

新型 PARP7 抑制剂及其应用

本申请要求申请日为 2021/07/29 的中国专利申请 2021108626719、申请日为 2022/03/03 的中国专利申请 2022102087593 和申请日为 2022/07/15 的中国专利申请 2022108397127 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及一种 PARP7 抑制剂、其制备方法以及其在制备治疗相关疾病中的应用，具体涉及式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族由 17 个成员组成，其调节的基本细胞过程包括基因表达、蛋白质降解和多细胞应激反应(Cohen, P. Chang, Insights into the biogenesis, function, and regulation of ADP-ribosylation. Nat Chem Biol 14, 236-243(2018))。癌细胞在应激下存活的能力是一种基本的癌症机制和新型治疗剂的新途径。

PARP 家族的 17 个成员，基于催化域内的同源性而在人类基因组中鉴定。但是基于活性的不同，它们被分成三类亚家族，分别是 polyPARPs, monoPARPs 和无活性的(S.Vyas 等, Family-wide analysis of poly (ADP-ribose) polymerase activity. Nat Commun 5, 4426(2014))。大多数 PARP 家族成员催化单(ADP-核糖)单元在其底物上转移(MonoPARPs)，其它成员 (PARP1, PARP2, TNKS, TNKS2)催化聚(ADP-核糖)单元在底物上的转移(PolyPARPs)，而 PARP13 是迄今为止唯一的在体外或体内没有显示催化活性的 PARP。上述 MonoPARPs 通过单个 ADP-核糖单元来修饰靶标从而实现调节信号转导途径，这个过程类似于激酶磷酸化。上述 PolyPARPs 通过被称为聚(ADP-核糖)的大支链聚合物修饰其蛋白质靶标，这种巨大且高度带电的附着物形成了蛋白质支架，该支架指引蛋白质在细胞内特定位点发挥功能。

PARP 系列的 PARP1 已被证明是一种有效的癌症靶点，该靶点与 DNA 损伤诱导的细胞应激有关，由基因突变或细胞毒性化疗诱发。临床上有四种已获批准的药物，以及其它几种处于后期开发的药物(A. Ohmoto, S. Yachida, Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. Onco Targets Ther 10, 5195-5208(2017))。

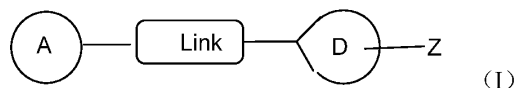
PARP7 基因位于染色体 3(3q25)上，该基因位于鳞状组织学癌症中频繁扩增区域。全基因组关联研究确定了卵巢癌的敏感性基因，表明 PARP7 在这种癌症类型中的作用(E. L. Goode 等, A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. Nat Genet 42, 874-879(2010))。PARP7 具有多种细胞功能。在 AHR 信号传导下，PARP7 作为负反馈机制以调节 P4501A1 和 P4501B1 的表达。PARP7 也已描述于使肝 X 受体 ADP-核糖基化，导致其转录活性的调节(C. Bigetsboll 等, TCDD-Inducible poly-ADP-ribose (TIPARP/PARP7) mono-ADP-ribosylates and co-activates liver X receptors. Biochem J 473, 899-910(2016))。在病毒感染期间，PARP7 可以与 Sindbis 病毒结合以促进病毒 RNA 降解。此外，在病毒感染的背景下，AHR 诱导的 PARP7 可以与 TBK1 相互作用，TBK1 是在病原体相关分子模式途径发作期间的主要激酶，导致 I 型干扰素响应和抗病毒免疫的激活。PARP7 显示其使 TBK1 发生 ADP-核糖基化，防止 TBK1 激活，从而抑制 I 型干扰素响应。

研究表明,许多癌细胞依靠 PARP7 来实现固有的细胞存活,而 PARP7 使癌细胞能够“隐藏”在免疫系统之外。因此,抑制 PARP7 可以有效抑制癌细胞的生长,恢复干扰素信号的传导,有效抑制癌症。PARP7 抑制剂在几种癌症模型中均表现出持续的肿瘤生长抑制作用,有效的抗增殖活性和干扰素信号传导恢复。体内模型也证明诱导了肿瘤特异性适应性免疫记忆。这种作用是通过激活免疫细胞中的 IFN- β 信号转导,发展免疫记忆来增强免疫系统信号并实现免疫记忆来抑制肿瘤。研究表明,单独使用 PARP7 具有良好的体内功效。现阶段临床试验的只有 Ribon 公司在研的一种 PARP7 抑制剂,除此之外没有其它相关 PARP7 抑制剂的报道。因此,有必要开发一类具有 PARP7 抑制活性的化合物。

发明内容

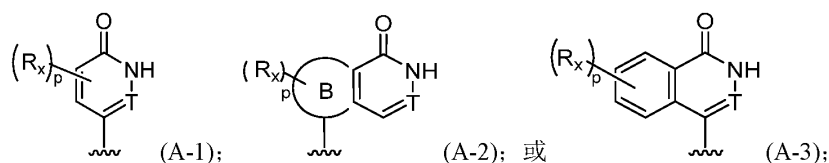
本发明的目的在于提供一种具有 PARP7 抑制活性的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自以下基团



T 选自 CH 或 N;

环 B 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基;

环 D 为 4-10 元杂环基,所述 4-10 元杂环基任选被 p 个独立地选自 R_y 的取代基取代;

Z 选自 H、Cy²、-NH-Cy²、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基酰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、NO₂; 其中 Cy² 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基,上述 Cy² 基团各自任选被 p 个独立地选自 R_z 的取代基取代;

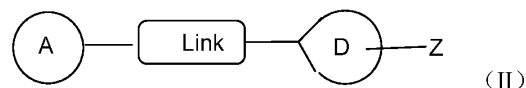
R_x 和 R_z 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、NO₂、NH₂、C₃₋₇ 环烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷基 C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(O)-;

R_y 选自氢、C₁₋₆ 烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 OH、CN、OCH₃ 取代;

Link 是连接环 A 与环 D 的基团;

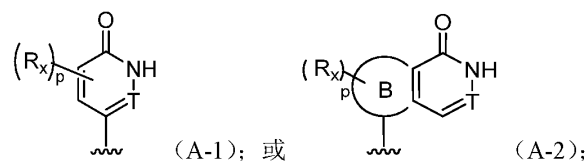
p 选自 0、1、2 的整数。

具体地,本发明还提供式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A 选自以下基团



T 选自 CH 或 N;

环 B 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基;

环 D 为 4-10 元杂环基, 所述 4-10 元杂环基任选被 p 个独立地选自 R_y 的取代基取代;

Z 选自 H、Cy²、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、NO₂;

其中 Cy² 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基, 上述 Cy² 基团各自任选被 p 个独立地选自 R_z 的取代基取代;

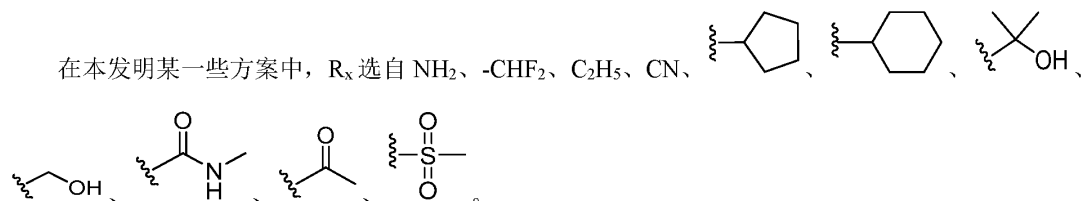
R_x、R_y 和 R_z 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、NO₂;

Link 是连接环 A 与环 D 的基团;

p 选自 0、1、2 的整数。

在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐中的某些基团如下定义, 未提及的基团同本发明任一方案所述 (简称“在本发明某些方案中”), R_x 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基。

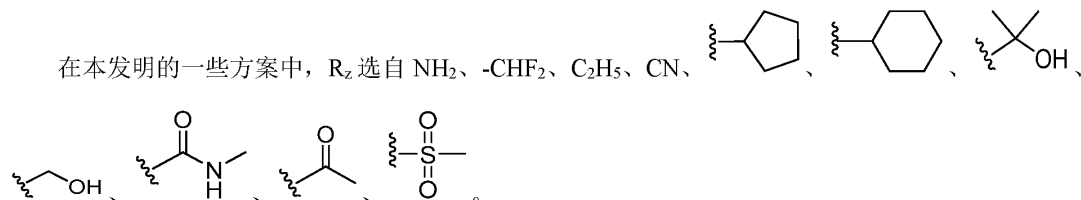
在本发明某些方案中, R_x 选自 H、F、Cl、Br、CH₃、CF₃。



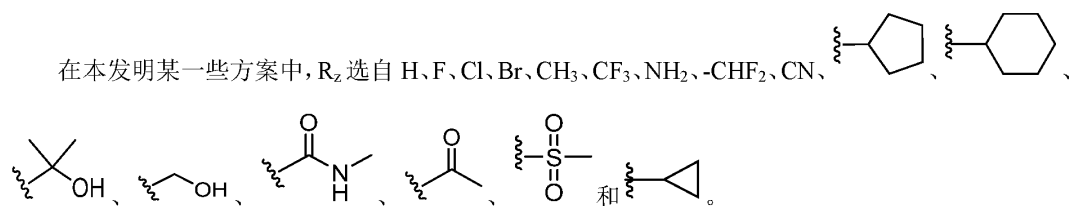
在本发明某些方案中, R_x 选自 H、F、CH₃ 和 CF₃。

在本发明某些方案中, R_z 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、NH₂、C₃₋₇ 环烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷基 C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(O)-。

在本发明的一些方案中, R_z 选自 H、F、Cl、Br、CH₃、CF₃。



在本发明某些方案中, R_z 选自 。

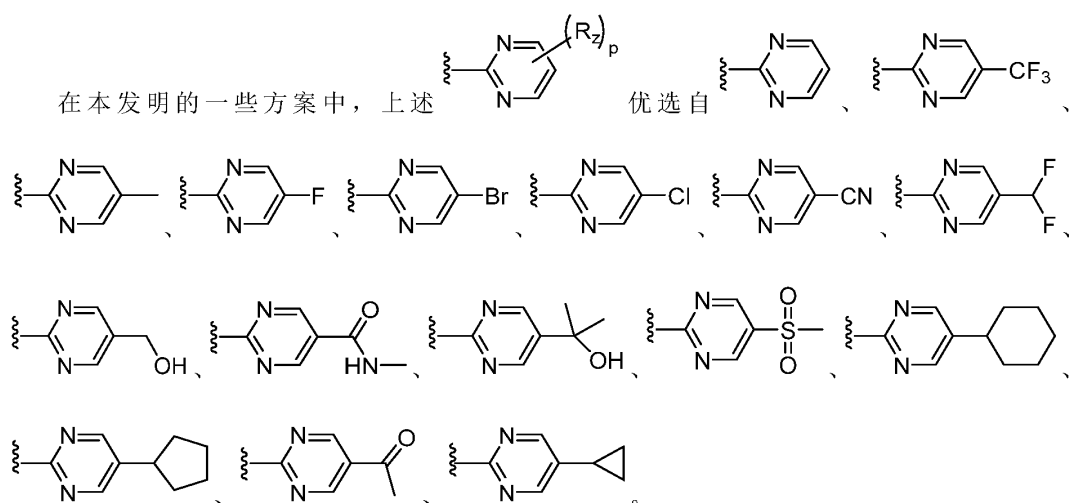
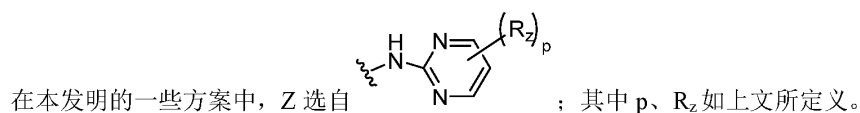
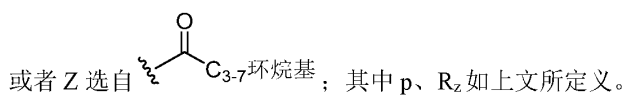
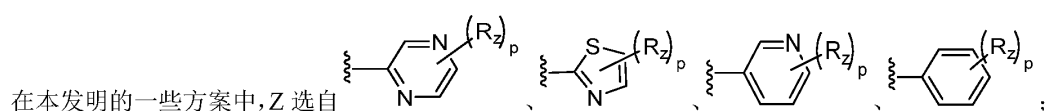
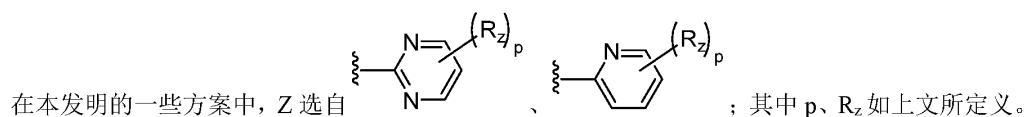
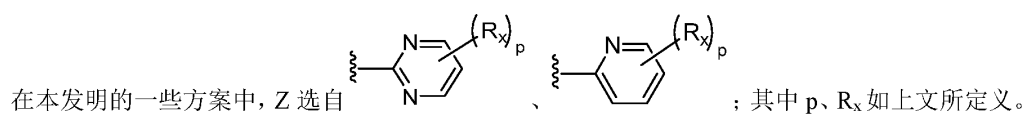


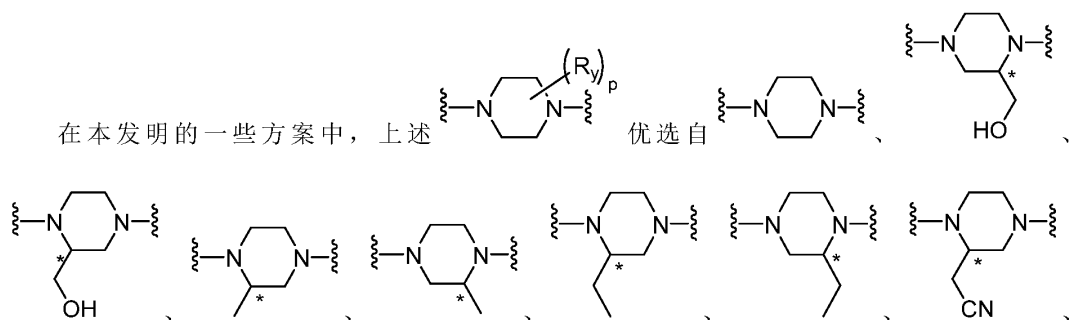
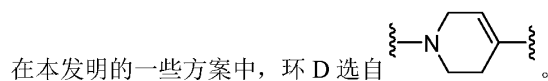
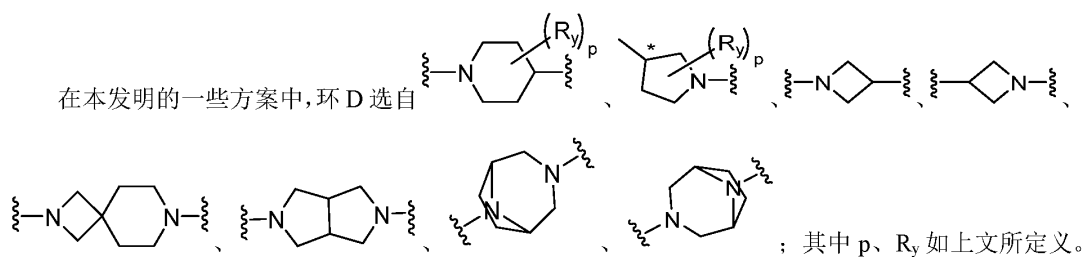
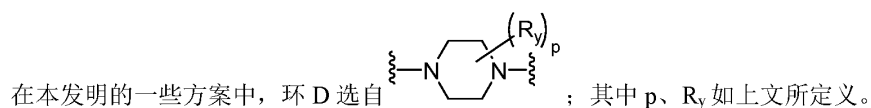
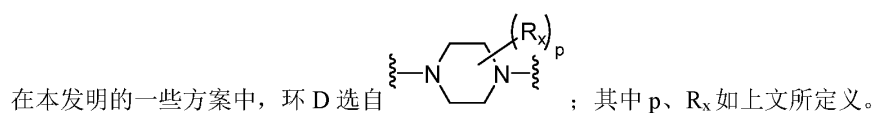
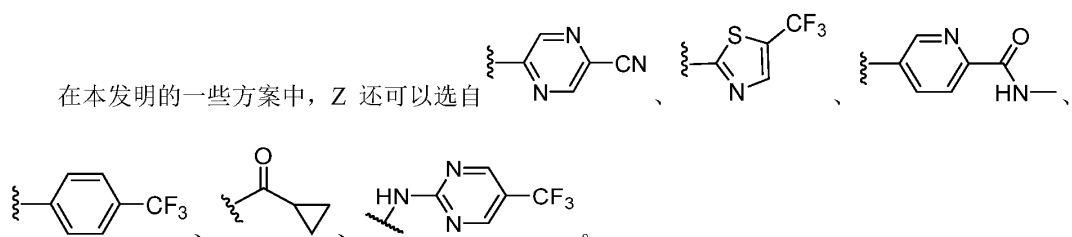
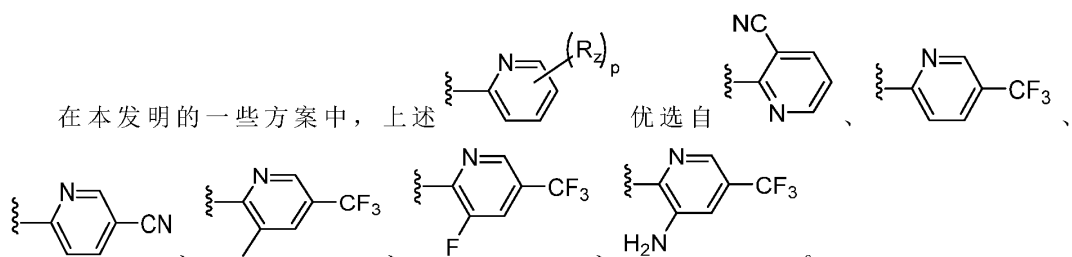
在本发明的一些方案中, R_y 选自 H、F、Cl、Br、CH₃、CF₃。

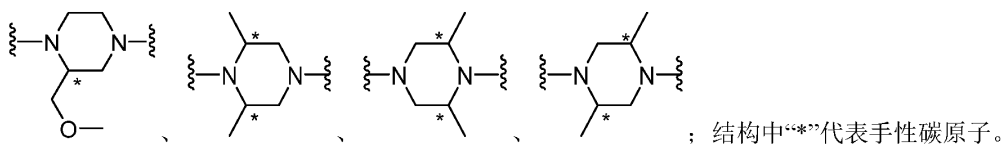
在本发明的一些方案中, R_y 选自 -CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂OCH₃。

在本发明的一些方案中, R_y 选自 H、CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂OCH₃。

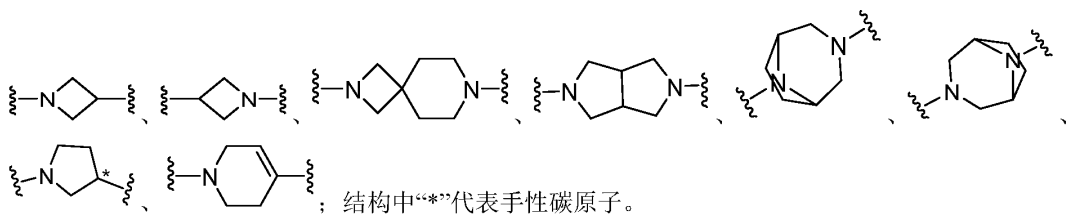
在本发明的一些方案中, Z 选自 Cy²、-NH-Cy²、C₃₋₇ 环烷基酰基; 其中 Cy² 选自 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 上述 Cy² 基团各自任选被 p 个独立地选自 R_z 的取代基取代。



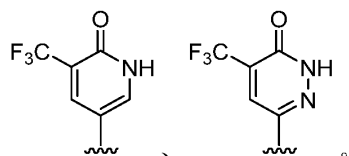




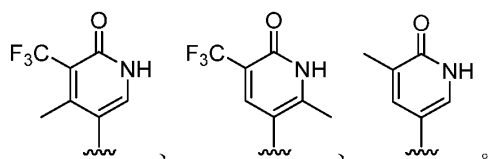
在本发明的一些方案中，环 D 还可以选自



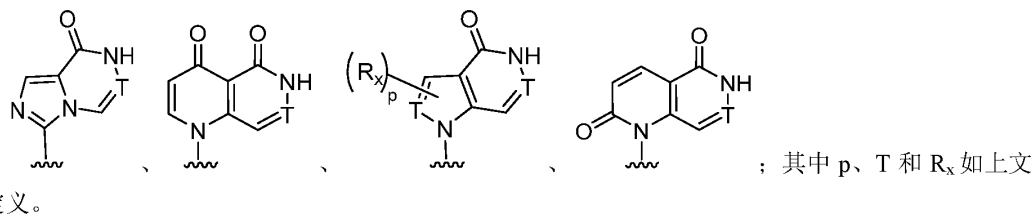
在本发明的一些方案中，上述式 (A-1) 选自以下基团：



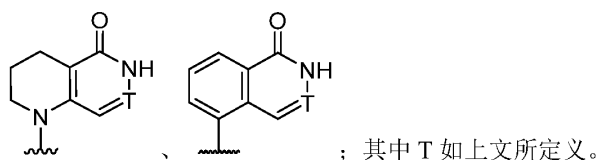
在本发明的一些方案中，上述式 (A-1) 选自以下基团：



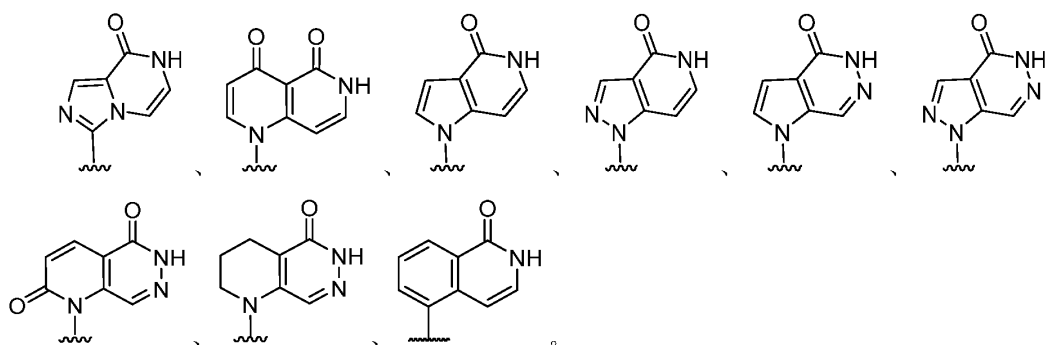
在本发明的一些方案中，上述式 (A-2) 选自以下基团：



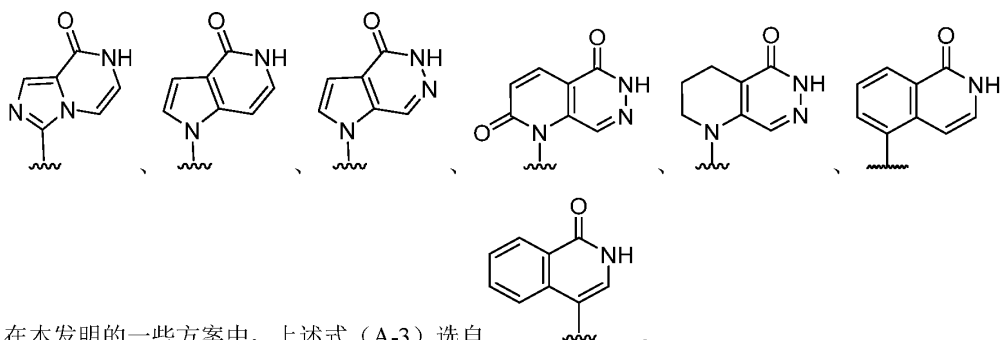
在本发明的一些方案中，上述式 (A-2) 还可以选自以下基团：



在本发明的一些方案中，上述式 (A-2) 进一步选自以下基团：

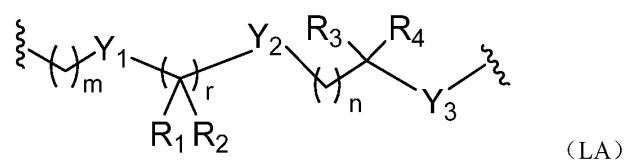


在本发明的一些方案中，式 (A-2) 选自以下基团：



在本发明的一些方案中，上述式 (A-3) 选自

在本发明的一些方案中，Link 基团具有如下式 (LA) 基团：



其中，

R_1 和 R_2 分别独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基，或者 R_1 和 R_2 与所在的碳原子形成 3-6 元碳环，或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代；

R_3 和 R_4 分别独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基，或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代；

Y_1 和 Y_2 选自 NH、 $-N(CH_3)-$ 、O、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 Cy^1 或单键；

Cy^1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基，所述基团各自任选被 p 个独立地选自 R_x 的取代基取代；

Y_3 选自 NH、O 或单键；

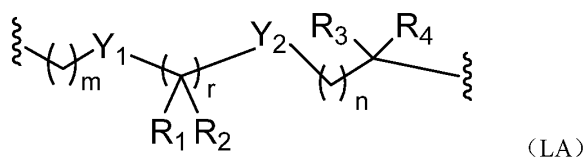
m 选自 0、1、2 的整数；

n 选自 0、1、2、3 的整数；

r 选自 0、1 的整数；

其中 p、 R_x 如上文所定义。

在本发明的一些方案中，Link 基团具有如下式 (LA) 基团；



其中,

R_1 和 R_2 分别独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基, 或者 R_1 和 R_2 与所在的碳原子形成 3-6 元碳环, 或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代;

R_3 和 R_4 选自 H、 C_{1-3} 烷基, 或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代;

Y_1 和 Y_2 选自 Y_{1a} 、 $-CH_2Y_{1a}-$ 、 Cy^1 或单键;

所述 Y_{1a} 选自 NH、O;

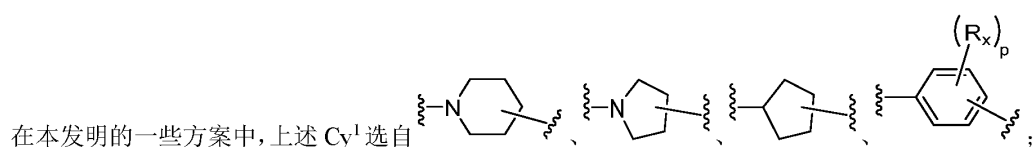
Cy^1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基, 所述基团各自任选被 p 个独立地选自 R_x 的取代基取代;

m 选自 0、1、2 的整数;

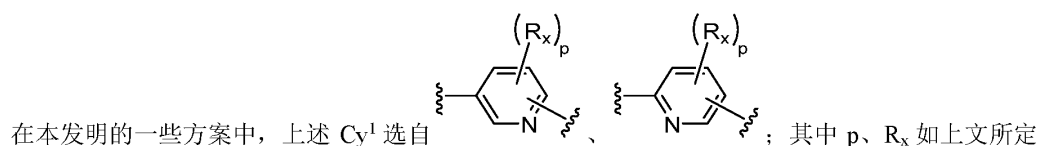
n 选自 0、1、2、3 的整数;

r 选自 0、1 的整数;

p 和 R_x 如上文所定义。

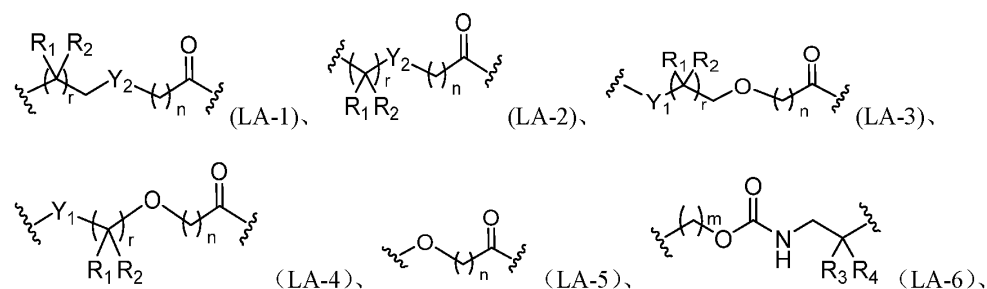


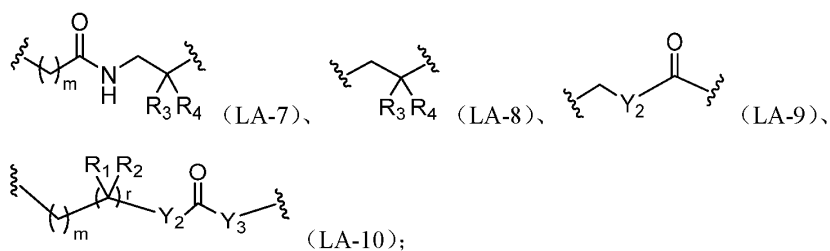
其中 p 、 R_x 如上文所定义。



义。

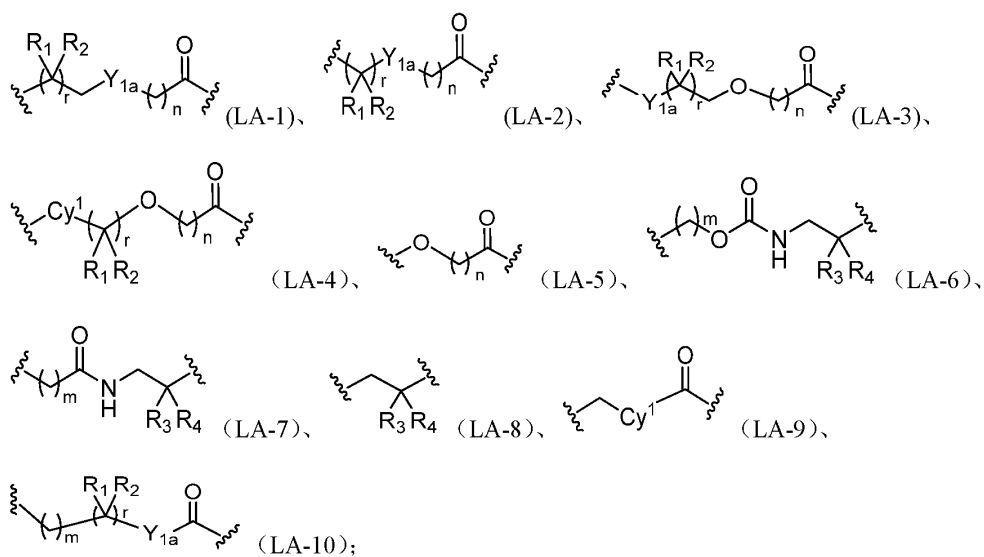
在本发明的一些方案中, 上述式 (LA) 具有如下结构:





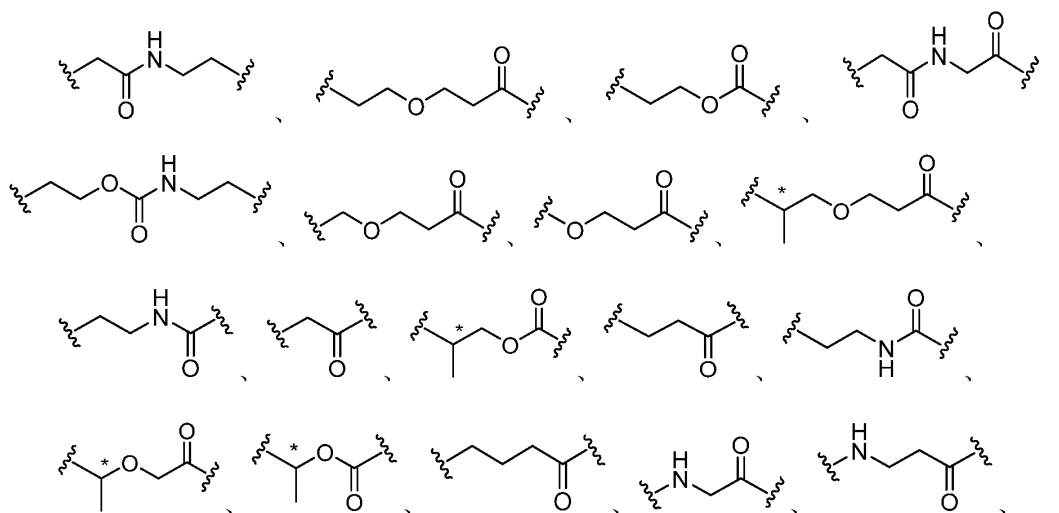
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 m 、 n 、 r 如上文所定义。

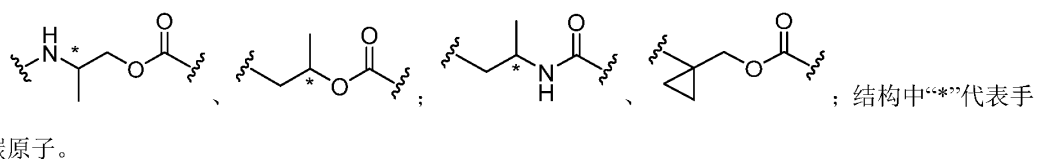
在本发明的一些方案中，上述式 (LA) 具有如下结构：



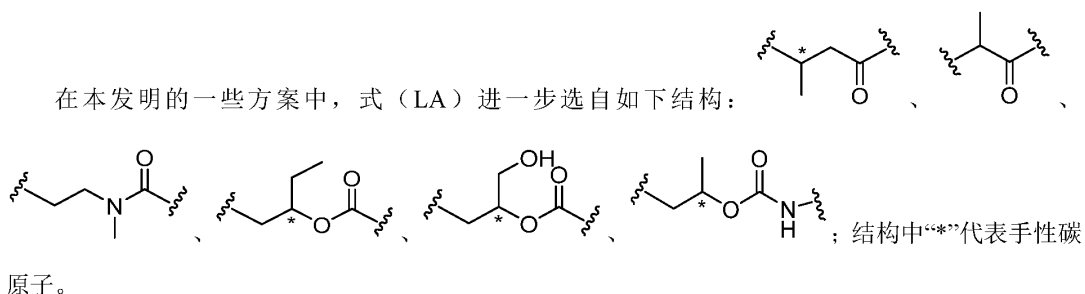
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_{1a} 、 Cy^1 、 m 、 n 、 r 如上文所定义。

在本发明的一些方案中，式 (LA) 进一步选自如下结构：

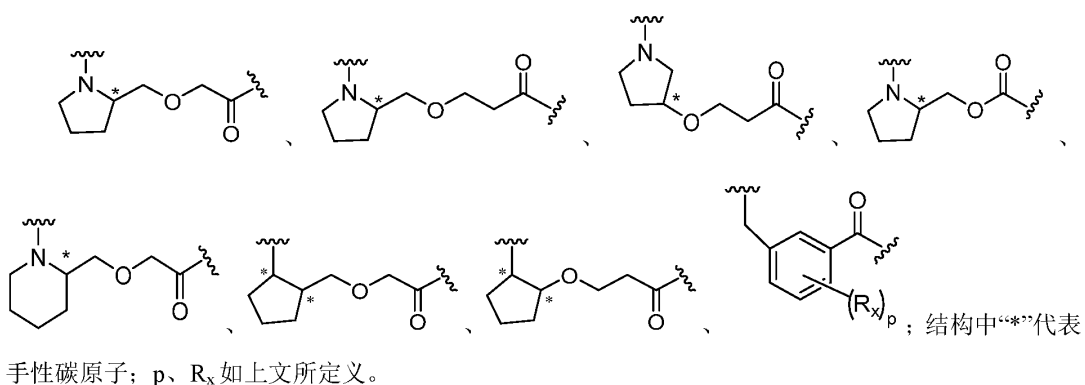




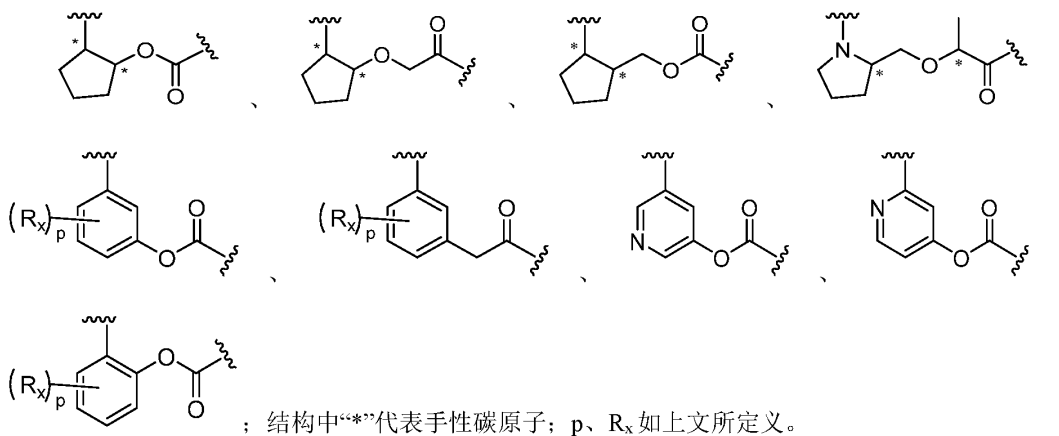
在本发明的一些方案中，式（LA）进一步选自如下结构：



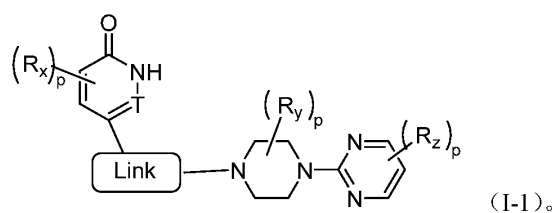
在本发明的一些方案中，式（LA）还可以选自如下结构：



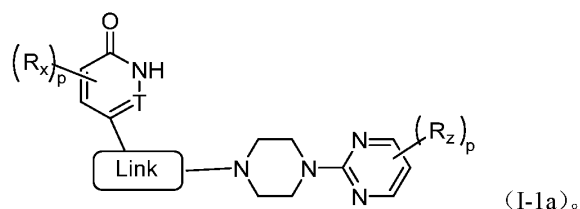
在本发明的一些方案中，式（LA）还可以选自如下结构：



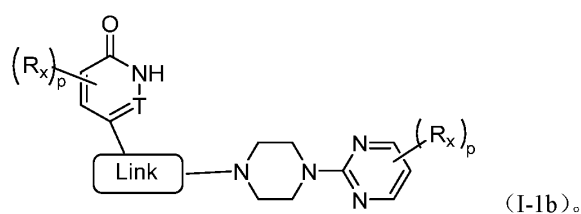
在本发明的一些方案中，上述式（I）所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式（I-1）结构



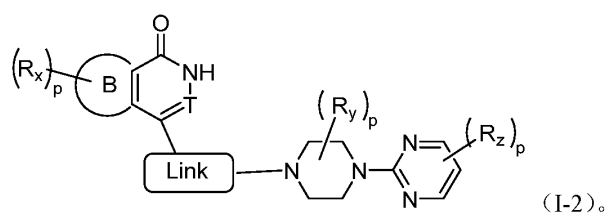
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-1a) 结构



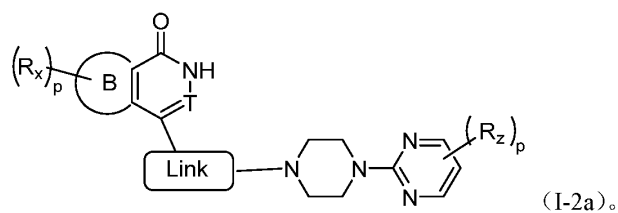
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-1b) 结构



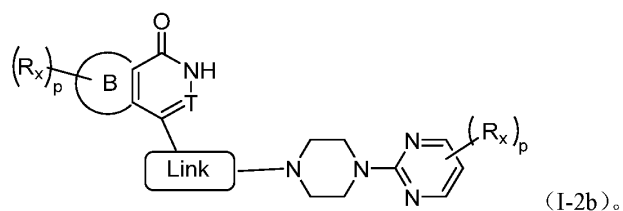
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-2) 结构



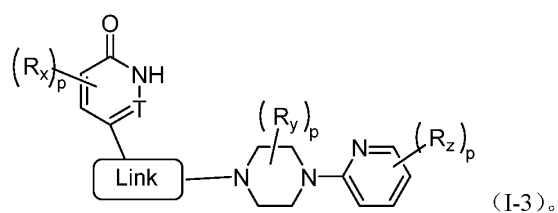
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-2a) 结构



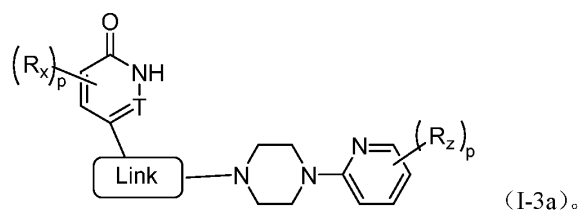
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-2b) 结构



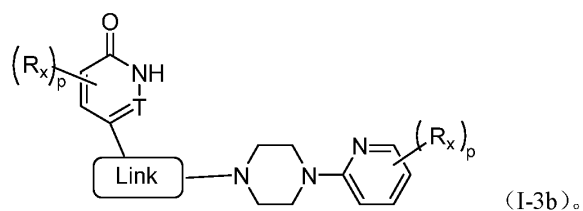
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-3) 结构



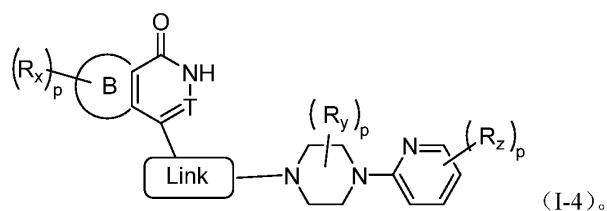
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-3a) 结构



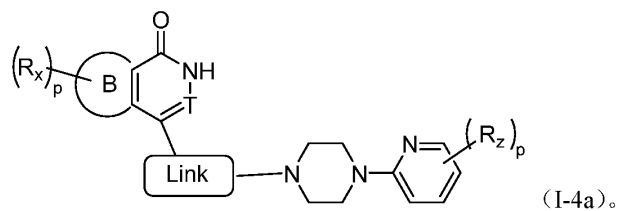
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-3b) 结构



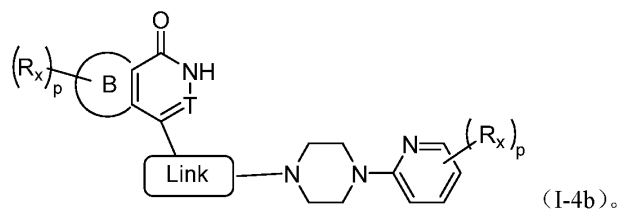
在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-4) 结构



在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-4a) 结构



在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，具有式 (I-4b) 结构



在本发明的一些方案中，环 B 中，所述 C₆₋₁₀ 芳基为苯基或萘基，优选为苯基。

在本发明的一些方案中，环 B 中，所述 5-10 元杂芳基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；优选为包含碳原子和 1 或 2 个 N 环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基。

在本发明的一些方案中，环 B 中，所述 4-10 元杂环基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的，5 元或 6 元，单环，饱和或不饱和环状基团；优选为包含碳原子和 1 或 2 个 N 环杂原子的，5 元或 6 元，单环，饱和或不饱和环状基团。

在本发明的一些方案中，环 D 中，所述 4-10 元杂环基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的，4、5、6 元单环或 8、或 9 元双环，饱和或不饱和环状基团；优选为包含碳原子和 1 或 2 个 N 环杂原子的，4、5、6 元单环或 8、或 9 元双环，饱和或不饱和环状基团。

在本发明的一些方案中， Cv^2 中，所述 C_{6-10} 芳基为苯基或萘基，优选为苯基。

在本发明的一些方案中，Cy²中，所述 5-10 元杂芳基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；优选为包含碳原子和 1 或 2 个独立地选自 N 和 S 的环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基。

在本发明的一些方案中， R_x 和 R_z 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，优选为氟、氯或溴。

在本发明的一些方案中，R_x和R_z中，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、羟基C₁₋₆烷基-、C₁₋₆烷基C(O)-、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、C₁₋₆烷基-NH-C(O)-中C₁₋₆烷基的独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选为甲基、乙基或异丙基。

在本发明的一些方案中，R_x和R_z中，所述C₃₋₇环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在本发明的一些方案中, R_y 中, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 优选为甲基或乙基。

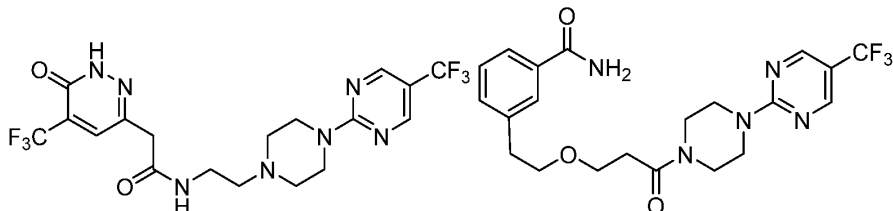
在本发明的一些方案中，Cy¹中，所述 C₆₋₁₀ 芳基为苯基或萘基，优选为苯基。

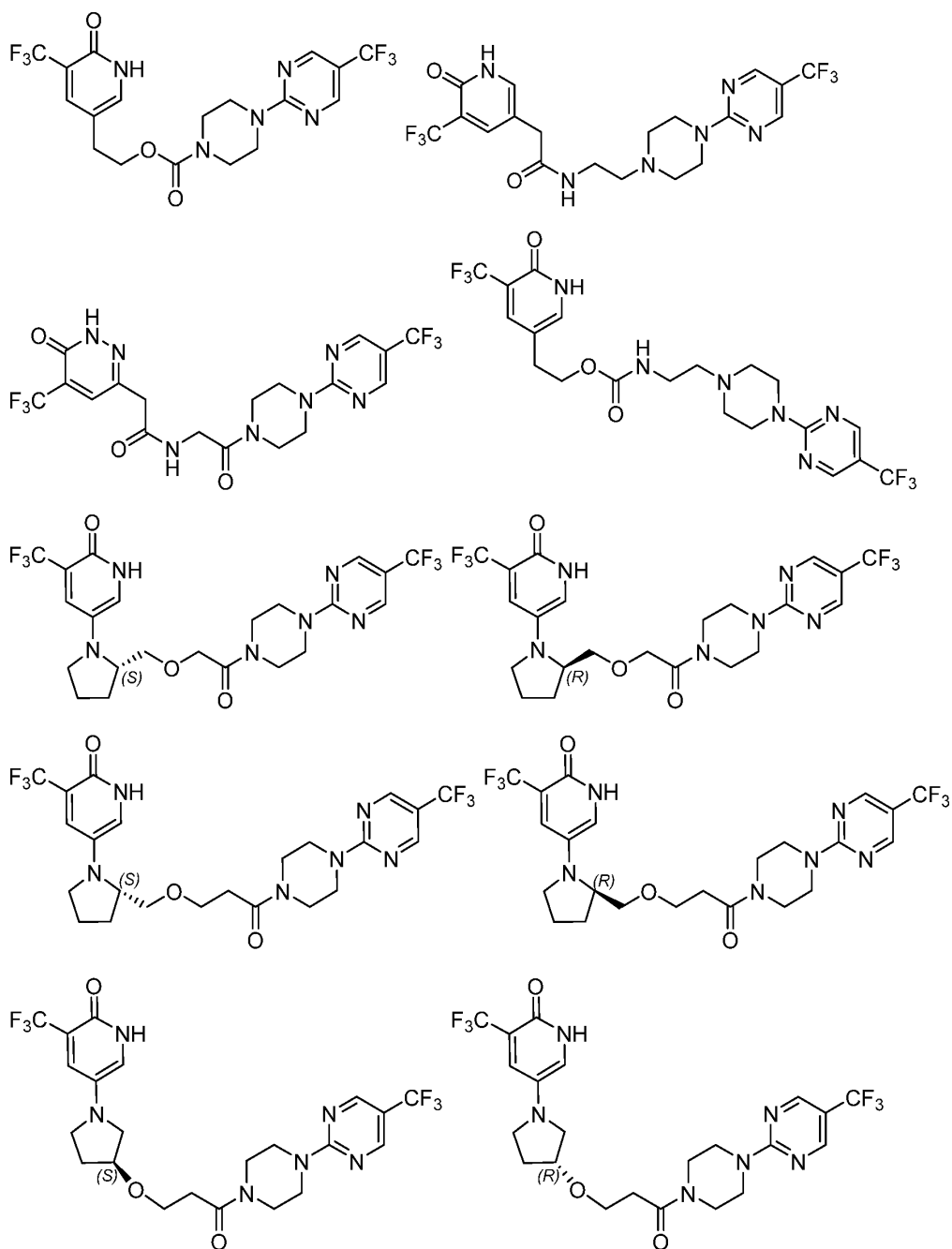
在本发明的一些方案中, Cy¹ 中, 所述 C₃₋₇ 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 优选为环戊基。

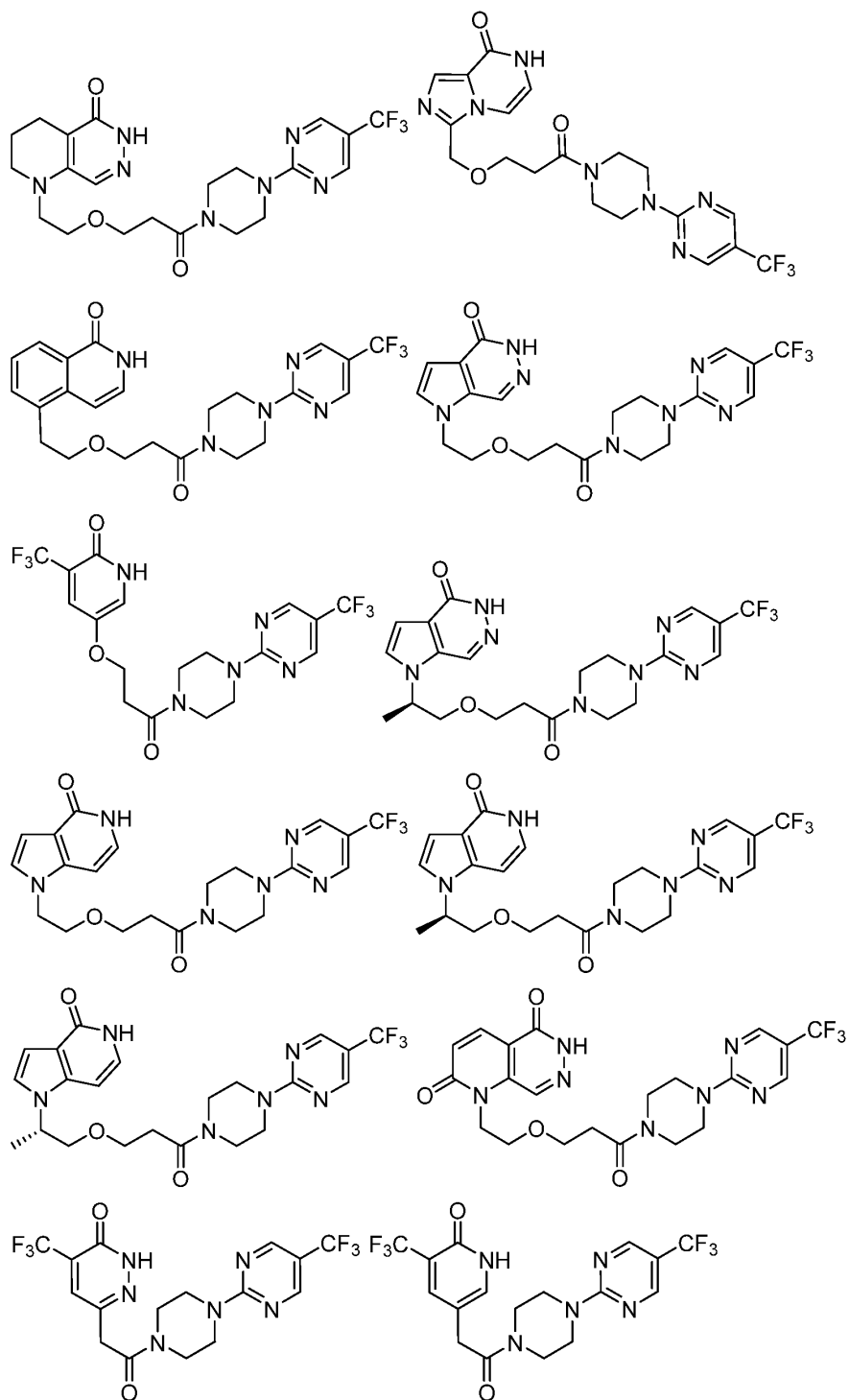
在本发明的一些方案中，Cy¹中，所述 5-10 元杂芳基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；优选为包含碳原子和 1 个 N 环杂原子的 6 元杂芳基。

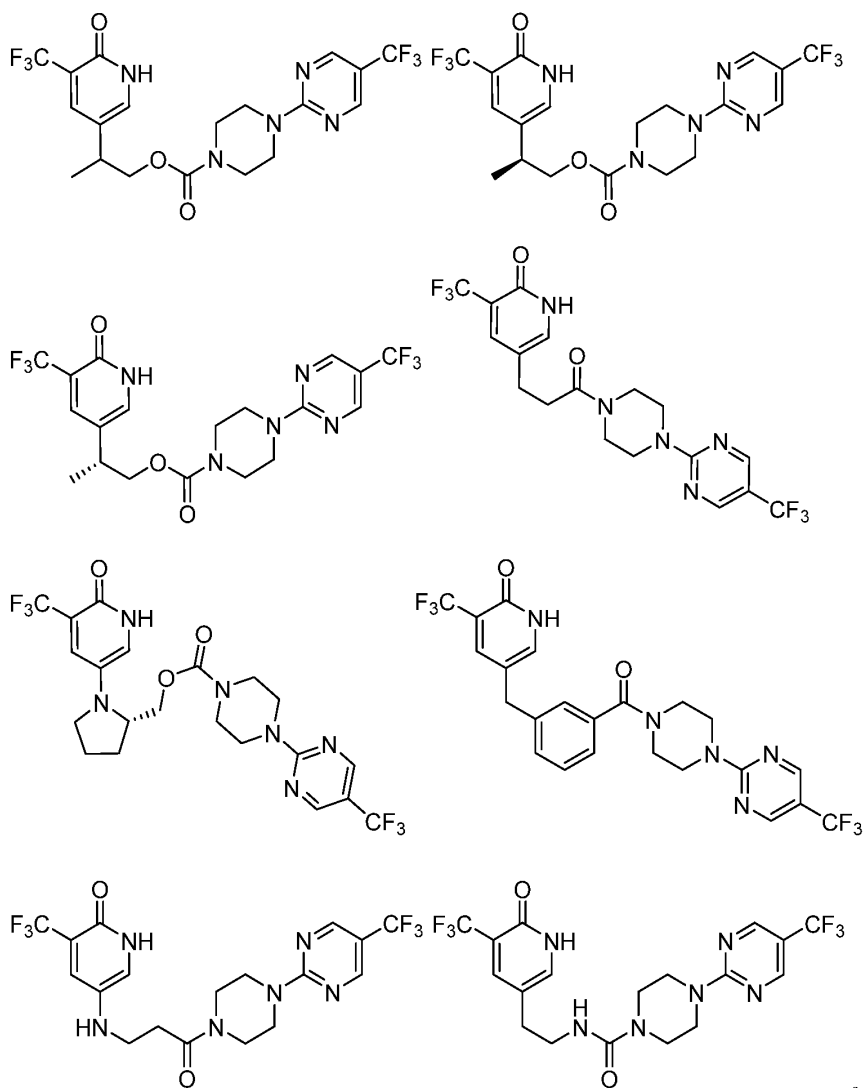
在本发明的一些方案中，Cy¹中，所述4-10元杂环基为包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子的，5、6元单环、饱和或不饱和和环状基团；优选为包含碳原子和1或2个N环杂原子的，5、6元单环，饱和和环状基团。

本发明还提供化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

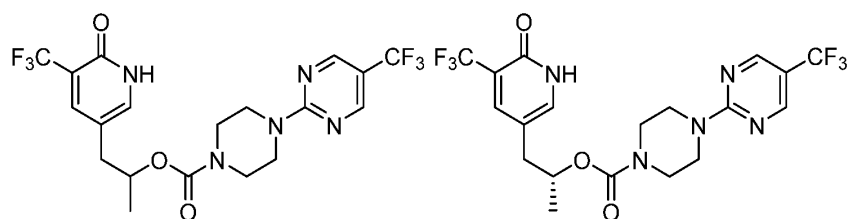


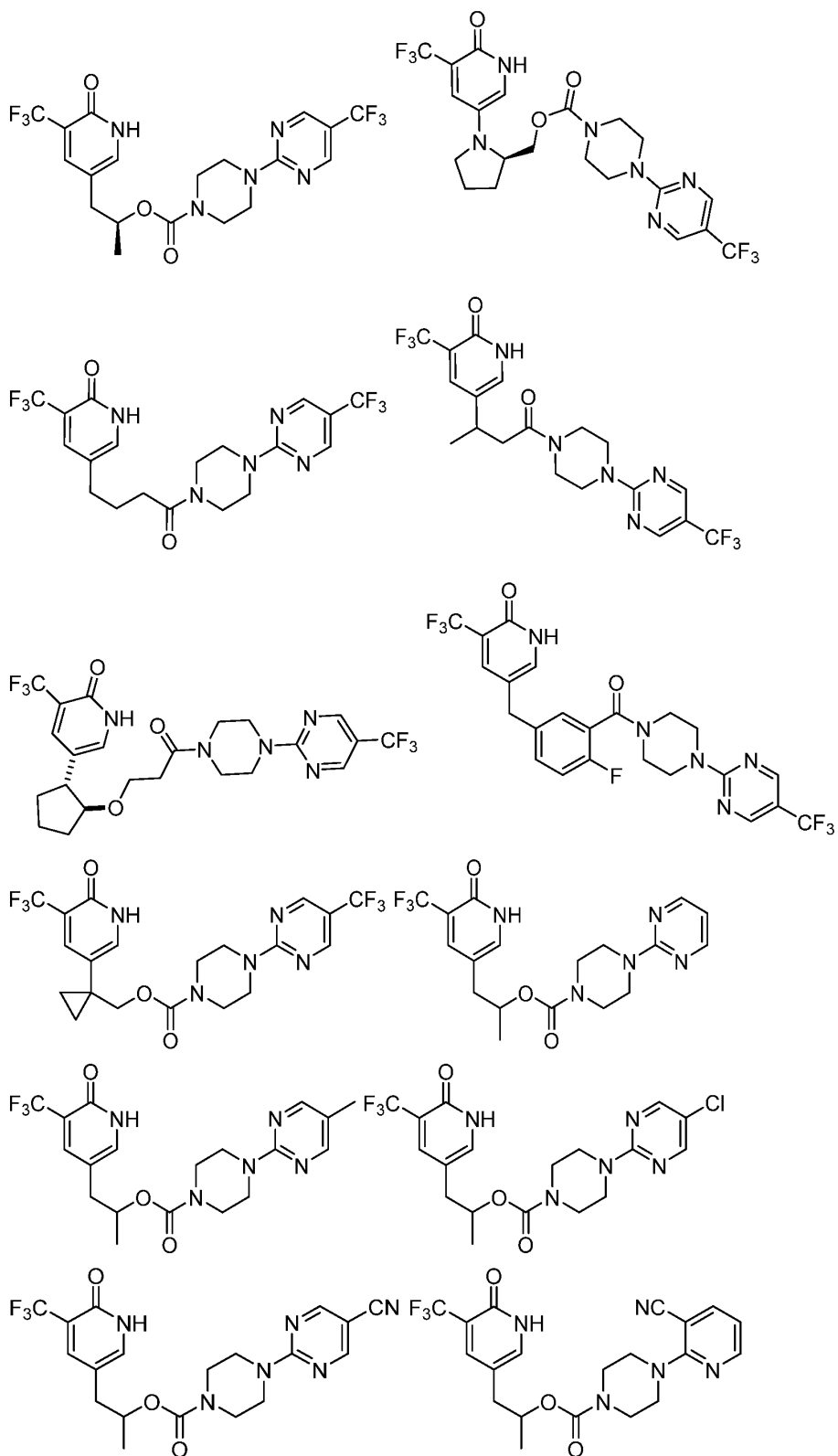


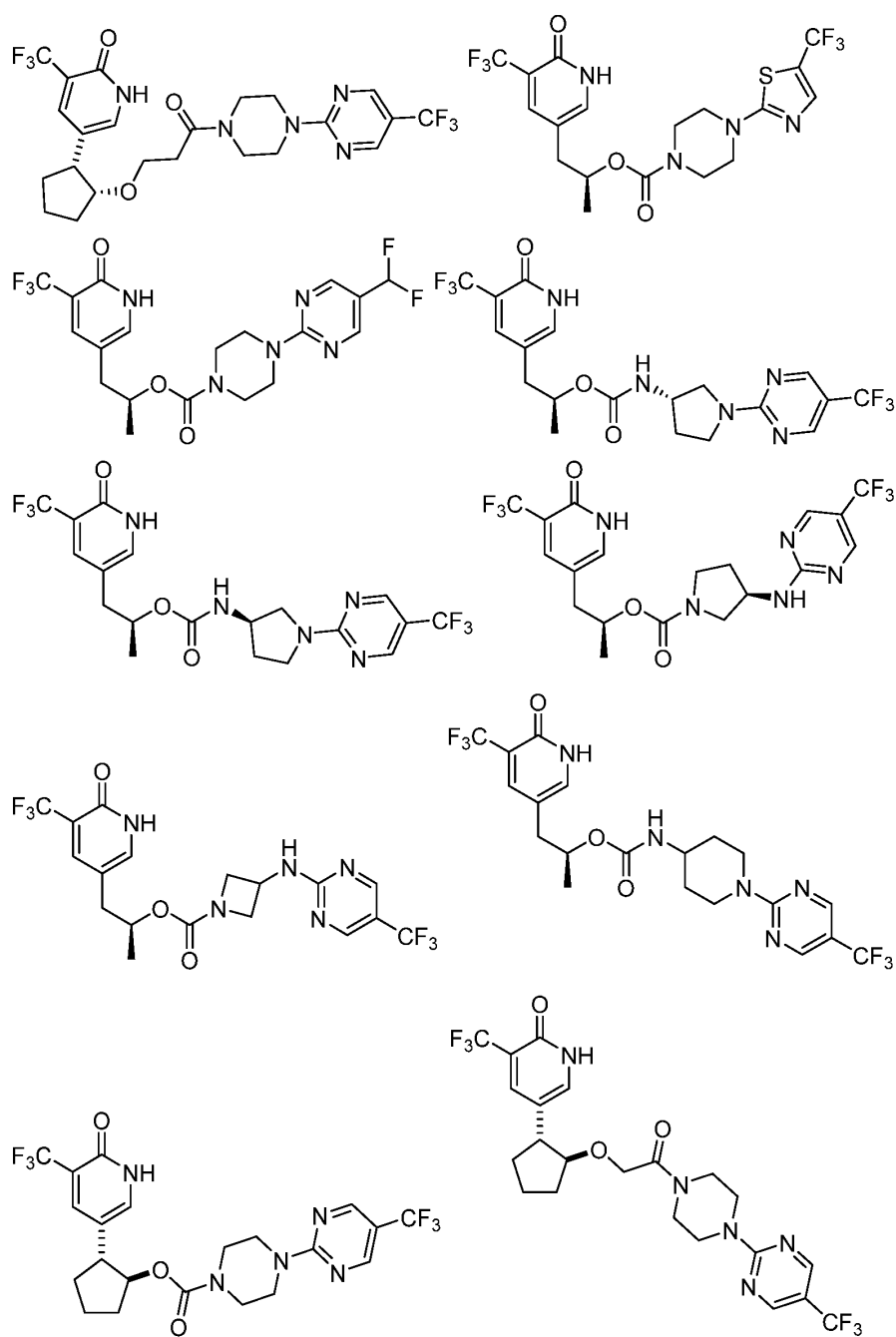


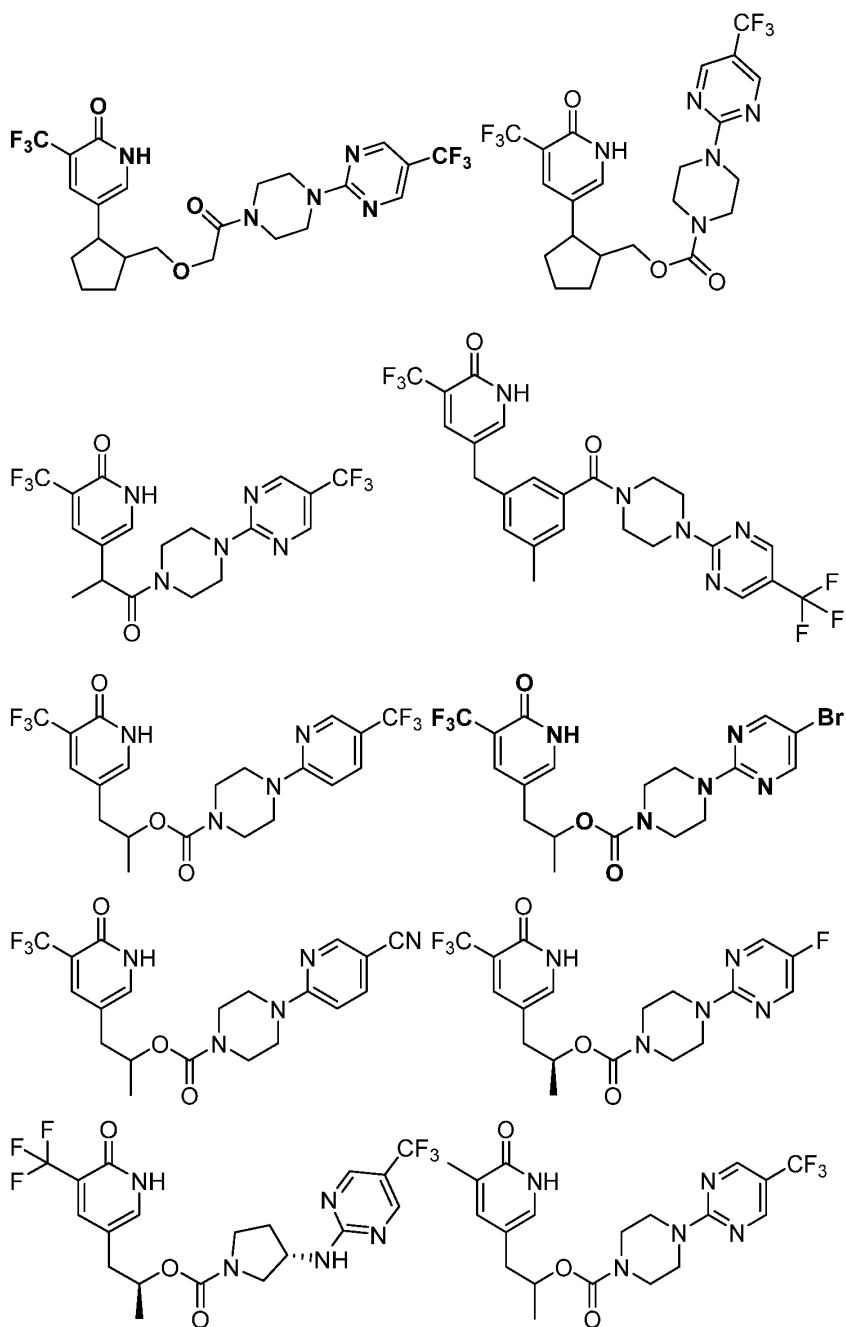


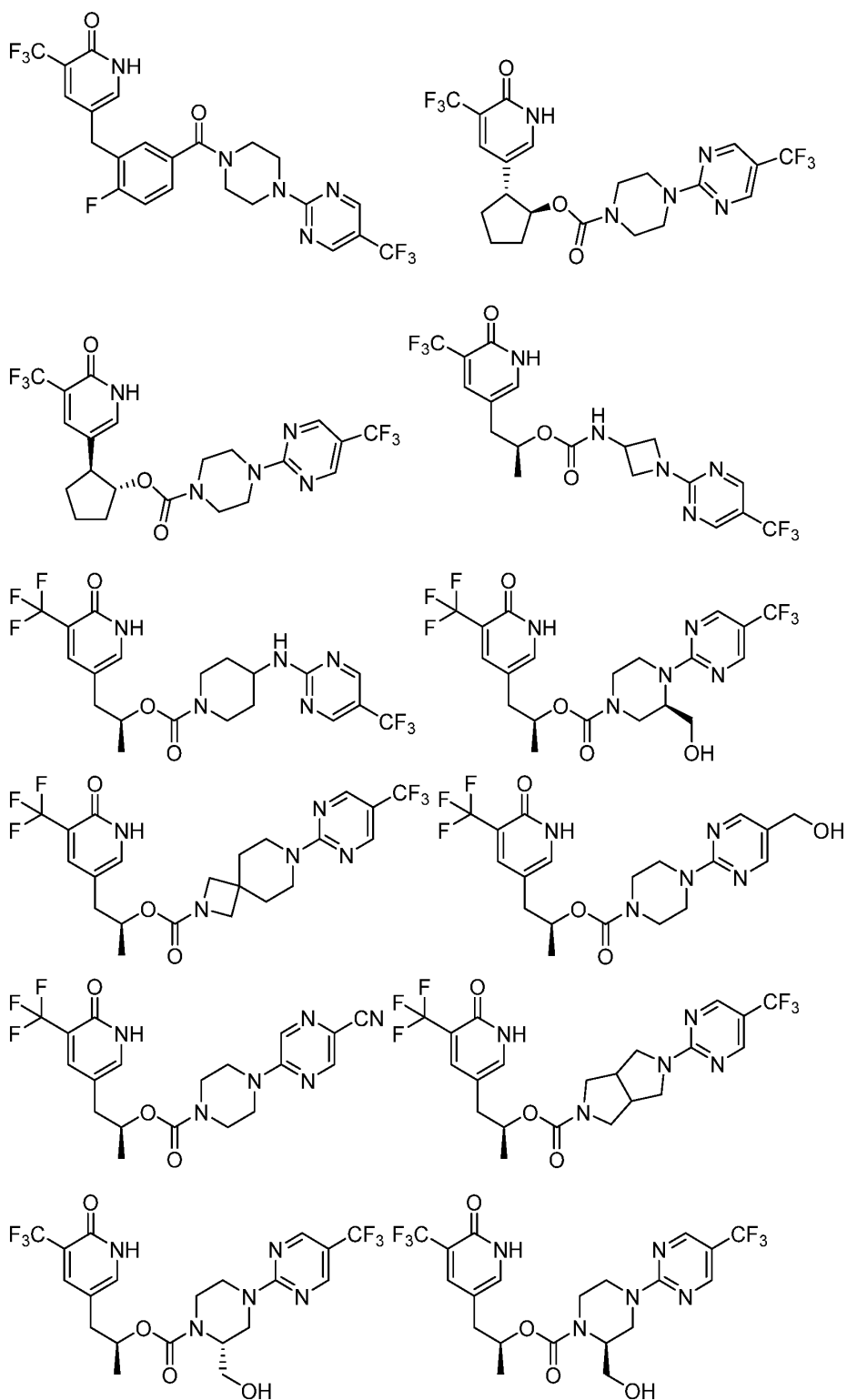
本发明还提供以下化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

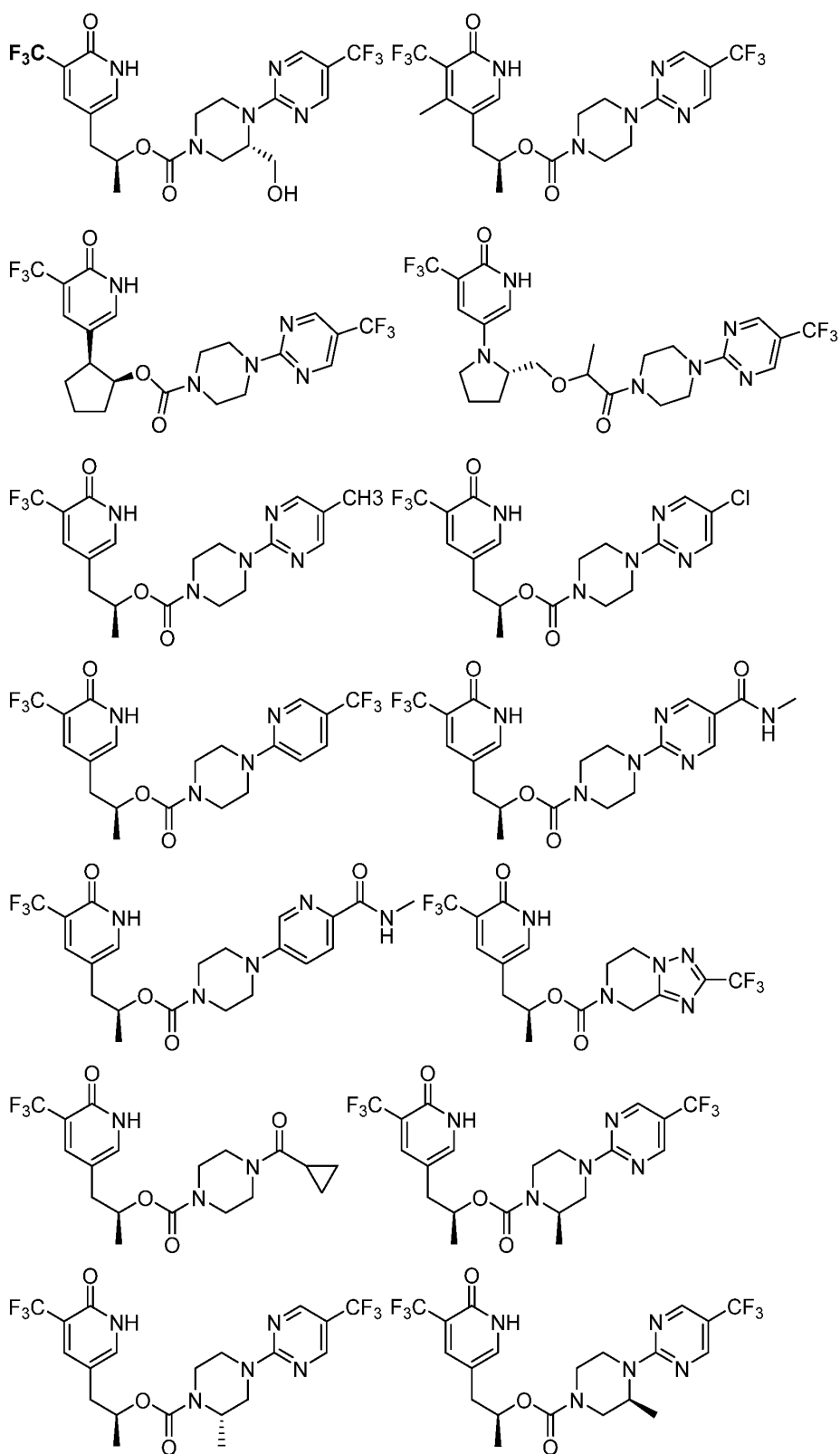


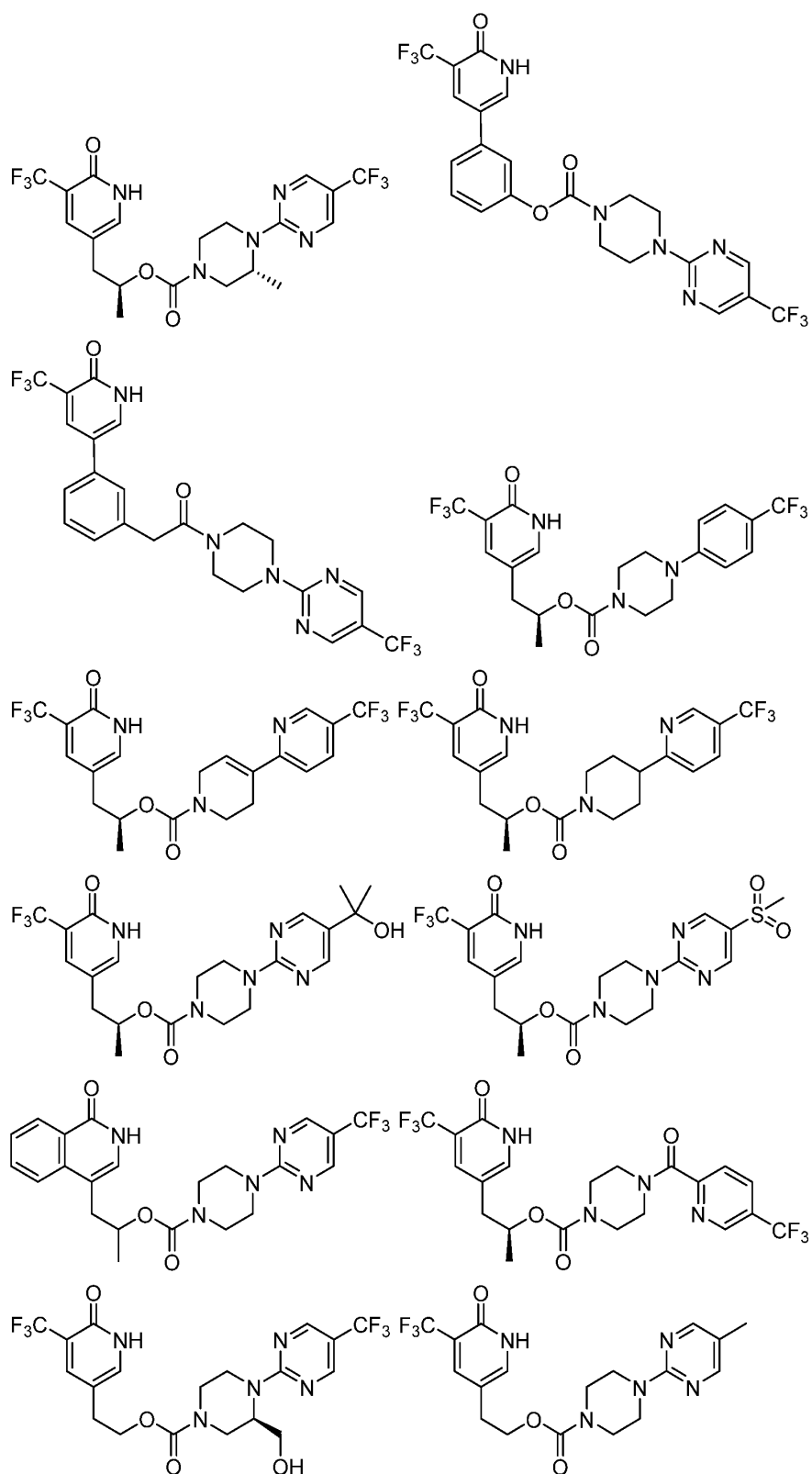


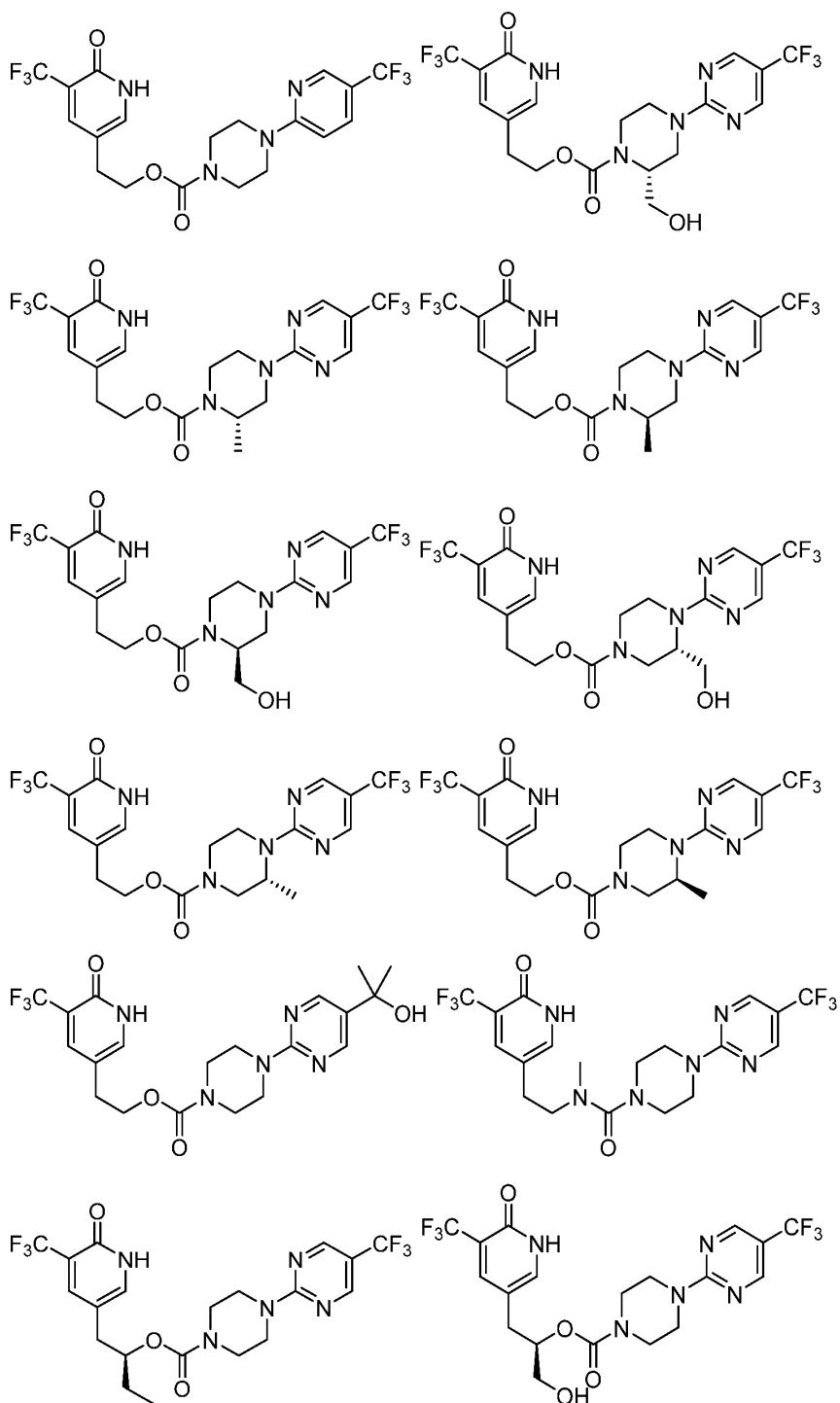


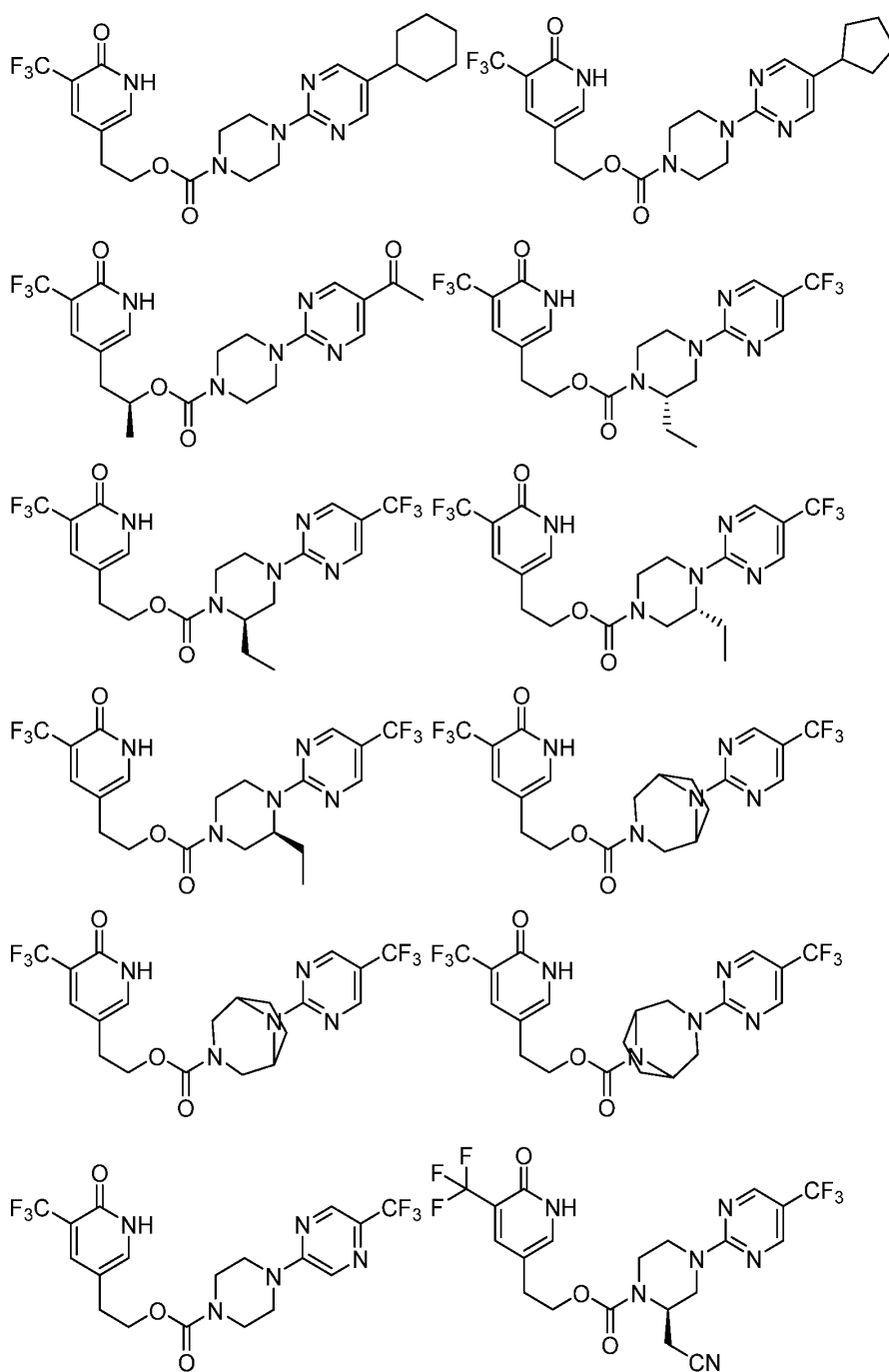


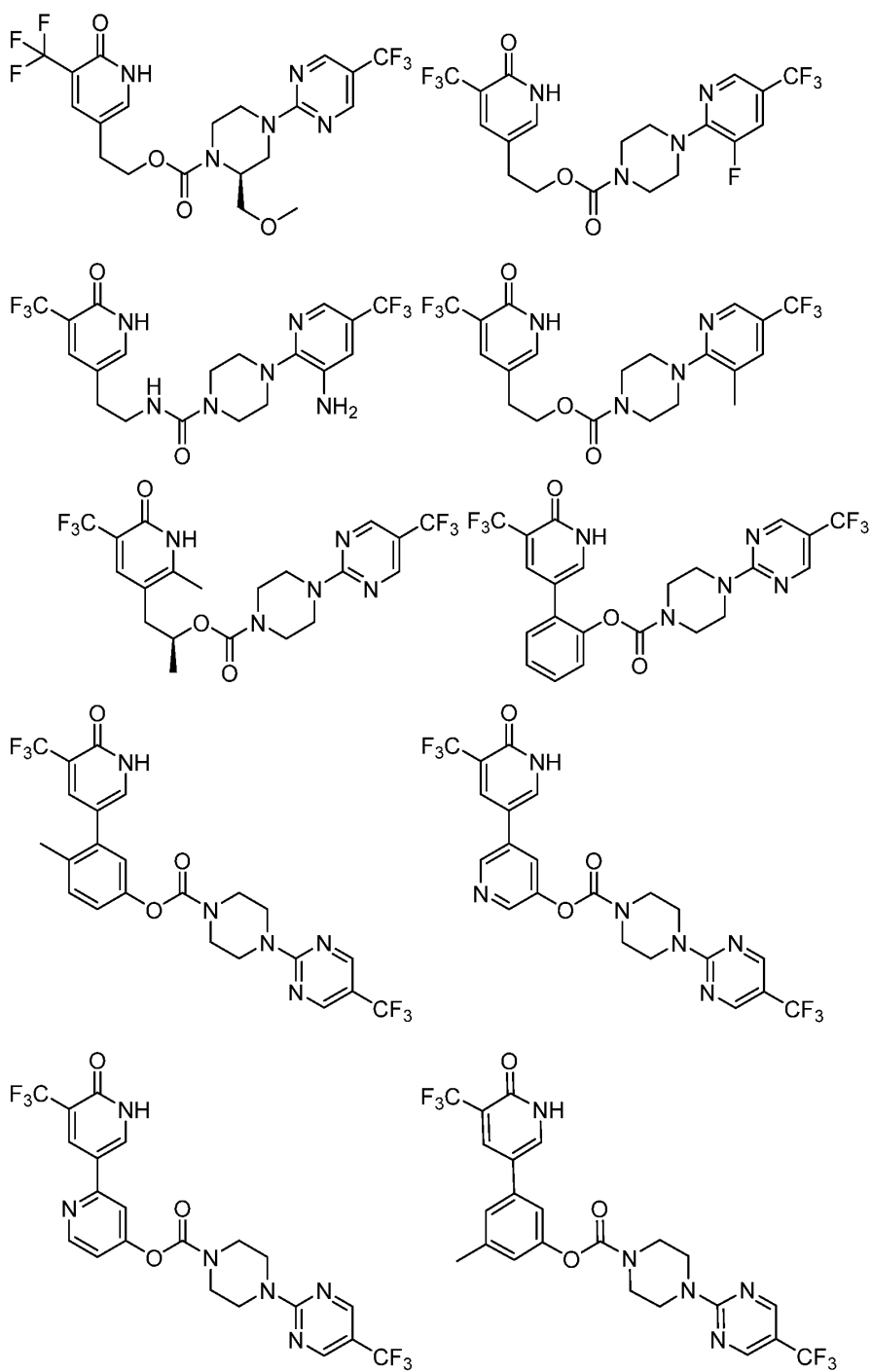


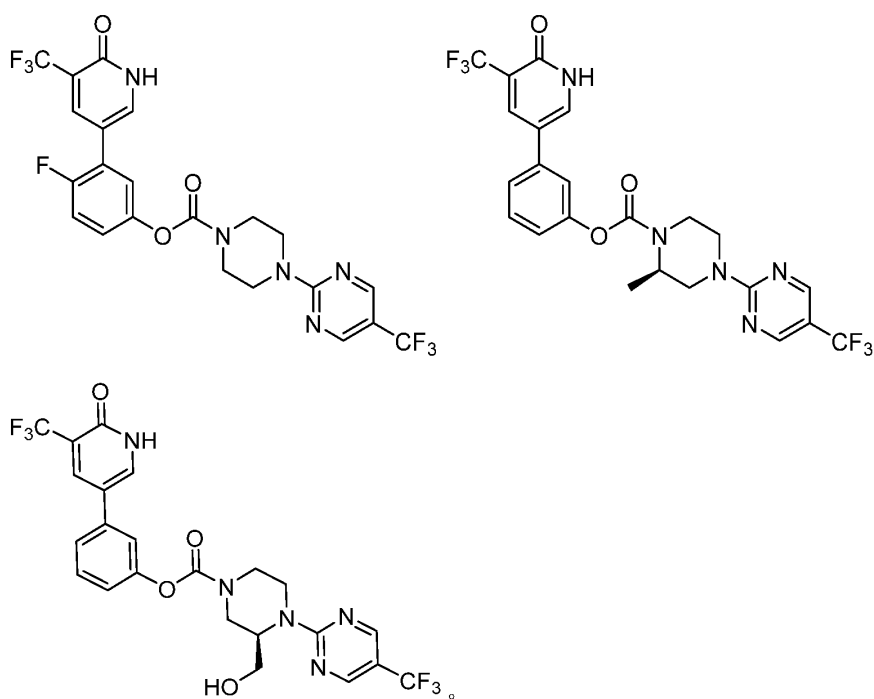




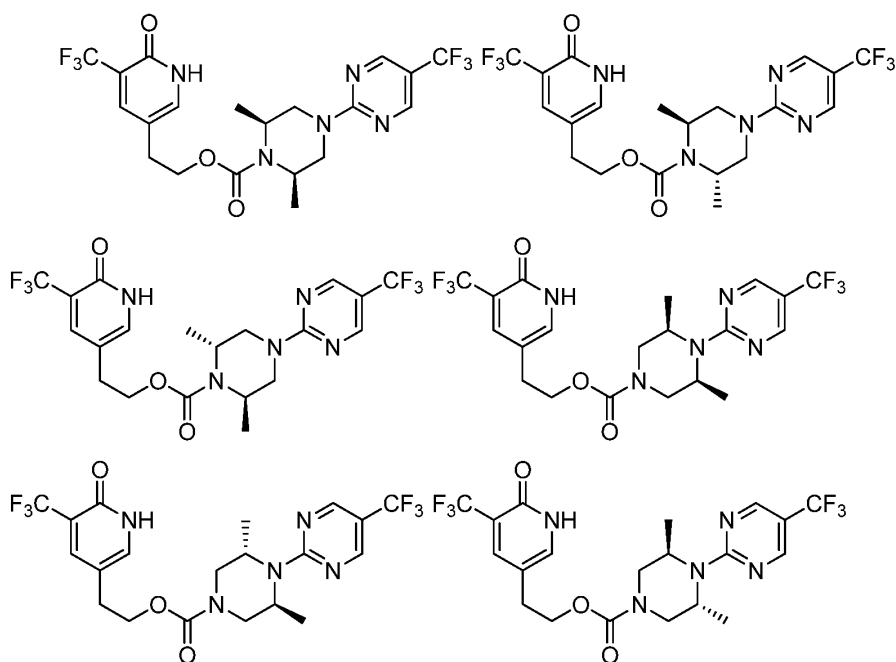


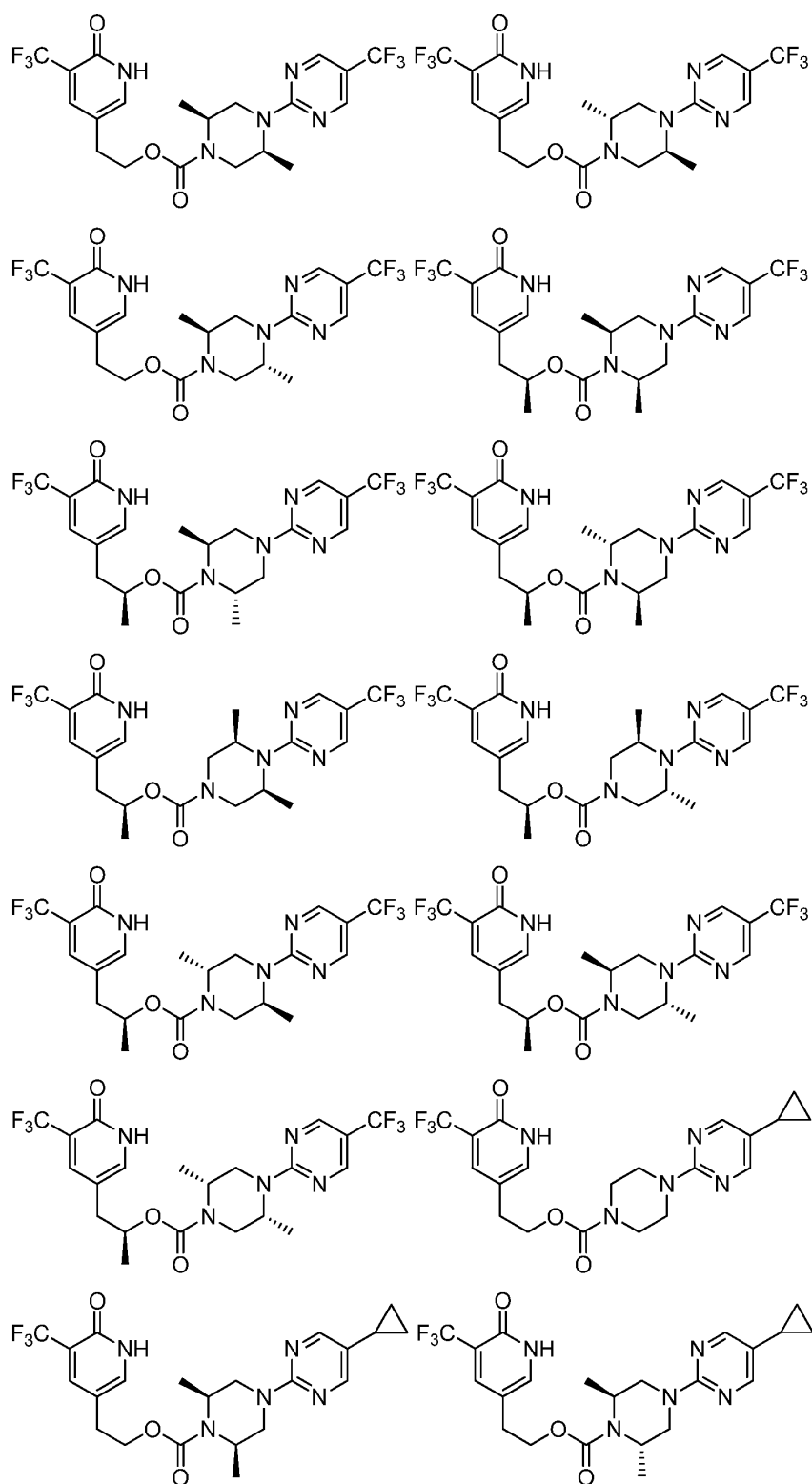


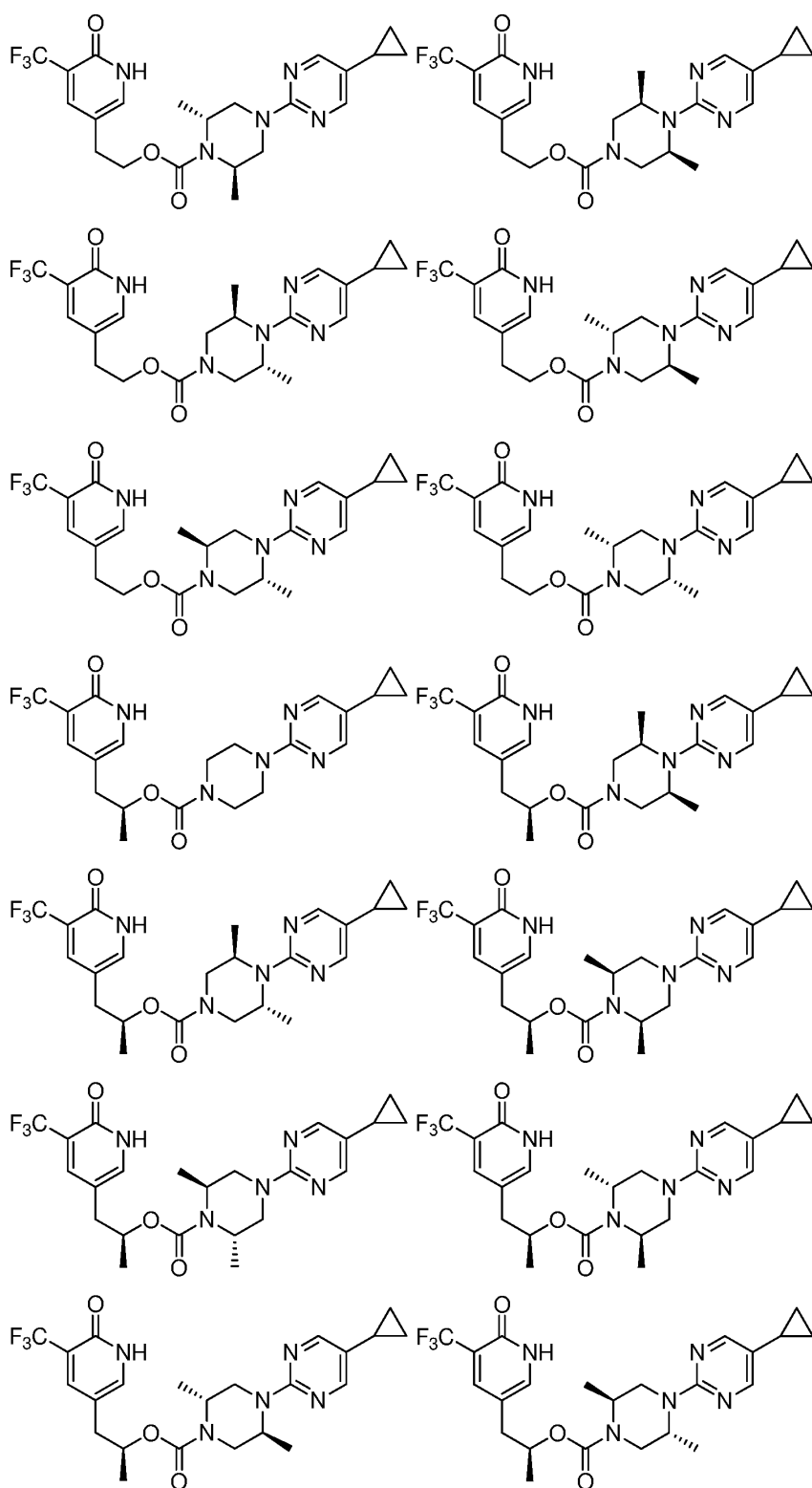


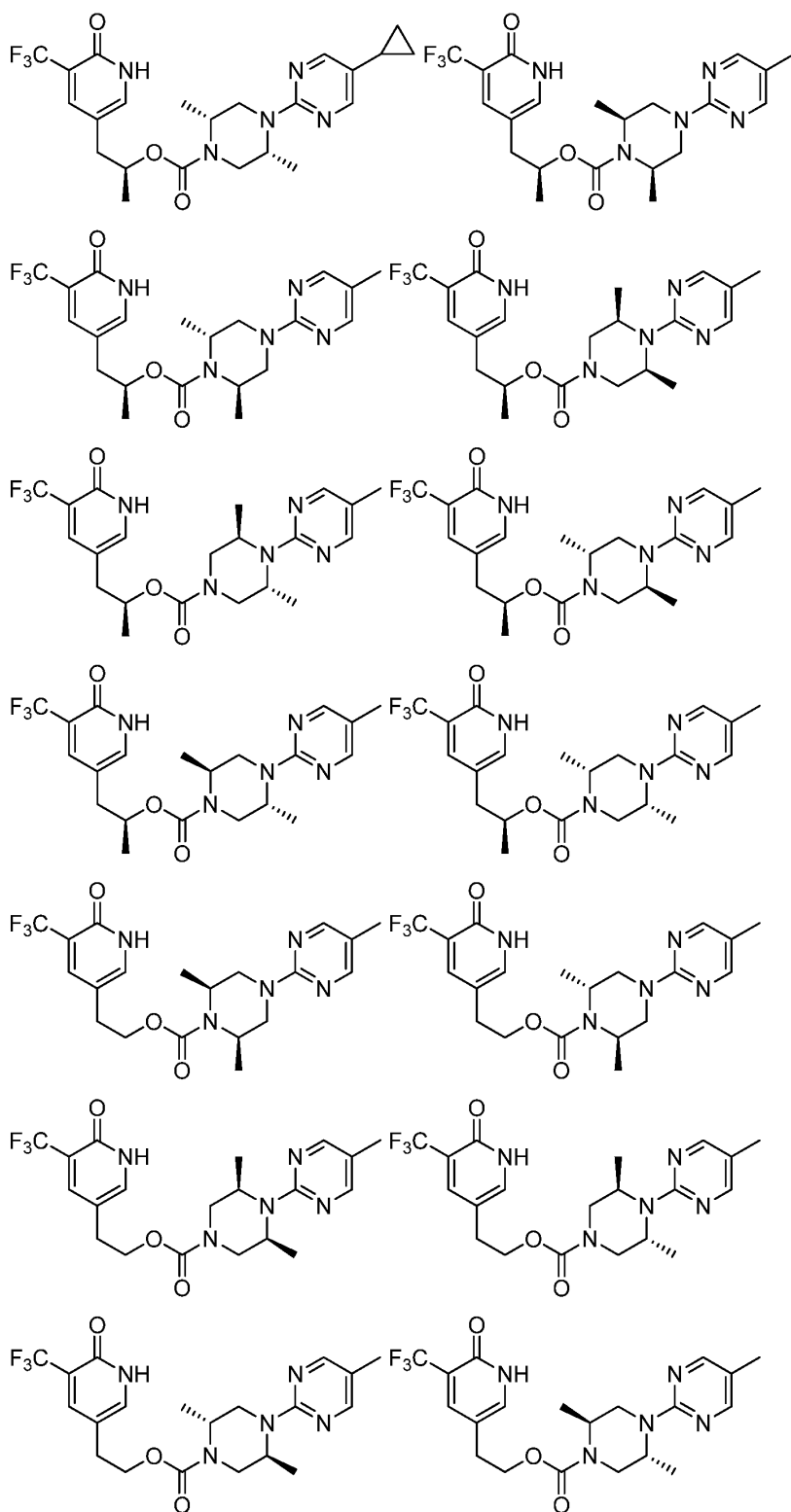


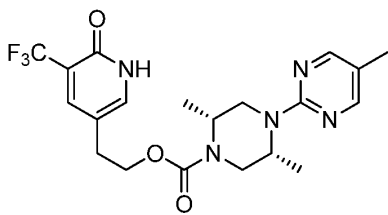
本发明还提供以下化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自











本发明还提供药物组合物，其包含上述化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分和药学上可接受的载体。

本发明还提供一种 PARP7 抑制剂，其包含上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物。另外，本发明还提供所述 PARP7 抑制剂在制备药物中的用途，所述药物用于治疗癌症。

本发明还提供根据上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗癌症。

本发明还提供一种抑制 PARP7 活性的方法，包括使上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物与所述 PARP7 接触。

本发明还提供一种治疗癌症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐。

技术效果

本发明化合物对 PARP7 有良好的抑制效果，进而获得了优良的抑制肿瘤生长的活性。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，

及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型，用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键()，或用波浪线()表示直形实线键()和直形虚线键()。

除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体(valence tautomer)包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于60%，或者大于等于70%，或者大于等于80%，或者大于等于90%，或者大于等于95%，或者大于等于96%，或者大于等于97%，或者大于等于98%，或者大于等于99%，或者大于等于99.5%，或者大于等于99.6%，或者大于等于99.7%，或者大于等于99.8%，或者大于等于99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为90%，另一种异构体或对映体的含量为10%，则异构体或对映体过量(ee值)为80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(³H)，碘-125(¹²⁵I)或C-14(¹⁴C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降

低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

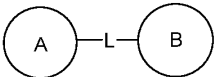
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

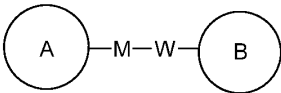
当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是按与从左往右的读取顺序相同的方向进

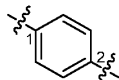
行连接的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 按与从左往右的读取顺序

相同的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

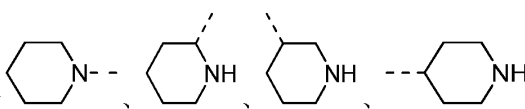
除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位

点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。

例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示

通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和

2 位碳原子与其他基团相连； 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他

基团相连，至少包括 这 4 种连接方式，即使-N-上画

出了 H 原子，但是 仍包括 这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

除非另有规定，术语“3-6 元的碳环”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和碳环。包括 3 元、4 元、5 元和 6 元的碳环。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）、丁氧基（包括 *n*-丁氧基，异丁氧基，*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基）、戊氧基（包括 *n*-戊氧基，异戊氧基和新戊氧基）、己氧基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定，术语“芳基”是指不饱和的、通常为芳族的烃基，其可为单环或耦合在一起的多个

环。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基。优选 C₅₋₁₀ 芳基，更优选 C₅₋₆ 芳基、C₆₋₁₀ 芳基。

除非另有规定，“C₃₋₇ 环烷基”表示由 3 至 7 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₃₋₇ 环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₇ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚烷等。

除非另有规定，术语“4-10 元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 10 个环原子组成的饱和或不饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-10 元杂环基”而言，杂原子可以占据杂环基与分子其余部分的连接位置。所述 4-10 元杂环基包括 4-8 元、4-7 元、4-6 元、4-5 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、6-8 元、7-8 元、4 元、5 元、6 元和 7 元杂环基等。4-10 元杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定，术语“5-10 元杂芳基”意指稳定的单环或者多环的芳族烃，其包含至少一个杂原子（N、O、S、NO、SO、S(O)₂ 或 NR），包括 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂芳基；优选包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。其实例包括但不限于吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯并恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基。所述“5-10 元杂芳基”优选 5-6 元杂芳基。

术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元、6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、三唑基（1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噻唑基（3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法（SXR），

把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/θ 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

如无特殊说明，本发明中硅胶柱层析、硅胶色谱柱层析和硅胶薄层色谱板中所用试剂配比均为体积比。

本发明采用下述缩略词：HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；DMSO 代表二甲亚砜；CD₃OD 代表氘代甲醇；CDCl₃ 代表氘代氯仿；TBSO 代表叔丁基二甲基硅基氧基。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

实验仪器汇总

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)，或超高效液质联用色谱(UPLC-MS)来确定的。NMR 化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker Neo 400M 或者 Bruker Ascend 400 核磁仪器，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-*d*₆)，氘代甲醇(CD₃OD)和氘代氯仿(CDCl₃)，重水(D₂O)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1260-6125B single quadrupole mass spectrometer，柱子为 Welch Biomate column (C18, 2.7 μ m, 4.6*50 mm) 或者 waters H-Class SQD2，柱子为 Welch Ultimate column (XB-C18, 1.8 μ m, 2.1*50 mm) 质谱仪(离子源为电喷雾离子化)。

超高效液质联用色谱 UPLC-MS 的测定用 Waters UPLC H-class SQD 质谱仪(离子源为电喷雾离子化)。

HPLC 的测定使用 Waters e2695-2998 或 Waters ARC 和 Agilent 1260 或 Agilent Poroshell HPH 高效液相色谱。

制备 HPLC 使用 Waters 2555-2489 (10 μ m, ODS 250cm $\times$ 5cm) 或 GILSON Trilution LC，柱子为 Welch XB-C18 柱 (5 μ m, 21.2*150 mm)。

手性 HPLC 测定使用 waters acquity UPC2；柱子为 Daicel chiralpak AD-H (5 μ m, 4.6*250 mm), Daicel chiralpak OD-H (5 μ m, 4.6*250 mm), Daicel chiralpak IG-3 (3 μ m, 4.6*150 mm), Chiral Technologies Europe AD-3 (3 μ m, 3.0*150 mm) 和 Trefoil TM Technology Trefoil TM AMY1 (2.5 μ m, 3.0*150 mm)。

超临界流体色谱(SFC)使用 waters SFC 80Q，柱子为 Daicel Chiralcel OD/OJ/OZ (20 $\times$ 250 mm, 10 μ m) 或 Daicel Chiralpak IC/IG/IH/AD/AS (20 $\times$ 250 mm, 10 μ m)。

薄层层析硅胶板使用烟台江友硅胶开发有限公司 GF254 硅胶板或乳山市上邦新材料有限公司 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，制备型 20 x 20 cm，柱层析一般使用于成化工 200~300 目硅胶为载体。

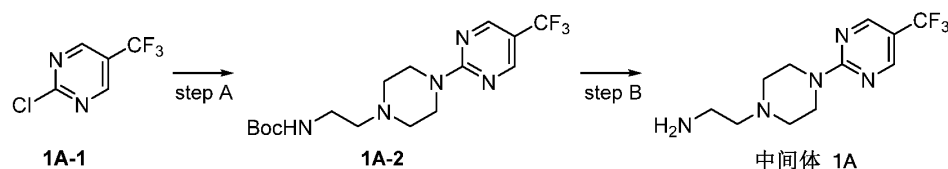
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物

可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

中间体 1A

2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-胺



步骤 A: 将 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1 克, 5.5 毫摩尔)和 1-(*N*-Boc-氨乙基)哌嗪(1.25 克, 5.5 毫摩尔)溶于 *N*-甲基吗啡啶(50 毫升), 加入碳酸钾(15 克, 0.11 摩尔), 反应液 80 摄氏度下搅拌 3 小时。冷却至室温, 过滤, 水洗, 干燥得到 1.9 克 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (**1A-2**)。

MS (ESI) *M/Z*: 376.2 [*M*+*H*]⁺.

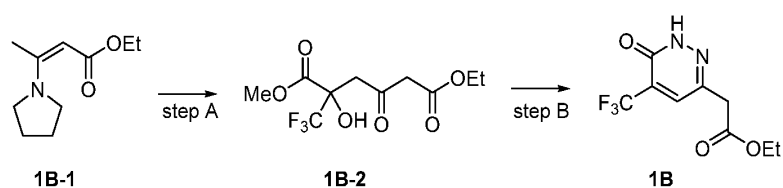
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 2H), 5.18 (brs, 1H), 4.18 - 3.75 (m, 4H), 3.45 - 3.21 (m, 2H), 2.63 (brs, 6H), 1.46 (s, 9H).

步骤 B: 将 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(170 毫克, 0.45 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中, 冰浴下加入三氟乙酸(2 毫升), 然后于室温下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩后用饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 120 毫克 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-胺(化合物 **1A**)。

MS (ESI) *M/Z*: 276.1 [*M*+*H*]⁺.

中间体 1B

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)乙酸乙酯



步骤 A: 将(Z)-3-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸乙酯(0.5 克, 2.7 毫摩尔)溶于甲苯(10 毫升)中, 加入三氟丙酮酸甲酯(0.4 克, 2.7 毫摩尔), 反应液 40 摄氏度搅拌 6 小时。冷却至室温, 反应液减压浓缩。所得残余物溶于二氯甲烷(10 毫升), 加入 5%稀盐酸(5 毫升), 反应液室温搅拌过夜。减压浓缩, 残余物用饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 700 毫克 2-羟基-4-氧代-2-(三氟甲基)己二酸-6-乙酯-1-甲酯 (**1B-2**), 此产物未经纯化, 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 308.9 [M+Na]⁺.

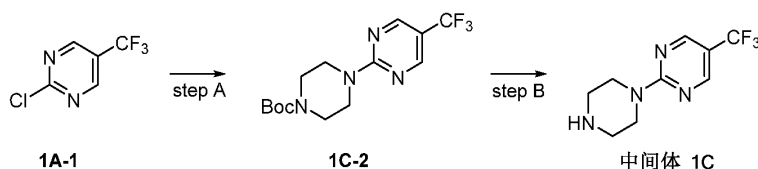
步骤 B: 在室温下, 氮气保护下, 将 **1B-2**(540 毫克, 1.9 毫摩尔)溶于冰醋酸(5 毫升)中, 加入 98% 水合肼(476 毫克, 9.4 毫摩尔), 反应液用微波加热到 130 摄氏度反应 30 分钟。冷却至室温后, 反应液减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 240 毫克 **2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡嗪-3-基)乙酸乙酯**(化合物 **1B**)。

MS (ESI) M/Z: 249.0 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.67 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

中间体 1C

2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶



步骤 A: 将 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(10 克, 55 毫摩尔)和 *N*-Boc-哌嗪(11 克, 60 毫摩尔)溶于 *N*-甲基吗啡啶(50 毫升), 加入碳酸钾(15 克, 0.11 摩尔), 反应液 80 摄氏度下搅拌 3 小时。冷却至室温后, 反应液倾入水中, 充分搅拌后, 过滤析出的白色固体, 水洗, 晾干得到 15 克 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**1C-2**)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

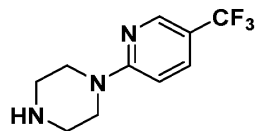
步骤 B: 将 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(10 克, 30 毫摩尔)溶于二氯甲烷(20 毫升)中, 室温下滴加三氟乙酸(20 毫升), 滴毕, 反应液于室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩后倾入水中, 用饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 8~9, 将析出的白色固体过滤, 水洗后晾干得到 4.0 克 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(化合物 **1C**)。

MS (ESI) M/Z: 232.6 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 2.98 - 2.89 (m, 4H).

中间体 1D

1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪



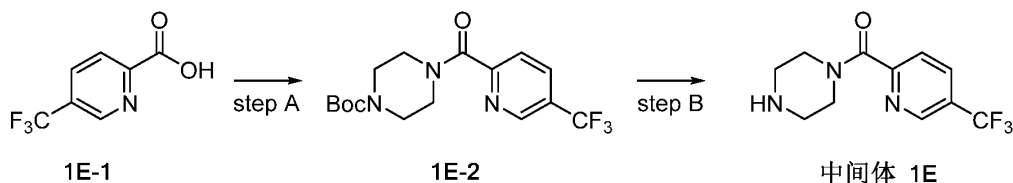
2-氯-5-(三氟甲基)吡啶代替 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C**。

MS (ESI) M/Z: 232.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (brs, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.85 (brs, 4H), 3.20 (brs, 4H).

中间体 1E

哌嗪-1-基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮



步骤 A: 在室温下, 将 5-(三氟甲基)吡啶甲酸(200 毫克, 1.05 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中, 随后, 向上述溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N''*-四甲基脲六氟磷酸酯(600 毫克, 1.58 毫摩尔), 哌嗪-1-羧酸叔丁酯(234.7 毫克, 1.26 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(407 毫克, 3.15 毫摩尔), 反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应液用水(30 毫升)淬灭, 混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用水(30 毫升)和饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 346 毫克 4-(5-(三氟甲基)吡啶酰)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

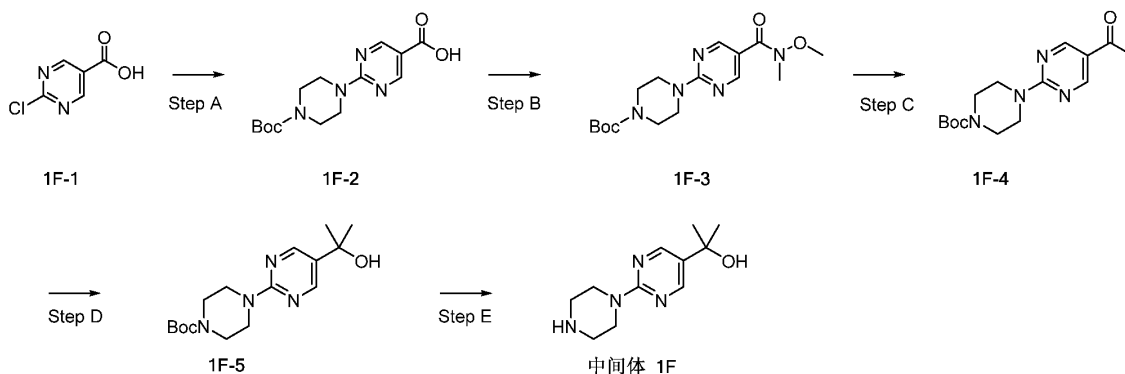
MS (ESI) *M/Z*: 304.0 [*M*+*H*]⁺.

步骤 B: 在室温下, 将 4-(5-(三氟甲基)吡啶酰)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(346 毫克, 0.96 毫摩尔)溶于二氯甲烷(6 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三氟乙酸(3 毫升)。反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩, 得到 250 毫克哌嗪-1-基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲酮。

MS (ESI) *M/Z*: 260.1 [*M*+*H*]⁺.

中间体 1F

2-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙烷-2-醇



步骤 A: 在室温下, 将 2-氯嘧啶-5-羧酸(200 毫克, 1.26 毫摩尔)溶于乙腈(5 毫升)中。再向上述溶液中加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(234.6 毫克, 1.26 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(244.3 毫克, 1.89 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时, 减压浓缩, 得到 388 毫克 2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-羧酸。

MS (ESI) *M/Z*: 253.1 [*M*+*H*-*t*-Bu]⁺.

步骤 B: 在室温下, 将 2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-羧酸(1.94 克, 6.3 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N''*-四甲基脲六氟

磷酸盐(2.88 克, 7.56 毫摩尔), *N*-甲基-*N*-甲氧基胺盐酸盐(738 毫克, 7.56 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(2.44 克, 18.9 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 3 小时, 加水(100 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用水(100 毫升×2 次)和饱和食盐水(100 毫升)洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 800 毫克 4-(5-(甲氧基(甲基)氨甲酰)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

MS (ESI) *M/Z*: 296.2 [*M*+*H*-*t*-Bu]⁺。

步骤 C: 在室温下, 将 4-(5-(甲氧基(甲基)氨甲酰)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(700 毫克, 1.99 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(20 毫升)中。氮气置换 3 次后, 在冰水浴下向上述溶液中加入缓慢滴加甲基溴化镁溶液(6 毫升, 6 毫摩尔)。加入饱和氯化铵水溶液(30 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(30 毫升)洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 580 毫克 4-(5-乙酰嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

MS (ESI) *M/Z*: 251.2 [*M*+*H*-*t*-Bu]⁺。

步骤 D: 在室温下, 将 4-(5-乙酰嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 毫克, 0.65 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(5 毫升)中。氮气置换 3 次后, 在冰水浴下向上述溶液中加入缓慢滴加甲基溴化镁溶液(1.95 毫升, 1.95 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 3 小时, 加入饱和氯化铵水溶液(30 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(30 毫升)洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 100 毫克 4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

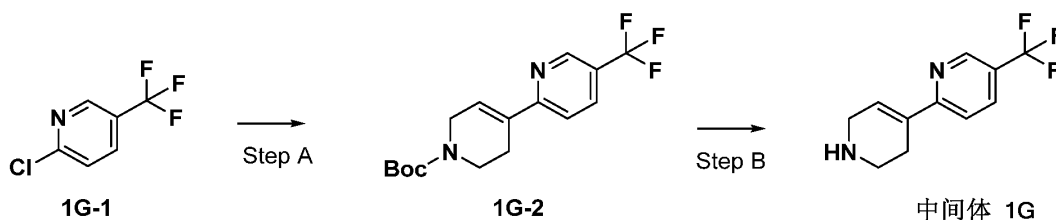
MS (ESI) *M/Z*: 323.2 [*M*+*H*]⁺。

步骤 E: 在室温下, 将 4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100 毫克, 0.31 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环(2 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入盐酸二氧六环溶液(1 毫升)。反应液在室温下搅拌 16 小时, 减压浓缩得到 68.8 毫克 2-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)丙烷-2-醇。

MS (ESI) *M/Z*: 205.1 [*M*+*H*-H₂O]⁺。

中间体 1G

5-(三氟甲基)-1', 2', 3', 6'-四氢-2,4'-联吡啶



步骤 A: 在室温下, 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶 (1.0 克, 5.5 毫摩尔), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-羧酸叔丁酯 (2.2 克, 7.1 毫摩尔), 碳酸钠(1.16 克, 11.0 毫摩尔)溶解于 1,4-二氧六环(30 毫升)和水(3 毫升)中。氮气置换 15 分钟后, 再向其中加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨(402.0 毫克, 0.55 毫摩尔)。氮气置换 15 分钟后, 反应液在 100 摄氏度下封管微波搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 1.68 克 5-(三氟甲基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'*H*)-羧酸叔丁酯。

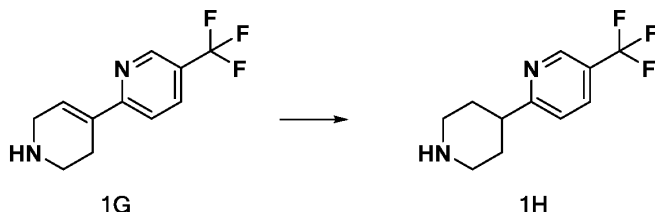
MS (ESI) M/Z: 273.1 [M+H-*t*-Bu]⁺.

步骤 B: 在室温下, 将 5-(三氟甲基)-3',6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'*H*)-羧酸叔丁酯(400 毫克, 1.22 毫摩尔)溶于二氯甲烷(3 毫升)中, 随后, 向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 减压浓缩, 得到 278 毫克 5-(三氟甲基)-1', 2', 3', 6'-四氢-2,4'-联吡啶, 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 229.2 [M+H]⁺.

中间体 1H

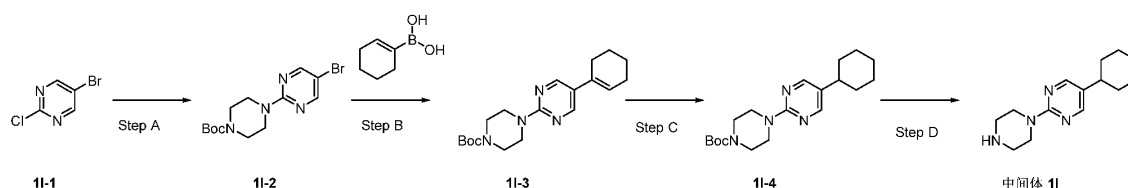
2-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶



将 5-(三氟甲基)-1', 2', 3', 6'-四氢-2,4'-联吡啶(200 毫克, 0.87 毫摩尔)溶于甲醇(4 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 10%钯碳(湿基)(20 毫克)。反应体系用氢气置换 3 次后, 在室温下搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇(10 毫升×3 次)洗涤, 减压浓缩所得 200 毫克 2-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶, 粗产品直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 231.2 [M+H]⁺.

中间体 1I



步骤 A: 将 5-溴-2-氯嘧啶(1.0 克, 5.1 毫摩尔)和 *N*-Boc-哌啶(1.06 克, 5.61 毫摩尔)溶于 *N*-甲基吗啡啶(5 毫升), 加入碳酸钾(1.4 克, 10.2 毫摩尔), 反应液 80 摄氏度下搅拌 3 小时。冷却至室温后, 反应液倾入水中, 充分搅拌后, 过滤析出的白色固体, 水洗后, 晾干得到 1.7 克 4-(5-嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

步骤 B: 氮气保护下, 将 4-(5-溴嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(300 毫克, 0.87 毫摩尔), 环己基硼酸 (142 毫克, 1.14 毫摩尔), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (63 毫克, 0.087 毫摩尔), 和碳酸铯(566 毫克, 1.74 毫摩尔) 溶解于 1,4-二氧六环 (20 毫升)中, 加热至 100℃搅拌过夜。反应液减压浓缩, 乙酸乙酯(3 × 30 毫升)萃取。合并有机相, 饱和食盐水(100 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 200 毫克 4-(5-(环己-1-烯-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

MS (ESI) M/Z: 345.3[M+H]⁺.

步骤 C: 将 4-(5-(环己-1-烯-1-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100 毫克, 0.28 毫摩尔)溶于乙醇(5

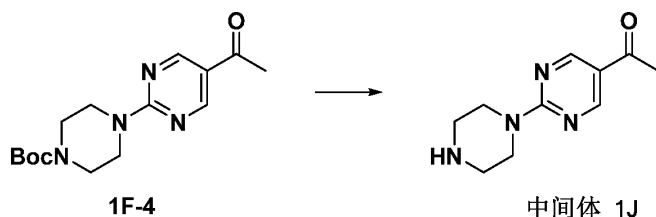
毫升)中。向上述溶液中加入 10%钯碳(湿基)(10 毫克)。反应体系用氢气置换 3 次后,室温下搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤,滤饼用甲醇(3×10 毫升)洗涤,所得的有机相减压浓缩得到 100 毫克 4-(5-环己基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

MS (ESI) M/Z: 347.3[M+H]⁺.

步骤 D: 在室温下,将 4-(5-环己基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100 毫克,0.29 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中。随后向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升),反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到 71 毫克 5-环己基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶。

MS (ESI) M/Z: 247.1 [M+H]⁺.

中间体 1J

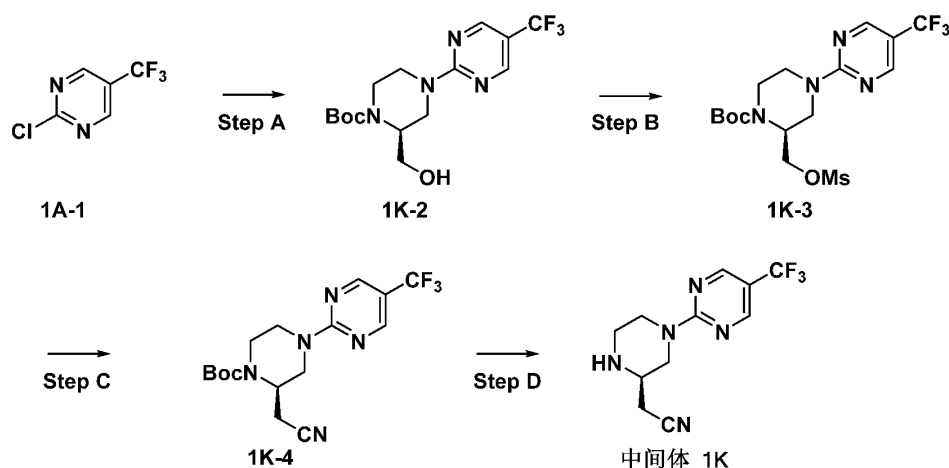


在室温下,将 4-(5-乙酰嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(80 毫克,0.26 毫摩尔)溶于 1,4-二氧六环(1 毫升)中。随后,向上述溶液中加入盐酸二氧六环溶液(1 毫升)。反应液在室温下搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩,得到 53.8 毫克 1-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)乙烷-1-酮(中间体 1J)。

MS (ESI) M/Z: 207.2 [M+H]⁺.

中间体 1K

(R)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)乙腈



步骤 A: 将(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (117 毫克,0.54 毫摩尔)和碳酸钾 (76 毫克,0.54 毫摩尔) 溶解于N-甲基吡咯烷酮 (2 毫升)中。再向其中加入 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(100 毫克,0.54 毫摩尔),反应液加热至 80℃搅拌 2 小时,加水(20 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(5 毫升 $\times$ 3 次)萃取,合并有机相,有机相依次用水(20 毫升)和饱和食盐水(20 毫升)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 140 毫克(S)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧

酸叔丁酯(**1K-2**)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (s, 2H), 4.78 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.06 (brs, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.28 (dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

步骤 B: 在室温下, 将(S)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200 毫克, 0.55 毫摩尔)溶于二氯甲烷(10 毫升)中。随后, 在氮气保护下向上述溶液中加入三乙胺 (167 毫克, 1.65 毫摩尔), 再在冰水浴下向上述溶液中缓慢滴加甲基磺酰氯(95 毫克, 0.83 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 加水(30 毫升)淬灭。混合液用二氯甲烷(10 毫升 $\times$ 3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(30 毫升)洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 200 毫克(S)-2-((甲磺酰基)氧基)甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**1K-3**)。

MS (ESI) M/Z : 385.0 $[M+H-t\text{-Bu}]^+$.

步骤 C: 在室温下, (S)-2-((甲磺酰基)氧基)甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(150 毫克, 0.34 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(80 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三甲基氰硅烷(67.5 毫克, 0.68 毫摩尔)和四丁基氟化铵(0.68 毫升, 0.68 毫摩尔)。反应液在 80 摄氏度下搅拌 16 小时。加水(30 毫升)淬灭, 混合液用乙酸乙酯(10 毫升 $\times$ 3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(30 毫升)洗涤。然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 72 毫克(R)-2-(氰甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**1K-4**)。

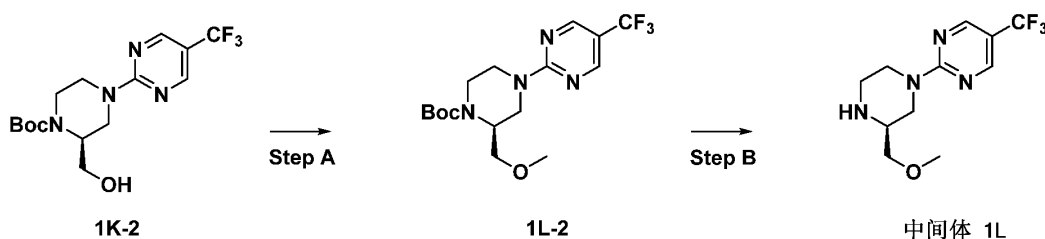
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (s, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

步骤 D: 在室温下, 将(R)-2-(氰甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(72 毫克, 0.19 毫摩尔)溶于二氯甲烷(3 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三氟乙酸(0.6 毫升)。反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到 54 毫克(R)-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-2-基)乙腈(中间体 **1K**)。

MS (ESI) M/Z : 272.1 $[M+H]^+$.

中间体 **1L**

(S)-2-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶



步骤 B: 把化合物(S)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100 毫克, 0.28 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 毫升)中, 加入碘甲烷(58.2 毫克, 0.41 毫摩尔), 然后在冰浴冷却下, 加入氢化钠(16.6 毫克, 0.41 毫摩尔)。反应液在室温条件下搅拌 2 小时, 向反应液中加水(20 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(5 毫升 $\times$ 3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 100 毫克(S)-2-(甲氧基

基甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**1L-2**)。

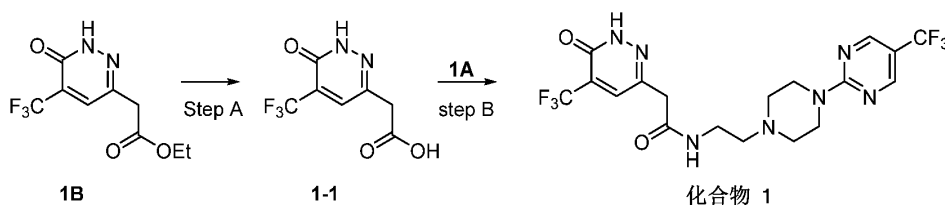
MS (ESI) M/Z: 321.1 [M+H-*t*-Bu]⁺.

步骤: 在室温下, 将(S)-2-(甲氧基甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(100 毫克, 0.26 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升)。反应液在室温下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到 73 毫克(S)-2-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(中间体 **1L**)。

MS (ESI) M/Z: 277.2 [M+H]⁺.

实施例 1

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)-N-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺



步骤 A: 将 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙酸乙酯(100 毫克, 0.4 毫摩尔)溶于四氢呋喃(2 毫升), 并加入 2M 氢氧化钠溶液(0.2 毫升), 反应液室温搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸调节 pH 至 3~4 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 81 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙酸(**1-1**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 222.9 [M+H]⁺.

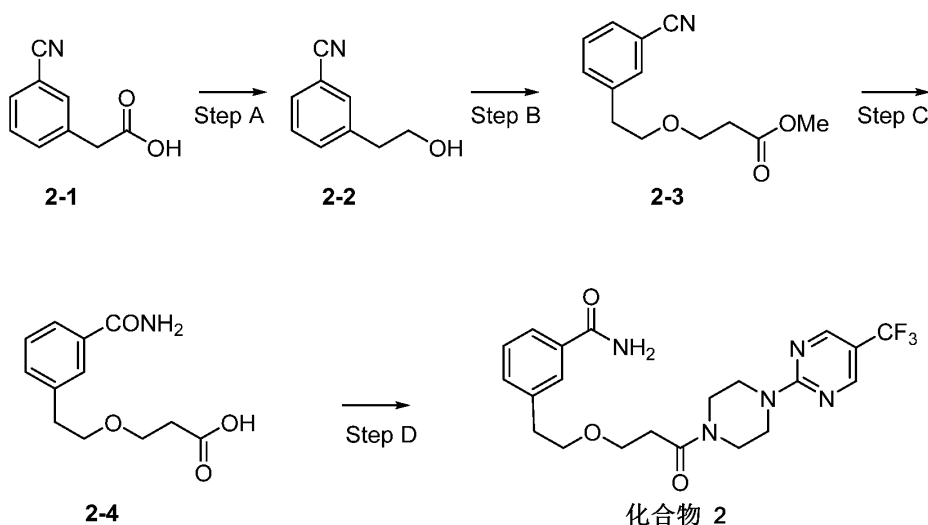
步骤 B: 室温下, 将 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)乙酸(81 毫克, 0.36 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-胺(**1A**, 100 毫克, 0.36 毫摩尔), HATU(205 毫克, 0.54 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(140 毫克, 1.1 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 2 小时后, 用稀盐酸调节 pH 至中性后, 水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 43 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-基)-N-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺(化合物 **1**)。

MS (ESI) M/Z: 478.1 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.58 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.15 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.23 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.35 (m, 6H).

实施例 2

3-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)苯甲酰胺



步骤 A: 将 3-氰基-苯乙酸(1.0 克, 6.2 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(50 毫升)中, 冰水浴下分批加入硼氢化钠(354 毫克, 9.3 毫摩尔)后, 滴加三氟化硼乙醚(1.3 克, 9.3 毫摩尔), 滴加完毕后, 反应液室温搅拌 3 小时。反应液用冰浴冷却, 滴加稀盐酸淬灭反应后, 室温继续搅拌 30 分钟, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×5 次)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到 620 毫克 3-(2-羟乙基)苯甲腈(2-2)。

MS (ESI) M/Z: 146.1 [M-H].

步骤 B: 将 3-(2-羟乙基)苯甲腈(500 毫克, 3.4 毫摩尔)溶于乙腈(20 毫升)中, 并加入丙烯酸甲酯(440 毫克, 5.1 毫摩尔)和碳酸铯(3.3 克, 10.2 毫摩尔), 反应液室温搅拌过夜。反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 660 毫克 3-(3-氰基苯乙氧基)丙酸甲酯(2-3), 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 234.2 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 3-(3-氰基苯乙氧基)丙酸甲酯(400 毫克, 1.7 毫摩尔)溶于四氢呋喃(5 毫升), 加入 1M 氢氧化钠水溶液(5 毫升, 5 毫摩尔), 反应液加热至 50 摄氏度搅拌过夜。反应液冷却至室温, 倾入水中, 用柠檬酸调 pH 至 3~4, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到 370 毫克 3-(3-氨甲酰苯乙氧基)丙酸(2-4)。

MS (ESI) M/Z: 239.0 [M+H]⁺.

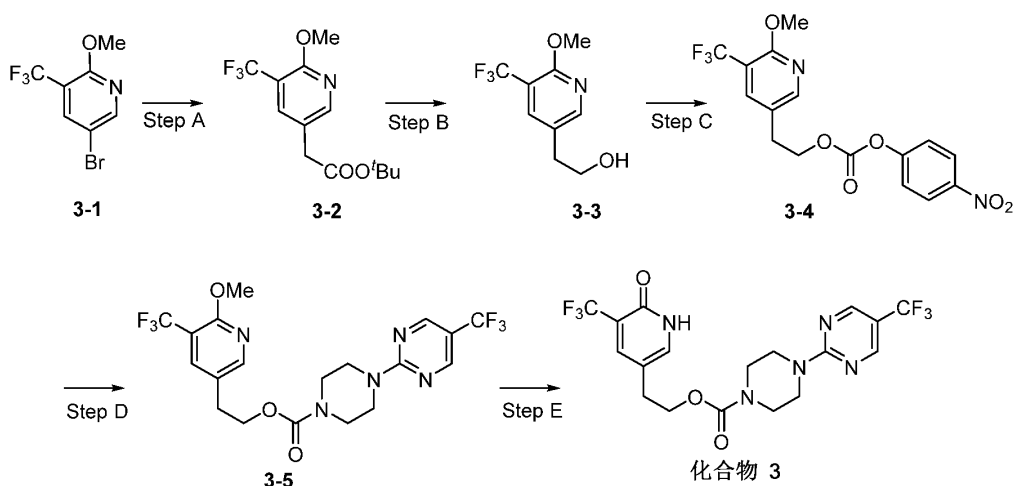
步骤 D: 在室温下, 将 3-(3-氨甲酰苯乙氧基)丙酸(300 毫克, 1.2 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(290 毫克, 1.2 毫摩尔), HATU(500 毫克, 1.3 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(460 毫克, 3.6 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸调节 pH 至 5~6 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 33.2 毫克 3-(2-(3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)苯甲酰胺(化合物 2)。

MS (ESI) M/Z: 452.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 2.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H).

实施例 3

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 氮气保护下, 将活化的锌粉(0.8 克, 12 毫摩尔)加入干燥四氢呋喃(20 毫升)中, 于回流状态下滴加溴乙酸叔丁酯(1.5 克, 7.6 毫摩尔), 待引发后继续回流 1 小时。将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(300 毫克, 1.2 毫摩尔)加入上述反应液中, 再加入催化量三二亚苄基丙酮二钯(Pd₂(dba)₃)和 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯(X-Phos)。随后, 反应液回流搅拌过夜。冷却至室温后, 反应液加水淬灭, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 350 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(3-2)。

MS (ESI) M/Z: 292.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

步骤 B: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(200 毫克, 0.7 毫摩尔)溶于四氢呋喃(10 毫升), 加入氢化锂铝(60 毫克, 1.5 毫摩尔), 反应液加热回流搅拌 5 小时。冷却至室温后, 反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 104 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醇(3-3)。

MS (ESI) M/Z: 221.9 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醇(75 毫克, 0.34 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 毫升), 并加入二(对硝基苯)碳酸酯(206 毫克, 0.68 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(90 毫克, 0.68 毫摩尔), 反应液加热到 80 摄氏度搅拌 2 小时。冷却至室温后, 反应液加水淬灭, 用乙酸乙酯(20

毫升×3次)萃取,有机相用饱和食盐水(20毫升)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化得到130毫克2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯(**3-4**),直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 386.9 [M+H]⁺.

步骤 D: 在室温下,将2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯(130毫克,0.34毫摩尔)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(2毫升)中,加入2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(80毫克,0.34毫摩尔)和*N,N*-二异丙基乙胺(90毫克,0.68毫摩尔)。反应液加热到80摄氏度搅拌2小时。冷却至室温后,反应液加饱和氯化铵溶液淬灭,水相用二氯甲烷(50毫升×2次)萃取,有机相用饱和食盐水(20毫升)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩,得到205毫克2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐(**3-5**),直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺.

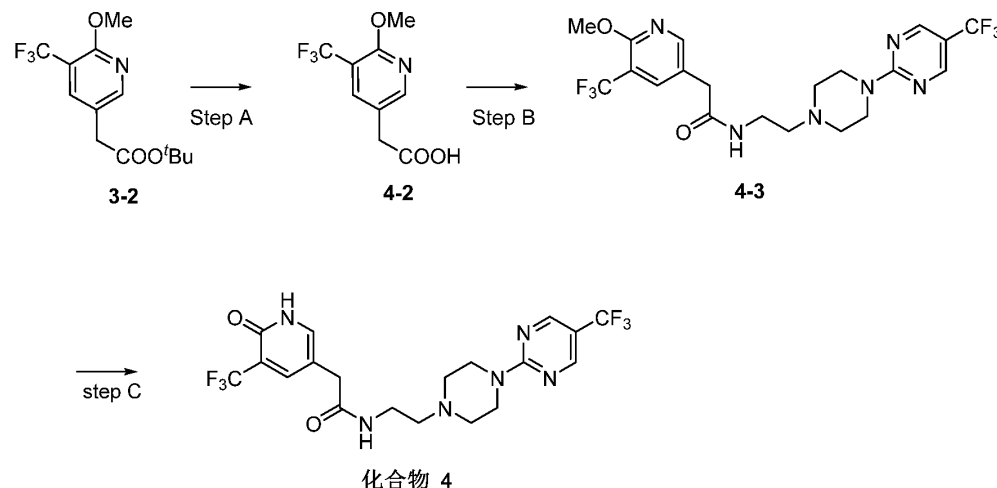
步骤 E: 在室温下,2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐(200毫克,0.2毫摩尔)溶于二氯甲烷(5毫升)中。随后,在冰水浴下向上述溶液中加入三甲基碘硅烷(400毫克,2毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌2小时。冰浴冷却下,用冰水淬灭反应,饱和碳酸氢钠溶液调节pH至7-8后,用二氯甲烷(20毫升×3次)萃取,有机相用饱和食盐水(20毫升)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩,所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到5.6毫克2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐(化合物**3**)。

MS (ESI) M/Z: 466.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

实施例 4

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺



步骤 A: 将2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(200毫克,0.7毫摩尔)溶于二氯甲烷(2毫升),加入三氟乙酸(2毫升),反应液室温搅拌1小时。反应液减压浓缩得到160毫克2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸(**4-2**)。

MS (ESI) M/Z: 235.7 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸(160 毫克, 0.69 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升), 随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙胺(190 毫克, 0.69 毫摩尔)和 HATU(400 毫克, 1.03 毫摩尔)、*N,N*-二异丙基乙胺(270 毫克, 2.07 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 230 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺(4-3), 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 493.1 [M+H]⁺.

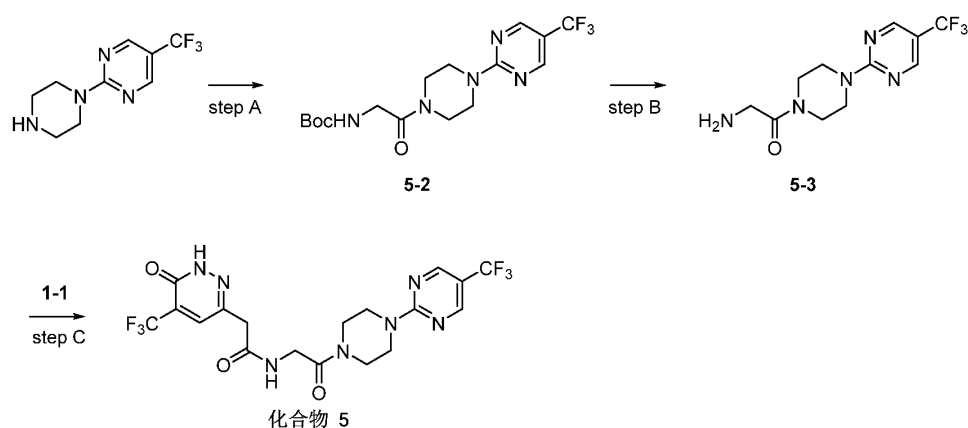
步骤 C: 在室温下, 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺(200 毫克, 0.4 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中。随后, 在冰水浴冷却下, 向上述溶液中加入三甲基碘硅烷(800 毫克, 4 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。冰浴下小心用冰水淬灭, 饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7~8 后, 用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 23.2 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)-*N*-(2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)乙酰胺(化合物 4)。

MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.88 - 4.63 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.25 - 3.06 (m, 4H).

实施例 5

N-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酰胺



步骤 A: 在室温下, 将 *N*-Boc-甘氨酸(160 毫克, 0.86 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(200 毫克, 0.86 毫摩尔)和 HATU(490 毫克, 1.29 毫摩尔)、*N,N*-二异丙基乙胺(350 毫克, 2.58 毫摩尔)。反应

液在室温下继续搅拌 2 小时。反应液加水淬灭，水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 237 毫克 2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(5-2)。

MS (ESI) M/Z: 412.0 [M+Na]⁺.

步骤 B: 将 2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(237 毫克, 0.60 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中，冰浴下加入三氟乙酸(2 毫升)，然后于室温下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩后用饱和碳酸氢钠溶液中和，水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩得到 200 毫克 2-氨基-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(5-3)。

MS (ESI) M/Z: 290.2 [M+H]⁺.

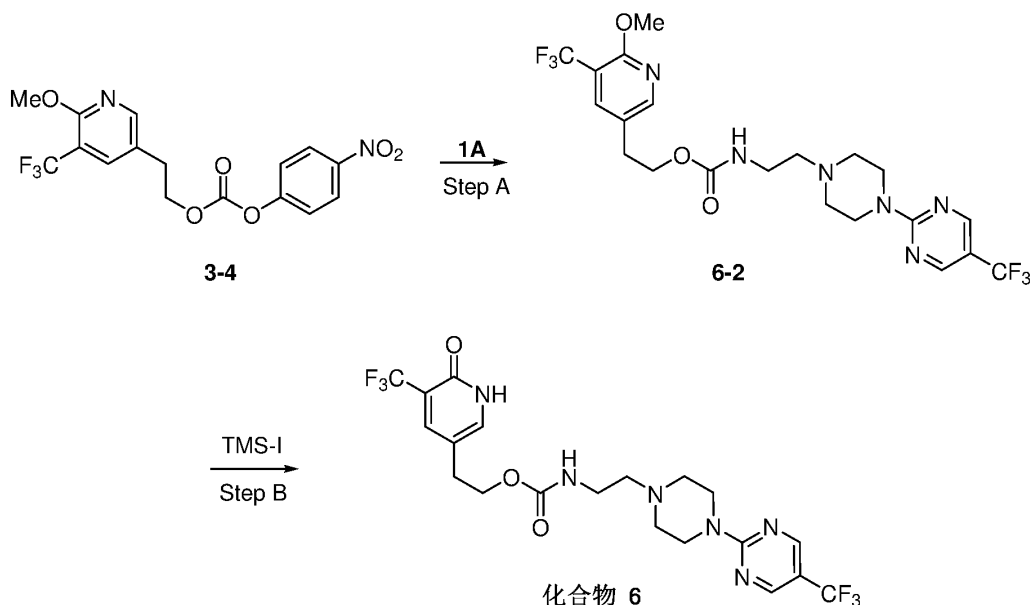
步骤 C: 在室温下，将 2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸(150 毫克, 0.59 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。随后，在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-氨基-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(100 毫克, 0.36 毫摩尔)和 HATU(205 毫克, 0.54 毫摩尔)、*N,N*-二异丙基乙胺(140 毫克, 1.1 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。用稀盐酸调节 pH 至中性后，水相用二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取，有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 43 毫克 *N*-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酰胺(化合物 5)。

MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.41 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 4H).

实施例 6

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸酯



步骤 A: 在室温下, 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 4-硝基苯碳酸酯(130 毫克, 0.34 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 毫升)中, 加入 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙胺(95 毫克, 0.34 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(90 毫克, 0.68 毫摩尔)。反应液加热到 80 摄氏度搅拌 2 小时。冷却至室温后, 加饱和氯化铵溶液淬灭, 水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 60 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸酯(6-2), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 523.0 [*M*+*H*]⁺.

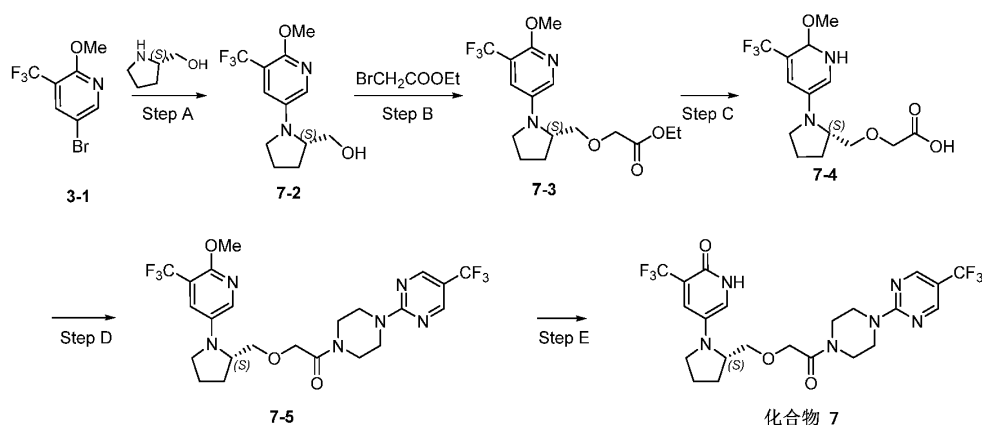
步骤 B: 在室温下, 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸酯(60 毫克, 0.11 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中加入三甲基碘硅烷(220 毫克, 1.1 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。冰浴下小心用冰水淬灭, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7~8 后, 用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 7 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸酯(化合物 6)。

MS (ESI) *M/Z*: 509.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 4H), 3.15 - 3.06 (m, 4H), 2.46 - 2.41 (m, 4H).

实施例 7

(*S*)-5-(2-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



步骤 A: 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(500 毫克, 2.0 毫摩尔)加入 L-脯氨酸(5 毫升)中, 加入氯化亚铜(100 毫克, 1 毫摩尔)和氢氧化钾(224 毫克, 4 毫摩尔), 随后反应液微波加热到 100 摄氏度反应 2 小时。冷却至室温后, 反应液加水淬灭, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 110 毫克(S)-1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(7-2)。

MS (ESI) M/Z: 276.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 4H).

步骤 B: 将(S)-1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(80 毫克, 0.29 毫摩尔)溶于四氢呋喃(5 毫升), 冰浴下加入 60%钠氢(23 毫克, 0.58 毫摩尔), 室温下搅拌 30 分钟, 再加入溴乙酸乙酯(90 毫克, 0.54 毫摩尔), 反应液室温搅拌 4 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 48 毫克(S)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸乙酯(7-3)。

MS (ESI) M/Z: 362.8 [M+H]⁺.

步骤 C: 将(S)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸乙酯(48 毫克, 0.13 毫摩尔)溶于四氢呋喃(2 毫升), 并加入 2M 氢氧化钠溶液(0.1 毫升), 反应液室温搅拌 2 小时。用稀盐酸调节 pH 至 2~3 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 55 毫克(S)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸(7-4), 直接用于下步反应。

步骤 D: 在室温下, 将(S)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)乙酸(55 毫克, 0.13 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 毫升)中, 加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(30 毫克, 0.13 毫摩尔)、HATU(72 毫克, 0.19 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(52 毫克, 0.40 毫摩尔)。反应液室温搅拌 2 小时。饱和氯化铵溶液淬灭, 水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 42 毫克(S)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-

基)乙烷-1-酮(7-5)。

MS (ESI) M/Z: 548.9 [M+H]⁺.

步骤 E:

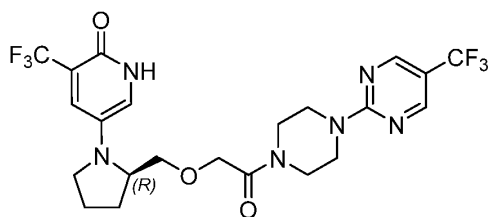
在室温下, 将(S)-2-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(46 毫克, 0.08 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中加入三甲基碘硅烷(160 毫克, 0.8 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。冰浴下小心用冰水淬灭, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7~8 后, 用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型硅胶板纯化得到 16.4 毫克(S)-5-(2-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(化合物 7)。

MS (ESI) M/Z: 534.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.90 (brs, 4H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 4H), 3.39 - 3.31 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 4H).

实施例 8

(R)-5-(2-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



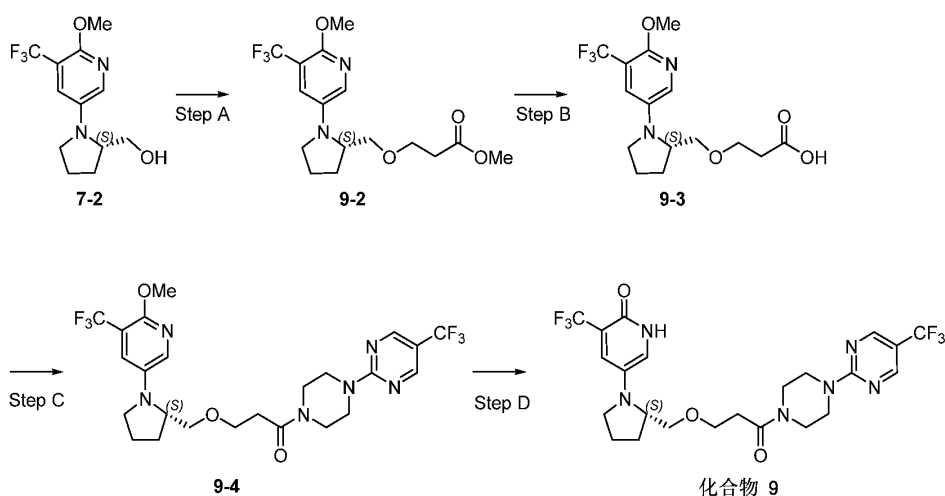
以 D-脯氨酸代替 L-脯氨酸为溶剂, 制备方法参考实施例 7.

MS (ESI) M/Z: 535.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.91 (brs, 4H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 4H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 4H).

实施例 9

(S)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



步骤 A: 将(S)-1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(100 毫克, 0.36 毫摩尔)溶于乙腈(5 毫升), 加入丙烯酸甲酯(46 毫克, 0.53 毫摩尔)和碳酸铯(350 毫克, 1.07 毫摩尔), 反应液加热至 50 摄氏度搅拌 5 小时。饱和氯化铵溶液淬灭, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 50 毫克(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸甲酯(9-2)。

MS (ESI) M/Z: 363.9 [M+H]⁺.

步骤 B: 将(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸甲酯(50 毫克, 0.14 毫摩尔)溶于四氢呋喃(2 毫升), 并加入 2M 氢氧化钠溶液(0.1 毫升), 反应液室温搅拌 2 小时。稀盐酸调节 pH 至 2~3 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 50 毫克(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸(9-3), 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 347.2 [M-H]⁻.

步骤 C: 在室温下, 将(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)丙酸(50 毫克, 0.14 毫摩尔)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 毫升)中, 加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(35 毫克, 0.14 毫摩尔)、HATU(80 毫克, 0.21 毫摩尔)和 N,N-二异丙基乙胺(90 毫克, 0.68 毫摩尔)。反应液室温搅拌 2 小时。加饱和氯化铵溶液淬灭, 水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 35 毫克(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮(9-4)。

MS (ESI) M/Z: 563.3 [M+H]⁺.

步骤 D: 在室温下, 将(S)-3-((1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮(35 毫克, 0.06 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中。随后, 在冰浴下向上述溶液中加入三甲基碘硅烷(120 毫克, 0.6 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。冰浴下小心用冰水淬灭, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7~8 后, 用二氯甲烷(20 毫升×3 次)萃取, 有机相

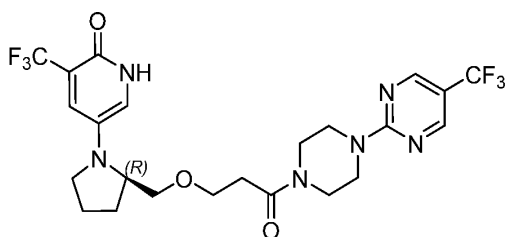
用饱和食盐水(20 毫升)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩,所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 11 毫克(*S*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 9)。

MS (ESI) *M/Z*: 549.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 8.01 (brs, 1H), 7.21 (brs, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 6H), 3.78 - 3.66 (m, 3H), 3.59 - 3.38 (m, 5H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 2H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 1H).

实施例 10

(*R*)-5-(2-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



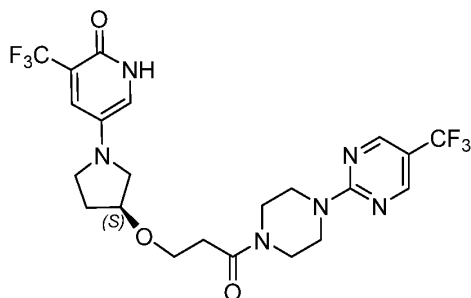
以 D-脯氨酸代替 L-脯氨酸为溶剂,制备方法参考实施例 9。

MS (ESI) *M/Z*: 549.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 4H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.67 (m, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 5H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 1H).

实施例 11

(*S*)-5-(3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



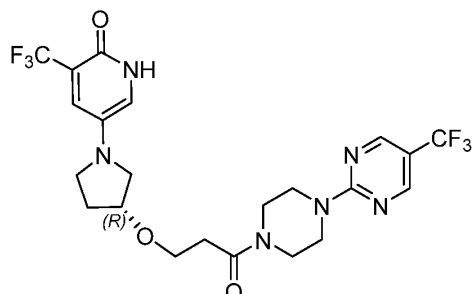
以(*S*)-3-吡咯烷醇代替 L-脯氨酸为溶剂,制备方法参考实施例 9。

MS (ESI) *M/Z*: 535.1 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.24 (brs, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 5H), 3.81 - 3.68 (m, 3H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H).

实施例 12

(*R*)-5-(3-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



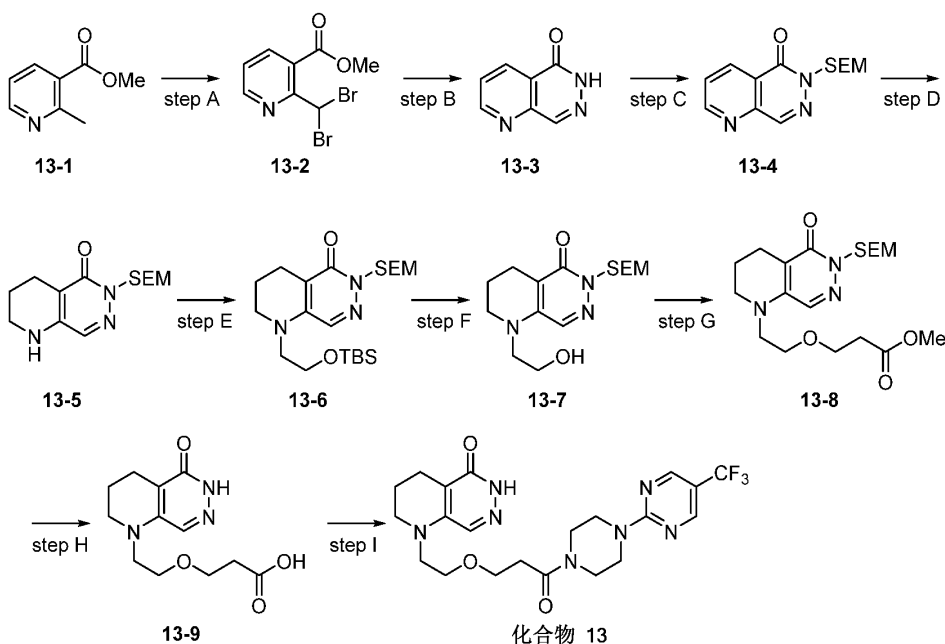
以(*R*)-3-吡咯烷醇代替 L-脯氨酸为溶剂, 制备方法参考实施例 9.

MS (ESI) *M/Z*: 535.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 4H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 4H), 2.62 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 1.89 (m, 4H).

实施例 13

1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-5(1*H*)-酮



步骤 A: 将 2-甲基烟酸甲酯(2.0 克, 13.2 毫摩尔)溶于四氯化碳(50 毫升)中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(7.1 克, 40 毫摩尔)和偶氮二异丁腈(0.2 克, 1.3 毫摩尔)后, 于光照下加热至 90 摄氏度回流过夜。冷却至室温后, 反应液用二氯甲烷(200 毫升)稀释, 有机相用饱和食盐水(50 毫升×1 次)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 3.5 克 2-(二溴甲基)烟酸甲酯(**13-2**)。

MS (ESI) M/Z: 309.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

步骤 B: 将 2-(二溴甲基)烟酸甲酯(2.0 克, 6.5 毫摩尔)和水合肼(3.3 克, 65 毫摩尔)溶于正丁醇(20 毫升), 反应液加热至 120 摄氏度下反应 4 小时。反应液冷至室温, 用乙酸乙酯(200 毫升)稀释, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 0.9 克吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(**13-3**)。

MS (ESI) M/Z: 148.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 在冰浴下, 将吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(0.5 克, 3.4 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升)中, 加入 60%钠氢(0.2 克, 5.1 毫摩尔)后搅拌 30 分钟, 滴加 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(0.85 克, 5.1 毫摩尔), 滴毕, 室温搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯(100 毫升)稀释, 有机相饱和食盐水(20 毫升×3 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 0.55 克 6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(**13-4**)。

MS (ESI) M/Z: 278.1 [M+H]⁺.

步骤 D: 在室温下, 将 6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(0.55 克, 2.0 毫摩尔)溶于甲醇(25 毫升)中, 并加入催化量钯碳。随后, 在氢气气氛下反应液在室温下继续搅拌 3 小时。过滤, 滤液减压浓缩得到 390 毫克 6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(**13-5**)。

MS (ESI) M/Z: 282.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.03 - 0.90 (m, 2H), 0.02 (s, 9H).

步骤 E: 将 6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(390 毫克, 1.4 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升)中, 加入 60%钠氢(80 毫克, 2.8 毫摩尔)后搅拌 30 分钟, 加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(400 毫克, 1.7 毫摩尔), 反应液室温搅拌 2 小时。反应液倾入水中, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 0.8 克 1-(2-(叔丁基二甲基硅基)乙基)-6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(**13-6**), 直接用于下步反应。

步骤 F: 将上述 1-(2-(叔丁基二甲基硅基)乙基)-6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(0.4 克, 0.9 毫摩尔)溶于四氢呋喃(10 毫升)中, 加入四丁基氟化铵三水合物(430 毫克, 1.4 毫摩尔), 反应液在室温反应 1 小时。用乙酸乙酯(100 毫升)稀释, 有机相用饱和食盐水(20 毫升×3 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 0.3 克 1-(2-羟乙基)-6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(**13-7**)。

MS (ESI) M/Z: 326.0 [M+H]⁺.

步骤 G: 将 1-(2-羟乙基)-6-((2-(三甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(6*H*)-酮(300 毫克, 0.9 毫摩尔)和丙烯酸甲酯(120 毫克, 1.4 毫摩尔)溶于乙腈(15 毫升), 加入碳酸铯(0.9 克, 2.8 毫摩尔), 反应液室温搅拌过夜。反应液倾入水中, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有

机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 220 毫克 3-(2-(5-氧代-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3,4,5,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(**13-8**)。

MS (ESI) *M/Z*: 412.2 [*M*+*H*]⁺.

步骤 H: 将 3-(2-(5-氧代-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-3,4,5,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(100 毫克, 0.24 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中, 室温下滴加三氟乙酸(2 毫升), 滴毕, 室温下继续搅拌反应 2 小时。反应液浓缩后倾入水中, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8~9, 二氯甲烷(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物溶于四氢呋喃(2 毫升), 并加入 2*M* 氢氧化钠溶液(0.1 毫升), 反应液室温搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸调节 pH 至 3~4 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 50 毫克 3-(2-(5-氧代-3,4,5,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(**13-9**)。

MS (ESI) *M/Z*: 268.1 [*M*+*H*]⁺.

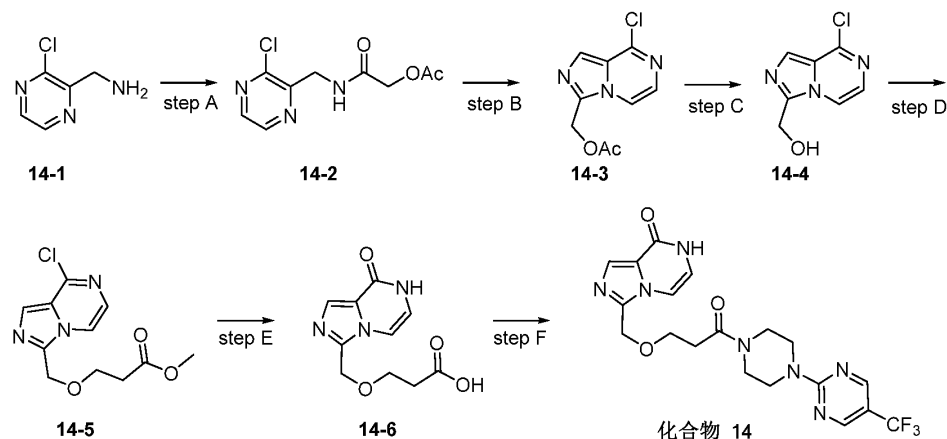
步骤 I: 在室温下, 将 3-(2-(5-氧代-3,4,5,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(50 毫克, 0.18 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(呋喃-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(43 毫克, 0.18 毫摩尔), HATU(71 毫克, 0.18 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(77 毫克, 0.6 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 1 小时。向反应体系中加入二氯甲烷(50 毫升)稀释后, 有机相先用饱和食盐水(10 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 13 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)呋喃-1-基)丙氧基)乙基)-2,3,4,6-四氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-5(1*H*)-酮(化合物 **13**)。

MS (ESI) *M/Z*: 481.8 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 3.91 (brs, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.54 (brs, 6H), 3.27 (brs, 2H), 2.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 2H).

实施例 14

3-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)呋喃-1-基)丙氧基)甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-8(7*H*)-酮



步骤 A: 将 3-氯吡嗪-2 甲胺(1.0 克, 5.6 毫摩尔)悬浮于 DMF(50 毫升)中, 加入三乙胺(1.9 毫升, 13.9 毫摩尔), 冰浴下滴加乙酰氧基乙酰氯(0.9 克, 6.7 毫摩尔), 室温下搅拌 2 小时。反应液用二氯甲烷(200 毫升)稀释, 有机相依次用饱和硫酸氢钾溶液(50 毫升×1 次)、饱和食盐水(50 毫升×1 次)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.2 克 2-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基)-2-氧乙基乙酸酯(**14-2**)。

MS (ESI) M/Z: 265.8 [M+Na]⁺.

步骤 B: 将 2-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基)-2-氧乙基乙酸酯(500 毫克, 2.0 毫摩尔)溶于二氧六环(5 毫升), 加入三氯氧磷(0.42 毫升, 4.5 毫摩尔), 反应液加热至 80 摄氏度下反应 2 小时。反应液冷至室温, 倾入冰块中, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8-9, 用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 110 毫克(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙酸甲酯(**14-3**)。

MS (ESI) M/Z: 225.9 [M+H]⁺.

步骤 C: 在冰浴下, 将(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)乙酸甲酯(110 毫克, 0.5 毫摩尔)溶于四氢呋喃(2 毫升)中, 加入 1M 氢氧化钠溶液(1 毫升, 1.0 毫摩尔)后室温搅拌 30 分钟。反应液用 1N 稀盐酸中和, 乙酸乙酯(50 毫升×2 次)萃取, 有机相饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 100 毫克(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲醇(**14-4**)。

MS (ESI) M/Z: 183.5 [M+H]⁺.

步骤 D: 在室温下, 将(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲醇(280 毫克, 1.5 毫摩尔)和丙烯酸甲酯(520 毫克, 6.1 毫摩尔)溶于乙腈(5 毫升), 加入碳酸铯(1.0 克, 3.0 毫摩尔), 反应液室温搅拌 5 小时。反应液倾入水中, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 120 毫克 3-((8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸甲酯(**14-5**)。

MS (ESI) M/Z: 269.7 [M+H]⁺.

步骤 E: 将 3-((8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸甲酯(100 毫克, 0.37 毫摩尔)和溶于二氧六环(2 毫升)和浓盐酸(2 毫升), 反应液回流 2 小时。反应液减压浓缩得到 100 毫克 3-((8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸(**14-6**)。直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 236.0 [M-H]⁻.

步骤 F: 在室温下, 将 3-((8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)甲氧基)丙酸(80 毫克, 0.33 毫摩尔)溶于二氯甲烷(10 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(80 毫克, 0.33 毫摩尔)和 HATU(200 毫克, 0.50 毫摩尔)、*N,N*-二异丙基乙胺(130 毫克, 1.0 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 1 小时。向反应体系中加入二氯甲烷(100 毫升)稀释后, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 9 毫克 3-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)甲基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8(7*H*)-酮(化合物 **14**)。

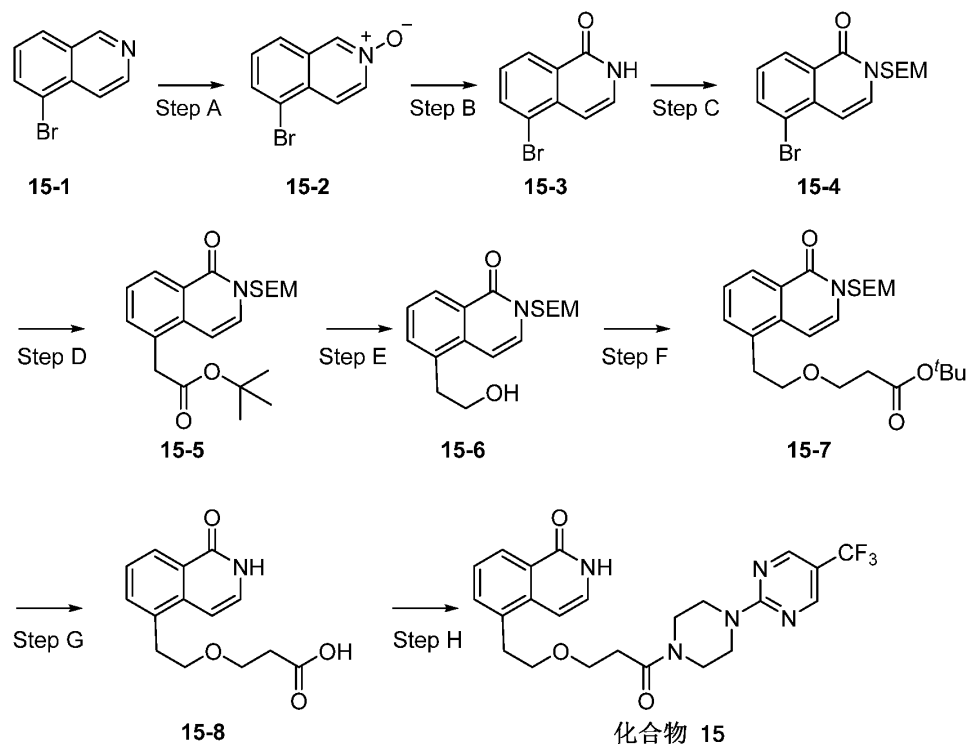
MS (ESI) M/Z: 474.2 [M+Na]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.56 (brs, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.21 (brs, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (brs, 1H),

5.08 (s, 2H), 4.04 - 3.83 (m, 6H), 3.74 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H), 2.78 (brs, 2H).

实施例 15

5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)异喹啉-1(2H)-酮



步骤 A: 将 5-溴异喹啉(5.0 克, 24 毫摩尔)溶于二氯甲烷(50 毫升)中, 冰水浴下分批加入间氯过氧化苯甲酸(6.2 克, 36 毫摩尔)后, 室温下搅拌过夜。反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷(50 毫升×2 次)洗涤, 得到 5 克 5-溴异喹啉 2-氧化物(15-2)。

MS (ESI) M/Z: 223.4 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 5-溴异喹啉 2-氧化物(5.0 克, 22.5 毫摩尔)悬浮于水(50 毫升)中, 滴加甲基磺酰氯(3 毫升), 反应液于室温下搅拌过夜。饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用乙酸乙酯 100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.9 克 5-溴异喹啉-1(2H)-酮(15-3)。

MS (ESI) M/Z: 224.0 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 5-溴异喹啉-1(2H)-酮(1.5 克, 6.7 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升)中, 加入 60% 钠氢(0.4 克, 10 毫摩尔)后, 室温搅拌 30 分钟, 滴加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.68 克, 10 毫摩尔), 反应液室温搅拌 4 小时。反应液倾入水中, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.5 克 5-溴-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(15-4)。

MS (ESI) M/Z: 377.9 [M+Na]⁺.

步骤 D: 以 5-溴-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮代替 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)

吡啶为原料, 制备方法参考 **3-2** 得到 2-(1-氧代-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,2-二氢异喹啉-5-基)乙酸叔丁酯 (**15-5**).

MS (ESI) M/Z: 412.1 [M+Na]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

步骤 E: 将 2-(1-氧代-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,2-二氢异喹啉-5-基)乙酸叔丁酯(189 毫克, 0.5 毫摩尔)溶于四氢呋喃(10 毫升), 加入氢化锂铝(50 毫克, 1.1 毫摩尔), 反应液加热回流搅拌 5 小时。冷却至室温, 反应液倾入水中, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 75 毫克 5-(2-羟乙基)-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(**15-6**)。

MS (ESI) M/Z: 320.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

步骤 F: 将 5-(2-羟乙基)-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)异喹啉-1(2H)-酮(75 毫克, 0.24 毫摩尔)溶于乙腈(2 毫升), 并加入丙烯酸叔丁酯(45 毫克, 0.35 毫摩尔)和碳酸铯(250 毫克, 0.8 毫摩尔), 反应液加热到 80 摄氏度搅拌过夜。冷却至室温, 反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 56 毫克 3-(2-(1-氧代-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,2-二氢异喹啉-5-基)乙氧基)丙酸叔丁酯(**15-7**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 448.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

步骤 G: 在室温下, 将 3-(2-(1-氧代-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,2-二氢异喹啉-5-基)乙氧基)丙酸叔丁酯(56 毫克, 125 微摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中加入三氟乙酸(2 毫升)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。减压浓缩, 所得残余物用二氯甲烷(50 毫升)稀释后, 饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 50 毫克 3-(2-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)乙氧基)丙酸(**15-8**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 262.0 [M+H]⁺.

步骤 H: 在室温下, 将 3-(2-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-5-基)乙氧基)丙酸(50 毫克, 0.19 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(44 毫克, 0.19 毫摩尔), HATU(55 毫克, 0.29 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(77 毫克, 0.6 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸调节 pH 至 5~6 后, 用乙酸乙

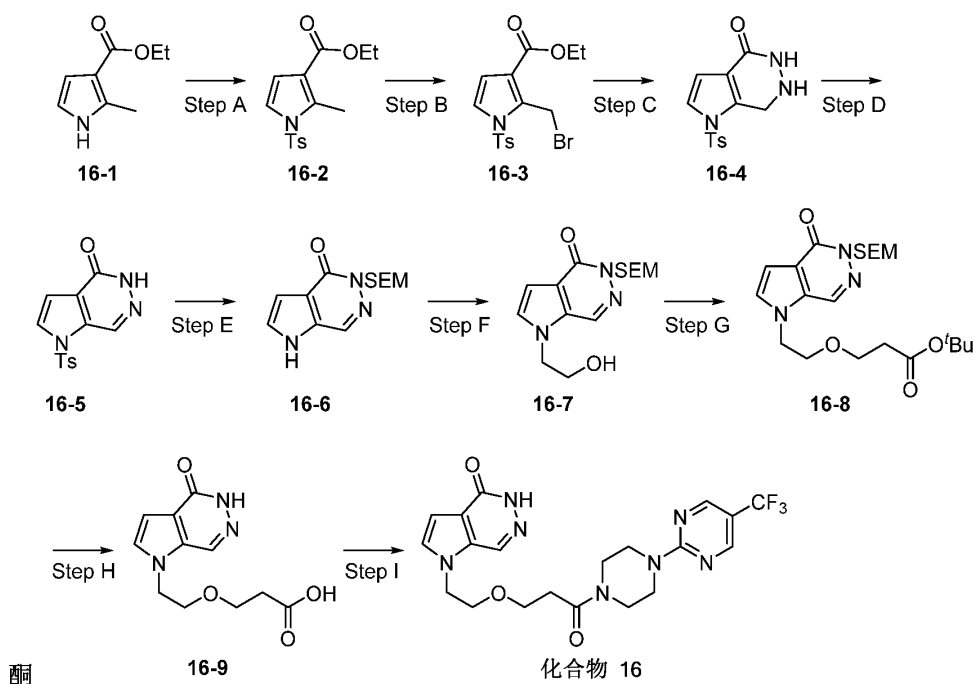
酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 14 毫克 5-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)异喹啉-1(2*H*)-酮(化合物 15)。

MS (ESI) *M/Z*: 476.4 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.65 (brs, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.33 (brs, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (brs, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 4H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.54 (brs, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H).

实施例 16

1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]𫂇嗪-4-



步骤 A: 将 2-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(9.0 克, 58.5 毫摩尔)溶于甲苯(200 毫升)中, 冰水浴下加入四丁基溴化铵(1.88 克, 5.85 毫摩尔)和对甲苯磺酰氯(16.7 克, 87.8 毫摩尔), 然后滴加 10*M* 氢氧化钠溶液(58 毫升, 0.58 摩尔), 室温下搅拌 4 小时。反应液加水淬灭, 水相用乙酸乙酯(200 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 17 克 2-甲基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(16-2)。

步骤 B: 将 2-甲基-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(17.0 克, 55.4 毫摩尔)悬浮于冰醋酸(200 毫升)中, 滴加液溴(9.75 克, 60.9 毫摩尔), 反应液于 120 摄氏度下搅拌过夜。冷却至室温, 减压浓缩大部分冰醋酸后, 所得残余物用饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 8 克 2-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(16-3)。

MS (ESI) *M/Z*: 386.0 [*M*+*H*]⁺.

步骤 C: 将 2-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(8.0 克, 20.7 毫摩尔)溶于乙醇(100 毫升)和水(40 毫升)中, 加入 98%水合肼(12.0 毫升, 0.31 摩尔)后, 室温搅拌 30 分钟, 反应液 50 摄氏度搅拌过夜。反应液倾入水中, 水相用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.75 克 1-甲苯磺酰基-1,5,6,7-四氢-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]呋喃-4-酮(**16-4**)。

MS (ESI) *M/Z*: 292.1 [*M*+*H*]⁺.

步骤 D: 将 1-甲苯磺酰基-1,5,6,7-四氢-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]呋喃-4-酮(1.7 克, 5.8 毫摩尔)溶于二氯甲烷(100 毫升)中, 加入 IBX(3.4 克, 12.0 毫摩尔), 反应液室温搅拌过夜。过滤除去 IBX, 滤液先用饱和食盐水(30 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 1.5 克 1-甲苯磺酰基-1,5-二氢-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]呋喃-4-酮(**16-5**)。

MS (ESI) *M/Z*: 290.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

步骤 E: 将 1-甲苯磺酰基-1,5-二氢-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]呋喃-4-酮(500 毫克, 1.73 毫摩尔)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升), 冰浴下加入 60%氢化钠(80 毫克, 1.9 毫摩尔), 反应液室温搅拌 30 分钟。然后滴加 2-(三甲基硅基)乙氧甲基氯(0.32 毫克, 1.9 毫摩尔), 滴毕反应液于室温下搅拌 3 小时。反应液倾入水中, 水相用柠檬酸调 pH 至 6~7, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物溶于四氢呋喃(2 毫升)和水(2 毫升)中, 加入氢氧化钠(100 毫克, 2.5 毫摩尔), 反应液室温搅拌 2 小时。反应液倾入水中, 水相用柠檬酸酸化至 pH 5~6, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 145 毫克 5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[2,3-*d*]呋喃-4-酮(**16-6**)。

MS (ESI) *M/Z*: 288.2 [*M*+*Na*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

步骤 F: 将 5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[2,3-*d*]呋喃-4-酮(100 毫克, 0.38 毫摩尔)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升), 冰浴下加入 60%氢化钠(30 毫克, 0.76 毫摩尔), 反应液室温搅拌 30 分钟。然后滴加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲硅烷(110 毫克, 0.45 毫摩尔), 滴毕反应液于 80 摄氏度搅拌 3 小时。反应液倾入水中, 室温下搅拌 30 分钟。然后水相用柠檬酸中和至 pH 6~7, 乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 100 毫克 1-(2-羟乙基)-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[2,3-*d*]呋喃-4-酮(**16-7**)。

MS (ESI) *M/Z*: 310.3 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 5.51 - 5.48 (m, 2H), 4.24 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 0.98 - 0.87 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

步骤 G: 将 1-(2-羟乙基)-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[2,3-*d*]呋喃-4-酮(100

毫克, 0.32 毫摩尔)溶于乙腈(2 毫升), 并加入丙烯酸叔丁酯(62 毫克, 0.49 毫摩尔)和碳酸铯(320 毫克, 1.0 毫摩尔), 反应液加热到 80 摄氏度搅拌过夜。反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 45 毫克 3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯[2,3-*d*]𠝹𠝹-1-基)乙氧基)丙酸叔丁酯(**16-8**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 438.1 [*M*+*H*]⁺.

步骤 H: 在室温下, 将 3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯[2,3-*d*]𠝹𠝹-1-基)乙氧基)丙酸叔丁酯(45 毫克, 103 微摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中加入三氟乙酸(2 毫升)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。减压浓缩, 所得残余物用二氯甲烷(50 毫升)稀释后, 用饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 50 毫克 3-(2-(4-氧代-4,5-二氢-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]𠝹𠝹-1-基)乙氧基)丙酸(**16-9**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 252.1 [*M*+*H*]⁺.

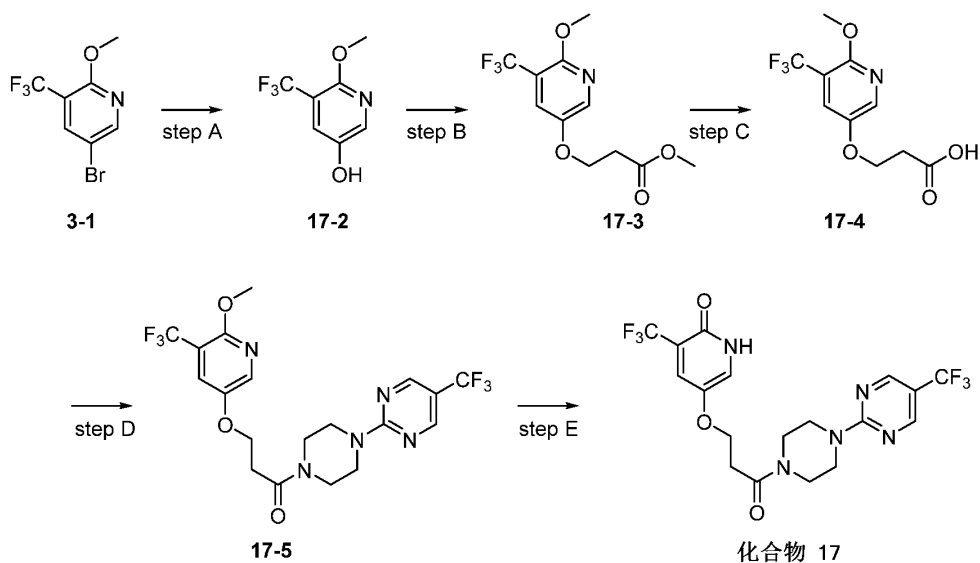
步骤 I: 在室温下, 将 3-(2-(4-氧代-4,5-二氢-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]𠝹𠝹-1-基)乙氧基)丙酸(50 毫克, 0.18 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(𠝹𠝹-1-基)-5-(三氟甲基)𠝹𠝹(44 毫克, 0.18 毫摩尔), HATU(55 毫克, 0.26 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(77 毫克, 0.6 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。稀盐酸调节 pH 至 5~6 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 5 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)𠝹𠝹-2-基)𠝹𠝹-1-基)丙氧基)乙基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]𠝹𠝹-4-酮(化合物 **16**)。

MS (ESI) *M/Z*: 466.1 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 3.89 (brs, 4H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.69 (brs, 2H), 3.49 (brs, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H).

实施例 17

5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)𠝹𠝹-2-基)𠝹𠝹-1-基)丙氧基)-3-(三氟甲基)吡𠝹-2(1*H*)-酮



步骤 A: 在室温和氮气保护下, 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(2.56 克, 10 毫摩尔)溶于干燥的四氢呋喃(50 毫升)中, 降温至-78 摄氏度, 将正丁基锂(2.0 摩尔/升, 10 毫升, 20 毫摩尔)逐滴加入至体系中, 保证内温控制在-70 摄氏度以下。加毕, 体系在-78 摄氏度下搅拌 1 小时, 随后将硼酸三甲酯(1.56 克, 15 毫摩尔)缓慢加入至体系中, 升至室温继续反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(50 毫升)淬灭反应, 再用乙酸乙酯(100 毫升×3 次)萃取, 有机相浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷(100 毫升)中, 并降至 0 摄氏度, 缓慢向体系中加入双氧水(30%, 20 毫升), 加毕升至室温, 继续反应 3 小时。向反应液中加入饱和硫代硫酸钠(20 毫升)淬灭反应, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(100 毫升×3 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 920 毫克 6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(**17-2**)。

MS (ESI) M/Z: 194.2 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-醇(200 毫克, 1.04 毫摩尔)溶于乙腈(10 毫升)中, 再依次加入丙烯酸甲酯(891.8 毫克, 10.4 毫摩尔), 碳酸铯(677.7 毫克, 2.08 毫摩尔), 室温下反应 4 小时。加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(50 毫升×3 次)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 85 毫克 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸甲酯(**17-3**)。

MS (ESI) M/Z: 280.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸甲酯(85.0 毫克, 0.30 毫摩尔)溶于甲醇(5 毫升)和水(2 毫升)中, 再加入氢氧化锂(14.4 毫克, 0.6 毫摩尔), 反应液室温下反应 2 小时。加入水(50 毫升), 反应溶液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取, 水相用三氟乙酸调 pH 至 3~4, 减压浓缩得 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸三氟乙酸盐粗品, 直接用于下步反应(**17-4**)。

MS (ESI) M/Z: 266.3 [M+H]⁺.

步骤 D: 将 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)丙酸三氟乙酸盐粗品溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 毫升)中, 再依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(92.7 毫克, 0.3 毫摩尔), HATU (114.1 毫

克, 0.3 毫摩尔)以及三乙胺(242.9 毫克, 2.4 毫摩尔), 加毕反应体系在室温下反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(50 毫升×3 次)洗涤, 有机相浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析纯化得到 43 毫克 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(17-5)。

MS (ESI) M/Z: 480.4 [M+H]⁺.

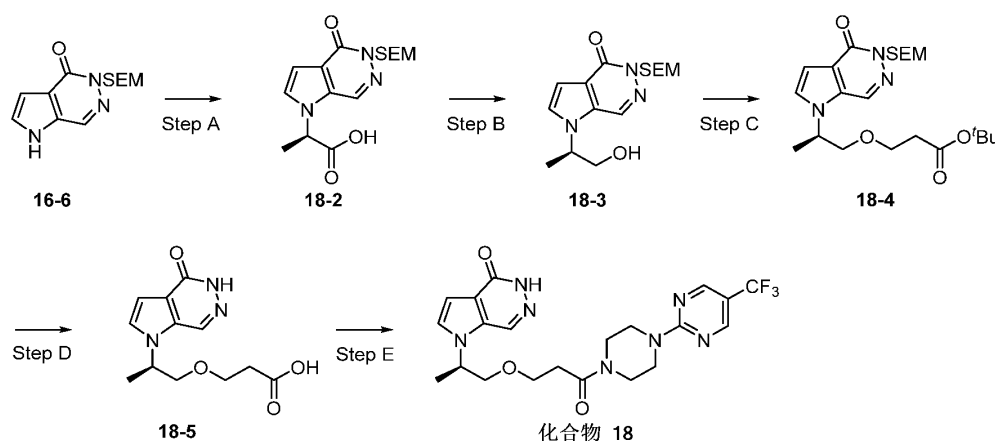
步骤 E: 将 3-((6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(43.2 毫克, 0.09 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中并降至 0 摄氏度, 将三溴化硼(1 摩尔/升, 0.9 毫升, 0.9 摩尔)缓慢加入至反应液中, 加毕升至室温反应 5 小时。减压浓缩, 所得残余物, 经制备型高效液相色谱纯化得到 14 毫克 5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(化合物 17)。

MS (ESI) M/Z: 466.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.03 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.62 - 3.59 (m, 4H), 2.82 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

实施例 18

(R)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基-2-基)-1,5-二氢-4H-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-4-酮



步骤 A: 将 *L*-乳酸甲酯(5 克, 48 毫摩尔)溶于二氯甲烷(100 毫升)中, 冰水浴下加入三乙胺(14.6 克, 145 毫摩尔), 分批加入对甲苯磺酰氯(11 克, 58 毫摩尔), 室温搅拌 2 小时。反应液倾入水中, 分液。有机相用柠檬酸水溶液(50 毫升)、饱和食盐水(50 毫升)依次洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到(S)-2-(对甲苯氧基)丙酸甲酯(10 克, 无色透明液体)备用。

将 5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4H-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-4-酮(150 毫克, 0.57 毫摩尔)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升), 冰浴下加入 60%氢化钠(50 毫克, 1.2 毫摩尔), 反应液室温搅拌 30 分钟。然后滴加(S)-2-(对甲苯氧基)丙酸甲酯(110 毫克, 0.45 毫摩尔), 滴毕, 反应液于 80 摄氏度搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 倾入水(10 毫升)中, 室温下搅拌 30 分钟。然后水相用柠檬酸中和至 pH 6~7, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤,

然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 250 毫克(*R*)-2-(4-氧代-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-1-基)丙酸(**18-2**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 338.4 [*M*+*H*]⁺.

步骤 B: 将(*R*)-2-(4-氧代-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-1-基)丙酸(250 毫克, 0.57 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(3 毫升), 冰水浴下加入硼氢化钠(45 毫克, 1.2 毫摩尔)并搅拌 10 分钟, 滴加三氟化硼乙醚(85 毫克, 0.6 毫摩尔), 滴毕, 加热到 50 摄氏度搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加水淬灭后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 135 毫克(*R*)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]哒嗪-4-酮(**18-3**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 324.3 [*M*+*H*]⁺.

步骤 C: 将(*R*)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯并[2,3-*d*]哒嗪-4-酮(135 毫克, 0.42 毫摩尔)溶于乙腈(3 毫升)中, 并加入丙烯酸叔丁酯(80 毫克, 0.63 毫摩尔)和碳酸铯(410 毫克, 1.2 毫摩尔), 反应液用微波加热到 90 摄氏度搅拌 30 分钟。冷却至室温后, 反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 50 毫克(*R*)-3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-1-基)丙氧基)叔丁酯(**18-4**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 452.2 [*M*+*H*]⁺.

步骤 D: 在室温下, 将(*R*)-3-(2-(4-氧代-5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-4,5-二氢-1*H*-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-1-基)丙氧基)叔丁酯(50 毫克, 111 微摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中加入三氟乙酸(2 毫升)。反应液在室温下继续搅拌 3 小时。减压浓缩, 所得残余物用二氯甲烷(50 毫升)稀释后, 用饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 水相用二氯甲烷(50 毫升×2 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 50 毫克(*R*)-3-(2-(4-氧代-4,5-二氢-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]哒嗪-1-基)丙氧基)丙酸(**18-5**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 265.8 [*M*+*H*]⁺.

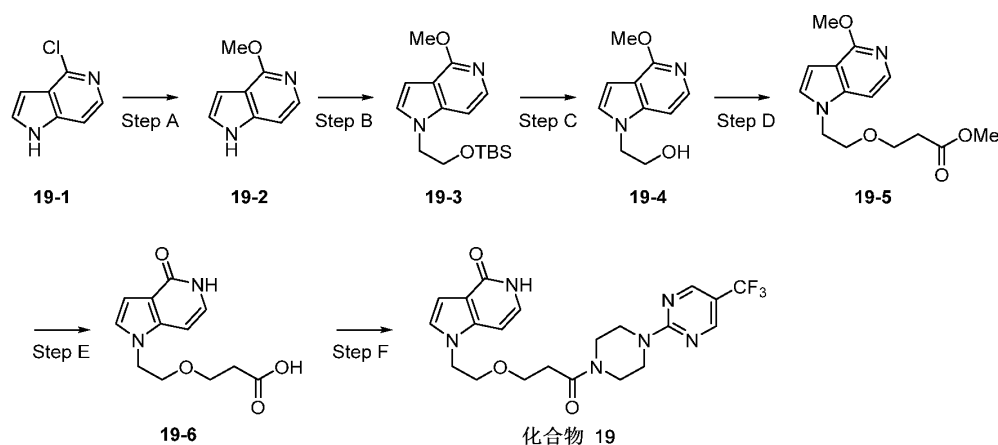
步骤 E: 在室温下, 将(*R*)-3-(2-(4-氧代-4,5-二氢-1*H*-吡咯并[2,3-*d*]哒嗪-1-基)丙氧基)丙酸(50 毫克, 0.18 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(44 毫克, 0.18 毫摩尔), HATU(55 毫克, 0.26 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(77 毫克, 0.6 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时, 稀盐酸调节 pH 至 5~6 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 6 毫克(*R*)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基-2-基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-4-酮(化合物 **18**))。

MS (ESI) *M/Z*: 480.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (brs, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.15 (brs, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.58 (m, 1H), 3.86 (q, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

实施例 19

1-(2-(3-氧基-3-(4-(5-(三氟甲基)咪唑-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-1,5-二氢-4H-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮



步骤 A: 将 4-氯-5-氮杂吡啶(1.6 克, 10.5 毫摩尔)溶于甲醇(5 毫升)和二氧六环(5 毫升)中, 加入甲醇钠(2.8 克, 52.5 毫摩尔), 然后微波加热到 140 摄氏度搅拌 40 分钟。冷却至室温后, 反应液加水淬灭, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 940 毫克 4-甲氧基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶(19-2)。

MS (ESI) M/Z: 149.1 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 4-甲氧基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶(200 毫克, 1.35 毫摩尔)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(10 毫升), 冰浴下加入 60%氢化钠(100 毫克, 2.70 毫摩尔), 反应液室温搅拌 30 分钟。然后滴加(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(390 毫克, 1.6 毫摩尔), 滴毕, 反应液于室温搅拌过夜。反应液倾入水(10 毫升)中, 室温下搅拌 30 分钟。然后水相用柠檬酸中和至 pH 6~7, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 180 毫克 1-(2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(19-3), 直接用于下步反应。

MS (ESI) M/Z: 307.4 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 1-(2-(叔丁基二甲基硅氧基)乙基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(180 毫克, 0.59 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(5 毫升), 冰水浴下加入三水合四丁基氟化铵(280 毫克, 0.88 毫摩尔), 然后室温下搅拌 2 小时。反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 180 毫克 2-(4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)乙-1-醇(19-4)。

MS (ESI) M/Z: 192.9 [M+H]⁺.

步骤 D: 将 2-(4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)乙-1-醇(100 毫克, 0.52 毫摩尔)溶于乙腈(3 毫升)中, 并加入丙烯酸甲酯(67 毫克, 0.78 毫摩尔)和碳酸铯(500 毫克, 1.56 毫摩尔), 反应液室温搅拌过夜。加水淬灭后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水

硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 95 毫克 3-(2-(4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸甲酯(**19-5**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 279.1 [*M*+*H*]⁺.

步骤 E: 在室温下, 将 3-(2-(4-甲氧基-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸甲酯(50 毫克, 0.18 毫摩尔)溶于冰乙酸(2 毫升)中加入 48%氢溴酸水溶液(3 毫升)。反应液加热到 95 摄氏度搅拌过夜。冷却至室温后, 反应液减压浓缩。所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 30 毫克 3-(2-(4-氧代-4,5-二氢-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸(**19-6**), 直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 251.1 [*M*+*H*]⁺.

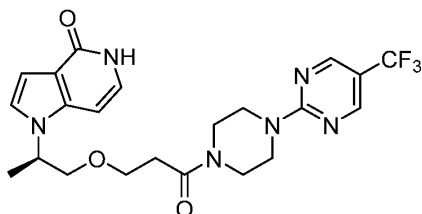
步骤 F: 在室温下, 将 3-(2-(4-氧代-4,5-二氢-1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-1-基)乙氧基)丙酸(30 毫克, 0.12 毫摩尔)溶于二氯甲烷(3 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(34 毫克, 0.14 毫摩尔), HATU(55 毫克, 0.14 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(50 毫克, 0.36 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时后, 用稀盐酸调节 pH 至 5~6, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 9 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶-4-酮(化合物 **19**)。

MS (ESI) *M/Z*: 465.4 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.30 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

实施例 20

(*R*)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶-4-酮



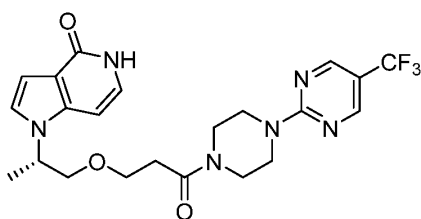
以 4-甲氧基-1*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶(**19-2**)代替 5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-4-酮(**16-6**)为原料, 制备方法参考实施例 16 和实施例 19。

MS (ESI) *M/Z*: 479.4 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.55 (m, 4H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

实施例 21

(*S*)-1-(1-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2-基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶-4-酮



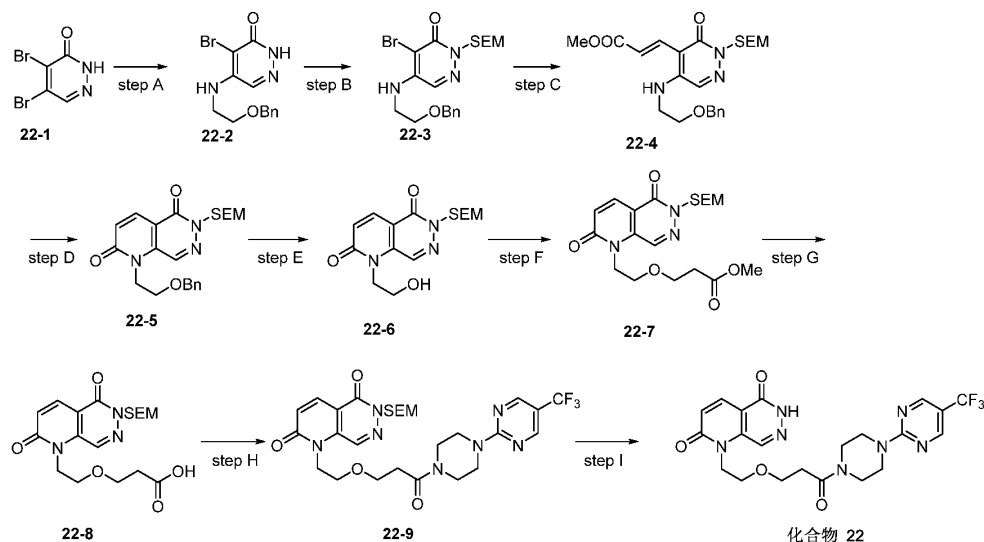
以 4-甲氧基-1*H*-吡咯[3,2-*c*]吡啶(**19-2**)代替 5-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1,5-二氢-4*H*-吡咯[2,3-*d*]哒嗪-4-酮(**16-6**)为原料, 制备方法参考实施例 16 和实施例 19。

MS (ESI) *M/Z*: 479.3 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.71 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

实施例 22

1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)吡啶并[2,3-*d*]哒嗪-2, 5(1*H*, 6*H*)-二酮



步骤 A: 将 4,5-二溴哒嗪-3-酮(2.0 克, 7.9 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 毫升)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2.0 克, 15.8 毫摩尔)和苄氧乙胺(1.8 克, 11.8 毫摩尔), 然后微波加热到 125 摄氏度搅拌 40 分钟。冷却至室温后, 反应液加水淬灭, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.2 克 5-((2-(苄氧基)乙基)氨基)-4-溴吡啶-3(2*H*)-酮(**22-2**)。

MS (ESI) *M/Z*: 325.7 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 5H), 6.42 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 4H).

步骤 B: 将 5-((2-(苄氧基)乙基)氨基)-4-溴吡啶-3(2*H*)-酮(1.0 克, 3.1 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(10 毫升), 冰浴下加入 60%氢化钠(250 毫克, 6.2 毫摩尔), 反应液室温搅拌 30 分钟。然后滴加(2-溴乙氧

基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.0 克, 6.2 毫摩尔), 滴毕, 反应液于室温搅拌 3 小时。反应液倾入水(10 毫升)中, 室温下搅拌 30 分钟。然后水相用柠檬酸中和 pH 至 6~7, 水相用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×2 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 320 毫克 5-((2-(苄氧基)乙基)氨基)-4-溴-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-3(2H)-酮(22-3)。

MS (ESI) M/Z: 455.9 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 5-((2-(苄氧基)乙基)氨基)-4-溴-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶-3(2H)-酮(200 毫克, 0.44 毫摩尔)溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升), 加入丙烯酸甲酯(76 毫克, 0.88 毫摩尔)、三乙胺(89 毫克, 0.88 毫摩尔)和 Xphos-Pd(G2)(催化量), 氮气除氧置换后, 微波加热到 120 摄氏度搅拌 40 分钟。冷却至室温后, 反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 170 毫克(E)-3-(5-((2-(苄氧基)乙基)氨基)-3-氧代-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢吡啶-4-基)丙烯酸甲酯(22-4)。

MS (ESI) M/Z: 460.3 [M+H]⁺.

步骤 D: 将(E)-3-(5-((2-(苄氧基)乙基)氨基)-3-氧代-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢吡啶-4-基)丙烯酸甲酯(170 毫克, 0.37 毫摩尔)溶于甲醇(5 毫升), 加入甲醇钠(40 毫克, 0.75 毫摩尔), 然后加热到 70 摄氏度搅拌 2 小时。反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 120 毫克 1-(2-(苄氧基)乙基)-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]吡啶-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(22-5)。

MS (ESI) M/Z: 428.3 [M+H]⁺.

步骤 E: 将 1-(2-(苄氧基)乙基)-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]吡啶-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(340 毫克, 0.79 毫摩尔)溶于甲醇(10 毫升), 然后加入钯碳(催化量), 氢气置换后, 在室温下搅拌 4~5 小时。反应液过滤后减压浓缩, 得到 230 毫克 1-(2-羟乙基)-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]吡啶-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(22-6)。

MS (ESI) M/Z: 338.1 [M+H]⁺.

步骤 F: 将 1-(2-羟乙基)-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]吡啶-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(180 毫克, 0.54 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升), 加入丙烯酸甲酯(230 毫克, 2.67 毫摩尔)和碳酸铯(525 毫克, 1.60 毫摩尔), 然后室温下搅拌过夜。反应液加水淬灭后, 用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 所得残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 56 毫克 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-*d*]吡啶-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(22-7)。

MS (ESI) M/Z: 446.3 [M+Na]⁺.

步骤 G: 将 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-*d*]吡啶-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸甲酯(56 毫克, 0.13 毫摩尔)溶于甲醇(2 毫升)和水(2 毫升), 加入氢氧化钠(10 毫克, 0.26 毫摩尔), 然后室温下搅拌 2 小时。反应液加水淬灭后, 用稀盐酸酸化到 pH 2~3 后, 用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩,

得到 38 毫克 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(**22-8**), 粗品直接进行下一步反应。

步骤 H: 将 3-(2-(2,5-二氧基-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-*d*]呋喃-1(2*H*)-基)乙氧基)丙酸(36 毫克, 88 微摩尔)溶于二氯甲烷(3 毫升)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 毫升)中。随后, 在冰水浴下向上述溶液中依次加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(23 毫克, 97 微摩尔), HATU(100 毫克, 97 微摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(50 毫克, 0.36 毫摩尔)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。反应液用稀盐酸调节 pH 至 5~6 后, 用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩, 得到 80 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]呋喃-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(**22-9**), 粗品直接进行下一步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 646.2 [*M*+Na]⁺.

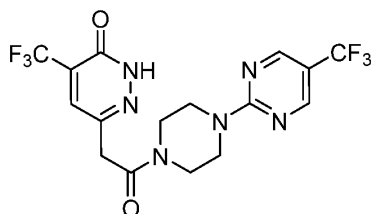
步骤 I: 在室温下, 将 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)-6-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)吡啶并[2,3-*d*]呋喃-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(80 毫克, 88 微摩尔)溶于二氯甲烷(1 毫升)中, 随后加入三氟乙酸(1 毫升)。反应液在室温下继续搅拌 2 小时。减压浓缩, 残余物经制备型高效液相色谱纯化得到 5.5 毫克 1-(2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)乙基)吡啶并[2,3-*d*]呋喃-2,5(1*H*, 6*H*)-二酮(化合物 **22**)。

MS (ESI) *M/Z*: 494.1 [*M*+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.67 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 2H).

实施例 23

6-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)呋喃-3(2*H*)-酮



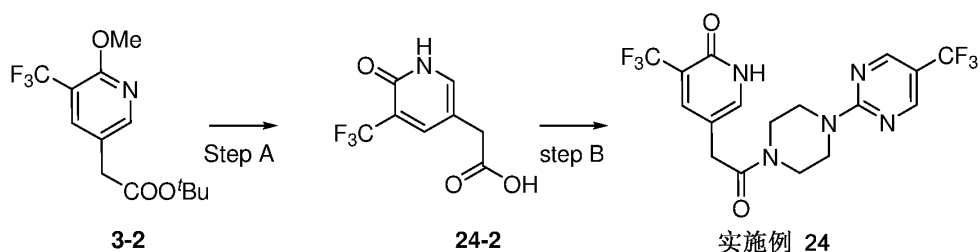
以中间体 **1C** 代替 **1A**, 制备方法参考实施例 **1**。

MS (ESI) *M/Z*: 437.3 [*M*+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.54 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H).

实施例 24

5-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



步骤 A: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(200 毫克, 0.45 毫摩尔)溶于冰醋酸(2 毫升)和水(2 毫升)中, 再加入 48%氢溴酸(1 毫升), 然后加热到 100 摄氏度搅拌 2 小时。冷却至室温后, 反应液减压浓缩。残余物用饱和碳酸氢钠溶液中和至 pH 4~5, 水相用乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(20 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩得到 125 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸(**24-2**)。

MS (ESI) M/Z: 221.8 [M+H]⁺。

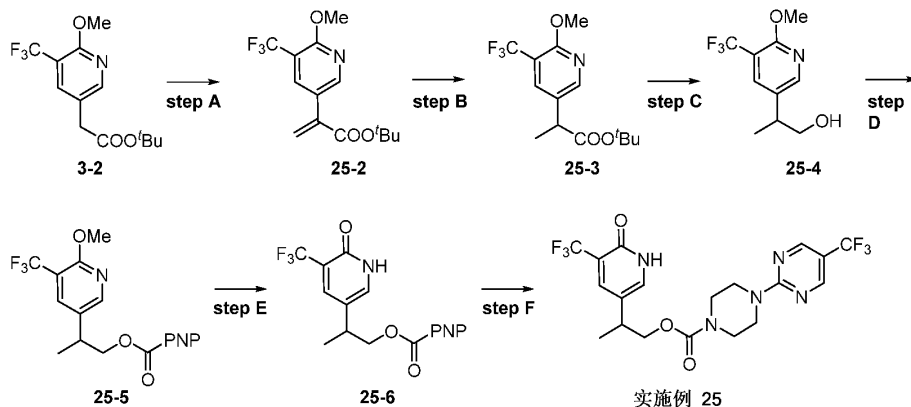
步骤 B: 以 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸(**24-2**)和 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (**1C**)为原料, 制备方法参考实施例 1。

MS (ESI) M/Z: 436.2 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 - 8.50 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.55 (s, 2H)。

实施例 25

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(1.0 克, 3.43 毫摩尔)溶解到甲苯(30 毫升)中, 再依次加入多聚甲醛(463 毫克, 5.15 毫摩尔), 碳酸钾(948.1 毫克, 6.86 毫摩尔), 以及四正丁基硫酸氢铵(116.4 毫克, 0.34 毫摩尔)。加毕, 反应体系在 80 °C 下搅拌 0.5 小时至原料消失。降至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(50 毫升 × 3 次)洗涤, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 801 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯 (**25-2**)。

MS (ESI) M/Z: 304.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H),

5.85 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

步骤 B: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯(801 毫克, 2.64 毫摩尔)溶解在甲醇(15 毫升)中, 再加入 Pd/C (80 毫克), 用氢气置换三次, 室温下反应 0.5 小时至原料消失。过滤, 乙酸乙酯(10 毫升 x 3 次)洗涤, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 403.1 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙酸叔丁酯(**25-3**)。

MS (ESI) M/Z : 306.2 $[M+H]^+$.

步骤 C: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙酸叔丁酯(403.1 毫克, 1.32 毫摩尔)以及四氢呋喃(10 毫升)加入干燥的, 氮气置换过的 100 毫升的三颈瓶中, 降温至 0℃, 缓慢向体系中滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液(1.2 毫升, 2.5 摩尔/升); 加毕, 升至室温反应 1 小时。向体系中加入乙酸乙酯(50 毫升), 再降温至 0℃, 缓慢向体系中滴加水(10 毫升), 水相用乙酸乙酯(10 毫升 x 3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 161.6 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-1-醇(**25-4**)。

MS (ESI) M/Z : 236.2 $[M+H]^+$.

步骤 D: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-1-醇(161.6 毫克, 0.69 毫摩尔)溶解在 DMF(10 毫升)中, 再依次加入二(对硝基苯)碳酸酯(312.6 毫克, 1.03 毫摩尔), 三乙胺(138.6 毫克, 1.37 毫摩尔), 体系在室温下反应 1 小时至原料消失。向体系中加入乙酸乙酯(150 毫升), 再用水(10 毫升 x 5 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 326.9 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(**25-5**)。

MS (ESI) M/Z : 401.0 $[M+H]^+$.

步骤 E: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(326.9 毫克, 0.69 毫摩尔)溶解在 1, 4-二氧六环(5 毫升)中, 再在室温下缓慢滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液(3.45 毫升, 1 摩尔/升), 加毕, 室温下反应 3 小时至原料消失。向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 毫升)淬灭反应, 再用乙酸乙酯(50 毫升 x 3 次)萃取。有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 187.2 毫克 2-(6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(**25-6**)。

MS (ESI) M/Z : 387.0 $[M+H]^+$.

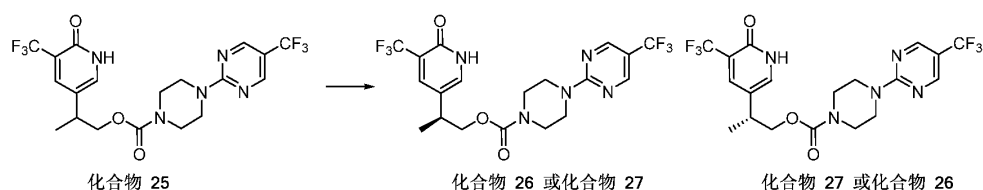
步骤 F: 将 2-(6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙基(4-硝基苯基)碳酸酯(187.2 毫克, 0.485 毫摩尔)溶解在 DMF(5 毫升), 再加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(123.8 毫克, 0.534 毫摩尔), 室温下反应 0.5 小时至原料消失。加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(10 毫升 x 5 次)洗涤, 有机相浓缩, 残余物用高效液相色谱分离得到 182.1 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯甲酸盐(化合物 **25**)。

MS (ESI) M/Z : 480.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.78 - 8.68 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 2H), 3.80 (brs, 4H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

实施例 26 和实施例 27

(S)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐

(R)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐**化合物 26:**

将化合物 **25** 进行手性拆分, 拆分条件如下:

手性柱: Daicel IG-3 (25*250mm, 10 μ m), 温度: 30 $^{\circ}$ C, 流动相: CO₂/MeOH (0.2%Methanol Ammonia) = 65/35, 流速: 100 g/min, 压力: 100 bar, 检测波长: 214 nm, 循环时间: 10 min。 保留时间: t_R = 0.987 min, ee 值: 100%。 绝对构型未知, 化合物 **27** 的对映异构体。

MS (ESI) M/Z: 478.1 [M-H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

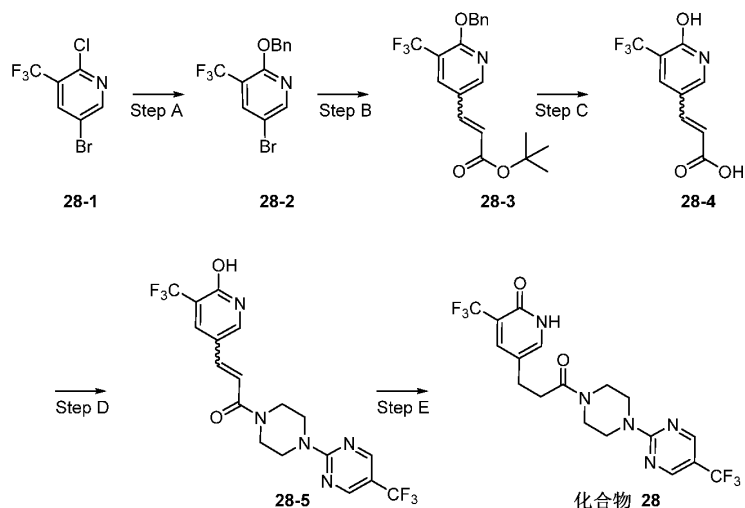
化合物 27:

将化合物 **25** 进行手性拆分, 拆分条件如下:

手性柱: Daicel IG-3 (25*250mm, 10 μ m), 温度: 30 $^{\circ}$ C, 流动相: CO₂/MeOH (0.2%Methanol Ammonia) = 65/35, 流速: 100 g/min, 压力: 100 bar, 检测波长: 214 nm, 循环时间: 10 min。 保留时间: t_R = 1.718 min, ee 值: 100%。 绝对构型未知, 化合物 **26** 的对映异构体。

MS (ESI) M/Z: 478.2 [M-H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.45 - 3.40 (m, 5H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

实施例 28**5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮**

步骤 A: 在三口瓶中加入钠氢(15 克, 57.6 毫摩尔), 置换氮气后在冰浴下加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 毫升), 然后在冰浴下向上述溶液中缓慢加入苄醇(7.8 克, 72.1 毫摩尔), 该溶液在冰浴下搅拌 30 分钟, 加入 5-溴-2-氯-3-(三氟甲基)吡啶(15 克, 57.6 毫摩尔)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 毫升)溶液, 反应在室温下搅拌过夜。加水(200 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(80 毫升×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(60 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶(12.0 克, 白色固体, 收率 62.6%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 5.50 (s, 2H)。

步骤 B: 氮气保护条件下在密封罐中, 将化合物 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶 (200 毫克, 0.60 毫摩尔), 丙烯酸叔丁酯 (92 毫克, 0.72 毫摩尔), 醋酸钯 (13 毫克, 0.06 毫摩尔), *N,N*-二异丙基乙胺 (154 毫克, 1.2 毫摩尔)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 毫升)中。反应液加热至 100℃搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应液减压浓缩, 并用乙酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(10 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 142 毫克 3-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯(**28-3**)。

MS (ESI) M/Z : 380.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 在室温下, 将化合物 3-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯(142 毫克, 0.37 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升)。反应液在室温下搅拌 2 小时。减压浓缩, 得到化合物 86 毫克 3-(6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸(**28-4**)。

MS (ESI) M/Z : 234.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在室温下, 将化合物 3-(6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸(86 毫克, 0.37 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(127 毫克, 0.55 毫摩尔)、HATU(210 毫克, 0.55 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(143 毫克, 1.11 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入水(20 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用水(10 毫升×3 次)饱和食盐水(10 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 119 毫克 3-(6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(**28-5**)。

MS (ESI) M/Z : 448.0 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.64 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 6H), 3.73 - 3.62 (m, 2H)。

步骤 E: 将化合物 3-(6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(100 毫克, 0.22 毫摩尔)溶于甲醇(3 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 10%钯碳(湿基, 20 毫克)。反应体系用氢气置换 3 次后, 在室温下搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇(10 毫升×3 次)洗涤, 所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到 40 毫克 5-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮 (化合物 **28**)。

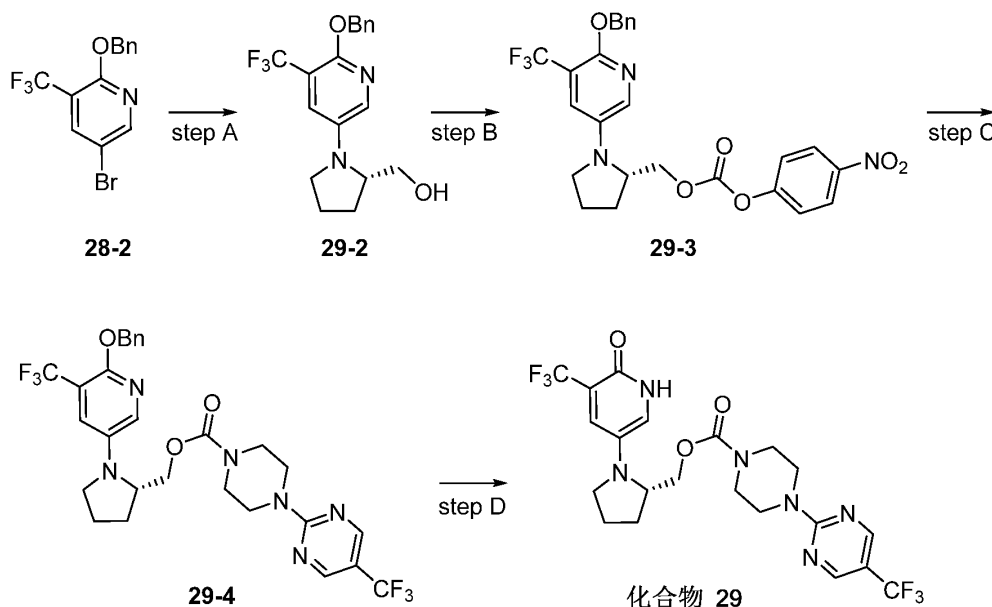
MS (ESI) M/Z : 450.0 $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56

(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.91 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.48 (m, 4H), 2.64 (s, 4H).

实施例 29

(S)-1-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 在三口瓶中加入碘化亚铜(28 毫克, 0.15 毫摩尔), L-脯氨酸(20 毫克, 0.18 毫摩尔), 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶(1.0 克, 3 毫摩尔), (S)-吡咯烷-2-基甲醇(364 毫克, 1.8 毫摩尔)和二甲基亚砜(10 mL), 置换氮气后加热至 90 摄氏度搅拌 2 小时。冷却至室温后, 加水(200 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(80 毫升×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(60 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 200 毫克(S)-1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇(29-2)。

MS (ESI) M/Z : 353.0 $[M+H]^+$.

步骤 B: 将(S)-1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇 (150 毫克, 0.43 毫摩尔), 二(对硝基苯)碳酸酯(259 毫克, 0.85 毫摩尔), 二异丙基乙胺(109 毫克, 0.85 毫摩尔)溶解于 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液中 (5 毫升)中。反应液室温搅拌 3 小时。向反应液中加入水(200 毫升)淬灭, 用乙酸乙酯(3×10 毫升)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(10 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到(S)-1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 (4-硝基苯基)碳酸酯(29-3)。

MS (ESI) M/Z : 518.0 $[M+H]^+$.

步骤 C: 在室温下, 将(S)-1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(230 毫克, 0.44 毫摩尔)溶于 DMF (4 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(103 毫克, 0.44 毫摩尔)、和 *N,N*-二异丙基乙胺(114 毫克, 0.88 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 3 小时。向反应液中加入水(20 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有

机相先用水(10 毫升×3 次)饱和食盐水(10 毫升)洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 240 毫克(S)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐(**29-4**)。

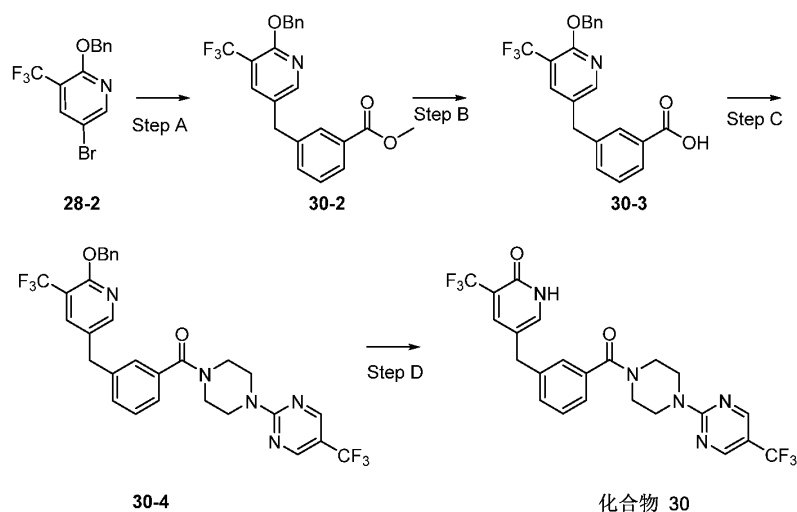
步骤 D: 将(S)-(1-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐(100 毫克, 0.16 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中。随后,在冰浴冷却下,向上述溶液中加入三氟乙酸(0.5 毫升)。在室温下搅拌 1 小时。用碳酸氢钠中和至 pH 8~9,乙酸乙酯萃取,合并有机相。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到 51 毫克(S)-(1-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐 (化合物 **29**)。

MS (ESI) M/Z: 521.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 6H), 3.45 (brs, 4H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.74 (m, 1H).

实施例 30

3-(三氟甲基)-5-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡啶-2(1H)-酮



步骤 A: 在三口瓶中加入活化锌粉(2.0 克, 30.7 毫摩尔), 置换氮气后在加入四氢呋喃(10 毫升), 然后向上述溶液中缓慢加入三甲基氯硅烷(0.05 mL), 该溶液在室温下搅拌 45 分钟, 加入 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4.4 克, 19.23 毫摩尔), 反应在 75 摄氏度下搅拌 1 小时后冷却至室温备用。

在另一三口瓶中加入三(二苄基丙酮)二钯(137 毫克, 0.15 毫摩尔), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(86 毫克, 0.18 毫摩尔), 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶(1.0 克, 3 毫摩尔)加入四氢呋喃(10.5 mL), 置换氮气后滴加入上述钯试剂并加热至 70 摄氏度搅拌 16 小时。冷却至室温, 加水(200 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(80 毫升×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(60 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.1 克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯(**30-2**)。

MS (ESI) M/Z: 402.0 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯 (900 毫克, 2.2 毫摩尔), 溶于氢氧化锂(917 毫克, 22 毫摩尔)的水/四氢呋喃溶液 (V/V = 1/1, 30 毫升) 中。反应液加热至 50℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 将溶液调节 pH 至 5~6, 并用乙酸乙酯(3 x 10 毫升)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(10 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 480 毫克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸(**30-3**)。

MS (ESI) M/Z: 388.0 [M+H]⁺.

步骤 C: 在室温下, 将 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯甲酸(380 毫克, 0.98 毫摩尔)溶于 DMF (8 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(341 毫克, 1.47 毫摩尔)、HATU(560 毫克, 1.47 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(380 毫克, 2.94 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时。向反应液中加入水(20 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用水(10 毫升×3 次)饱和食盐水(10 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 480 毫克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯基(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(**30-4**)。

MS (ESI) M/Z: 602.4 [M+H]⁺.

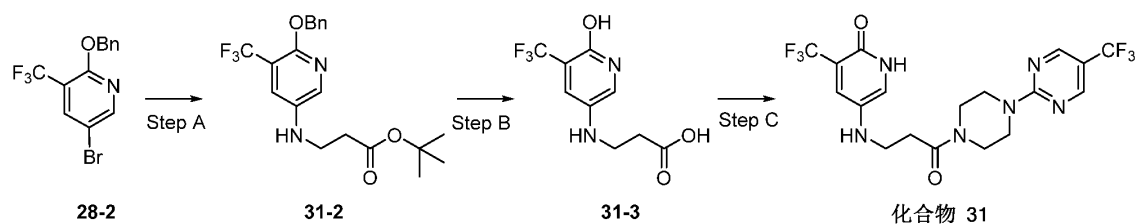
步骤 D: 将 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)苯基(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)甲酮(200 毫克, 0.33 毫摩尔)溶于甲醇(8 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 10%湿钨碳(176 毫克)。反应体系用氢气置换 3 次后, 在室温下搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇(10 毫升×3 次)洗涤, 所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到 147 毫克 3-(三氟甲基)-5-(3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)吡啶-2(1*H*)-酮 (化合物 **30**)。

MS (ESI) M/Z: 512.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.43 (brs, 2H).

实施例 31

5-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



步骤 A: 氮气保护条件下, 将 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶 (200 毫克, 0.60 毫摩尔), 3-氨基丙酸叔丁酯 (130 毫克, 0.9 毫摩尔), 三(二苄基丙酮)二钯 (55 毫克, 0.06 毫摩尔), 2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(57 毫克, 0.12 毫摩尔), 碳酸铯(390 毫克, 1.2 毫摩尔)溶解于 1,4-二氧六环 (5 毫升)中。反应液加热至 110 °C 搅拌过夜。冷却至室温后, 反应液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 117 毫克 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丙酸叔丁酯(**31-2**)。

MS (ESI) M/Z: 397.2 [M+H]⁺.

步骤 B: 在室温下, 将 3-((6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丙酸叔丁酯(142 毫克, 0.37 毫摩尔)溶于二氯甲烷(2 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三氟乙酸(1 毫升)。反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到 72 毫克 3-((6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丙酸(**31-3**)。

MS (ESI) M/Z: 251.0 [M+H]⁺.

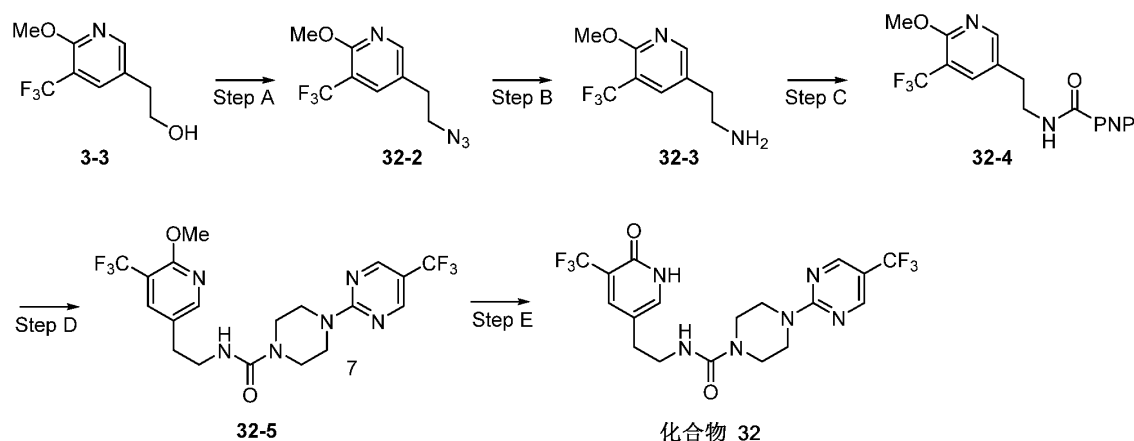
步骤 C: 在室温下, 将 3-((6-羟基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)丙酸(72 毫克, 0.29 毫摩尔)溶于 DMF (1 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(100 毫克, 0.43 毫摩尔)、HATU(165 毫克, 0.43 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(112 毫克, 0.87 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 向反应液中加入水(20 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用水(10 毫升×3 次)饱和食盐水(10 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 20.6 毫克 5-((3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 **31**)。

MS (ESI) M/Z: 465.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.68 (brs, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.11 - 4.90 (m, 1H), 3.95 - 3.72 (m, 4H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H).

实施例 32

N-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺



步骤 A: 在室温下, 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-醇(640 毫克, 2.9 毫摩尔), 叠氮磷酸二苯酯(1.6 克, 5.8 毫摩尔)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1.32 克, 8.7 毫摩尔)溶于甲苯(8 毫升)中。氮气置换后, 将反应液加热至 110 °C 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 将反应液减压浓缩。混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相依次用水(50 毫升)和饱和食盐水(50 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 550 毫克 5-(2-叠氮乙基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(**32-2**)。

MS (ESI) M/Z: 247.1 [M+H]⁺.

步骤 B: 在室温下, 将 5-(2-叠氮乙基)-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶 (100 毫克, 0.41 毫摩尔)溶于

四氢呋喃(3 毫升)中。再向其中加入三苯基膦(214.8 毫克, 0.82 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合并有机相, 有机相依次用水(30 毫升)和饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 45 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-胺(**32-3**)。

MS (ESI) M/Z: 221.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 在室温下, 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-胺(110 毫克, 0.5 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 毫升)中。再向其中加入二(对硝基苯)碳酸酯(304.2 毫克, 1.0 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(129.2 毫克, 1.0 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时。加水(30 毫升)淬灭, 混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 120 毫克 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)氨基甲酸酯(**32-4**)。

MS (ESI) M/Z: 386.0 [M+H]⁺.

步骤 D: 在室温下, 将 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)氨基甲酸酯(120 毫克, 0.31 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。再向其中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(143.8 毫克, 0.62 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(120.2 毫克, 0.93 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时。加水(30 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 140 毫克 *N*-(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(**32-5**)。

MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺.

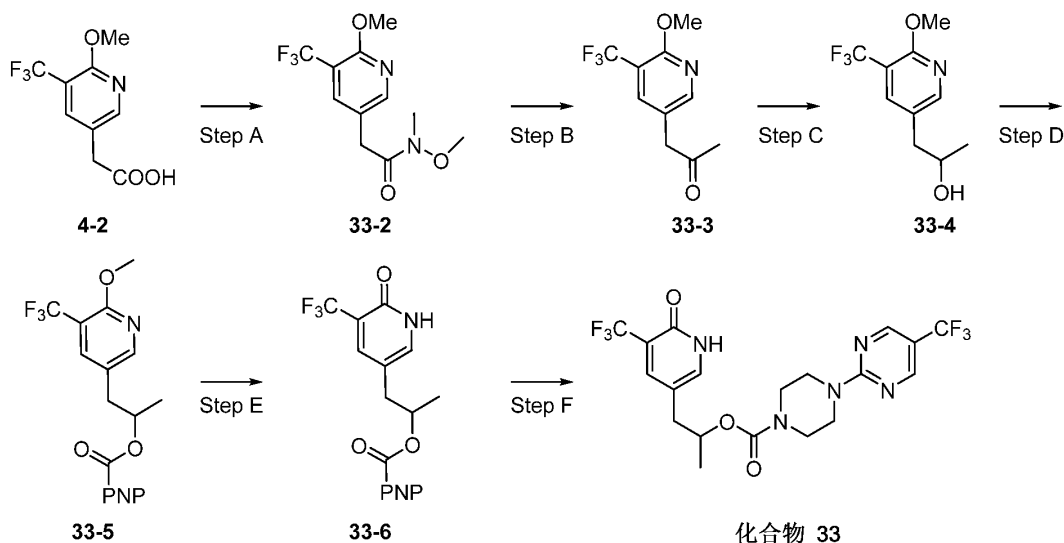
步骤 E: 将 *N*-(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺(90 毫克, 0.19 毫摩尔)溶于甲醇(5 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三甲基碘硅烷(152.0 毫克, 0.76 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时。加水(10 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合并有机相, 有机相依次用饱和硫酸钠水溶液(30 毫升×2 次)和饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到 57 毫克 *N*-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺 (化合物 **32**)。

MS (ESI) M/Z: 465.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.04 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 3.21 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H).

实施例 33

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸(1.1 克, 4.68 毫摩尔)、二甲羟胺盐酸盐(428 毫克, 7.02 毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(983 毫克, 5.14 毫摩尔)、1-羟基苯并三唑(695 毫克, 5.14 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 *N*-甲基吗啉(1.41 克, 14.0 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 5 小时。加水(50 毫升), 混合液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(40 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.3 克 *N*-甲氧基-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙酰胺(**33-2**)。

MS (ESI) *m/z*: 279.0 [*M*+*H*]⁺.

步骤 B: 将 *N*-甲氧基-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙酰胺(1.1 克, 3.95 毫摩尔)溶于四氢呋喃(10 毫升)中。随后, 冰浴冷却下, 向上述溶液中加入甲基格氏试剂(11.8 毫升, 11.8 毫摩尔)。在冰浴下搅拌 2 小时。加饱和氯化铵(50 毫升)淬灭, 混合液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(40 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 900 毫克 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-酮(**33-3**)。

MS (ESI) *m/z*: 234.0 [*M*+*H*]⁺.

步骤 C: 将 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-酮(800 毫克, 3.4 毫摩尔)溶于甲醇(10 毫升)中。随后, 冰浴冷却下, 向上述溶液中加入硼氢化钠(194 毫克, 5.1 毫摩尔)。在室温下搅拌 3 小时。加饱和碳酸氢钠(50 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(40 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 800 毫克 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇(**33-4**)。

MS (ESI) *m/z*: 236.0 [*M*+*H*]⁺.

步骤 D: 在室温下, 将 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇(760 毫克, 3.23 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 毫升)中。再向其中加入二(对硝基苯)碳酸酯(1.96 克, 6.46 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(834 毫克, 6.46 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 6 小时。加水(30 毫升)淬灭反应, 混合液用

MS (ESI) M/Z: 401.0 [M+H]⁺.

MS (ESI) M/Z: 387.0 [M+H]⁺.

MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺.

实施例 34 和实施例 35

化合物 33
 化合物 34或化合物 35
化合物 35或化合物 34

化合物 34:

MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.92 - 4.73 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

化合物 **35**:

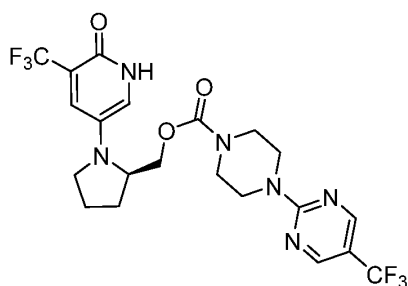
分析条件: OD-H (0.46 cm I.D.*5cm L); CO_2 : (0.05%二乙胺乙醇溶液) = 70 : 30, 流速: 2.5 毫升/分钟, 检测波长: 254 nm; 保留时间: 1.709 min; ee: 100%; 绝对构型未知, 化合物 **34** 的对映异构体。

MS (ESI) M/Z : 480.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 36

(R)-(1-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以(R)-吡咯烷-2-基甲醇代替(S)-吡咯烷-2-基甲醇为原料, 制备方法参考实施例 **29**.

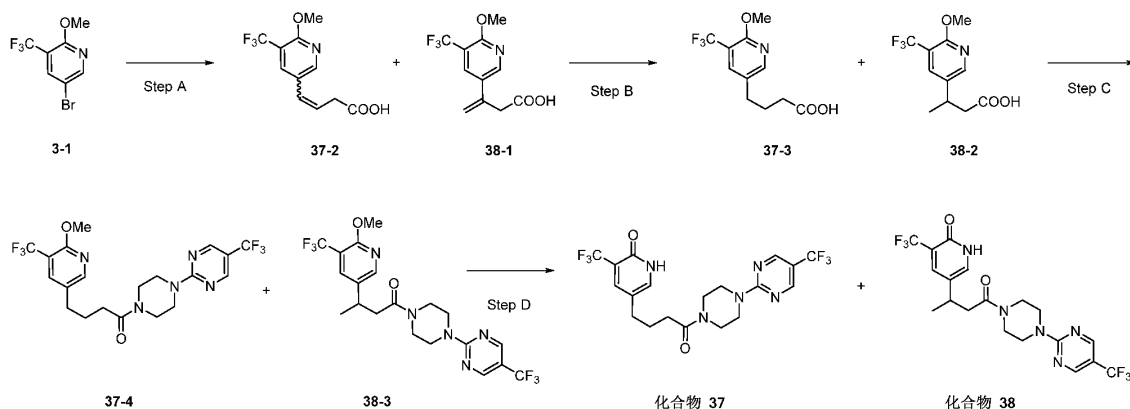
MS (ESI) M/Z : 521.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.82 (brs, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 6H), 3.45 (brs, 4H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H).

实施例 37 和实施例 38

5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(实施例 37)

5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(实施例 38)



步骤 A: 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(2.56 克, 10 毫摩尔), 丙烯酸甲酯(1.722 克, 20 毫摩尔), 醋酸钨(112.3 毫克, 0.5 毫摩尔), 三苯基膦(157.4 毫克, 0.6 毫摩尔)和三乙胺(2.024 克, 20 毫摩尔)溶于 1, 4-二氧六环(50 毫升), 封管加热至 110 °C 反应过夜。向反应体系中加入 1*N* 盐酸调 pH 至 5-6, 再用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用制备型高效液相色谱纯化得到 905 毫克 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁-3-烯酸(**37-2**)和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁-3-烯酸(**38-1**)的混合物。

MS (ESI) *M/Z*: 262.2 [*M*+*H*]⁺.

步骤 B: 将 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁-3-烯酸和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁-3-烯酸的混合物(905 毫克, 3.46 毫摩尔)溶解在甲醇(15 毫升)中, 再加入 Pd/C (90 毫克), H₂ 置换三次, 室温下反应 2 小时。过滤, 滤饼用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)洗涤, 有机相减压浓缩, 所得残余物硅胶柱层析纯化得到 220 毫克 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸(**37-3**)和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸(**38-2**)混合物。

MS (ESI) *M/Z*: 264.0 [*M*+*H*]⁺.

步骤 C: 在室温下, 将 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丁酸混合物 (220 毫克, 0.83 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 毫升)中, 随后向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(194.0 毫克, 0.84 毫摩尔), HATU(319.4 毫克, 0.84 毫摩尔)和三乙胺(429.7 毫克, 4.2 毫摩尔), 室温下反应 0.5 小时。向反应体系加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(10 毫升×5 次)洗涤, 有机相浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化分别得到 200 毫克 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酮(**37-4**)和 100 毫克 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酮(**38-3**)。

MS (ESI) *M/Z*: 478.2 [*M*+*H*]⁺.

化合物 37-4:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (brs, 4H), 3.72 (brs, 2H), 3.52 (brs, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H).

化合物 38-3:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 2H), 8.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 3H), 2.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

步骤 D: 将 4-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酮(100 毫克, 0.21 毫摩尔)和 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁酮(100 毫克, 0.21 毫摩尔) 分别溶解在 1, 4-二氧六环(5 毫升)中, 再在室温下分别缓慢滴加三溴化硼(3.45 毫升, 1 摩尔/升), 加毕, 室温下反应 3 小时。向反应体系中分别加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 毫升)淬灭反应, 再分别用乙酸乙酯(50 毫升 $\times$ 3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用制备型高效液相色谱纯化, 减压冻干, 分别得到 17.8 毫克 5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(化合物 37)和 36.1 毫克 5-(4-氧代-4-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丁-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(化合物 38)。

化合物 37:

MS (ESI) M/Z : 464.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 2.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H).

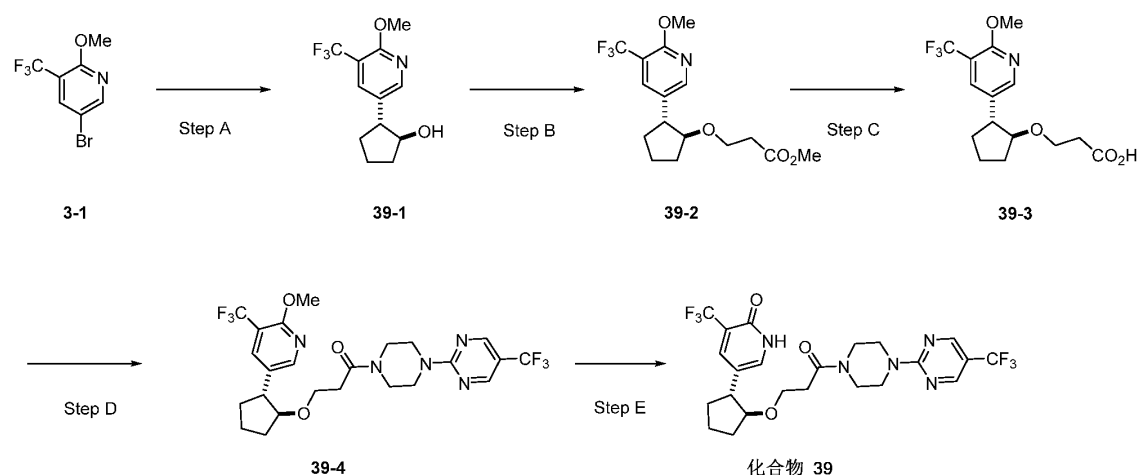
化合物 38:

MS (ESI) M/Z : 464.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 4H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

实施例 39

5-((1R, 2S)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)环戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



步骤 A: 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(3.85 克, 15 毫摩尔)以及四氢呋喃(50 毫升)加入至干

燥的 100 毫升的三颈瓶中, 降温至-78℃, 缓慢向体系中滴加正丁基锂(9.4 毫升, 15 毫摩尔), 加毕后搅拌 1 小时, 随后加入三氟化硼乙醚(11.25 毫升, 11.2 毫摩尔)以及氧化环戊烯(736.5 毫克, 7.5 毫摩尔), 继续在-78℃下反应 1 小时。向体系加入水(10 毫升)淬灭反应, 再用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 1.03 克(1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊烷-1-醇(**39-1**)。

MS (ESI) *M/Z*: 262.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 3H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 2H).

步骤 B: 将(1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊烷-1-醇(261 毫克, 1 毫摩尔) 以及丙烯酸甲酯(860 毫克, 10 毫摩尔) 溶解在干燥的四氢呋喃(10 毫升)中, 随后加入氢化钠(60%, 80 毫克, 2 毫摩尔), 室温下反应 4 小时。向体系加入水(10 毫升)淬灭反应, 再用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 138.2 毫克 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)氧基丙酸甲酯(**39-2**)。

MS (ESI) *M/Z*: 348.2 [*M*+*H*]⁺.

步骤 C: 在室温下, 将 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)氧基丙酸甲酯(130 毫克, 0.375 毫摩尔)溶解在甲醇(2 毫升)和水(1 毫升)中, 再将氢氧化锂(18 毫克, 0.75 毫摩尔)加入, 室温下反应 2 小时。加入水(15 毫升), 用乙酸乙酯(15 mL×3 次)萃取, 水相加入 1*N* 盐酸调 pH 至 5-6, 再用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)氧基)丙酸(**39-3**)直接用于下步反应。

MS (ESI) *M/Z*: 334.4 [*M*+*H*]⁺.

步骤 D: 在室温下, 将 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)氧基)丙酸溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 毫升)中, 随后向上述溶液中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(96 毫克, 0.413 毫摩尔), HATU(157 毫克, 0.413 毫摩尔)和三乙胺(191.8 毫克, 1.875 毫摩尔), 室温下反应 0.5 小时。向反应体系加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(10 毫升×5 次)洗涤, 有机相浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 159.8 毫克 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮(**39-4**)。

MS (ESI) *M/Z*: 548.2 [*M*+*H*]⁺.

步骤 E: 将 3-((1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)氧基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮(159.8 毫克, 0.292 毫摩尔) 溶解在干燥的二氯甲烷中, 再缓慢滴加三甲基碘硅烷(116.8 毫克, 0.59 毫摩尔), 室温反应 2 小时, 加入饱和硫代硫酸钠(1 毫升) 淬灭反应, 再用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取, 有机相浓缩, 所得残余物用制备型高效液相色谱纯化得到 116.2 毫克 5-((1*R*, 2*S*)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)环戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮(化合物 **39**)。

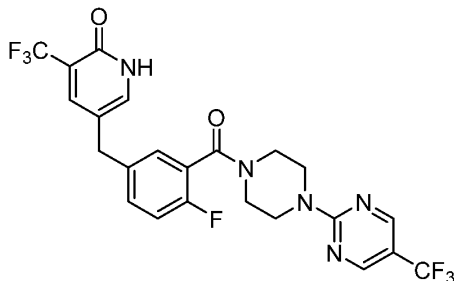
MS (ESI) *M/Z*: 534.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 5H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 5H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.03 - 1.89

(m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 2H).

实施例 40

5-(4-氟-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



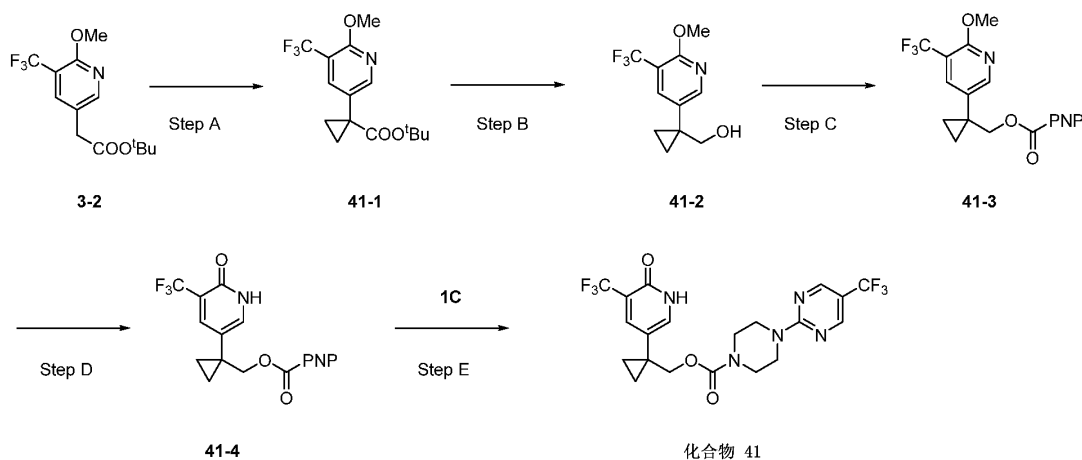
以 2-(苄氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶, 5-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯为原料, 制备方法参考实施例 30.

MS (ESI) M/Z : 530.0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H).

实施例 41

(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)环丙基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(500 毫克, 1.71 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(7 毫升)中。冰浴下向上述溶液中加入钠氢(200.5 毫克, 5.1 毫摩尔), 加料完毕继续搅拌 15 分钟后加入 1,2-二溴乙烷(317.9 毫克, 1.7 毫摩尔), 回复至室温搅拌 1.5 小时。加水和乙酸乙酯(20 毫升)。分离合并有机相, 有机相用饱和食盐水(40 毫升×1 次)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 220 毫克 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙烷-1-羧酸叔丁酯(41-1)。

MS (ESI) M/Z: 318.3 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙烷-1-羧酸叔丁酯(220 毫克, 0.75 毫摩尔)溶于四氢呋喃溶液(5 毫升)中, 冰浴下加入氢化铝锂四氢呋喃溶液(2.5 摩尔/升, 0.45 毫升, 1.1 毫摩尔), 加料完毕后在冰浴下继续搅拌 1.5 小时。冰浴下缓慢加入十水合硫酸钠至反应液无气泡产生。硅藻土过滤后滤液用乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(40 毫升×1 次)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 100 毫克(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙基)甲醇(**41-2**)。

MS (ESI) M/Z: 248.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 室温下, 将(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙基)甲醇(100 毫克, 0.4 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 毫升)中, 向其中加入二(对硝基苯)碳酸酯(184 毫克, 0.6 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(129 毫克, 1.0 毫摩尔), 反应液在室温下搅拌 6 小时。加水(30 毫升)淬灭, 乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 100 毫克(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(**41-3**)。

MS (ESI) M/Z: 413.2 [M+H]⁺.

步骤 D: 将(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(100 毫克, 0.23 毫摩尔)溶于二氯甲烷(4 毫升)中, 然后加入三甲基碘硅烷(0.1 毫升), 加料完毕后室温下搅拌 3 小时。加水(30 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取, 合并有机相后用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 30 毫克(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(**41-4**)。

MS (ESI) M/Z: 399.3 [M+H]⁺.

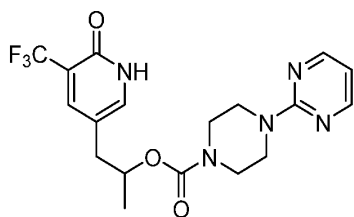
步骤 E: 将(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环丙基)2-(4-硝基苯氧基)乙酸甲酯(30 毫克, 0.07 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 毫升)中, 随后加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(25 毫克, 0.11 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(27 毫克, 0.21 毫摩尔), 室温下搅拌 16 小时。加水(20 毫升)淬灭, 乙酸乙酯(50 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升×1 次)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到 1.5 毫克(1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)环丙基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐。

MS (ESI) M/Z: 492.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.45 (s, 4H), 0.88 - 0.81 (m, 4H).

实施例 42

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



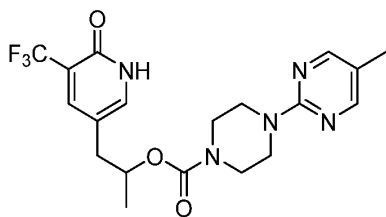
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **33**.

MS (ESI) M/Z: 412.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.4H), 2.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.6H), 2.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.6H), 2.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 43

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



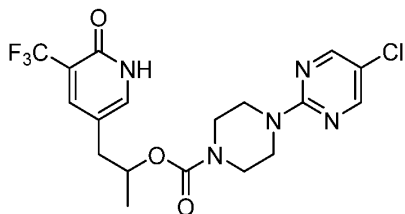
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **33**.

MS (ESI) M/Z: 426.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.60 - 3.38 (m, 6H), 2.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.3H), 2.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.7H), 2.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.7H), 2.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.3H), 2.09 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 44

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2,5-二氯嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **33**.

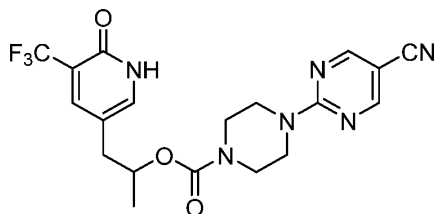
MS (ESI) M/Z: 446.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 6H), 2.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.3H), 2.70 (d, *J* = 4.3 Hz, 0.6H),

2.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.6H), 2.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 45

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氰基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



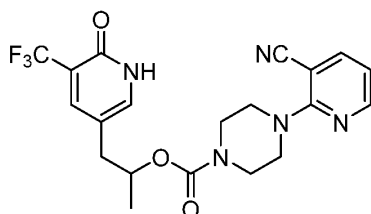
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-氰基嘧啶为原料，制备方法参考中间体 1C 和实施例 33。

MS (ESI) M/Z : 437.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.74 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.3H), 2.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.7H), 2.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H), 2.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 46

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(3-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



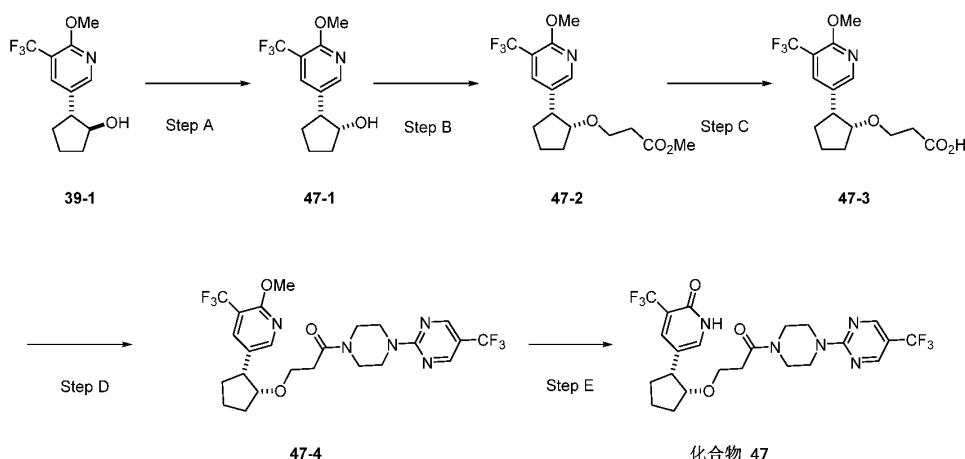
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-3-氰基吡啶为原料，制备方法参考中间体 1C 和实施例 33。

MS (ESI) M/Z : 436.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.8, 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 8H), 2.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 0.3H), 2.70 (d, $J = 4.3$ Hz, 0.7H), 2.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.6H), 2.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.3H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 47

5-((1R, 2R)-2-(3-氧代-3-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙氧基)环戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



步骤 A: 室温氮气保护下, 将(1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊烷-1-醇(600 毫克, 2.3 毫摩尔)溶解在四氢呋喃(20 毫升)中, 随后向上述反应液中依次加入三苯基膦(1.27 克, 4.83 毫摩尔), 对硝基苯甲酸(807.1 毫克, 4.83 毫摩尔)以及偶氮二甲酸二乙酯 (801.3 毫克, 4.6 毫摩尔), 加毕后升温至 60 °C 反应 2 小时。向体系加入水 (10 毫升) 淬灭, 乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 975.4 毫克中间体(1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊基(4-硝基苯基)碳酸酯。

将上述所得(1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊基(4-硝基苯基)碳酸酯(975.4 毫克, 2.29 毫摩尔) 溶解在甲醇(20 毫升)中, 加入氢氧化钠(146.4 毫克, 3.66 毫摩尔), 室温下反应 2 小时。向体系加入 1*N* 盐酸调 pH 至 6-7, 乙酸乙酯(25 mL×3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 458.4 毫克(1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊烷-1-醇(47-1)。

MS (ESI) *M/Z*: 262.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H).

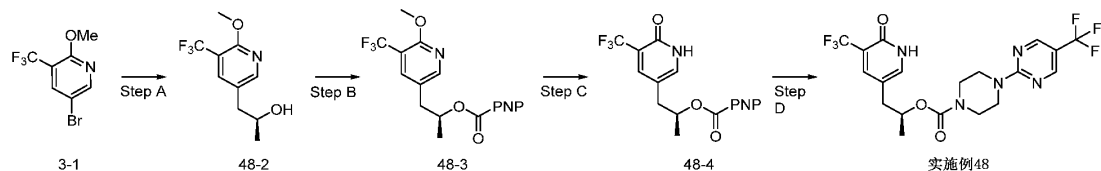
步骤 B-E: (1*R*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊烷-1-醇代替(1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊烷-1-醇, 制备方法参考**实施例 39**。

MS (ESI) *M/Z*: 534.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 5H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.53 (m, 2H).

实施例 48

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(6 克, 23 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(200 毫升)中, 干冰丙酮浴冷却, 滴加入正丁基锂的四氢呋喃溶液(2.5 M, 9.7 毫克, 23 毫摩尔)。滴加完毕, 反应液在此温度下继续搅拌一小时。随后依次加入(S)-2-甲基环氧乙烷(700 毫克, 11.7 毫摩尔)和三氟化硼的乙醚溶液(5.3 克, 17.5 毫摩尔), 该溶液在干冰丙酮浴下继续搅拌三个小时。加饱和碳酸氢钠水溶液(80 毫升)淬灭。加入乙酸乙酯(150 毫升)萃取, 分离并合并有机相, 有机相用 2M 的氢氧化钠水溶液(50 毫升×1 次), 饱和食盐水(80 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 2.1 克(S)-1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇(**48-2**)。

MS (ESI) M/Z: 236.2 [M+H]⁺.

步骤 B: (S)-1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇代替 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-醇为原料, 制备方法参考实施例 3, 步骤 C。

MS (ESI) M/Z: 401.0 [M+H]⁺.

步骤 C: 将(S)-1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-基(4-硝基苯基)碳酸酯(2 克, 0.5 毫摩尔)溶于二氯甲烷(4 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入三甲基碘硅烷(0.2 毫升)。反应液在室温下搅拌 3 小时。加水(30 毫升)淬灭, 混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 900 毫克(S)-3-(6-氧基)苯基-1-三氟-2-三氟-1-三氟-6-氧基-1-三氟-1-吡啶基碳酸酯(**48-4**)。

MS (ESI) M/Z: 387.2 [M+H]⁺.

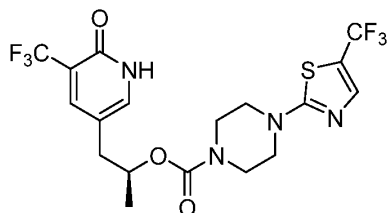
步骤 D: 在室温下, 将(S)-3-(6-氧基)苯基-1-三氟-2-三氟-1-三氟-6-氧基-1-三氟-1-吡啶基碳酸酯(200 毫克, 0.51 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。再向其中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)噻唑(180 毫克, 0.77 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.28 毫升, 1.54 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时。加水(30 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(10 毫升×3 次)萃取。合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到 111 毫克(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-羧酸盐。

MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.96 - 4.73 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 49

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



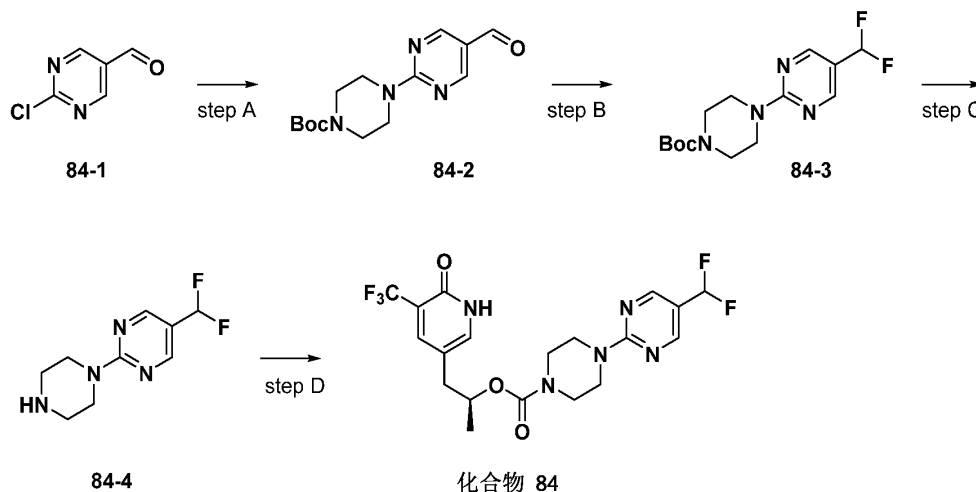
以哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)噻唑为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 485.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 8H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 50

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 在室温下, 将 2-氯嘧啶-5-甲醛(300.0 毫克, 2.08 毫摩尔), 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(6 毫升)中。依次加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(387 毫克, 2.08 毫摩尔)和碳酸钾(345 毫克, 2.5 毫摩尔)。反应液在 80 摄氏度下搅拌 3 小时。反应液冷却至室温, 向反应液中加水(25 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(15 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(15 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 136 毫克 4-(5-甲酰嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(84-2)。

MS (ESI) M/Z: 237.0 [M+H-*t*-Bu]⁺.

步骤 B: 在室温下, 将化合物 4-(5-甲酰嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(136 毫克, 0.68 毫摩尔)溶于二氯甲烷(5 毫升)中。随后, 把反应液降至 0 摄氏度, 向上述反应液加入二乙胺基三氟化硫(0.85 毫升, 3.41 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 16 小时。向反应液中加水(15 毫升)淬灭。混合液用二氯甲烷(5 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(10 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 122 毫克 4-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(84-3)。

MS (ESI) M/Z: 264.4 [M+H-*t*-Bu]⁺.

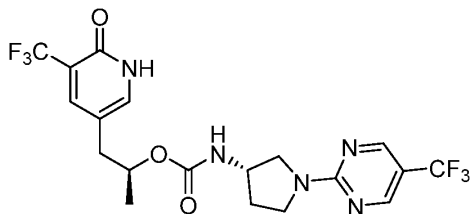
步骤 C-D: 以 4-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 462.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.98 (t, $J = 55.5$ Hz, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.63 (brs, 2H), 3.43 (brs, 4H), 2.72 (dd, $J = 13.9, 4.5$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.1, 7.9$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 51

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基((*S*)-1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯



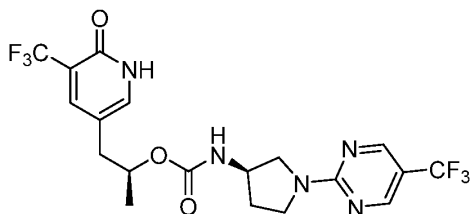
以(*S*)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 48.

MS (ESI) M/Z : 480.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.66 - 7.34 (m, 2H), 4.96 - 4.67 (m, 1H), 4.37 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.51 (m, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 52

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基((*R*)-1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯



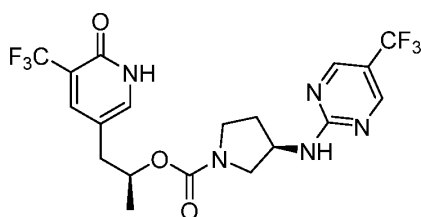
以(*R*)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 48.

MS (ESI) M/Z : 480.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.10 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H).

实施例 53

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(*R*)-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸盐



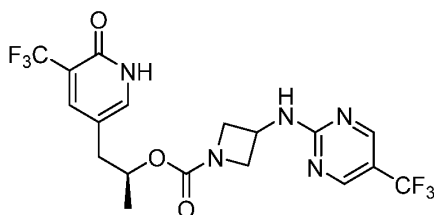
以(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**.

MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 0.6H), 3.54 - 3.37 (m, 2.4H), 3.24 - 3.18 (m, 0.5H), 3.11 - 3.06 (m, 0.5H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 3H).

实施例 54

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸盐



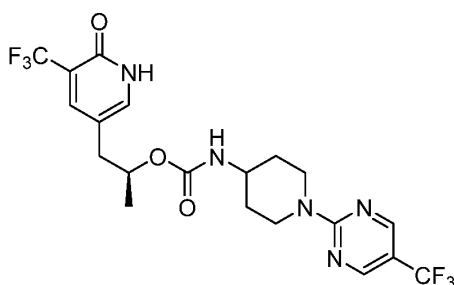
以(R)-3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**.

MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.14 (brs, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 55

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1, 6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯



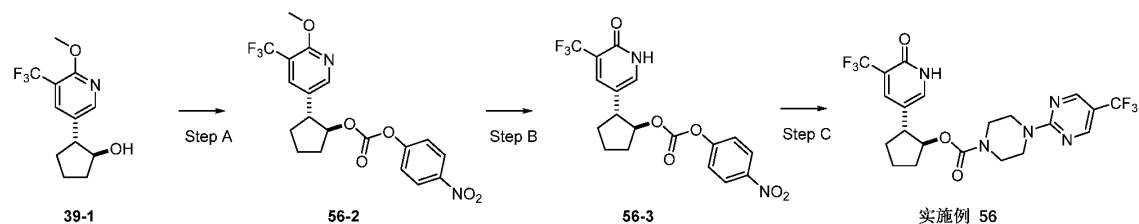
以哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和 **实施例 48**.

MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例 56

(1S, 2R)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)环戊基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



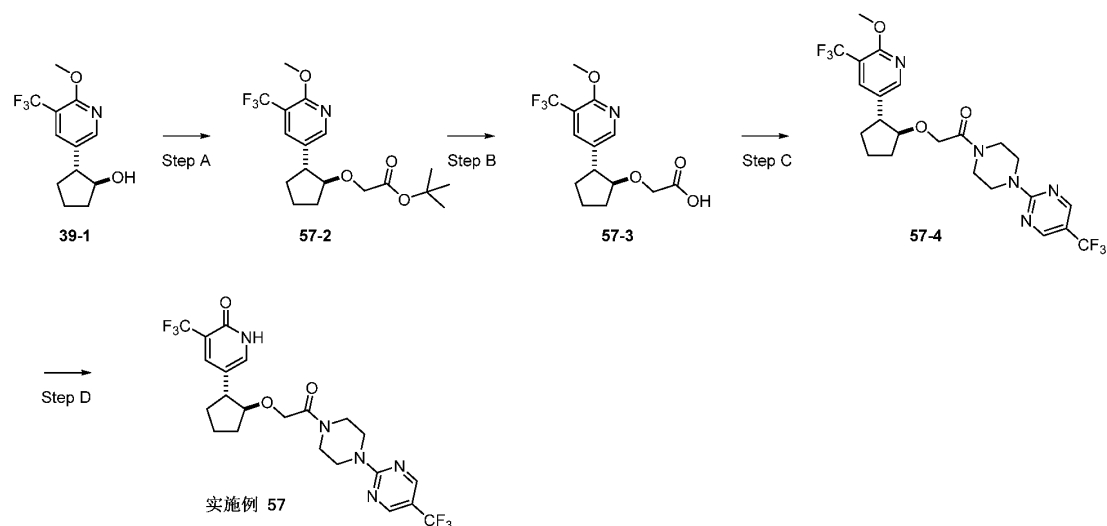
步骤 A-C: (1S, 2R)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊烷-1-醇代替 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇为原料, 制备方法参考**实施例 33**。

MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.46 (brs, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H).

实施例 57

5-((1R, 2S)-2-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)环戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



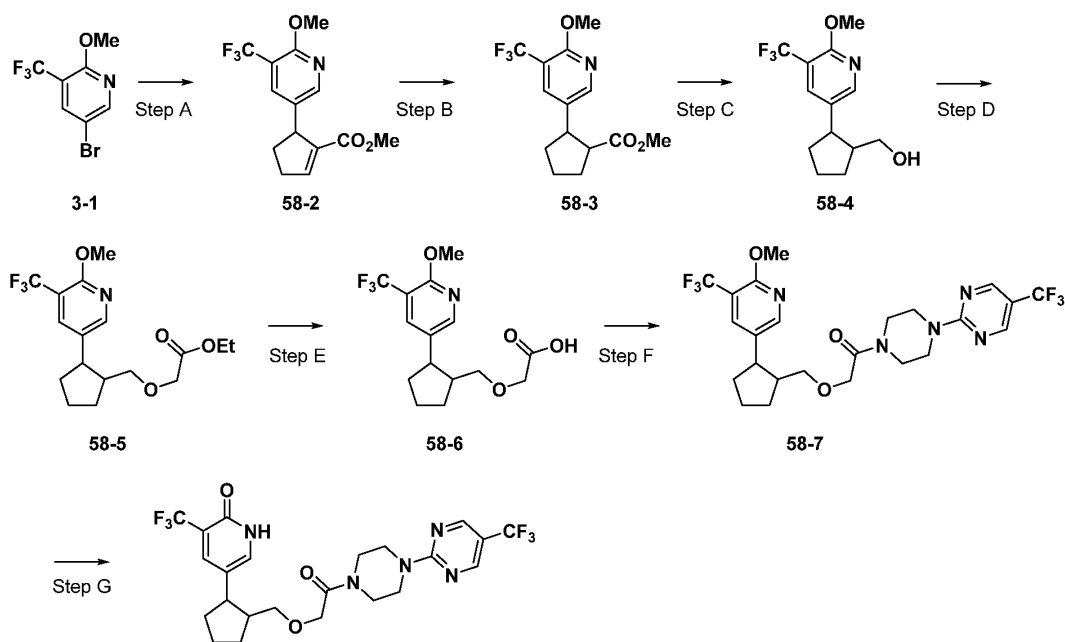
步骤 A-D: (1*S*, 2*R*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基吡啶-3-基)环戊烷-1-醇代替(*S*)-(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇为原料, 制备方法参考**实施例 7**, **步骤 B-E**。

MS (ESI) *M/Z*: 520.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.90 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 4H), 3.52 - 3.37 (m, 4H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H).

实施例 58

5-(2-((2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙氧基)甲基)环戊基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



实施例 58

步骤 A: 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(1.0 克, 3.9 毫摩尔), 环戊烯-1-羧酸甲酯(1.0 克, 7.8 毫摩尔), 醋酸钡(88.0 毫克, 0.4 毫摩尔), 氟化铯(1.2 克, 7.8 毫摩尔)以及 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 加入至干燥的 100 毫升单口瓶中, N₂ 置换三次, 随后于 130 °C 油浴加热反应过夜。冷却至室温, 加硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (30 mL) 洗涤滤渣。有机相用水(50 毫升 x 3 次)洗涤, 饱和氯化钠溶液(30 mL)洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得 362 毫克 5-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊-1-烯-1-羧酸甲酯 (**58-2**)。

MS (ESI) *M/Z*: 302.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.80 - 2.47 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 1H).

步骤 B: 将 5-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊-1-烯-1-羧酸甲酯(330.0 毫克, 1.1 毫摩尔)以

及钨(33 毫克)溶解在甲醇(10 毫升)中,随后用氢气置换三次,室温反应 4 小时。硅藻土过滤,减压浓缩,粗品未经纯化直接用于下步反应(58-3)。

MS (ESI) M/Z: 304.2 [M+H]⁺.

步骤 C: 冰浴冷却下,将上述粗品溶解在无水四氢呋喃(10 毫升)中,随后往体系中缓慢加入氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (2.5 M, 0.13 毫升, 0.3 毫摩尔),冰浴冷却下继续搅拌反应 0.5 小时。加入水 (15 毫升)淬灭反应,随后再加入 1 N 稀盐酸调节体系至澄清。乙酸乙酯(15 毫升 x 3 次)萃取,合并有机相,饱和氯化钠溶液(15 毫升)洗涤有机相一次。有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 237 毫克(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)甲醇(58-4)。

MS (ESI) M/Z: 276.2 [M+H]⁺.

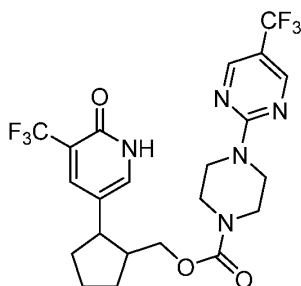
步骤 D-G: (2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)甲醇代替(S)-(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇为原料,制备方法参考**实施例 7**, **步骤 B-E** (化合物 58)。

MS (ESI) M/Z: 534.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.29 - 3.78 (m, 7H), 3.69 (brs, 2H), 3.49 (brs, 3H), 3.30 (brs, 1H), 3.13 (brs, 2H), 2.47 (brs, 1H), 2.04 (brs, 2H), 1.89 (brs, 2H).

实施例 59

(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)环戊基)甲基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



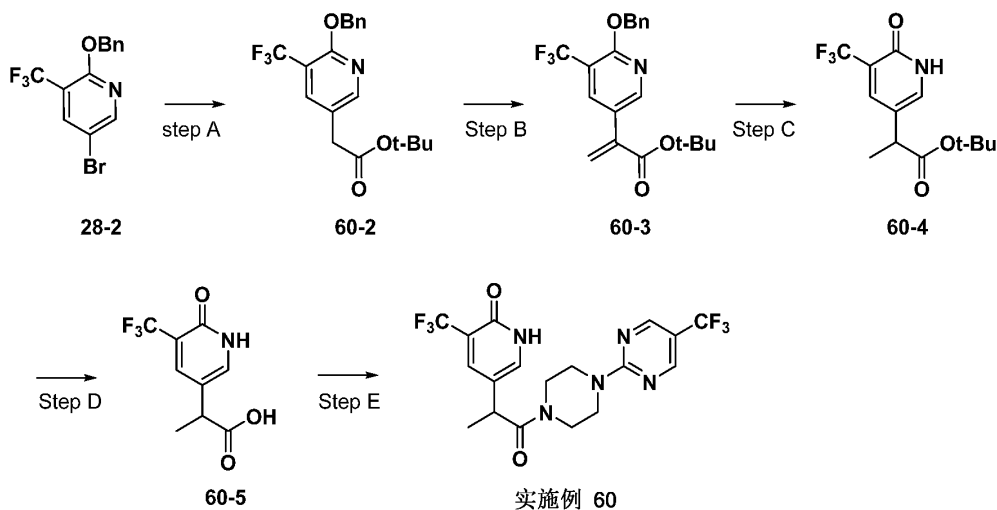
(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基)甲醇代替(S)-(1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇为原料,制备方法参考**实施例 3**, **步骤 C-E**。

MS (ESI) M/Z: 520.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 4H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.14 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 1H).

实施例 60

5-(1-氧代-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



步骤 A: 2-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶代替 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶为原料, 制备方法参考**实施例 3**, **步骤 A**。

MS (ESI) M/Z: 368.0 [M+H]⁺.

步骤 B: 将 2-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(1.0 克, 2.72 毫摩尔), 多聚甲醛(163 毫克, 4.05 毫摩尔), 四正丁基硫酸氢氨(46 毫克, 0.13 毫摩尔), 碳酸钾(752 毫克, 5.44 毫摩尔)溶于甲苯溶液中(12 毫升)中。反应液加热至 80℃ 搅拌过夜。加水(80 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(80 毫升×2 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(60 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 400 毫克 2-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯(**60-3**)。

MS (ESI) M/Z: 380.0 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 2-(6-(苄氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烯酸叔丁酯(320 毫克, 0.84 毫摩尔)溶于甲醇(8 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 10% 钯碳(湿基)(447 毫克)。反应体系用氢气置换 3 次后, 在室温下搅拌 2 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用甲醇(10 毫升×3 次)洗涤浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 90 毫克 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙酸叔丁酯(**60-4**)。

MS (ESI) M/Z: 292.0 [M+H]⁺.

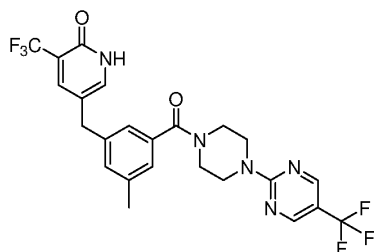
步骤 D-E: 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙酸叔丁酯代替 2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸乙酯, 制备方法参考**实施例 1**。

MS (ESI) M/Z: 450.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.91 - 3.68 (m, 5H), 3.68 - 3.48 (m, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

实施例 61

5-(3-甲基-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



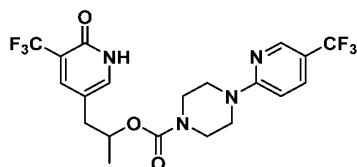
3-(溴甲基)-5-甲基苯甲酸甲酯代替 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯，制备方法参考**实施例 30**。

MS (ESI) M/Z: 526.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

实施例 62

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



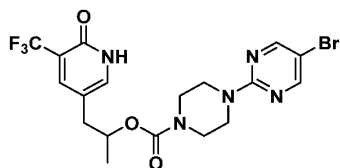
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-三氟甲基吡啶为原料，制备方法参考**实施例 33**。

MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 - 7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.20 - 4.60 (m, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 6H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 63

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



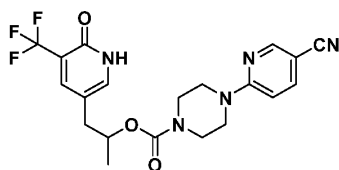
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-溴嘧啶为原料，制备方法参考**实施例 33**。

MS (ESI) M/Z: 492.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 0.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.99 - 4.71 (m, 1H), 3.77 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.41 (brs, 4H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 64

1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



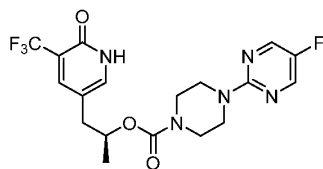
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-氰基吡啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **33**。

MS (ESI) M/Z: 436.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.92 - 4.74 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.43 (brs, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 65

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



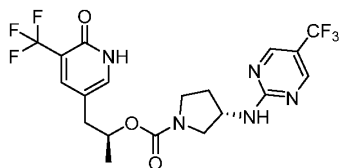
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-氟嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 430.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 3.74 (brs, 2H), 3.53 (brs, 2H), 3.41 (brs, 4H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 66

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(*S*)-3-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-羧酸盐



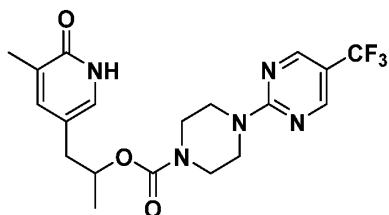
以(*S*)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.36 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 2H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.22 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.14 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H).

实施例 67

1-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



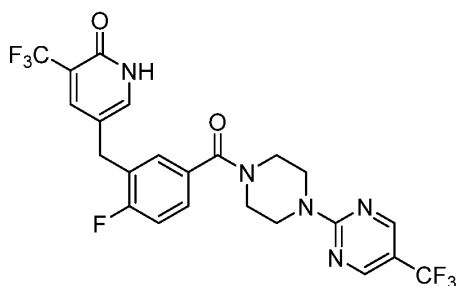
以 5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶代替 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶为原料, 制备方法参考**实施例 33**。

MS (ESI) M/Z: 426.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.45 (brs, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 68

5-(2-氟-5-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苄基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和(溴甲基)-4-氟苯甲酸甲酯为原料, 制备方法参考**实施例 30**。

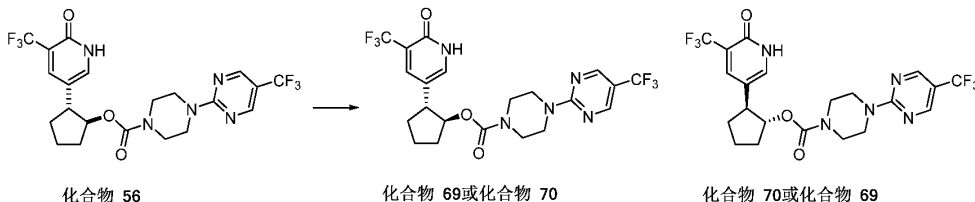
MS (ESI) M/Z: 530.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 3.89 (brs, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (brs, 2H), 3.45 (brs, 2H).

实施例 69 和实施例 70

(1S, 2R)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)环戊基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐

(1R, 2S)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)环戊基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



化合物 56

化合物 69或化合物 70

化合物 70或化合物 69

将化合物 **56** 经手性色谱柱制备分离 Daicel OD (25*250mm, 10 μm); 温度: 30 °C; 流动相: CO₂/0.2% NH₃ in MeOH = 75/25; 流速: 100 g/min; 压力: 100 bar; 检测波长: 214 nm;

化合物 **69**:

分析条件: Daicel OD-3 (4.6*100 mm 3 μ m); 温度: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂/0.2% NH₃ in MeOH = 80/20; 流速: 3 mL/min; 压力: 2000 psi; 保留时间: 1.433 min; ee: 100%; 绝对构型未知, 化合物 **70** 的对映异构体。

MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.46 (brs, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 4H).

化合物 **70**:

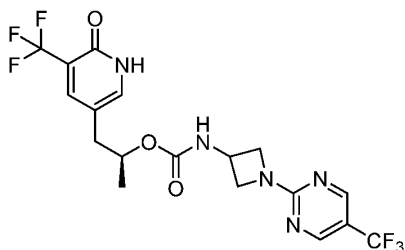
分析条件: Daicel OD-3 (4.6*100 mm 3 μ m); 温度: 40 $^{\circ}$ C; 流动相: CO₂/0.2% NH₃ in MeOH = 80/20; 流速: 3 mL/min; 压力: 2000 psi; 保留时间: 3.255 min; ee: 100%; 绝对构型未知, 化合物 **69** 的对映异构体。

MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.84 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.46 (brs, 4H), 2.97 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 4H).

实施例 71

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁-3-基)氨基甲酸酯



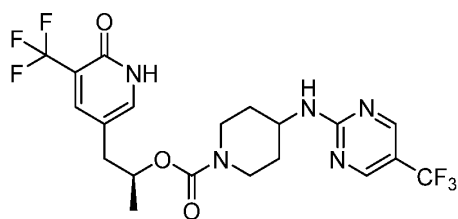
以氮杂环丁烯-3-基氨基甲酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

实施例 72

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸盐



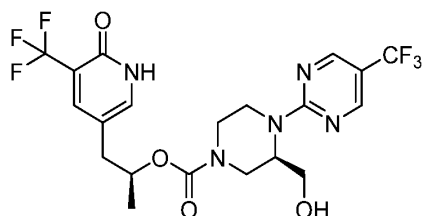
以哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 3H), 2.89 (brs, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.45 - 1.27 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 73

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(*R*)-3-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



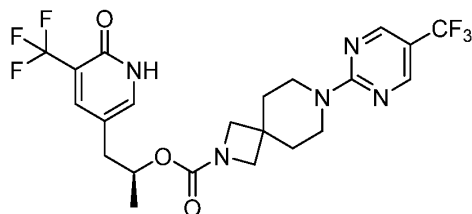
以(*R*)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 510.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92 - 4.71 (m, 3H), 4.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.06 (brs, 1H), 3.90 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.16 (brs, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 1.17 (s, 3H).

实施例 74

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-2,7-二氮螺环[3.5]壬烷-2-羧酸盐



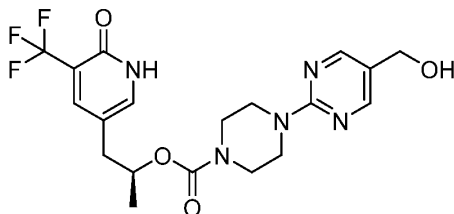
以 2,7-二氮螺环[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 520.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 3.94 - 3.65 (m, 5H), 3.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 1.69 (brs, 4H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 75

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(羟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



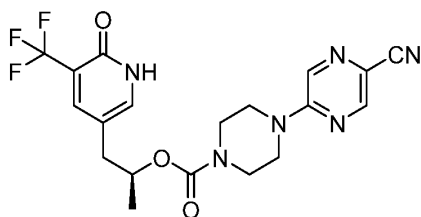
以哌嗪-1-羧酸叔丁酯和(2-氯嘧啶-5-基)甲醇为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 442.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 5.09 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.91 - 4.77 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.80 (brs, 2H), 3.56 (brs, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 76

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氰基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



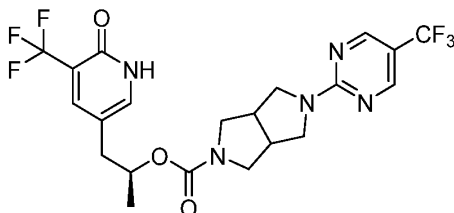
以哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 5-氯嘧啶-2-甲腈为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 437.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.17 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 4.94 - 4.66 (m, 1H), 3.81 (brs, 4H), 3.47 (brs, 4H), 2.84 - 2.67 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 77

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸盐



以六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯和(2-氯嘧啶-5-基)甲醇为原料, 制备方法参考中间体 1C

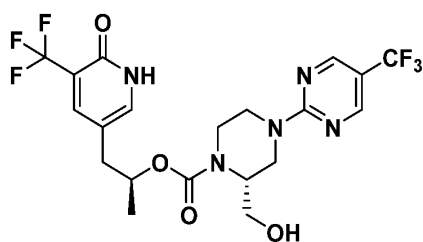
和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 506.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.64 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.00 (brs, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 78

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙-2-基(*R*)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基) 嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



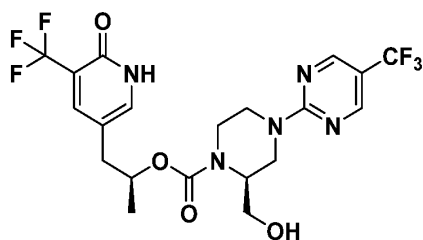
以(*R*)-2-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 510.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.42 (brs, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.24 - 2.96 (m, 5H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 79

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(*S*)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



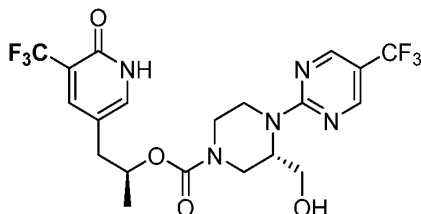
以(*S*)-2-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 510.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.49 - 4.35 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 4.08 (brs, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.09 (brs, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 80

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(S)-3-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



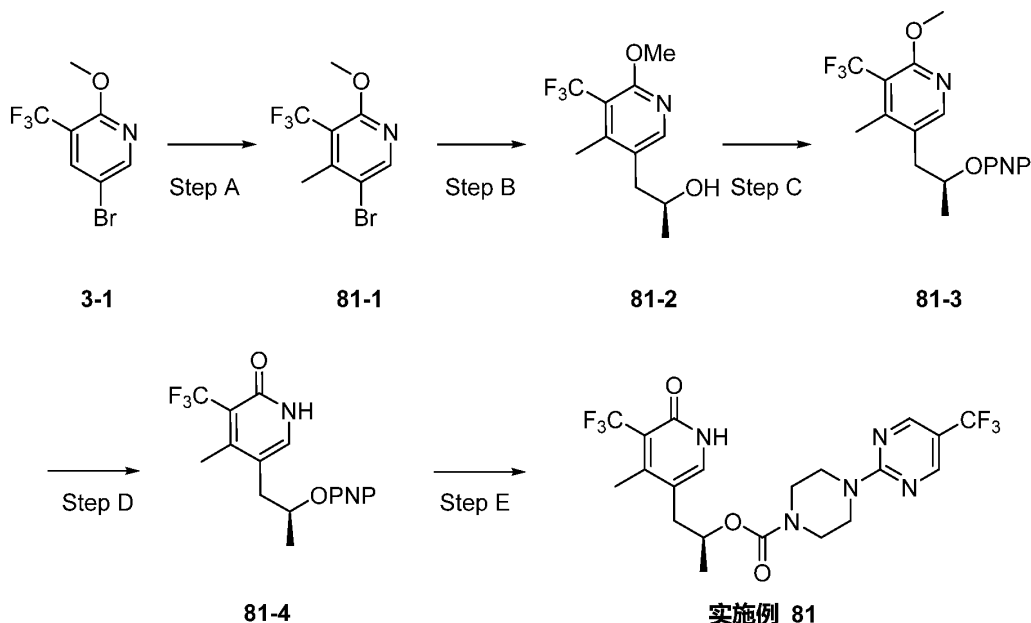
以(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 510.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.89 - 4.68 (m, 3H), 4.50 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.36 (m, 2H), 3.23 - 2.83 (m, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

实施例 81

(S)-1-(4-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(1.28 克, 5 毫摩尔)溶解于无水四氢呋喃(15 毫升)中, 降温至 -78 °C, 缓慢滴加二异丙基氨基锂四氢呋喃溶液(2.0 摩尔/升, 2.75 毫升, 5.5 毫摩尔), 加毕继续在 -78 °C 搅拌 0.5 小时。再将碘甲烷 (781.0 毫克, 5.5 毫摩尔)缓慢加入, -78 °C 下反应 1 小时。加入饱和氯化铵水溶液(5 毫升)淬灭, 乙酸乙酯 (50 毫升×3 次)萃取, 有机相减压浓缩, 所得残余物用

硅胶柱层析纯化得到 1.12 克 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶(**81-1**)。

MS (ESI) M/Z: 270.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.56 (q, *J* = 2.6 Hz, 3H).

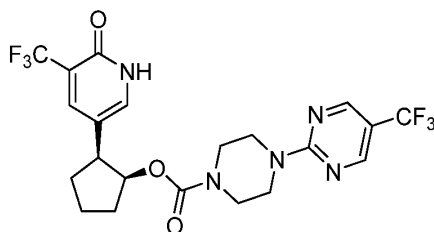
步骤 B-E: 5-溴-2-甲氧基-4-甲基-3-(三氟甲基)吡啶代替 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, 制备方法参考**实施例 48**.

MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 3.90 (brs, 2H), 3.70 (brs, 2H), 3.54 - 3.35 (m, 4H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

实施例 82

(1*S*, 2*S*)-2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)环戊基 4-(5-(三氟甲基)噻啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



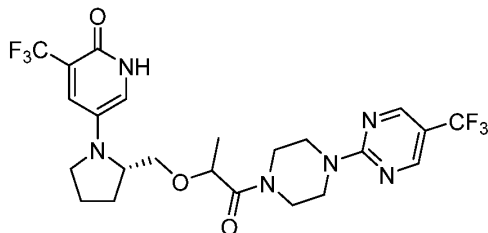
(1*S*, 2*S*)-2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)环戊基-1-醇代替 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇为原料, 制备方法参考**实施例 39**。

MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 3.89 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H).

实施例 83

5-((2*S*)-2-((1-氧代-1-(4-(5-(三氟甲基)噻啶-2-基)哌嗪-1-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-溴丙酸甲酯为原料, 制备方法参考**实施例 7**。

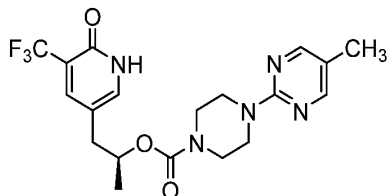
MS (ESI) M/Z: 549.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.86 (s, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 31.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.68 (m, 5H), 3.66 - 3.46 (m, 5H), 3.38 - 3.23 (m, 2H), 1.97 - 1.73 (m,

3H), 1.25 - 1.20 (m, 3H).

实施例 84

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



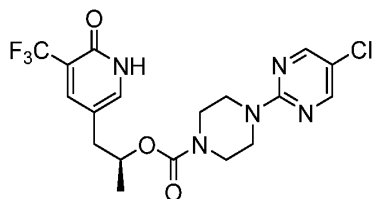
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶为原料, 以 2-氯-5-甲基嘧啶代替 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 426.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.77 (m, 1H), 3.88 - 3.34 (m, 8H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 85

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



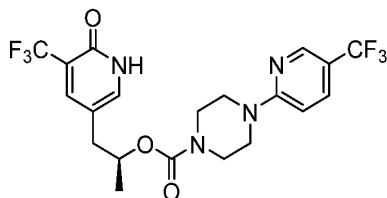
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2,5-二氯嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 446.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 3.88 - 3.38 (m, 8H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 86

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1D** 为原料, 制备方法参考实施例 48。

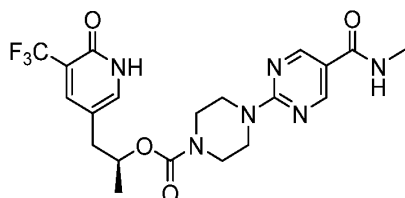
MS (ESI) M/Z: 479.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.55 (d, *J*

= 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 3.76 - 3.39 (m, 8H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

实施例 87

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(甲氨酰)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



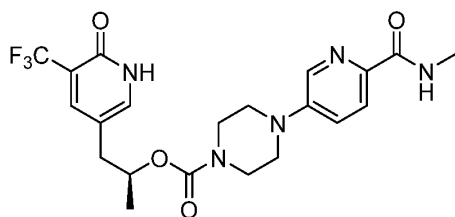
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 *N*-甲基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-甲酰胺为原料, 制备方法参考实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 469.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.66 (brs, 2H), 3.42 (brs, 4H), 2.78 - 2.67 (m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

实施例 88

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(6-(甲氨酰)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸盐



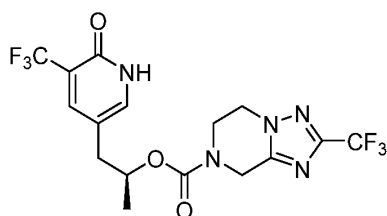
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 *N*-甲基-5-(哌嗪-1-基)吡啶酰胺为原料, 制备方法参考实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 468.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.62 - 3.14 (m, 8H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

实施例 89

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 2-(三氟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-7(8*H*)-羧酸盐



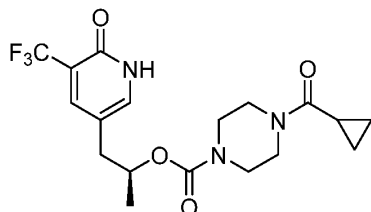
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-(三氟甲基)-5,6-二氢-8*H*-7λ²-[1,2,4]三唑并[5,1-*c*]吡嗪为原料, 制备方法参考**实施例 48**。

MS (ESI) *M/Z*: 440.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.67 (m, 3H), 4.23 (brs, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 90

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(环丙烷羰基)哌嗪-1-羧酸盐



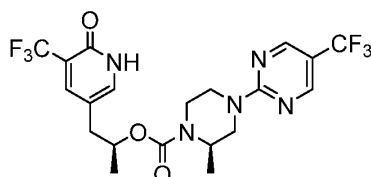
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 1-环丙甲酰基哌嗪为原料, 制备方法参考**实施例 48**。

MS (ESI) *M/Z*: 402.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 3.81 - 3.32 (m, 8H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.77 - 0.68 (m, 4H).

实施例 91

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(*R*)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



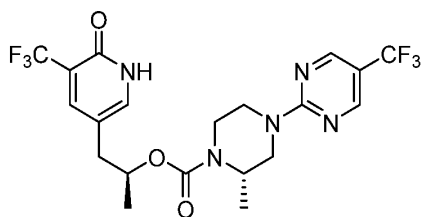
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考**中间体 1C**和**实施例 48**。

MS (ESI) *M/Z*: 494.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 2H), 4.26 (brs, 1H), 3.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

实施例 92

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(*S*)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



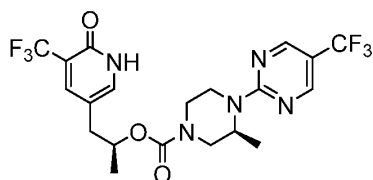
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考**中间体 1C**和**实施例 48**。

MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (brs, 3H).

实施例 93

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(S)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



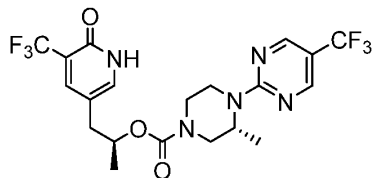
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考**中间体 1C**和**实施例 48**。

MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.81 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.85 (brs, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.93 (brs, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 - 0.95 (m, 3H).

实施例 94

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(R)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



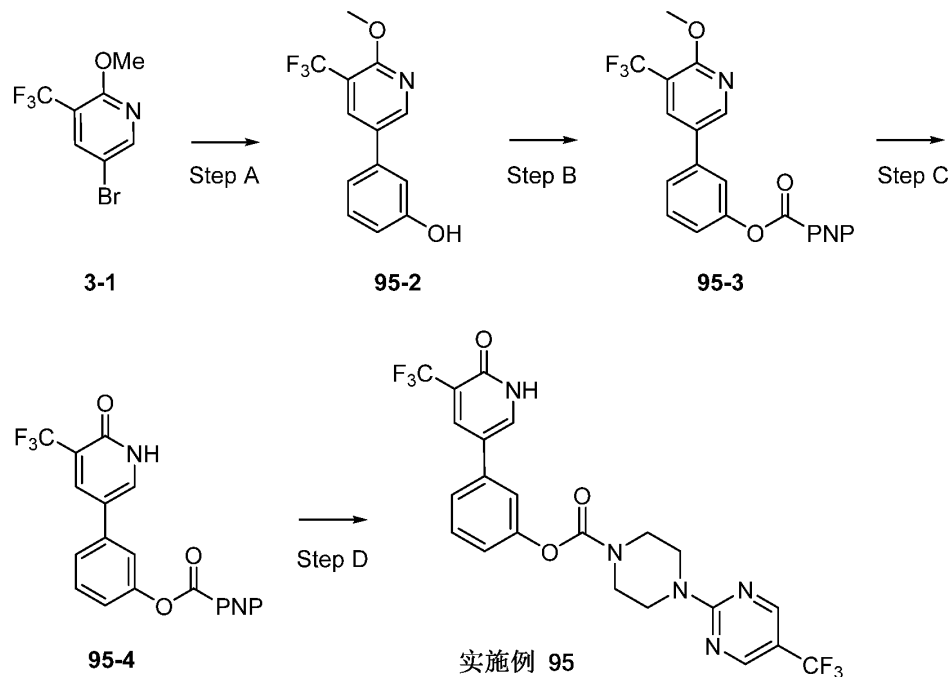
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考**中间体 1C**和**实施例 48**。

MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.20 - 2.88 (m, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.13 - 0.90 (m, 3H).

实施例 95

3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 室温下, 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶 (100 毫克, 0.4 毫摩尔), (3-羟基苯基)硼酸 (69 毫克, 0.5 毫摩尔), 碳酸钠 (85 毫克, 0.8 毫摩尔) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 毫升) 和水 (0.2 毫升) 中。氮气置换 15 分钟后, 再向其中加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨 (29.0 毫克, 0.045 毫摩尔), 反应液在 120 摄氏度下封管微波反应 1 小时。将反应液减压浓缩, 所得残留物用硅胶柱层析纯化得到 135 毫克 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯酚 (95-2)。

MS (ESI) M/Z : 270.1 $[M+H]^+$.

步骤 B: 室温下, 将 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯酚 (135 毫克, 0.5 毫摩尔) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (3 毫升) 中, 再向其中加入二(对硝基苯)碳酸酯 (305 毫克, 1.0 毫摩尔) 和 N,N -二异丙基乙胺 (129 毫克, 1.0 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 加水 (30 毫升) 淬灭, 混合液用乙酸乙酯 (10 毫升 $\times$ 3 次) 萃取。合并有机相, 有机相先用水 (10 毫升 $\times$ 3 次) 和饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 93 毫克 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基 (4-硝基苯基)碳酸酯 (95-3)。

MS (ESI) M/Z : 435.3 $[M+H]^+$.

步骤 C: 将 3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基 (4-硝基苯基)碳酸酯 (90 毫克, 0.2 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (1 毫升) 中, 随后, 向上述溶液中加入三甲基碘硅烷 (0.06 毫升)。反应液在室温下搅拌 3 小

时,加冰水(10 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取。合并有机相,有机相先用饱和硫代硫酸钠溶液(20 毫升)洗涤,再用饱和食盐水(20 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 50 毫克 4-硝基苯基(3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)碳酸酯(95-4)。

MS (ESI) M/Z: 421.3 [M+H]⁺.

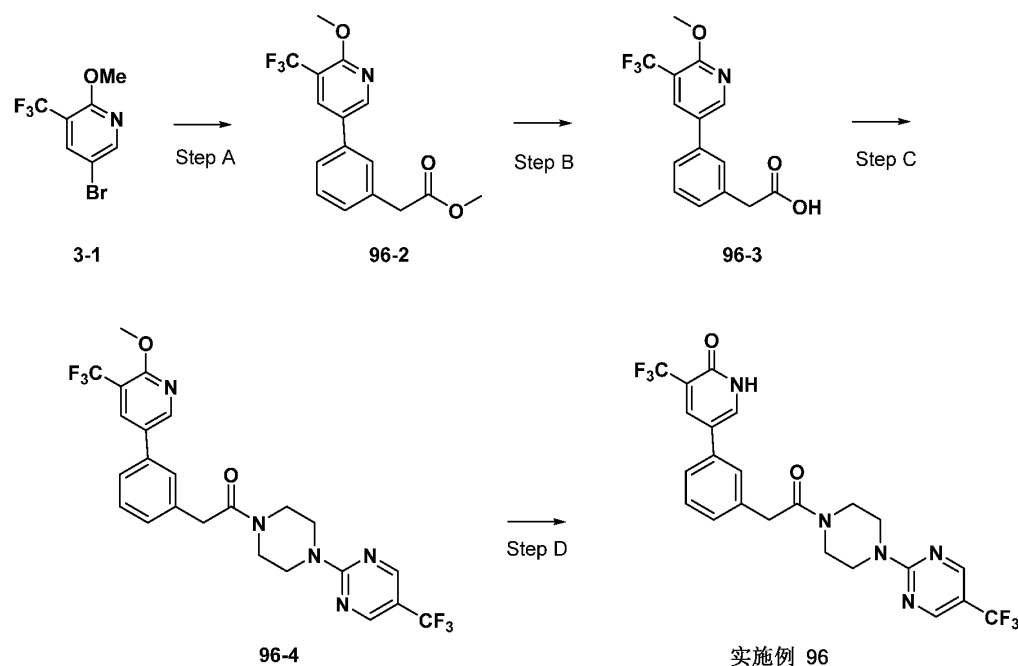
步骤 D: 以 4-硝基苯基(3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基)碳酸酯和中间体 **1C** 为原料,制备方法参考实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 514.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 3.97 (brs, 4H), 3.73 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H).

实施例 96

5-(3-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮



步骤 A: 以(3-(2-甲氧基-2-氧乙基)苯基)硼酸为原料,制备方法参考实施例 **95-2**。

MS (ESI) M/Z: 326.0 [M+H]⁺.

步骤 B: 在室温下,将 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(125 毫克, 0.38 毫摩尔)溶于四氢呋喃(3 毫升)和水(1 毫升)中。再向其中加入氢氧化锂一水合物(46 毫克, 1.92 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 18 小时。加水(5 毫升)淬灭,用 1 摩尔的稀盐酸把 pH 调到 5,用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取。合并有机相,有机相先用饱和食盐水(20 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。得到 118 毫克 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酸(96-3)。

MS (ESI) M/Z: 312.0 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)乙酸(60 毫克, 0.2 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(110 毫克, 0.3 毫摩尔)。再向其中加入 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶(67 毫克, 0.3 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(73 毫克, 0.57 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 2 小时。加水(20 毫升)淬灭, 混合液用乙酸乙酯(30 毫升×3 次)萃取。合并有机相, 有机相先用水(20 毫升×3 次)洗涤, 再用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 72 毫克 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(**96-4**)。

MS (ESI) *M/Z*: 526.0 [*M*+*H*]⁺.

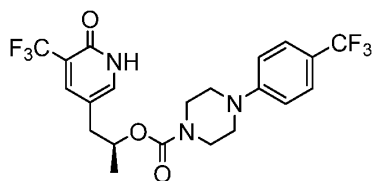
步骤 D: 以 2-(3-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯基)-1-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙烷-1-酮为原料, 制备方法参考 **95-4** 得到 52.3 毫克 5-(3-(2-氧代-2-(4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙基)苯基)-3-(三氟甲基)吡啶-2(1*H*)-酮 (化合物 **96**)。

MS (ESI) *M/Z*: 512.1 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.63 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.68 - 3.54 (m, 4H).

实施例 97

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羧酸盐



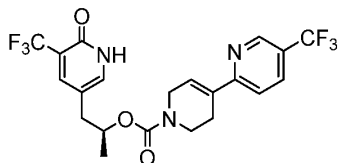
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 1-(4-(三氟甲基)苯基)哌嗪为原料, 制备方法参考**实施例 48**。

MS (ESI) *M/Z*: 476.1 [*M*-*H*]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.05 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.90 - 4.78 (m, 1H), 3.48 (brs, 4H), 3.30 - 3.07 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 98

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 5-(三氟甲基)-3', 6'-二氢-[2,4'-联吡啶]-1'(2'*H*)-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1G** 为原料, 制备方法参考**实施例 48**。

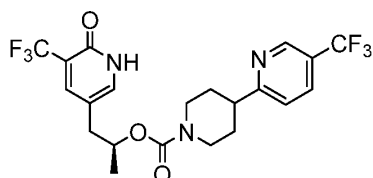
MS (ESI) *M/Z*: 476.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.85 (s,

1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.08 (brs, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 2H), 2.77 - 2.53 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 99

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸盐



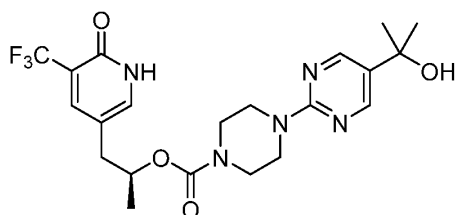
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1H** 为原料, 制备方法参考实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 478.0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (brs, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.05 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.65 - 1.41 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 100

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



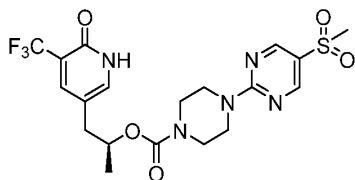
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1F** 为原料, 制备方法参考实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 468.2 $[M-H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.85 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.77 (brs, 2H), 3.55 (brs, 2H), 3.39 (brs, 4H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 101

(S)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



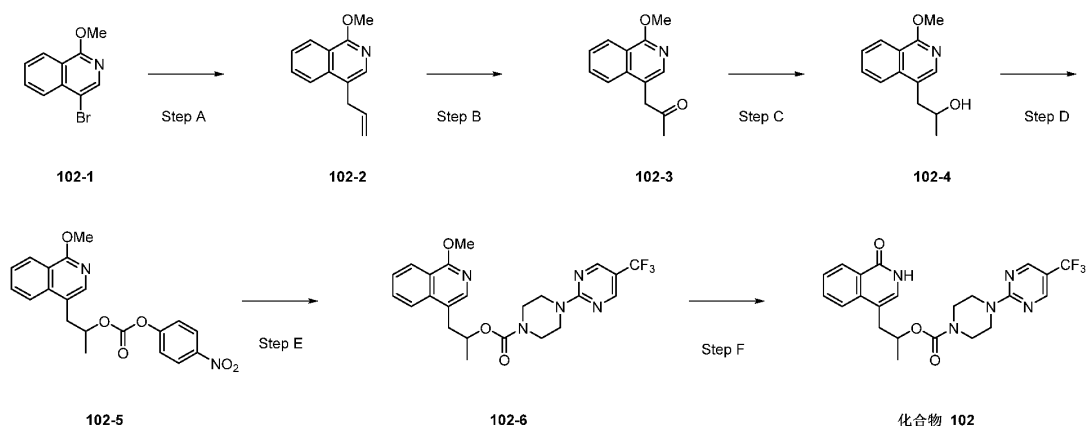
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-(甲磺酰基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 490.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.74 (m, 1H), 4.00 - 3.64 (m, 4H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 102

1-(1-氧代-1,2-二氢异喹啉-4-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



步骤 A: 向反应瓶中依次加入 4-溴-1-甲氧基异喹啉(500.0 毫克, 2.1 毫摩尔), 烯丙基硼酸频哪醇酯(105.0 毫克, 6.3 毫摩尔), 四(三苯基膦)钯(245.0 毫克, 0.21 毫摩尔), 碳酸钾(435.0 毫克, 3.2 毫摩尔)和 1,4-二氧六环(5.0 毫升), 氮气保护下于 110 °C 加热反应 4 小时。反应液冷却至室温后, 用硅藻土过滤, 有机相减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 368.0 毫克 4-烯丙基-1-甲氧基异喹啉 (**102-2**)。

MS (ESI) M/Z: 200.2 [M+H]⁺.

步骤 B: 4-烯丙基-1-甲氧基异喹啉(368.0 毫克, 2.0 毫摩尔), 氯化钯(35.5 毫克, 0.2 毫摩尔), 二氧化锰(695.2 毫克, 8.0 毫摩尔), 溶于乙腈/水混合溶剂(*v/v* = 7/1, 12 毫升), 反应液 60 °C 下反应过夜。反应液冷却至室温, 硅藻土过滤, 有机相减压浓缩, 所得粗产品 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙烷-2-酮, 直接用于下步反应 (**102-3**)。

MS (ESI) M/Z: 216.2 [M+H]⁺.

步骤 C: 室温下, 将 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙烷-2-酮粗产品溶于甲醇(12.0 毫升)中, 随后加入硼氢化钠(226.8 毫克, 6.0 毫摩尔), 反应液室温下搅拌 15 分钟。减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 310.0 毫克 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙烷-2-醇(**102-4**)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 4H), 3.09 (dd, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

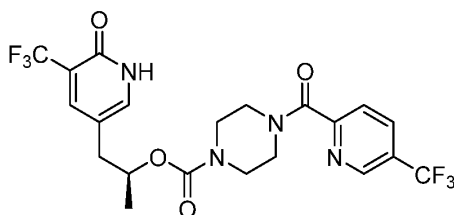
Step D-F: 以 1-(1-甲氧基异喹啉-4-基)丙烷-2-醇代替 1-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇, 制备方法参考实施例 33。

MS (ESI) M/Z: 462.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.22 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 3.94 - 3.57 (m, 4H), 3.42 (brs, 4H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

实施例 103

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)吡啶酰)哌嗪-1-羧酸盐



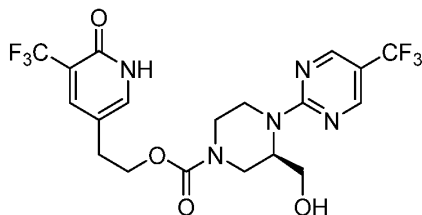
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1E** 为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 507.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 9.04 - 8.97 (m, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 3.83 - 3.33 (m, 8H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 104

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(*R*)-3-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



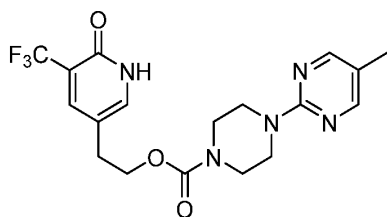
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 3。

MS (ESI) M/Z: 496.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.75 (brs, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.23 - 2.90 (m, 3H), 2.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

实施例 105

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸乙酯



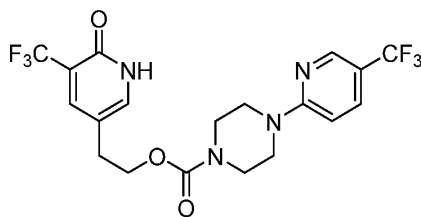
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **3**。

MS (ESI) M/Z: 412.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (brs, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).

实施例 106

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



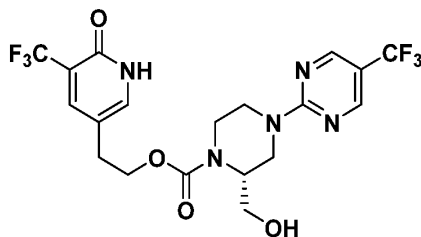
以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1D** 为原料, 制备方法参考实施例 **3**。

MS (ESI) M/Z: 465.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (brs, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H).

实施例 107

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(*R*)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 2-(甲氧基)-5-溴-3-(三氟甲基)吡啶, (*R*)-2-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **3**。

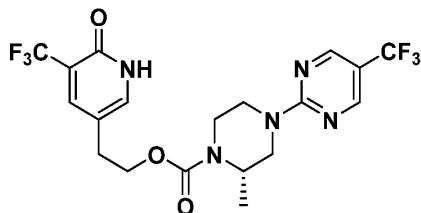
MS (ESI) M/Z: 496.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.77

(t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.08 (brs, 1H), 3.86 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 3.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H).

实施例 108

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(S)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



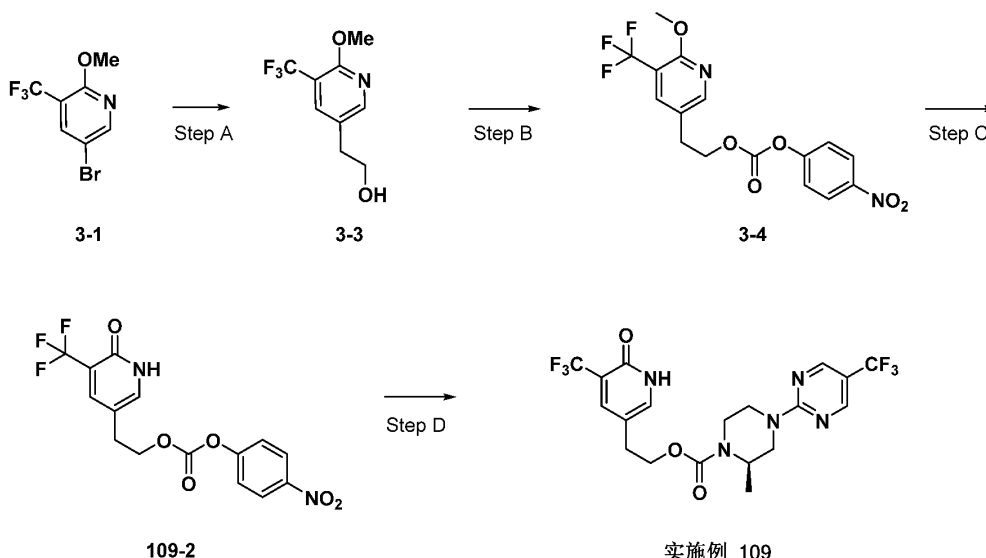
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 3。

MS (ESI) M/Z : 480.0 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (brs, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.25 (brs, 1H), 4.16 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 109

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(R)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 将 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(30 克, 117 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(500 毫升)中。随后, 在干冰丙酮浴冷却下, 加入 1.6 摩的正丁基锂的四氢呋喃溶液(73 毫升 117.3 毫摩尔)。反应液保持干冰丙酮浴冷却, 搅拌反应一小时后, 依次加入环氧乙烷溶液(3 摩尔/升的四氢呋喃溶液, 26 毫升, 78.1 毫摩尔)和 47%的三氟化硼的乙醚溶液(30 克, 101.5 毫摩尔)。反应液继续在干冰丙酮浴冷却下搅拌反应三个小时。加水(200 毫升)淬灭, 乙酸乙酯(200 毫升)萃取分离并合并有机相, 有机相用饱和食盐水(200 毫升×1 次)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱

层析纯化得到 12.5 克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-醇(**3-3**)。

MS (ESI) M/Z: 222.0 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基(4-硝基苯基)碳酸酯(6 克, 15.5 毫摩尔)溶于乙腈(60 毫升)中。随后, 向上述溶液中加入 55%的氢碘酸水溶液(6 毫升)。反应液在室温下搅拌过夜, 在冰水浴冷却下加碳酸氢钠水溶液(50 毫升)淬灭并将溶液调至 pH 8。混合液加入饱和硫代硫酸钠溶液(50 毫升), 过滤, 所得固体用分别用水和乙醇洗涤得到产物 5 克 4-硝基苯基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基)碳酸酯(**109-4**)。

MS (ESI) M/Z: 373.1 [M+H]⁺.

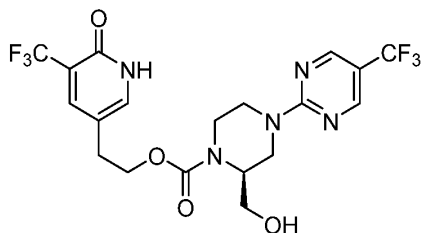
步骤 D: 以 4-硝基苯基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基)碳酸酯和(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 480.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.25 (brs, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

实施例 110

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(S)-2-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



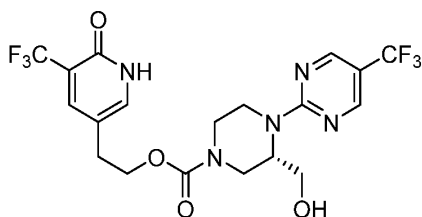
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) M/Z: 496.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.43 (brs, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.07 (brs, 1H), 3.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 13.6, 4.3 Hz, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H).

实施例 111

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(S)-3-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



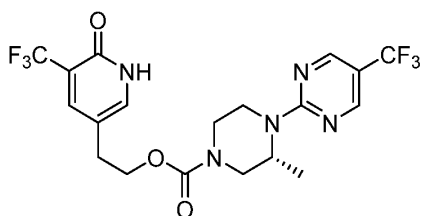
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) M/Z: 496.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 0.5 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.88 (brs, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.99 (brs, 1H), 2.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

实施例 112

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(R)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



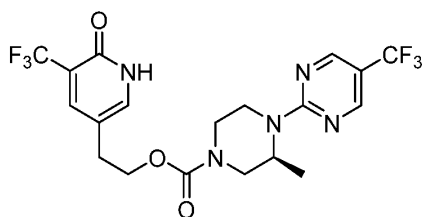
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.11 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (brs, 1H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 113

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(S)-3-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

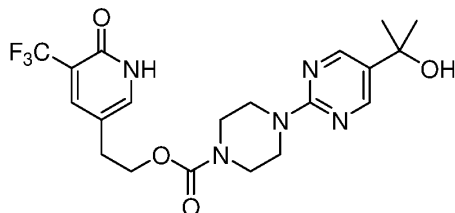
MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.87 (s, 1H),

4.47 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.17 (brs, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.97 (brs, 1H), 2.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 114

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



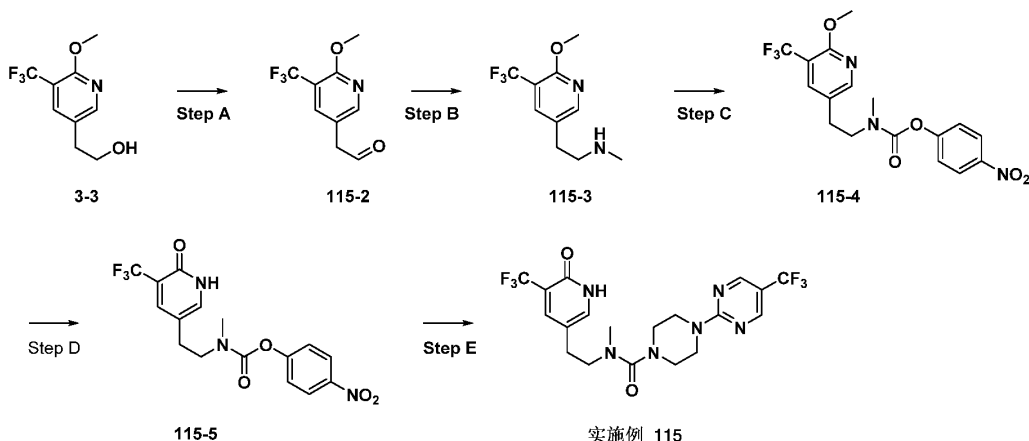
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯嘧啶-5-羧酸为原料, 制备方法参考中间体 **1F** 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 454.0 $[M-H]^-$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.45 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.41 (s, 6H).

实施例 115

N-甲基-*N*-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酰胺



步骤 A: 在 0 摄氏度下, 将化合物 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-醇(780 毫克, 3.53 毫摩尔)溶于二氯甲烷(40 毫升)中。随后, 向其中加入戴斯-马丁氧化剂(1.79 克, 4.23 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 3 小时。过滤, 滤饼用二氯甲烷(10 毫升×3 次)洗涤, 滤液用饱和食盐水(20 毫升)洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 最后减压浓缩。所得残留物硅胶柱层析纯化得到 620 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(**115-2**)。

MS (ESI) M/Z : 220.2 $[M+H]^+$.

步骤 B: 在 0 摄氏度下, 将化合物 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙醛(620 毫克, 2.83 毫摩尔)溶于无水甲醇(20 毫升)中。随后, 向其中加入冰醋酸(0.2 毫升), 甲胺的四氢呋喃溶液(2.1 毫升, 4.25 毫摩尔)和醋酸硼氢化钠(1.2 克, 5.66 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 3 小时。加水(50 毫升)淬灭反应, 混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3 次)萃取, 合并有机相, 有机相先用饱和食盐水(30 毫升)洗涤,

然后用无水硫酸钠干燥,过滤,最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 320 毫克 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙烷-1-胺(**115-3**)。

MS (ESI) *M/Z*: 235.2 [*M*+*H*]⁺.

步骤 C: 在室温下,将 2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-甲基乙烷-1-胺(320 毫克, 1.37 毫摩尔)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 毫升)中。再向其中加入二(对硝基苯)碳酸酯(833 毫克, 2.74 毫摩尔)和 *N,N*-二异丙基乙胺(354 毫克, 2.74 毫摩尔)。反应液在室温下搅拌 2 小时,加水(30 毫升)淬灭。混合液用乙酸乙酯(5 毫升×3 次)萃取,合并有机相,有机相先用饱和食盐水(30 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 67 毫克 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(**115-4**)。

MS (ESI) *M/Z*: 400.2 [*M*+*H*]⁺.

步骤 D: 将 4-硝基苯基(2-(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(67 毫克, 0.17 毫摩尔)溶于乙腈(0.7 毫升)中。随后,向上述溶液中加入氢碘酸(0.14 毫升)。反应液在室温下搅拌过夜。在冰浴条件下加碳酸氢钠水溶液(20 毫升)淬灭并将溶液调至 PH 8。混合液用二氯甲烷洗涤(5 毫升)三次,加入饱和的硫代硫酸钠溶液(20 毫升),有机相用饱和食盐水(20 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 20 毫克 4-硝基苯基甲基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基甲酸乙酯(**115-5**)。

MS (ESI) *M/Z*: 386.1 [*M*+*H*]⁺.

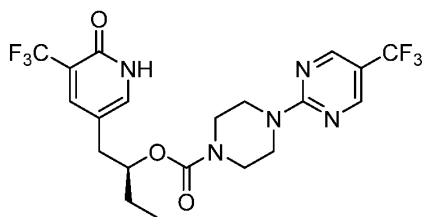
步骤 E: 以 4-硝基苯基甲基(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基甲酸乙酯和 2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)嘧啶为原料,制备方法参考**实施例 48**。

MS (ESI) *M/Z*: 479.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).

实施例 116

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丁烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



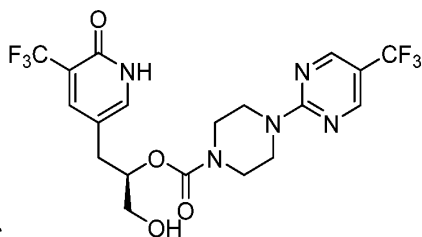
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-(-)-1,2-环氧丁烷为原料,制备方法参考**中间体 1C**和**实施例 48**。

MS (ESI) *M/Z*: 494.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 3.90 (brs, 2H), 3.68 (brs, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.74 (dd, *J* = 14.3, 4.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 1.64 - 1.46 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 117

(R)-1-羟基-3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



酸盐

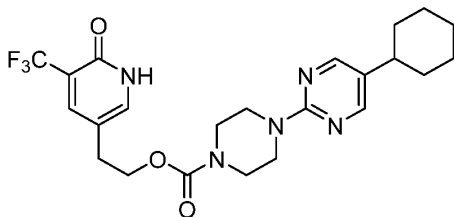
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(R)-叔丁基二甲基(环氧乙烷-2-基甲氧基)硅烷为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z: 496.20 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13 (brs, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 3.88 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 6H), 2.75 (dd, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 14.3, 8.1 Hz, 1H).

实施例 118

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(5-环己基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



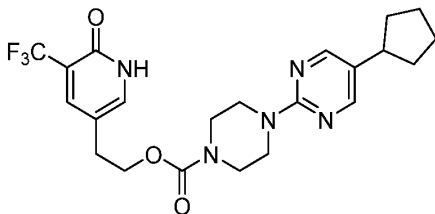
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 1I 为原料, 制备方法参考实施例 109。

MS (ESI) M/Z: 480.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (brs, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 3.49 - 3.36 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.44 - 1.21 (m, 5H).

实施例 119

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(5-环戊基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



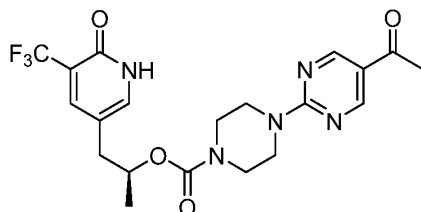
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和环戊基硼酸为原料, 制备方法参考中间体 1I 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z: 466.2 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 4H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H).

实施例 120

(*S*)-1-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基 4-(5-乙酰嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



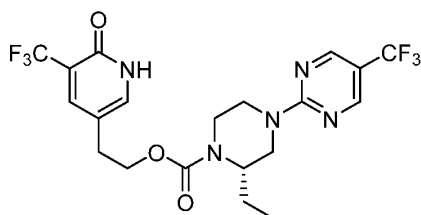
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1J** 为原料, 制备方法参考实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 454.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 7.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.89 - 4.79 (m, 1H), 3.94 (brs, 2H), 3.73 (brs, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.72 (dd, $J = 14.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

实施例 121

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(*S*)-2-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



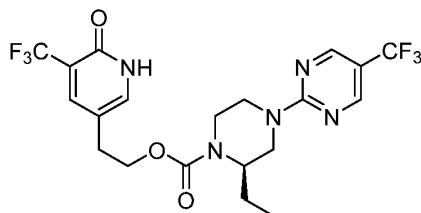
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*S*)-2-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z : 494.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.03 (brs, 1H), 3.89 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 0.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

实施例 122

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(*R*)-2-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(*R*)-2-乙基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体

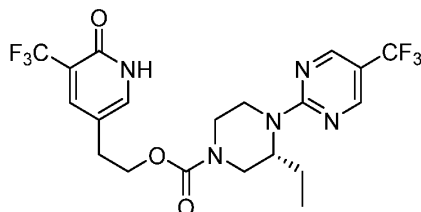
1C 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.03 (brs, 1H), 3.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

实施例 123

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(R)-3-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



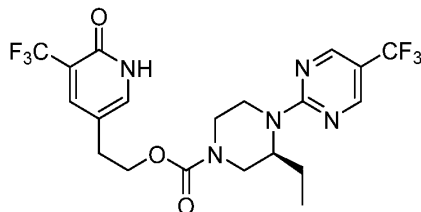
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和叔丁基(R)-3-乙基哌嗪-1-羧酸酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.59 (brs, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 2H), 4.03 - 3.80 (m, 2H), 3.16 - 2.78 (m, 3H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 0.75 (brs, 3H).

实施例 124

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(S)-3-乙基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



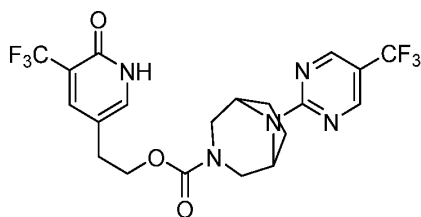
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和叔丁基(S)-3-乙基哌嗪-1-羧酸酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z: 494.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.73 (brs, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.16 - 2.80 (m, 3H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 0.75 (brs, 3H).

实施例 125

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 8-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-3-羧酸酯



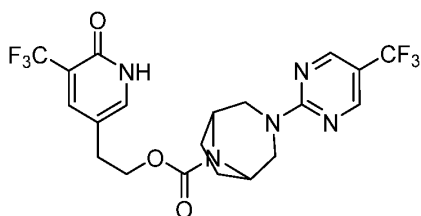
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) M/Z: 492.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.49 (brs, 1H), 4.76 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H).

实施例 126

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 3-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯



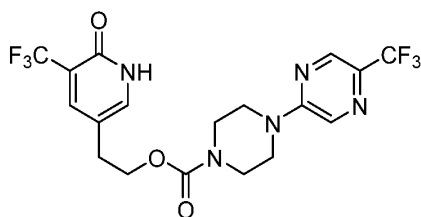
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 3,8-二氮杂环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) M/Z: 492.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 4.29 (brs, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H).

实施例 127

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



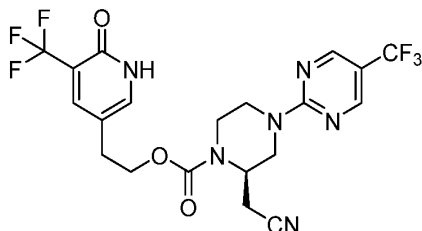
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 466.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 2.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H).

实施例 128

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(R)-2-(氰基甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



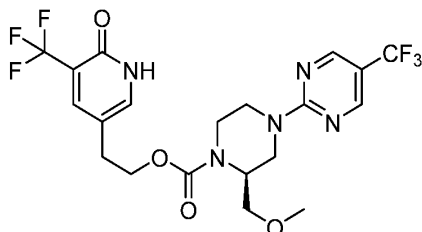
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1K** 为原料, 制备方法参考实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 505.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.04 (brs, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 2H).

实施例 129

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基-2-(甲氧基甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



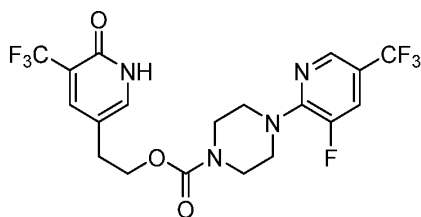
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和中间体 **1L** 为原料, 制备方法参考实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 510.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (s, 2H), 7.91 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 3H), 3.87 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 3.14 (brs, 3H), 3.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H).

实施例 130

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



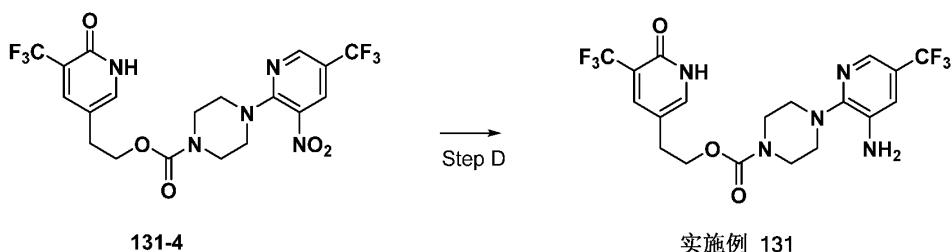
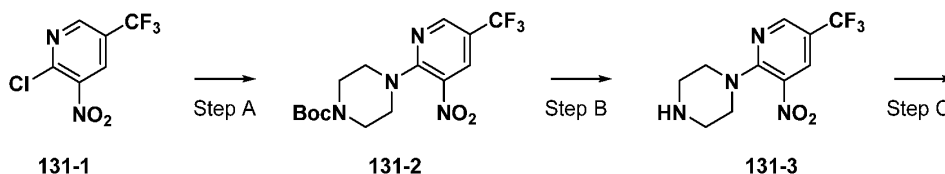
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-3-氟-5-(三氟甲基)吡啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 483.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 13.4$, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.75 (m, 4H), 2.07 - 2.02 (m, 2H).

实施例 131

4-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-甲酰胺



步骤 A-C: 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z : 510.1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.76 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.50 (brs, 8H), 2.73 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H).

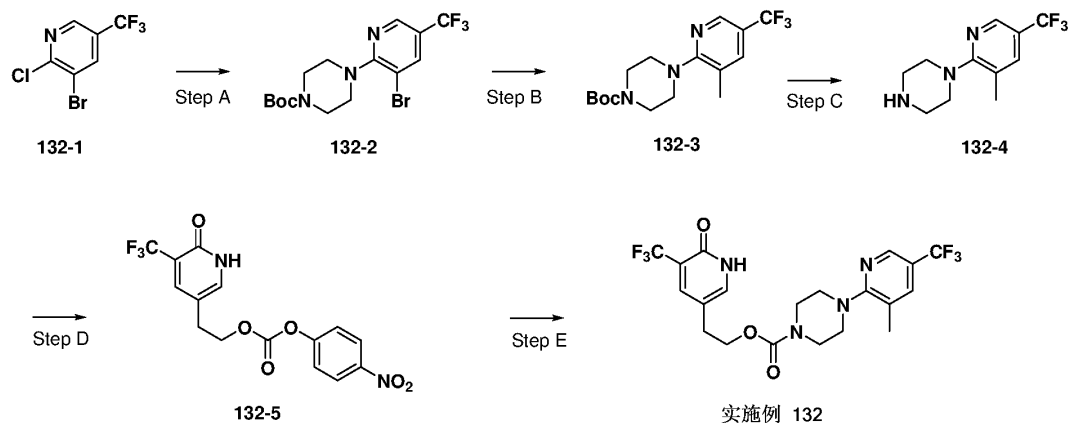
步骤 D: 在室温下将 2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐溶于 5 毫升无水甲醇中, 加入钯/碳催化剂(20%)。反应液在室温下搅拌 5 小时, 过滤, 滤饼用甲醇(5 毫升×3 次)洗涤, 得到的滤液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化得到 25 毫克 4-(3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物 131)。

MS (ESI) M/Z : 480.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H).

实施例 132

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



步骤 A: 以哌嗪-1-羧酸叔丁酯 和 3-溴-2-氯-5-(三氟甲基)吡啶为原料, 制备方法参考 **1C-2**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 - 8.57 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 4H), 3.40 - 3.36 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

步骤 B: 在室温下, 将 4-(3-溴-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (100 毫克, 0.24 毫摩尔), 三甲基环三硼氧烷 (0.21 毫升, 0.73 毫摩尔), $[1,1'\text{-双(二苯基膦基)二茂铁}]$ 二氯化钯 (17.6 毫克, 0.024 毫摩尔) 和碳酸钠 (51 毫克, 0.48 毫摩尔) 溶于 1,4-二氧六环 (1 毫升) 和水 (0.1 毫升) 中。氮气置换后, 反应液封管加热至 100°C 搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 80 毫克 4-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**132-3**)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 4H), 3.21 - 3.15 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

步骤 C: 在室温下, 将 4-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (80 毫克, 0.23 毫摩尔) 溶于 1,4-二氧六环 (1 毫升) 中。随后, 向上述溶液中加入盐酸二氧六环溶液 (1 毫升)。反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到 57 毫克 1-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪 (**132-4**)。

MS (ESI) M/Z : 246.1 $[M+H]^+$.

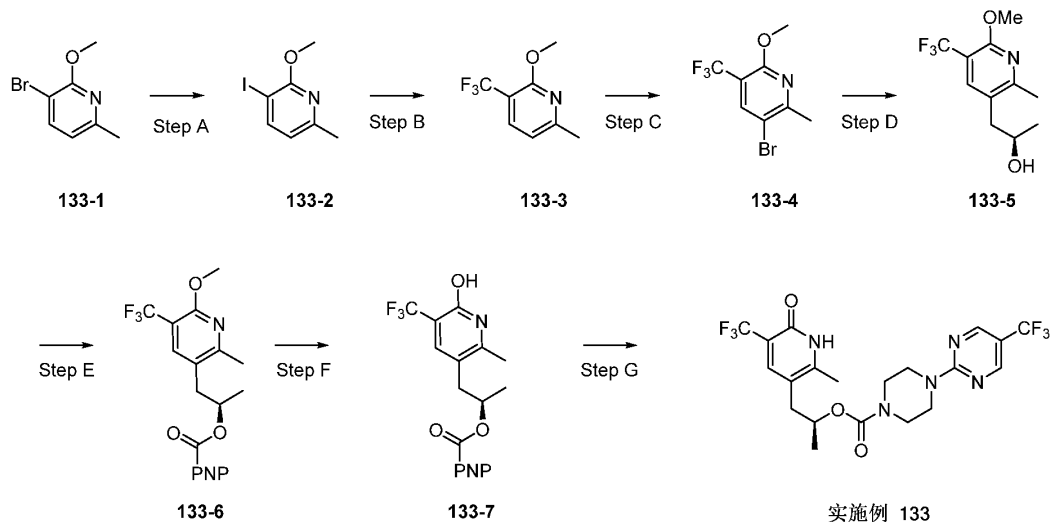
步骤 D-E: 以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 1-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪为原料, 制备方法参考 **实施例 48**。

MS (ESI) M/Z : 479.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.22 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

实施例 133

(S)-1-(2-甲基-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙-2-基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸酯



步骤 A: 将 3-溴-2-甲氧基-6-甲基吡啶 (3.03 克, 15 毫摩尔) 溶解在四氢呋喃(30 毫升)中, 降温至 -78°C , 缓慢滴加正丁基锂(14 毫升, 1.6 N, 22.4 毫摩尔)。加毕, -78°C 下搅拌 15 分钟, 随后将碘 (4.57 克, 18 毫摩尔) 溶解在四氢呋喃(15 毫升)中, 缓慢滴加到上述反应中, 继续反应 1 小时。向反应体系加入饱和硫化硫酸钠水溶液(10 毫升), 室温搅拌 10 分钟, 乙酸乙酯(50 毫升 $\times$ 3)萃取, 有机相合并浓缩, 残余物经硅胶柱层析得 1.24 克 3-碘-2-甲氧基-6-甲基吡啶(133-2)

MS (ESI) M/Z: 249.9 [M+H]⁺.

步骤 B: 无水氮气保护下, 将 3-碘-2-甲氧基-6-甲基吡啶(2.7 克, 10.84 毫摩尔)溶解在 DMF (40 毫升)中, 再加入溴化铜(240 毫克, 1.08 毫摩尔), 随后往体系中缓慢滴加 2, 2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(5.21 克, 27.1 毫摩尔), 加毕, 升温至 110°C 反应 2 小时。反应降至室温, 加入乙酸乙酯(300 毫升), 再用水(100 毫升 $\times$ 5)洗涤, 有机相浓缩, 残余物用硅胶柱层析得到 1.4 克 2-甲氧基-6-甲基-3-(三氟甲基)吡啶 (133-3)。

MS (ESI) M/Z: 192.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 将 2-甲氧基-6-甲基-3-(三氟甲基)吡啶(500 毫克, 2.62 毫摩尔)溶解在 DMF (5 毫升)中, 再将二溴海因(786.6 毫克, 2.75 毫摩尔)加入至体系中, 室温下反应 3 小时。加入乙酸乙酯(100 毫升), 再用水(100 毫升 $\times$ 5)洗涤, 有机相浓缩, 残余物硅胶柱层析得到 445 毫克 3-溴-6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(133-4)。

步骤 D: 将 3-溴-6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶(400 毫克, 1.48 毫摩尔)溶解在四氢呋喃(10 毫升)中, 体系降温至 -78°C , 缓慢滴加正丁基锂(1.6 M in THF, 0.13 毫升)。加毕, 保温 -78°C 搅拌 1 小时, 随后加入(S)-环氧丙烷(86 毫克, 1.48 毫摩尔)和三氟化硼乙醚(252.1 毫克, 1.78 毫摩尔), 继续在 -78°C 下反应 1 小时。向体系中加入水(10 毫升)淬灭反应, 再用乙酸乙酯(20 毫升 $\times$ 3)萃取, 有机相减压浓缩,

所得残余物用硅胶柱层析纯化得到 85 毫克(2*S*)-1-(6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇 (133-5)。

MS (ESI) M/Z : 250.0 $[M+H]^+$.

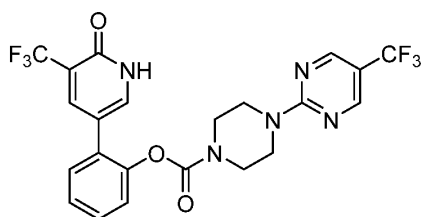
步骤 E-G: 以(2*S*)-1-(6-甲氧基-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)丙-2-醇为原料, 制备方法参考实施例 48.

MS (ESI) M/Z : 494.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 3.86 (brs, 2H), 3.71 (brs, 2H), 3.42 (brs, 4H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 134

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



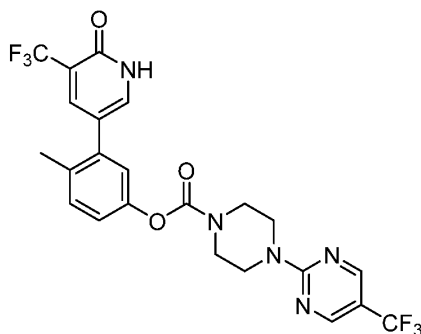
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 2-溴苯酚为原料, 制备方法参考实施例 95。

MS (ESI) M/Z : 514.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.85 (brs, 4H), 3.64 (brs, 2H), 3.48 (brs, 2H).

实施例 135

4-甲基-3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



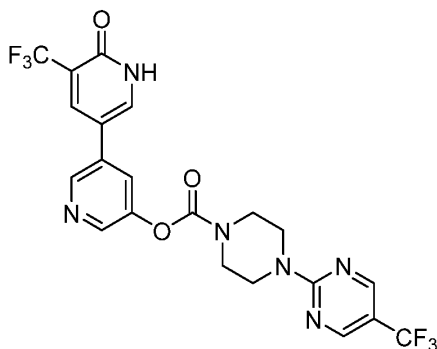
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 3-溴-4-甲基苯酚为原料, 制备方法参考实施例 95。

MS (ESI) M/Z : 528.1 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 3.95 (brs, 4H), 3.70 (brs, 2H), 3.55 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H).

实施例 136

6'-氧代-5'-(三氟甲基)-1', 6'-二氢-[3,3'-联吡啶]-5-基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



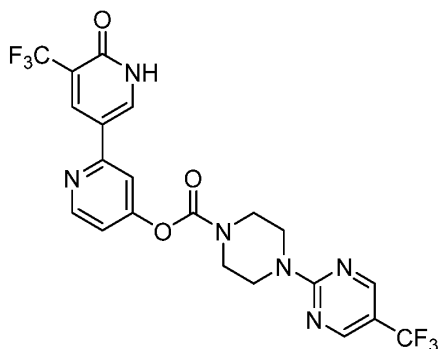
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 5-溴吡啶-3-醇为原料, 制备方法参考**实施例 95**。

MS (ESI) M/Z: 515.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (brs, 1H), 8.79 - 8.74 (m, 3H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.00 (brs, 4H), 3.77 (brs, 2H), 3.60 (brs, 2H).

实施例 137

6'-氧代-5'-(三氟甲基)-1', 6'-二氢-[2,3'-联吡啶]-4-基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



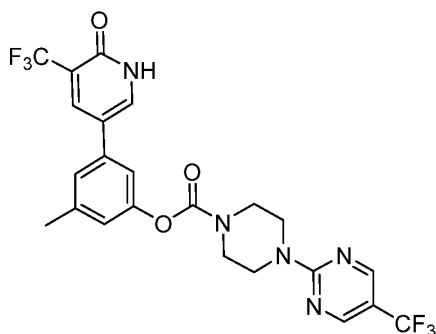
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 2-溴吡啶-4-醇为原料, 制备方法参考**实施例 95**。

MS (ESI) M/Z: 515.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 2H), 8.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (brs, 4H), 3.74 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H).

实施例 138

3-甲基-5-(6'-氧代-5'-(三氟甲基)-1', 6'-二氢吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



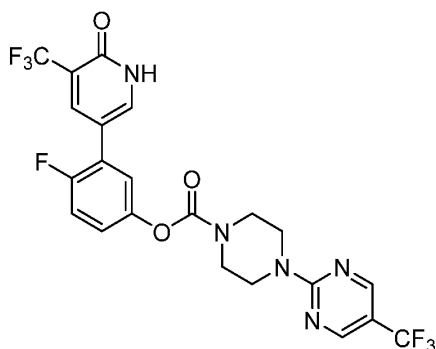
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 3-溴-5-甲基苯酚为原料，制备方法参考**实施例 95**。

MS (ESI) M/Z: 528.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (brs, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.97 (brs, 4H), 3.73 (brs, 2H), 3.58 (brs, 2H), 2.37 (s, 3H).

实施例 139

4-氟-3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基 4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯



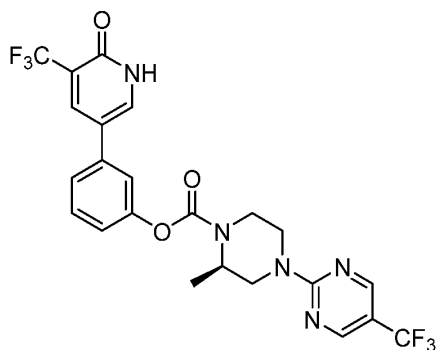
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 3-溴-4-氟苯酚为原料，制备方法参考**实施例 95**。

MS (ESI) M/Z: 532.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 3.96 (brs, 4H), 3.72 (brs, 2H), 3.57 (brs, 2H).

实施例 140

3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基(R)-2-甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



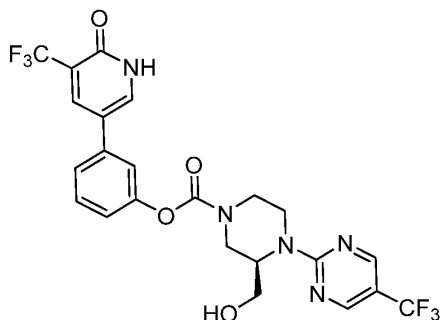
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(*R*)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料,制备方法参考实施例 95。

MS (ESI) M/Z : 528.4 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.64 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.48 (brs, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.44 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 1.19 (s, 3H).

实施例 141

3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基(*R*)-3-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



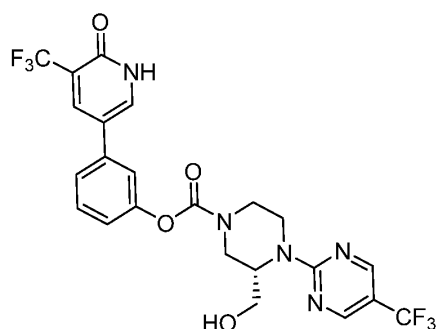
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(*R*)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料,制备方法参考实施例 95。

MS (ESI) M/Z : 543.5 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.03 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.77 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.49 - 3.21 (m, 3H).

实施例 142

3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基(*S*)-3-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



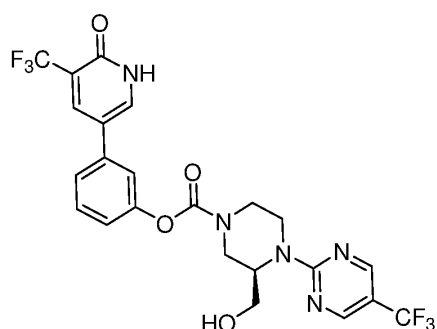
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考实施例 95。

MS (ESI) M/Z: 543.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.08 - 4.90 (m, 1H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.47 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.21 - 3.03 (m, 1H).

实施例 143

3-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)苯基(R)-3-(羟甲基)-4-(5-(三氟甲基)噻啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



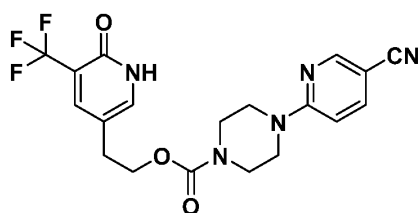
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和(R)-3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考实施例 95。

MS (ESI) M/Z: 543.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.03 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.83 (s, 0.5H), 7.71 (s, 0.5H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 1H), 4.04 - 3.78 (m, 2H), 3.54 - 3.19 (m, 3H).

实施例 144

2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



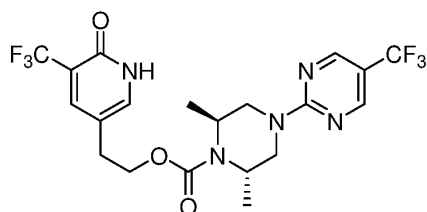
以(6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)硼酸和 6-氯烟碱腈为原料, 制备方法参考**实施例 48**。

MS (ESI) M/Z: 422.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (brs, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).

实施例 145

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



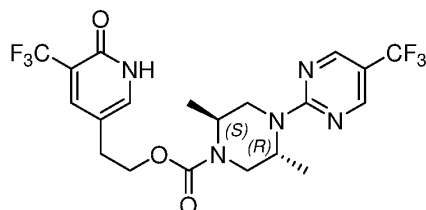
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间件 **1C** 和**实施例 109**。

MS (ESI) M/Z: 493.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.32 - 3.99 (m, 6H), 3.66 (dd, *J* = 13.9, 4.0 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

实施例 146

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间件 **1C** 和**实施例 109**。

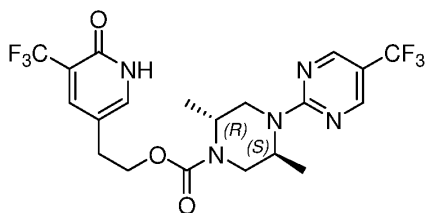
MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.10 (m, 4H), 3.68 (dd, *J* = 29.3, 13.7 Hz, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H),

3.29 - 3.18 (m, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 6H).

实施例 147

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



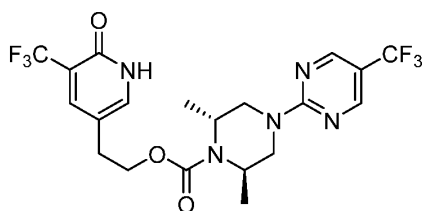
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 494.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 4.42 - 4.13 (m, 4H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 6H).

实施例 148

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 6*R*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



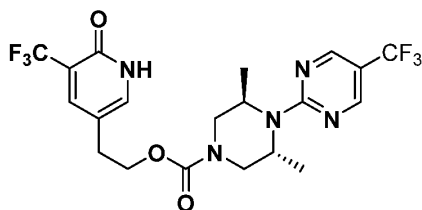
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 494.7 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 4H), 4.09 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

实施例 149

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(3*R*, 5*R*)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



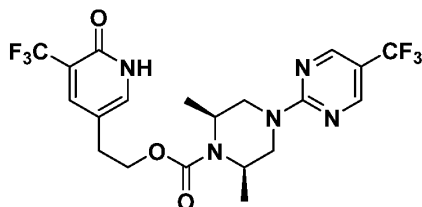
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3*R*, 5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 493.8 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 2H), 4.31 - 4.09 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 13.4, 1.6 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.56 (dd, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

实施例 150

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 6*R*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



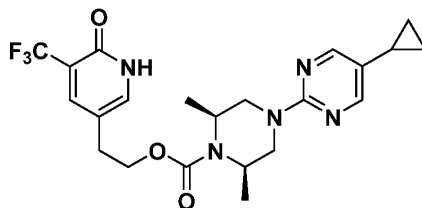
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*, 6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 493.8 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

实施例 151

2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 6*S*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



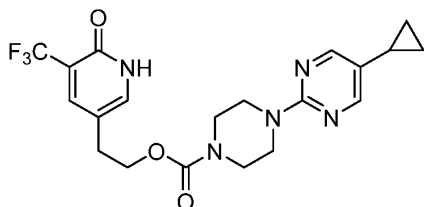
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶、2-氯-5-环丙基嘧啶和(2*S*, 6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 466.0 [*M*+*H*]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (brs, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.26 - 4.02 (m, 4H), 2.99 (dd, $J = 13.0, 4.4$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.89 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H).

实施例 152

2-(6-氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基 4-(5-环丙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



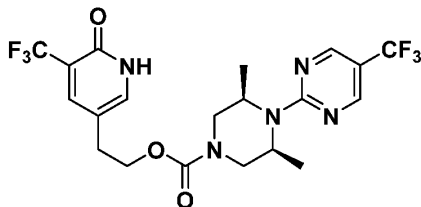
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z : 438.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.71 - 7.40 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 0.91 - 0.81 (m, 2H), 0.68 - 0.55 (m, 2H).

实施例 153

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(3*R*, 5*S*)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



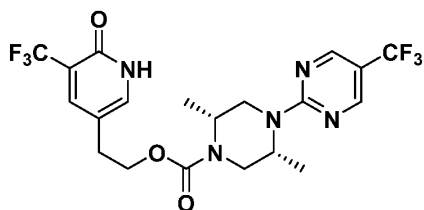
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3*R*, 5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z : 494.4 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.00 - 4.77 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.13 - 0.89 (m, 3H).

实施例 154

2-(6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



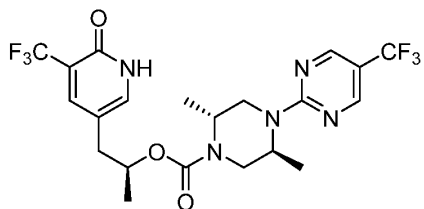
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 494.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

实施例 155

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



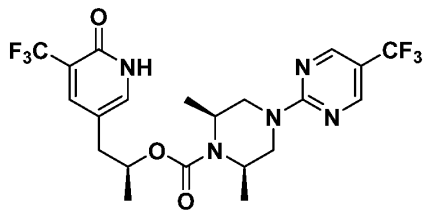
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) *M/Z*: 508.6 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 0.5H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 0.5H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H), 1.02 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.5H).

实施例 156

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



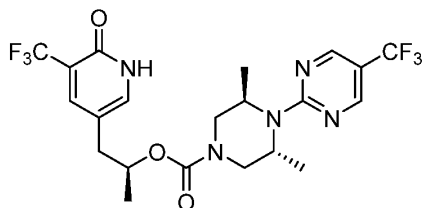
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 508.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.95 - 4.79 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

实施例 157

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(3*R*, 5*R*)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



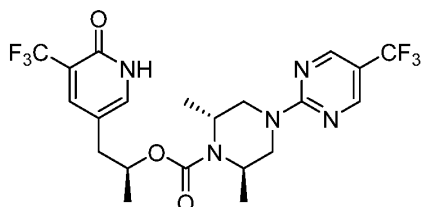
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3*R*, 5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 508.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.96 - 4.80 (m, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 158

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 6*R*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



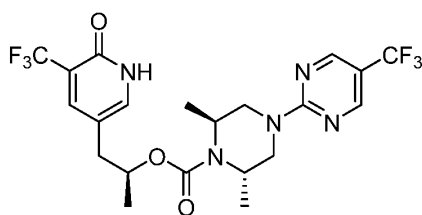
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 508.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 4H), 3.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 1.21 (dd, *J* = 5.9, 1.7 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

实施例 159

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



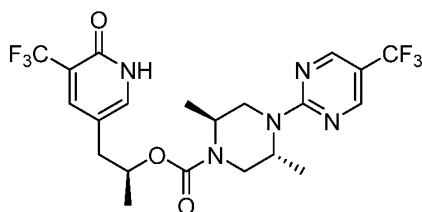
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) *M/Z*: 508.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.05 - 4.89 (m, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 4H), 3.65 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 2.77 (dd, *J* = 14.1, 4.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

实施例 160

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



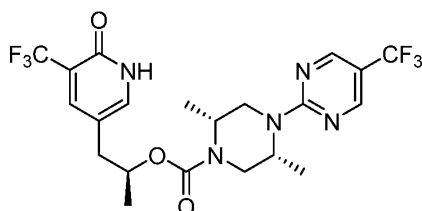
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) *M/Z*: 508.7 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 0.5 H), 7.82 (s, 0.5H), 7.60 (s, 0.5H), 7.54 (s, 0.5H), 5.03 - 4.81 (m, 4H), 4.46 - 4.23 (m, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.79 - 2.55 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H), 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

实施例 161

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



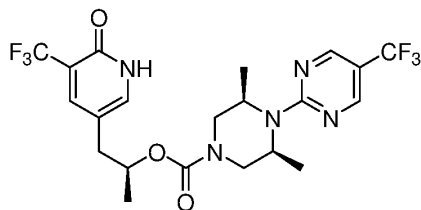
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 508.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.90 - 4.86 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 4.32 (brs, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 2H), 1.26 - 1.20 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

实施例 162

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(3*S*, 5*R*)-3,5-二甲基-4-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



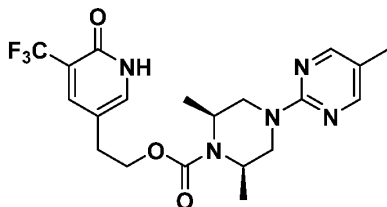
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶和(3*S*, 5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) M/Z: 508.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 5.07 - 4.82 (m, 1H), 4.81 - 4.68 (m, 2H), 3.92 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.18 - 2.95 (m, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.18 - 0.94 (m, 6H).

实施例 163

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



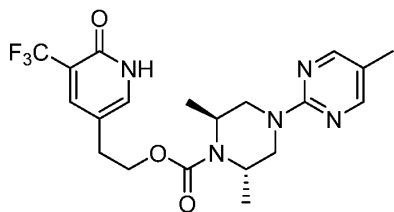
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) M/Z: 440.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 4H), 2.99 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

实施例 164

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



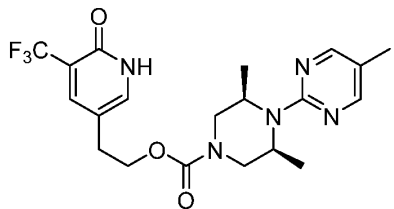
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 440.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (brs, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 3H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

实施例 165

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(3*S*, 5*R*)-3,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



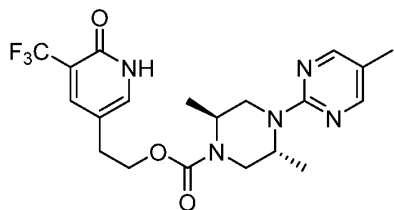
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (3*S*, 5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 440.3 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.64 (brs, 2H), 4.34 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.73 (m, 2H), 3.16 - 2.92 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.02 (brs, 6H).

实施例 166

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

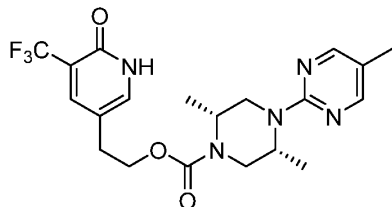
MS (ESI) *M/Z*: 440.3 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.08

(s, 3H), 1.04 - 1.96 (m, 6H).

实施例 167

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



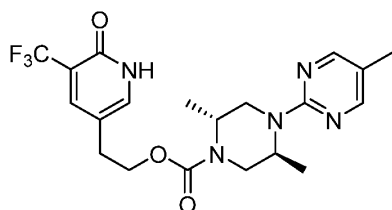
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 440.8 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 168

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



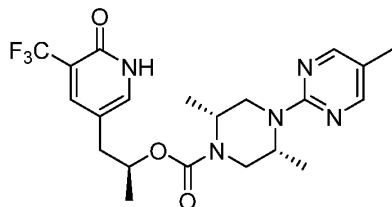
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 440.3 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 4H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 6H).

实施例 169

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶

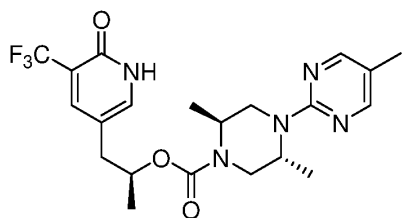
为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 454.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.86 (m, 1H), 4.58 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

实施例 170

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



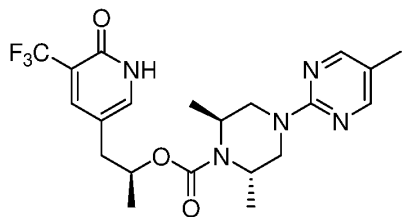
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 454.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.20 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 25.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 21.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 3H), 1.09 - 0.99 (m, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H).

实施例 171

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



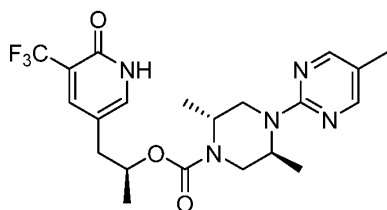
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) M/Z: 454.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 4.01 (dd, *J* = 13.6, 1.9 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

实施例 172

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基-4-(5-甲基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



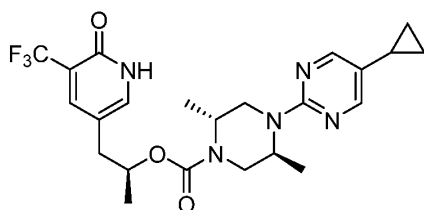
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) *M/Z*: 454.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.91 - 4.67 (m, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.08 (m, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 3H), 1.06 - 1.00 (m, 3H), 0.94 (dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz, 3H).

实施例 173

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*S*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



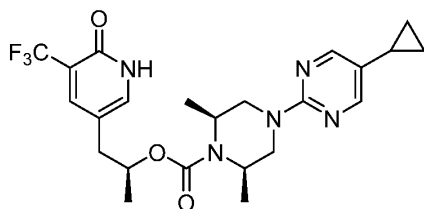
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) *M/Z*: 480.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.90 - 4.67 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 3H), 1.03 (dd, *J* = 6.3, 3.6 Hz, 3H), 0.93 (dd, *J* = 17.2, 6.6 Hz, 3H), 0.88 - 0.83 (m, 2H), 0.65 - 0.59 (m, 2H).

实施例 174

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 6*S*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



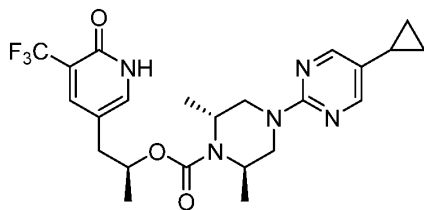
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) *M/Z*: 479.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.93 - 4.80 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 3H), 1.08 - 0.95 (m, 6H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.66 - 0.59 (m, 2H).

实施例 175

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 6*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



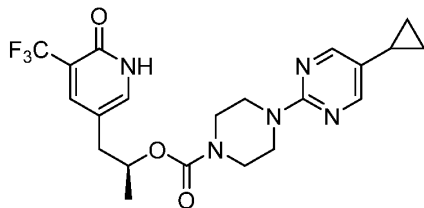
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) *M/Z*: 480.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 13.5, 1.6 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.6, 3.9 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H).

实施例 176

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基4-(5-环丙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸盐



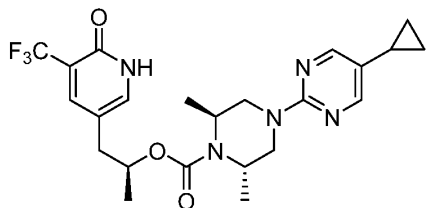
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, 哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) *M/Z*: 452.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 1H), 4.91 - 4.72 (m, 1H), 3.83 - 3.46 (m, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 4H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H).

实施例 177

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*, 6*S*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪

-1-羧酸盐

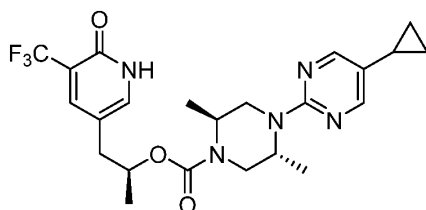
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) *M/Z*: 480.8 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 4.00 (d, *J* = 13.6, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.68 - 0.60 (m, 2H).

实施例 178

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*S*, 5*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



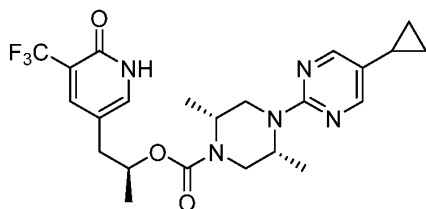
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **48**。

MS (ESI) *M/Z*: 480.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.87 (s, 0.5H), 7.81 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.53 (s, 0.5H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 3H), 0.98 - 0.84 (m, 5H), 0.69 - 0.57 (m, 2H).

实施例 179

(*S*)-1-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)丙烷-2-基(2*R*, 5*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



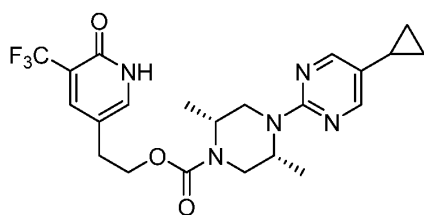
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 48。

MS (ESI) *M/Z*: 480.2 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 3H), 1.16 - 1.07 (m, 6H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.65 - 0.57 (m, 2H).

实施例 180

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



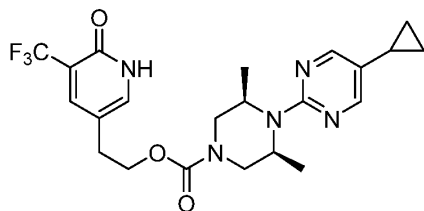
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 466.8 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 2H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H).

实施例 181

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(3*S*, 5*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



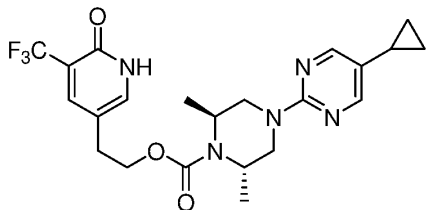
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (3*S*, 5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 466.6 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.29 (brs, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.64 (brs, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.01 (s, 6H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.64 - 0.62 (m, 2H).

实施例 182

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 6*S*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



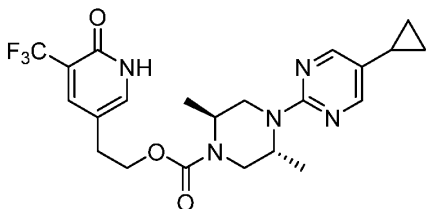
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 6*S*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 466.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.95 - 0.81 (m, 2H), 0.70 - 0.57 (m, 2H).

实施例 183

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 5*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



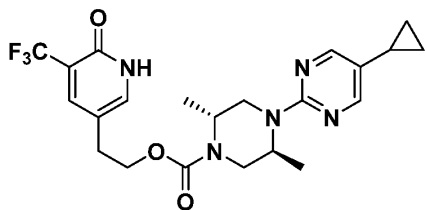
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 5*R*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

MS (ESI) *M/Z*: 466.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 4H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 6H), 0.92 - 0.82 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 2H).

实施例 184

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 5*S*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 5*S*)-2,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 **1C** 和实施例 **109**。

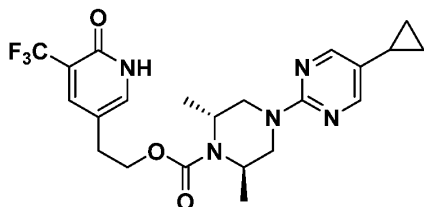
MS (ESI) *M/Z*: 466.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.85

- 4.65 (m, 1H), 4.36 - 4.05 (m, 4H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.09 - 0.90 (m, 6H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.66 - 0.58 (m, 2H).

实施例 185

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*R*, 6*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



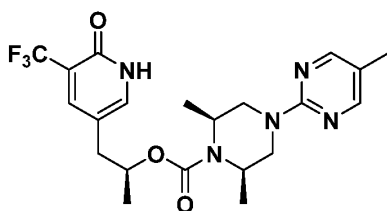
以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*R*, 6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-环丙基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 466.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 13.6, 1.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.5, 3.9 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.66 - 0.60 (m, 2H).

实施例 186

2-(6-氧-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-基)乙基(2*S*, 6*R*)-4-(5-环丙基嘧啶-2-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸盐



以 5-溴-2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶, (2*S*, 6*R*)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 2-氯-5-甲基嘧啶为原料, 制备方法参考中间体 1C 和实施例 109。

MS (ESI) *M/Z*: 454.0 [*M*+*H*]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H).

生物学测试评价:

一、PARP1 体外酶学实验

本实验检测受试化合物对 PARP1 酶活性的抑制效果, 对受试化合物进行梯度稀释, 复孔检测。

1 准备组蛋白包被的 384 孔板

向每个孔中加入 25 μl 组蛋白溶液, 并在 4°C 下孵育过夜。

2 准备 PBST 缓冲液、封闭缓冲液和检测缓冲液

3 使用 PBST 缓冲液清洗组蛋白包被的 384 孔板 3 次。在 常温条件下, 用 50 μ l 封闭缓冲液封闭 1h。使用 PBST 缓冲液清洗板 3 次。

4 化合物准备:

在 96 孔源板中准备 1000x 化合物。将 1 μ l 化合物从源板转移到 96 孔中间板。摇动并以 1000rpm 的速度离心 1 分钟。

将 5 μ l DMSO 溶液转移到每个孔中。

5 酶促反应:

25 $^{\circ}$ C 孵育 PARP1 & DNA 混合物 10 分钟。

加入 10 μ l PARP1&DNA(需要最小对照), 与化合物在室温下孵育 10 分钟, 然后将 10 μ L DNA 加入阴性对照孔中。

每孔加入 10 μ l 2.5x NAD⁺, 25 $^{\circ}$ C 孵育 60 分钟。使用 PBST 缓冲液清洗板 3 次。

6 检测:

添加 20 μ l 的抗聚/单 ADP 核糖兔单克隆抗体(anti-Poly/Mono-ADP Ribose Rabbit mAb, cell signaling technology 公司, 货号: 7074P2)。

在常温下孵育 1.5 小时, 并使用 PBST 缓冲液清洗板 3 次。

加入 20 μ l 按照 1:2000 比例稀释的抗兔 IgG HRP-linked 抗体(anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody)。

在 常温下孵育 1 小时, 然后使用 PBST 缓冲液洗涤板 3 次。

7 加入 25 μ l 的 Femto-ECL Substrate A 和 Femto-ECLSubstrate B (1:1) 混合物。

8 立即在 Envision 仪器上进行化学发光检测。

9 数据处理

使用等式 (1) 在 Excel 中拟合数据以获得抑制值

等式 (1): $\text{inh \%} = (\text{Max-Signal}) / (\text{Max-Min}) * 100$

使用等式 (2) 拟合 XL-Fit 中的数据以获得 IC₅₀ 值

等式 (2): $Y = \text{Bottom} + (\text{Top-Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$

Y 是抑制百分比, X 是化合物浓度。

二、PARP 2, 3, 5A, 5B, 7, 12, 15 体外酶学实验

本实验检测受试化合物对 PARP2, 3, 5A, 5B, 7, 12, 15 酶活性的抑制效果, 对受试化合物进行梯度稀释, 复孔检测。

1. 准备组蛋白包被的 384 孔板向每个孔中加入 25 μ l 组蛋白溶液, 并在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。

2. 准备 PBST 缓冲液、封闭缓冲液和检测缓冲液

3. 使用 PBST 缓冲液清洗组蛋白包被的 384 孔板 3 次。在常温条件下使用 50 μ l 封闭液封闭 1 小时。使用 PBST 缓冲液清洗板 3 次。

4. 化合物准备:

在 96 孔源板中准备 2000x 化合物。从源板转移 50 nl 化合物至 96 孔中间板, 每孔补充 39.95

μl 检测缓冲液。摇匀并以 1000rpm 的速度离心 1 分钟。

将 5 μl 化合物 DMSO 溶液转移到每个孔中。

5 酶促反应：

将酶混合物在 25℃ 条件下孵育 10 分钟。

加入 10 μl 酶混合物，在室温下与化合物一起孵育 10 分钟

并将 10 μl 检测缓冲液加入检测板的阴性对照孔中。

每孔加入 10 μl 2.5x Biotin-NAD⁺，25℃条件下孵育 60 分钟。

使用 PBST 缓冲液洗板 3 次。

6.检测：

添加 25 μl 的 Stre-HRP。

在 常温条件下孵育 1 小时，并使用 PBS 缓冲液清洗板 3 次。

添加 25 μl 的 QuantaRed Enhancer mix。孵育 10 分钟。

加入 2.5 ul QuantaRed Stop Solution 停止过氧化物酶反应，摇动平板 10-30 秒。

7.使用 Paradigm 立即读板，检测 Ex550/Em620 读值。

8. 数据处理

使用等式 (1) 在 Excel 中拟合数据以获得抑制值

等式 (1): $\text{inh \%} = (\text{Max-Signal}) / (\text{Max-Min}) * 100$

使用等式 (2) 拟合 XL-Fit 中的数据以获得 IC₅₀ 值

等式 (2): $Y = \text{Bottom} + (\text{Top-Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$

Y 是抑制百分比，X 是化合物浓度。

结果如表1所示，结论：本发明代表性化合物能有效抑制PARP7酶活，部分化合物对PARP1, 2, 3, 5A, 5B, 12, 15具有较好的选择性。

表 1：PARP7 酶学抑制结果

实施例	PARP 7 IC ₅₀ (nM)
3	1.8
5	5.83
7	2.79
9	7.6
10	6.7
13	5.98
17	2.79
22	3.6
25	0.8
26	0.6
27	1.1
28	0.9
29	5.6
30	0.9
31	1.19
32	0.44
33	0.9

35	0.53
36	0.38
37	0.9
38	1.1
39	1.5
40	0.7
41	1.1
42	1.46
43	0.9
44	0.8
45	2.26
46	1.94
47	7.22
49	0.76
50	0.52
51	1.34
52	1.18
53	2.3
54	6.23
55	3.42
56	2.27
57	0.74
58	3.18
59	1.06
60	7.02
61	0.72
62	2.09
63	3.12
64	1.99
65	0.65
66	1.82
67	0.76
68	1.11
70	0.91
72	4.98
73	0.75
75	0.83
76	0.67
77	2.15
78	1.4
79	0.68
80	1.5
81	0.75
82	1.44
83	1.38
84	0.52
85	0.56
86	0.6
87	0.5
88	1.98
90	1.08
91	0.78
92	0.19
93	0.78
94	0.68

95	0.72
96	1.03
97	0.86
98	0.83
99	0.56
100	0.61
101	0.67
102	0.95
104	0.53
105	0.92
106	0.46
107	0.72
108	0.63
109	0.38
110	0.65
111	0.61
112	0.62
113	0.65
114	0.53
115	1.0
116	0.81
117	0.62
118	0.93
119	0.24
120	0.66
121	0.54
122	0.69
123	0.87
124	0.48
125	0.71
126	1.0
127	0.49
128	0.81
129	0.39
130	0.77
131	1.3
132	0.78
133	0.76
134	1.92
135	2.78
136	3.53
137	2.4
138	1.8
139	0.90
140	2.86
141	0.85
142	0.74
143	0.61
144	1.5
145	2.3
146	0.64
147	0.74
148	0.77
149	0.64
150	0.71

151	1.1
152	0.76
153	0.65
154	1.1
155	0.59
156	0.98
157	0.90
158	5.0
159	0.90
160	1.3
161	0.91
162	1.2
163	0.75
164	5.6
165	1.0
166	0.65
167	1.5
168	0.90
169	0.70
170	0.87
171	1.4
172	0.84
173	0.74
174	1.3
175	0.76
176	1.7
177	0.78
178	1.4
179	1.0
180	1.0
181	1.3
182	5.5
183	1.0
184	1.2

结论：本发明代表性化合物能有效抑制PARP7酶活。

三、小鼠和大鼠体内药代动力学测定

1. 实验目的：

以雄性C57BL/6小鼠或SD雄性大鼠为受试动物，研究本发明化合物单次静脉推注和口服给药后在体内血浆的药代动力学行为。

2. 试验方案

2.1 试验动物

健康成年C57BL/6小鼠或SD大鼠(3只/组)，雄性，供货商为上海吉辉实验动物饲养有限公司和维通利华实验动物技术有限公司。

2.2 给药

静脉推注和口服实验组均为3只小鼠或大鼠，静脉推注给药剂量为1 mg/kg，给药体积为5 mL/kg；口服给药剂量为5 mg/kg，给药体积为10 mL/kg。给药溶媒为5% DMSO / 5% Kolliphor HS 15 / 90% Saline。

2.3 实验器材

离心机购自Eppendorf 公司，移液器购自Eppendorf 公司。

2.4 样品采集

动物给药后，在0.0833(IV)、0.25、0.5、1、2、4、8和24小时，静脉采血各0.02 mL，置于EDTA-K2 试管中，于4 °C、4600 rmp离心5 min分离血浆，于-80 °C保存。

2.5 样品处理

- 1)10 μL血浆样品加入200 μL乙腈沉淀，涡旋混合后离心15分钟。
- 2)取处理后上清液用水稀释后通过LC/MS/MS分析待测化合物的浓度。

2.6 生物分析

液相条件：Shimadzu LC-30AD

质谱条件：AB Sciex API 5500

色谱柱：Phenomenex Kinetex 2.6 μm C18

流动相：A： 5 mM醋酸铵水溶液(含0.05%甲酸)； B： 乙腈(含0.1% 甲酸)流速： 0.5 mL/min

洗脱梯度：

时间 (min)	A (%)	B (%)
0.00	85.0	10.0
0.50	85.0	10.0
2.00	5.00	95.0
2.20	5.00	95.0
2.21	85.0	10.0
2.50	85.0	10.0

3. 实验结果与分析

药代动力学参数用 WinNonlin 8.0 计算得到，小鼠或大鼠静脉注射和口服药物的药代动力学参数见下表 2 和表 3:

表 2. 小鼠或大鼠静脉注本发明代表性化合物的药代动力学参数

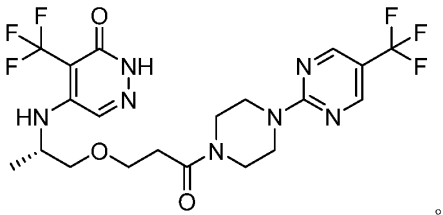
实施例	动物	Dose (mg/kg)	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (hr)	AUC (hr*ng/mL)
RBN-2397	C57BL/6 小鼠	1	3.4	0.6	0.2	288
	SD 大鼠	1	5.1	1.2	0.2	193
实施例 3	C57BL/6 小鼠	1	0.09	0.6	6.1	10408
	SD 大鼠	1	0.2	0.9	4.7	5745
实施例 35	C57BL/6 小鼠	1	0.4	1.5	4.2	2573
	SD 大鼠	1	1.7	3.3	3.5	633
实施例 93	SD 大鼠	1	1.0	1.9	1.9	978
实施例 109	C57BL/6 小鼠	1	0.1	0.6	6.3	8096
	SD 大鼠	1	0.9	2.1	2.3	1056

表 3. 小鼠或大鼠口服本发明代表性化合物的药代动力学参数

实施例编号	动物	Dose (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)	F (%)
RBN-2397	C57BL/6 小鼠	5	612	203	14
	SD 大鼠	5	319	264	27
实施例 3	C57BL/6 小鼠	5	9313	42155	80
	SD 大鼠	5	2350	13798	47
实施例 35	C57BL/6 小鼠	5	3750	6759	52
	SD 大鼠	5	434	1059	35
实施例 93	SD 大鼠	5	809	3833	77
实施例 109	C57BL/6 小鼠	5	8493	29551	72
	SD 大鼠	5	1313	5384	99

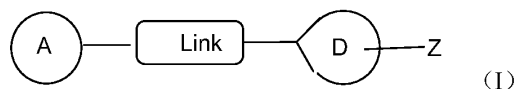
结论：同样剂量下，本发明代表性化合物经静脉推注和口服给药后在小鼠和大鼠血浆中的暴露量显著高于对照化合物RBN-2397。

对照化合物 RBN-2397 的结构如下：



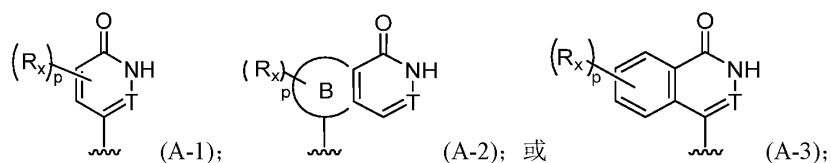
权利要求

1、式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自以下基团



T 选自 CH 或 N;

环 B 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基;

环 D 为 4-10 元杂环基, 所述 4-10 元杂环基任选被 p 个独立地选自 R_y 的取代基取代;

Z 选自 H、Cy²、-NH-Cy²、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基酰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、NO₂; 其中 Cy² 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基, 上述 Cy² 基团各自任选被 p 个独立地选自 R_z 的取代基取代;

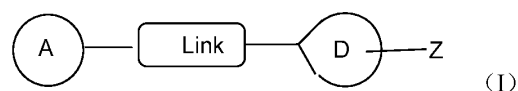
R_x 和 R_z 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、CN、NO₂、NH₂、C₃₋₇ 环烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷基 C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(O)-;

R_y 选自氢、C₁₋₆ 烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基任选被 OH、CN、OCH₃ 取代;

Link 是连接环 A 与环 D 的基团;

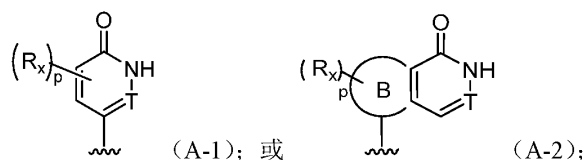
p 选自 0、1、2 的整数。

2、式(I)化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 选自以下基团



T 选自 CH 或 N;

环 B 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₇ 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基;

环 D 为 4-10 元杂环基, 所述 4-10 元杂环基任选被 p 个独立地选自 R_x 的取代基取代;

Z 选自 H、 Cy^2 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 ；其中 Cy^2 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基，上述 Cy^2 基团各自任选被 p 个独立地选自 R_x 的取代基取代；

R_x 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 ；

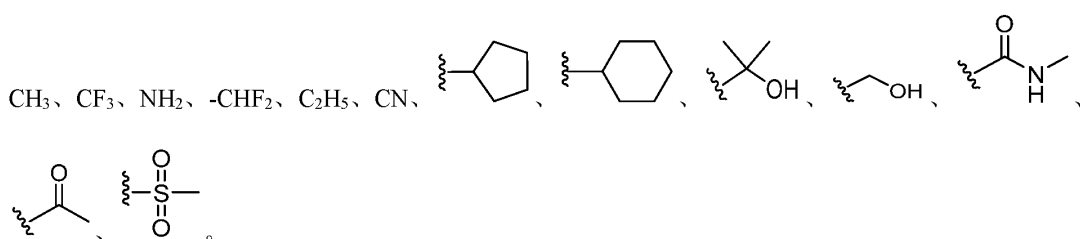
Link 是连接环 A 与环 D 的基团；

p 选自 0、1、2 的整数。

3、如权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_x 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基。

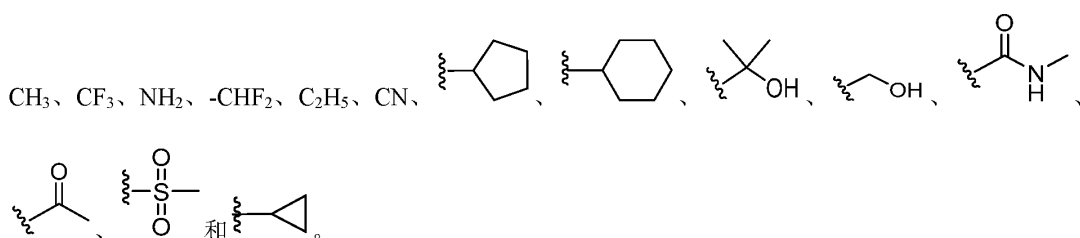
4、如权利要求 3 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_x 选自 H、F、 CH_3 和 CF_3 。

5、如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_x 选自 H、F、Cl、Br、



6、如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_z 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NH_2 、 C_{3-7} 环烷基、羟基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 烷基 $-NH-C(O)-$ 。

7、如权利要求 6 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_z 选自 H、F、Cl、Br、



8、如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_y 选自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_3$ 。

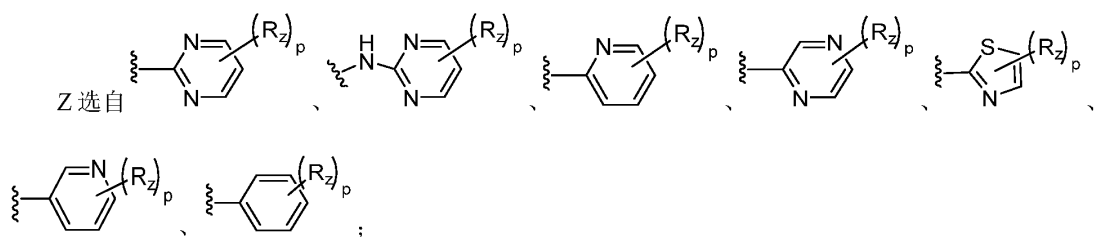
9、如权利要求 8 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_y 选自 H、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OCH_3$ 。

10、如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，Z 选自 Cy^2 、 $-NH-Cy^2$ 、 C_{3-7} 环烷基酰基；其中 Cy^2 选自 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，上述 Cy^2 基团各自任选被 p 个独立地选自 R_z 的取代基取代；

p 如权利要求 1 所定义；

R_z 如权利要求 1、6 或 7 所定义。

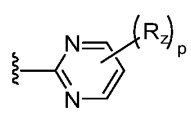
11、如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，

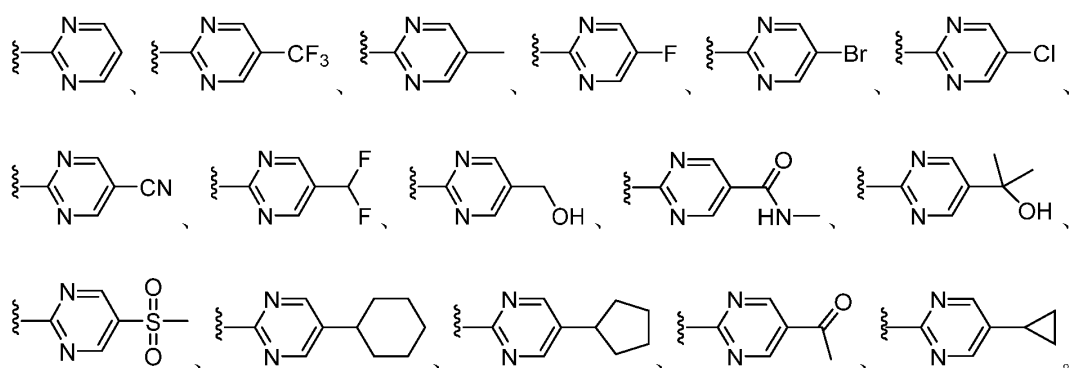


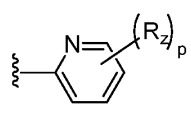
或者 Z 选自  C₃₋₇环烷基；

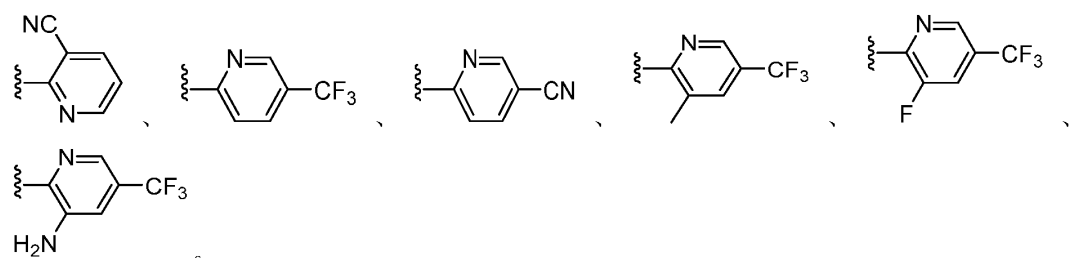
p 如权利要求 1 所定义；

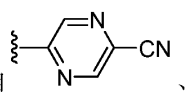
R_z 如权利要求 1、6 或 7 所定义。

12、如权利要求 11 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，  选自

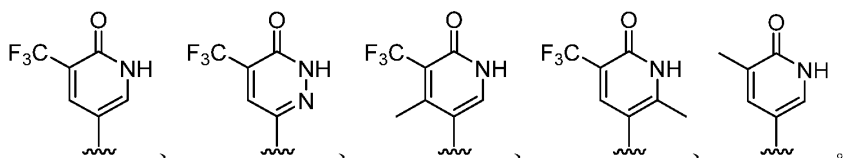


13、如权利要求 11 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，  选自

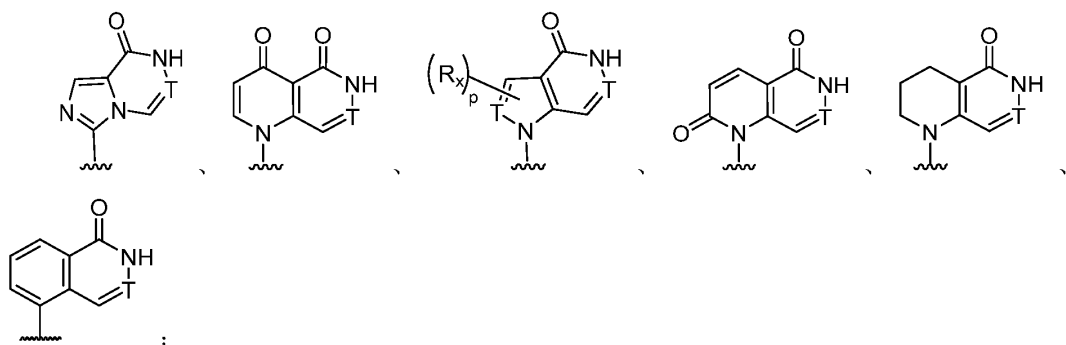


14、如权利要求 11 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，Z 还选自 

以下基团:



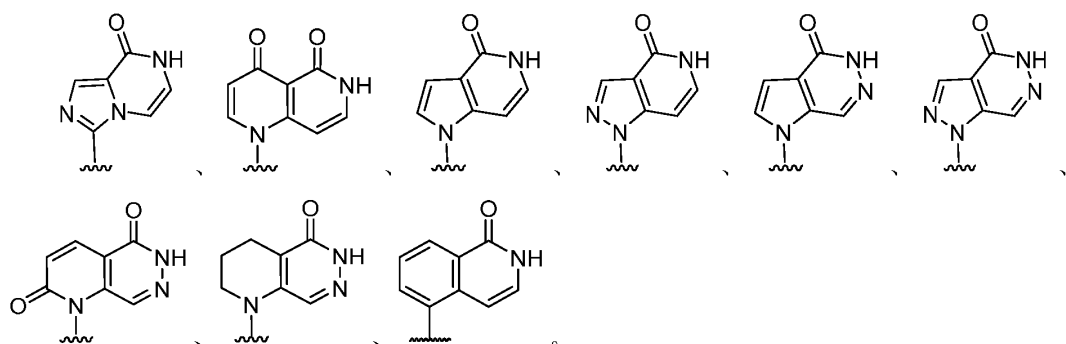
19、如权利要求 1-17 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 式 (A-2) 选自以下基团:



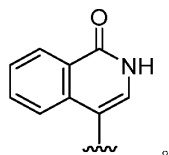
p 和 T 如权利要求 1 或 2 所定义;

R_x 如权利要求 1-5 任一项所定义。

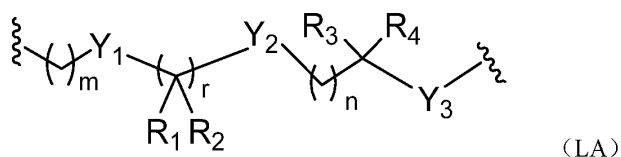
20、如权利要求 19 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 式 (A-2) 选自以下基团:



21、如权利要求 1-17 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 式 (A-3) 选自



22、如权利要求 1-21 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, Link 基团具有如下式 (LA) 基团:



其中,

R_1 和 R_2 分别独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基, 或者 R_1 和 R_2 与所在的碳原子形成 3-6 元碳环, 或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代;

R_3 和 R_4 分别独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基, 或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代;

Y_1 和 Y_2 选自 NH、 $-N(CH_3)-$ 、O、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 Cy^1 或单键;

Cy^1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基, 所述基团各自任选被 p 个独立地选自 R_x 的取代基取代;

Y_3 选自 NH、O 或单键;

m 选自 0、1、2 的整数;

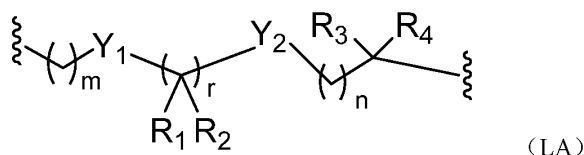
n 选自 0、1、2、3 的整数;

r 选自 0、1 的整数;

p 如权利要求 1 或 2 所定义;

R_x 如权利要求 1-5 任一项所定义。

23、如权利要求 1-21 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, Link 基团具有如下式 (LA) 基团;



其中,

R_1 和 R_2 分别独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基, 或者 R_1 和 R_2 与所在的碳原子形成 3-6 元碳环, 或者 R_1 和 R_2 一起形成氧代;

R_3 和 R_4 选自 H、 C_{1-3} 烷基, 或者 R_3 和 R_4 一起形成氧代;

Y_1 和 Y_2 选自 Y_{1a} 、 $-CH_2Y_{1a}-$ 、 Cy^1 或单键;

所述 Y_{1a} 选自 NH、O;

Cy^1 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-7} 环烷基、5-10 元杂芳基和 4-10 元杂环基, 所述基团各自任选被 p 个独立地选自 R_x 的取代基取代;

m 选自 0、1、2 的整数;

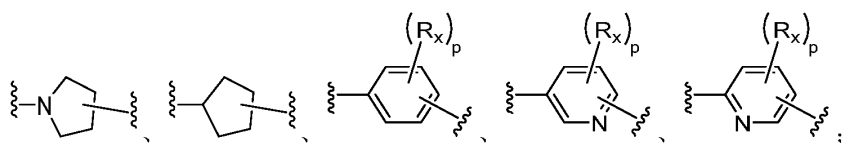
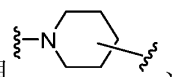
n 选自 0、1、2、3 的整数;

r 选自 0、1 的整数;

p 如权利要求 1 或 2 所定义;

R_x 如权利要求 1-5 任一项所定义。

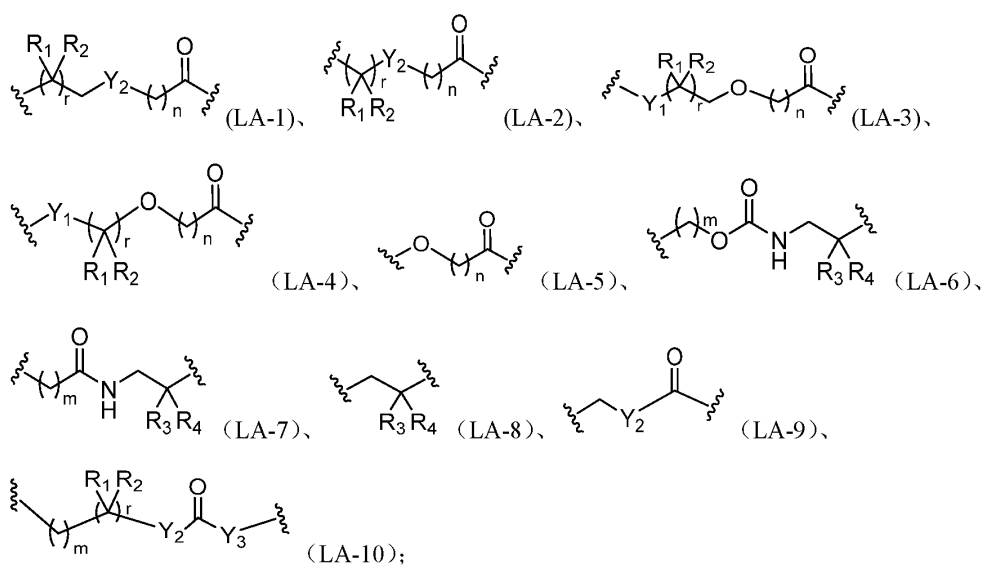
24、如权利要求 22 或 23 所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中, Cy^1 选自



p 如权利要求 1 或 2 所定义;

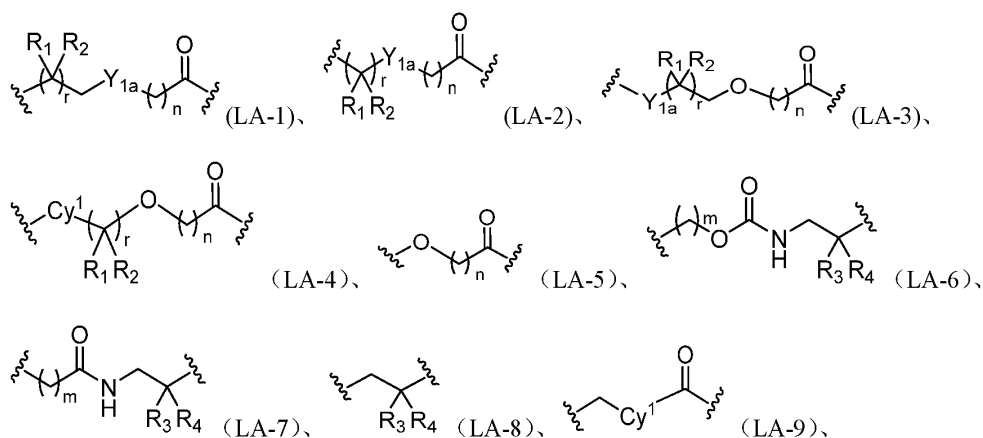
R_x 如权利要求 1-5 任一项所定义。

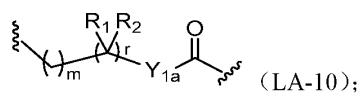
25、如权利要求 22 或 23 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其中,式 (LA) 具有如下结构:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 m 、 n 、 r 如权利要求 22 或 23 所定义。

26、如权利要求 23 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其中,式 (LA) 具有如下结构:



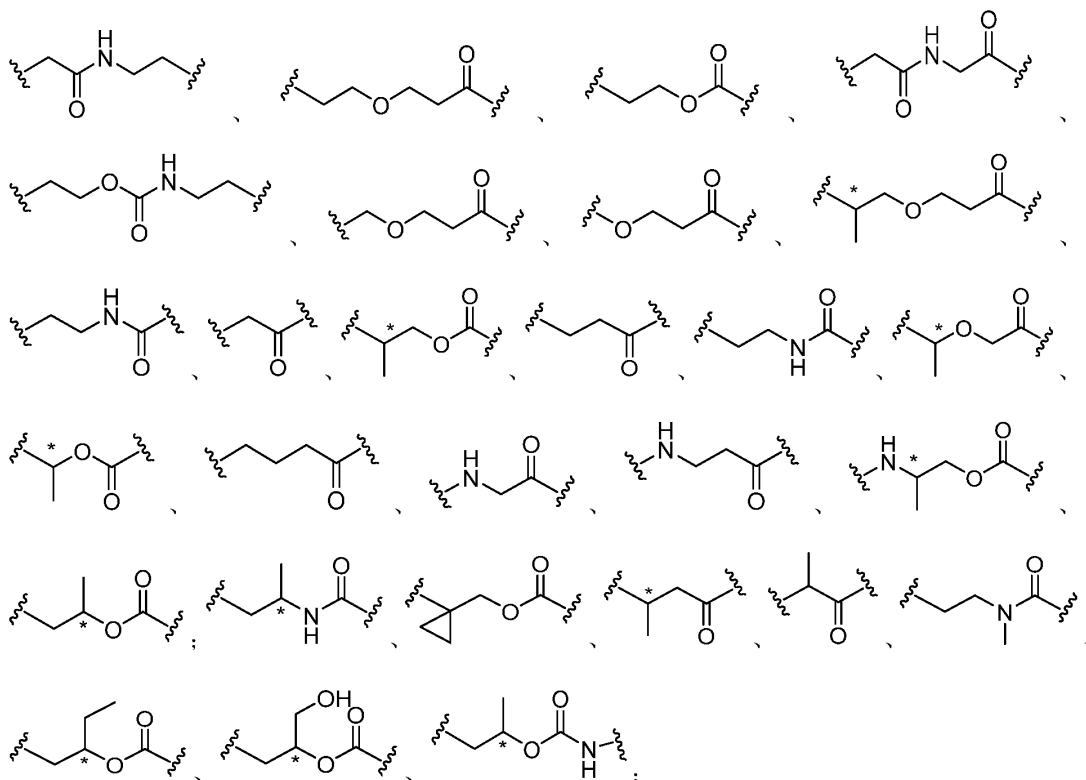


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 、 n 、 r 如权利要求 23 所定义；

Y_{1a} 如权利要求 23 所定义；

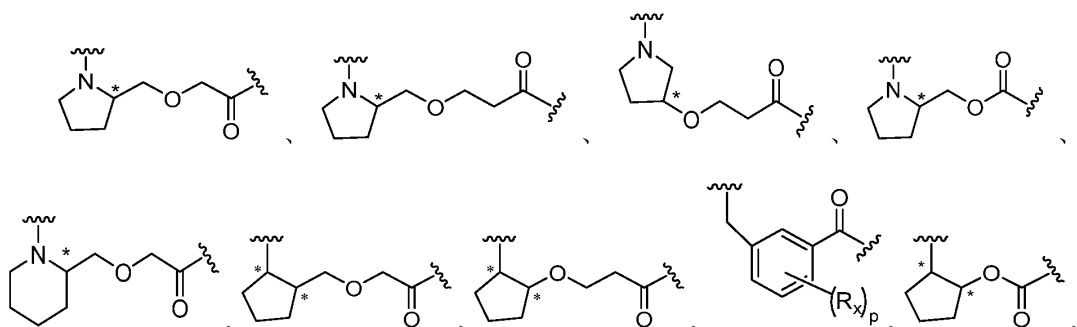
Cy^1 如权利要求 23 或 24 所定义。

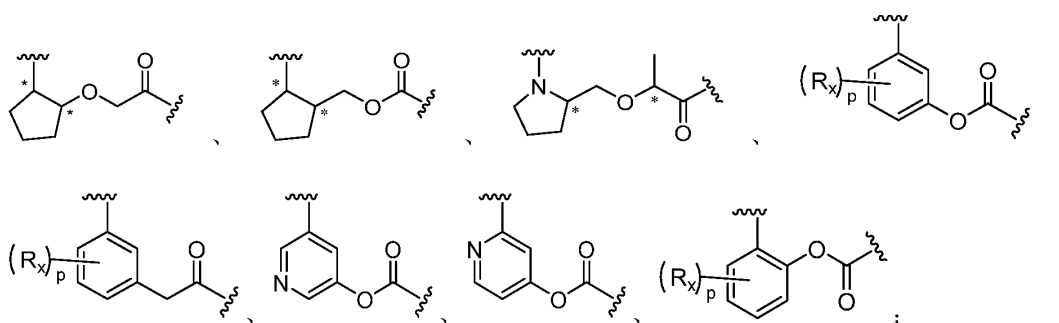
27、如权利要求 25 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，式 (LA) 具有如下结构：



结构中“*”代表手性碳原子。

28、如权利要求 25 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，式 (LA) 具有如下结构：

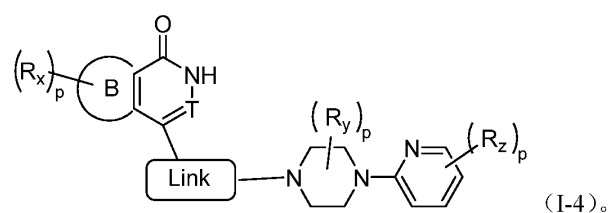
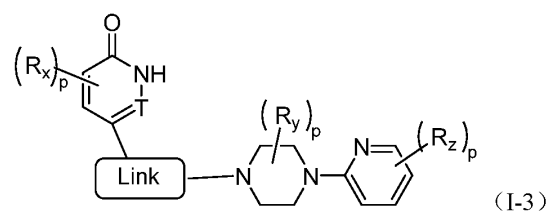
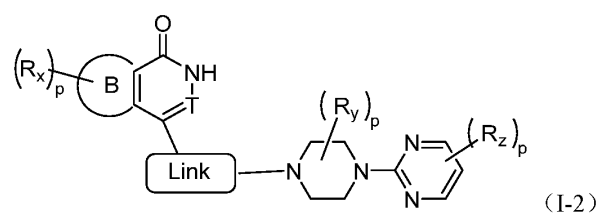
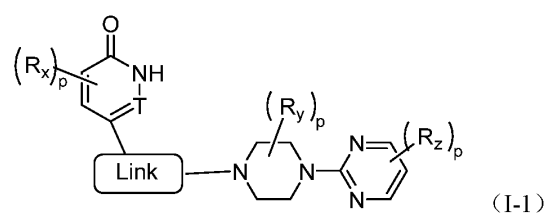




结构中“*”代表手性碳原子；p 如权利要求 1 或 2 所定义；

R_x 如权利要求 1-5 任一项所定义。

29、如权利要求 1、3-28 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述的式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐具有式 (I-1)、(I-2)、(I-3) 或 (I-4) 结构：



30、如权利要求 1、3-28 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，其满足下述条件中的一种或多种：

- (1) 环 B 中，所述 C_{6-10} 芳基为苯基或萘基，优选为苯基；
- (2) 环 B 中，所述 5-10 元杂芳基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂

原子的 5 元或 6 元杂芳基；优选为包含碳原子和 1 或 2 个 N 环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；

(3) 环 B 中，所述 4-10 元杂环基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的，5 元或 6 元，单环，饱和或不饱和环状基团；优选为包含碳原子和 1 或 2 个 N 环杂原子的，5 元或 6 元，单环，饱和或不饱和环状基团；

(4) 环 D 中，所述 4-10 元杂环基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的，4、5、6 元单环或 8、或 9 元双环，饱和或不饱和环状基团；优选为包含碳原子和 1 或 2 个 N 环杂原子的，4、5、6 元单环或 8、或 9 元双环，饱和或不饱和环状基团；

(5) Cy^2 中，所述 C_{6-10} 芳基为苯基或萘基，优选为苯基；

(6) Cy^2 中，所述 5-10 元杂芳基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；优选为包含碳原子和 1 或 2 个独立地选自 N 和 S 的环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；

(7) R_x 和 R_z 中，所述卤素独立地为氟、氯、溴或碘，优选为氟、氯或溴；

(8) R_x 和 R_z 中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $C(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_2-$ 、 C_{1-6} 烷基-NH- $C(O)-$ 中 C_{1-6} 烷基的独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选为甲基、乙基或异丙基；

(9) R_x 和 R_z 中，所述 C_{3-7} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

(10) R_y 中，所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，优选为甲基或乙基。

31、如权利要求 22 或 23 任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其中，其满足下述条件中的一种或多种：

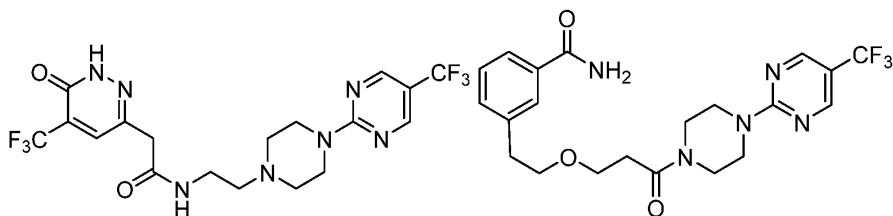
(1) Cy^1 中，所述 C_{6-10} 芳基为苯基或萘基，优选为苯基；

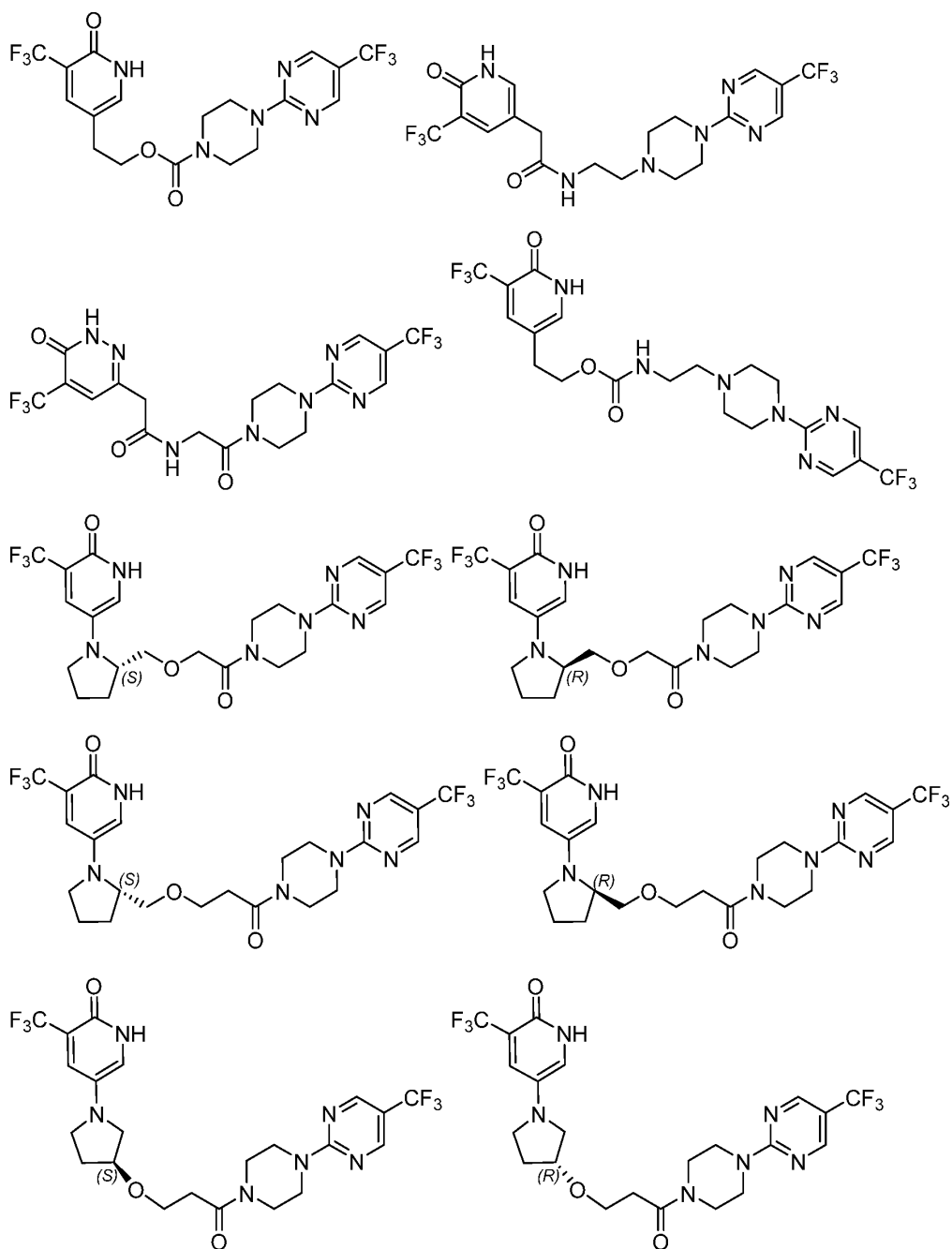
(2) Cy^1 中，所述 C_{3-7} 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，优选为环戊基；

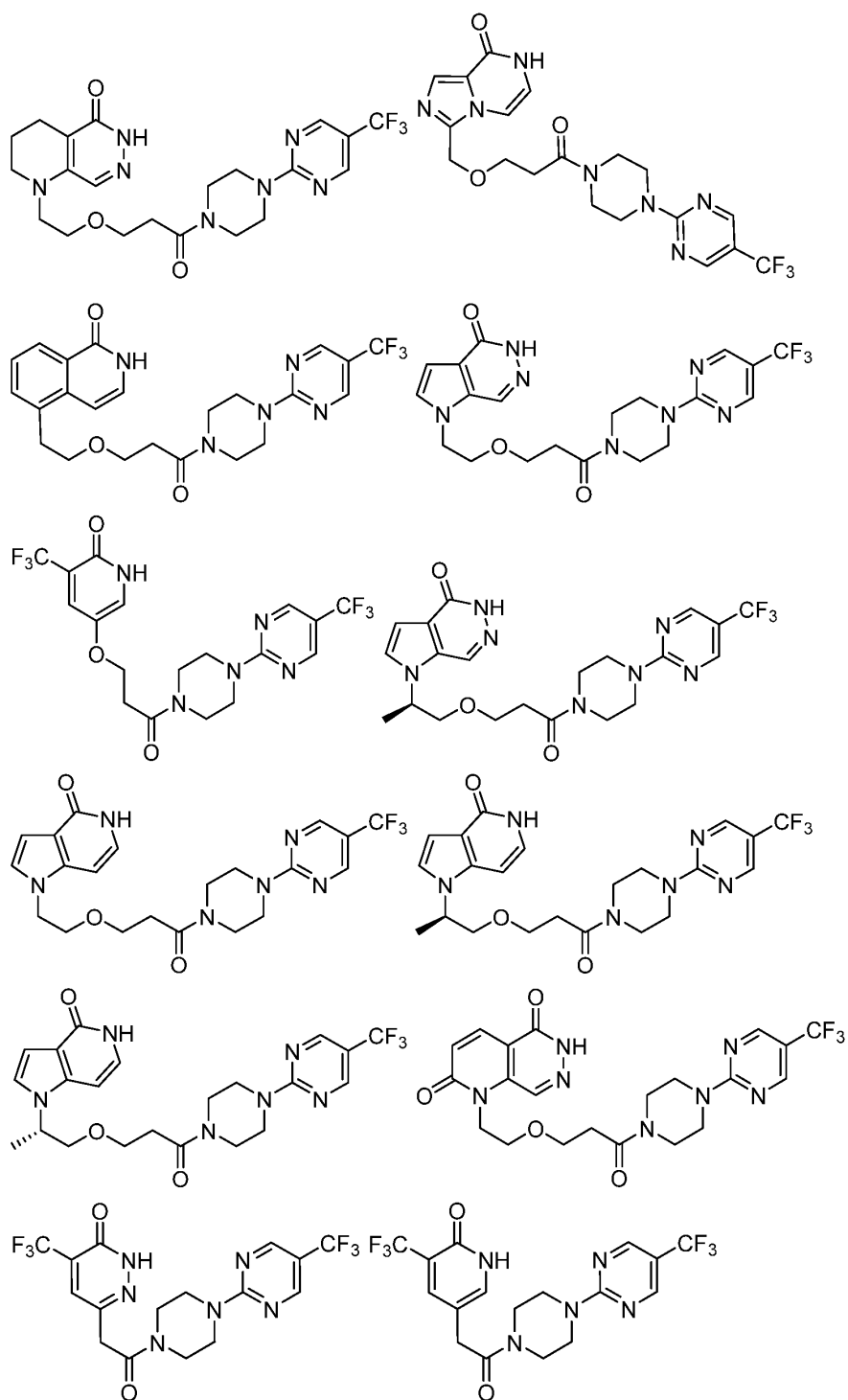
(3) Cy^1 中，所述 5-10 元杂芳基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；优选为包含碳原子和 1 个 N 环杂原子的 6 元杂芳基；

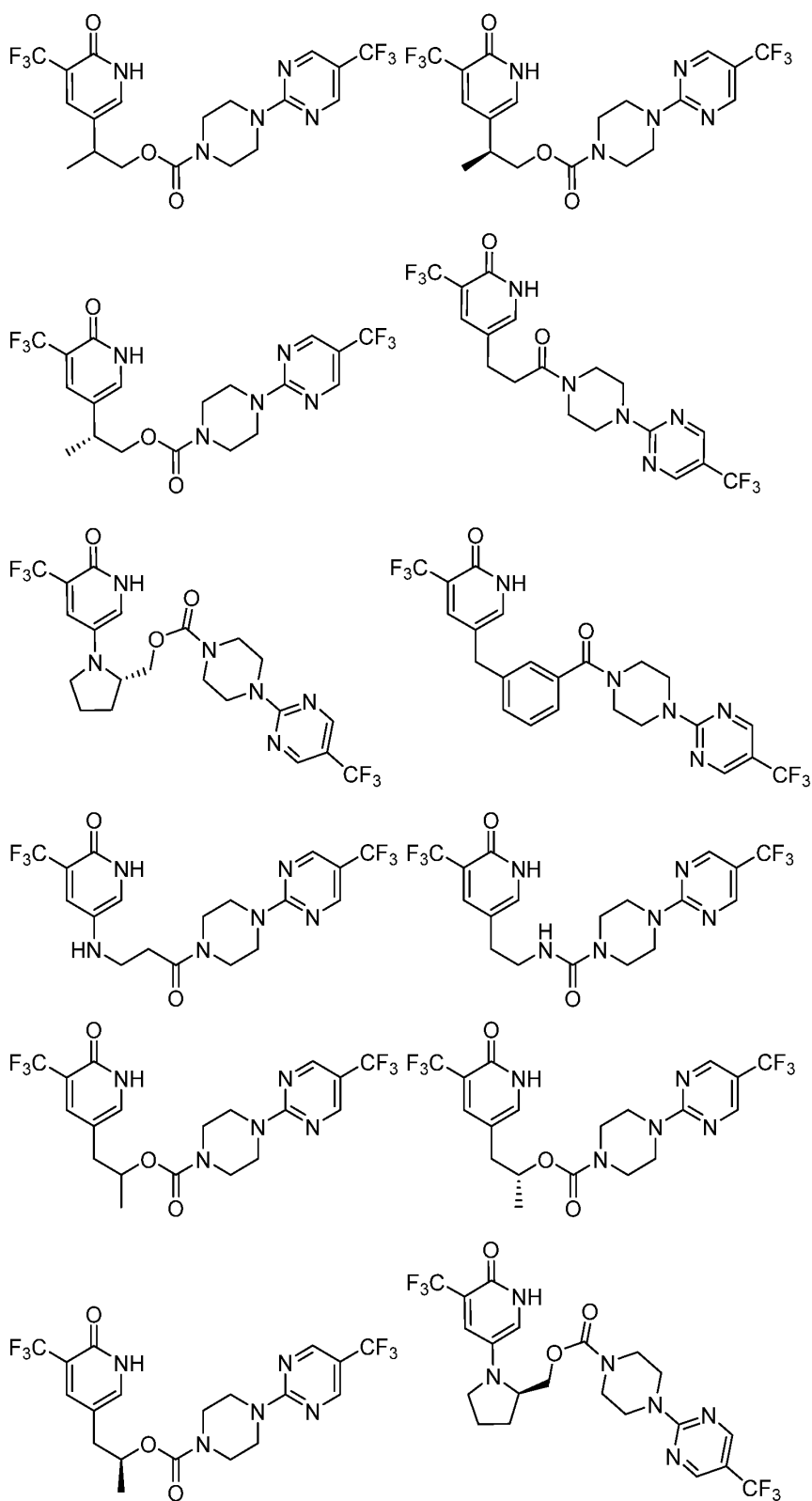
(4) Cy^1 中，所述 4-10 元杂环基为包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的，5、6 元单环，饱和或不饱和环状基团；优选为包含碳原子和 1 或 2 个 N 环杂原子的，5、6 元单环，饱和环状基团。

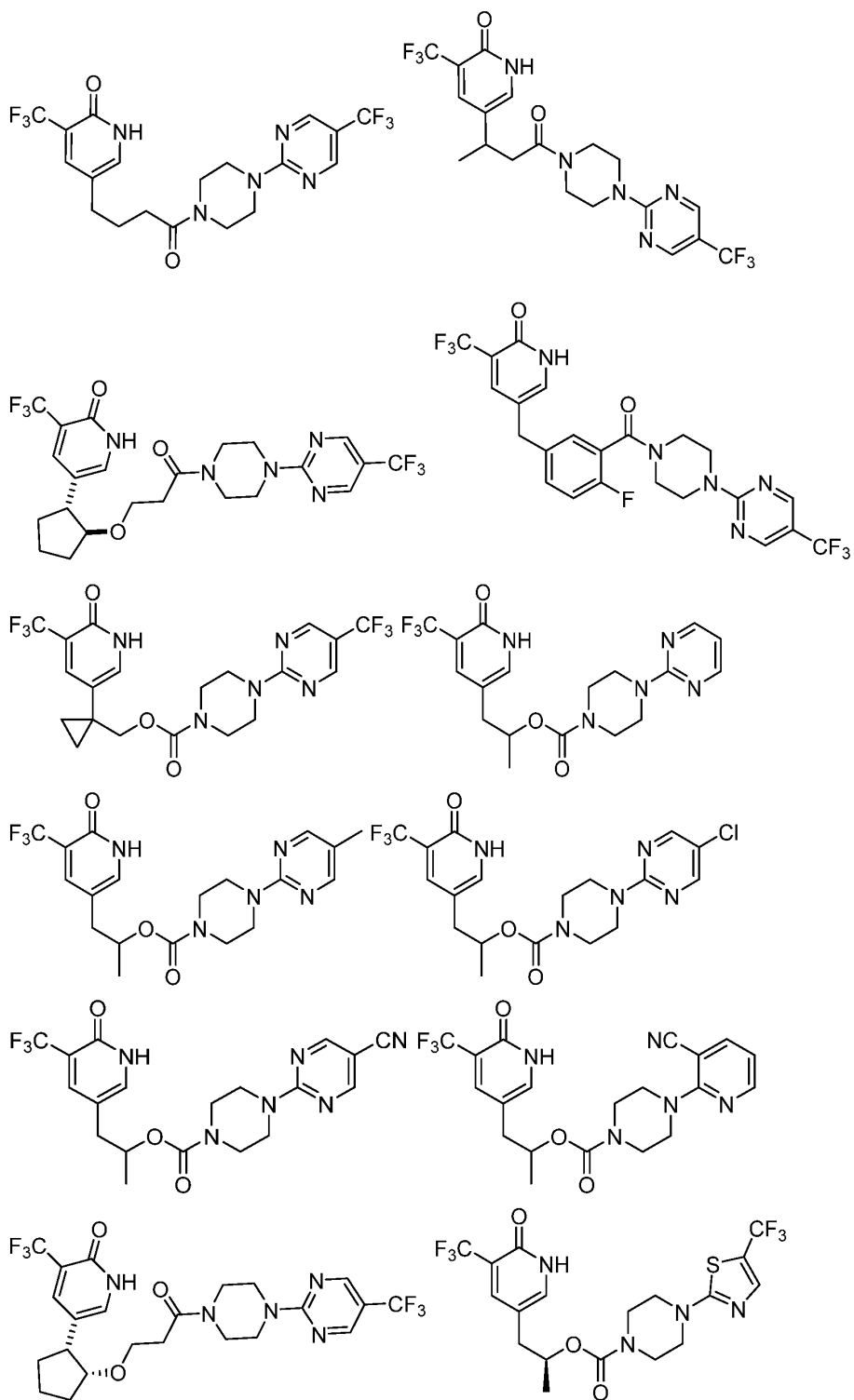
32、化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

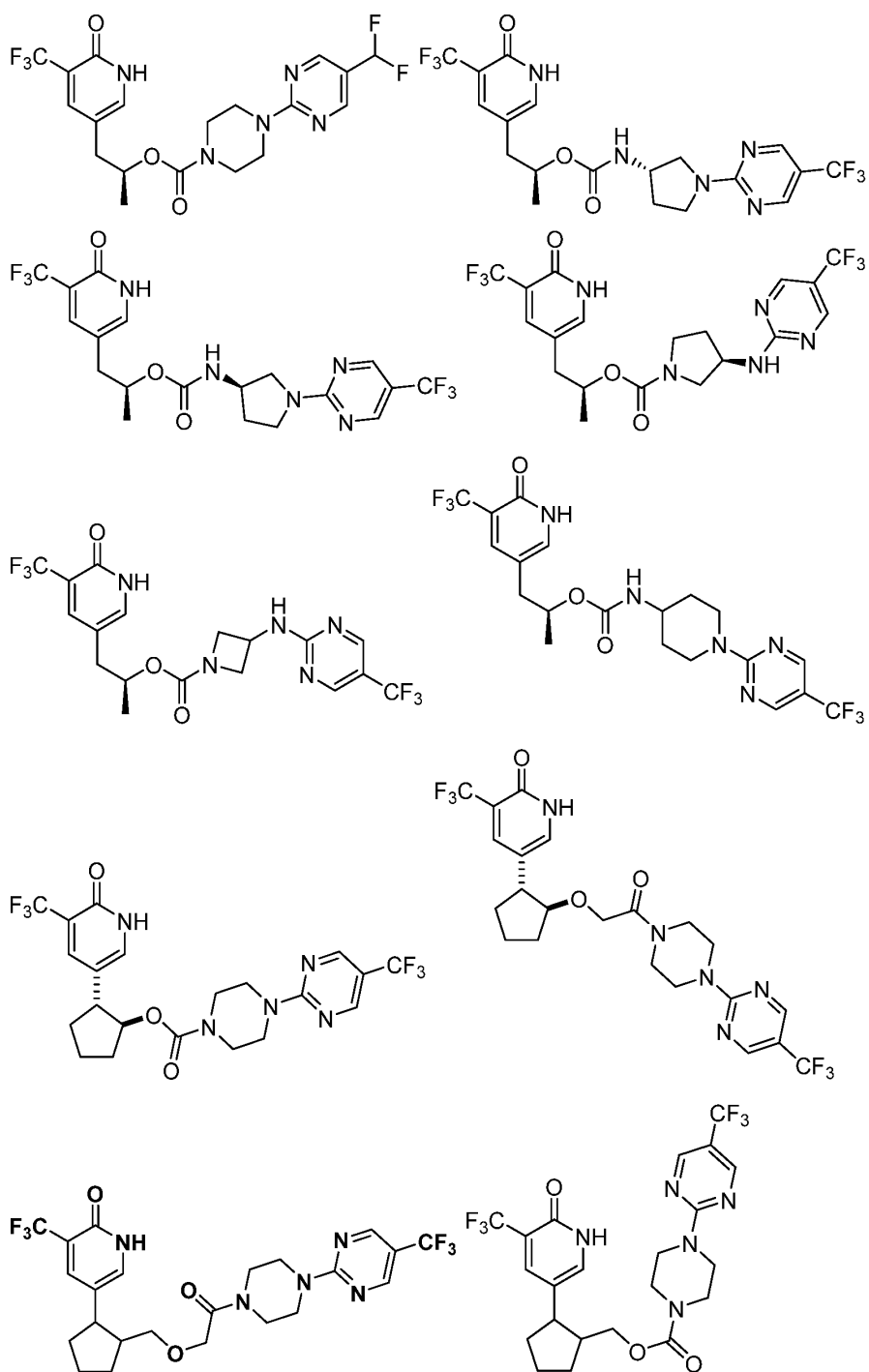


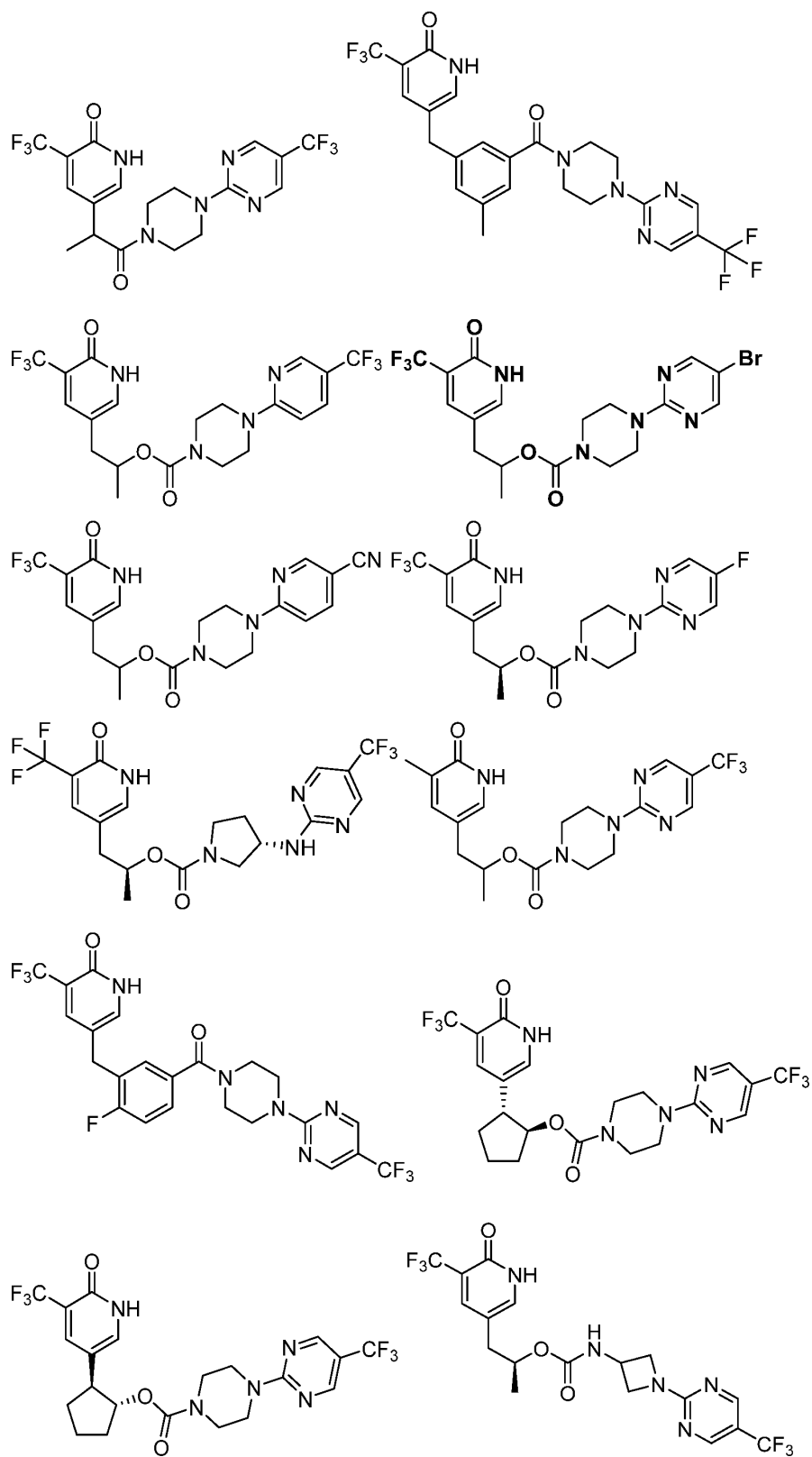


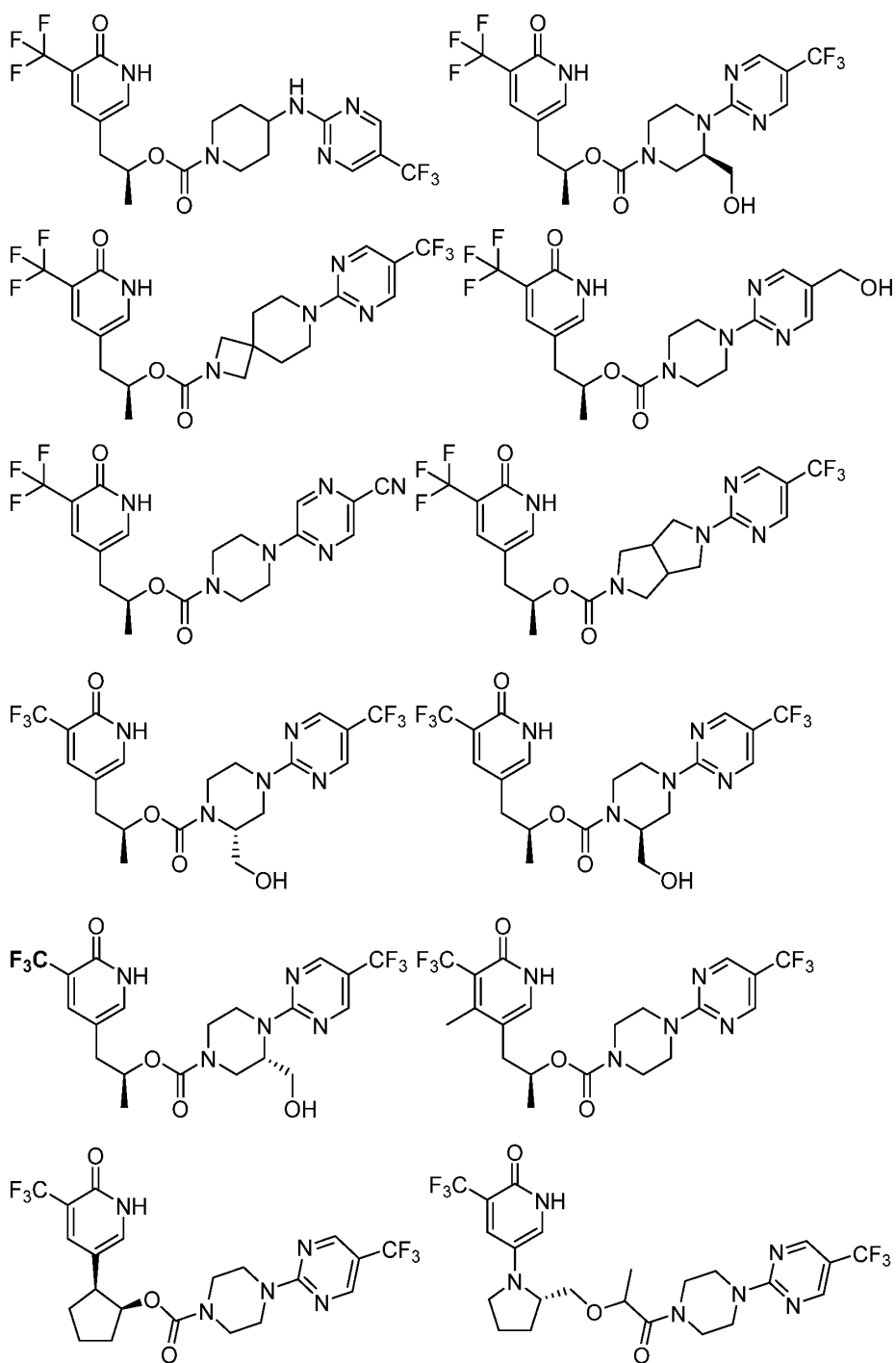


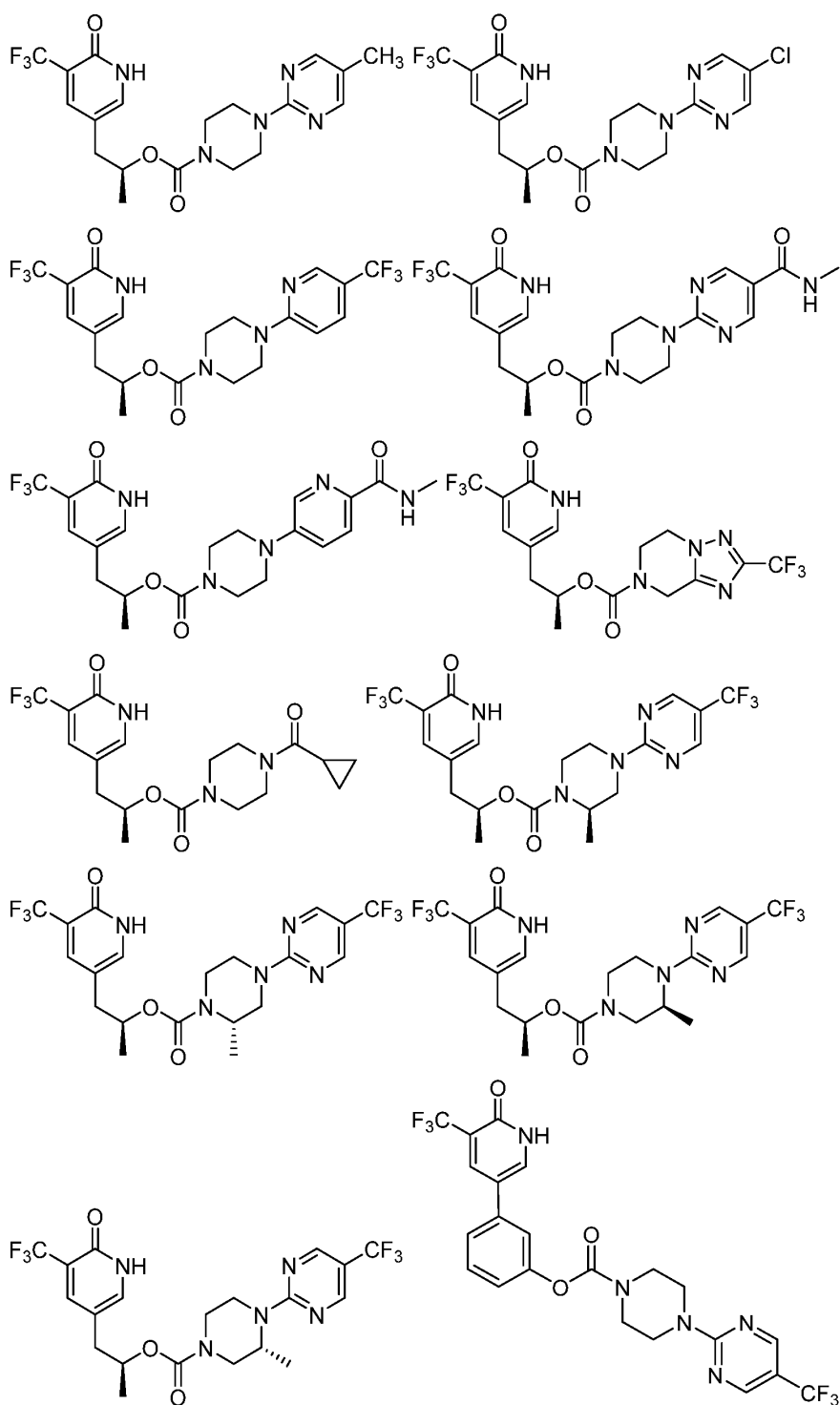


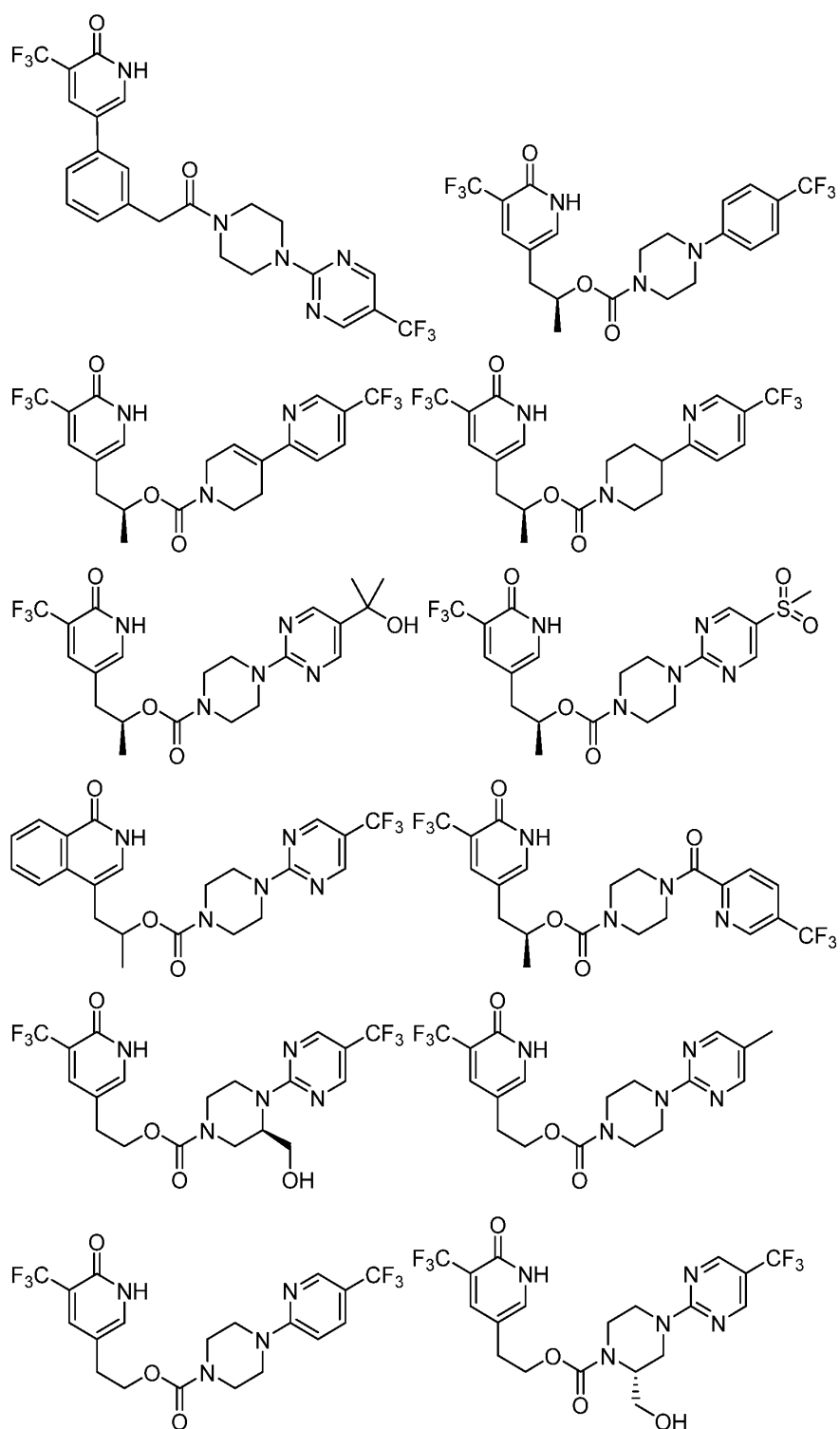


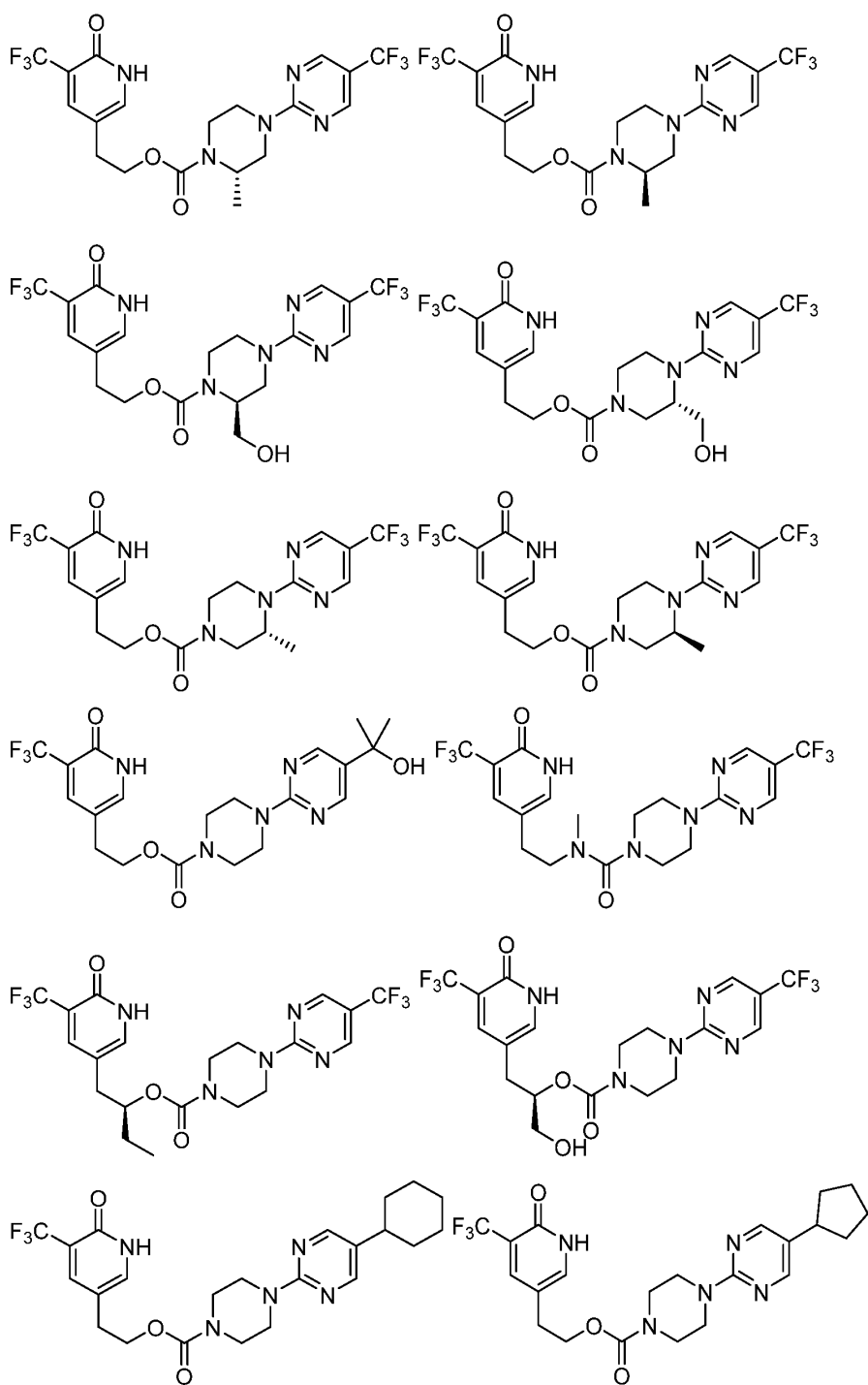


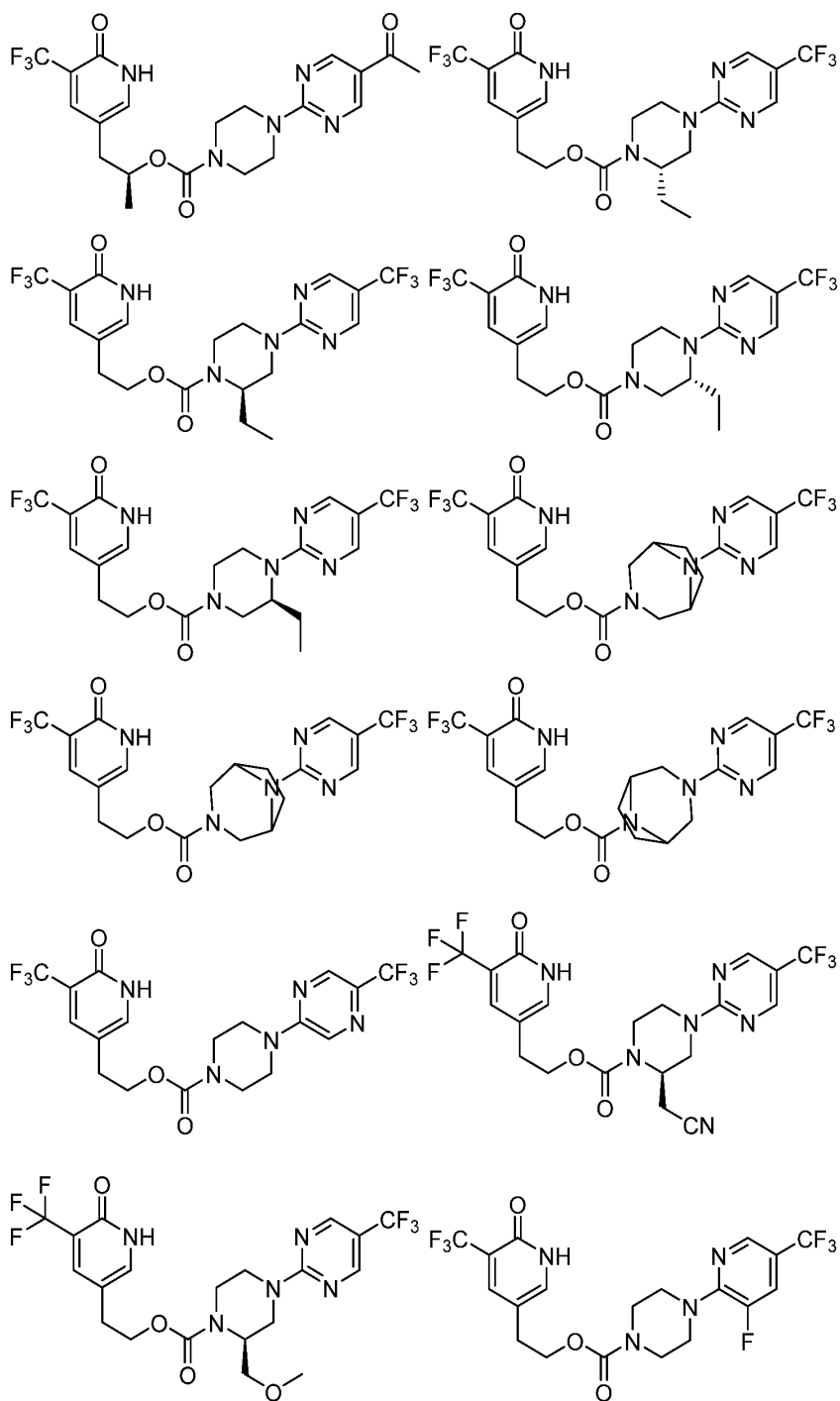


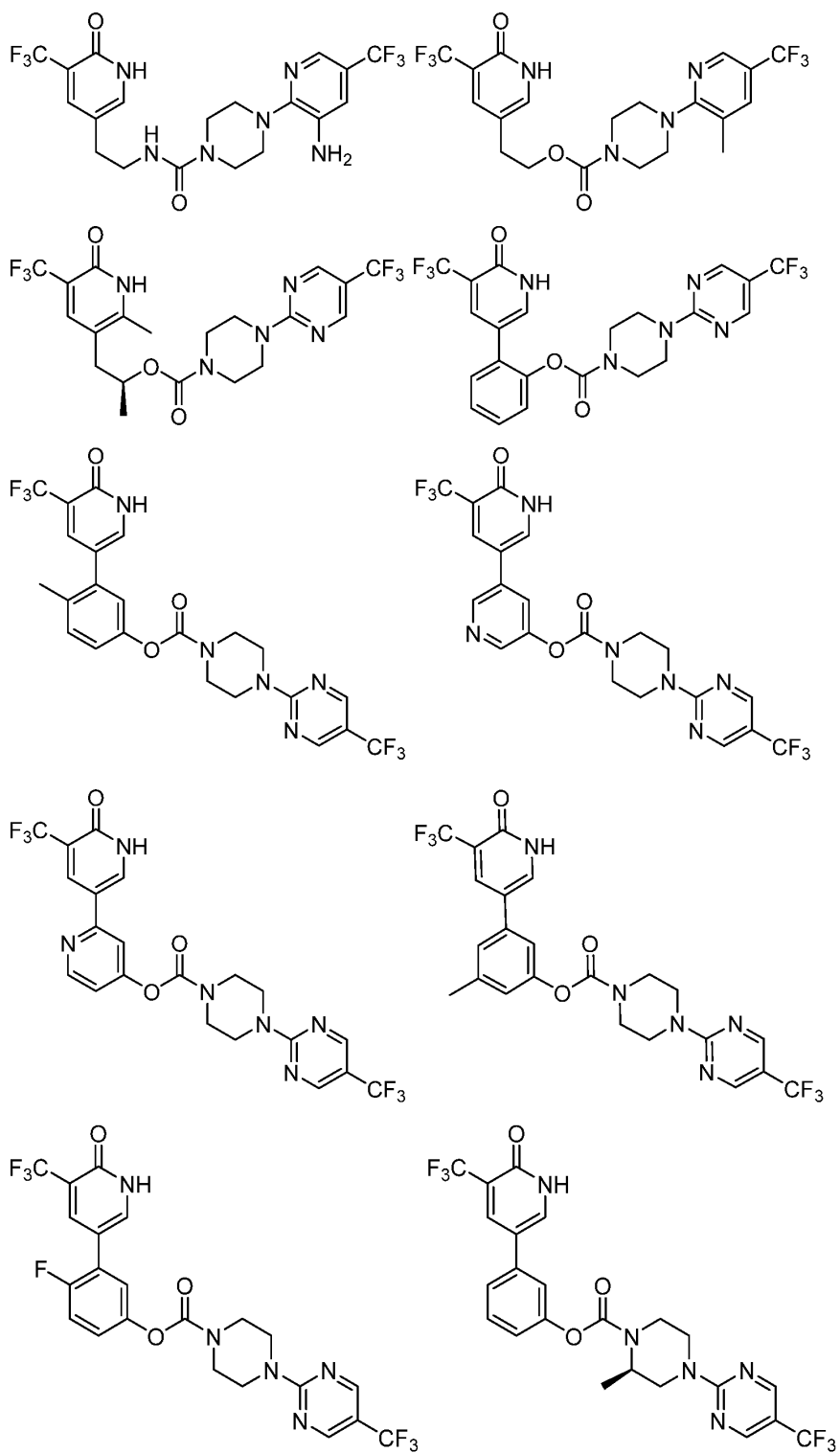


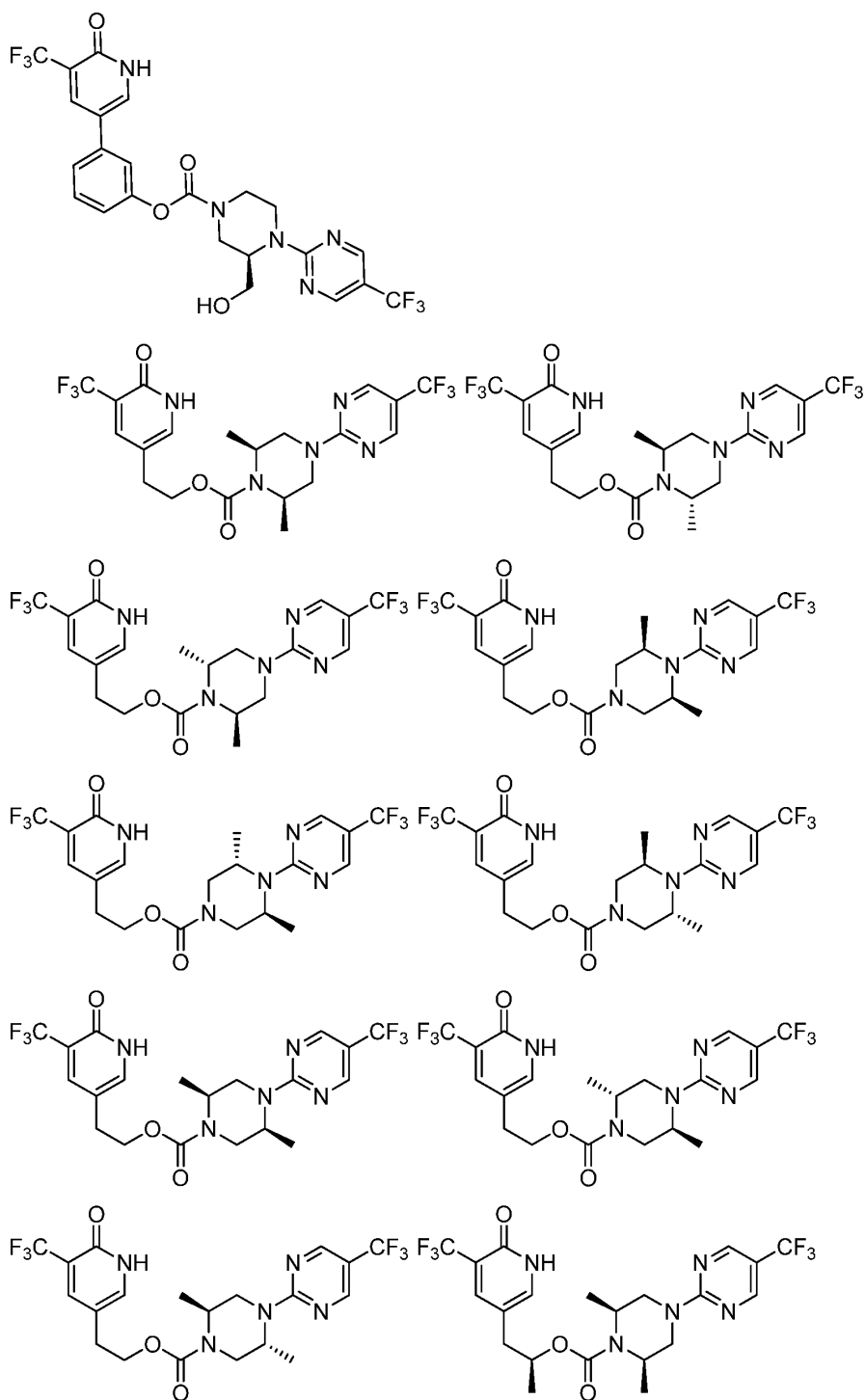


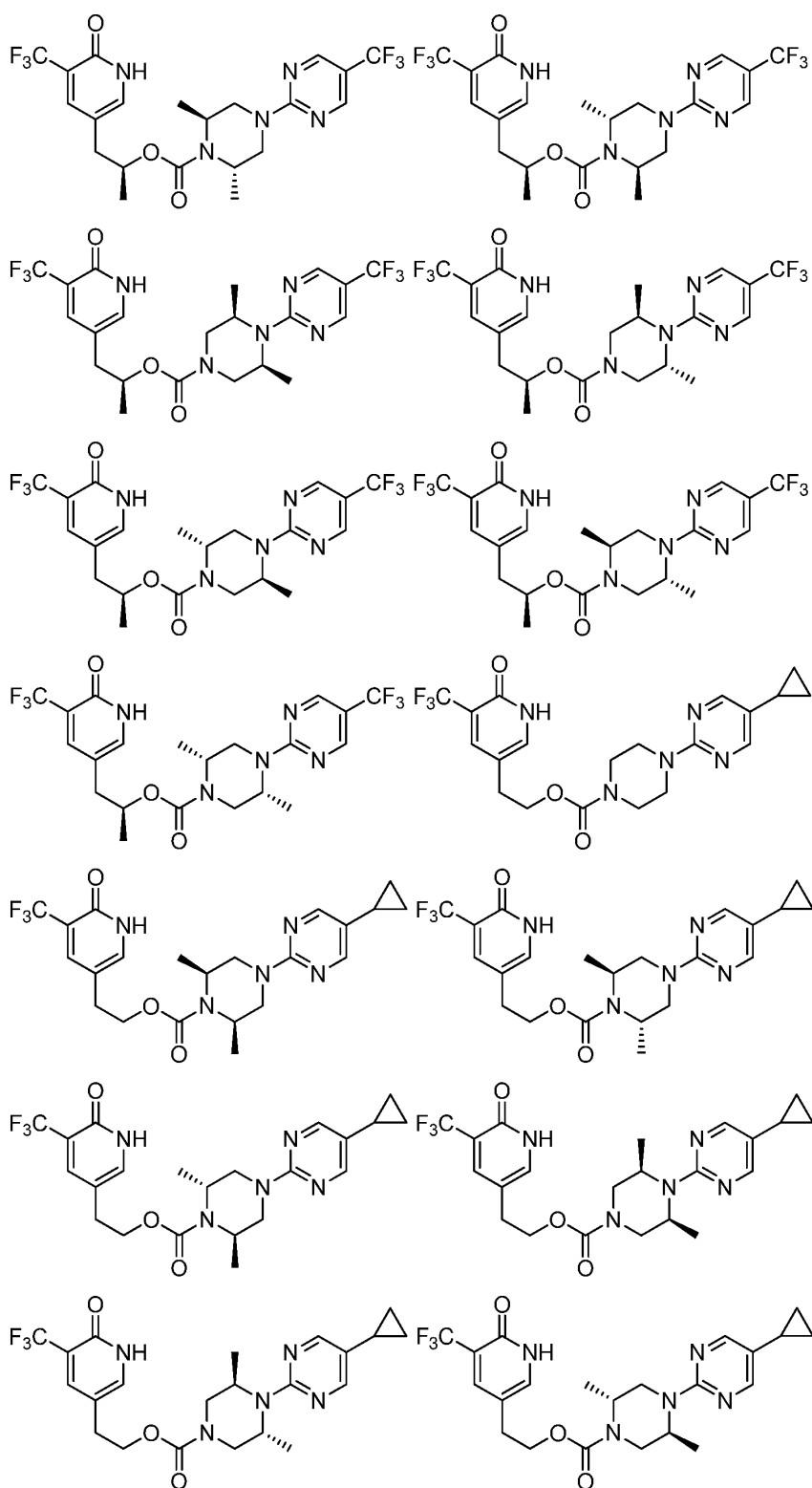


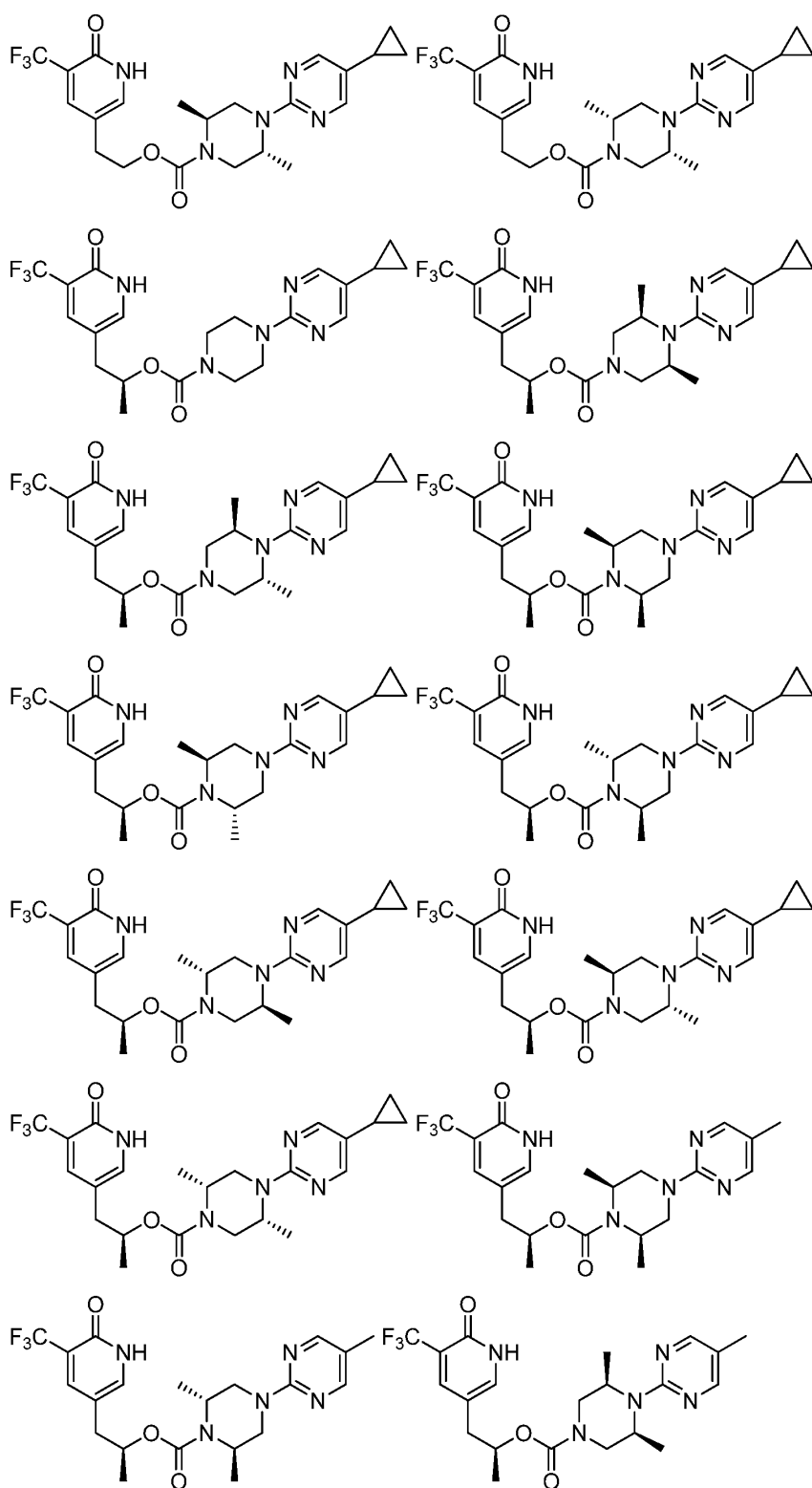


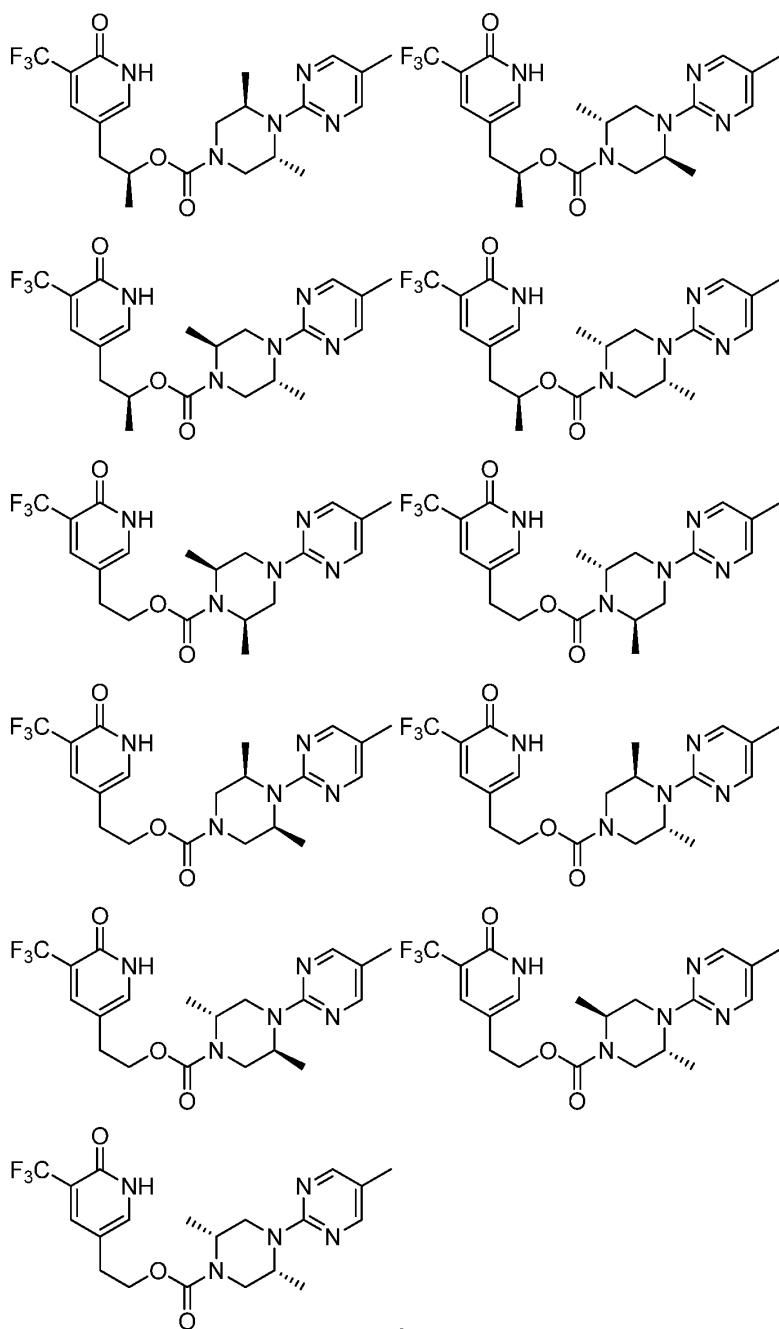












33、根据权利要求 1-32 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗癌症。

34、一种药物组合物，其包含权利要求 1-32 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分和药学上可接受的载体。

35、一种 PARP7 抑制剂，其包含权利要求 1-32 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 34 所述的药物组合物。

36、根据权利要求 1-32 任一项所述化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 34 所述的药物组合

物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗癌症。

37、一种抑制 PARP7 活性的方法，包括使权利要求 1-32 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 34 所述的药物组合物与所述 PARP7 接触。

38、一种治疗癌症的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求 1-32 任意一项的化合物或其药学上可接受的盐。