合物,用EtOAc(10mL×2)萃取,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A92a(28mg)和化合物A92b(42mg)。

[1387] 化合物A92a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.65(t,J=7.4Hz,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.37-7.28(m,2H),5.60(s,1H),4.57(s,1H),4.21(q,J=6.5Hz,1H),3.77(s,2H),3.72(s,3H),3.22(d,J=12.5Hz,1H),2.90(q,J=11.7Hz,2H),2.36(d,J=8.9Hz,1H),2.06(dd,J=14.2,6.6Hz,1H),1.83-1.68(m,1H),1.66-1.42(m,3H),1.34(d,J=6.5Hz,3H),0.91(t,J=7.1Hz,3H),0.74(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 519(M+1)$^+$。

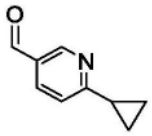
[1388] 化合物A92b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74(t,J=7.3Hz,1H),7.40(d,J

＝8.1Hz,1H),7.35(s,1H),7.30(s,1H),5.60(s,1H),4.05(d,J＝6.3Hz,1H),3.78(s,2H),3.72(s,3H),3.43(d,J＝12.4Hz,1H),3.07(d,J＝10.0Hz,1H),2.69(d,J＝9.7Hz,1H),2.27(d,J＝12.2Hz,1H),1.79-1.65(m,4H),1.56-1.44(m,2H),1.30(d,J＝6.2Hz,3H),1.00(s,3H),0.63(s,3H)ppm。MS:M/e 519(M+1)$^+$。

[1389] 化合物A93:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

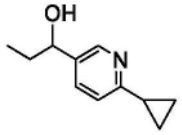
[1390] 

[1391] 步骤A:6-环丙基烟醛

[1392] 

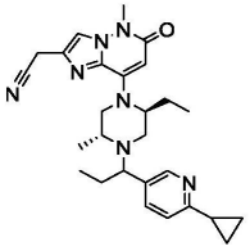
[1393] 向6-溴烟醛(1.86g,10mmol)和环丙基硼酸(1.72g,20mmol)于甲苯/H_2O(15mL/1.5mL)中的溶液中添加二氯双(三环己基膦)钯(II)(74mg,0.1mmol)和K_3PO_4(3.18g,15mmol)。在90℃下于N_2下搅拌反应混合物过夜。将混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,用EA(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(1.2g,81%)。MS:M/e148(M+1)$^+$。

[1394] 步骤B:1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙-1-醇

[1395] 

[1396] 在0℃下向6-环丙基烟醛(200mg,1.36mmol)于THF(5mL)中的溶液中缓慢添加CH_3CH_2MgBr于乙醚中的溶液(0.5mL,3mol/L,1.5mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。用饱和NH_4Cl(3mL)和H_2O(10mL)淬灭反应混合物,并且用EA(50mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(200mg,83%)。MS:M/e 178(M+1)$^+$。

[1397] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1398] 

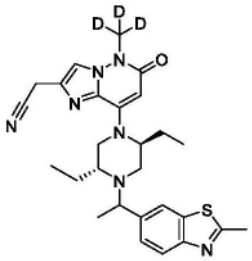
[1399] 向1-(6-环丙基吡啶-3-基)丙-1-醇(35mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-

甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(73mg,0.6mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(65mg,0.5mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(60mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A93a(2mg)和化合物A93b(1mg)。

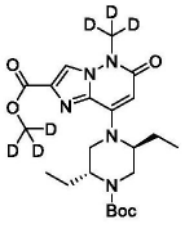
[1400] 化合物A93a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(d,J=1.6Hz,1H),7.78(m,1H),7.68(dd,J=2.0Hz,7.6Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),5.59(s,1H),3.94(s,2H),3.73(s,3H),3.66-3.52(m,2H),3.39 -3.31(m,3H),2.76-2.64(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.15-1.80(m,3H),1.75-1.50(m,2H),1.11(d,J=6.4Hz,3H),1.08-0.85(m,4H),0.73-0.58(m,6H)ppm。MS:M/e 474$(M+1)^+$。

[1401] 化合物A93b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(d,J=1.6Hz,1H),7.78(m,1H),7.67(dd,J=2.0Hz,7.6Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),5.59(s,1H),3.94(s,2H),3.73(s,3H),3.52 -3.35(m,2H),3.34 -3.31(m,3H),3.05-2.75(m,3H),2.15 -1.79(m,4H),1.70-1.50(m,1H),1.10-0.86(m,9H),0.69(t,J=7.6Hz,3H)ppm。MS:M/e 474$(M+1)^+$。

[1402] 化合物A94:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

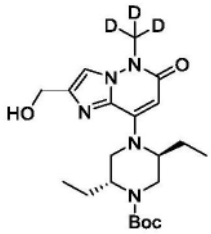
[1403] 

[1404] 步骤A:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯-d_3

[1405] 

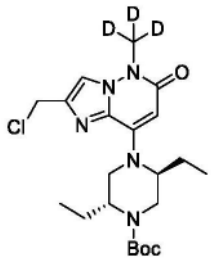
[1406] 在80℃下于密封管中将8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸(2.09g,5mmol)、CD_3I(3.63g,25mmol)和Cs_2CO_3(4.87g,15mmol)于二噁烷(20mL)中的混合物搅拌过夜。过滤反应混合物。浓缩滤液并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(1.05g,46%)。MS:M/e 454$(M+1)^+$。

[1407] 步骤B:(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-(羟甲基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1408] 

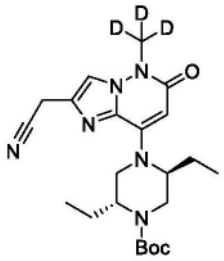
[1409] 向8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯-d_3(1.05g,2.31mmol)于EtOH/THF(5mL/10mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(438mg,11.55mmol)。添加后,在60℃下搅拌反应物过夜。用饱和柠檬酸溶液(5mL)和H_2O(30mL)稀释反应混合物,用DCM(60mL×2)萃取。用盐水(40mL)洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(0.9g,92%)。MS:M/e 423(M+1)$^+$。

[1410] 步骤C:(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1411] 

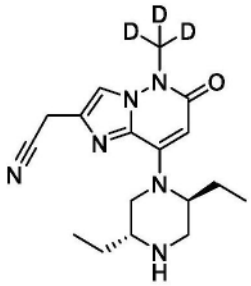
[1412] 向(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-(羟甲基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.91g,2.15mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(282mg,2.37mmol)。添加后,搅拌反应物20分钟。用$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤反应混合物,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(1g,粗物质)。MS:M/e 441(M+1)$^+$。

[1413] 步骤D:(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1414] 

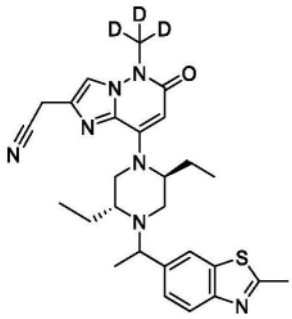
[1415] 向(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,2.15mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSCN(0.43g,4.3mmol),随后添加TBAF(1.0M,4.3mL,4.3mmol)。添加后,搅拌反应混合物过夜。浓缩反应混合物并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(820mg,两步88%)。MS:M/e 432(M+1)$^+$。

[1416] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1417] 

[1418] 向(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.82g,1.9mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSOTf(0.84g,3.8mmol)。添加后,搅拌反应物3小时。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反应混合物,然后用CH_2Cl_2/IPA(3/1,40mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,浓缩,得到标题化合物(0.43g,68%)。MS:M/e 332$(M+1)^+$

[1419] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1420] 

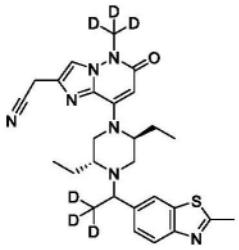
[1421] 向1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(40mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72mg,0.3mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(64mg,0.5mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(80mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(EtOAc)纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A94a(4mg)和化合物A94b(6mg)。

[1422] 化合物A94a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.92(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.53(dd,J=1.6Hz,8.0Hz,1H),5.60(s,1H),3.91(s,2H),3.90-3.81(m,1H),3.35 -3.31(m,2H),3.28 -3.21(m,1H),3.07-3.00(m,1H),2.95-2.87(m,1H),2.82(s,3H),2.48-2.37(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.92-1.77(m,1H),1.65-1.44(m,2H),1.40(d,J=6.0Hz,3H),0.96(t,J=7.2Hz,3H),0.67(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 507$(M+1)^+$。

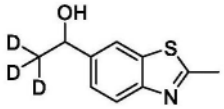
[1423] 化合物A94b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.95(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),3.92(s,2H),3.79-3.70(m,1H),3.56-3.44(m,1H),3.35 -3.31(m,2H),3.22-3.11(m,1H),2.82(s,3H),2.71-2.61(m,1H),2.40-2.32(m,1H),2.06-1.90(m,1H),1.75-1.50(m,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.57(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 507$(M+1)^+$。

[1424] 化合物A95:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基-

2,2,2-d_3)哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

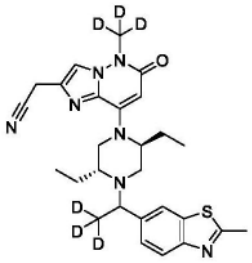
[1425] 

[1426] 步骤A:1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-2,2,2-d_3-1-醇

[1427] 

[1428] 向2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛(180mg,1mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加CD_3MgI于THF中的溶液(1.2mL,1mol/L)。在室温下搅拌反应混合物2小时。用饱和NH_4Cl(20mL)稀释混合物,用EA(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化残余物,得到标题化合物(180mg,91%)。MS:M/e197$(M+1)^+$。

[1429] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基-2,2,2-d_3)哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

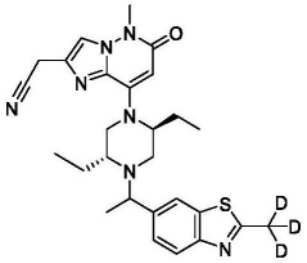
[1430] 

[1431] 向1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-2,2,2-d_3-1-醇(40mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72mg,0.3mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(65mg,0.5mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(80mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(EA)纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A95a(3mg)和化合物A95b(3mg)。

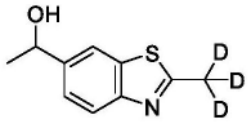
[1432] 化合物A95a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.86(d,J=0.8Hz,1H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.77(s,1H),7.53(dd,J=1.2Hz,8.0Hz,1H),5.60(s,1H),3.91(s,2H),3.91-3.81(m,1H),3.35-3.31(m,2H),3.28 -3.21(m,1H),3.06-2.98(m,1H),2.94-2.87(m,1H),2.82(s,3H),2.46-2.37(m,1H),2.16-2.05(m,1H),1.90-1.77(m,1H),1.60-1.44(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,3H),0.67(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 510$(M+1)^+$。

[1433] 化合物A95b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.95(s,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.55(dd,J=0.8Hz,8.0Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(s,2H),3.87-3.71(m,1H),3.55-3.44(m,1H),3.35 -3.31(m,2H),3.22-3.11(m,1H),2.82(s,3H),2.73-2.62(m,1H),2.40-2.30(m,1H),2.05-1.90(m,1H),1.75-1.50(m,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.57(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 510$(M+1)^+$。

[1434] 化合物A96:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-(甲基-d_3)苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

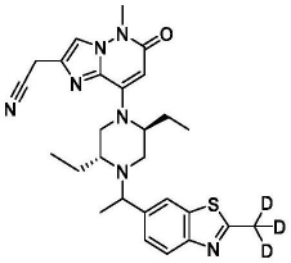
[1435] 

[1436] 步骤A:1-(2-(甲基-d_3)苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇

[1437] 

[1438] 向1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(4386mg,2mmol)于D_2O(2ml)和DMSO-d_6(2ml)中的溶液中添加tBuOK(450mg,4mol)。在室温下搅拌反应物16小时。用水(30ml)稀释反应物,用EA(60mL×2)萃取,用盐水(30ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱(30-60% EA/PE)纯化残余物,得到标题化合物(330mg,76%)。MS:M/e 197(M+1)$^+$。

[1439] 步骤B:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-(甲基-d_3)苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1440] 

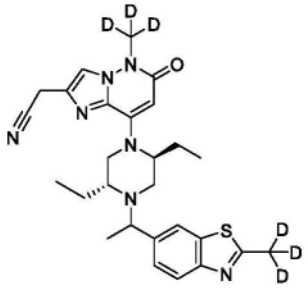
[1441] 向1-(2-(甲基-d_3)苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(40mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(31mg,0.1mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72mg,0.3mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(64mg,0.5mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(80mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(EA)纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A96a(6mg)和化合物A96b(9mg)。

[1442] 化合物A96a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.93(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),5.61(s,1H),3.92(s,2H),3.90-3.85(m,1H),3.73(s,3H),3.35 -3.31(m,2H),3.29 -3.24(m,1H),3.08-3.00(m,1H),2.96-2.87(m,1H),2.48-2.38(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.92-1.77(m,1H),1.63-1.45(m,2H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),0.96(t,J=7.2Hz,3H),0.68(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 507(M+1)$^+$。

[1443] 化合物A96b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.96(s,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.79(s,1H),7.56(dd,J=1.2Hz,8.0Hz,1H),5.59(s,1H),3.93(s,2H),3.79-3.70(m,4H),3.56-3.45(m,1H),3.35 -3.31(m,2H),3.24-3.14(m,1H),2.72-2.64(m,1H),2.40-

2.32(m,1H),2.06-1.90(m,1H),1.75-1.50(m,3H),1.37(d,J＝6.8Hz,3H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H),0.58(t,J＝7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 507(M+1)$^+$。

[1444] 化合物A97:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-(甲基-d_3)苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

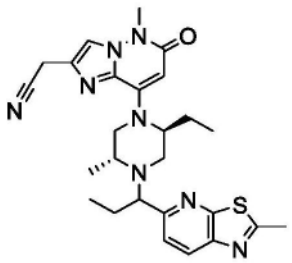
[1445] 

[1446] 向1-(2-(甲基-d_3)苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(40mg,0.2mmol)、2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-(甲基-d_3)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(33mg,0.1mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72mg,0.3mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(64mg,0.5mmol)。将混合物密封于瓶中并且在100℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,用水稀释,用EA(80mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型TLC(EA)纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A97a(4mg)和化合物A97b(6mg)。

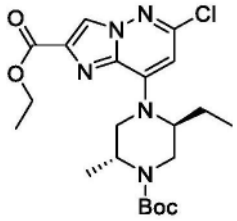
[1447] 化合物A97a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.92(s,1H),7.85(d,J＝8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.53(d,J＝8.8Hz,1H),5.60(s,1H),3.91(s,2H),3.90-3.85(m,1H),3.35-3.31(m,2H),3.29 -3.24(m,1H),3.08-3.00(m,1H),2.96-2.87(m,1H),2.48-2.38(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.92-1.77(m,1H),1.63-1.45(m,2H),1.39(d,J＝6.4Hz,3H),0.95(t,J＝7.2Hz,3H),0.67(t,J＝7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 510(M+1)$^+$。

[1448] 化合物A97b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.96(s,1H),7.83(d,J＝8.8Hz,1H),7.78(s,1H),7.56(dd,J＝1.2Hz,8.4Hz,1H),5.59(s,1H),3.93(s,2H),3.81-3.70(m,1H),3.56-3.45(m,1H),3.35 -3.31(m,2H),3.24-3.14(m,1H),2.72-2.64(m,1H),2.40-2.32(m,1H),2.06-1.90(m,1H),1.75-1.50(m,3H),1.37(d,J＝6.8Hz,3H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H),0.58(t,J＝7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 510(M+1)$^+$。

[1449] 化合物A98:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

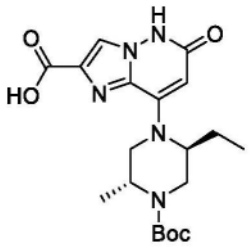
[1450] 

[1451] 步骤A:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[1452] 

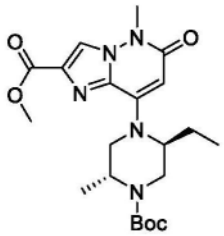
[1453] 在100℃下于密封管中将8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(6.4g,20.9mmol)、(2R,5S)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5g,21.9mmol)和DIPEA(5.4g,41.8mmol)于CH_3CN(25mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(200mL)中,用EtOAc(150mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(9.4g,100%)。MS:M/e452$(M+1)^+$。

[1454] 步骤B:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸

[1455] 

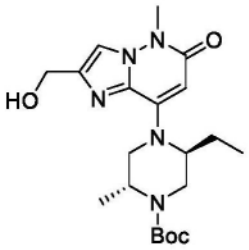
[1456] 向8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(9.4g,23.2mmol)于二噁烷(200mL)中的搅拌溶液中添加KOH水溶液(7.8g,0.139mol,于50mL H_2O中),然后在N_2下添加$Pd_2(dba)_3$(2.12g,2.32mmol)和t-BuXPhOS(1.97g,4.64mmol)。添加后,在100℃下搅拌反应混合物3小时。将反应混合物倾倒至H_2O(100mL)中并且用EtOAc(100mL×2)萃取。弃去合并的有机层并且用盐酸水溶液将水层酸化至pH=3-4,并用EtOAc(150mL×4)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到目标化合物(8.8g,94%)。MS:M/e 406$(M+1)^+$。

[1457] 步骤C:8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯

[1458] 

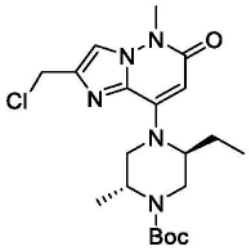
[1459] 在80℃下于密封管中将8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸(8g,19.75mmol)、MeI(16.8g,118.5mmol)和Cs_2CO_3(19.3g,59.25mmol)于二噁烷(200mL)中的混合物搅拌过夜。过滤反应混合物,并且浓缩滤液并通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(3.9g,46%)。MS:M/e434$(M+1)^+$。

[1460] 步骤D:(2R,5S)-5-乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1461] 

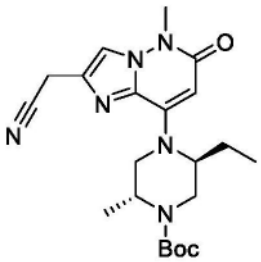
[1462] 向8-((2S,5R)-4-(叔丁氧羰基)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸甲酯(3.9g,8.96mmol)于EtOH/THF(20mL/40mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(2.04g,53.8mmol)。添加后,在70℃下搅拌反应物过夜。用H_2O(80mL)稀释反应混合物,用EtOAc(15mL×4)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(3.8g,100%)。MS:M/e 406(M+1)$^+$。

[1463] 步骤E:(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1464] 

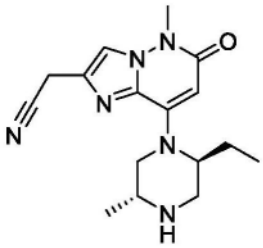
[1465] 向(2R,5S)-5-乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.8g,9.38mmol)于CH_2Cl_2(50mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1.26g,10.6mmol)。添加后,搅拌反应物20分钟。用$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤反应混合物,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(3.8g,96%)。MS:M/e 424(M+1)$^+$。

[1466] 步骤F:(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1467] 

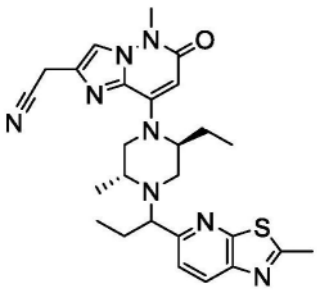
[1468] 向(2R,5S)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.8g,9.38mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSCN(1.86g,18.76mmol),随后添加TBAF(1.0M,18.76mL,18.76mmol)。添加后,搅拌反应混合物过夜。浓缩反应混合物并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(2.7g,69%)。MS:M/e 415(M+1)$^+$。

[1469] 步骤G:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1470] 

[1471] 向(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.68g,6.47mmol)于CH_2Cl_2(30mL)中的搅拌溶液中添加TMSOTf(2.88g,12.9mmol)。添加后,搅拌反应物3小时。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反应混合物,然后用CH_2Cl_2/IPA(3/1,40mL×6)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,浓缩,得到标题化合物(2.2g,100%)。MS:M/e 315(M+1)$^+$

[1472] 步骤H:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

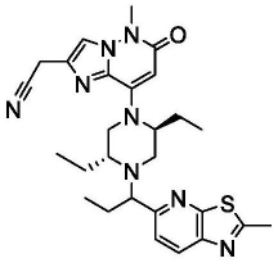
[1473] 

[1474] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(31.4mg,0.1mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙-1-醇(41.6mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A98a(4mg)和化合物A98b(6mg)。

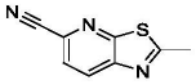
[1475] 化合物A98a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),5.60(s,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.71-3.59(m,3H),3.34-3.31(m,2H),2.92-2.83(m,4H),2.31-2.23(m,1H),2.16-1.64(m,4H),1.14(d,J=6.4Hz,3H),0.68(t,J=7.2Hz,3H),0.62(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 505(M+1)$^+$。

[1476] 化合物A98b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(s,2H),3.83-3.76(m,1H),3.73(s,3H),3.47-3.39(m,1H),3.35-3.31(m,2H),3.09-2.97(m,2H),2.90-2.81(m,4H),2.10-1.76(m,4H),1.00(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.6Hz,3H),0.71(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 505(M+1)$^+$。

[1477] 化合物A99:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

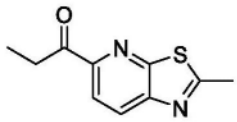
[1478] 

[1479] 步骤A:2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲腈

[1480] 

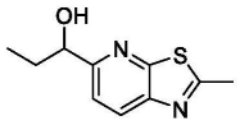
[1481] 向5-氯-2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶(368mg,2mmol)于DMF(8mL)中的搅拌溶液中添加$ZnCN_2$(762mg,6mmol),随后添加$Pd(PPh_3)_4$(231mg,0.2mmol)。添加后,在100℃下于N_2下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(15mL)中并且用EtOAc(15mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(257mg,73.4%)。MS:M/e 176$(M+1)^+$。

[1482] 步骤B:1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙-1-酮

[1483] 

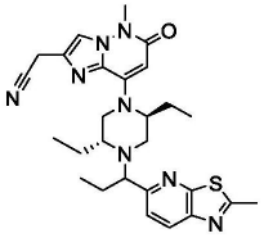
[1484] 在0℃下向2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-甲腈(387mg,2.2mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加EtMgBr(3.0M,1.47mL,4.42mmol)。添加后,用NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc(40mL x 3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(90mg,19.8%)。MS:M/e 207$(M+1)^+$。

[1485] 步骤C:1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙-1-醇

[1486] 

[1487] 向1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙-1-酮(90mg,0.437mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(16.6mg,0.437mmol)。添加后,搅拌混合物10分钟。用H_2O(10mL)淬灭反应物,然后去除大部分MeOH,得到水层并且用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(92mg,100%)。MS:M/e 209$(M+1)^+$。

[1488] 步骤D:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1489] 

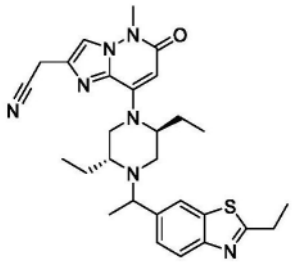
[1490] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(32.8mg,0.1mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]

吡啶-5-基)丙-1-醇(41.6mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A99a(4mg)和化合物A99b(5mg)。

[1491] 化合物A99a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.72-3.67(m,1H),3.55-3.47(m,1H),3.35-3.31(m,2H),3.22-3.15(m,1H),2.86(s,3H),2.84-2.76(m,1H),2.29-2.22(m,1H),2.07-1.44(m,6H),1.03(t,J=7.2Hz,3H),0.67(t,J=7.2Hz,3H),0.59(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 519$(M+1)^+$。

[1492] 化合物A99b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),3.92(s,2H),3.88-3.82(m,1H),3.73(s,3H),3.35-3.31(m,2H),3.29-3.26(m,1H),3.08-2.93(m,2H),2.87(s,3H),2.44-2.37(m,1H),2.12-1.76(m,4H),1.64-1.42(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,3H),0.77-0.66(m,6H)ppm。MS:M/e 519$(M+1)^+$。

[1493] 化合物A100:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-乙基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

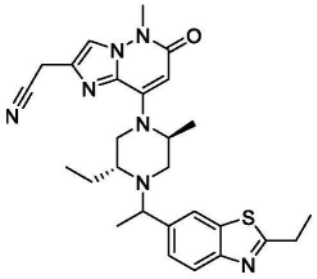
[1494] 

[1495] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.09mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(2-乙基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(19mg,0.09mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(67mg,0.27mmol)和DIPEA(59mg,0.46mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂,得到粗产物。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A100a(9mg)和化合物A100b(9mg,40%)。

[1496] 化合物A100a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.93(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.77(s,1H),7.53(d,J=8.5Hz,1H),5.60(s,1H),3.91(s,2H),3.89(d,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.29-3.25(m,3H),3.15(d,J=7.6Hz,2H),3.04(d,J=12.1Hz,1H),2.91(d,J=12.3Hz,1H),2.42(d,J=8.9Hz,1H),2.18-2.09(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.65-1.50(m,2H),1.46(t,J=7.6Hz,3H),1.39(d,J=6.4Hz,3H),0.96(t,J=7.3Hz,3H),0.67(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 518$(M+1)^+$。

[1497] 化合物A100b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.97(s,1H),7.84(d,J=8.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(s,2H),3.76(s,1H),3.73(s,3H),3.54-3.47(m,1H),3.27-3.24(m,1H),3.21-3.10(m,4H),2.70-2.65(m,1H),2.37(d,J=12.2Hz,1H),2.04-1.96(m,1H),1.72-1.58(m,3H),1.45(t,J=7.5Hz,3H),1.36(d,J=6.5Hz,3H),1.05(d,J=7.5Hz,3H),0.57(s,3H)ppm。MS:M/e 518$(M+1)^+$。

[1498] 化合物A101:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-乙基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

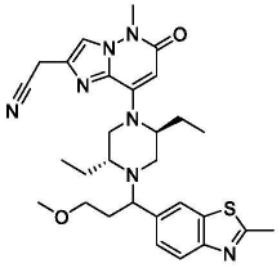
[1499] 

[1500] 向2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.10mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(2-乙基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(20mg,0.10mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(70mg,0.29mmol)和DIPEA(62mg,0.48mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂,得到粗产物。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A101a(6mg)和化合物A101b(9mg)。

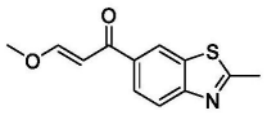
[1501] 化合物A101a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.94(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.77(s,1H),7.54(d,J=8.2Hz,1H),5.62(s,1H),4.89-4.65(m,3H),3.91(s,2H),3.90-3.87(m,1H),3.73(s,3H),3.19-3.12(m,2H),3.02-2.96(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.48-2.41(m,1H),1.60-1.52(m,2H),1.46(t,J=7.6Hz,3H),1.40(t,J=5.8Hz,6H),0.73(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 504(M+1)$^+$。

[1502] 化合物A101b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.97(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),5.61(s,1H),5.40-5.25(m,1H),4.52-4.47(m,1H),3.93(s,2H),3.76(d,J=5.9Hz,1H),3.73(s,3H),3.54(d,J=11.3Hz,1H),3.19-3.09(m,3H),2.76(d,J=8.3Hz,1H),2.25(d,J=11.5Hz,1H),1.75-1.66(m,1H),1.62-1.54(m,1H),1.45(t,J=7.6Hz,3H),1.38(d,J=6.5Hz,3H),1.21(d,J=6.5Hz,3H),1.07(t,J=7.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 504(M+1)$^+$。

[1503] 化合物A102:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1504] 

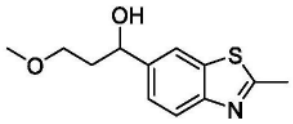
[1505] 步骤A:(E)-3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙-2-烯-1-酮

[1506] 

[1507] 向1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-酮(380mg,2mol)于THF(20mL)中的溶液中添加乙酸乙酯(177mg,2.4mol)和NaOMe(6M,0.34ml,2mmol)。在50℃下搅拌反应混合物1小

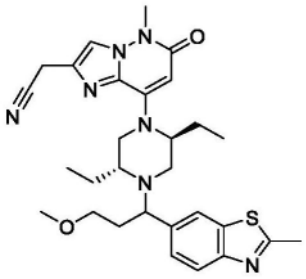
时。将混合物冷却降至0℃,将CH_3I(459mg,3mmol)于DMF(15ml)中的溶液缓慢添加至混合物中并且在室温下搅拌反应物1小时。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用EA(20mL×3)萃取,然后使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(180mg,38.6%)。MS:M/e 234$(M+1)^+$。

[1508] 步骤B:3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙-1-醇

[1509] 

[1510] 向(E)-3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙-2-烯-1-酮(260mg,1.1mol)于MeOH中的溶液中添加$NaBH_4$(128mg,3.4mmol)。在室温下搅拌反应混合物15分钟。向混合物中添加H_2O(20ml)并且用DCM(20mL×3)萃取。经Na_2SO_4干燥有机相并且使用旋转蒸发器浓缩,得到残余物。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(160mg,100%)。MS:M/e 238$(M+1)^+$。

[1511] 步骤C:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

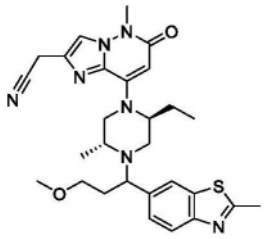
[1512] 

[1513] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.1mmol)、3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙-1-醇(30mg,0.13mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(120mg,0.5mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)。将反应混合物密封于瓶中并且在105℃下加热16小时,然后冷却至室温,用水稀释,用EA(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法B)分离成化合物A102a(1mg)和化合物A102b(1mg)。

[1514] 化合物A102a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.91-7.89(m,2H),7.78(s,1H),7.51-7.49(m,1H),5.58(s,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.25(m,2H),3.21-3.19(m,4H),3.12(m,2H),2.97(m,2H),2.84(s,3H),2.46(m,1H),2.36(m,1H),2.02(m,2H),1.83(m,2H),1.56(m,2H),0.97(t,J=7.0Hz,3H),0.70-0.68(m,3H)ppm。MS:M/e548$(M+1)^+$。

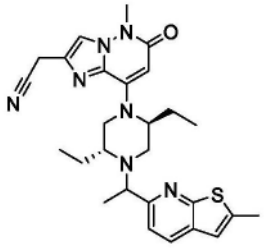
[1515] 化合物A102b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.94(s,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.53(d,J=7.5Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(s,2H),3.74-3.72(m,4H),3.50(d,J=14.3Hz,1H),3.27(m,1H),3.16(m,5H),2.96(d,J=7.2Hz,1H),2.83(s,3H),2.66(m,1H),2.33(m,2H),2.03(m,2H),1.78(m,2H),1.60(m,2H),1.06-1.04(m,3H),0.55-0.53(m,3H)ppm。MS:M/e 548$(M+1)^+$。

[1516] 化合物A103:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-4-(3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙基)-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1517] 

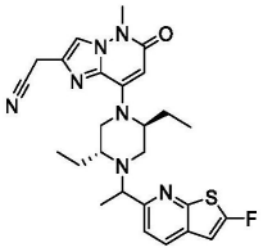
[1518] 向2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(30mg,0.1mmol)、3-甲氧基-1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙-1-醇(50mg,0.2mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(120mg,0.5mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加DIPEA(258mg,2mmol)。将反应混合物密封于瓶中并且在105℃下加热16小时,然后冷却至室温,用水稀释,用EA(20mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过制备型HPLC(方法B)纯化所得残余物,得到标题化合物(2.8mg)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.91(d,J=3.8Hz,1H),7.86(t,J=9.1Hz,1H),7.77(s,1H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),3.93(d,J=3.0Hz,2H),3.82(m,0.5H),3.74(d,J=10.4Hz,3H),3.67(m,1H),3.56(m,0.5H),3.38(m,0.5H),3.20(m,1H),3.18(s,3H),3.12(m,1H),3.01(m,2H),2.88(s,0.5H),2.83(s,3H),2.70(d,J=9.1Hz,0.5H),2.32(m,1.5H),2.02(m,1H),1.83(m,2H),1.63(s,1H),1.13(d,J=6.4Hz,1.5H),0.96(d,J=7.0Hz,3H),0.56(t,J=7.1Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 534$(M+1)^+$。

[1519] 化合物A104:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

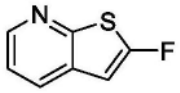
[1520] 

[1521] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(85mg,0.26mol)、1-(2-甲基噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇(50mg,0.26mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(189mg,0.78mol)和DIPEA(334mg,2.59mol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物,用盐水(10ml×2)洗涤,干燥并蒸发。通过快速柱色谱(0-5% MeOH/DCM)纯化所得残余物,然后通过制备型HPLC(方法A)进一步纯化,得到标题化合物(53mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.83(d,J=3.8Hz,1H),7.46(dd,J=18.4,8.3Hz,1H),7.07(s,1H),5.48(s,1H),4.00(d,J=3.6Hz,2H),3.91(t,J=6.6Hz,0.5H),3.74(t,J=6.5Hz,0.5H),3.57(s,3H),3.42-3.31(m,1.5H),3.14(d,J=11.2Hz,0.5H),3.03(d,J=9.2Hz,0.5H),2.90-2.78(m,1H),2.66-2.57(m,0.5H),2.55(s,3H),2.48(s,1H),2.28(d,J=9.8Hz,0.5H),2.16(d,J=11.2Hz,0.5H),1.99-1.77(m,1H),1.68-1.37(m,3H),1.30(dd,J=22.1,6.6Hz,3H),0.87(dt,J=50.1,7.2Hz,3H),0.56(dt,J=33.8,7.1Hz,3H)ppm。MS:M/e 504$(M+1)^+$。

[1522] 化合物A105:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

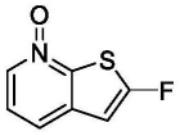
[1523] 

[1524] 步骤A:2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶

[1525] 

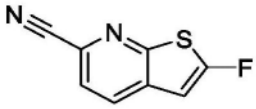
[1526] 在-60℃下于N_2下向噻吩并[2,3-b]吡啶(1.2g,8.89mmol)于THF(15ml)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(1.6M,6.94ml,11.11mmol)并且搅拌60分钟。在-60℃下将NFSI(5.6g,17.78mmol)添加至上述溶液中。将反应物自然升温至室温并且在室温下搅拌过夜。用盐水(30ml)淬灭溶液,然后用EA(10ml×2)萃取。干燥有机层并浓缩。通过快速柱色谱(0-5%EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(410mg,30%)。MS:M/e 154(M+1)$^+$。

[1527] 步骤B:2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶7-氧化物

[1528] 

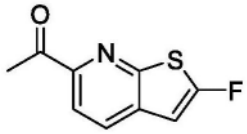
[1529] 在室温下将2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶(520mg,3.40mmol)和mCPBA(1.18g,6.82mmol)于DCM(10ml)中的溶液搅拌过夜。用盐水(10ml×2)洗涤反应物,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-10% MeOH/DCM)纯化所得残余物,得到标题化合物(500mg,87%)。MS:M/e 170(M+1)$^+$。

[1530] 步骤C:2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲腈

[1531] 

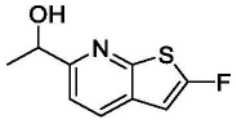
[1532] 在70℃下将2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶7-氧化物(500mg,2.96mmol)、TMSCN(879mg,8.88mmol)、二甲基氨基甲酰氯(959mg,8.88mmol)和TEA(896mg,8.88mmol)于MeCN(10ml)中的溶液搅拌6.5小时。用EtOAc(15ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(5-20% EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(410mg,78%)。MS:M/e 179(M+1)$^+$。

[1533] 步骤D:1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-酮

[1534] 

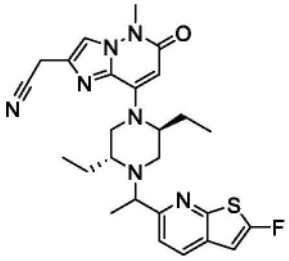
[1535] 在60℃下于N_2下将2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-甲腈(410mg,2.30mmol)、MeMgBr(1M,3.46ml,3.46mmol)和CuBr(33mg,0.23mmol)于THF(4ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干。通过快速柱色谱(0-10%EA/PE)纯化所得残余物,得到标题化合物(170mg,38%)。MS:M/e 196(M+1)$^+$。

[1536] 步骤E:1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇

[1537] 

[1538] 在0℃下将1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-酮(170mg,0.87mmol)和$NaBH_4$(33.1mg,0.87mmol)于MeOH(2ml)中的溶液搅拌40分钟。用EtOAc(10ml)稀释溶液,用盐水(10ml×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩至干,得到标题化合物(170mg,99%),其未经进一步纯化即直接用于下一步。MS:M/e 198$(M+1)^+$。

[1539] 步骤F:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

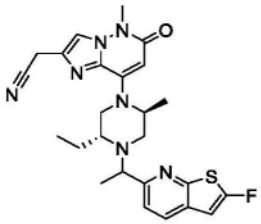
[1540] 

[1541] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(83.2mg,0.25mmol)、1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇(50mg,0.25mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(185mg,0.76mmol)和DIPEA(327mg,2.53mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A105a(20mg)和化合物A105b(20mg)。

[1542] 化合物A105a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.83(s,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H),7.07(d,J=4.1Hz,1H),5.47(s,1H),4.00(s,2H),3.75(q,J=6.5Hz,1H),3.58(s,3H),3.44-3.29(m,2H),3.02(d,J=9.7Hz,1H),2.60(d,J=9.3Hz,1H),2.48(s,1H),2.16(d,J=11.6Hz,1H),1.91-1.76(m,1H),1.61-1.33(m,3H),1.27(d,J=6.6Hz,3H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.53(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 508$(M+1)^+$。

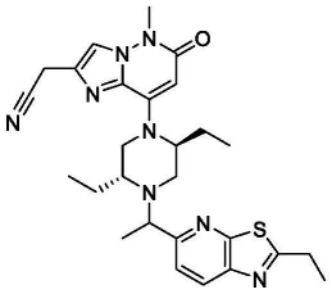
[1543] 化合物A105b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=8.2Hz,1H),7.82(s,1H),7.55(d,J=8.2Hz,1H),7.08(d,J=4.1Hz,1H),5.48(s,1H),3.99(s,2H),3.93(q,J=6.6Hz,1H),3.57(s,3H),3.30-3.26(m,1H),3.15(d,J=12.0Hz,1H),2.84(s,2H),2.49(s,1H),2.30(d,J=7.4Hz,1H),1.99-1.85(m,1H),1.69-1.56(m,1H),1.54-1.38(m,2H),1.33(d,J=6.6Hz,3H),0.81(t,J=7.3Hz,3H),0.62(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 508$(M+1)^+$。

[1544] 化合物A106:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-4-(1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

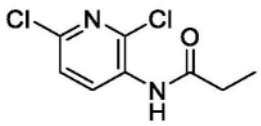
[1545] 

[1546] 在100℃下将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(80mg,0.25mmol)、1-(2-氟噻吩并[2,3-b]吡啶-6-基)乙-1-醇(50mg,0.25mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(185mg,0.76mmol)和DIPEA(327mg,2.53mmol)于CH_3CN(2ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过制备型HPLC(方法A)纯化所得残余物,得到标题化合物(68mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(dd,J=8.3,3.2Hz,1H),7.83(d,J=4.6Hz,1H),7.59(dd,J=23.4,8.3Hz,1H),7.07(t,J=4.0Hz,1H),5.50(d,J=2.8Hz,1H),5.40-4.10(m,2H),4.00(d,J=7.4Hz,2H),3.93(q,J=6.6Hz,0.5H),3.77(q,J=6.6Hz,0.5H),3.58(s,3H),3.39(d,J=10.5Hz,0.5H),3.18(d,J=9.9Hz,0.5H),3.02(d,J=9.5Hz,0.5H),2.90(dd,J=11.8,4.1Hz,0.5H),2.73-2.62(m,1H),2.32(s,0.5H),2.09(d,J=9.9Hz,0.5H),1.62-1.36(m,2H),1.31(dd,J=14.7,6.6Hz,3H),1.21(d,J=6.4Hz,1.5H),1.10(d,J=6.4Hz,1.5H),0.97(t,J=7.3Hz,1.5H),0.67(t,J=7.3Hz,1.5H)ppm。MS:M/e 494$(M+1)^+$。

[1547] 化合物A107:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

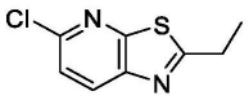
[1548] 

[1549] 步骤A:N-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙酰胺

[1550] 

[1551] 向2,6-二氯吡啶-3-胺(1g,6.1mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加HATU(3.5g,9.2mmol)、DIPEA(2.4g,18.5mol)和丙酸(0.9g,12.2mol)。在50℃下搅拌混合物过夜。用EA稀释反应物并且用水洗涤。分离有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1g,74%)。MS:M/e 219$(M+1)^+$。

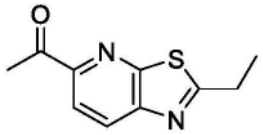
[1552] 步骤B:5-氯-2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶

[1553] 

[1554] 向N-(2,6-二氯吡啶-3-基)丙酰胺(1g,4.5mmol)于甲苯(15mL)中的溶液中添加劳森试剂(0.93g,2.3mmol),并且在100℃下搅拌所得混合物1小时。浓缩反应混合物并且通过

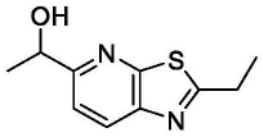
快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(0.5g,45%)。MS:M/e 199(M+1)$^+$。

[1555] 步骤C:1-(2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮

[1556] 

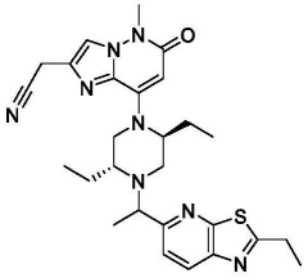
[1557] 在100℃下于N_2下将5-氯-2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶(0.5g,5.7mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(3.1g,8.5mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(399mg,0.57mmol)于甲苯(20mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(0.2g,38%)。MS:M/e 207(M+1)$^+$

[1558] 步骤D:1-(2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇

[1559] 

[1560] 在室温下向1-(2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮(0.2g,0.98mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(37mg,0.98mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(170mg,85%)。MS:M/e 209(M+1)$^+$。

[1561] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1562] 

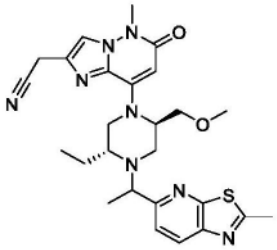
[1563] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(2-乙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(64mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(111mg,0.45mmol)和DIPEA(196mg,1.5mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A107a(17mg)和化合物A107b(16mg)。

[1564] 化合物A107a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(d,J=8.5Hz,1H),7.83-7.71(m,2H),5.60(s,1H),3.93(s,2H),3.91-3.83(m,1H),3.73(s,3H),3.55(d,J=13.4Hz,1H),3.33-3.30(m,2H),3.18(q,J=7.6Hz,3H),2.80(s,1H),2.31(s,1H),2.08-1.52(m,4H),1.47(t,J=7.6Hz,3H),1.41(d,J=6.4Hz,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.63(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 519(M+1)$^+$。

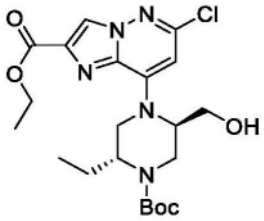
[1565] 化合物A107b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(d,J=8.5Hz,1H),7.78(s,

1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),5.60(s,1H),4.07(q,J=6.5Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.34(d,J=11.1Hz,1H),3.33-3.30(m,2H),3.18(q,J=7.6Hz,2H),3.07-2.93(m,2H),2.40(d,J=8.8Hz,1H),2.15-1.52(m,4H),1.50-1.38(m,6H),0.94(t,J=7.4Hz,3H),0.71(t,J=7.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 519(M+1)$^+$。

[1566] 化合物A108:2-(8-((2R,5R)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

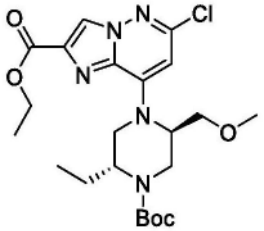
[1567] 

[1568] 步骤A:8-((2R,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[1569] 

[1570] 向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(6.1g,20mmol)和(2R,5R)-2-乙基-5-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.88g,20mmol)于CH_3CN(60mL)中的混合物中添加DIPEA(4.75g,40mmol)。在100℃下于密封管中搅拌反应物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(200mL)中,用EtOAc(100mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(5g,53%)。MS:M/e 468(M+1)$^+$。

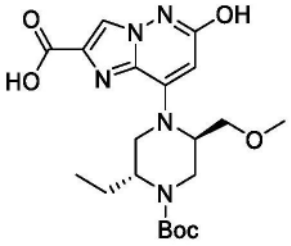
[1571] 步骤B:8-((2R,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯

[1572] 

[1573] 在0℃下向8-((2R,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-(羟甲基)哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(2.34g,5mmol)于THF(40mL)中的溶液中分批添加含60%NaH的油(600mg,15mmol)。30分钟后,添加CH_3I(3.55g,25mmol)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。将反应物升温至50℃过夜。将混合物冷却至室温,用柠檬酸溶液/水(10mL/40mL)稀释,用EtOAc(80mL×3)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到标题化合物(2.4g,粗物质)。MS:M/e482(M+1)$^+$。

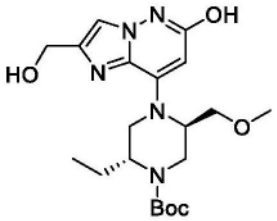
[1574] 步骤C:8-((2R,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-6-羟

基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸

[1575] 

[1576] 向8-((2R,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯(2.4g,5mmol)于二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加KOH水溶液(1.68g,30mmol,于10mL H_2O中)。然后在N_2下添加$Pd_2(dba)_3$(458mg,0.5mmol)和t-BuXPhos(424mg,1mmol)。添加后,在100℃下搅拌反应混合物3小时。将反应混合物倾倒至H_2O(50mL)中并且用dcm(60mL×2)萃取。收集水层,用饱和柠檬酸酸化至pH=3-4。形成沉淀物,过滤并干燥,得到标题化合物(1.85g,两步85%)。MS:M/e 436$(M+1)^+$。

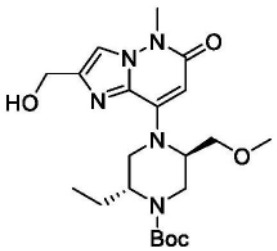
[1577] 步骤D:(2R,5R)-2-乙基-4-(6-羟基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1578] 

[1579] 向8-((2R,5R)-4-(叔丁氧羰基)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-6-羟基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲酸(1.85g,4.25mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加CDI(1.03g,6.37mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。

[1580] 向另一瓶中装入含$NaBH_4$(484mg,12.75mmol)的THF/H_2O(20mL/16mL)。然后在0℃下将第一种混合物逐滴添加至$NaBH_4$溶液中。添加后,在室温下搅拌反应物一小时。用饱和柠檬酸溶液淬灭反应物,用EA(60mL×3)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩,得到标题化合物(1.76g,粗物质,98%)。MS:M/e 422$(M+1)^+$。

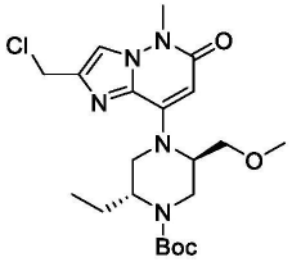
[1581] 步骤E:(2R,5R)-2-乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1582] 

[1583] 向(2R,5R)-2-乙基-4-(6-羟基-2-(羟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.76g,4.18mmol)于CH_3CN(18mL)中的溶液中添加HMDS(805mg,5mmol)。在80℃下加热反应物30分钟,并且添加氯(氯甲基)二甲基硅烷(715mg,5mmol)。在80℃下加热所得混合物16小时。将混合物在减压下浓缩至干。将残余物溶解于DMSO(25mL)中并且添加KF溶液(1.7g,29.26mmol)。在100℃下加热反应物一小时。浓缩去除

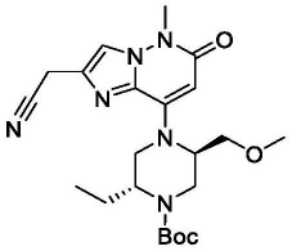
大部分DMSO。用水稀释残余物,用EA(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.16g,两步63%)。MS:M/e 436 $(M+1)^+$。

[1584] 步骤F:(2R,5R)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1585] 

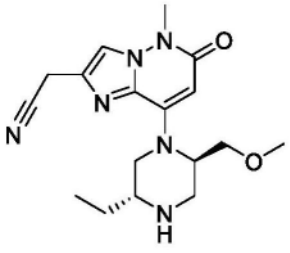
[1586] 向(2R,5R)-2-乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.16g,2.66mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(350mg,2.93mmol)。添加后,搅拌反应物20分钟。用$NaHCO_3$水溶液洗涤反应混合物,用DCM(60mL×2)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(1.2g,粗物质)。MS:M/e 454$(M+1)^+$。

[1587] 步骤G:(2R,5R)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1588] 

[1589] 向(2R,5R)-4-(2-(氯甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,2.66mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSCN(0.53g,5.32mmol),随后添加HMDS(1.0M,5.3mL,5.3mmol)。添加后,搅拌反应混合物过夜。浓缩反应混合物并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(700mg,两步59%)。MS:M/e 445$(M+1)^+$。

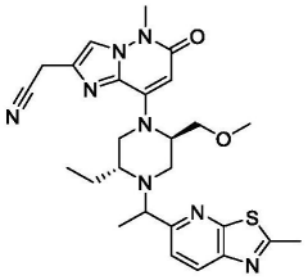
[1590] 步骤H:2-(8-((2R,5R)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1591] 

[1592] 向(2R,5R)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-乙基-5-(甲氧基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.7g,1.58mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSOTf(0.7g,3.15mmol)。添加后,搅拌反应物3小时。用$NaHCO_3$水溶液淬灭反

应混合物,然后用CH_2Cl_2/IPA(3/1,40mL×6)萃取。经Na_2SO_4干燥合并的有机层,浓缩,得到标题化合物(0.5g,92%)。MS:M/e 345(M+1)$^+$

[1593] 步骤I:2-(8-((2R,5R)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

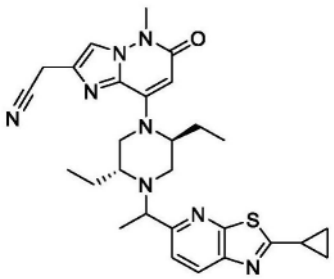
[1594] 

[1595] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2R,5R)-5-乙基-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(35mg,0.1mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(40mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(74mg,0.3mmol)和DIPEA(129mg,1mmol)于CH_3CN(2mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na2SO_4干燥,浓缩。通过制备型TLC(EA)纯化所得残余物,并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A108a(9mg)和化合物A108b(9mg)。

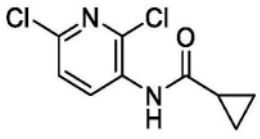
[1596] 化合物A108a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.20(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),5.68(s,1H),3.92(s,2H),3.89-3.82(m,1H),3.72(s,3H),3.68-3.56(m,2H),3.53 -3.44(m,1H),3.35 -3.31(m,2H),3.23-3.17(m,1H),3.13(s,3H),2.84(s,3H),2.83-2.77(m,1H),2.40-2.30(m,1H),1.80-1.65(m,1H),1.60-1.48(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.01(t,J=6.8Hz,3H)ppm。MS:M/e 521(M+1)$^+$。

[1597] 化合物A108b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.21(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),5.67(s,1H),4.08-3.99(m,1H),3.91(s,2H),3.89-3.82(m,1H),3.79-3.73(m,1H),3.72(s,3H),3.35 -3.31(m,5H),3.29-3.21(m,1H),3.15-3.08(m,1H),3.03-2.94(m,1H),2.84(s,3H),2.44-2.32(m,1H),1.65-1.55(m,2H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),0.68(t,J=6.8Hz,3H)ppm。MS:M/e 521(M+1)$^+$。

[1598] 化合物A109:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

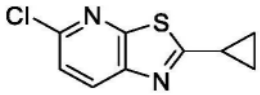
[1599] 

[1600] 步骤A:N-(2,6-二氯吡啶-3-基)环丙烷甲酰胺

[1601] 

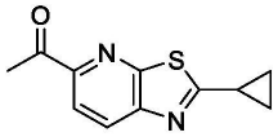
[1602] 向2,6-二氯吡啶-3-胺(1g,6.1mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加HATU(3.5g,9.2mmol)、DIPEA(2.4g,18.5mol)和环丙烷甲酸(1.05g,12.2mol)。在50℃下搅拌混合物过夜。用EA稀释反应物并且用水洗涤。分离有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.2g,粗物质)。MS:M/e 231(M+1)$^+$。

[1603] 步骤B:5-氯-2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶

[1604] 

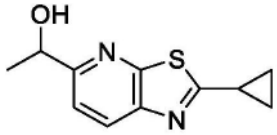
[1605] 向N-(2,6-二氯吡啶-3-基)环丙烷甲酰胺(1.2g,5.1mmol)于甲苯(15mL)中的溶液中添加劳森试剂(1.05g,2.5mmol),并且在100℃下搅拌所得混合物1小时。浓缩反应混合物并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(0.7g)。MS:M/e 211(M+1)$^+$。

[1606] 步骤C:1-(2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮

[1607] 

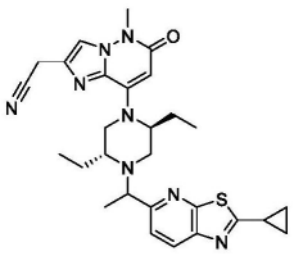
[1608] 在100℃下于N_2下将5-氯-2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶(0.7g,3.3mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.8g,5mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(231mg,0.57mmol)于甲苯(20mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(0.17g)。MS:M/e 218(M+1)$^+$

[1609] 步骤D:1-(2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇

[1610] 

[1611] 在室温下向1-(2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮(0.2g,0.91mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(34mg,0.91mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(160mg,85%)。MS:M/e 220(M+1)$^+$。

[1612] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1613] 

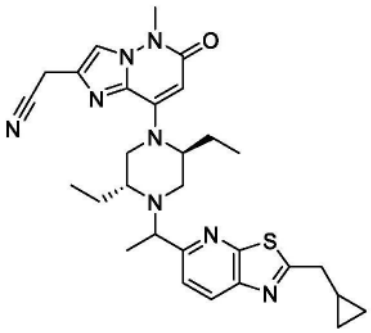
[1614] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(2-环丙基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(67mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(111mg,0.45mmol)

和DIPEA(196mg,1.5mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A109a(13mg)和化合物A109b(19mg)。

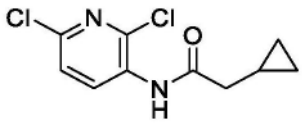
[1615] 化合物A109a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.14(d,J=8.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),5.59(s,1H),3.93(s,2H),3.87(q,J=6.5Hz,1H),3.73(s,3H),3.53(d,J=12.1Hz,1H),3.37-3.30(m,2H),3.17(d,J=9.8Hz,1H),2.78(dd,J=12.2,3.6Hz,1H),2.52-2.41(m,1H),2.27(d,J=12.1Hz,1H),2.07-1.47(m,4H),1.39(d,J=6.7Hz,3H),1.34-1.15(m,4H),1.04(t,J=7.3Hz,3H),0.62(t,J=7.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 531$(M+1)^+$。

[1616] 化合物A109b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.66(d,J=8.5Hz,1H),5.60(s,1H),4.04(q,J=6.7Hz,1H),3.92(s,2H),3.73(s,3H),3.39-3.32(m,2H),3.05-2.91(m,2H),2.53-2.45(m,1H),2.39(d,J=9.1Hz,1H),2.16-1.49(m,5H),1.42(d,J=6.6Hz,3H),1.34-1.18(m,4H),0.94(t,J=7.4Hz,3H),0.71(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 531$(M+1)^+$。

[1617] 化合物A110:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

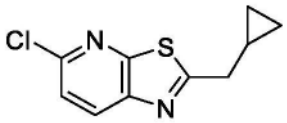
[1618] 

[1619] 步骤A:2-环丙基-N-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙酰胺

[1620] 

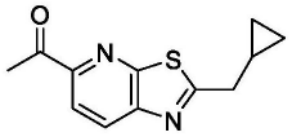
[1621] 向2,6-二氯吡啶-3-胺(1g,6.1mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加HATU(3.5g,9.2mmol)、DIPEA(2.4g,18.5mol)和2-环丙基乙酸(1.2g,12.2mol)。在50℃下搅拌混合物过夜。用EA稀释反应物并且用水洗涤。分离有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1g,66%)。MS:M/e 245$(M+1)^+$。

[1622] 步骤B:5-氯-2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶

[1623] 

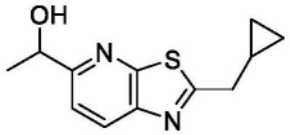
[1624] 向2-环丙基-N-(2,6-二氯吡啶-3-基)乙酰胺(1g,4.1mmol)于甲苯(15mL)中的溶液中添加劳森试剂(0.85g,2.1mmol),并且在100℃下搅拌所得混合物1小时。浓缩反应混合物并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(0.3g)。MS:M/e 225$(M+1)^+$。

[1625] 步骤C:1-(2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮

[1626] 

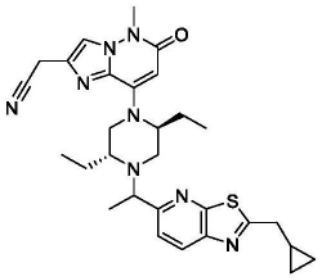
[1627] 在100℃下于N_2下将5-氯-2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶(0.3g,1.3mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.72g,2mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(91mg,0.57mmol)于甲苯(10mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释溶液并且用水洗涤。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,并且通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(0.16g,51%)。MS:M/e 232$(M+1)^+$

[1628] 步骤D:1-(2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇

[1629] 

[1630] 在室温下向1-(2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-酮(0.16g,0.68mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(26mg,0.68mmol),并且在室温下搅拌所得混合物5分钟。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到标题化合物(140mg,87%)。MS:M/e 234$(M+1)^+$。

[1631] 步骤E:2-(8-((2S,5R)-4-(1-(2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1632] 

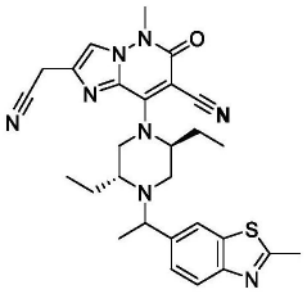
[1633] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(50mg,0.15mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(2-(环丙基甲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(71mg,0.3mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(111mg,0.45mmol)和DIPEA(196mg,1.5mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)进一步纯化,得到标题化合物A110a(11mg)和化合物A110b(11mg)。

[1634] 化合物A110a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,J=8.2Hz,1H),7.80-7.73(m,2H),5.58(s,1H),3.91(s,2H),3.87(d,J=6.3Hz,1H),3.71(s,3H),3.52(d,J=13.0Hz,1H),3.37-3.30(m,2H),3.16(d,J=10.8Hz,1H),3.02(d,J=7.0Hz,2H),2.78(d,J=12.2Hz,1H),2.26(d,J=12.2Hz,1H),2.07-1.47(m,4H),1.38(d,J=6.4Hz,3H),1.30-1.15(m,1H),1.02(t,J=7.0Hz,3H),0.75-0.53(m,5H),0.39(d,J=4.6Hz,2H)ppm。MS:M/e 545$(M+1)^+$。

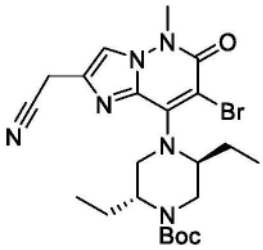
[1635] 化合物A110b(较晚的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.76(s,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),5.59(s,1H),4.13-4.01(m,1H),3.90(s,2H),3.71(s,3H),

3.36-3.30(m,3H),3.08-2.89(m,4H),2.48-2.31(m,1H),2.14-1.53(m,4H),1.42(d,J＝6.5Hz,3H),1.35-1.06(m,1H),0.93(t,J＝7.3Hz,3H),0.78-0.60(m,5H),0.39(d,J＝4.7Hz,2H)ppm。MS:M/e 545(M+1)$^+$。

[1636] 化合物A111:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

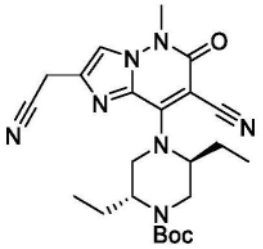
[1637] 

[1638] 步骤A:(2R,5S)-4-(7-溴-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1639] 

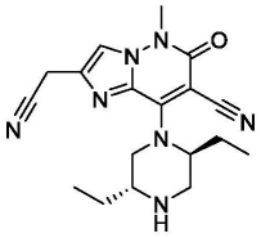
[1640] 向(2R,5S)-4-(2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.16mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加NBS(248mg,1.4mmol)。在室温下搅拌所得混合物5分钟。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(510mg,84%)。MS:M/e 507(M+1)$^+$。

[1641] 步骤B:(2R,5S)-4-(7-氰基-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1642] 

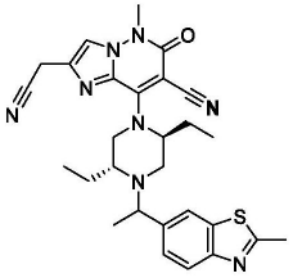
[1643] (2R,5S)-4-(7-溴-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.59mmol)、$Zn(CN)_2$(350mg,2.9mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(124mg,0.18mmol)于DMF(3mL)中的溶液。在100℃下搅拌所得混合物过夜。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(280mg)。MS:M/e 454(M+1)$^+$

[1644] 步骤C:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[1645] 

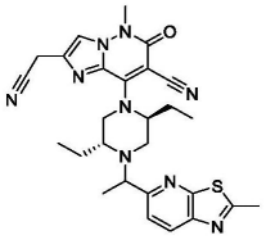
[1646] 向(2R,5S)-4-(7-氰基-2-(氰基甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2,5-二乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.28g,1.8mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加TFA(3ml)。在室温下搅拌反应混合物3小时,浓缩至干。将所得残余物溶解于水中。用饱和Na_2CO_3水溶液将水层的pH调节至9-10并且用DCM/IPA(1/4)萃取。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(120mg,61%)。MS:M/e 354(M+1)$^+$。

[1647] 步骤D:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[1648] 

[1649] 向2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈(40mg,0.11mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(65mg,0.33mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(80mg,0.45mmol)和DIPEA(150mg,1.1mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(粗物质),通过制备型HPLC(方法A)进一步纯化,得到标题化合物(10mg)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ7.99-7.91(m,1H),7.89-7.76(m,2H),7.59-7.52(m,1H),5.97-5.05(m,1H),4.78-4.26(m,1H),4.15-3.86(m,3H),3.84-3.68(m,4H),3.27-2.90(m,2H),2.82(s,3H),2.55-2.25(m,1H),2.24-1.51(m,4H),1.43-1.31(m,3H),0.98-0.84(m,3H),0.75-0.47(m,3H)ppm。MS:M/e 529(M+1)$^+$。

[1650] 化合物A112:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[1651] 

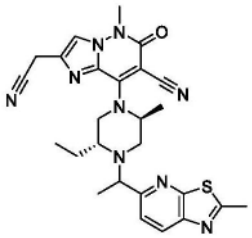
[1652] 在100℃下于N_2下将2-(7-溴-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(45mg,0.077mmol)、$Zn(CN)_2$(85mg,0.726mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(45mg,0.039mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EA(10mL)稀释混合物,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干

燥,过滤并浓缩至干。通过柱色谱纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A112a(11mg)和化合物A112b(10mg)。

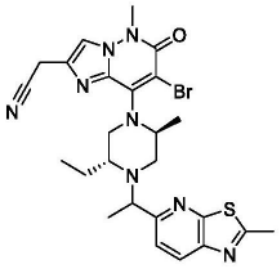
[1653] 化合物A112a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.89(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),6.05-5.41(m,1H),4.50-3.99(m,2H),3.96(s,2H),3.93-3.83(m,1H),3.75(s,3H),3.27-2.99(m,2H),2.86(s,3H),2.38-2.22(m,1H),2.17-1.47(m,4H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),1.02-0.80(m,3H),0.78-0.62(m,3H)ppm。MS:M/e 530(M+1)$^+$。

[1654] 化合物A112b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.25(d,J=8.4Hz,1H),7.89(s,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),6.36-4.50(m,1H),4.16-3.92(m,3H),3.89-3.78(m,1H),3.75(s,3H),3.24-2.95(m,2H),2.86(s,3H),2.54-2.20(m,2H),2.18-1.34(m,7H),0.90(t,J=7.2Hz,3H),0.57(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 530(M+1)$^+$。

[1655] 化合物A113:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

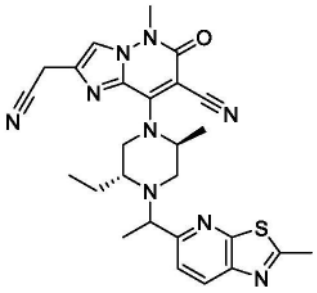
[1656] 

[1657] 步骤A:2-(7-溴-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1658] 

[1659] 在室温下向2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(150mg,0.31mmol)于MeCN(3mL)中的溶液中添加NBS(60mg,0.34mmol),并且在室温下搅拌混合物16小时。用EA(10mL)稀释混合物,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(55mg,31%)。MS:M/e 569,571(M+1)$^+$。

[1660] 步骤B:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

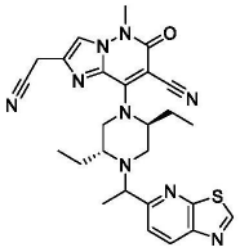
[1661] 

[1662] 在100℃下于N_2下将2-(7-溴-8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(45mg,0.079mmol)、$Zn(CN)_2$(37mg,0.317mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(18mg,0.016mmol)于DMF(1mL)中的混合物搅拌16小时。用EA(10mL)稀释混合物,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法B)分离成化合物A113a(4mg)和化合物A113b(4mg)。

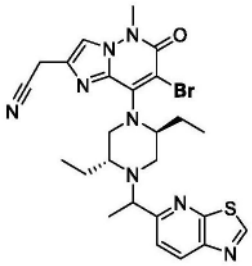
[1663] 化合物A113a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.25(d,J=8.4Hz,1H),7.87(s,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),6.22-5.03(m,2H),4.87-4.20(m,1H),4.07(q,J=6.4Hz,1H),3.99-3.91(m,1H),3.90-3.78(m,1H),3.74(s,3H),3.17(d,J=11.2Hz,1H),2.99-2.90(m,1H),2.86(s,3H),2.48(d,J=8.8Hz,1H),1.64-1.48(m,5H),1.44(d,J=6.4Hz,3H),0.64(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 516$(M+1)^+$。

[1664] 化合物A113b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),5.47-5.01(m,2H),4.15-4.00m,1H),3.99-3.86(m,2H),3.75(s,3H),3.29-3.21(m,2H),3.08-2.94(m,1H),2.86(s,3H),2.22(d,J=12.8Hz,1H),1.63-1.53(m,2H),1.47-1.36(m,6H),0.95(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e516$(M+1)^+$。

[1665] 化合物A114:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[1666] 

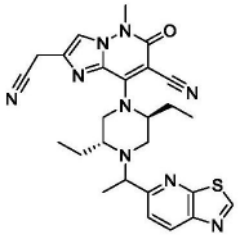
[1667] 步骤A:2-(7-溴-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1668] 

[1669] 向2-(8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(80mg,0.16mmol)于CH_3CN

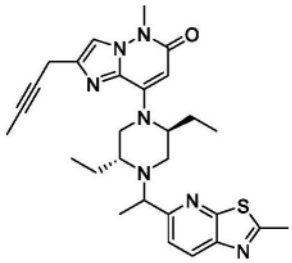
(3mL)中的溶液中添加NBS(35mg,0.19mmol)。在室温下搅拌所得混合物5分钟。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(700mg,76%)。MS:M/e 490 $(M+1)^+$。

[1670] 步骤B:2-(氰基甲基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-7-甲腈

[1671] 

[1672] 2-(7-溴-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(70mg,0.12mmol)、$Zn(CN)_2$(144mg,1.2mmol)和$PPd(PPh_3)_4$(43mg,0.036mmol)于DMF(3mL)中的溶液。在100℃下搅拌所得混合物过夜。用DCM稀释反应混合物并且用水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(粗物质),通过制备型HPLC(方法B)进一步纯化,得到标题化合物(7mg)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.35(s,1H),8.44(t,J=8.0Hz,1H),7.93-7.75(m,2H),5.99-5.12(m,1H),4.80-4.26(m,1H),4.16-3.81(m,4H),3.75(s,3H),3.31-2.75(m,2H),2.53-2.10(m,2H),2.05-1.51(m,3H),1.49-1.28(m,3H),1.02-0.49(m,6H)ppm。MS:M/e 516$(M+1)^+$。

[1673] 化合物A115:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

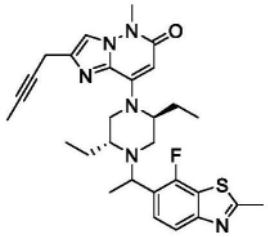
[1674] 

[1675] 向2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(30mg,0.09mmol)于CH_3CN(3mL)中的溶液中添加1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(17mg,0.09mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(64mg,0.26mmol)和DIPEA(57mg,0.44mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂,得到粗产物。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A115a(9mg)和化合物A115b(9mg,40%)。

[1676] 化合物A115a(较早的峰):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,J=8.5Hz,1H),7.76(d,J=8.5Hz,1H),7.63(s,1H),5.58(s,1H),3.88(q,J=6.8Hz,1H),3.74(s,3H),3.56-3.49(m,3H),3.36-3.32(m,2H),3.16(d,J=11.2Hz,1H),2.86(s,3H),2.80(d,J=8.8Hz,1H),2.26(d,J=12.0Hz,1H),1.99-1.89(m,1H),1.79(t,J=2.6Hz,3H),1.74-1.62(m,2H),1.58-1.49(m,1H),1.39(d,J=6.7Hz,3H),1.02(t,J=7.3Hz,3H),0.61(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 518$(M+1)^+$。

[1677] 化合物A115b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.23(d,J=8.5Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.63(s,1H),5.58(s,1H),4.06(q,J=6.5Hz,1H),3.74(s,3H),3.52(d,J=2.3Hz,2H),3.41-3.32(m,3H),2.99(d,J=3.2Hz,2H),2.86(s,3H),2.39(d,J=8.7Hz,1H),2.11-2.00(m,1H),1.89-1.81(m,1H),1.78(t,J=2.5Hz,3H),1.63-1.51(m,2H),1.43(d,J=6.6Hz,3H),0.93(t,J=7.4Hz,3H),0.69(t,J=7.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 518(M+1)$^+$。

[1678] 化合物A116:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

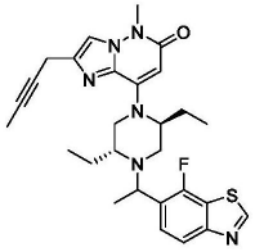
[1679] 

[1680] 向2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(100mg,0.20mmol)(100mg,0.29mmol)于CH_3CN(5mL)中的溶液中添加1-(5-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(122mg,0.58mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(213mg,0.88mmol)和DIPEA(378mg,2.9mmol)。在105℃下搅拌所得混合物过夜。在减压下去除反应溶剂。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(粗物质),通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A116a(19mg)和化合物A116b(11mg)。

[1681] 化合物A116a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.75(d,J=8.5Hz,1H),7.70-7.64(m,1H),7.62(s,1H),5.57(s,1H),4.84-4.45(m,1H),4.30(q,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.51(d,J=2.2Hz,2H),3.25(d,J=3.3Hz,2H),3.03-2.91(m,2H),2.85(s,3H),2.38(s,1H),2.14-1.80(m,2H),1.78(t,J=2.5Hz,3H),1.62-1.48(m,2H),1.42(d,J=6.5Hz,3H),0.94(t,J=7.3Hz,3H),0.69(t,J=7.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 535(M+1)$^+$。

[1682] 化合物A116b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.81-7.67(m,2H),7.62(s,1H),5.57(s,1H),4.82-4.30(m,1H),4.16(q,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.51(t,J=11.2Hz,3H),3.27-3.08(m,2H),2.84(s,3H),2.74(d,J=9.7Hz,1H),2.32(d,J=12.3Hz,1H),1.95(s,1H),1.78(t,J=2.5Hz,3H),1.74-1.51(m,3H),1.38(d,J=6.6Hz,3H),1.02(t,J=7.3Hz,3H),0.58(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 535(M+1)$^+$。

[1683] 化合物A117:2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮

[1684] 

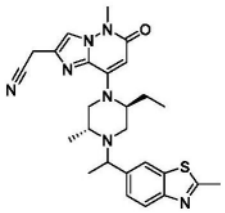
[1685] 在100℃下将2-(丁-2-炔-1-基)-8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6(5H)-酮(100mg,0.29mmol)、1-(7-氟苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(116mg,0.59mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(214mg,0.88mmol)和DIPEA(378mg,

2.93mmol)于CH_3CN(3ml)中的溶液搅拌过夜。用EtOAc(10ml)稀释反应物并且用盐水(10ml)洗涤。在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物A117,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A117a(14mg)和化合物A117b(16mg)。

[1686] 化合物A117a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),7.95(d,J=8.4Hz,1H),7.68(d,J=7.4Hz,1H),7.64(s,1H),5.42(s,1H),4.21(q,J=6.5Hz,1H),3.56(s,3H),3.45(s,2H),3.28(s,1H),3.08(d,J=10.7Hz,1H),2.91-2.75(m,2H),2.47(s,1H),2.27-2.20(m,1H),1.99-1.85(m,1H),1.71(s,3H),1.67-1.57(m,1H),1.47-1.38(m,2H),1.34(d,J=6.4Hz,3H),0.82(t,J=6.9Hz,3H),0.59(t,J=6.9Hz,3H)ppm。MS:M/e 521(M+1)$^+$。

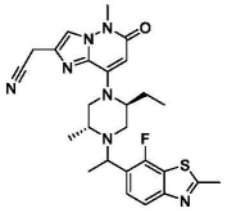
[1687] 化合物A117b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),7.92(d,J=8.5Hz,1H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.65(s,1H),5.41(s,1H),4.06(q,J=6.5Hz,1H),3.56(s,3H),3.49-3.43(m,2H),3.35-3.28(m,2H),3.04(d,J=9.8Hz,1H),2.65-2.48(m,1H),2.47(s,1H),2.17(d,J=11.9Hz,1H),1.89-1.75(m,1H),1.72(t,J=2.6Hz,3H),1.60-1.37(m,3H),1.29(d,J=6.4Hz,3H),0.93(t,J=6.9Hz,3H),0.46(t,J=6.9Hz,3H)ppm。MS:M/e 521(M+1)$^+$。

[1688] 化合物A118:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1689] 

[1690] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(31.4mg,0.1mmol)、1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(38.6mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过制备性HPLC(方法A)进行纯化,得到标题化合物(6mg)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.96-7.92(m,1H),7.87-7.81(m,1H),7.79-7.76(m,1H),7.59-7.52(m,1H),5.62-5.56(m,1H),3.98-3.91(m,2H),3.83-3.76(m,0.5H),3.75-3.71(m,3H),3.68-3.58(m,1.5H),3.49-3.38(m,0.5H),3.35-3.31(m,2H),3.07-2.86(m,1.5H),2.85-2.80(m,3H),2.74-2.67(m,0.5H),2.38-2.30(m,0.5H),2.19-1.60(m,2H),1.43-1.34(m,3H),1.18-1.11(m,1.5H),1.01-0.91(m,3H),0.63-0.53(m,1.5H)ppm。MS:M/e 490(M+1)$^+$。

[1691] 化合物A119:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-4-(1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

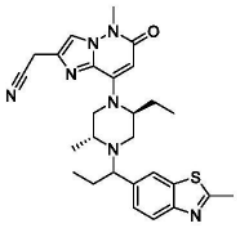
[1692] 

[1693] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(31.4mg,0.1mmol)、1-(7-氟-2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(41.4mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A119a(5mg)和化合物A119b(5mg)。

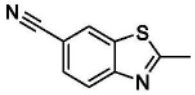
[1694] 化合物A119a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.83-7.69(m,3H),5.60(s,1H),5.3-4.4(m,2H),4.07(q,J=6.4Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.69-3.57(m,2H),2.84(s,3H),2.80-2.71(m,1H),2.37-2.28(m,1H),2.02-1.88(m,1H),1.79-1.62(m,1H),1.41(d,J=6.5Hz,3H),1.15(d,J=6.5Hz,3H),0.61(t,J=7.4Hz,3H)ppm。MS:M/e 508(M+1)$^+$。

[1695] 化合物A119b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.85-7.64(m,3H),5.59(s,1H),5.4-4.4(m,2H),4.21(q,J=6.4Hz,1H),3.93(s,2H),3.73(s,3H),3.45-3.37(m,1H),3.06-2.94(m,2H),2.92-2.86(m,1H),2.85(s,3H),2.16-2.01(m,1H),1.93-1.82(m,1H),1.40(d,J=6.4Hz,3H),1.00(d,J=6.4Hz,3H),0.94(t,J=7.6Hz,3H)ppm。MS:M/e 508(M+1)$^+$。

[1696] 化合物A120:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

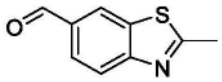
[1697] 

[1698] 步骤A:2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲腈

[1699] 

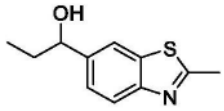
[1700] 向6-溴-2-甲基苯并[d]噻唑(2.28g,10mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液中添加$ZnCN_2$(3.51g,30mmol),随后添加Pd$(PPh_3)_4$(1.15g,1mmol)。添加后,在100℃下于N_2下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倾倒至H_2O(50mL)中并且用EtOAc(40mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(1.3g,75%)。MS:M/e 175(M+1)$^+$。

[1701] 步骤B:2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛

[1702] 

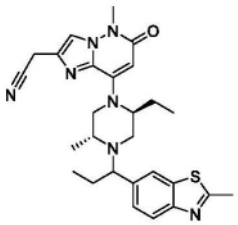
[1703] 在0℃下向2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲腈(348mg,2mmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DIBAL-H(1.0M,4mL,4mmol)。搅拌30分钟后,用NH_4Cl水溶液淬灭反应物,用EtOAc(30mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(215mg,61%)。MS:M/e 178(M+1)+。

[1704] 步骤C:1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙-1-醇

[1705] 

[1706] 在0℃下向2-甲基苯并[d]噻唑-6-甲醛(215mg,1.21mmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加EtMgBr(3.0M,0.5mL,1.45mL)。添加后,搅拌混合物20分钟。用NH4Cl淬灭反应物,用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过快速柱色谱进行纯化,得到标题化合物(182mg,73%)。MS:M/e 208(M+1)$^+$。

[1707] 步骤D:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

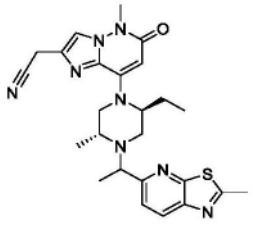
[1708] 

[1709] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(31.4mg,0.1mmol)、1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)丙-1-醇(41.4mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(4mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)分离成化合物A120a(4mg)和化合物A120b(3.5mg)。

[1710] 化合物A120a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.89(s,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),5.58(s,1H),5.25-5.03(m,2H),3.92(s,2H),3.72(s,3H),3.62-3.55(m,2H),3.46-3.40(m,1H),2.82(s,3H),2.74-2.66(m,1H),2.35-2.27(m,1H),2.11-1.90(m,2H),1.71-1.58(m,2H),1.12(d,J=6.4Hz,3H),0.65(t,J=7.2Hz,3H),0.56(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 504(M+1)$^+$。

[1711] 化合物A120b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.89(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.51(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),5.58(s,1H),5.30-4.90(m,1H),4.65-4.10(m,1H),3.93(s,2H),3.72(s,3H),3.61-3.54(m,1H),3.43-3.36(m,1H),3.07-2.85(m,3H),2.83(s,3H),2.15-1.95(m,2H),1.94-1.60(m,2H),1.00-0.92(m,6H),0.67(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 504(M+1)$^+$。

[1712] 化合物A121:2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1713] 

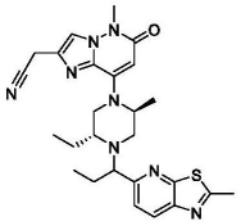
[1714] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-2-乙基-5-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(62.8mg,0.2mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-

b]吡啶-5-基)乙-1-醇(77.6mg,0.4mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(146mg,0.6mmol)和DIPEA(129mg,1mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(15mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过快速柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物,通过制备型HPLC(方法A)将其进一步分离成化合物A121a(21mg)和化合物A121b(22mg)。

[1715] 化合物A121a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),5.61(s,1H),5.30-4.21(m,2H),3.93(s,2H),3.84(q,J=6.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.69-3.60(m,2H),2.90-2.81(m,4H),2.31-2.24(m,1H),2.02-1.89(m,1H),1.79-1.66(m,1H),1.43(d,J=6.4Hz,3H),1.17(d,J=6.4Hz,3H),0.64(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[1716] 化合物A121b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.20(d,J=8.4Hz,1H),7.84-7.67(m,2H),5.57(s,1H),5.35-4.20(m,2H),4.00-3.87(m,3H),3.70(s,3H),3.49-3.39(m,1H),3.05-2.95(m,2H),2.92-2.78(m,4H),2.15-2.01(m,1H),1.92-1.78(m,1H),1.38(d,J=6.4Hz,3H),1.01(d,J=6.4Hz,3H),0.90(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 491(M+1)$^+$。

[1717] 化合物A122:2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈

[1718] 

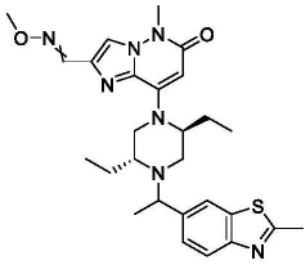
[1719] 在100℃下于密封管中将2-(8-((2S,5R)-5-乙基-2-甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙腈(31.4mg,0.1mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)丙-1-醇(41.6mg,0.2mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(72.9mg,0.3mmol)和DIPEA(64.5mg,0.5mmol)于CH_3CN(5mL)中的混合物搅拌过夜。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩至干。通过制备型TLC(EtOAc)纯化所得残余物,得到标题化合物,通过制备型HPLC(方法B)将其进一步分离成化合物A122a(4mg)和化合物A122b(5mg)。

[1720] 化合物A122a(较早的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,1H),5.60(s,1H),5.35-5.10(m,1H),4.70-4.50(m,1H),3.91(s,2H),3.86(dd,J=8.4,5.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.34-3.31(m,1H),3.16-3.07(m,1H),2.86(s,3H),2.10-1.82(m,2H),1.62-1.44(m,2H),1.33(d,J=6.4Hz,3H),0.79-0.71(m,6H)ppm。MS:M/e 505(M+1)$^+$。

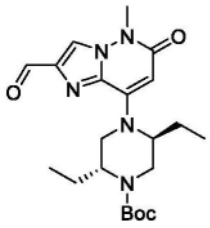
[1721] 化合物A122b(较晚的峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.21(d,J=8.4Hz,1H),7.78(s,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),5.60(s,1H),5.46-5.00(m,1H),4.68-4.35(m,1H),3.92(s,2H),3.72(s,3H),3.71-3.67(m,1H),3.56-3.48(m,1H),3.22-3.12(m,1H),2.92-2.86(m,1H),2.85(s,3H),2.20-2.13(m,1H),2.10-1.96(m,1H),1.88-1.63(m,2H),1.53-1.41(m,1H),1.21(d,J=6.4Hz,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.68(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 505(M+1)$^+$。

[1722] 化合物A123:8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌

嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟

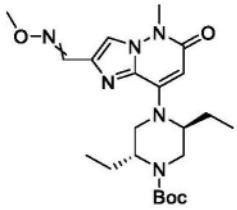
[1723] 

[1724] 步骤A:(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-甲酰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1725] 

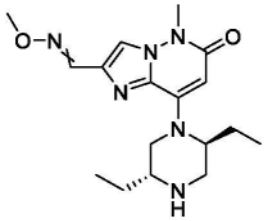
[1726] 在室温下向(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-(羟甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.2g,2.86mmol)于CH_2Cl_2(20mL)中的溶液中添加戴斯-马丁试剂(1.5g,3.54mmol),并且搅拌混合物30分钟。用CH_2Cl_2(20mL)稀释混合物,用$NaHCO_3$(水溶液,20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过柱色谱纯化所得残余物,得到标题化合物(1.1g,92%)。MS:M/e 418(M+1)$^+$。

[1727] 步骤B:(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-((甲氧基亚氨基)甲基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1728] 

[1729] 在室温下将(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-甲酰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.44mmol)、O-甲基羟胺盐酸盐(360mg,4.31mmol)和K_2CO_3(600mg,4.31mmol)于MeOH(10mL)中的混合物搅拌3小时。用EA(30mL)稀释混合物,用盐水(10mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(350mg,54%)。MS:M/e 447(M+1)$^+$。

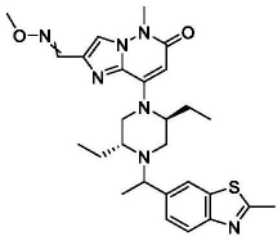
[1730] 步骤C:8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟

[1731] 

[1732] 在室温下向(2R,5S)-2,5-二乙基-4-(2-((甲氧基亚氨基)甲基)-5-甲基-6-氧代-

5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.78mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(4M,2mL),并且搅拌混合物1小时。将混合物浓缩至干,得到标题化合物(320mg,粗物质)。MS:M/e 347(M+1)$^+$。

[1733] 步骤D:8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟

[1734] 

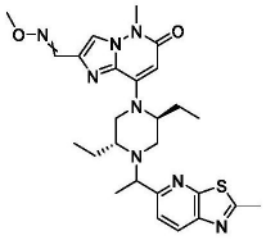
[1735] 向8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟(70mg,0.2mmol)、1-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-醇(77mg,0.4mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(150mg,0.6mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(129mg,1.0mmol)。在100℃下于密封管中搅拌混合物16小时。冷却混合物并且用EtOAc(10mL)稀释,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A123a(3mg)、化合物A123bc(10mg)和化合物A123d(6mg)。

[1736] 化合物A123a(第一个峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.05(s,1H),8.00(s,1H),7.90(s,1H),7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.51(d,J=7.2Hz,1H),5.59(s,1H),4.75-4.19(m,1H),3.95-3.79(m,4H),3.72(s,3H),3.27-3.16(m,2H),3.07-2.98(m,1H),2.95-2.86(m,1H),2.81(s,3H),2.48-2.34(m,1H),2.17-2.01(m,1H),1.94-1.79(m,1H),1.64-1.43(m,2H),1.37(d,J=6.4Hz,3H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.63(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 522(M+1)$^+$。

[1737] 化合物A123bc(第二个峰和第三个峰的混合物):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33-7.34(m,5H),5.67-5.51(m,1H),4.81-4.14(m,1H),4.10-3.80(m,4H),3.77-3.71(m,3H),3.57-3.42(m,1H),3.23-2.85(m,2H),2.84-2.76(m,3H),2.76-2.59(m,1H),2.49-2.28(m,1H),2.16-1.49(m,4H),1.41-1.31(m,3H),1.06-0.87(m,3H),0.73-0.50(m,3H)ppm。MS:M/e 522(M+1)$^+$。

[1738] 化合物A123d(第四个峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(s,1H),7.94(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.40(s,1H),5.59(s,1H),4.75-4.14(m,1H),4.03(s,3H),3.79-3.68(m,4H),3.55-3.47(m,1H),3.26-3.09(m,2H),2.80(s,3H),2.71-2.61(m,1H),2.35(d,J=12.4Hz,1H),2.05-1.89(m,1H),1.75-1.50(m,3H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),1.02(t,J=7.2Hz,3H),0.55(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 522(M+1)$^+$。

[1739] 化合物A124:8-((2S,5R)-2,5-二乙基-4-(1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟

[1740] 

[1741] 向8-((2S,5R)-2,5-二乙基哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-甲醛O-甲基肟(70mg,0.2mmol)、1-(2-甲基噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)乙-1-醇(77mg,0.4mmol)和(氰基甲基)三甲基碘化鏻(150mg,0.6mmol)于CH_3CN(1mL)中的溶液中添加DIPEA(129mg,1.0mmol)。在100℃下于密封管中搅拌混合物16小时。冷却混合物并且用EtOAc(10mL)稀释,用盐水(5mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化所得残余物并且通过制备型HPLC(方法A)进一步分离成化合物A124a(3mg)、化合物A124bc(14mg)和化合物A124d(7mg)。

[1742] 化合物A124a(第一个峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.20(d,J=8.4Hz,1H),8.06(s,1H),8.02(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),5.59(s,1H),4.72-4.12(m,1H),3.99-3.80(m,4H),3.73(s,3H),3.58-3.48(m,1H),3.27-3.12(m,2H),2.91-2.73(m,4H),2.26(d,J=12.0Hz,1H),2.00-1.83(m,1H),1.81-1.47(m,3H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.00(t,J=7.2Hz,3H),0.60(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 523$(M+1)^+$。

[1743] 化合物A124bc(第二个峰和第三个峰的混合物):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.30-7.37(m,4H),5.64-5.55(m,1H),4.81-4.17(m,1H),4.10-3.82(m,4H),3.79-3.68(m,3H),3.58-3.33(m,1H),3.21-3.08(m,1H),3.05-2.89(m,1H),2.81-2.73(m,1H),2.45-2.20(m,1H),2.09-1.47(m,4H),1.45-1.35(m,3H),1.06-0.87(m,3H),0.73-0.55(m,3H)ppm。MS:M/e 523$(M+1)^+$。

[1744] 化合物A124d(第四个峰):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(s,1H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.39(s,1H),5.61(s,1H),4.80-4.28(m,1H),4.09-3.97(m,4H),3.75(s,3H),3.38-3.29(m,2H),3.04-2.91(m,2H),2.84(s,3H),2.43-2.33(m,1H),2.15-1.98(m,1H),1.91-1.76(m,1H),1.65-1.47(m,2H),1.41(d,J=6.4Hz,3H),0.92(t,J=7.2Hz,3H),0.69(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 523$(M+1)^+$。

[1745] 测定

[1746] 生物化学DGK IC50测定

[1747] 使用脂质胶束底物的ADP-Glo测定进行DGKζ、DGKα和DGKδ的酶促反应。在杆状病毒表达系统中表达全长DGKζ(内部蛋白M1-V929,SEQ ID No:2)。购买全长DGKα(D21-10BG,SignalChem)和全长DGKδ(D23-10G,SignalChem)。用氯仿溶解DAG(Sigma,317505-10MG)和PS(Sigma,P7769-100MG),然后通过旋转蒸发进一步去除氯仿来制备脂质胶束。通过剧烈混合和超声波(ⅡD,Scientz)将所得残余物再悬浮于含有25mM HEPES pH 7.0、0.5mM EDTA和160mM辛基β-D吡喃葡萄糖苷的缓冲液中。

[1748]

酶	反应最终浓度		
	酶(nM)	ATP (μM)	DAG (μM)
DGKα	7.5	140	80
DGKδ	10	140	80
DGKζ	0.5	140	80

[1749] 在室温下于含有50mM HEPES、10mM $MgCl_2$、0.01％ BSA、0.1mM Na_3VO_4、0.005％ Tween-20和0.01mM $CaCl_2$的测定缓冲液中进行针对本文所公开的化合物的抑制活性测试。使用D300e数字分配器(Tecan)将含化合物的DMSO分配至黑色384孔板(Corning 4514)的孔中。化合物的最终浓度范围是1.55-10000nM或23.3-150000nM。将3μL 2×酶溶液添加至孔中。孵育1小时后,将3μL含有160μM DAG和280μM ATP的2×底物溶液添加至孔中以起始反应。反应1小时后,添加5μL ADP-Glo试剂(Promga V9101)并且孵育40分钟。添加10μL激酶检测试剂并且孵育30分钟。在微孔板读取器(PHERAstar FSX,BMG labtech)上测量发光。基于在浓度增加的化合物存在下对酶活性的抑制来计算IC_{50}。所选化合物对DGKδ没有抑制活性。本文所公开的化合物对DGKζ和DGKα的IC_{50}示于表1中。

[1750] 人类DGKζ的杆状病毒表达

[1751] 根据制造商的方案,使用Bac-to-Bac杆状病毒表达系统(Invitrogen)生成人类His-TEV-DGK-ζ-pFastBac1和人类杆状病毒样品。用于表达DGK-ζ的DNA具有SEQ ID No:1。使用感染的SF9细胞以1:2000的病毒/细胞比达成杆状病毒扩增,并且转染后在27℃下生长96小时。

[1752] 在来自CORNING的3L烧瓶中进行每种蛋白质的表达按比例放大。用病毒储备液以1:200的病毒/细胞比感染SF900™II SFM昆虫培养基(表达系统)中生长的4L 3×10^6细胞/mL Sf9细胞(表达系统,Invitrogen),并且转染后在27℃下生长48小时。通过在4℃下于SORVALL LYNX6000离心机中以6000rpm离心15分钟来收获感染的细胞培养物。将细胞团块储存于-80℃下。

[1753] 人类DGK-ζ的纯化

[1754] 从Sf9杆状病毒感染的昆虫细胞糊中纯化如上文所描述产生的全长人类DGKζ。使用超声波法裂解细胞,并且通过离心澄清裂解物。在AKTA纯化系统上使用两个连续的柱色谱步骤将澄清的裂解物纯化至约90％同质性。两步柱色谱包括镍亲和树脂捕获(即,Ni-NTA琼脂糖,Qiagen),随后进行尺寸排阻色谱(即,Hiload16/60Superdex200预备级,GE Healthcare)。将蛋白质交付并储存于-80℃下。蛋白质的配方缓冲液相同:25mM Tris、150mmol/L NaCl、2mM DTT,pH8.0。

[1755] SEQ ID No:1是编码His-TEV-hDGKζ-(M1-V929)的核苷酸序列:

[1756] ATGCATCACCATCACCATCACCATCACGAGAACCTGTACTTCCAGGGATCCATGGAACCCCGTGATGGTAGCCCCCGAAGCTCGTAGCTCCGATTCCGAGTCCGCCAGCGCTTCCTCCTCCGGTAGCGAACGTGACGCTGGTCCCGAGCCCGACAAAGCTCCCCGTCGTCTGAATAAGCGCCGTTTTCCCGGTCTCCGTCTGTTCGGCCACCGCAAGGCCATCACTAAGTCCGGTCTCCAGCATCTGGCTCCTCCTCCTCCTACCCCCGGTGCTCCTTGCTCCGAATCCGAGCGCCAGATTCGCTCCACTGTGGATTGGTCCGAAAGCGCCACCTATGGTGAGCATATCTGGTTCGAGACCAACGTCTCCGGCGACTTCTGTTATGTCGGTGAGCAATACTGTGTGGCTCGTATGCTGCAGAAGTCCGTGTCCCGCCGTAAATGCGCCGCTTGCAAAATCGTGGTCCATACCCCTTGCATCGAGCAACTGGAGAAAATCAACTTCCGCTGCAAGCCCAGCTTTCGTGAGTCC

GGTTCCCGCAACGTGCGCGAACCTACTTTCGTGCGCCACCACTGGGTGCATCGTCGTCGCCAAGACGGCAAATGCCG
CCACTGCGGCAAAGGTTTTCAGCAGAAATTCACCTTCCACAGCAAGGAGATCGTCGCCATCAGCTGCAGCTGGTGCA
AACAAGCTTACCATTCCAAAGTGAGCTGCTTCATGCTCCAGCAGATCGAAGAGCCTTGCTCTCTGGGTGTGCATGCT
GCTGTCGTGATTCCCCCTACTTGGATTCTGCGTGCTCGCCGTCCCCAGAACACTCTGAAGGCCTCCAAAAAGAAGAA
GCGCGCCAGCTTCAAGCGTAAGAGCTCCAAAAAGGGTCCCGAAGAGGGCCGTTGGCGTCCCTTCATCATCCGCCCTA
CTCCTTCCCCTCTGATGAAGCCTCTGCTGGTCTTCGTCAACCCTAAGAGCGGCGGCAACCAAGGTGCTAAAATCATC
CAGTCCTTCCTCTGGTATCTGAACCCTCGTCAAGTGTTCGACCTCAGCCAAGGCGGTCCTAAGGAGGCTCTGGAGAT
GTACCGCAAGGTCCACAATCTGCGCATCCTCGCTTGTGGTGGCGATGGCACCGTGGGCTGGATTCTGTCCACTCTGG
ACCAACTGCGTCTGAAACCTCCCCCCCCCGTGGCTATTCTGCCTCTCGGTACCGGCAACGATCTGGCTCGTACTCTG
AATTGGGGTGGTGGCTACACCGATGAGCCCGTGTCCAAGATTCTGTCCCACGTCGAAGAAGGCAATGTCGTCCAACT
GGACCGTTGGGACCTCCACGCCGAACCCAACCCCGAGGCTGGCCCCGAGGACCGTGACGAGGGCGCTACTGACCGTC
TGCCCCTCGACGTCTTCAATAATTACTTCTCTCTGGGCTTTGACGCTCACGTGACTCTGGAATTTCATGAAAGCCGC
GAGGCCAACCCCGAGAAGTTCAATTCCCGTTTCCGCAACAAGATGTTCTACGCTGGCACCGCCTTCAGCGACTTCCT
CATGGGCTCCAGCAAGGACCTCGCTAAGCATATCCGCGTGGTGTGCGATGGCATGGATCTGACCCCTAAGATCCAAG
ATCTGAAGCCCCAATGTGTCGTGTTTCTGAACATCCCCCGCTACTGCGCTGGTACTATGCCTTGGGGCCATCCCGGT
GAACACCATGACTTCGAACCTCAGCGTCATGATGACGGCTATCTGGAGGTGATCGGTTTCACCATGACCTCCCTCGC
TGCTCTGCAAGTGGGTGGCCACGGCGAACGTCTGACTCAATGCCGCGAGGTGGTGCTGACCACCAGCAAAGCCATCC
CCGTCCAAGTGGATGGTGAGCCTTGCAAGCTGGCCGCCTCCCGTATCCGTATCGCTCTCCGCAATCAAGCTACCATG
GTCCAGAAGGCCAAACGCCGCAGCGCTGCTCCTCTCCACAGCGACCAACAACCCGTCCCCGAACAGCTGCGCATCCA
AGTGTCCCGTGTCAGCATGCATGACTACGAGGCTCTGCACTACGACAAGGAACAGCTGAAGGAAGCCAGCGTGCCTC
TGGGTACTGTGGTCGTGCCCGGTGACAGCGATCTGGAGCTCTGCCGTGCCCACATCGAGCGTCTGCAGCAAGAGCCC
GACGGTGCTGGTGCCAAGAGCCCTACTTGCCAAAAACTCTCCCCCAAGTGGTGTTTCCTCGACGCTACCACCGCCAG
CCGCTTCTACCGCATTGATCGCGCCCAAGAGCATCTGAACTATGTCACCGAGATCGCTCAAGACGAGATCTACATCC
TCGACCCCGAACTCCTCGGTGCTAGCGCCCGTCCCGACCTCCCCACTCCTACCTCCCCTCTGCCCACTTCCCCTTGT
TCCCCCACCCCTCGTAGCCTCCAAGGTGATGCTGCCCCTCCTCAAGGTGAGGAGCTCATTGAGGCCGCTAAGCGTAA
CGATTTCTGCAAGCTCCAAGAGCTGCATCGTGCTGGTGGCGACCTCATGCACCGCGATGAGCAGAGCCGCACTCTGC
TGCACCACGCTGTGTCCACTGGTAGCAAGGACGTGGTGCGCTATCTGCTGGACCACGCTCCTCCCGAGATCCTCGAC
GCTGTGGAAGAAAACGGCGAGACTTGCCTCCACCAAGCTGCTGCTCTGGGTCAACGTACCATCTGCCACTACATCGT
CGAAGCTGGTGCTTCTCTGATGAAGACCGACCAGCAAGGTGATACTCCCCGTCAGCGCGCCGAGAAAGCCCAAGACA
CCGAACTGGCTGCCTATCTGGAGAACCGTCAGCACTACCAGATGATTCAGCGTGAAGACCAAGAGACCGCCGTGTAA

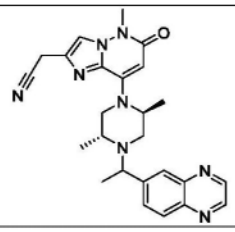
[1757] SEQ ID No:2是His-TEV-hDGKζ-(M1-V929)的氨基酸序列:

[1758] MEPRDGSPEARSSDSESASASSSGSERDAGPEPDKAPRRLNKRRFPGLRLFGHRKAITKSGLQHLAPP
PPTPGAPCSESERQIRSTVDWSESATYGEHIWFETNVSGDFCYVGEQYCVARMLQKSVSRRKCAACKIVVHTPCIE
QLEKINFRCKPSFRESGSRNVREPTFVRHHWVHRRRQDGKCRHCGKGFQQKFTFHSKEIVAISCSWCKQAYHSKVS
CFMLQQIEEPCSLGVHAAVVIPPTWILRARRPQNTLKASKKKKRASFKRKSSKKGPEEGRWRPFIIRPTPSPLMKP
LLVFVNPKSGGNQGAKIIQSFLWYLNPRQVFDLSQGGPKEALEMYRKVHNLRILACGGDGTVGWILSTLDQLRLKP
PPPVAILPLGTGNDLARTLNWGGGYTDEPVSKILSHVEEGNVVQLDRWDLHAEPNPEAGPEDRDEGATDRLPLDVF
NNYFSLGFDAHVTLEFHESREANPEKFNSRFRNKMFYAGTAFSDFLMGSSKDLAKHIRVVCDGMDLTPKIQDLKPQ
CVVFLNIPRYCAGTMPWGHPGEHHDFEPQRHDDGYLEVIGFTMTSLAALQVGGHGERLTQCREVVLTTSKAIPVQV

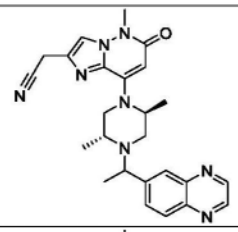
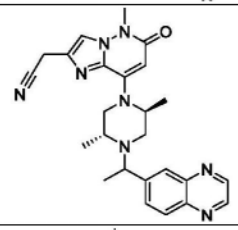
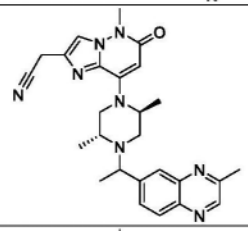
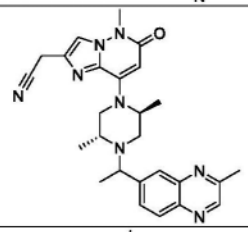
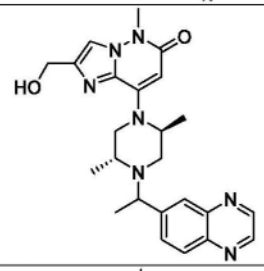
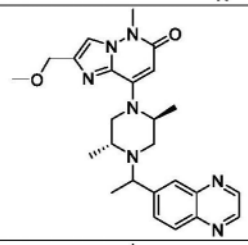
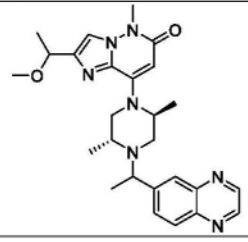
DGEPCKLAASRIRIALRNQATMVQKAKRRSAAPLHSDQQPVPEQLRIQVSRVSMHDYEALHYDKEQLKEASVPLGT
VVVPGDSDLELCRAHIERLQQEPDGAGAKSPTCQKLSPKWCFLDATTASRFYRIDRAQEHLNYVTEIAQDEIYILD
PELLGASARPDLPTPTSPLPTSPCSPTPRSLQGDAAPPQGEELIEAAKRNDFCKLQELHRAGGDLMHRDEQSRTLL
HHAVSTGSKDVVRYLLDHAPPEILDAVEENGETCLHQAAALGQRTICHYIVEAGASLMKTDQQGDTPRQRAEKAQD
TELAAYLENRQHYQMIQREDQETAV*

[1759] 表1

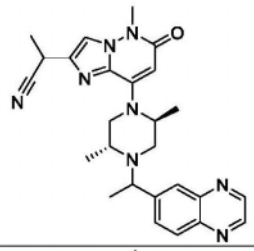
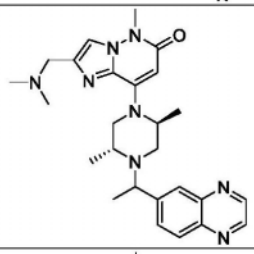
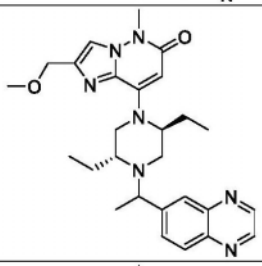
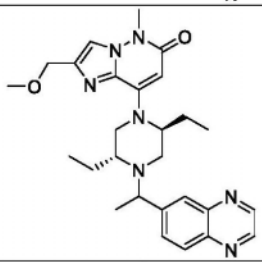
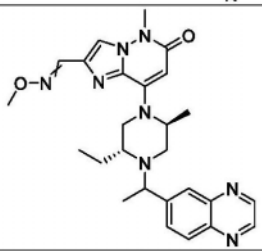
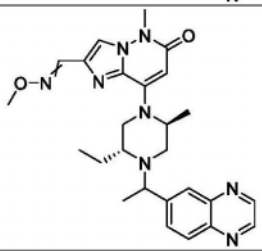
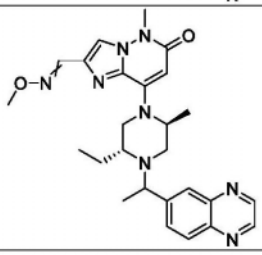
[1760]

化合物编号	化合物结构	DGKζ 的 IC_{50}	DGKα 的 IC_{50}
A1		78	2,000

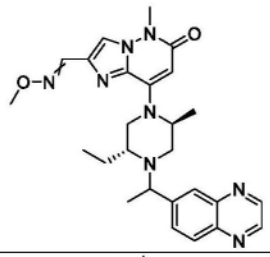
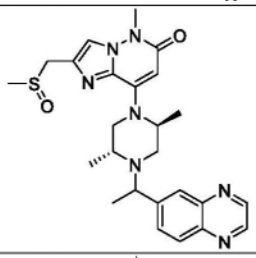
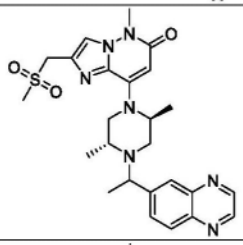
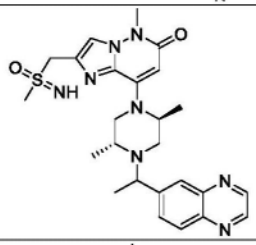
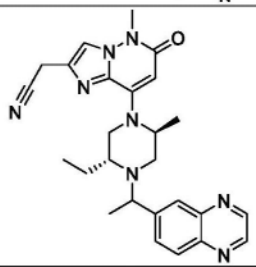
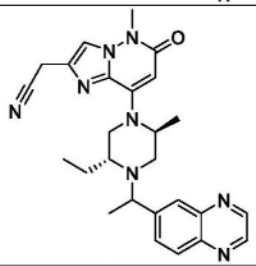
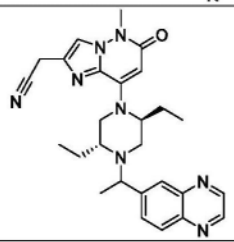
[1761]

A1a		35	1,270
A1b		>10,000	2,750
A2a		7,400	26,800
A2b		11	11,600
A3		9,000	2,300
A4		480	4,000
A5		11,000	22,000

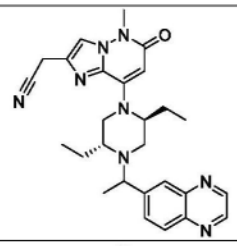
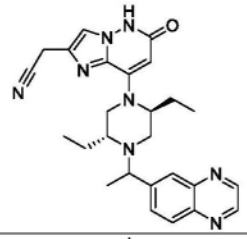
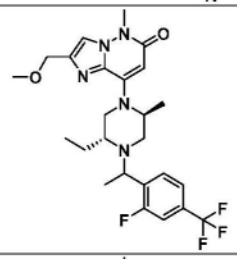
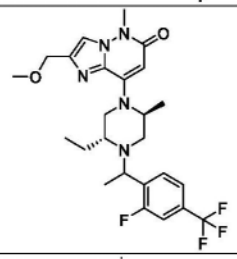
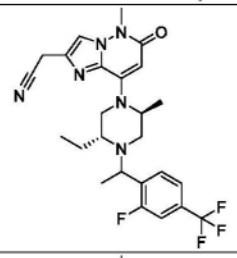
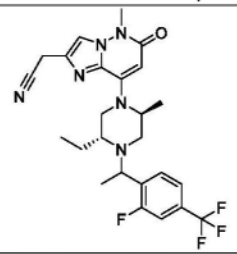
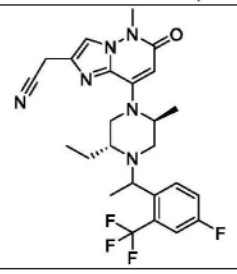
[1762]

A6		>10,000	>10,000
A7		5,470	>10,000
A8a		25	1,310
A8b		1,330	5,080
A9a		3,150	739
A9b		313	74
A9c		>10,000	2,170

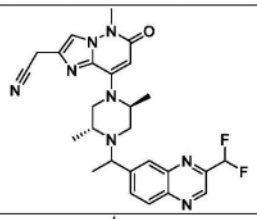
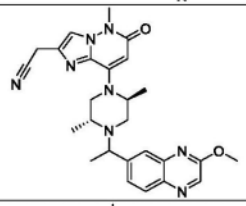
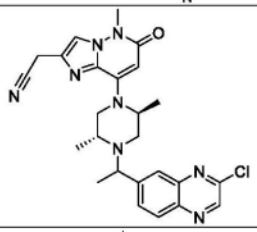
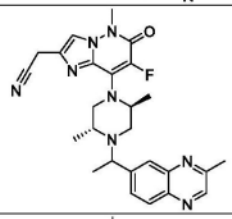
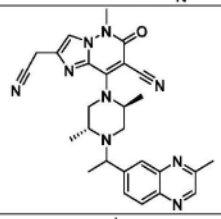
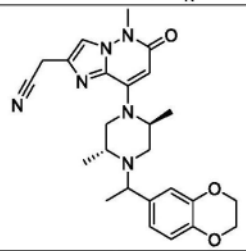
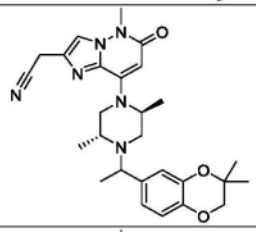
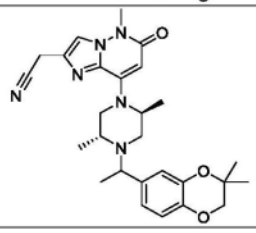
[1763]

A9d		>10,000	211
A10		>10,000	>10,000
A11		>10,000	>10,000
A12		>10,000	>10,000
A13a		16	966
A13b		3,610	4,180
A14a		6	217

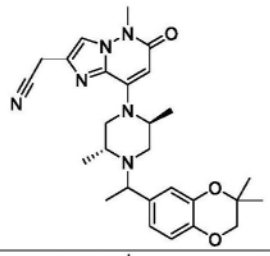
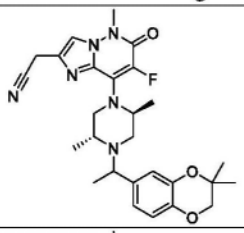
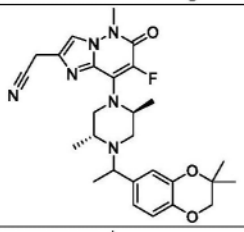
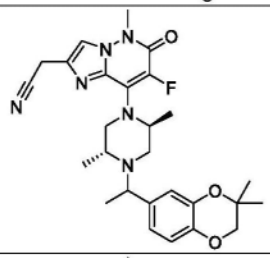
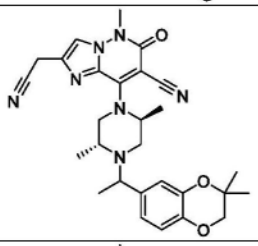
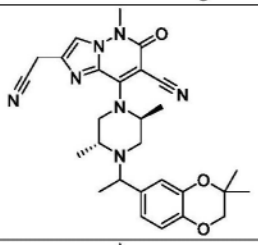
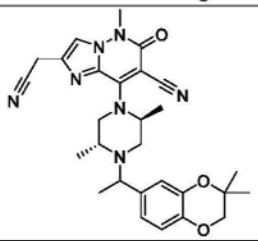
[1764]

A14b		358	1,420
A15		3,870	4,380
A16a		1,230	4,650
A16b		>10,000	8,460
A17a		108	171
A17b		4,720	823
A18		98	17,700

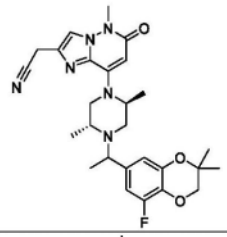
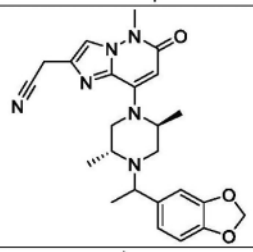
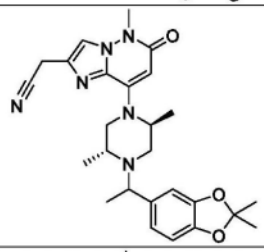
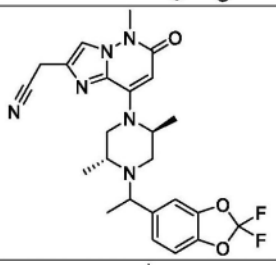
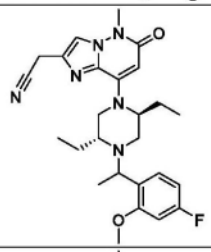
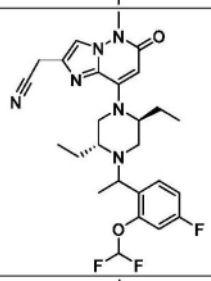
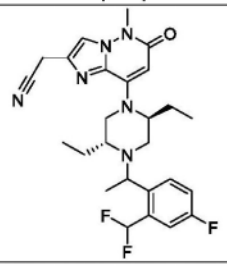
[1765]

A19		19	2,380
A20		18	1,020
A21		27	2,710
A22		95	10,800
A23		39	2,280
A24		230	2,870
A25		9	1,660
A25a		5	2,500

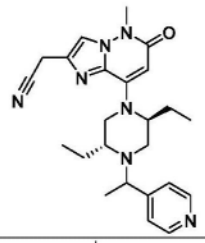
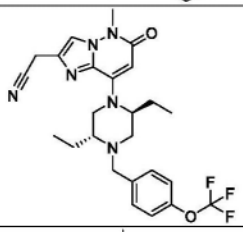
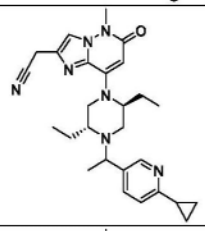
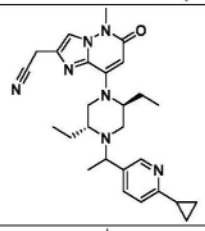
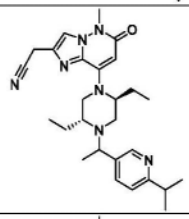
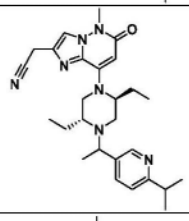
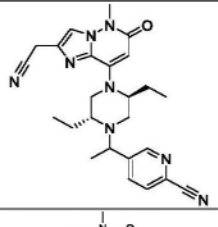
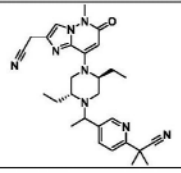
[1766]

A25b		3,970	1,030
A26		16	3,090
A26a		19	2,890
A26b		2,140	2,110
A27		10	858
A27a		3	2,250
A27b		579	486

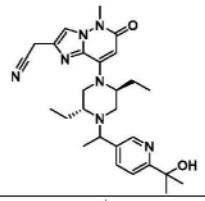
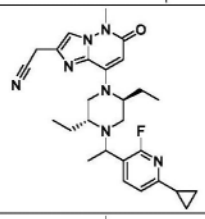
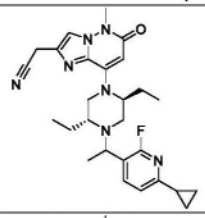
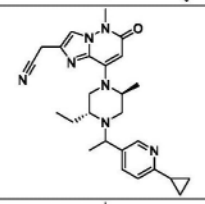
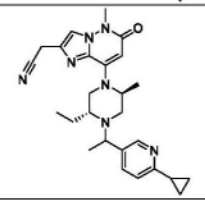
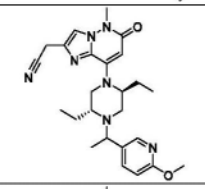
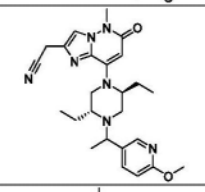
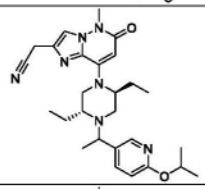
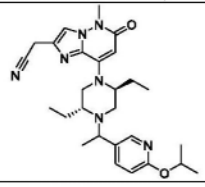
[1767]

A28		69	18,100
A29		474	296
A30		100	3,950
A31		1,130	1,970
A32		110	6,420
A33		85	8,800
A34		14	3,510

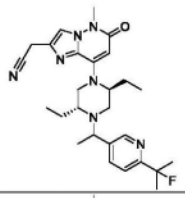
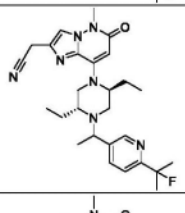
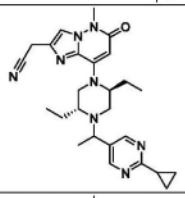
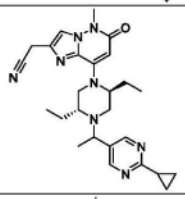
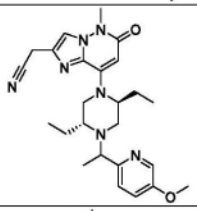
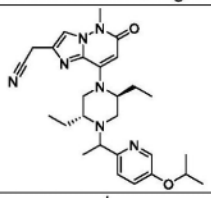
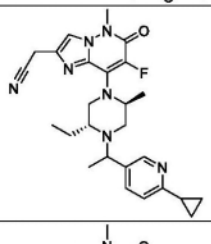
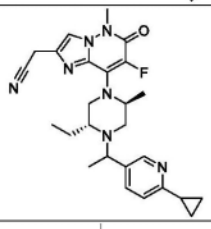
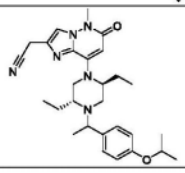
[1768]

A35		3,120	42
A36		241	14
A37a		20	44
A37b		538	260
A38a		21	43
A38b		475	423
A39		1,140	276
A40		124	297

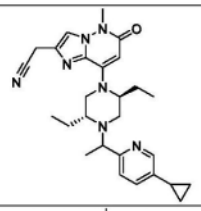
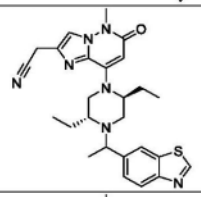
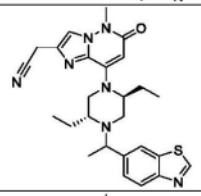
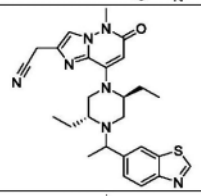
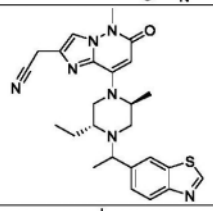
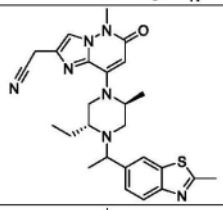
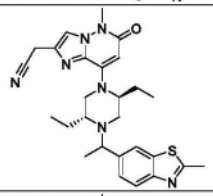
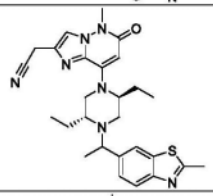
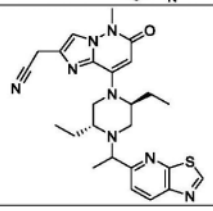
[1769]

A41		844	1,270
A42a		57	339
A42b		1,250	1,060
A43a		202	285
A43b		>10,000	1,490
A44a		52	96
A44b		1,280	508
A45a		8.0	941
A45b		1,060	835

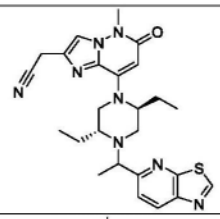
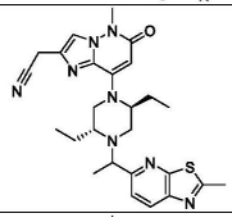
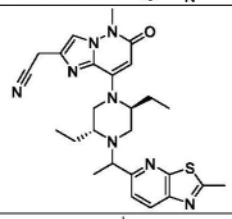
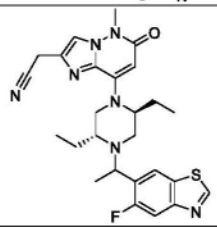
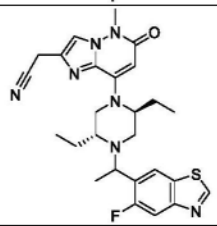
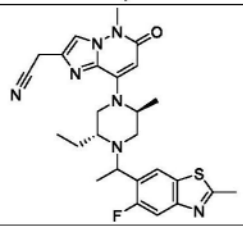
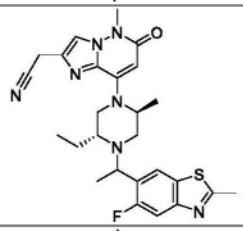
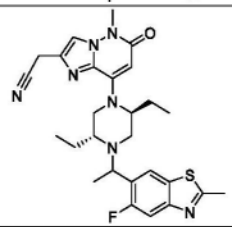
[1770]

A46a		6.4	122
A46b		877	671
A47a		90	2,090
A47b		1,350	1,610
A48		445	30
A49		128	37
A50a		708	623
A50b		2,370	1,080
A51		284	90

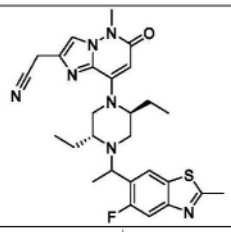
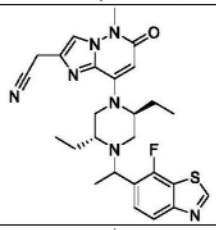
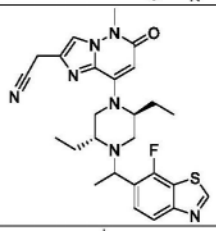
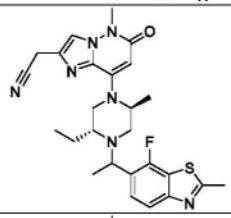
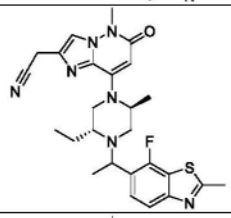
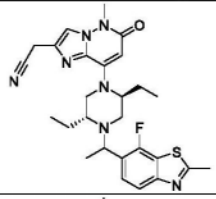
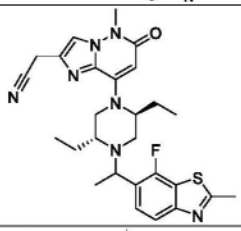
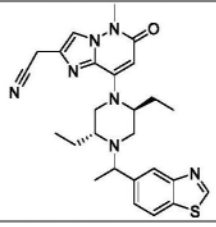
[1771]

A52		75	18
A53		6.5	24
A53a		4	11
A53b		215	235
A54		21	86
A55		108	789
A56a		11	87
A56b		638	659
A57a		6.8	7.9

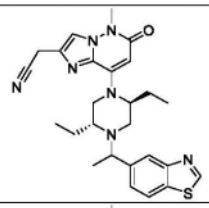
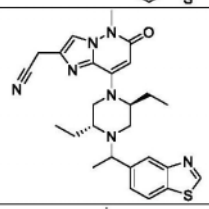
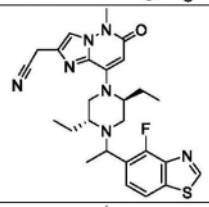
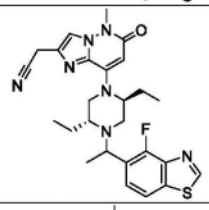
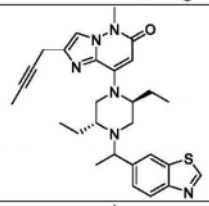
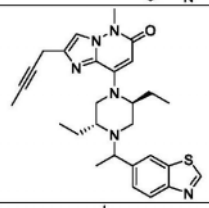
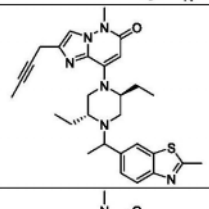
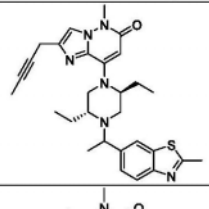
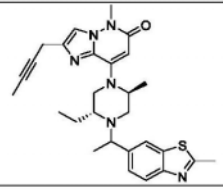
[1772]

A57b		357	172
A58a		2,160	1,220
A58b		7.3	13.3
A59a		26	54
A59b		2,610	1,580
A60a		189	826
A60b		2,930	4,410
A61a		126	400

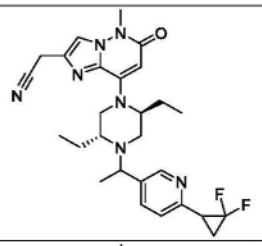
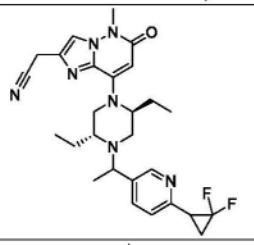
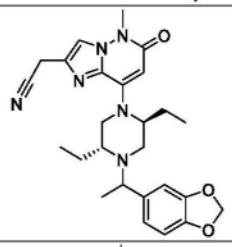
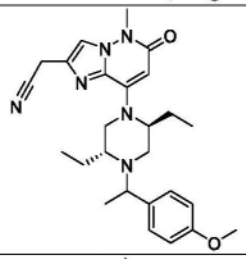
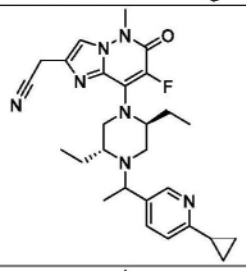
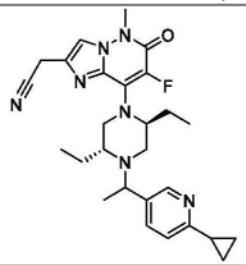
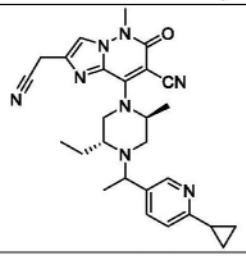
[1773]

A61b		2,000	5,520
A62a		8.5	105
A62b		1,210	2,390
A63a		6.0	683
A63b		1,790	5,780
A64a		5.7	231
A64b		1,420	8,150
A65		18	36

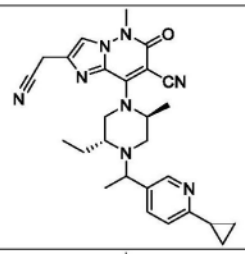
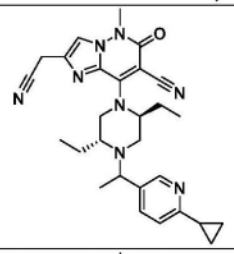
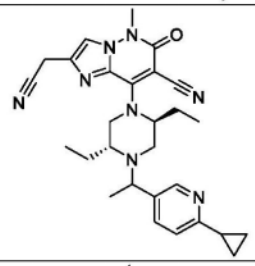
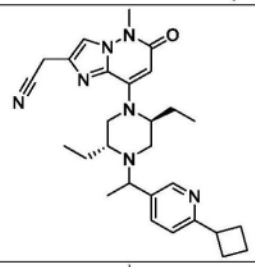
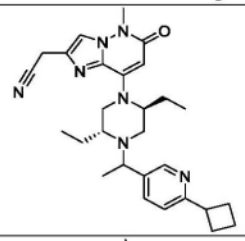
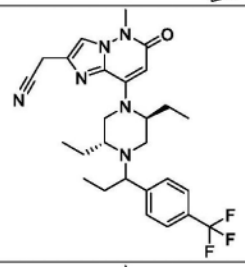
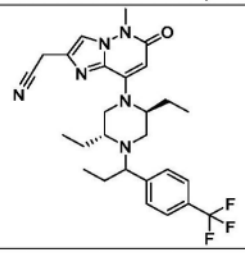
[1774]

A65a		7	47
A65b		158	157
A66a		22	105
A66b		1,440	1,640
A67a		70	4
A67b		2,360	64
A68a		104	26
A68b		>10,000	527
A69		1,440	263

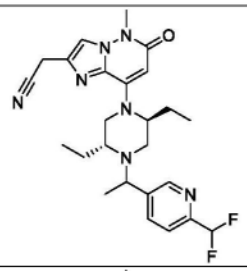
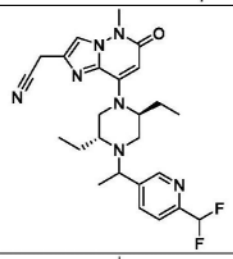
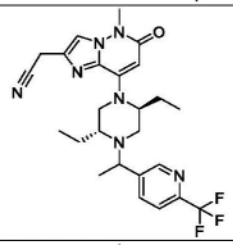
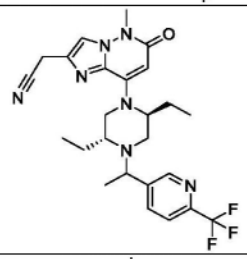
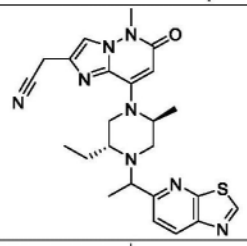
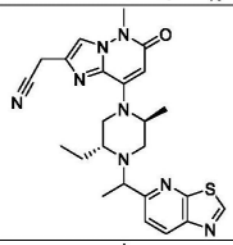
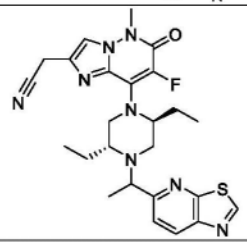
[1775]

A70a		244	102
A70b		886	466
A71		61	66
A72		76	23
A73a		77	177
A73b		302	832
A74a		166	682

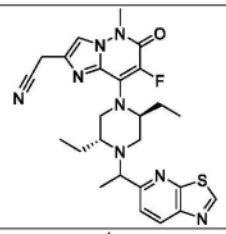
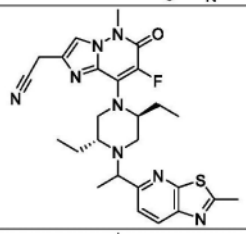
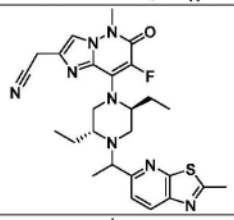
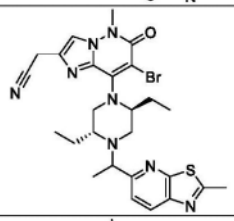
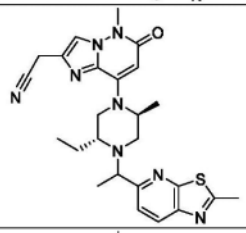
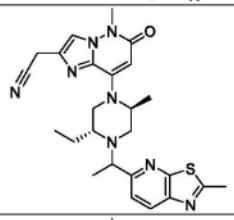
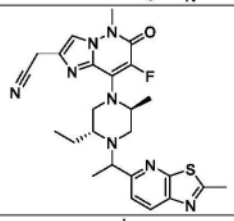
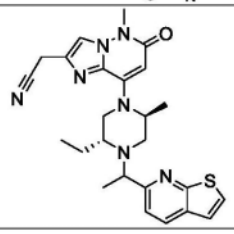
[1776]

A74b		1,550	1,430
A75a		276	420
A75b		1,050	1,300
A76a		53	111
A76b		780	842
A77a		255	102
A77b		1,940	454

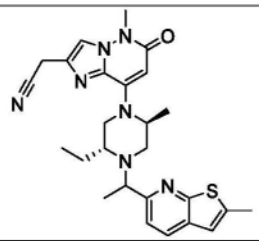
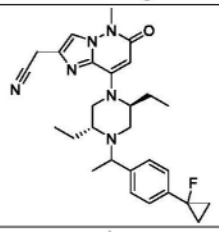
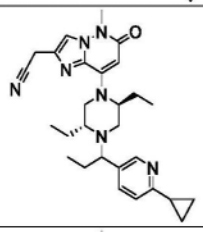
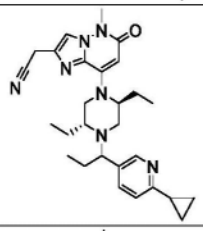
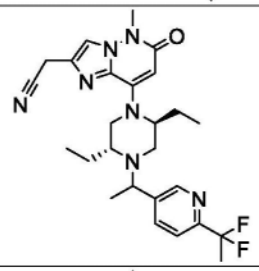
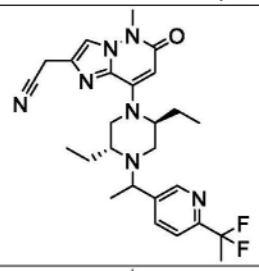
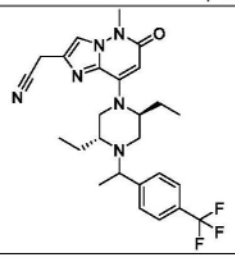
[1777]

A78a		130	208
A78b		2,910	560
A79a		112	355
A79b		1,600	521
A80a		44	31
A80b		8,160	1,730
A81a		1,260	56

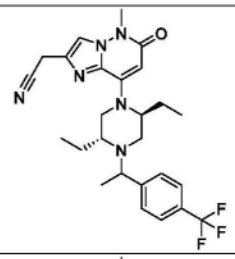
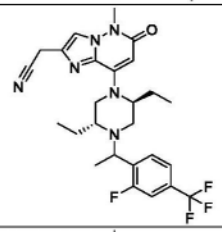
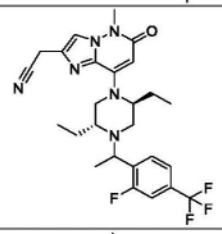
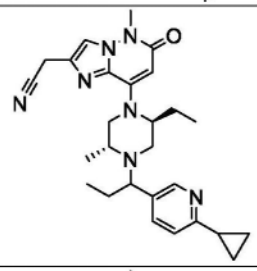
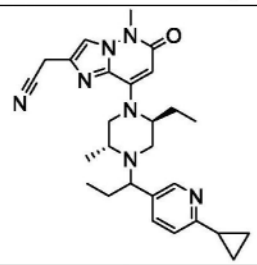
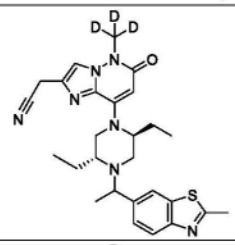
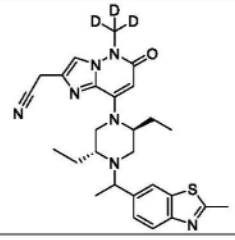
[1778]

A81b		32	18
A82a		15	26
A82b		1,050	233
A83		>10,000	42,600
A84a		52	169
A84b		5,090	3,310
A85		119	444
A86		36	18

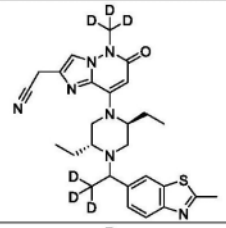
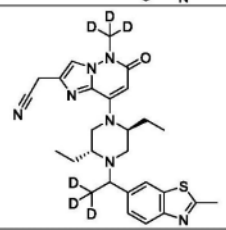
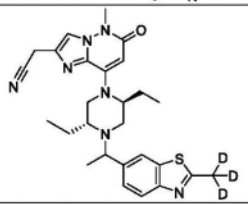
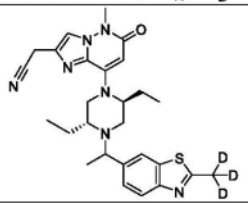
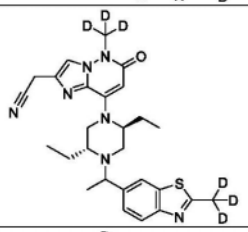
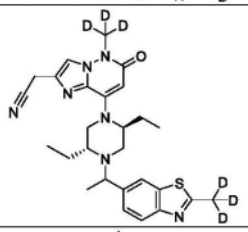
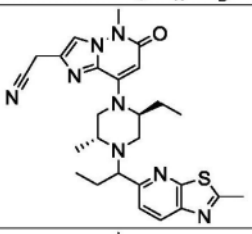
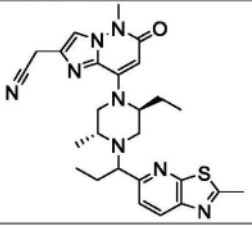
[1779]

A87		11	112
A88		39	72
A89a		73	171
A89b		1,010	1,520
A90a		25	121
A90b		802	386
A91a		73	155

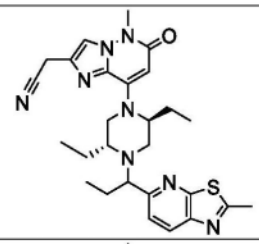
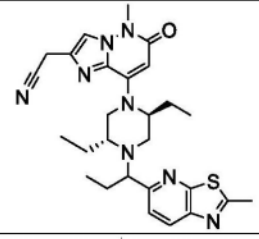
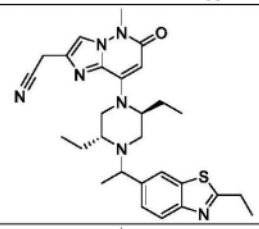
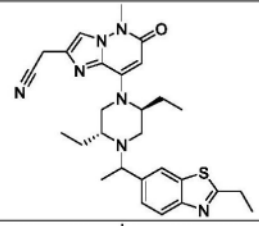
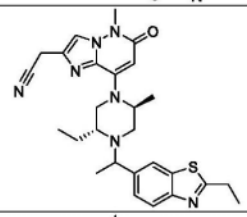
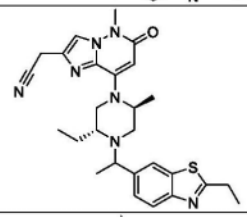
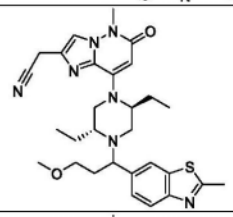
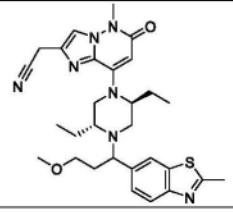
[1780]

A91b		1,430	319
A92a		52	87
A92b		1,610	803
A93a		1,030	1,520
A93b		120	363
A94a		24	108
A94b		1,150	3,790

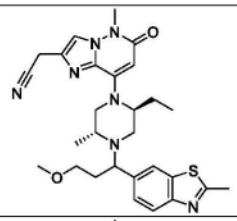
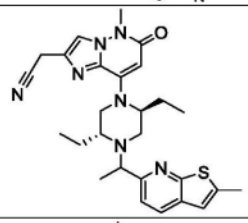
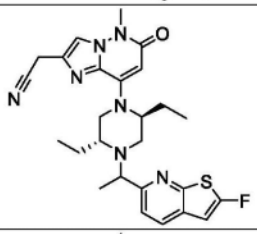
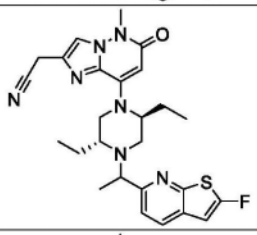
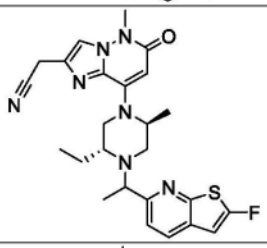
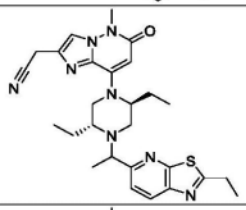
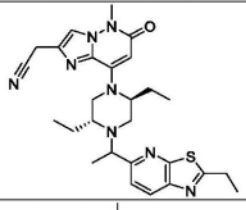
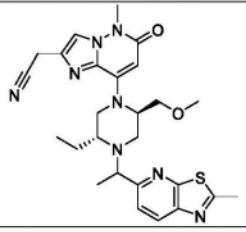
[1781]

A95a		27	101
A95b		1,020	1,530
A96a		33	54
A96b		861	2,080
A97a		24	79
A97b		1,150	1,160
A98a		2,940	712
A98b		45	39

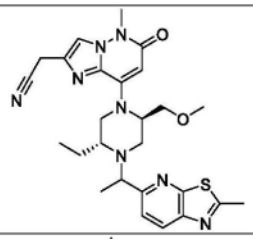
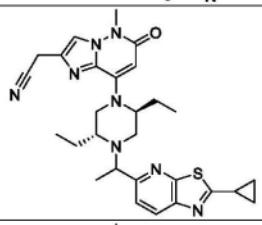
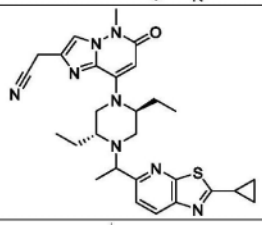
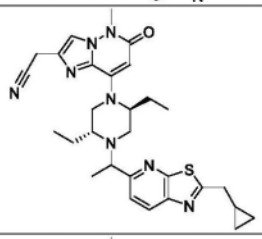
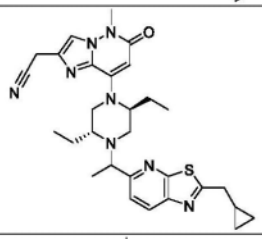
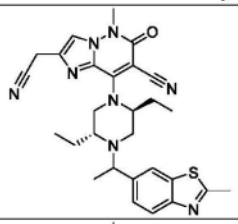
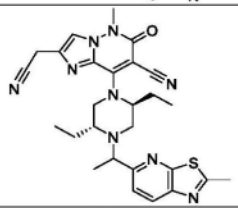
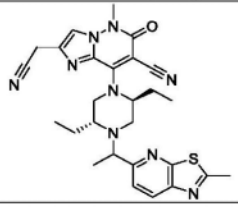
[1782]

A99a		132	196
A99b		11	21
A100a		19	297
A100b		911	1,060
A101a		29	851
A101b		1,110	2,360
A102a		46	378
A102b		623	735

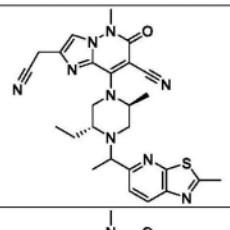
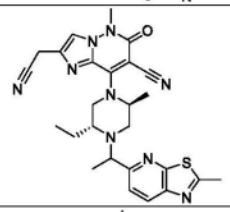
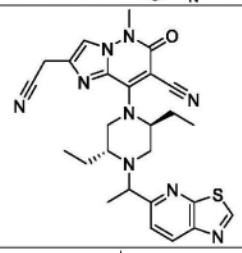
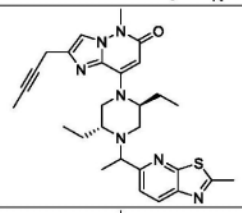
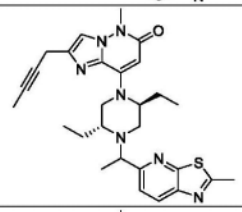
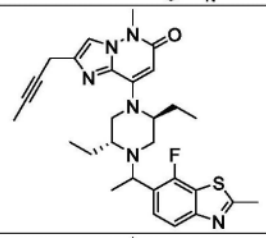
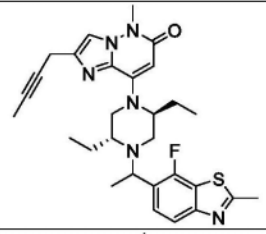
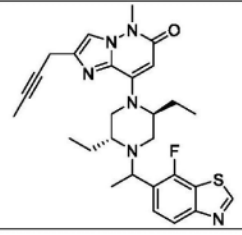
[1783]

A103		138	701
A104		11	26
A105a		706	195
A105b		48	3.3
A106		96	26
A107a		1,130	1,130
A107b		11	20
A108a		>10,000	6,400

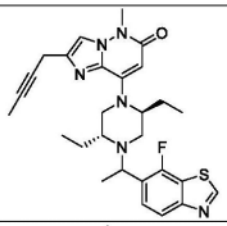
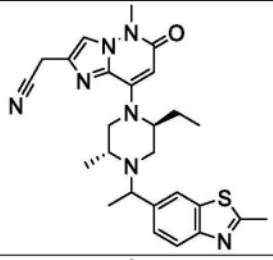
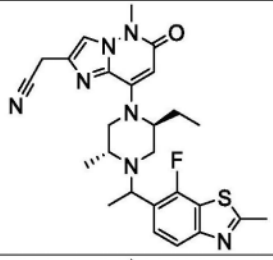
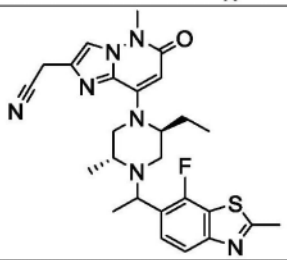
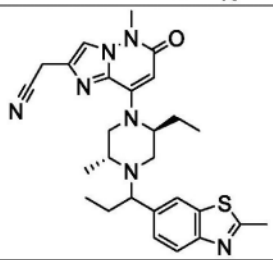
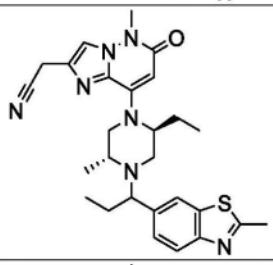
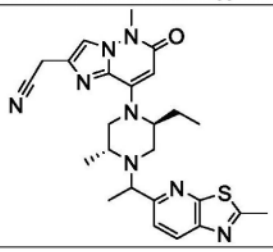
[1784]

A108b		182	510
A109a		1,800	1,490
A109b		28	113
A110a		1,170	1,070
A110b		15	61
A111		132	575
A112a		3,500	752
A112b		118	60

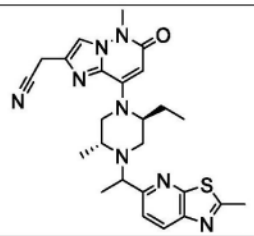
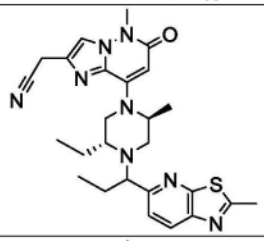
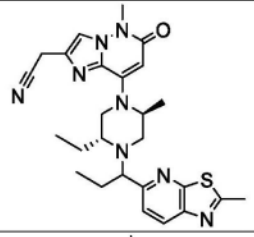
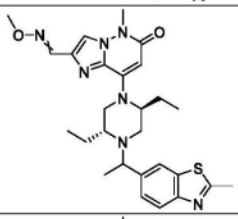
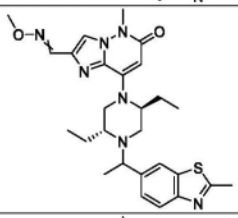
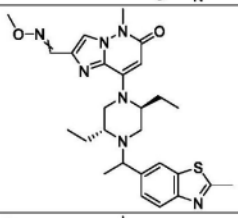
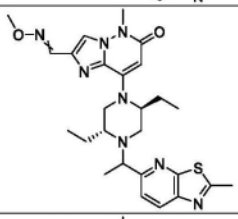
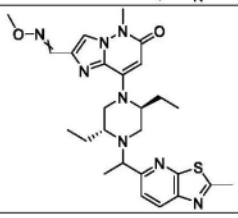
[1785]

A113a		118	185
A113b		2,910	651
A114		127	68
A115a		>10,000	288
A115b		49	2.7
A116a		132	118
A116b		>10,000	708
A117a		48	22

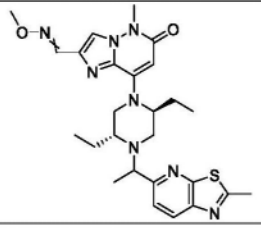
[1786]

A117b		2,000	535
A118		105	407
A119a		1,460	2,050
A119b		51	340
A120a		1,310	2,290
A120b		182	138
A121a		7,160	3,170

[1787]

A121b		143	50
A122a		38	110
A122b		2,350	1,170
A123a		4,890	269
A123bc		2,390	131
A123d		>10,000	749
A124a		>10,000	2,000
A124bc		8,100	78

[1788]

A124d		630	5.9

[1789] 细胞培养和DGKα/ζ敲除Jurkat细胞系构建

[1790] 在加湿的37℃环境和5% CO_2中,将Jurkat细胞和人类PBMC维持于补充有10%胎牛血清(FBS,Thermo Scientific)、100单位/mL青霉素和0.1mg/mL链霉素(Gibco)的RPMI 1640培养基(Gibco)中。在加湿的37℃环境和5% CO_2中,将表达与小鼠CD8α的C末端结构域(113-220)(包括铰链、跨膜和细胞质结构域)融合的抗人CD3 mAb OKT3的单链可变片段(scFv)的HepG2-OS8细胞维持于补充有10%胎牛血清(FBS,Thermo Scientific)、100单位/mL青霉素和0.1mg/mL链霉素(Gibco)的MEM培养基(Gibco)中。

[1791] 用表达靶向人类DGKα或DGKζ的spCas9和sgRNA的慢病毒感染Jurkat细胞。在RPMI 1640完全培养基中建立并维持稳定敲除DGKα/ζ的细胞克隆体。使用基因组测序和免疫印迹法确定eSPCas9-Lenticrispr DGKα或DGKζsgRNA在单细胞克隆体中的敲除效率。所选化合物不会在DGKα/ζKO jurkat细胞中诱导DGKα或DGKζ非依赖性IL-2产生。

[1792] 非刺激性磷酸化ERK检测测定

[1793] 使用基于AlphaLISA的方法(Beaudet,Lucille等人,Nature Methods.2008,5.12:an8-an9)测量细胞非刺激性磷酸化ERK。将Jurkat细胞在T75烧瓶中进行传代培养。第二天,将生长培养基更换为无血清RPMI 1640,持续4小时或过夜。然后将细胞接种至96孔板中并且用化合物处理。2小时化合物处理后,将裂解缓冲液(PerkinElmer)添加至每个孔中。然后在室温下将板振荡孵育30分钟。将96孔板的每个孔中总共10μL细胞裂解物转移至384孔白色测定板中。如制造商手册(PerkinElmer)所描述,使用AlphaLISA试剂盒(目录号ALSU-PERK-A10K)对磷酸化ERK进行定量。使用PHERAstar FSX读取器(BMG Labtech)测量AlphaLISA信号。所选化合物不会在未经TCR激活的Jurkat细胞中提高ERK磷酸化。

[1794] 人类PBMC中的IL-2产生测定

[1795] 将冷冻的人类PBMC在RPMI 1640培养基中解冻,并且在37℃下孵育过夜。将过表达OS8的HepG2细胞接种至384孔板中过夜。第二天,将PBMC添加至384孔板中,然后用化合物处理。在37℃下将PBMC和HepG2-OS8细胞共培养48小时。收集培养上清液,随后如制造商手册(Cisbio)所描述,通过基于TR-FRET的方法(Degorce,François等人,Current chemical genomics.2009,3:22)测量IL-2浓度。使用PHERAstar FSX读取器(BMG Labtech)测量FRET信号。所选化合物在人类PBMC测定中显示出良好的效力。

[1796] BALB/c小鼠中的探索性急性毒性研究

[1797] 将测试化合物溶解于媒剂配方(DMA:30%solutol HS-15(w/v):盐水=20:20:60)中,并且以2和/或10mg/kg的剂量经由尾静脉注射至BALB/c小鼠体内。注射后2小时内进行持续临床观察。所选化合物在2和/或10mg/kg的剂量下耐受性良好。

[1798] 应理解,如果在本文中提及任何现有技术的出版物,则此种提及并不构成承认所述出版物形成任何国家的本领域公知常识的一部分。

[1799] 在所附权利要求书中和在本发明的前述描述中,除了在上下文由于表达语言或必要暗示而另有要求之外,词语“包含(comprise)”或诸如“包含(comprises或comprising)”的变化形式以包括性含义使用,即,在本发明的各个实施方案中指定存在所陈述的特征而不是排除存在或增添另外的特征。

[1800] 本文通过识别引用而参考的所有出版物、专利、专利申请和公布专利申请的公开内容都以引用的方式整体并入本文。