

## 说明书

发明名称: 一种吡啶酮类化合物及其制备方法与应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于化学药物技术领域, 涉及一种吡啶酮化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 及其制备方法与应用。作为一种PCSK9抑制剂, 以及使用其治疗多种特定疾病或病状的方法。

### 背景技术

[0002] 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin型9(Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), 也称作神经细胞凋亡调节转化酶1(NARC-1), 是丝氨酸蛋白酶的枯草杆菌蛋白酶(S8)家族中的激素原-前蛋白转化酶, 其表达于具有增殖和分化能力的细胞中, 包括肝细胞、肾间质细胞、回肠与结肠上皮细胞和胚胎端脑神经元等。研究发现PCSK9在肝细胞和神经细胞的分化中发挥作用, 其不仅可以特异性作用于胆固醇生物合成或摄取, 而且循环PCSK9可以直接与肝细胞表面低密度脂蛋白受体(LDLR)结合, 与LDLR一起被肝细胞吞噬, 促进LDLR在肝细胞中降解, 阻碍LDLR的循环使用, 从而增加血浆中LDL胆固醇(LDL-C)的含量, 而LDL-C表达升高与人类血脂异常及心血管相关疾病密切相关。

[0003] 目前正在进行关于抑制PCSK9的功能或抑制PCSK9的生成的研究。例如, 已经报道了用导向PCSK9的单克隆抗体抑制其功能, 通过RNA干扰抑制PCSK9的生成等尝试。然而, 对于心血管疾病患者, 需要有效的小分子抑制剂来抑制PCSK9的功能。

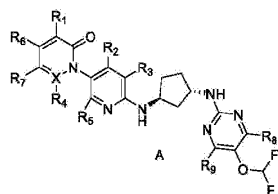
[0004] 发明内容

[0005] 鉴于现有技术存在的问题, 本申请提供一种通式(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(I)所示的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 及其制备方法与应用。作为一种PCSK9抑制剂, 以及使用其治疗多种特定疾病或病状的方法。

[0006] 具体地, 本发明通过以下技术方案来实现:

[0007] 一种通式(A)所示的化合物, 或其或其异构体、或其消旋体、或其可药用的

盐, 包括:



[0008] X=C或者N, 当X=N时, R<sub>4</sub>不存在;

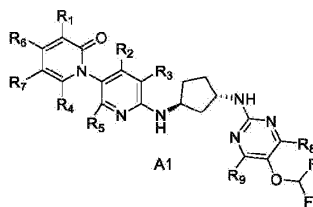
[0009] R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>选自氢、卤素、羟基、取代或者未取代的烷基、氰基、-C(O)-O-烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基, 取代基选自羟基, 酰胺, 烷基取代的酰胺, Z-C(O)-, Z选自烷基或者杂环, 杂芳基;

[0010] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>分别选自氢、烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基胺基或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯, n=1, 2或3;

[0011] R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>分别选自氢、烷基、卤素、环烷基、烷硫基、烷氧基、芳基、杂芳基;

[0012] 且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>不同时为氢; 或者当R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>同时为氢时, R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>不同时为氢。

[0013] 本发明进一步提供了一种通式(AI)所示的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 包括:

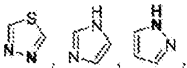


[0014] 其中, R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>选自氢、卤素、羟基、取代或者未取代的烷基、氰基、-C(O)-O-烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基, 取代基选自羟基, 酰胺, 烷基取代的酰胺, Z-C(O)-, Z选自烷基或者杂环, 杂芳基;

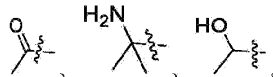
[0015] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>分别选自氢、烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基胺基或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯, n=1, 2或3;

[0016] R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>分别选自氢、烷基、卤素、环烷基、烷硫基、烷氧基、芳基、杂芳基;

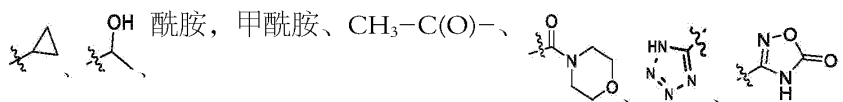


- [0017] 且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 不同时为氢；或者当 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 同时为氢时， $R_8$ 、 $R_9$ 不同时为氢。
- [0018] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(A)或(Al)中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 同时为氢， $R_3$ 选自烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基羰基或者 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -苯， $n=1, 2$ 或 $3$ 。
- [0019] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(A)或(Al)中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 同时为氢， $R_4$ 选自烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基羰基或者 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n$ -苯， $n=1, 2$ 或 $3$ 。
- [0020] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(A)或(Al)中，所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基，卤代烷基是指烷基上的一个以上的氢被卤素取代，羟基取代的烷基是指烷基上的一个以上的氢被羟基取代。
- [0021] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(A)或(Al)中，所述卤素选自氟、氯、溴、碘。
- [0022] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(A)或(Al)中，所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基，杂环为环烷的一个以上碳原子被杂原子所取代，杂原子选自N、O、S。
- [0023] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(A)或(Al)中，所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。
- [0024] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(A)或(Al)中，所述芳基选自苯基，杂芳基选自：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪，等等。

[0025] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中,  $R_2$ 或 $R_3$ 选自F、Cl、Br、甲基、羟基、羟甲基、三氟甲基、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、氰基、 $-\text{COOH}$ 、H、甲氧基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{苯}$ 、



[0026] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中,  $R_1$ 选自甲基、羟基、羟甲基、氰基、F、Cl、Br、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{苯}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、



[0027] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中,  $R_6$ 、 $R_7$ 独立地为H或者 $-\text{COOH}$ 。

[0028] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中,  $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 独立地为H。

[0029] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中,  $R_8$ 、 $R_9$ 分别独立的选自氢、氯、甲基、甲氧基、甲硫基、乙基、异丙基、苯基、环丙基、



[0030] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中, 所述的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 选自: A1、A5–A73。

[0031] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中, 所述异构体化合物选自:

|                    |  |                    |  |
|--------------------|--|--------------------|--|
| A35A<br>OR<br>A35B |  | A35B<br>OR<br>A35A |  |
| A43A<br>OR<br>A43B |  | A43B<br>OR<br>A43A |  |

[0032] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中, 所述药学上可接受的盐是指所述化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐与药学上可接受的酸或碱制备。

[0033] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中, 所述化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的一个以上的氢原子上被同位素氘取代。

[0034] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(A)或(AI)中, 所述氘取代化合物选自:

9

括：



其中, A选自



B选自



Q选自N或者CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>选自H或者卤素;

$T_1$ 和 $T_2$ 选自N或者CH;

X、Y独立地选自C(O)、O、S、NH、CH<sub>2</sub>,

Z不存在, 或者选自C(O)、O、S、NH、CH<sub>2</sub>,

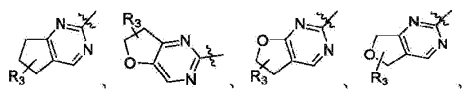
W选自C(O)、O、S、NH、CH<sub>2</sub>,

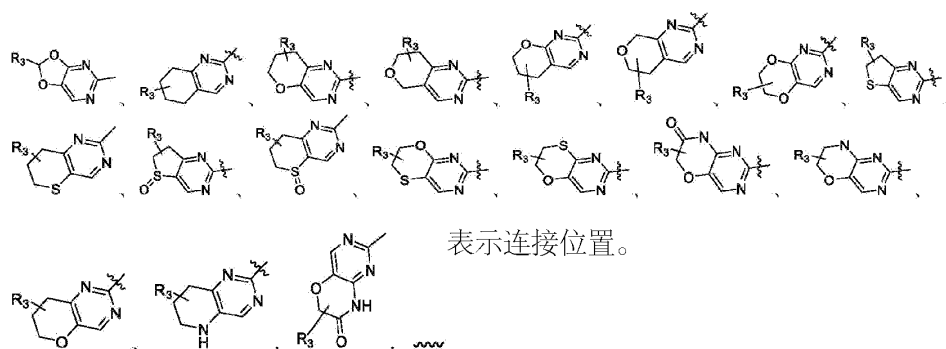
烷氧基、氰基、卤素或者  所取代, U<sub>1</sub>、U<sub>2</sub>、U<sub>4</sub>独立的选自CH或者N, U<sub>3</sub>选

自CH<sub>2</sub>或者NH, R<sub>1</sub>为一个或者多个;

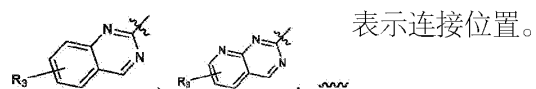
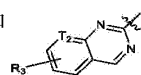
R<sub>2</sub>选自H、烷基或者卤素，R<sub>2</sub>为一个或者多个；

- [0045]  $R_3$ 为氢或者表示环上的氢进一步被烷基、卤素、氧代、取代或者未取代基的苯基所取代，取代的苯基的取代基选自烷基、卤素， $R_3$ 为一个或者多个。
- [0046] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中，所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。
- [0047] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中，所述烷氧基选自 $C_{1-6}$ 烷氧基，所述 $C_{1-6}$ 烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、仲戊氧基、1-乙基丙氧基、2-甲基丁氧基、叔戊氧基、1,2-二甲基丙氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、仲己氧基、叔己氧基、新己氧基、2-甲基戊氧基、1,2-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基；
- [0048] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中，所述卤素选自氟、氯、溴、碘。所述卤代烷基是指烷基上的一个以上的氢被卤素所取代；所述卤代烷氧基是指烷氧基上的一个以上的氢被卤素所取代。
- [0049] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中，Q选自N。
- [0050] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中，Q选自CH， $R_2$ 选自F。
- [0051] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中， $T_1$ 选自N。
- [0052] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中





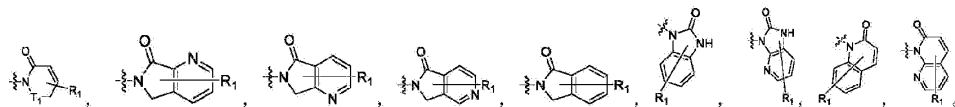
[0053] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中



[0054] 作为本发明的一种优选技术方案，R<sub>3</sub>为氢、甲基、F、苯基、或 表示连接位置。

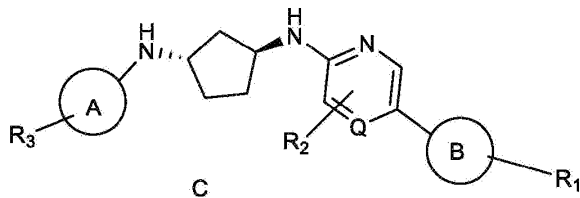
[0055] 作为本发明的一种优选技术方案，A选自 ;

[0056] B选自

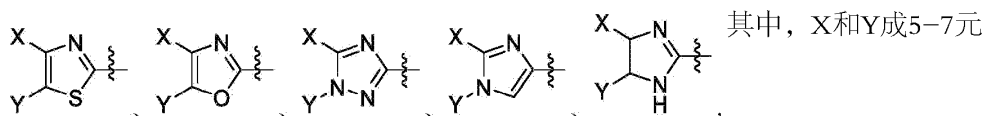


[0057] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中， 选自 。

[0058] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(B)中，所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，选自：B1-B34。一种通式(C)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，包括：

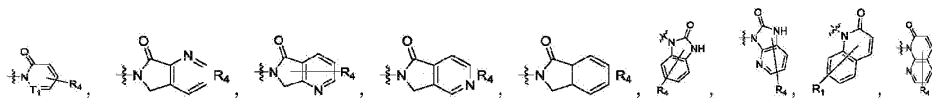


[0059] 其中，A环选自



饱和或者不饱和环，所述5-7元饱和或者不饱和环中含有0、1和2个杂原子，所述杂原子选自O、N和S；

[0060] B选自



[0061] Q选自N或者CR<sub>1</sub>，R<sub>1</sub>选自H或者卤素；

[0062] T<sub>1</sub>选自N或者CH；

[0063] 其中，R<sub>2</sub>选自H、烷基或者卤素，R<sub>2</sub>为一个或者多个；

[0064] R<sub>3</sub>选自氢或者表示A环上的氢进一步被氧化、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基，卤代烷氧基，环烷基，环烷基烷基、炔基所取代，R<sub>3</sub>为一个或者多个，或者相邻的R<sub>3</sub>形成烷氧基



[0065] R<sub>4</sub>选自氢、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、取代或者未取代的烷基、氰基、-C(O)-O-烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基，取代基选自羟基、酰胺、卤素，或者 所取代，U<sub>1</sub>、U<sub>2</sub>、U<sub>4</sub>独立的选自CH或者N，U<sub>3</sub>选自CH<sub>2</sub>或者NH，R<sub>4</sub>为一个或者多个；

[0066] 且当A环选自 时，B环不为 。

[0067] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(C)中，所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

[0068] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(C)中，所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

[0069] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, 所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0070] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, 所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

[0071] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, Q选自N。

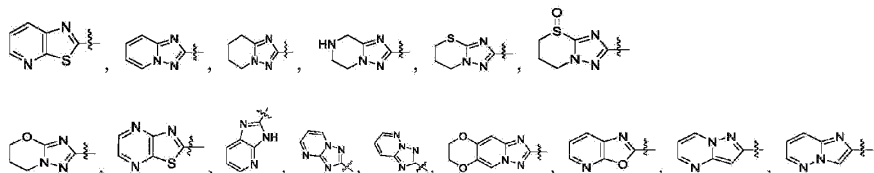
[0072] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, Q选自CH, R<sub>2</sub>选自F。

[0073] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, T<sub>1</sub>选自N。

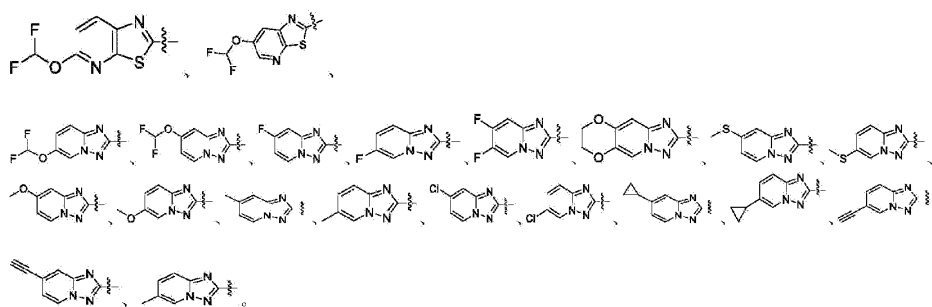
[0074] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, R<sub>3</sub>选自氢、甲基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯、氧代、CHF<sub>2</sub>-O-。

[0075] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, R<sub>4</sub>选自氢、甲基、羟基、羟甲基、氰基、F、Cl、Br、-O-CH<sub>2</sub>-苯、-COOH、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、、 酰胺, 甲酰胺、CH<sub>3</sub>-C(O)-、乙炔基、三氟甲基、二氟甲氧基、甲氧基。

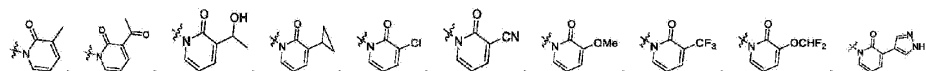
[0076] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, A环选自

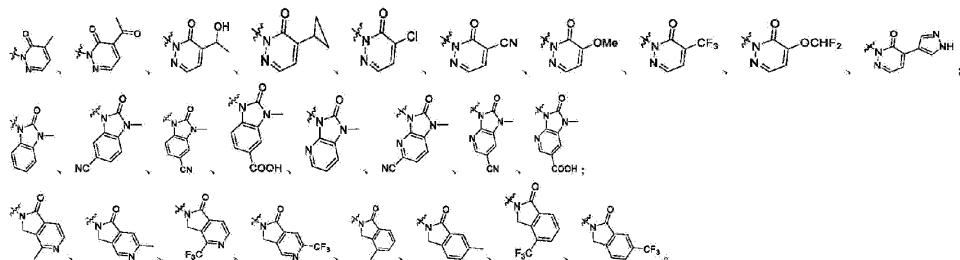


[0077] 进一步地, 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, R<sub>3</sub>取代的A环选自:



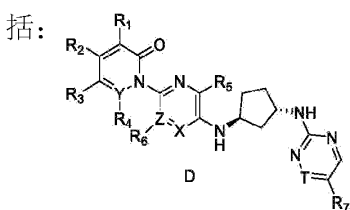
[0078] 进一步地, 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(C)中, R<sub>4</sub>取代的B环选自:





[0079] 作为本发明的一种优选技术方案，所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，通式(C)中，选自：C1-C13，C15-C95。

[0080] 一种通式(D)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，包括：



[0081]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基、氰基、卤代烷基或者环烷基；

[0082] X选自CH或者N，Z选自CH或者N，当Z选自N时， $R_6$ 不存在；

[0083] Y选自CH或者N，当Y选自N时， $R_4$ 不存在；

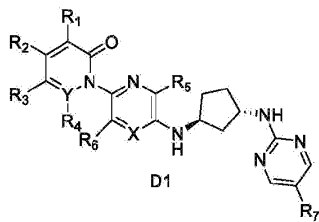
[0084] T选自CH或者N或者 $CT_1$ ， $T_1$ 选自CN、烷基或者卤代烷基；

[0085]  $R_5$ 、 $R_6$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基，当X选自CH时， $R_5$ 、 $R_6$ 不同时为氢，或者当X选自CH时， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 同时为氢；

[0086]  $R_7$ 选自氢、烷基、烷氧基、氰基、炔基、取代或者未取代的环烷基、烷基磺酰基、烷基磷酰基、取代或者未取代的 $-N(C(O))_nX_1X_2$ 、取代或者未取代的 $-O-$ 环烷基、取代或者未取代的 $-O-$ 杂环烷基、硼酸基或者卤素，其中， $X_1$ 、 $X_2$ 独立地选自烷基，或者 $X_1X_2$ 与所连接的N形成杂环烷基，所述取代基选自氢、卤素、烷基， $n=0$ 或者1；且当 $R_7$ 选自烷基、烷氧基或者卤素时， $R_5$ 、 $R_6$ 不同时为氢或X选自N。



[0087] 作为一种优选技术方案，一种通式(D1)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，包括：



- [0088]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基、氰基、卤代烷基或者环烷基；
- [0089] X选自CH或者N；
- [0090] Y选自CH或者N，当Y选自N时， $R_4$ 不存在；
- [0091]  $R_5$ 、 $R_6$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基，当X选自CH时， $R_5$ 、 $R_6$ 不同时为氢，或者当X选自CH时， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 同时为氢；
- [0092]  $R_7$ 选自氢、烷基、烷氧基、氰基、炔基、取代或者未取代的环烷基、烷基磺酰基、烷基磷酰基、取代或者未取代的 $-N(C(O))_nX_1X_2$ 、取代或者未取代的 $-O-$ 环烷基、取代或者未取代的 $-O-$ 杂环烷基、硼酸基或者卤素，其中， $X_1$ 、 $X_2$ 独立地选自烷基，或者 $X_1X_2$ 与所连接的N形成杂环烷基，所述取代基选自氢、卤素、烷基， $n=0$ 或者1；且当 $R_7$ 选自烷基、烷氧基或者卤素时， $R_5$ 、 $R_6$ 不同时为氢或X选自N。
- [0093] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。
- [0094] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述卤素选自氟、氯、溴、碘。
- [0095] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0096] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述杂环烷基是环烷基上一个以上碳原子被杂原子所取代，杂原子选自O、N或者S。

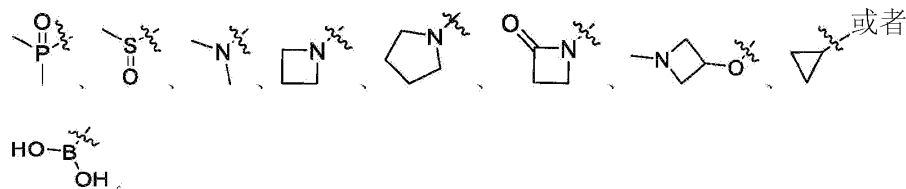
[0097] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述炔基选自C<sub>2-4</sub>的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基。

[0098] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述卤代烷基选自-CF<sub>3</sub>

30

[0099] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>分别独立地选自氢、氟、甲基。

[0100] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述R<sub>7</sub>选自氢、甲基、甲氧基、乙氧基、氟、乙炔基、氯、、



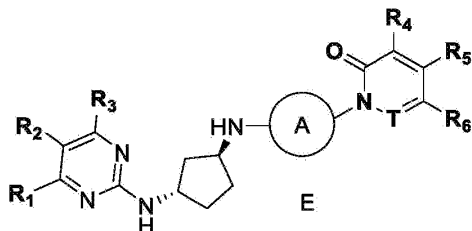
[0101] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述R<sub>1</sub>选自氢、氟、氯、环丙基、氰基、甲基、-CF<sub>3</sub>；R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>分别独立地选自氢。

[0102] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述X选自N。

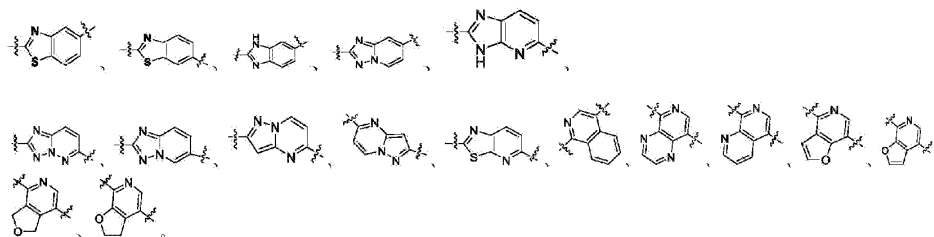
[0103] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述R<sub>6</sub>选自氢、F。

[0104] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(D)或者(D1)中，所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，选自：D1-D29。

[0105] 一种通式(E)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，包括：



- [0106] 其中, A环为苯并杂环, 进一步选自苯并呋喃, 苯并噻唑、1H-吡啶、吡啶、喹啉, 或者苯并呋喃, 苯并噻唑、1H-吡啶、吡啶、喹啉中的环上一个以上的-C=或者-CH-被N原子所替换;
- [0107] T选自N或者CR<sub>7</sub>;
- [0108] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>独立地选自氢、卤素, 取代或者未取代的烷基、环烷基、烷氧基, 所述取代选自卤素或者烷基。
- [0109] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(E)中, 所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。
- [0110] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(E)中, 所述卤素选自氟、氯、溴、碘。
- [0111] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(E)中, 所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、仲戊氧基、1-乙基丙氧基、2-甲基丁氧基、叔戊氧基、1,2-二甲基丙氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、仲己氧基、叔己氧基、新己氧基、2-甲基戊氧基、1,2-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、正庚氧基、异庚氧基。
- [0112] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(E)中, 所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 所述杂环烷基是指环烷上至少一个碳原子被杂原子取代, 杂原子选自氮、氧、硫。
- [0113] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(E)中, T选自N。
- [0114] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(E)中, A环选自



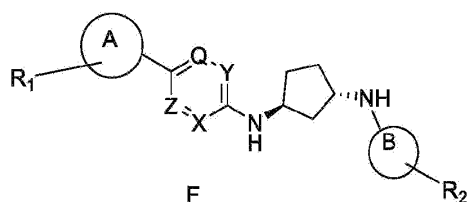
[0115] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(E)中， $R_1$ 、 $R_3$ 选自氢， $R_2$ 选自 $-OCHF$

20

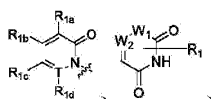
[0116] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(E)中， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 选自氢。

[0117] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(E)中，所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，选自：E1-E18。

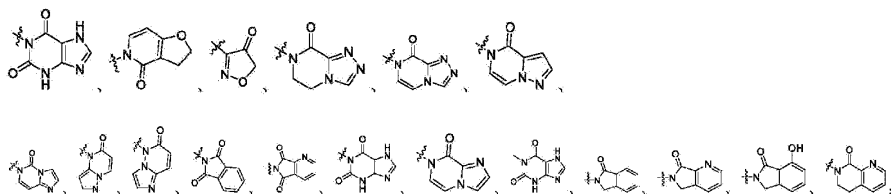
[0118] 一种通式(F)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，包括：



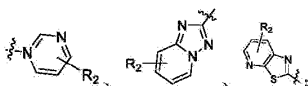
[0119] A环选自：



或者 $R_1$ 取代或者未取代的



[0120] B环选自



[0121]  $R_1$ 、 $R_{1a}$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{1c}$ 、 $R_{1d}$ 分别独立地选自氢、氧代、羟基、炔基、烷基炔基、烷基炔基烷基、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基、或者相邻的两个取代基成5-6元饱和或者不饱和杂环；

[0122] Q、X、Y、Z分别独立地选自 $CR_3$ 或者N， $R_3$ 独立地选自氢、氧代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基，且当A选自时，至少两个为N；

[0123] T分别独立地选自CH或者N；

[0124]  $W_1$ 选自 $CH_2$ 或者 $NH$ ， $W_2$ 分别独立地选自 $CH$ 或者 $N$ 。

[0125] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中，所述烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

[0126] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中，所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基；所述烷硫基为烷氧基为氧原子被硫原子所替代。

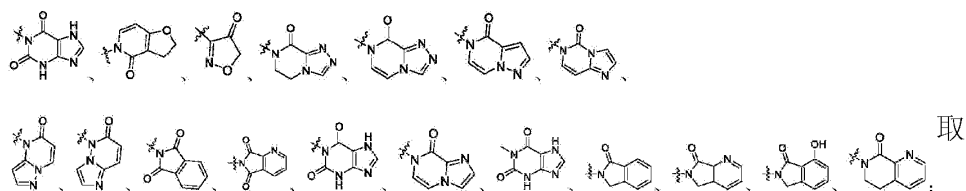
[0127] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中，所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

[0128] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中，所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基；杂原子选自O、N、S。

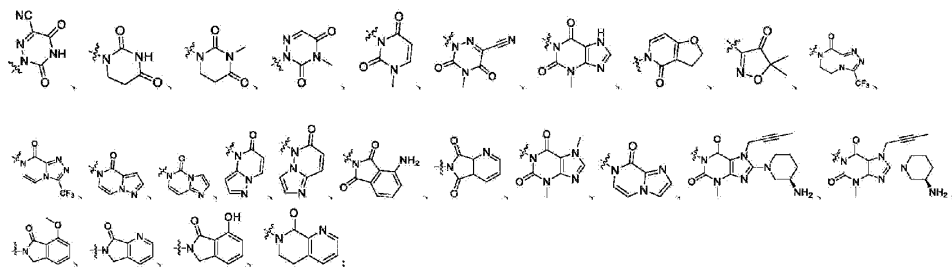
[0129] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中，所述Q为N。

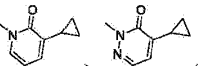
[0130] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中， $R_2$ 为 $-O-CHF_2$ 。

[0131] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中，A环选自



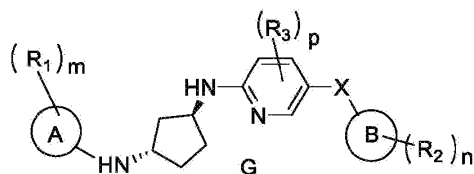
代的A环选自



[0132] 或者，A环选自  取代的A环选自 .

[0133] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(F)中，所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，选自：F1-F37。

[0134] 一种通式(G)所示的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,包括:



[0135] 其中, X选自取代或者未取代的烷基、氨基、O、S, 取代基选自氧代、烷基、卤素、烷氧基、羟基、烷氧基羰基;

[0136] A环选自R<sub>1</sub>取代或者未取代的5-14元饱和或者不饱和杂环, 杂环可以是单环、双环或者三环;

[0137] R<sub>1</sub>独立地选自氢、氧代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基, m=0, 1, 2, 或3;

[0138] B环选自R<sub>2</sub>取代或者未取代的5-7元饱和或者不饱和杂环;

[0139] R<sub>2</sub>独立地选自氢、氧代、硫代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基, n=0, 1, 2, 或3;

[0140] R<sub>3</sub>分别选自氢、烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基, p=0, 1, 2, 或3。

[0141] 作为本发明的一种优选技术方案, 所述烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

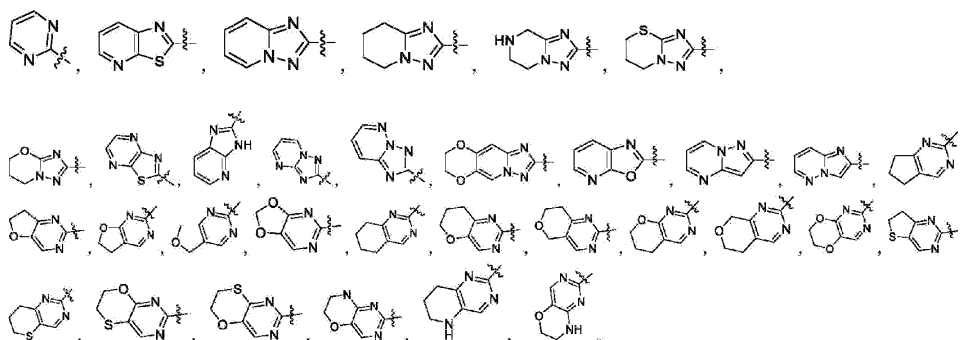
[0142] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(G)中, 所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

[0143] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(G)中, 所述烷硫基选自甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基。

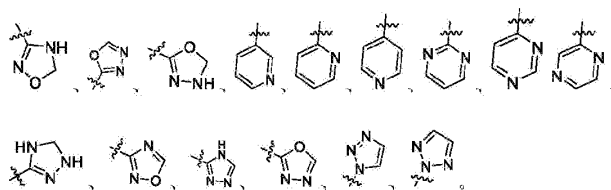
[0144] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(G)中, 所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0145] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(G)中, 所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

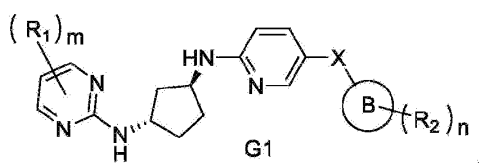
[0146] 作为本发明的一种优选技术方案，A环选自



[0147] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(G)中，B环选自



[0148] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(G)中，选自(G1)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐：



[0149] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(G)或者(G1)中，R<sub>1</sub>选自氢、甲基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯、CHF<sub>2</sub>-O-。

[0150] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(G)或者(G1)中，R<sub>2</sub>选自氢、甲基、氧代、硫代。

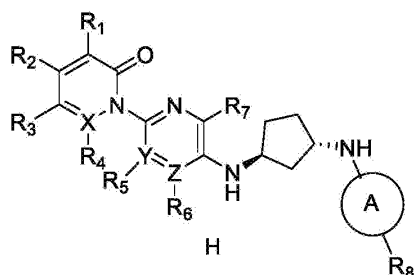
[0151] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(G)或者(G1)中，R<sub>3</sub>选自氢、甲基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯。

[0152] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(G)或者(G1)中，X选自-CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CH(OH)-、-NH<sub>2</sub>-、-NH(CH<sub>3</sub>)-、 O、S。

[0153] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(G)或者(G1)中，所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，选自：G1-G21。

[0154] 一种通式(H)所示的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,包

括:



[0155]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基、氰基、卤代烷基或者环烷基;

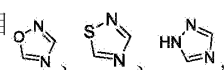
[0156] X选自C或者N,当X选自N时, $R_5$ 不存在,

[0157] Y选自C或者N,当Y选自N时, $R_6$ 不存在,

[0158] Z选自C或者N,当Z选自N时, $R_7$ 不存在,

[0159]  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基;

[0160]  $R_8$ 为一个或者多个,独立地选自氢、卤素、苯基、取代或者未取代的烷基、取代或者未取代的环烷基、取代或者未取代的环烷基,取代基选自烷基、卤素;

[0161] A环选自 , 当A选自 , X、Y、Z同时为C时, $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 不同时为氢。

[0162] 作为本发明的一种优选技术方案,通式(H)中,所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

[0163] 作为本发明的一种优选技术方案,通式(H)中,所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

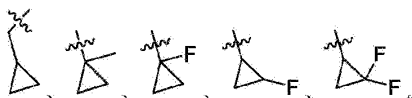
[0164] 作为本发明的一种优选技术方案,通式(H)中,所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0165] 作为本发明的一种优选技术方案,通式(H)中, $R_1$ 选自卤素、烷基。

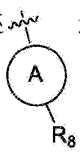


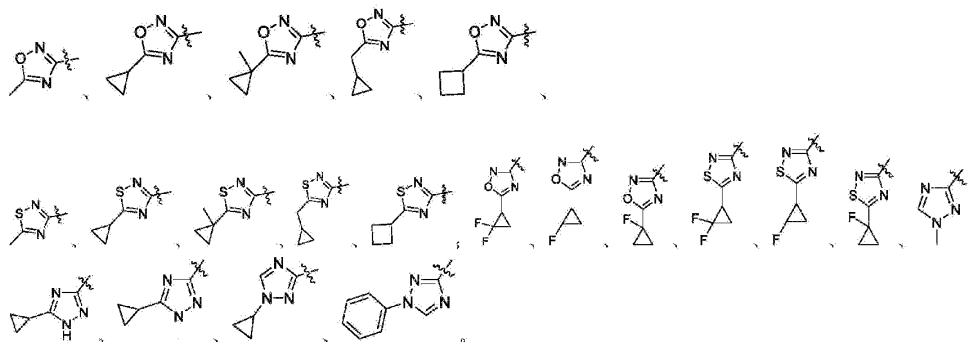
[0166] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(H)中, Y选自N, 或者Y选自C,  $R_5$ 选自卤素、烷基。

[0167] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(H)中,  $R_6$ 选自甲基、环丙基、环丁基、



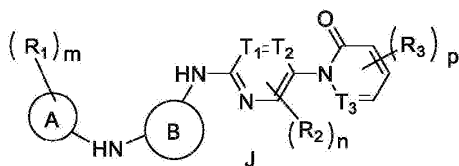
[0168] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(H)中, Z选自N。

[0169] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(H)中, 所述  选自



[0170] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(H)中, 所述的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 选自: H1-H14。

[0171] 一种通式(J)所示的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 包括:



[0172] 其中, A环选自 $R_1$ 取代或者未取代的5-14元饱和或者不饱和杂环, 杂环可以是单环、双环或者三环;

[0173]  $R_1$ 独立地选自氢、氧代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基,  $m=0, 1, 2$ , 或3;

[0174] B环选自5-8元饱和或者不饱和的单环或者双环, 且不为其中, 双环、三环可以是螺环、桥环;

[0175]  $R_2$ 独立地选自氢、氧代、硫代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基,  $n=0, 1, 2$ , 或3;

[0176]  $R_3$ 独立地选自氢、卤素、羟基、取代或者未取代的烷基、氰基、 $-C(O)-O-$ 烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基, 取代基选自羟基, 烷基、酰胺, 烷基取代的酰胺,  $Z-C(O)-$ ,  $Z$ 选自烷基或者杂环, 芳基, 杂芳基,  $p=0, 1, 2$ , 或3;

[0177]  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 独立地选自CH或者N。

[0178] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(I)中, 所述烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

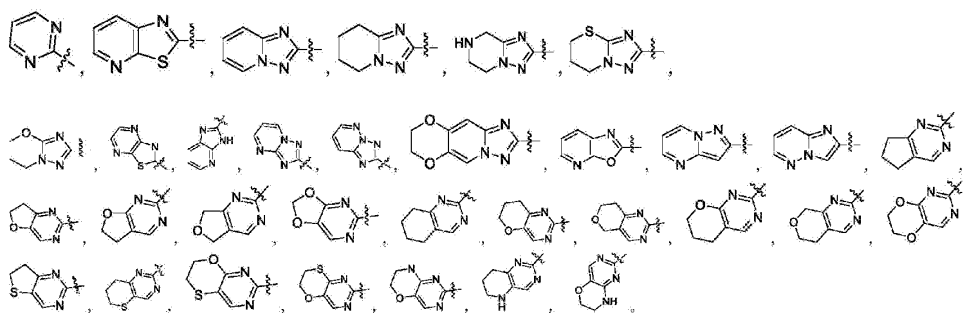
[0179] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(I)中, 所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

[0180] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(I)中, 所述烷硫基选自甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基。

[0181] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(I)中, 所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[0182] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(I)中, 所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

[0183] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(I)中, A环选自



[0184] 作为本发明的一种优选技术方案, 通式(I)中, B环选自B环选自



[0185] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(I)中， $R_1$ 选自氢、甲基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯、 $\text{CHF}_2\text{-O-}$ 。

[0186] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(I)中， $R_2$ 选自氢、甲基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯。

[0187] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(I)中，B环通过以下方式连接：



[0188] 作为本发明的一种优选技术方案，通式(I)中，所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，选自：J1-J9。

[0189] 本发明进一步提供了一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效量的所述化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐和药物可接受的载体。

[0190] 本发明进一步提供了所述化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的医药用途，具体地，在制备用于治疗疾病的药物中的用途，所述疾病为PCSK9抑制剂相关疾病，具体选自高胆固醇血症等病症。

[0191] 为清楚起见，本文定义了化合物的描述中所使用的通用术语。

[0192] 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。

[0193] 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药学上可接受的酸或碱制备。

- [0194] 除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。
- [0195] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。
- [0196] 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，阻转异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，所述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。
- [0197] 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，阻转异构体等。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)。
- [0198] 本发明化合物分子的原子是同位素，通过同位素衍生化通常可以延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。并且，包括一个实施方案，其中至少一个原子被具有相同原子数(质子数)和不同质量数(质子和中子和)的原子取代。本发明化合物中包括的同位素的实例包括氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子，其分别包括 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 。特别的是，随其衰退而发射辐射的放射性同位素例如 $^3\text{H}$ 或 $^{14}\text{C}$ 可用于药物制剂或者体内化合物的局部解剖学检验。稳定

的同位素既不随其量衰减或变化，也不具有放射性，因此其可以安全使用。当构成本发明化合物分子的原子是同位素时，通过用包含相应同位素的试剂替代合成中所用的试剂，可以根据通用方法转化同位素。

[0199] 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同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚( $^3\text{H}$ )，碘-125( $^{125}\text{I}$ )或C-14( $^{14}\text{C}$ )。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。

[0200] 进一步地，本发明的化合物一个或多个氢原子上被同位素氘( $^2\text{H}$ )取代，本发明化合物氘代后，具有延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。

[0201] 所述同位素衍生物的制备方法通常包括：相转移催化方法。例如，优选的氘化方法采用相转移催化剂(例如，四烷基铵盐， $\text{NBu}_4\text{HSO}_4$ )。使用相转移催化剂交换二苯基甲烷化合物的亚甲基质子，导致比在酸(例如，甲磺酸)存在下用氘化硅烷(例如三乙基氘化甲硅烷)或用路易斯酸如三氯化铝采用氘化硼酸钠还原而引入较高的氘。

[0202] 术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂载体或介质，代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0203] 术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

[0204] 针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一

般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

[0205] 术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

[0206] “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。

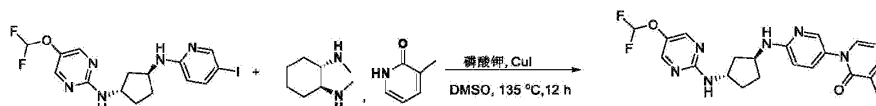
[0207] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

## 具体实施方式

[0208] 下面结合实施例对本申请作进一步详细的描述，但本申请的实施方式不限于此。

[0209] 实施例A1

[0210] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮



[0211] 室温下，将(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300毫克，0.67毫摩尔)和3-甲基吡啶-2(1H)酮(146毫克，1.34毫摩尔)，(1S, 2S)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-二甲基环己烷-1, 2-二胺(19.0毫克，0.13毫摩尔)，磷酸钾(284.5毫克，1.34毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中，随后加入碘化亚铜(38.2毫克，0.20毫摩尔)。加毕，置换氮气体系升至140摄氏度反应12个小时。

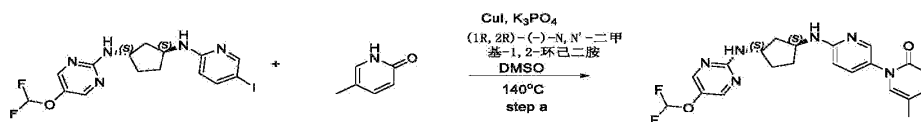
[0212] 反应结束，冷却至室温，向体系中加入水(40毫升)，用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相，再用饱和盐水(30毫升)洗涤，干燥，过滤减压浓缩至干得到残余。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到80毫克白色产物6'-(((1

S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率27.8%)。

[0213] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=429。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,Methanol-d<sub>4</sub>) δ 8.20-8.18(s,2H),7.96-7.93(d,J=2.6Hz,1H),7.52-7.43(m,3H),6.91-6.52(m,2H),6.42-6.37(t,J=6.8Hz,1H),4.48-4.30(m,2H),2.36-2.24(m,2H),2.18-2.14(s,3H),2.08-1.97(m,2H),1.71-1.56(m,2H)。

[0214] 实施例A2

[0215] 合成6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基-5-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



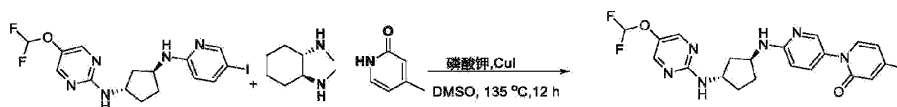
[0216] 将(1S,3S)-N<sup>1</sup>-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(300毫克,0.67毫摩尔)溶于DMSO(5毫升)中,加入5-甲基吡啶-2(1H)-酮(73毫克,0.67毫摩尔)、碘化亚铜(25毫克,0.134毫摩尔)、磷酸钾(284毫克,1.34毫摩尔)、(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(19毫克,0.134毫摩尔),氮气保护,140摄氏度下反应13小时。

[0217] 反应完毕,冷却至室温,10毫升水淬灭,乙酸乙酯(50毫升×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残余物C<sub>18</sub>柱柱层析(水/乙腈=95/5→乙腈)得到130毫克6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基-5-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率:45%)。

[0218] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=429。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.90(d,J=2.7Hz,1H),7.50(d,J=7.2Hz,1H),7.43-7.31(m,3H),7.27-6.83(m,2H),6.51(d,J=8.9Hz,1H),6.38(d,J=9.2Hz,1H),4.38-4.22(m,2H),2.19-2.05(m,2H),2.03(d,J=1.1Hz,3H),1.94-1.79(m,2H),1.58-1.40(m,2H)。

[0219] 实施例A3

[0220] 合成6-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-4-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0221] 室温下, 将(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300毫克, 0.67毫摩尔)和4-甲基吡啶-2(1H)酮(146毫克, 1.34毫摩尔), (1S, 2S)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-二甲基环己烷-1, 2-二胺(19.0毫克, 0.13毫摩尔), 磷酸钾(284.5毫克, 1.34毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中, 随后加入碘化亚铜(38.2毫克, 0.20毫摩尔)。加毕, 置换氮气体系升至140摄氏度反应12个小时。

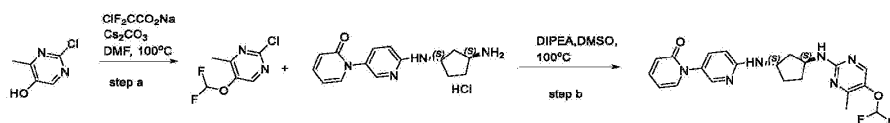
[0222] 反应结束，冷却至室温，向体系中加入水(40毫升)，用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相，再用饱和盐水(30毫升)洗涤，干燥，过滤减压浓缩至干得到残余。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到100毫克白色产物6-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基氨基)-4-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率34.7%)。

[0223] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=429。

[0224]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.24–8.22(s,2H),7.90–7.87(dJ=2.7Hz,1H),7.52–7.46(tJ=6.6Hz,2H),7.38–7.34(m,1H),7.23–6.84(m,2H),6.453–6.49(dJ=8.9Hz,1H),6.26–6.24(m,1H),6.16–6.11(m,1H),4.35–4.25(m,2H),2.20–2.07(m,5H),1.95–1.81(m,2H),1.60–1.44(m,2H)。

[0225] 实施例A4

[0226] 合成6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0227] 步骤A: 2-氯-5-(二氟甲氧基)4-甲基嘧啶

[0228] 将2-氯-4-甲基嘧啶-5-醇(1克, 7.06毫摩尔)溶于DMF(20毫升)中, 加入碳酸铯(3克, 9.19毫摩尔), 氮气保护, 室温下反应1.5小时。随后加入氯二氟乙酸钠(3.5克, 22.98毫摩尔), 100摄氏度下搅拌3.5小时。



- [0229] 反应完毕，冷却至室温，50毫升水淬灭，乙酸乙酯(60毫升×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物硅胶柱层析(PE/EA=100/1 TO 10/1)得到530毫克2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶(收率：38%)。
- [0230] 步骤B：6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0231] 将2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶(317毫克，1.63毫摩尔)，6'-((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮盐酸盐(500毫克，1.63毫摩尔)，溶于DMSO(5毫升)中，100摄氏度反应6小时。
- [0232] 反应完毕，冷却至室温，20毫升水淬灭，乙酸乙酯(60毫升×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物硅胶柱层析(PE/EA=100/1 TO EA)得到80毫克6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率：11%)。
- [0233] LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 429. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.08(s, 1H), 7.92(d, J=2.7 Hz, 1H), 7.60(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.47(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.43-7.31(m, 2H), 7.22-6.78(m, 2H), 6.52(d, J=8.9 Hz, 1H), 6.44(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.27(t, J=6.7 Hz, 1H), 4.39-4.23(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.18-2.03(m, 2H), 1.96-1.79(m, 2H), 1.56-1.42(m, 2H)。
- [0234] 实施例A5
- [0235] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮
- [0236] 步骤A：6'-氯-5'-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮的合成
- [0237] 在室温氮气保护条件下，将吡啶-2(1H)酮(1.045克，11.0毫摩尔，1.1当量)，2-氯-5-碘-3-甲基吡啶(2.5克，10.0毫摩尔，1.0当量)，碘化亚铜(0.286克，1.5毫摩尔，0.15当量)，(1S, 2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.427克，3.0毫摩尔，0.3当量)，磷酸钾(4.245克，20.0毫摩尔，2.0当量)溶于二甲基亚砜(40毫升)中，于120摄氏度条件下反应14小时。
- [0238] 反应结束，加入冷水(100毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱

剂：乙酸乙酯/正己烷=5/10)，得到1.0克黄色固体6'-氯-5'-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率45%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=221。

[0239] 步骤B：6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮的合成

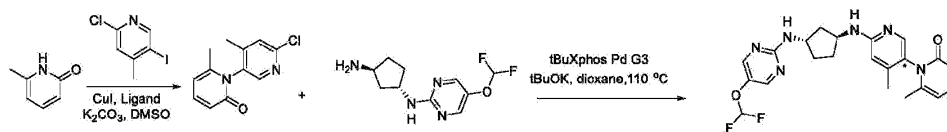
[0240] 在室温氮气保护条件下，将6'-氯-5'-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(0.33克，1.5毫摩尔，1.2当量)，(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.305克，1.25毫摩尔，1.0当量)，甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.2克，0.25毫摩尔，0.2当量)，叔丁醇钾(0.281克，2.5毫摩尔，2.0当量)溶于1, 4-二氧六环(5毫升)，升温至110摄氏度反应过夜。

[0241] 反应结束，加水(50毫升)后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇=1/10)，得到0.130克6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率20%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=429。

[0242] 核磁数据：<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.83(d,J=2.6Hz,1H),7.58(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),7.54-7.42(m,2H),7.28(dd,J=2.6,1.0Hz,1H),7.03(t,J=74.0Hz,1H),6.450-6.40(m,1H),6.26(td,J=6.7,1.4Hz,1H),5.95(d,J=7.0Hz,1H),4.53(h,J=7.0Hz,1H),4.34(p,J=7.0Hz,1H),2.27-2.03(m,5H),1.94(t,J=7.1Hz,2H),1.63-1.48(m,2H)。

[0243] 实施例A6

[0244] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-4,6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0245] 步骤A：6'-氯-4',6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成

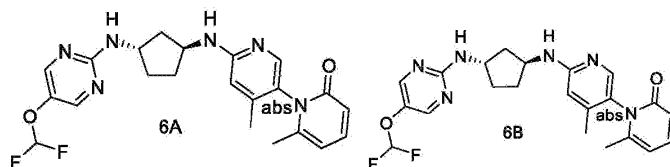
[0246] 在室温氮气保护条件下，将6-甲基吡啶-2(1H)酮(2.0克，18.35毫摩尔，1.0当量)，2-氯-5-碘-4-甲基吡啶(5.0克，20.2毫摩尔，1.1当量)，碘化亚铜(1.05克，5.5毫摩尔，0.3当量)，8-羟基喹啉(0.88克，6.05毫摩尔，0.33当量)，碳酸钾(8.88

克, 64.22毫摩尔, 3.5当量)溶于二甲基亚砜(74毫升)中, 于140摄氏度条件下反应过夜。

- [0247] 反应结束, 加入冷水(150毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=5/10), 得到0.407克黄色固体6'-氯-4', 6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率10%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=235。
- [0248] 步骤B: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2基)-氨基)环戊基)氨基)-4,6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成
- [0249] 在室温氮气保护条件下, 将6'-氯-4', 6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(0.407克, 1.74毫摩尔, 1.2当量), (1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.472克, 1.45毫摩尔, 1.0当量), 甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.231克, 0.29毫摩尔, 0.2当量), 叔丁醇钾(0.325克, 2.9毫摩尔, 2.0当量)溶于1,4-二氧六环(6毫升), 升温至110摄氏度反应过夜。
- [0250] 反应结束, 直接旋干有机溶剂, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇=1/10), 得到0.36克6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2基)-氨基)环戊基)氨基)-4,6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率56%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=443。
- [0251] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.65(s,1H),7.47(ddJ=7.2,3.6Hz,1H),7.39(ddJ=9.2,6.8Hz,1H),7.21-6.84(m,1H),6.76(dJ=6.9Hz,1H),6.42(s,1H),6.32(dJ=9.2Hz,1H),6.23(dJ=6.8Hz,1H),4.30(dtdJ=12.1,7.1,3.9Hz,2H),2.12(dt dJ=12.4,8.6,7.7,3.7Hz,2H),1.92-1.85(m,5H),1.81(s,3H),1.51(dtdJ=18.5,10.6,9.8,4.1Hz,2H)。
- [0252] 经Pre-HPLC拆分, 色谱柱型号为IG-3:4.6\*250mm\*5um, 流动相为正己烷/乙醇=20:80, 流速为0.6毫升/分钟, 柱温为35℃, 得到22mg HPLC保留时间为12分钟、纯度为96.16%的产物, 命名为6A。核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.65(s,1H),7.47(dJ=7.3Hz,1H),7.40(ddJ=9.2,6.8Hz,1H),7.12(dJ=74.1Hz,1H),6.76(dJ=6.9Hz,1H),6.42(s,1H),6.32(dJ=9.1Hz,1H),6.23(dtJ=6.8,1.2H

z, 1H), 4.29(p, J=6.6Hz, 2H), 2.12(dq, J=9.7, 5.3, 4.6Hz, 2H), 1.96–1.79(m, 8H), 1.51(tdd, J=15.8, 12.9, 11.1, 5.3Hz, 2H).

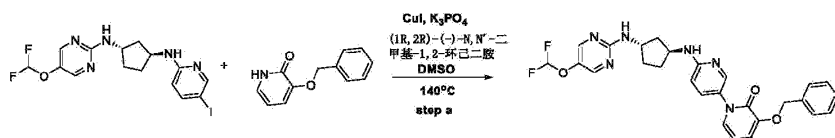
[0253] 得到32mg HPLC保留时间为15.1分钟、纯度为80.37%的产物，命名为6B。核磁数据：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s, 2H), 7.65(s, 1H), 7.47(d, J=7.2Hz, 1H), 7.39(dd, J=9.2, 6.7Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.76(d, J=6.9Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 6.32(d, J=9.1Hz, 1H), 6.23(d, J=6.8Hz, 1H), 4.31(h, J=7.1, 6.6Hz, 2H), 2.18–2.07(m, 2H), 1.89(d, J=11.4Hz, 5H), 1.81(s, 3H), 1.51(td, J=17.8, 16.3, 6.9Hz, 2H).



[0254] 其中，\*代表消旋体，abs表示绝对构型。

[0255] 实施例A7

[0256] 合成3-苄氧基-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮



[0257] 步骤A: 3-苄氧基-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮

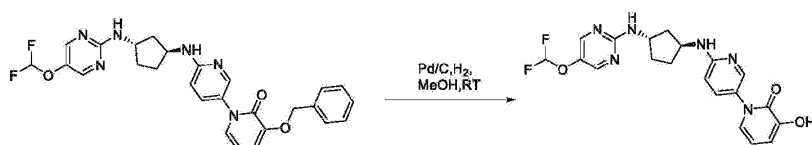
[0258] 将(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(500毫克, 1.12毫摩尔)溶于DMSO(5毫升)中，加入3-(苄氧基)吡啶-2(1H)酮(449毫克, 2.24毫摩尔)、碘化亚铜(85毫克, 0.447毫摩尔)、磷酸钾(309毫克, 2.24毫摩尔)、(1R, 2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(32毫克, 0.224毫摩尔)，氮气保护，140摄氏度下反应16小时。

[0259] 反应完毕，冷却至室温，10毫升水淬灭，乙酸乙酯(50毫升×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物C<sub>18</sub>柱柱层析(水/乙腈=95/5→乙腈)得到0.35克3-苄氧基-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率：60%)。

[0260] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=521。核磁数据<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1H NMR(400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.92(d,J=2.7Hz,1H),7.53-7.28(m,7H),7.24-6.81(m, 4H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.18(t,J=7.2Hz,1H),5.04(s,2H),4.38-4.25(m,2H),2.22-2.05 (m,2H),1.96-1.80(m,2H),1.61-1.41(m,2H)。

[0261] 实施例A8

[0262] 合成6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2基)-氨基)环戊基)氨基)-3-羟基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮



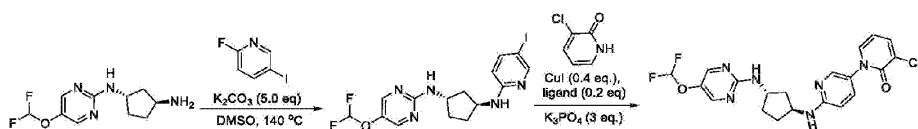
[0263] 氮气保护下, 将3-苄氧基-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(200毫克, 0.384毫摩尔)溶于甲醇(5毫升)中, 加入10% Pd/C(40毫克), 氢气气氛下, 室温下反应12小时。

[0264] 反应完毕, 过滤出固体, 浓缩, 所得残余物C<sub>18</sub>柱柱层析(水/乙腈=100/0→10/90)得到0.12克6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2基)-氨基)环戊基)氨基)-3-羟基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率: 72.7%)。

[0265] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=431。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.14(s,1H),8.22(s,2H),7.93(d,J=2.7Hz, 1H),7.52-7.32(m,2H),7.22-6.79(m,3H),6.79-6.68(m,1H),6.53(d,J=8.9Hz,1H),6.16(t, J=7.1Hz,1H),4.38-4.21(m,2H),2.21-2.03(m,2H),1.96-1.78(m,J=6.7Hz,2H),1.62-1.40(m,2H)。

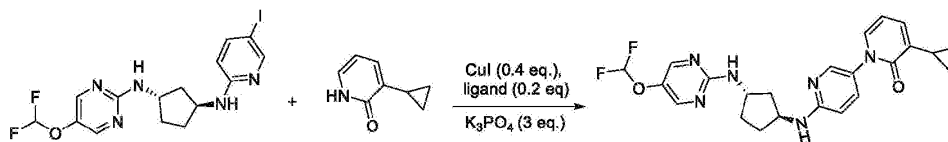
[0266] 实施例A9

[0267] 合成3-氯-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



- [0268] 步骤A: (1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺的合成
- [0269] 在室温氮气保护条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(7.32克, 30.0毫摩尔, 1.0当量), 2-氟-5-碘吡啶(8.03克, 36毫摩尔, 1.2当量), 碳酸钾(20.73克, 150毫摩尔, 5.0当量)溶于二甲基亚砜(140毫升)中, 于140摄氏度条件下反应过夜。
- [0270] 反应结束, 加入冷水(200毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(250毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=5/10), 得到10克白色固体(1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺的合成(收率75%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=448。
- [0271] 步骤B: 3-氯-6'-((((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成
- [0272] 在室温氮气保护条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.448克, 1.0毫摩尔, 1.0当量), 3-氯吡啶-2(1H)酮(0.260克, 2.0毫摩尔, 2.0当量), 碘化亚铜(0.076克, 0.4毫摩尔, 0.4当量), N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.029克, 0.2毫摩尔, 0.2当量), 磷酸钾(0.673克, 3.0毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(4毫升)中, 升温至140摄氏度反应过夜。
- [0273] 反应结束, 加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.1克3-氯-6'-((((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率22%)。
- [0274] LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=449。核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s, 2H), 7.95(d, J=2.7Hz, 1H), 7.81(dd, J=7.3, 1.9Hz, 1H), 7.65(dd, J=6.8, 1.9Hz, 1H), 7.453-7.39(m, 2H), 7.22-6.84(m, 2H), 6.53(d, J=8.9Hz, 1H), 6.30(t, J=7.1Hz, 1H), 4.31(h, J=6.7Hz, 2H), 2.12(dq, J=12.1, 7.2Hz, 2H), 1.88(tdd, J=13.2, 10.5, 6.3Hz, 2H), 1.59-1.43(m, 2H)。
- [0275] 实施例A10

[0276] 合成3-环丙基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



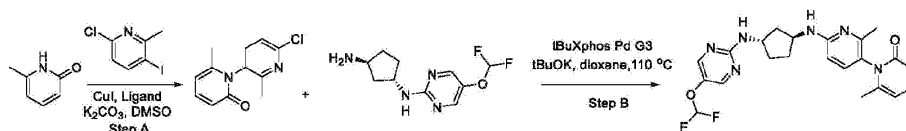
[0277] 在室温氮气保护条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.224克, 0.5毫摩尔, 1.0当量), 3-环丙基吡啶-2(1H)酮(0.10克, 0.735毫摩尔, 1.5当量), 碘化亚铜(0.038克, 0.2毫摩尔, 0.4当量), N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.015克, 0.1毫摩尔, 0.2当量), 磷酸钾(0.320克, 1.5毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(2毫升)中, 升温至140摄氏度反应过夜。

[0278] 反应结束, 加入冷水(25毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.077克3-环丙基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率31%)。

[0279] LC-MS:  $[M+H]^+ = 455$ 。核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23(s, 2H), 7.91(d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.48(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.22-6.85(m, 3H), 6.52(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.17(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.30(p,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.18-2.08(m, 2H), 2.01(ddd,  $J = 8.5, 5.3, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 1.95-1.83(m, 2H), 1.51(ddd,  $J = 18.9, 13.8, 7.3\text{Hz}$ , 2H), 0.88-0.81(m, 2H), 0.67-0.60(m, 2H)。

[0280] 实施例A11

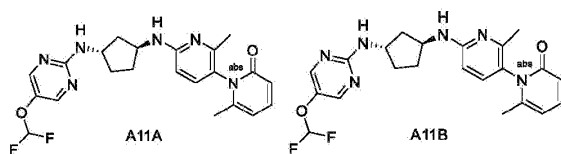
[0281] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2', 6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0282] 步骤A: 6-氯-2, 6-二甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮

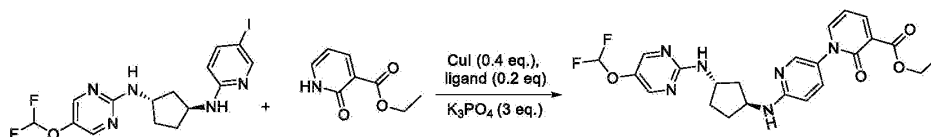
- [0283] 在室温氮气保护条件下,将6-甲基吡啶-2(1H)酮(2.0克,18.35毫摩尔,1.0当量),6-氯-3-碘-2-甲基吡啶(5.0克,20.2毫摩尔,1.1当量),碘化亚铜(1.05克,5.5毫摩尔,0.3当量),8-羟基喹啉(0.88克,6.05毫摩尔,0.33当量),碳酸钾(8.88克,64.22毫摩尔,3.5当量)溶于二甲基亚砜(40毫升)中,于140摄氏度条件下反应过夜。
- [0284] 反应结束,加入冷水(150毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=5/10),得到0.203克黄色固体6-氯-2,6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率5%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=235。
- [0285] 步骤B: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2',6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0286] 在室温氮气保护条件下,将6-氯-2,6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(0.203克,0.86毫摩尔,1.2当量),(1S,3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.24克,0.72毫摩尔,1.0当量),甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.12克,0.15毫摩尔,0.2当量),叔丁醇钾(0.16克,1.45毫摩尔,2.0当量)溶于1,4-二氧六环(8毫升),升温至110摄氏度反应过夜。
- [0287] 反应结束,直接旋干有机溶剂,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇=1/10),得到0.18克6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2',6-二甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。
- [0288] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=443。核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 - 8.21(s,2H),7.52 - 7.44(dd,J=7.2,2.3Hz,1H),7.42 - 7.35(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),7.23 - 7.02(m,2H),6.86 - 6.75(m,1H),6.41 - 6.29(dd,J=24.5,8.9Hz,2H),6.25 - 6.20(m,1H),4.36 - 4.22(m,2H),2.22 - 2.05(m,2H),1.95 - 1.84(m,8H),1.59 - 1.44(m,2H)。
- [0289] 经Pre-SFC拆分(方法:色谱柱型号为IG-3:4.6\*250mm\*5um,流动相为正己烷/乙醇=20:80,流速为0.6毫升/分钟,柱温为35℃),得到前峰25mg(RT=10.53min,纯度为99%,命名为A11A)和后峰35mg(RT=12.985min,纯度为76%,命名为A11B)。





[0290] 实施例A12

[0291] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯



[0292] 步骤A: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯

[0293] 在室温氮气保护条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.642克, 1.5毫摩尔, 1.0当量), 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(0.502克, 3毫摩尔, 2当量), 碘化亚铜(0.114克, 0.6毫摩尔, 0.4当量), N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.043克, 0.3毫摩尔, 0.2当量), 磷酸钾(0.320克, 1.5毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(6毫升)中, 升温至140摄氏度反应过夜。

[0294] 反应结束, 加入冷水(25毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.19克6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯。

[0295] LC-MS:  $[M+H]^+ = 487$ 。核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23(s, 2H), 8.06(dd,  $J = 7.1, 2.2$  Hz, 1H), 8.00 - 7.87(m, 2H), 7.48(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.41(dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 7.21 - 6.85(m, 2H), 6.53(d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.36(t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.31(h,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.21(q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.13(ddt,  $J = 14.6, 12.4, 7.1$  Hz, 2H), 1.88(tdd,  $J = 13.3, 10.6, 6.4$  Hz, 2H), 1.51(ddd,  $J = 18.6, 13.9, 7.2$  Hz, 2H), 1.25(t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

[0296] 实施例A13

[0297] 合成6-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1, 3'-联吡啶]-3-甲腈



[0298] 步骤A: 6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1, 3'-联吡啶]-3-甲腈

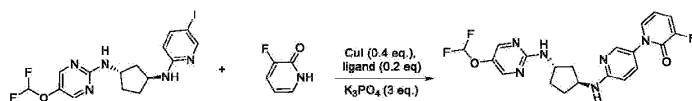
[0299] 室温下, 将(1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300毫克, 0.67毫摩尔)和2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-甲腈(161毫克, 1.34毫摩尔), (1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(19.0毫克, 0.13毫摩尔), 磷酸钾(284.5毫克, 1.34毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中, 随后加入碘化亚铜(38.2毫克, 0.20毫摩尔)。加毕, 置换氮气后体系升至140摄氏度反应12个小时。

[0300] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干得到残余。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到18毫克6-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1, 3'-联吡啶]-3-甲腈。

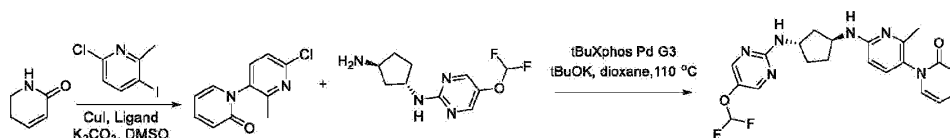
[0301] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=440.核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 - 8.20 (m,3H),8.06 - 8.03(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.99 - 7.96(d,J=2.7Hz,1H),7.51 - 7.42(m,2H),7.23 - 6.84(m,2H),6.57 - 6.51(d,J=9.0Hz,1H),6.49 - 6.43(t,J=7.0Hz,1H),4.37 - 4.26(m,2H),2.20 - 2.07(m,2H),1.96 - 1.81(m,2H),1.60 - 1.43(m,2H).

[0302] 实施例A14

[0303] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-3-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



- [0304] 在室温氮气保护条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.448克, 1.0毫摩尔, 1.0当量), 3-氟吡啶-2(1H)酮(0.226克, 2.0毫摩尔, 2.0当量), 碘化亚铜(0.076克, 0.4毫摩尔, 0.4当量), N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.029克, 0.2毫摩尔, 0.2当量), 磷酸钾(0.673克, 3.0毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(4毫升)中, 升温至140摄氏度反应过夜。
- [0305] 反应结束, 加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-3-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 433。
- [0306] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s, 2H), 7.96(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.54 - 7.39(m, 4H), 7.22 - 6.84(m, 2H), 6.54(d, J = 8.9Hz, 1H), 6.24(td, J = 7.3, 4.8Hz, 1H), 4.31(h, J = 6.8, 6.3Hz, 2H), 2.19 - 2.06(m, 2H), 1.88(tdd, J = 13.2, 10.4, 6.3Hz, 2H), 1.58 - 1.45(m, 2H)。
- [0307] 实施例A15
- [0308] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2'-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



- [0309] 步骤A: 6-氯-2-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮
- [0310] 在室温氮气保护条件下, 将6-甲基吡啶-2(1H)酮(2.0克, 21.0毫摩尔, 1.0当量), 6-氯-3-碘-2-甲基吡啶(5.85克, 23.1毫摩尔, 1.1当量), 碘化亚铜(1.21克, 6.3毫摩尔, 0.3当量), 8-羟基喹啉(1.0克, 6.9毫摩尔, 0.33当量), 碳酸钾(10.1克, 74.7毫摩尔, 3.5当量)溶于二甲基亚砜(40毫升)中, 于140摄氏度条件下反应2个小时。
- [0311] 反应结束, 加入冷水(150毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱

剂：乙酸乙酯/正己烷=5/10)，得到0.17克黄色固体6-氯-2-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率3.6%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=221。

[0312] 步骤B: 6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2'-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

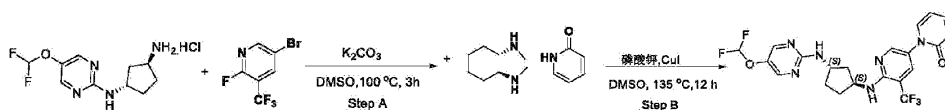
[0313] 在室温氮气保护条件下，将6-氯-2-甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(0.17克，0.77毫摩尔，1.0当量)，(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.207克，0.84毫摩尔，1.1当量)，甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.12克，0.15毫摩尔，0.2当量)，叔丁醇钾(0.17克，1.54毫摩尔，2.0当量)溶于1,4-二氧六环(8毫升)，升温至110摄氏度反应过夜。

[0314] 反应结束，直接旋干有机溶剂，所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇=1/10)，得到6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2'-甲基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=429。

[0315] 核磁数据：<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.42 - 7.38(s,2H),6.69 - 6.62(m,3H),6.40 - 6.33(m,1H),6.22 - 5.85(m,2H),5.66 - 5.59(dJ=9.6Hz,1H),5.56 - 5.50(dJ=8.6Hz,1H),5.46 - 5.41(tJ=6.7Hz,1H),3.52 - 3.39(m,2H),1.37 - 1.23(m,2H),1.20 - 1.13(s,3H),1.10 - 0.99(tJ=6.8Hz,2H),0.77 - 0.60(m,2H)。

[0316] 实施例A16

[0317] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-(三氟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0318] 室温下，将5-溴-2-氟-3-三氟甲基吡啶(500.0毫克，2.05毫摩尔)和(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(626毫克，2.25毫摩尔)溶于DMSO(10毫升)中，随后加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.7克，12.3毫摩尔)。加毕，体系升至100摄氏度反应3个小时。

[0319] 反应结束，冷却至室温，向体系中加入水(40毫升)，用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相，再用饱和盐水(30毫升)洗涤，干燥，过滤减压浓缩至干，得到

残余物。残余物通过正相柱(正己烷/乙酸乙酯=1: 2)纯化得到600毫克白色产物(1S, 3S)-N1-(5-溴-3-三氟甲基吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(收率62%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=468。

[0320] 步骤B:6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-(三氟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

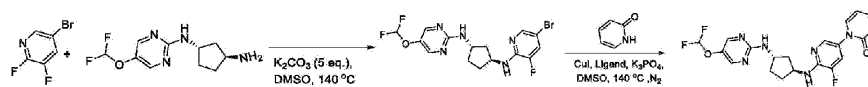
[0321] 室温下, 将(1S, 3S)-N1-(5-溴-3-三氟甲基吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300毫克, 0.64毫摩尔)和吡啶-2(1H)酮(122毫克, 1.28毫摩尔), (1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(18.2毫克, 0.13毫摩尔), 磷酸钾(408.5毫克, 1.92毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中, 随后加入碘化亚铜(24.6毫克, 0.128毫摩尔)。加毕, 置换氮气, 体系升至140摄氏度反应12个小时。

[0322] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干, 得到残余物。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10: 1)纯化得到6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-(三氟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=483。

[0323] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31 - 8.28(dJ=2.5Hz,1H),8.25 - 8.22(s,2H),7.90 - 7.87(dJ=2.5Hz,1H),7.71 - 7.66(ddJ=7.0,2.1Hz,1H),7.53 - 7.46(m,2H),7.23 - 6.84(tJ=74.0Hz,1H),6.49 - 6.45(dJ=9.2Hz,1H),6.35 - 6.28(m,2H),4.76 - 4.65(m,1H),4.39 - 4.29(m,1H),2.18 - 2.06(m,,2H),2.04 - 1.90(m,2H),1.70 - 1.49(m,2H).

[0324] 实施例A17

[0325] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0326] 在室温氮气保护条件下, 将5-溴-2,3-二氟吡啶(0.464克, 2.4毫摩尔, 1.2当量), (1S,3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.488克, 2毫摩尔,

1.0当量), 碳酸钾(1.4克, 10.0毫摩尔, 5.0当量)溶于二甲基亚砜(8毫升)中, 于140摄氏度条件下反应14小时。

[0327] 反应结束, 加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=5/10), 得到0.641克黄色固体(1S,3S)-N1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(收率77%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=418。

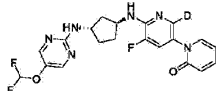
[0328] 步骤B: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成

[0329] 在室温氮气保护条件下, 将(1S,3S)-N1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.641克, 1.537毫摩尔, 1.0当量), 吡啶-2(1H)酮(0.292克, 3.08毫摩尔, 2.0当量), 碘化亚铜(0.117克, 0.615毫摩尔, 0.4当量), N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.044克, 0.307毫摩尔, 0.2当量), 磷酸钾(0.98克, 4.6毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(6毫升)中, 升温至140摄氏度反应过夜。

[0330] 反应结束, 加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=433。

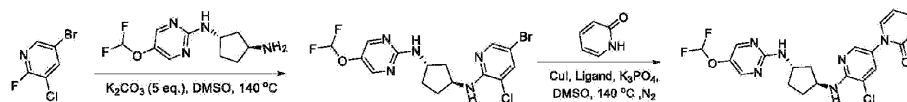
[0331] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.84(d,J=2.1Hz,1H),7.64(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),7.60-7.42(m,3H),7.22-6.84(m,2H),6.50-6.42(m,1H),6.28(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.50(h,J=6.9Hz,1H),4.33(p,J=6.8Hz,1H),2.18-2.07(m,2H),1.99-1.89(m,2H),1.65-1.49(m,2H)。

[0332] 参照化合物17和化合物34的制备方法, 制备得到化合物A17-D:

|       |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A17-D |  | 核磁数据: <sup>1</sup> H NMR: δ 8.21 (s, 2H), 7.61 (dd, J = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.19 - 6.75 (m, 1H), 6.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.31 (dt, J = 1.3, 6.7 Hz, 1H), 4.47 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 4.29 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 2H) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0333] 实施例A18

[0334] 合成5'-氯-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0335] 步骤A: (1S,3S)-N1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺的合成

[0336] 在室温氮气保护条件下,将5-溴-3-氯-2-氟吡啶(0.502克,2.4毫摩尔,1.2当量),(1S,3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.488克,2毫摩尔,1.0当量),碳酸钾(1.4克,10.0毫摩尔,5.0当量)溶于二甲基亚砜(8毫升)中,于140摄氏度条件下反应14小时。

[0337] 反应结束,加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=5/10),得到0.706克黄色固体(1S,3S)-N1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(收率82%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=434。

[0338] 步骤B: 5'-氯-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成

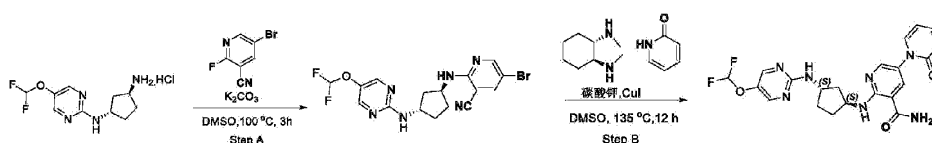
[0339] 在室温氮气保护条件下,将(1S,3S)-N1-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.706克,1.627毫摩尔,1.0当量),吡啶-2(1H)酮(0.31克,3.25毫摩尔,2.0当量),碘化亚铜(0.124克,0.65毫摩尔,0.4当量),N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.046克,0.325毫摩尔,0.2当量),磷酸钾(1.04克,4.9毫摩尔,3.0当量)溶于二甲基亚砜(6.5毫升)中,升温至140摄氏度反应过夜。

[0340] 反应结束,加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯),得到5'-氯-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=449。

[0341] 核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  8.23(s,2H),8.00(d,J=2.3Hz,1H),7.76(d,J=2.3Hz,1H),7.64(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),7.49(ddd,J=8.7,6.7,2.0Hz,2H),7.03(t,J=7.4Hz,1H),6.54(d,J=7.3Hz,1H),6.49-6.43(m,1H),6.29(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.56(p,J=7.1Hz,1H),4.33(q,J=6.8Hz,1H),2.12(qt,J=7.5,3.6Hz,2H),2.01-1.90(m,2H),1.67-1.50(m,2H).

[0342] 实施例A19

[0343] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-5'-羧酰胺



[0344] 步骤A:5-溴-2-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)烟腈

[0345] 室温下, 将5-溴-2-氟烟腈(500毫克, 2.5毫摩尔)和(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(770毫克, 2.75毫摩尔)溶于DMSO(10毫升)中, 随后加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.38克, 10.0毫摩尔)。加毕, 体系升至100摄氏度反应30分钟。

[0346] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干, 得到残余物。残余物通过正相柱(正己烷/乙酸乙酯=1: 2)纯化得到700毫克5-溴-2-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)烟腈(收率66%)。LC-MS:[M+H] $^+$ =425。

[0347] 步骤B:6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-5'-羧酰胺

[0348] 室温下, 将5-溴-2-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)烟腈(300毫克, 0.70毫摩尔)和吡啶-2(1H)酮(134毫克, 1.40毫摩尔), (1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(20.0毫克, 0.14毫摩尔), 碳酸钾(195.2毫克, 1.40毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中, 随后加入碘化亚铜(27.1毫克, 0.14毫摩尔)。加毕, 置换氮气, 体系升至140摄氏度反应12个小时。

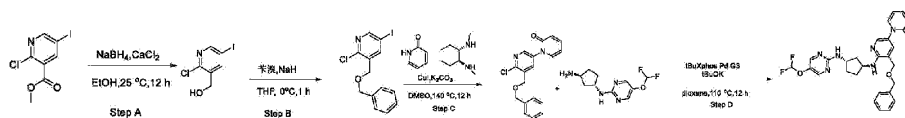


[0349] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干, 得到残余物。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基-2-氧氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-5'-羧酰胺。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=458.

[0350] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.96 - 8.90(d,J=6.8Hz,1H),8.28 - 8.22(s,2H),8.20 - 8.18(d,J=2.5Hz,1H),8.09 - 8.00(m,2H),7.70 - 7.65(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),7.55 - 7.43(m,3H),7.24 - 6.84(t,J=74.0Hz,1H),6.51 - 6.45(d,J=9.2Hz,1H),6.36 - 6.29(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.57 - 4.47(q,J=6.7Hz,1H),4.36 - 4.27(q,J=7.0Hz,1H),2.28 - 2.07(m,2H),2.04 - 1.93(m,1H),1.91 - 1.81(m,1H),1.65 - 1.40(m,2H)

[0351] 实施例A20

[0352] 合成5'-((苄氧基)甲基)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0353] 步骤A: 2-氯-5-碘吡啶-3-甲醇

[0354] 在室温氮气保护条件下, 将2-氯-5-碘烟酸甲酯(1.0克, 3.3毫摩尔)和无水氯化钙(1.3克, 11.5毫摩尔)溶于无水乙醇(20毫升)中, 搅拌15分钟, 随后分批加入硼氢化钠固体(0.51克, 13.2毫摩尔), 室温反应过夜。

[0355] 反应结束, 加入饱和氯化铵水溶液(150毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升 $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物无需纯化, 直接用于下一步, 得到0.85克黄色固体2-氯-5-碘吡啶-3-甲醇(收率94.4%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=270。

[0356] 步骤B: 3-(苄氧基)甲基-2-氯-5-碘吡啶

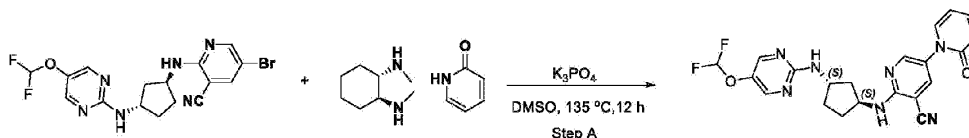
[0357] 在室温氮气保护条件下, 将2-氯-5-碘吡啶-3-甲醇(0.85克, 3.1毫摩尔)溶于无水四氢呋喃(20毫升)中, 随后将体系降至0摄氏度下, 分批加入氢化钠(0.16克, 4.0毫摩尔, 含量60%), 搅拌15分钟后苄溴(0.68克, 3.7毫摩尔), 0度反应一个小时。

- [0358] 反应结束，加入饱和氯化铵水溶液(150毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷=1/20)，得到0.95克黄色固体3-(苄氧基)甲基-2-氯-5-碘吡啶(收率84%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=360。
- [0359] 步骤C：5-苄氧基甲基-6-氯-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮
- [0360] 室温下，3-(苄氧基)甲基-2-氯-5-碘吡啶(0.95克，2.6毫摩尔)和吡啶-2(1H)酮(0.5克，5.2毫摩尔)，(1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.075克，0.52毫摩尔)，磷酸钾(0.73克，5.2毫摩尔)加入到DMSO(20毫升)中，随后加入碘化亚铜(0.1克，0.52毫摩尔)。加毕，置换氮气，体系升至140摄氏度反应12个小时。
- [0361] 反应结束，冷却至室温，向体系中加入水(40毫升)，用乙酸乙酯(40毫升×3)萃取。合并有机相，再用饱和盐水(100毫升)洗涤，干燥，过滤减压浓缩至干，得到残余物。残余物通过正相柱(乙酸乙酯/正己烷=4: 1)纯化得到200毫克白色产物5-苄氧基甲基-6-氯-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率23.2%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=327。
- [0362] 步骤D：5-(苄氧基)甲基-6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮
- [0363] 在室温氮气保护条件下，将5-苄氧基甲基-6-氯-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(0.2克，0.6毫摩尔)，(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.179克，0.72毫摩尔)，甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(0.097克，0.12毫摩尔)，叔丁醇钾(0.27克，2.4毫摩尔，)溶于1,4-二氧六环(8毫升)，升温至110摄氏度反应过夜。
- [0364] 反应结束，直接旋干有机溶剂，所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇=1/10)，得5'-((苄氧基)甲基-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=535。
- [0365] 核磁数据：<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 - 8.21(s,2H),7.97 - 7.94(dJ=2.6Hz,1H),7.64 - 7.60(m,1H),7.52 - 7.44(m,3H),7.41 - 7.27(m,5H),7.23 - 6.84(t,J=74.0Hz,1H),6.48 - 6.43(m,1H),6.31 - 6.25(td,J=6.7,1.4Hz,1H),5.96 - 5.90(dJ=6.9Hz,1

H), 4.60 - 4.46 (d,  $J = 22.1$  Hz, 5H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H).

[0366] 实施例A21

[0367] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-5'-甲腈



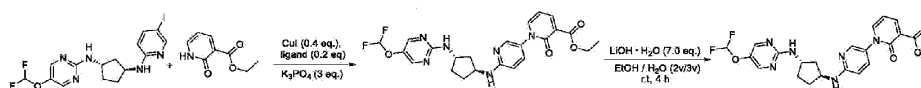
[0368] 室温下, 将5-溴-2-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)吡啶(300毫克, 0.70毫摩尔)和吡啶-2(1H)酮(134毫克, 1.40毫摩尔), (1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(20.0毫克, 0.14毫摩尔), 磷酸钾(300毫克, 1.40毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中, 随后加入碘化亚铜(27.1毫克, 0.14毫摩尔)。加毕, 置换氮气, 体系升至140摄氏度反应12个小时。

[0369] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干, 得到残余物。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-5'-甲腈。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=440.

[0370] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.32 - 8.29(d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.25 - 8.22(s, 2H), 8.08 - 8.06(d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.68 - 7.64(dd,  $J = 7.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.53 - 7.46(m, 2H), 7.37 - 7.33(d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.23 - 6.84(t,  $J = 74.0$  Hz, 1H), 6.50 - 6.45(m, 1H), 6.34 - 6.27(m, 1H), 4.67 - 4.54(q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.41 - 4.30(q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.19 - 2.06(m, 2H), 2.05 - 1.89(m, 2H), 1.70 - 1.49(m, 2H).

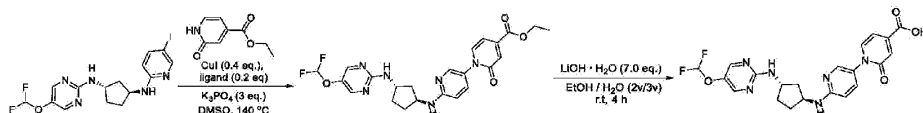
[0371] 实施例A22

[0372] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸



- [0373] 步骤A: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯的合成
- [0374] 在室温氮气保护条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.642克, 1.5毫摩尔, 1.0当量), 2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(0.502克, 3毫摩尔, 2当量), 碘化亚铜(0.114克, 0.6毫摩尔, 0.4当量), N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.043克, 0.3毫摩尔, 0.2当量), 磷酸钾(0.320克, 1.5毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(6毫升)中, 升温至140摄氏度反应过夜。
- [0375] 反应结束, 加入冷水(25毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.19克黄色固体6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯(收率26%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 487。
- [0376] 步骤B: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸的合成
- [0377] 在室温条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯(0.140克, 0.288毫摩尔, 1.0当量)和一水合氢氧化锂(0.085克, 2.01毫摩尔, 7.0当量)溶于乙醇(2毫升)与水(3毫升)的混合溶液中, 室温搅拌4小时。
- [0378] 反应结束, 用1M的稀盐酸溶液调节反应液的pH值至6左右有大量淡黄色固体析出, 过滤得6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 459。
- [0379] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.36(s, 1H), 8.44(dd, J=7.3, 2.1Hz, 1H), 8.40 - 8.12(m, 3H), 8.04(d, J=2.7Hz, 1H), 7.66 - 7.42(m, 2H), 7.22 - 6.84(m, 2H), 6.76(t, J=7.0Hz, 1H), 6.56(d, J=8.9Hz, 1H), 4.46 - 4.24(m, 2H), 2.27 - 2.04(m, 2H), 2.03 - 1.78(m, 2H), 1.52(tt, J=13.9, 7.4Hz, 2H)。
- [0380] 实施例A23

[0381] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-羧酸



[0382] 步骤A: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-羧酸乙酯的合成

[0383] 在室温氮气保护条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.642克, 1.5毫摩尔, 1.0当量), 2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸乙酯(0.502克, 3毫摩尔, 2当量), 碘化亚铜(0.114克, 0.6毫摩尔, 0.4当量), N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.043克, 0.3毫摩尔, 0.2当量), 磷酸钾(0.320克, 1.5毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(6毫升)中, 升温至140摄氏度反应过夜。

[0384] 反应结束, 加入冷水(25毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.146克黄色固体6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-羧酸乙酯(收率22%)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 487$ 。

[0385] 步骤B: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-羧酸的合成

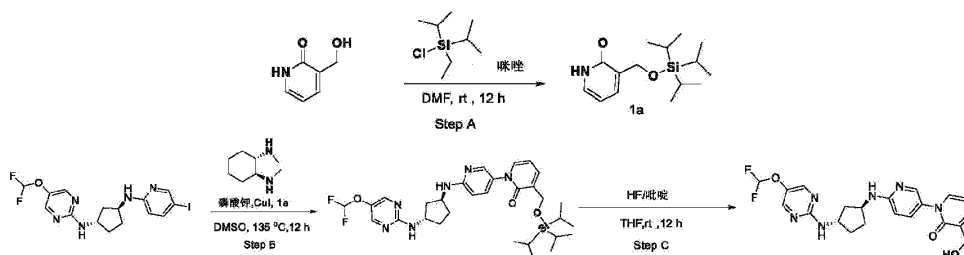
[0386] 在室温条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-羧酸乙酯(0.103克, 0.211毫摩尔, 1.0当量)和一水合氢氧化锂(0.085克, 2.01毫摩尔, 7.0当量)溶于乙醇(2毫升)与水(3毫升)的混合溶液中, 室温搅拌4小时。

[0387] 反应结束, 用1M的稀盐酸溶液调节反应液的pH值至6左右有大量淡黄色固体析出, 过滤得6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-4-羧酸。LC-MS:  $[M+H]^+ = 459$ 。

[0388] 核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  13.68(s,1H),8.23(s,2H),7.98(d,J=2.7Hz,1H),7.73(d,J=7.0Hz,1H),7.49(d,J=7.1Hz,2H),7.37 - 6.78(m,3H),6.60(dt,J=7.0,3.1Hz,2H),4.31(h,J=6.7Hz,2H),2.13(dq,J=20.4,7.3,6.4Hz,2H),1.90(dq,J=17.5,6.6Hz,2H),1.53(qd,J=14.7,13.2,8.0Hz,2H).

[0389] 实施例A24

[0390] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)-3-(羟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0391] 步骤A:3-(((三异丙基硅基)氧基)甲基)吡啶-2(1H)酮

[0392] 室温下, 将3-羟甲基吡啶-2(1H)酮(0.5克, 4.0毫摩尔)加入到无水DMF(10毫升)中, 随后向体系中加入咪唑(0.54克, 4.0毫摩尔)和三异丙基氯硅烷(2.0克, 5.2毫摩尔), 氮气置换两次, 随后室温反应12个小时。

[0393] 反应结束, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤两次, 1摩尔的氯化氢水溶液洗涤两次, 干燥, 旋干, 无需纯化, 直接用于下一步, 得到1.05克的淡黄色液体3-(((三异丙基硅基)氧基)甲基)吡啶-2(1H)酮(收率93%)。LC-MS:[M+H] $^+$ =282。

[0394] 步骤B:6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-3-(((三异丙基硅基)氧基)甲基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮

[0395] 室温下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300毫克, 0.67毫摩尔)和3-(((三异丙基硅基)氧基)甲基)吡啶-2(1H)酮(378毫克, 1.34毫摩尔), (1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(19.0毫克, 0.13毫摩尔), 磷酸钾(284.5毫克, 1.34毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中, 随后加入碘化亚铜(38.2毫克, 0.20毫摩尔)。加毕, 置换氮气体系升至140摄氏度反应12个小时。

[0396] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干得到残余。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到130毫克白色产物6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-3-((三异丙基硅氧基)氧基)甲基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率32%)。LC-MS:[M+Na]<sup>+</sup>=623.

[0397] 步骤C:6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)-3-(羟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

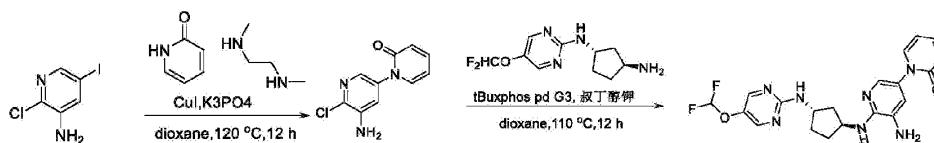
[0398] 室温下, 将6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-3-((三异丙基硅氧基)氧基)甲基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(130毫克)溶于四氢呋喃(5毫升), 随后加入氢氟酸吡啶溶液(2.5毫升), 室温反应12小时。

[0399] 反应结束, 先加入20毫升的水稀释, 随后缓慢加入2摩尔的碳酸钾水溶液, 将体系PH调至6左右, 然后加入乙酸乙酯(20毫升)萃取三次, 干燥, 旋干。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)-3-(羟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=445。

[0400] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.43 - 7.37(s,2H),7.10 - 7.07(dJ=2.7Hz,1H),6.70 - 6.62(tJ=7.4Hz,3H),6.58 - 6.53(ddJ=8.9,2.7Hz,1H),6.40 - 6.00(m,2H),5.72 - 5.65(dJ=8.9Hz,1H),5.52 - 5.45(tJ=6.8Hz,1H),4.30 - 4.25(tJ=5.5Hz,1H),3.53 - 3.42(dJ=5.8Hz,4H),1.37 - 1.24(m,2H),1.12 - 0.98(m,2H),0.76 - 0.62(m,2H).

[0401] 实施例A25

[0402] 合成5-氨基-6-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮



[0403] 步骤A:5-氨基-6-氯-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮

[0404] 在室温条件下, 将吡啶-2(1H)酮(0.82克, 8.65毫摩尔, 1.1当量),2-氯-5-碘吡啶-3-胺(2.0克, 7.87毫摩尔, 1.0当量), 碘化亚铜(0.30克, 1.57毫摩尔, 0.2当

量), N1, N2-二甲基乙烷-1, 2-二胺(0.27克, 3.14毫摩尔, 0.4当量), 磷酸钾(5.0克, 23.61毫摩尔, 3.0当量)加入于1, 4-二氧六环(20毫升)中, 溶液置换氮气三次后, 于120摄氏度条件下反应12小时。

[0405] 反应结束, 加入冷水(100毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1), 得到0.6克灰色固体5-氨基-6-氯-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率34%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=222。

[0406] 步骤B:5-氨基-6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮

[0407] 在室温条件下, 将5-氨基-6-氯-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(0.6克, 2.7毫摩尔, 1.0当量), (1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.6克, 2.7毫摩尔, 1.0当量), 甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.43克, 0.54毫摩尔, 0.2当量), 叔丁醇钾(0.60克, 5.4毫摩尔, 2.0当量)加入于1, 4-二氧六环(12毫升), 溶液置换氮气三次后, 于110摄氏度反应12小时。

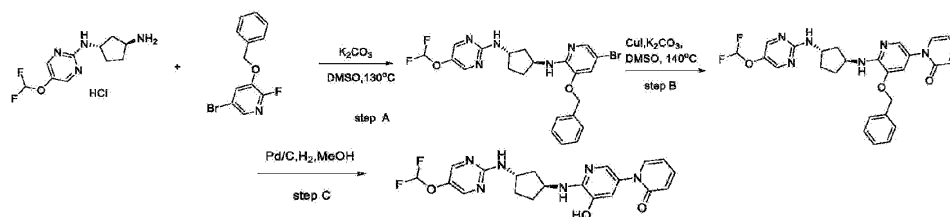
[0408] 反应结束, 加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1, 得到0.25克灰色固体5-氨基-6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率21.5%)。

[0409] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=430。核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25 - 8.22(s,2H),7.56 - 7.52(m,1H),7.50 - 7.42(m,2H),7.30 - 7.27(dJ=2.3Hz,1H),7.23 - 6.84(t,J=74.0Hz,1H),6.68 - 6.64(dJ=2.4Hz,1H),6.44 - 6.39(m,1H),6.26 - 6.21(m,1H),5.79 - 5.74(dJ=6.5Hz,1H),5.07 - 5.01(s,2H),4.50 - 4.41(qJ=6.5Hz,1H),4.37 - 4.29(pJ=6.9Hz,1H),2.25 - 2.06(m,2H),1.97 - 1.86(m,2H),1.60 - 1.48(m,2H)。

[0410] 实施例A26

[0411] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-羟基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮





[0412] 步骤A: 合成(1S,3S)-N<sup>1</sup>-(3-(苄基)-5-溴吡啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺

[0413] 将(1S,3S)-N<sup>1</sup>-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(200毫克, 0.712毫摩尔)溶于DMSO(5毫升)中, 加入3-(苄氧基)-5-溴-2-氟吡啶(201毫克, 0.712毫摩尔), 碳酸钾(412毫克, 3.56毫摩尔), 氮气保护, 将反应体系缓慢升温至130℃, 反应过夜。

[0414] 反应结束, 加入水(50ml), 用乙酸乙酯(25毫升×3)萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物通过硅胶柱(二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇(10/1))纯化, 得到0.2克黄色油状物(1S,3S)-N<sup>1</sup>-(3-(苄基)-5-溴吡啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=506。

[0415] 步骤B: 合成5'-(苯氧基)-6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0416] 室温下, 将(1S,3S)-N<sup>1</sup>-(3-(苄基)-5-溴吡啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.2克, 0.395毫摩尔)溶于DMSO(5毫升)中, 加入2-吡啶酮(56毫克, 0.592毫摩尔)、(1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基环己烷-1,2-二胺(11毫克, 0.079毫摩尔), 碘化亚铜(30毫克, 0.158毫摩尔), 碳酸钾(109毫克, 0.79毫摩尔), 氮气保护, 反应体系升温至140℃, 反应过夜。

[0417] 反应结束, 加入水(50ml), 用乙酸乙酯(25毫升×3)萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物通过反相C18柱(水→乙腈)纯化, 得到120毫克黄色固体5'-(苯氧基)-6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=521。

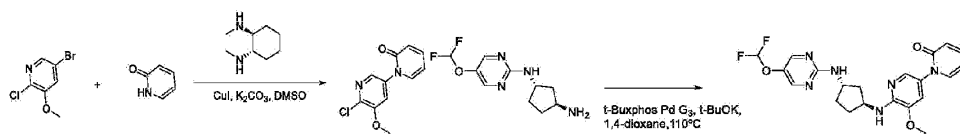
[0418] 步骤C: 合成6'-((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-羟基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0419] 将5'-(苯氧基)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(100毫克, 0.192毫摩尔)溶于甲醇(5毫升)中, 加入10% 钨碳(20毫克), 氢气保护, 室温反应。

[0420] 反应结束, 滤除固体, 减压浓缩, 残余物通过反相C18柱(水→乙腈)纯化, 得到27毫克黄色固体6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-羟基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=431。1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.19(s, 1H), 8.22(s, 2H), 7.58(dd, J=6.8, 2.1Hz, 1H), 7.47(ddd, J=10.4, 5.4, 2.2Hz, 3H), 7.22-6.79(m, 2H), 6.47-6.39(m, 1H), 6.26(td, J=6.7, 1.4Hz, 1H), 5.88(d, J=7.3Hz, 1H), 4.46(q, J=6.9Hz, 1H), 4.30(q, J=6.8Hz, 1H), 2.19-2.04(m, 2H), 1.91(t, J=6.9Hz, 2H), 1.54(tdd, J=13.1, 9.0, 5.9Hz, 2H)。

[0421] 实施例A27

[0422] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-5'-甲氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0423] 步骤A:6'-氯-5'-甲氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0424] 在室温条件下, 将吡啶-2(1H)酮(0.94克, 9.89毫摩尔, 1.1当量), 5-溴-2-氯-3-甲氧基吡啶(2.0克, 8.99毫摩尔, 1.0当量), 碘化亚铜(0.34克, 1.8毫摩尔, 0.2当量), (1S, 2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.38克, 2.7毫摩尔, 0.3当量), 碳酸钾(2.48克, 17.98毫摩尔, 2.0当量)加入于二甲基亚砜(20毫升)中, 溶液置换氮气三次后, 于140摄氏度条件下反应12小时。

[0425] 反应结束, 加入冷水(100毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(100毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1), 得到0.6克黄色固体6'-氯-5'-甲氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率28%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=237。

[0426] 步骤B:合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-5'-甲氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

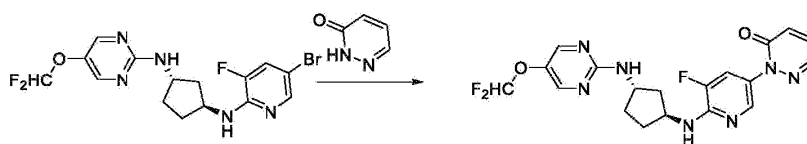
[0427] 在室温条件下, 将6'-氯-5'-甲氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(0.6克, 2.54毫摩尔, 1当量), (1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.62克, 2.54毫摩尔, 1.0当量), 甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.4克, 0.51毫摩尔, 0.2当量), 叔丁醇钾(0.57克, 5.08毫摩尔, 2.0当量)加入于1, 4-二氧六环(10毫升), 溶液置换氮气三次后, 于110摄氏度反应12小时。

[0428] 反应结束, 用乙酸乙酯(50毫升)稀释, 用硅藻土过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤三次, 滤液浓缩, 所得残余物用C18反相柱层析纯化(洗脱剂: 乙腈/水, 45%乙腈), 得到0.5919克黄色固体6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-5'-甲氧基-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率52%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=445。

[0429] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.24(s,2H),7.62(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.56(d,J=2.1Hz,1H),7.53 - 7.44(m,2H),7.25 - 6.83(m,2H),6.45(dt,J=9.2,1.0Hz,1H),6.28(t,d,J=6.7,1.4Hz,1H),6.15(d,J=7.3Hz,1H),4.51(p,J=6.8Hz,1H),4.31(h,J=6.7Hz,1H),3.80(s,3H),2.11(dq,J=17.6,7.1,5.9Hz,2H),1.92(td,J=6.8,1.7Hz,2H),1.68 - 1.44(m,2H)。

[0430] 实施例A28

[0431] 合成2-(6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-5-氟吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)-酮



[0432] 20℃下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘代嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.4g,0.9558mmol), 哒嗪-3(2H)-酮(275mg,2.867mmol)和磷酸钾(608.5mg,2.867mmol)溶解在DMSO(20mL)中, 加入CuI(72.8mg,0.3823mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(27.19mg,0.191mmol),然后置换N2三次, N2氛围, 升温至130℃搅拌过夜。

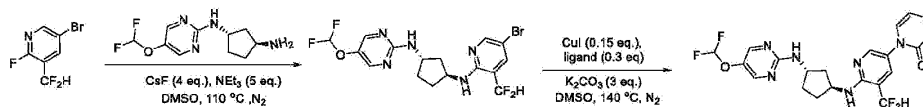
[0433] 抽滤, 用50毫升的EA洗涤, 加入水50毫升, 然后EA(30mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM:MeOH

=20:1)得到褐色固体,然后在经反相柱制备得到黄色固体2-(6-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)-酮(2 13mg,51.4% yield)。

[0434] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=434。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(s,2H),8.07 - 8.00 (m,2H),7.63(dd,J=12.0,2.1Hz,1H),7.56 - 7.45(m,2H),7.24 - 6.83(m,3H),4.51(p,J=7.0 Hz,1H),4.33(p,J=6.9Hz,1H),2.12(ddt,J=15.7,12.0,6.0Hz,2H),1.94(dq,J=10.7,6.5Hz, 2H),1.69 - 1.42(m,2H)。

[0435] 实施例A29

[0436] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-(二氟 甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0437] 步骤A: ((1S,3S)-N1-(5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧 啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺的合成

[0438] 在室温氮气保护条件下,将(1S,3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷- 1, 3-二胺(1.16克, 4.77毫摩尔, 1.0当量),5-溴-3-二氟甲基-2-氟吡啶(1.287 克, 5.72毫摩尔, 1.2当量),氟化铯(2.90克, 19.08毫摩尔, 4当量),三乙胺(2.41 克, 23.85毫摩尔, 5当量)溶于二甲基亚砜(19毫升)中,油浴加热至110摄氏度反应 过夜。

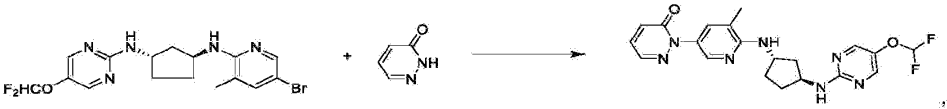
[0439] 反应结束冷却至室温后,加入乙酸乙酯(100毫升)稀释反应液,然后过滤除去固 体杂质,再加入饱和食盐水(75毫升)进行萃取操作,分离的水相再用乙酸乙酯(7 5毫升)重复萃取,合并有机相真空浓缩旋干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗 脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=3/1),得到1.89克黄色固体((1S,3S)-N1-(5-溴-3-(二 氟甲基)吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(收率8 8%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=450。

[0440] 步骤B: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-(二氟 甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成

- [0441] 在室温氮气保护条件下, 将((1S,3S)-N1-(5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(1.0克, 2.23毫摩尔, 1.0当量), 2-羟基吡啶(0.424克, 4.46毫摩尔, 2当量), 碘化亚铜(0.064克, 0.335毫摩尔, 0.15当量), N1,N2-双(2-噻吩甲基)-乙二酰胺(0.188克, 0.669毫摩尔, 0.3当量), 碳酸钾(0.923克, 6.69毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(9毫升)中, 油浴加热至140摄氏度反应过夜。
- [0442] 反应结束冷却至室温后, 加入乙酸乙酯(75毫升)稀释反应液, 然后过滤除去固体杂质, 再加入饱和食盐水(50毫升)进行萃取操作, 分离的水相再用乙酸乙酯(50毫升)重复萃取, 合并有机相真空浓缩旋干, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.148克淡黄色固体6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-(二氟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率14.3%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=465。
- [0443] 核磁氢谱: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(s,2H),8.16(ddJ=2.6,1.4Hz,1H),7.71 - 7.62(m,2H),7.50(dddJ=8.9,6.5,2.0Hz,2H),7.31 - 6.85(m,2H),6.54 - 6.43(m,2H),6.29(tdJ=6.7,1.3Hz,1H),4.58(hJ=7.0Hz,1H),4.33(hJ=7.0Hz,1H),2.21 - 2.07(m,2H),1.94(tJ=7.1Hz,2H),1.62 - 1.49(m,2H)。
- [0444] 实施例A30
- [0445] 参照前述制备实施例A的方法, 制备得到化合物30:

| 编号  | 结构式 | LC-MS:<br>[M+H] <sup>+</sup> | 核磁                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A30 |     | 445                          | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.28-8.20 (s, 2H), 7.92-7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64-7.37 (m, 4H), 7.24-6.83 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 6.49-6.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31-6.24 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.03-5.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.45-5.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.44-4.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 2H). |

- [0446] 实施例31
- [0447] 合成2-(6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-5-甲基吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮



[0448] 25℃下, 将(1S, 3S)-N1-(5-溴-3-甲基吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300mg, 0.729mmol), 哒嗪-3(2H)酮(76.6mg, 0.797mmol)和磷酸钾(446mg, 1.46mmol), 碘化亚铜(30mg, 0.146mmol), (1R, 2R)-(-)-N, N'-二甲基-1, 2-环己二胺(42mg, 0.292mmol)溶解在DMSO(10mL)中, 加完升温至140℃反应16h。

[0449] 加入水50毫升, 然后EA(50mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 所得残余物过反向柱(乙腈: 水5: 95到60: 40)得到130mg白色固体2-(6-((1S, 3S)-3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-5-甲基吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮(0.123g, 41.8% yield)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 430$ 。

[0450]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24(s, 2H), 8.04 - 7.98(m, 2H), 7.51 - 7.42(m, 2H), 7.42 - 7.37(m, 1H), 7.07 - 6.99(m, 1H), 5.98(d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.54(h,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.33(h,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.23 - 2.07(m, 4H), 1.95(t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.56(tdd,  $J = 16.0, 9.3, 4.6$  Hz, 2H)。

[0451] 参照前述方法制备得到31D:  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.24(s, 2H), 8.01(dd,  $J = 3.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.52 - 7.43(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.26 - 6.81(m, 2H), 5.97(d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.55(q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.34(q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.22 - 2.06(m, 5H), 1.95(t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.66 - 1.48(m, 2H)。

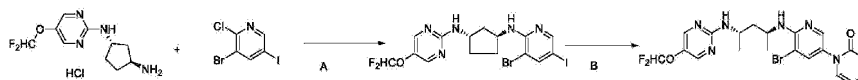
[0452] 实施例A32

[0453] 参照前述制备实施例的方法, 制备得到化合物32:

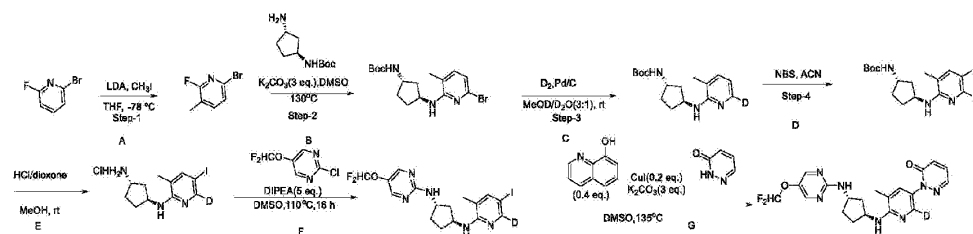
|     |  |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A32 |  | LC-MS: $[M+H]^+ = 459$ | $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.66-8.50 (s, 1H), 8.27-8.19 (d, $J = 11.1$ Hz, 3H), 8.05-7.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.23-6.83 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 6.49-6.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 2H)。 |
|-----|--|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[0454] 实施例A33

[0455] 合成5'-溴-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮



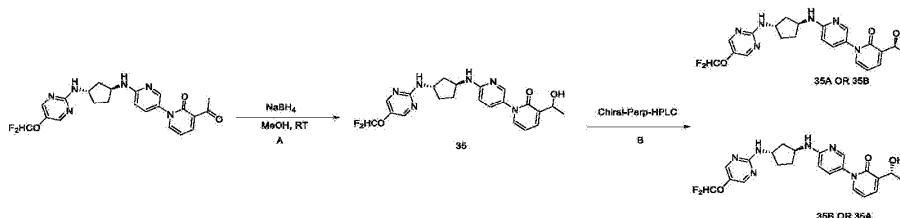
- [0456] 步骤A: (1S, 3S)-N1-(3-溴-5-碘吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺
- [0457] 20℃下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(590mg, 2.10mmol) 3-溴-2-氯-5-碘吡啶(1.00g, 3.15mmol) 碳酸钾(0.87克, 6.30mmol) DMSO(20毫升)加入到50毫升的单口瓶中, 升温至100℃下反应过夜。
- [0458] 加入水50毫升, 然后EA(30mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM:MeOH=100:3)得到黄色固体(1S, 3S)-N1-(3-溴-5-碘吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(460mg, 41.6% yield)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=526。
- [0459] 步骤B: 5'-溴-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0460] 将(1S, 3S)-N1-(3-溴-5-碘吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(360mg, 0.68mmol) 1,2-二氢吡啶-2-酮(0.19g, 2.04mmol) 磷酸钾(0.14g, 0.68mmol) 反式-N, N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(0.039g, 0.27mmol) CuI(0.052g, 0.27mmol) DMSO(10mL)加入到反应瓶中, 升温至130℃下反应过夜。
- [0461] 加入水50毫升, 用EA萃取(30毫升\*5), 合并有机相, 浓缩, 除去溶剂, 柱层析纯化(DCM/MeOH=10/1), 得到130mg粗品, 送制备纯化得到产物5'-溴-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(25mg, Yield 7.41%)白色固体。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=493。
- [0462] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(s, 2H), 8.04(d, J=2.3Hz, 1H), 7.90(d, J=2.3Hz, 1H), 7.65(dd, J=6.9, 2.0Hz, 1H), 7.53 - 7.47(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.49 - 6.44(m, 1H), 6.29(dd, J=8.9, 5.1, 1.8Hz, 2H), 4.54(q, J=7.2Hz, 1H), 4.39 - 4.30(m, 1H), 2.21 - 2.06(m, 2H), 2.03 - 1.92(m, 2H), 1.69 - 1.50(m, 2H)。
- [0463] 实施例A34化合物5D



[0464] 核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  8.24(s,2H),8.01(ddJ=3.9,1.6Hz,1H),7.52-7.43(m,2H),7.39(s,1H),7.26-6.81(m,2H),5.97(dJ=7.0Hz,1H),4.55(qJ=7.0Hz,1H),4.34(qJ=6.9Hz,1H),2.22-2.06(m,5H),1.95(tJ=7.1Hz,2H),1.66-1.48(m,2H).

[0465] 实施例A35

[0466] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-(1-羟乙基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(化合物1)



[0467] 步骤A:6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-(1-羟乙基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0468] 室温下, 将3-乙酰基-1-(6-[[[(1S, 3S)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基]氨基]吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(800mg,1.75mmol)溶于甲醇(10mL), 再加入硼氢化钠(86.06mg,2.27mmol), 保持室温, 反应1小时。

[0469] 反应结束, 加入饱和氯化铵水溶液(2毫升)淬灭, 然后旋蒸浓缩至残余, 所得残余物用C18反相柱柱层析纯化(ACN/H<sub>2</sub>O,40%ACN), 得到淡黄色混合物6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-(1-羟乙基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(570mg, 收率70%)。

[0470] 步骤B:6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-((S)-1-羟乙基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮和6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-((R)-1-羟乙基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0471] 步骤A所得混合物经手性拆分(色谱柱型号: CHIRALCEL OD-H 5um 10mm\*2 50mm; 流动相: 正己烷/乙醇=70: 30; 流速: 5ml/min; 柱温为30°C)得到白色固体前峰(RT=12.69min)和后峰213mg(RT=16.03min)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=459.

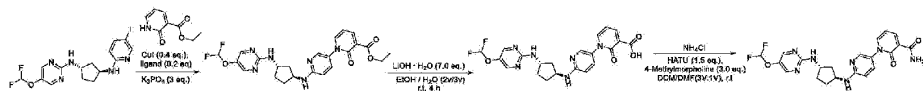
[0472] 核磁数据:

[0473] RT=12.69min化合物: <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.24(s,2H),7.91(d,J=2.6Hz, 1H),7.58 - 7.45(m,3H),7.39(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),7.26 - 6.82(m,2H),6.52(d,J=8.9Hz, 1H),6.32(t,J=6.9Hz,1H),5.11(d,J=4.5Hz,1H),4.71(p,J=6.0Hz,1H),4.31(q,J=7.0Hz,2 H),2.13(p,J=8.1,7.5Hz,2H),1.90(hept,J=6.9Hz,2H),1.53(d,J=21.6Hz,2H),1.26(d,J= 6.4Hz,3H).

[0474] RT=16.03min化合物: <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.24(s,2H),7.91(d,J=2.7Hz, 1H),7.52(td,J=7.8,7.2,2.2Hz,3H),7.39(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.25 - 6.82(m,2H),6.52(d, J=8.9Hz,1H),6.32(t,J=6.8Hz,1H),5.08(d,J=4.6Hz,1H),4.71(p,J=6.0Hz,1H),4.30(p J=6.9Hz,2H),2.21 - 2.04(m,2H),1.98 - 1.80(m,2H),1.52(td,J=13.1,11.9,6.9Hz,2H),1.2 6(d,J=6.3Hz,3H).

[0475] 实施例A36

[0476] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲酰胺



[0477] 步骤A: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯的合成

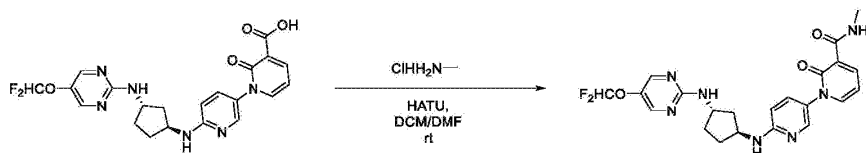
[0478] 在室温氮气保护条件下,将(1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(6.71克, 15毫摩尔, 1.0当量),2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(5.01克, 30毫摩尔, 2当量),碘化亚铜(1.14克, 6.0毫摩尔, 0.4当量),N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(0.43克, 3.0毫摩尔, 0.2当量),磷酸钾(9.55克, 45毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(60毫升)中,升温至140摄氏度反应过夜。

- [0479] 反应结束, 加入冷水(150毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(250毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到2.92克黄色固体6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=487。
- [0480] 步骤B: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸的合成
- [0481] 在室温条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸乙酯(2.92克, 6.37毫摩尔, 1.0当量)和一水合氢氧化锂(1.90克, 44.6毫摩尔, 7.0当量)溶于乙醇(6毫升)与水(9毫升)的混合溶液中, 室温搅拌4小时。
- [0482] 反应结束, 用1M的稀盐酸溶液调节反应液的pH值至6左右有大量淡黄色固体析出, 过滤得2.63克6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=459。
- [0483] 步骤C: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲酰胺的合成
- [0484] 在室温条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸(0.25g, 0.44mmol, 1.0当量)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU, 0.251克, 0.66毫摩尔, 1.5当量), N-甲基吗啉(0.135克, 1.32毫摩尔, 3.0当量)溶于二氯甲烷(3毫升)和N,N-二甲基甲酰胺(1毫升)的混合溶液中, 剧烈搅拌15分钟。随后加入氯化铵(0.036克, 0.66毫摩尔, 1.5当量), 室温搅拌4小时。
- [0485] 反应结束, 减压旋干反应溶剂, 所得的粗产物溶于适量的二甲亚砜中, 经C18反相柱(120克规格, 流动相: 乙腈/水)纯化得到140毫克红色固体6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲酰胺(70%收率)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=458。
- [0486] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91(d,J=4.4Hz,1H),8.39(dd,J=7.3,2.2Hz,1H),8.23(s,2H),8.05 - 7.92(m,2H),7.61(d,J=4.4Hz,1H),7.54 - 7.42(m,2H),7.22 -

6.85(m,2H),6.62 - 6.49(m,2H),4.32(p,J=6.7Hz,2H),2.13(tt,J=11.9,7.0Hz,2H),1.97 - 1.83(m,2H),1.52(ddt,J=18.9,14.1,6.3Hz,2H).

[0487] 实施例A37

[0488] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-N-甲基-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲酰胺

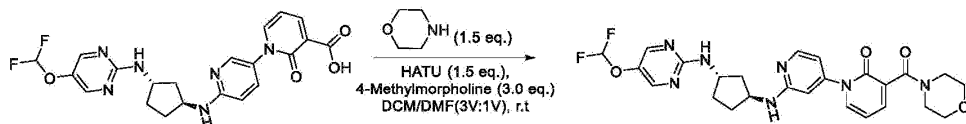


[0489] 室温下,取6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸(200毫克,0.42毫摩尔)溶于DCM/DMF(6/2毫升)中,加入HATU(150毫克,0.42毫摩尔), N-甲基吗啡啉(200微升, 2.9毫摩尔), 室温搅拌10分钟, 加入甲氨盐酸盐(30毫克, 0.48毫摩尔), 室温搅拌2小时。

[0490] 结束反应,加水(20毫升), DCM萃取(20毫升x 4), 合并有机相, 反向柱层析(CAN/H<sub>2</sub>O=40%),得到黄色固体6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-N-甲基-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲酰胺Yield 81.27%。  
LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=472。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47(q,J=4.8Hz,1H),8.40(dd,J=7.3,2.2Hz,1H),8.24(s,2H),7.97(dd,J=7.8,2.5Hz,2H),7.51(d,J=7.2Hz,1H),7.47 - 7.38(m,1H),7.25 - 6.70(m,2H),6.61 - 6.51(m,2H),4.33(p,J=7.0Hz,2H),2.81(d,J=4.8Hz,3H),2.19 - 2.08(m,2H),1.98 - 1.81(m,2H),1.53(td,J=13.7,11.9,7.0Hz,2H)。

[0491] 实施例A38

[0492] 合成2'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-(吗啉-4-羰基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮



[0493] 在室温条件下,将6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-羧酸(0.25g,0.44mmol,1.0当量)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU,0.251克, 0.66毫摩

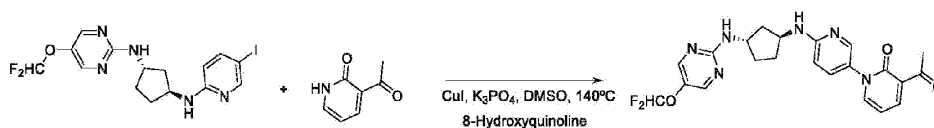
尔, 1.5当量), N-甲基吗啉(0.135克, 1.32毫摩尔, 3.0当量)溶于二氯甲烷(3毫升)和N,N-二甲基甲酰胺(1毫升)的混合溶液中, 剧烈搅拌15分钟。随后加入吗啉(0.058克, 0.66毫摩尔, 1.5当量), 室温搅拌4小时。

[0494] 反应结束, 减压旋干反应溶剂, 所得的粗产物溶于适量的二甲亚砜中, 经C18反相柱(120克规格, 流动相: 乙腈/水)纯化得到164毫克淡黄色固体2'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-(吗啉-4-羰基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮(71%收率)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=528。

[0495] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.95(d,J=2.7Hz,1H),7.74(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.63-7.37(m,3H),7.23-6.85(m,2H),6.53(d,J=8.9Hz,1H),6.36(t,J=6.8Hz,1H),4.30(p,J=6.8Hz,2H),3.56(ddt,J=12.6,9.0,5.0Hz,6H),3.25(t,J=4.7Hz,2H),2.20-2.04(m,2H),1.88(tdd,J=13.2,10.4,6.3Hz,2H),1.60-1.43(m,2H)。

[0496] 实施例A39

[0497] 合成3-乙酰基-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



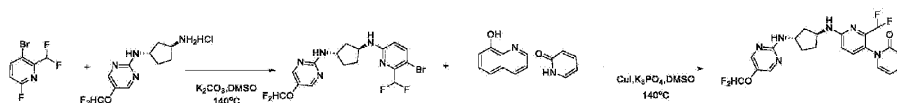
[0498] 室温下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘吡啶-2-基)环戊-1, 3-二胺(2.75g,6.15mmol), 3-乙酰基-1,2-二氢吡啶-2-酮(1.69g,12.3mmol), 碘化亚铜(0.23g,1.23mmol), 8-羟基喹啉(0.36g,2.46mmol)和磷酸钾(3.92g,18.45mmol)加入到二甲基亚砜(20mL), 置换三次氮气, 放置油浴加热至140°C反应8小时。

[0499] 反应结束, 反应液用硅藻土过滤, 固体用乙酸乙酯(3\*50mL)洗涤, 滤液加水(150毫升), 混合液用乙酸乙酯(3\*80mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(3\*50mL)洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋蒸至残余, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=0/100%, V/V), 得到黄绿色固体3-乙酰基-6'-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(1.51g,Yield 51.11%,Purity 95%), LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=457。

[0500] 核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  8.24(s,2H),8.07(dd,J=7.3,2.2Hz,1H),8.00(dd,J=6.6,2.3Hz,1H),7.97(d,J=2.7Hz,1H),7.51(d,J=7.2Hz,1H),7.45(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.26-6.82(m,2H),6.55(d,J=8.9Hz,1H),6.44(t,J=6.9Hz,1H),4.32(h,J=6.7Hz,2H),2.53(s,3H),2.23-2.06(m,2H),1.89(tdd,J=13.2,10.5,6.3Hz,2H),1.52(ddt,J=16.4,14.0,9.2Hz,2H).

[0501] 实施例A40

[0502] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-2'-(二氟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0503] 步骤A: 合成(1S, 3S)-N1-(5-溴-6-二氟甲基吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺

[0504] 室温下, 取(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(500毫克, 1.5毫摩尔)溶于DMSO(10毫升)中, 加入3-溴-2-二氟甲基-6-氟吡啶(382毫克, 1.7毫摩尔), 碳酸钾(1.2克, 8.6毫摩尔), 氮气保护, 反应体系升温至140°C, 搅拌过夜小时。

[0505] 结束反应, 加水(100毫升), DCM萃取(50毫升x 4), 合并有机相, 硅胶柱层析(EA/Hex=1: 1, 50%), 得到635毫克黄色固体(1S, 3S)-N1-(5-溴-6-二氟甲基吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(收率94.3%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=450。

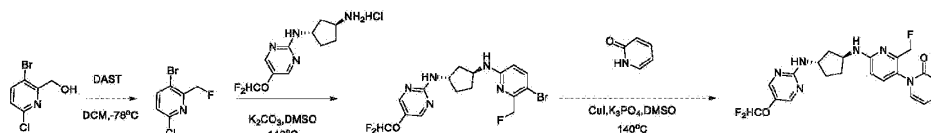
[0506] 步骤B: 合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-2'-(二氟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0507] 室温下, 将(1S, 3S)-N1-(5-溴-6-二氟甲基吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(615毫克, 1.23毫摩尔)溶于DMSO(10毫升)中, 加入吡啶-2(1H)酮(351毫克, 3.7毫摩尔), 8-羟基喹啉(53毫克, 0.369毫摩尔), 碘化亚铜(70毫克, 0.37毫摩尔), 碳酸钾(389毫克, 2.46毫摩尔), 氮气保护, 将反应体系缓慢升温至140°C, 反应过夜。

[0508] 反应结束, 加入水(100ml), 用乙酸乙酯(80毫升×3)萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物通过反相柱纯化(ACN/H<sub>2</sub>O=50%), 冻干得到24毫克黄色固体产物6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-2'-(二氟甲基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率44%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=465。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(s,2H),7.52(dJ=8.1Hz,3H),7.39(dJ=8.8Hz,1H),7.31(dJ=6.7Hz,1H),7.04(tJ=74.0Hz,1H),6.70(dJ=8.8Hz,1H),6.62 - 6.33(m,2H),6.29(tJ=6.9Hz,1H),4.34 - 4.29(m,2H),2.26 - 2.05(m,2H),1.93(tJ=7.0Hz,2H),1.53(s,2H).

[0509] 实施例A41

[0510] 合成6-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)-2-氟甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮



[0511] 步骤A: 合成3-溴-6-氯-2-氟甲基吡啶

[0512] 室温下, 取3-溴-6-氯吡啶-2-甲醇(500毫克,2.45毫摩尔)溶于DCM(20毫升)中, 冰浴条件下加入DAST(789微升,4.90毫摩尔), 0℃下搅拌3小时。

[0513] 结束反应, 加水(100毫升), DCM萃取(50毫升×4), 合并有机相, 硅胶柱层析(EA/Hex=1: 9, 10%),得到420毫克黄色油状液体3-溴-6-氯-2-氟甲基吡啶(收率82.8%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=207。

[0514] 步骤B: 合成(1S, 3S)-N1-(5-溴-6-氟甲基吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺

[0515] 室温下, 取(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(380毫克,1.55毫摩尔)溶于DMSO(10毫升)中, 加入3-溴-6-氯-2-氟甲基吡啶(420毫克,1.87毫摩尔), 碳酸钾(1.29克, 9.4毫摩尔), 氮气保护, 反应体系升温至140℃, 搅拌过夜小时。

[0516] 结束反应, 加水(100毫升), DCM萃取(50毫升×4), 合并有机相, 硅胶柱层析(EA/Hex=1: 1, 50%),得到206毫克黄色油状液体(1S, 3S)-N1-(5-溴-6-氟甲基

吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(收率30.6%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=433。

[0517] 步骤C: 合成6-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基(氨基)-2-氟甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮

[0518] 室温下, 将(1S, 3S)-N1-(5-溴-6-氟甲基吡啶-2-基)-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(189毫克, 0.44毫摩尔)溶于DMSO(10毫升)中, 加入吡啶-2(1H)酮(130毫克, 1.3毫摩尔), 8-羟基喹啉(53毫克, 0.369毫摩尔), 碘化亚铜(25毫克, 0.13毫摩尔), 碳酸钾(120毫克, 0.88毫摩尔), 氮气保护, 将反应体系缓慢升温至140℃, 反应过夜。

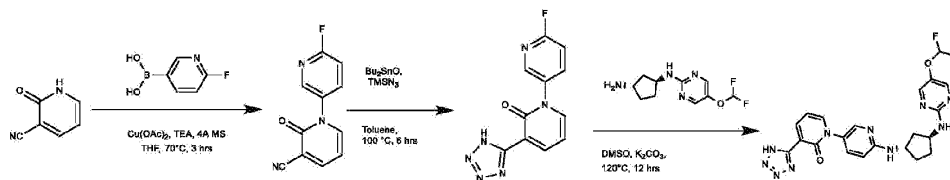
[0519] 反应结束, 加入水(100ml), 用乙酸乙酯(80毫升×3)萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物通过反相柱纯化(ACN/H<sub>2</sub>O=50%), 冻干得到20毫克黄色固体产物6-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基(氨基)-2-氟甲基-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮(收率10%)。

[0520] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=447。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(s,2H),8.09(dd,J=5.0,2.0Hz,1H),7.83(ddd,J=8.7,7.1,2.0Hz,1H),7.49(d,J=7.2Hz,1H),7.27(d,J=8.9Hz,1H),7.09(dd,J=7.2,5.0Hz,1H),7.04(s,1H),7.02(t,1H),6.74(d,J=6.8Hz,1H),6.57(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),5.14(d,J=47.9Hz,2H),4.29(dq,J=18.4,6.8Hz,2H),2.14(ddd,J=21.9,10.6,4.8Hz,2H),1.90(td,J=6.8,3.0Hz,2H),1.52(ddd,J=18.8,12.8,8.1Hz,2H)。

[0521] 实施例A42

[0522] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基(氨基)-3-(1H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0523] 合成路线



[0524] 步骤A: 合成6'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲腈

- [0525] 将2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(6.50克,54.1毫摩尔,1当量)、(6-氟-3-吡啶)硼酸(15.3克,108毫摩尔,2当量)、醋酸铜(19.7克,108毫摩尔,2当量)和三乙胺(27.4克,271毫摩尔,5当量)溶于四氢呋喃(150毫升)中,然后加入4A分子筛(1.00克),加完之后在70℃下搅拌3小时。LCMS(EW45820-25-P1A1)监测到产物的MS值(RT=0.323min)。将反应液通过硅藻土过滤,滤饼用二氯甲烷淋洗几次,所得滤液在减压下浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱纯化得到6'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲腈(450毫克,2.09毫摩尔,收率3.86%)MS(ESI)m/z[M+1]<sup>+</sup>=216.1。
- [0526] 步骤B: 合成6'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0527] 将6'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲腈(350毫克,1.63毫摩尔,1当量),叠氮三甲基硅烷(562毫克,4.88毫摩尔,3当量)和二丁基氧化锡(203毫克,813微摩尔,2.5当量)溶于甲苯(10毫升)中,然后在100℃下搅拌6小时。LCMS(EW45820-55-P1B1)监测到产物的MS值(RT=0.342min)。将反应液在减压下浓缩得到粗品。粗品通过反相制备纯化(柱:Phenomenex luna C18 150\*25mm\*10um;流动相:[水(TFA)-ACN];梯度:5%-38% B over min)得到6'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(180毫克,697微摩尔,收率42.9%)。MS(ESI)m/z[M+1]<sup>+</sup>=259.1。
- [0528] 步骤C: 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-(1H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0529] 将6'-氟-3-(1H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(180毫克,697微摩尔,1当量),(1S,3S)-N3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(235mg,837微摩尔,1.2当量,盐酸盐)和碳酸钾(289毫克,2.09毫摩尔,3当量)溶于二甲基亚砜(10毫升),然后在120℃下搅拌12小时。LCMS(EW45820-59-P1A1)监测到产物的MS值(RT=0.396min)。将反应液降至室温,然后过滤,所得滤液在减压下浓缩得到粗品。粗品通过反相制备纯化(柱:水s Xbridge 150\*25mm\*5um;流动相:[水(氢氧化胺v/v)-ACN];梯度:0%-25% B over 10min)得到6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-3-(1H-四唑-5-基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(68.0毫克,134微摩尔,19.3% yield,95.4%纯度)。
- [0530] RT=0.396min,MS(ESI)m/z[M+1]<sup>+</sup>=483.2, <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.46-8.39(m,1H),8.23(s,2H),8.04(d,J=2.6Hz,1H),7.95(dd,J=2.0,6.6Hz,1H),7.55-7.45

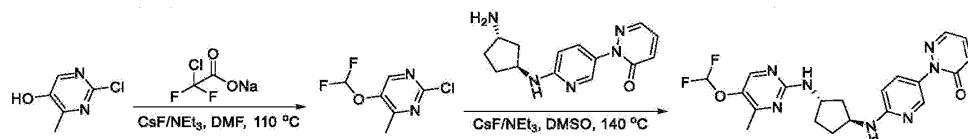


[0532] 参照前述制备方法，制备得到化合物A43及其异构体A43A、A43B、A43A-D和A43B-D：

|                    | 结构式 | 核磁数据                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A43                |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 – 8.21 (s, 2H), 7.84 – 7.82 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.01 (d, <i>J</i> = 73.9 Hz, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 6.36 – 6.30 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.11 – 5.07 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.76 – 4.68 (m, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.29 – 1.24 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).                                                                    |
| A43A<br>OR<br>A43B |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 – 8.20 (s, 2H), 7.85 – 7.81 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.23 – 6.82 (m, 2H), 6.36 – 6.29 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.76 – 4.67 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.45 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.27 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.06 (t, <i>J</i> = 11.3, 6.1 Hz, 2H), 1.99 – 1.88 (dq, <i>J</i> = 10.7, 6.6 Hz, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 2H), 1.31 – 1.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). |

|                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4A3B<br>OR<br>A43A     |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 – 8.21 (s, 2H), 7.85 – 7.82 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.23 – 6.84 (m, 2H), 6.37 – 6.31 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.76 – 4.68 (p, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.56 – 4.46 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.21 – 2.07 (t, <i>J</i> = 11.2, 5.6 Hz, 2H), 1.99 – 1.89 (nd, <i>J</i> = 6.9, 3.0 Hz, 2H), 1.67 – 1.49 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). |
| A43A-D<br>OF<br>A43B-D |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 2H), 7.68 – 7.37 (m, 4H), 7.24 – 6.82 (m, 2H), 6.33 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 1.93 (td, <i>J</i> = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).                                                                                                                                                                              |
| A43A-D<br>OF<br>A43B-D |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 2H), 7.68 – 7.37 (m, 4H), 7.24 – 6.82 (m, 2H), 6.33 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 2H), 1.93 (td, <i>J</i> = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).                                                                                                                                                                              |

[0534] 合成2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)呋嗪-3(2H)酮



[0536] 在室温氮气保护条件下, 将2-氯-4-甲基-5-羟基嘧啶(2.0克, 13.84毫摩尔, 1.0当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)中, 随后加入氟化铯(4.20克, 27.68毫摩尔, 2.0当量), 三乙胺(4.20克, 41.52毫摩尔, 3.0当量)和二氟氯乙酸钠(6.43克,

41.52毫摩尔, 3.0当量)搅拌均匀后, 将反应转至油浴中加热至110摄氏度反应过夜。

[0537] 反应结束, 加入乙酸乙酯(50毫升)稀释反应液, 过滤除去不溶性杂质, 加水(150毫升)后用乙酸乙酯(80毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷=3/10), 得到1.52克黄色油状物2-氯-5-二氟甲氧基-4-甲基嘧啶(收率53%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=195。

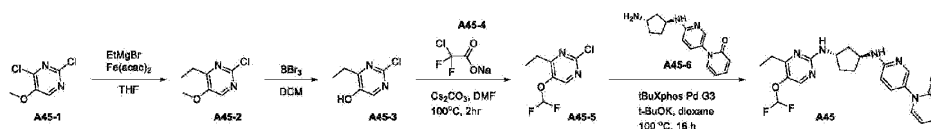
[0538] 步骤B: 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮的合成

[0539] 在室温氮气保护条件下, 将2-氯-5-二氟甲氧基-4-甲基嘧啶(0.195克, 1毫摩尔, 1.0当量)溶于二甲基亚砜(4毫升)中, 随后加入氟化铯(0.304克, 2.0毫摩尔, 2.0当量), 三乙胺(0.303克, 3毫摩尔, 3.0当量)和2-(6-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮(0.271克, 1.0毫摩尔, 1.0当量)搅拌均匀后, 将反应转至油浴中加热至140摄氏度反应过夜。

[0540] 反应结束, 加水(50毫升)后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用C18柱(120克规格, 洗脱剂: 乙腈/水), 得到0.050克淡黄色固体2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4-甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮(收率12%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=430。

[0541] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.21 - 8.03(m,2H),8.01(dd,J=3.8,1.6 Hz,1H),7.48(ddd,J=19.9,9.2,3.3Hz,2H),7.36(d,J=7.3Hz,1H),7.19 - 6.81(m,3H),6.52(d,J=9.0Hz,1H),4.31(p,J=6.6Hz,2H),2.24(s,3H),2.12(tt,J=12.8,6.2Hz,2H),1.87(ddd,J=18.7,13.3,6.8Hz,2H),1.51(td,J=16.3,8.0Hz,2H)。

[0542] 实施例A45

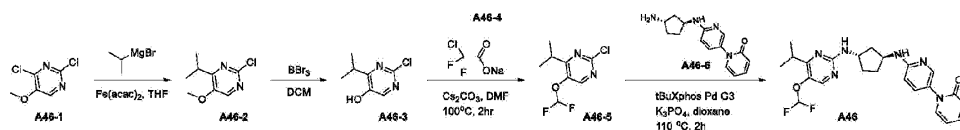


[0543] 步骤A: 合成化合物A45-2

- [0544] 将化合物A45-1(5.0克, 28毫摩尔)溶于50毫升四氢呋喃中, 氮气置换三次, 0度下加入乙酰丙酮铁(988毫克, 2.8毫摩尔)和乙基溴化镁(14.5毫升, 29毫摩尔), 恢复至室温反应16小时。将反应液倒入饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得3.2克无色油状混合物A45-2。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=173.
- [0545] 步骤B: 合成化合物A45-3
- [0546] 将化合物A45-2(3.2克, 18.6毫摩尔)溶于30毫升二氯甲烷中, 加入三溴化硼(8.9毫升, 93毫摩尔), 室温下搅拌16小时。将反应液倒入冰水(50毫升)中淬灭, 用饱和碳酸钠调节pH=3, 用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash硅胶柱(0-40%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得500毫克白色固体A45-3(34%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=159.
- [0547] 步骤C: 合成化合物A45-5
- [0548] 将化合物A45-3(420毫克, 2.66毫摩尔)加入到5毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(1克, 3.2毫摩尔), 室温反应0.5小时, 加入化合物A45-4(1.2克, 7.98毫摩尔), 100度下反应16小时。反应液倒入饱和氯化铵(20毫升)中, 用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash硅胶柱(0-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得380毫克黄色固体A45-5(68.7%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=209.
- [0549] 步骤D: 合成目标化合物
- [0550] 将化合物A45-5(320毫克, 1.54毫摩尔)和化合物A45-6(346毫克, 1.28毫摩尔)加入到5毫升无水二氧六环中, 加入叔丁醇钾(287毫克, 2.56毫摩尔)和甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(203毫克, 0.26毫摩尔), 氮气保护下升温至80度反应16小时。将反应液倒入饱和氯化铵(20毫升)中, 用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash硅胶柱(0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化, 再用制备硅胶板纯化, 得36毫克目标化合物(5.3%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=443.
- [0551] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11(s,1H),7.94(dJ=2.7Hz,1H),7.62(ddJ=6.7,2.1Hz,1H),7.50(dddJ=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.42(ddJ=8.9,2.7Hz,1H),7.36(dJ=7.1Hz,1H),6.93(dJ=6.9Hz,1H),6.55(dJ=8.9Hz,1H),6.46(dtJ=9.1,1.1Hz,1H),6.29(tdJ=6.

7,1.4Hz,1H),4.34(dd,J=11.8,6.0Hz,2H),2.61(q,J=7.5Hz,2H),2.15(dq,J=14.3,7.1Hz,2H),2.01-1.82(m,2H),1.54(tt,J=13.7,8.5Hz,2H),1.18(t,J=7.5Hz,3H).

[0552] 实施例A46



[0553] 步骤A: 合成化合物A46-2

[0554] 将化合物A46-1(5克, 27.9毫摩尔)溶于四氢呋喃(30毫升)中, 0度下加入乙酰丙酮铁(985.4毫克, 2.79毫摩尔), 滴加1异丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(34毫升, 34毫摩尔), 在氮气氛围下反应12小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 二氯甲烷(50毫升×3)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。所得物用Flash硅胶柱(5-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到2.5克黄色油状液体混合物A46-2(收率: 48.0%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=187.

[0555] 步骤B: 合成化合物A46-3

[0556] 将混合物A46-2(2.5克, 13.4毫摩尔)溶于1摩尔/升的三溴化硼二氯甲烷溶液(24.1毫升, 24.1毫摩尔)中, 加入三溴化硼(3.4毫升, 42.9毫摩尔), 在室温下反应8小时。将反应液加入20毫升冰水中淬灭, 用饱和碳酸钠水溶液将pH调至5~6, 用二氯甲烷(30毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干。所得物用Flash硅胶柱(0-100%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 再用反相柱纯化, 得1.2克黄色固体化合物A46-3(收率: 52.1%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=173.

[0557] 步骤C: 合成化合物A46-5

[0558] 将化合物A46-3(1克, 5.8毫摩尔)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)中, 加入碳酸铯(2.28克, 6.96毫摩尔), 在室温下搅拌1小时, 加入化合物A46-4(2.65克, 17.4毫摩尔), 在氮气氛围下升温到100度反应3小时。将反应液用氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷(20毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash硅胶柱(10-50%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到700毫克黄色油状液体化合物A46-5(收率: 54.2%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=223.

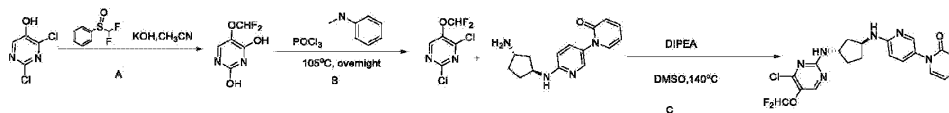
[0559] 步骤D: 合成目标化合物

[0560] 将化合物A46-5(222毫克, 1毫摩尔)和化合物A46-6(270毫克, 1毫摩尔)溶于无水二甲基亚砜(8毫升)中, 加入磷酸钾(424毫克, 2毫摩尔)和甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(159毫克, 0.2毫摩尔), 氮气保护下升温到110度反应2小时。将反应液用氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷(20毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用反相柱制备纯化, 得到30毫克黄色固体目标化合物(收率: 6.5%)。

[0561] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=457. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10(s,1H),7.92(d,J=2.7Hz,1H),7.60(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.48(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.40(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.31(d,J=7.0Hz,1H),7.02(s,1H),6.91(d,J=6.7Hz,1H),6.53(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=8.9Hz,1H),6.27(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.30(q,J=7.1Hz,2H),3.21-3.14(m,1H),2.14(dt,J=13.4,5.6Hz,2H),1.90(dq,J=28.1,6.5Hz,2H),1.59-1.45(m,2H),1.15(dd,J=6.8,2.7Hz,6H).

[0562] 实施例A47

[0563] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((4-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0564] 步骤A: 合成5-(二氟甲氧基)嘧啶-2,4-二醇

[0565] 室温下, 取2,4-二氯嘧啶-5-醇(0.5克,3.03毫摩尔), 二氟甲磺酰基苯(1.34克, 6.97毫摩尔)溶于乙腈(20毫升), 加入氢氧化钾(1.87克,33.33毫摩尔), 加入水(6毫升), 反应体系升温至50℃, 搅拌反应过夜。

[0566] 减压浓缩, 加水(20毫升), EA萃取(30毫升×3), 取水相, 用1MHCl调pH至酸性, EA萃取(20毫升×3), 合并有机相, 柱层析(EA/Hex=6:4,60%), 得到184毫克白色固体5-(二氟甲氧基)嘧啶-2,4-二醇(收率34%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=197.1。

[0567] 步骤B: 合成2,4-二氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶

[0568] 室温下,取5-(二氟甲氧基)嘧啶-2,4-二醇(184毫克,1.03毫摩尔)溶于三氯氧磷(4毫升)中,氮气保护,升温至105℃,搅拌过夜,结束反应,减压浓缩,硅胶柱层析(EA/Hex=1:4,20%),得到115毫克棕色液体2,4-二氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶(收率51.8%)。

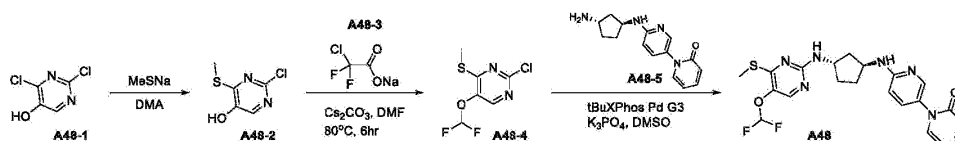
[0569] 步骤C: 合成6'-(((1S, 3S)-3-((4-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0570] 室温下,取1-(6-[(1S, 3S)-3-氨基环戊基]氨基;吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(100.02毫克,0.367毫摩尔), 2,4-二氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶(95.45毫克,0.44毫摩尔), DIPEA(0.24克,1.85毫摩尔)于100毫升圆底烧瓶中,加入DMSO(10mL),氮气保护,反应体系升温至140℃,反应过夜。

[0571] 结束反应,加水(40毫升),EA萃取(40毫升x 3),合并有机相,反向柱层析(ACN/H<sub>2</sub>O=40%),减压浓缩,冻干得到115毫克白色固体6'-(((1S, 3S)-3-((4-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率65.8%)。

[0572] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=449.3。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96(d,J=7.8Hz,1H), 7.93(d,J=2.7Hz,1H),7.92(s,1H),7.61(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.48(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.41(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.23(t,J=72.8Hz,1H),6.97(d,1H),6.53(d,J=8.9Hz,1H),6.45(d,J=8.9Hz,1H),6.28(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.45(dq,J=69.1,7.0Hz,2H),2.14(tdd,J=11.6,7.1,3.4Hz,2H),2.08 - 1.85(m,2H),1.69 - 1.45(m,2H)。

[0573] 实施例A48



[0574] 步骤A: 合成化合物A48-2

[0575] 将化合物A48-1(1.2克, 7.3毫摩尔)加入到10毫升N,N-二甲基乙酰胺中,加入甲硫醇钠(0.76克, 10.9毫摩尔), 氮气置换, 室温反应6小时。将反应液加入到40毫升饱和氯化铵水溶液中,用1摩尔每升的盐酸水溶液调节pH至4,乙酸乙酯(25毫升x 3)萃取,合并有机相,干燥浓缩。所得物用Flash硅胶柱(28 - 32%乙酸乙

酯/石油醚)纯化,得到540毫克淡黄色固体化合物A48-2(42.5%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=177.

[0576] 步骤B: 合成化合物A48-4

[0577] 将化合物A48-2(540毫克, 3.1毫摩尔)加入到10毫升无水N,N-二甲基甲酰胺中,加入碳酸铯(1.2克, 3.7毫摩尔)和化合物A48-3(1.4克, 3.1毫摩尔), 氮气置换,升温至80摄氏度, 反应6小时。将反应液加入到40毫升饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(25毫升×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩。所得物用Flash硅胶柱(1 - 3%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到400毫克淡黄色固体化合物A48-4(56.9%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=227.

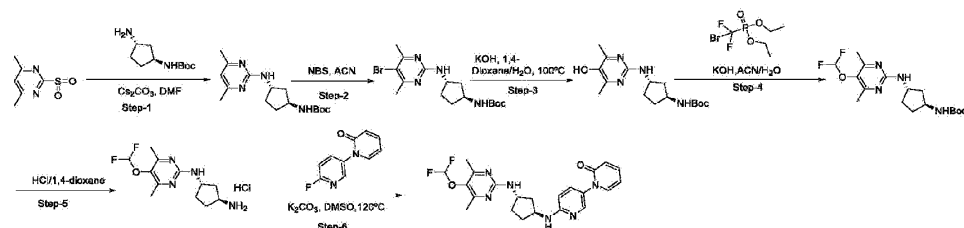
[0578] 步骤C: 合成目标化合物

[0579] 将化合物A48-4(360毫克, 1.6毫摩尔)和化合物5(519毫克, 1.9毫摩尔)溶于5毫升无水二甲基亚砜中, 加入磷酸钾(679毫克, 3.2毫摩尔)和甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(254毫克, 0.3毫摩尔), 氮气置换, 升温至110度反应16小时。将反应液加入到20毫升饱和氯化铵水溶液中, 用二氯甲烷(10毫升×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩。所得物用Flash硅胶柱(2 - 3%甲醇/二氯甲烷)纯化, 再用反相柱层析(18 - 23%乙腈/水)纯化, 得到30.7毫克白色固体目标化合物(4.2%收率)。

[0580] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=461. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.92(d,J=3.7Hz,2H),7.60(d,J=6.9Hz,1H),7.48(td,J=6.9,3.5Hz,2H),7.39(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),6.93(d,J=6.9Hz,1H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.2Hz,1H),6.27(t,J=6.7Hz,1H),4.39 - 4.23(m,2H),2.45(s,3H),2.14(d,J=8.8Hz,2H),1.91(t,J=7.0Hz,2H),1.62 - 1.44(m,2H).

[0581] 实施例A49

[0582] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



- [0583] 步骤A:合成(1S, 3S)-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯
- [0584] 室温下, 将4,6-二甲基-2-(甲基磺酰基)嘧啶(5g,26.8mmol), N-[(1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(5.55g,28.2mmol)和碳酸铯(17.5g,53.7mmol)加入到乙腈(100mL), 加热至90℃反应过夜。
- [0585] 反应结束, 反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯(3\*50mL)洗, 滤液旋蒸至残余, 所得残余用硅胶柱柱层析纯化(乙酸乙酯/正己烷=2/3, V/V), 得到淡黄色固体(1S, 3S)-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(5.05g,收率61%), LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=307。
- [0586] 步骤B:合成(1S, 3S)-3-((5-溴-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯
- [0587] 室温下, 将(1S, 3S)-3-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(5.05g,16.5mmol)溶于乙腈(50mL)中, 再加NBS(4.36g,24.5mmol), 保持室温搅拌反应2小时。
- [0588] 反应结束, 反应液加饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3\*50mL)萃取, 合并有机相, 用食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋蒸浓缩至残余, 所得残余用硅胶柱柱层析纯化(乙酸乙酯/正己烷=1/4, V/V), 得到淡黄色固体(1S, 3S)-3-((5-溴-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,收率86%), LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=385。。
- [0589] 步骤C:合成(1S, 3S)-3-((5-羟基-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯
- [0590] 室温下, 将(1S, 3S)-3-((5-溴-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,14.3mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.3g,1.4mmol)和氢氧化钾(2.4g,42.9mmol)加入到1,4-Dioxane(50mL)和Water(50mL)的混合溶液, 置换三次氮气, 放置油浴加热至100℃反应3小时。
- [0591] 反应结束, 加入H<sub>2</sub>O(50毫升), 混合液用甲基叔丁基醚(2\*50mL)萃取。取水相, 用1M HCl(aq)调至Ph约为5-6, 再用乙酸乙酯(3\*50mL)萃, 合并有机相, 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并旋蒸至残余, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=1/1, V/V), 得到白色固体(1S, 3S)-3-((5-羟基-4,6-二甲基



嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,收率32%), LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=323。

[0592] 步骤D:合成(1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯

[0593] 室温下, 将(1S, 3S)-3-((5-羟基-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.93mmol)加入到乙腈(10mL), 冰水浴下, 再将氢氧化钠(0.52g,9.3mmol)溶于水(mL)后加入到上溶液, 滴加溴氟甲基膦酸二乙酯(0.74g,2.79mmol), 加毕, 升至室温, 反应2小时。

[0594] 反应结束, 加入H<sub>2</sub>O(30mL), 混合液用乙酸乙酯(3\*20mL)萃取, 合并有机相, 再用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并旋蒸至残余, 所得残余物用C18反相柱柱层析纯化(ACN/H<sub>2</sub>O,55%ACN), 得到白色固体产物(1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,收率28.86%), LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=373。

[0595] 步骤E:合成(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐

[0596] 将(1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.27mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中, 再加入4M HCl/1,4-dioxane(2mL), 室温下, 反应1小时。反应结束, 直接旋干, 用于下一步反应。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=273。

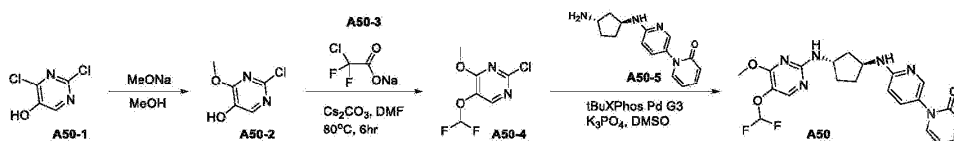
[0597] 步骤F:合成(6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0598] 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(70mg,0.26mmol),1-(6-氟吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(74.17mg,0.39mmol)和碳酸钾(179.67mg,1.3mmol)加入到DMSO(3mL)中, 120℃反应16小时。

[0599] 反应结束, 过滤, 滤液直接用C18柱层析纯化(洗脱剂:乙腈/水=45/55, V/V), 得到白色固体(6'-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)-4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(54.7mg,收率47.61%,纯度99%), LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=443。

[0600] 核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO)  $\delta$  7.92(d,J=2.6Hz,1H),7.67 - 7.55(m,1H),7.48(ddd,J=8.9,6.6,2.1Hz,1H),7.40(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.24(d,J=7.4Hz,1H),7.16 - 6.69(m,2H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.45(d,J=9.2Hz,1H),6.27(t,J=6.7Hz,1H),4.32(dp,J=13.2,6.7Hz,2H),2.23(s,6H),2.11(ddd,J=18.0,8.6,4.9Hz,2H),1.87(dh,J=26.8,6.8Hz,2H),1.49(dq,J=11.2,7.1Hz,2H).

[0601] 实施例A50



[0602] 步骤A: 合成化合物A50-2

[0603] 将化合物A50-1(2.0克, 12.1毫摩尔)溶于20毫升甲醇中, 加入甲醇钠甲醇溶液(3.6毫升, 18.1毫摩尔), 40度反应2天。将反应液减压浓缩。所得物用Flash硅胶柱(0 - 10% 甲醇/二氯甲烷)纯化, 得820毫克黄色油状化合物A50-2(42.4%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=161.

[0604] 步骤B: 合成化合物A50-4

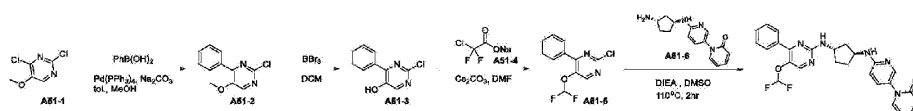
[0605] 将化合物A50-2(820毫克, 5.13毫摩尔)溶于10毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(2克, 6.16毫摩尔), 室温下搅拌0.5小时, 加入化合物A50-3(2.34克, 15.4毫摩尔), 升温至100度反应2小时。反应液中加入水(20毫升), 用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash硅胶柱(0%-20%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得230毫克黄色油状物A50-4(21.4%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=211.

[0606] 步骤C: 合成目标化合物

[0607] 将化合物A50-4(230毫克, 1.1毫摩尔)和化合物A50-5(355毫克, 1.3毫摩尔)加入到5毫升无水二甲基亚砜中, 加入磷酸钾(466毫克, 2.2毫摩尔)和甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(177毫克, 0.22毫摩尔), 氮气置换, 升温至100度反应2小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash硅胶柱(0%-10% 甲醇/二氯甲烷)纯化, 再用制备硅胶板纯化, 得到11毫克白色固体目标化合物(5.3%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=445.

[0608]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96(s, 1H), 7.92(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60(dd,  $J=6.8, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.48(ddd,  $J=9.2, 6.7, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.39(dd,  $J=8.8, 2.6\text{Hz}$ , 2H), 6.93(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88(s, 1H), 6.52(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.44(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.27(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.30(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.88(s, 3H), 2.19 - 2.09(m, 2H), 1.97 - 1.84(m, 2H), 1.51(dq,  $J=19.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H).

[0609] 实施例A51



[0610] 步骤A: 合成化合物A51-2

[0611] 将化合物A51-1(3克, 16.7毫摩尔)和苯硼酸(3.05克, 25毫摩尔)溶于甲苯(60毫升)和甲醇(12毫升)中, 加入2摩尔每升的碳酸钠水溶液(16.7毫升, 33.4毫摩尔)和四三苯基膦钯(1.93克, 1.67毫摩尔), 在氮气氛围下升温到110度反应3小时。将反应液过滤, 滤液用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得物用Flash柱纯化(0 - 20%乙酸乙酯/石油醚), 得到3.3克黄色油状液体化合物A51-2(收率: 88.2%)。LCMS:[M+H] $^+$ =221

[0612] 步骤B: 合成化合物A51-4

[0613] 将化合物A51-2(3.3克, 15.4毫摩尔)溶于二氯甲烷(30毫升)中, 加入三溴化硼(7.4毫升, 77毫摩尔), 在室温下搅拌反应16小时。将反应液加入到30毫升冰水中淬灭, 用饱和碳酸钠水溶液将pH调至5~6。用乙酸乙酯(30毫升 $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0 - 100%乙酸乙酯/石油醚), 得到2.6克黄色固体化合物A51-3(收率: 82.0%)。LCMS:[M+H] $^+$ =207.

[0614] 步骤C: 合成化合物A51-5

[0615] 将化合物A51-3(2.6克, 12.6毫摩尔)溶于N, N-二甲基甲酰胺(25毫升)中, 加入碳酸铯(4.9克, 15.1毫摩尔), 在室温下搅拌1小时, 加入化合物A51-4(5.7克, 37.8毫摩尔), 在氮气氛围下升到100度反应3小时。将反应液降至室温, 用饱和氯化铵水溶液淬灭, 二氯甲烷(30毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠

干燥, 过滤, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0 - 30% 乙酸乙酯/石油醚), 得到1.2克黄色油状液体化合物A51-5(收率: 37.2%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=257.

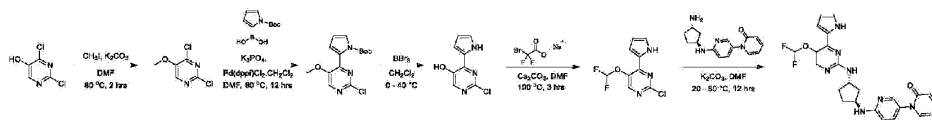
[0616] 步骤D: 合成目标化合物

[0617] 将化合物A51-5(80毫克, 0.3毫摩尔)和化合物A51-6(81毫克, 0.3毫摩尔)溶于二甲基亚砜(3毫升)中, 加入N, N-二异丙基乙胺(0.16毫升, 0.93毫摩尔), 微波下110度反应1小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷(10毫升×3)萃取。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。所得物用反相制备纯化, 得到65毫克类白色固体目标化合物(收率: 44.2%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=491.

[0618] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30(s,1H),7.90(dd,J=16.7,4.1Hz,3H),7.64 - 7.55(m,2H),7.53 - 7.45(m,4H),7.40(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.17 - 6.74(m,2H),6.53(d,J=8.9 Hz,1H),6.44(d,J=9.1Hz,1H),6.27(td,J=6.7,1.3Hz,1H),4.35(dq,J=20.8,6.7Hz,2H),2.17(dd,J=9.1,4.4Hz,2H),2.02 - 1.88(m,2H),1.63 - 1.45(m,2H).

[0619] 实施例A52

[0620] 合成1-[6-[[[(1S,3S)-3-[[5-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶-2-基]氨基]环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮



[0621] 步骤1: 2,4-二氯-5-甲氧基-嘧啶

[0622] 将2,4-二氯嘧啶-5-醇(5.00g,30.3mmol,1.00eq)和碳酸钾(10.5g,75.8mmol,2.50eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中, 加入碘甲烷(6.45g,45.5mmol,2.83mL,1.50eq), 升温至80度, 反应2小时。

[0623] TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)有新点生成(R<sub>f</sub>=0.60)。

[0624] 向反应液体中缓慢加入水(200ml)来淬灭反应, 随后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(50mL)洗涤, 干燥浓缩。拿到产物2,4-二氯-5-甲氧基-嘧啶(2.50g,46.1%收率)。

[0625] 步骤2: 叔丁基2-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)吡咯-1-羧酸酯

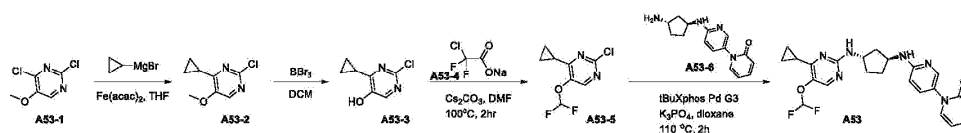
- [0626] 将2,4-二氯-5-甲氧基-嘧啶(2.50g,14.0mmol,1.00eq),(1-叔丁氧羰基吡咯-2-基)硼酸(2.95g,14.0mmol,1.00eq),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.14g,1.40mmol,0.10eq)和磷酸钾(17.8g,83.8mmol,6.00eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中,用氮气置换3次,升温至60度,反应12小时。LCMS显示检测到产物MS值。
- [0627] 将反应液用水(200mL)稀释,随后用乙酸乙酯(40mL\*4)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(30mL\*3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品通过反相制备(盐酸体系),拿到产物叔丁基2-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)吡咯-1-羧酸酯(1.50g,34.7%收率)。LCMS:MS(ESI)m/z=480.1[M-100+1]<sup>+</sup>
- [0628] 步骤3: 2-氯-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶-5-醇
- [0629] 将2-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)吡咯-1-羧酸酯(1.50g,4.84mmol,1.00eq)溶于二氯甲烷(10mL)中,降温至0度,滴加三溴化硼(7.28g,29.1mmol,6.00eq),随后升温至40度,反应4小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示有一个新的主点生成。低温下缓慢滴加甲醇淬灭,浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1到1:1),拿到产物2-氯-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶-5-醇(0.50g,52.8%收率)。
- [0630] 步骤4: 2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶
- [0631] 20℃下,将2-氯-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶-5-醇(331mg,1.69mmol,1.00eq)和碳酸铯(551mg,1.69mmol,1.00eq)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,搅拌一小时,随后分批加入2-氯-2,2-二氟乙酸钠(284mg,1.86mmol,1.10eq),加完后,升温至100度,搅拌2小时。
- [0632] TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1)显示原料(R<sub>f</sub>=0.1)消耗完毕,且有一个新的主点(R<sub>f</sub>=0.6)生成。
- [0633] 反应液用50ml水稀释,用乙酸乙酯(20mL\*3)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(30mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到粗品。粗品通过柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1到1:1),拿到产物2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶(250mg,60.2%收率)。
- [0634] 步骤5: 1-[6-[[[(1S,3S)-3-[[5-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶-2-基]氨基]环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮

[0635] 20度下, 将拿到产物2-氯-5-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶(180mg, 733  $\mu$ mol, 1.00eq), 1-[6-[[[(1S,3S)-3-氨基环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮(237.74mg, 879.43  $\mu$ mol, 1.2eq)和碳酸钾(203mg, 1.47mmol, 2.00eq)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 随后升温至80度, 搅拌12小时。LCMS显示检测到MS值。

[0636] 将反应液用水(50mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(20mL\*3)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(30mL\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品通过制备纯化(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150\*40mm\*10um; 流动相: [water(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; 梯度: 25%-55% B over 20min)拿到产物1-[6-[[[(1S,3S)-3-[[5-(二氟甲氧基)-4-(1H-吡咯-2-基)嘧啶-2-基]氨基]环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮(187mg, 53.1%收率)。

[0637] LCMS: MS(ESI)m/z=480.1[M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR:(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.95-9.46(m, 1H), 8.13(s, 1H), 8.04(d, J=2.4Hz, 1H), 7.55(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.40(ddd, J=2.0, 6.8, 9.2Hz, 1H), 7.30(dd, J=2.0, 6.8Hz, 1H), 7.10(br s, 1H), 7.04(br s, 1H), 6.66(d, J=9.2Hz, 1H), 6.59-6.18(m, 3H), 6.18-6.18(m, 1H), 5.22-5.01(m, 2H), 4.59-4.43(m, 1H), 4.34-4.18(m, 1H), 2.44-2.26(m, 2H), 2.09(t, J=6.8Hz, 2H), 1.66-1.57(m, 2H)

[0638] 实施例A53



[0639] 步骤A: 合成化合物A53-2

[0640] 将化合物A53-1(5克, 27.9毫摩尔)溶于四氢呋喃(30毫升)中, 0度下加入乙酰丙酮铁(985毫克, 2.79毫摩尔), 在氮气氛围下滴加环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(34毫升, 1摩尔/升, 34毫摩尔), 室温反应过夜。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 二氯甲烷(50毫升\*3)萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩。所得物用Flash柱纯化(5-30%乙酸乙酯/石油醚), 得到720毫克淡黄色固体化合物A53-2(收率: 14%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=185.

[0641] 步骤B: 合成化合物A53-3

[0642] 将化合物A53-2(750毫克, 3.9毫摩尔)溶于1摩尔/升三溴化硼的二氯甲烷溶液(7毫升, 7毫摩尔)中, 加入三溴化硼(1.2毫升, 12.5毫摩尔), 在室温下搅拌反应4小时。将反应液加入到10毫升冰水中淬灭, 用饱和碳酸钠水溶液将pH调至5~6, 然后用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0-50%乙酸乙酯/石油醚), 得到300毫克淡黄色固体化合物A53-3(收率: 45%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=171.

[0643] 步骤C: 合成化合物A53-5

[0644] 将化合物A53-3(300毫克, 1.76毫摩尔)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)中, 加入碳酸铯(687毫克, 2.11毫摩尔), 在室温下搅拌1小时, 加入化合物A53-4(805毫克, 5.28毫摩尔), 在氮气氛围下升到100度反应3小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷(10毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash柱纯化(0-20%乙酸乙酯/石油醚), 得到80毫克黄色油状化合物A53-5(收率: 20%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=221.

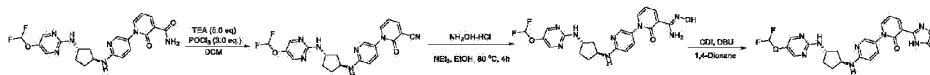
[0645] 步骤D: 合成目标化合物

[0646] 将化合物A53-5(80毫克, 0.36毫摩尔)和化合物6(97毫克, 0.36毫摩尔)溶于无水二甲基亚砜(5毫升)中, 加入磷酸钾(153毫克, 0.72毫摩尔)和[甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)]钼(II)(57毫克, 0.072毫摩尔), 氮气氛围下升到110度反应2小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷(10毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用制备硅胶板(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=12:1)纯化, 得到4毫克类白色固体目标化合物(收率: 2.5%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=455.

[0647] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.04(s,1H),7.91(d,J=2.7Hz,1H),7.60(dd,J=6.8,2.0Hz,1H),7.48(ddd,J=8.9,6.5,2.1Hz,1H),7.39(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.22(d,J=7.4Hz,1H),6.91(d,J=6.9Hz,1H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.1Hz,1H),6.27(t,J=6.7Hz,1H),4.25(dq,J=20.1,6.8Hz,2H),2.19-2.04(m,3H),1.86(dt,J=20.3,6.7Hz,2H),1.55-1.44(m,2H),1.23(s,2H),1.01(s,2H).

[0648] 实施例A54

- [0649] 合成3-(6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)酮



- [0650] 步骤A: 6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲腈的合成
- [0651] 在室温条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲酰胺, 2.2克, 4.82毫摩尔, 1.0当量), 三乙胺(2.43克, 24.1毫摩尔, 5.0当量), 三氯氧磷(1.2克, 14.5毫摩尔, 3.0当量)溶于二氯甲烷(20毫升)中, 室温搅拌3小时。
- [0652] 反应结束, 用2M的盐酸溶液调节反应混合液pH至7-8, 加入冷水(30毫升)稀释反应液, 后用乙酸乙酯(75毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到1.83克褐色泡沫状固体粉末6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲腈(收率87%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 439。
- [0653] 步骤B: (Z)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-N'-羟基-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲脒的合成
- [0654] 在室温条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲腈, 0.63克, 1.44毫摩尔, 1.0当量), 盐酸羟胺(0.8克, 11.52毫摩尔, 8.0当量), 三乙胺(1.16克, 11.52毫摩尔, 8.0当量)溶于乙醇(6毫升)中, 加热至80摄氏度搅拌4小时。
- [0655] 反应结束, 减压浓缩除去有机溶剂, 得到的粗产物经C18柱纯化(洗脱剂: 乙腈/水)得到0.493克褐色固体粉末(Z)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-N'-羟基-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲脒(收率73%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 473。
- [0656] 步骤C: 3-(6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)酮的合成



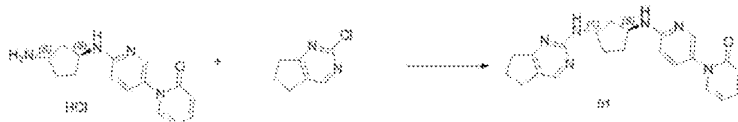
- [0657] 在室温条件下, 将(Z)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-N'-羟基-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-甲脒, 0.4克, 0.85毫摩尔, 1.0当量), N,N'-羰基二咪唑(0.152克, 0.94毫摩尔, 1.1当量), DBU(0.194克, 1.28毫摩尔, 1.5当量)溶于1, 4-二氧六环(6毫升)中剧烈搅拌6小时。
- [0658] 反应结束, 减压浓缩除去有机溶剂, 得到的粗产物经C18柱纯化(洗脱剂: 乙腈/水)得到0.175克黄固体粉末3-(6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-3-基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)酮(收率41%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=499。
- [0659] 核磁氢谱: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H), 8.14 - 7.82(m,3H), 7.56 - 7.38(m,2H), 7.22 - 6.84(m,2H), 6.64 - 6.43(m,2H), 4.31(q,J=7.0Hz,2H), 2.13(tt,J=13.0,6.8Hz,2H), 1.89(qt,J=12.9,6.7Hz,2H), 1.51(ddd,J=19.0,14.1,7.1Hz,2H)。
- [0660] 实施例A55-73

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A55 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.94 – 7.83 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 – 6.80 (m, 5H), 4.28 (dq, <i>J</i> = 21.3, 6.6 Hz, 2H), 2.22 – 2.02 (m, 2H), 1.89 (dq, <i>J</i> = 22.5, 6.5 Hz, 2H), 1.60 – 1.41 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                          |
| A56 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 (s, 2H), 8.11 – 8.04 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25 – 6.85 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.31 (dq, <i>J</i> = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.14 (dq, <i>J</i> = 14.2, 7.3 Hz, 2H), 1.90 (h, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.51 (dq, <i>J</i> = 22.2, 9.3, 8.1 Hz, 2H).                                                                                                                                    |
| A57 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 (s, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 6.82 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.4 Hz, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.29 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.5 Hz, 2H), 2.12 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.8 Hz, 2H), 1.88 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.51 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H). |
| A58 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.63 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.54 – 6.43 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.07 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.77 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.54 – 1.33 (m, 2H).                                                                            |
| A59 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 – 8.20 (s, 2H), 7.95 – 7.86 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.24 – 6.84 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.50 – 6.41 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.34 – 6.25 (m, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 2.24 – 2.03 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 2H), 1.60 – 1.47 (m, 2H).                                                                                                                                                      |
| A60 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 2H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.21 – 6.84 (m, 4H), 4.30 (h, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.87 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.05 (dd, <i>J</i> = 6.8, 3.3 Hz, 6H).                                                                                                                                                      |
| A61 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 – 8.23 (s, 2H), 7.53 – 7.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.06 – 6.85 (m, 2H), 6.44 – 6.39 (m, 1H), 6.23 – 6.18 (m, 1H), 6.13 – 6.07 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (s, 3H), 2.24 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.83 (m, 2H), 1.60 – 1.48 (m, 2H).                                                                                                                                                           |
| A62 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.54 (h, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.33 (h, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 4H), 1.95 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.56 (tdd, <i>J</i> = 16.0, 9.3, 4.6 Hz, 2H).                                                                                                                                                                         |
| A63 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.21 – 8.03 (m, 2H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 19.9, 9.2, 3.3 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.19 – 6.81 (m, 3H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.31 (p, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (tt, <i>J</i> = 12.8, 6.2 Hz, 2H), 1.87 (ddp, <i>J</i> = 18.7, 13.3, 6.8 Hz, 2H), 1.51 (td, <i>J</i> = 16.3, 8.0 Hz, 2H).                                                                                                   |
| A64 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.25 – 8.21 (s, 2H), 7.93 – 7.90 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.23 – 7.02 (d, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.76 (m, 2H), 6.55 – 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.22 – 6.12 (m, 2H), 5.64 – 5.58 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 2H),                                                                                                                                                                                   |

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |  | 2.73 – 2.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A65 |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.69 – 8.49 (s, 1H), 8.28 – 8.19 (d, $J = 11.1$ Hz, 3H), 8.05 – 7.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.24 – 6.83 (s, 1H), 6.51 – 6.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 4.62 – 4.51 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 4.6 Hz, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.65 – 1.45 (m, 2H). |
| A66 |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.25 – 8.22 (s, 2H), 7.93 – 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.23 – 7.02 (d, $J = 74.0$ Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 6.55 – 6.46 (m, 2H), 6.12 – 6.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.21 – 5.15 (s, 2H), 4.36 – 4.26 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H).                                                                       |
| A67 |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.25 – 8.21 (s, 2H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.23 – 6.83 (m, 3H), 6.57 – 6.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.43 – 6.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.58 – 1.45 (m, 2H).                                                                                                                                |
| A68 |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.25 – 8.21 (s, 2H), 7.93 – 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.23 – 7.02 (d, $J = 73.9$ Hz, 1H), 6.94 – 6.83 (m, 1H), 6.54 – 6.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.33 – 6.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.36 – 4.26 (m, 2H), 4.25 – 4.22 (s, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.59 – 1.42 (m, 2H).          |
| A69 |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.24 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.49 – 6.44 (m, 1H), 6.29 (ddd, $J = 8.9, 5.1, 1.8$ Hz, 2H), 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 2.21 – 2.06 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 2H).                                                                                         |
| A70 |  | $^1\text{H}$ NMR: (400 MHz, CDCl $_3$ ) $\delta$ 8.19 (s, 2H), 7.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 2.1, 6.8, 9.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.61 – 6.18 (m, 2H), 5.53 – 5.30 (m, 1H), 5.11 (br d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.73 – 4.58 (m, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 1H), 2.50 – 2.28 (m, 2H), 2.20 – 2.02 (m, 2H), 1.62 – 1.55 (m, 3H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.67 – 0.59 (m, 2H).             |
| A71 |  | $^1\text{H}$ NMR: (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.83 (dd, $J = 1.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 2.1, 6.8, 9.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 74.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.41 (dt, $J = 1.1, 6.8$ Hz, 1H), 4.54 – 4.27 (m, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.96 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.67 – 1.51 (m, 2H).                                                                                     |
| A72 |  | $^1\text{H}$ NMR: (400 MHz, MeOD) $\delta$ 8.81 – 8.54 (m, 2H), 8.39 – 8.24 (m, 1H), 8.10 – 7.86 (m, 3H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 1H), 6.89 – 6.42 (m, 4H), 4.59 – 4.28 (m, 2H), 2.41 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.79 – 1.53 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                      |
| A73 |  | $^1\text{H}$ NMR: (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 – 7.83 (m, 3H), 7.68 (br d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.26 – 6.80 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.27 (dt, $J = 1.3, 6.7$ Hz, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.85 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 2H).                      |

[0661] 实施例B1(化合物B1)

[0662] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((6,7-二氢-5H-环戊基[d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



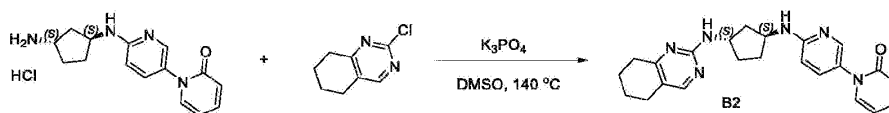
[0663] 25℃下, 将6'-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮盐酸盐(342mg,1.0mmol), 2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯[d]嘧啶(0.2g,1.29mmol)和TEA(1.01g,10mmol)溶解在DMSO(15mL)中, 加完升温至110℃反应2天。

[0664] 加入水100毫升, 然后EA(50mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM:MeOH=10:1)纯化得到粗品, 在经反相柱纯化得到粗品, 在经制备得到100毫克6'-(((1S, 3S)-3-((6,7-二氢-5H-环戊基[d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。

[0665] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=389。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07(s,1H),7.92(d,J=2.6 Hz,1H),7.61(s,1H),7.48(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.38(d,J=2.7Hz,1H),6.94(dd,J=10.7,7.1Hz,2H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.1Hz,1H),6.27(d,J=1.4Hz,1H),4.33(dp,J=20.4,6.7Hz,2H),2.70(td,J=7.5,4.2Hz,4H),2.19 - 2.05(m,2H),2.03 - 1.79(m,4H),1.49(td,J=12.4,7.0Hz,2H)。

[0666] 实施例B2(化合物B2)

[0667] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0668] 25℃下, 将6'-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮盐酸盐(172mg,0.5mmol), 2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉(126mg,0.75mmol)溶解在DMSO(5mL)中, 加入磷酸钾(634mg,3mmol),加完升温至140℃反应过夜。

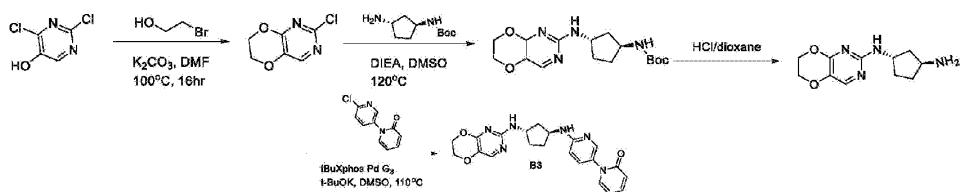
[0669] 加入水10毫升, 然后EA(10mL\*3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(EA:MeOH=13:1)纯化得到6'-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。

[0670] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=403.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 8.02(d,J=2.6Hz,1H),7.98(s,1H),7.50(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.42 - 7.34(m,1H),7.29(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),6.64(dd,J=9.2,1.2Hz,1H),6.43(d,J=8.9Hz,1H),6.23(t,J=6.7Hz,1H),5.03(d,J=7.3Hz,1H),4.90(d,J=6.8Hz,1H),4.43(q,J=6.8Hz,1H),4.21(q,J=6.4Hz,1H),2.65(t,J=6.4Hz,2H)。

H), 2.56 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H).

[0671] 实施例B3(化合物B3)

[0672] 合成6'-(((1S,3S)-3-((6,7-二氢-二氧杂并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0673] 步骤A: 合成化合物2-氯-6,7-二氢-[1,4]二氧杂并[2,3-d]嘧啶

[0674] 将化合物2,4-二氯嘧啶-5-醇(3克, 18.2毫摩尔)加入到30毫升无水N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾(12.5克, 90.9毫摩尔), 置换氮气, 常温搅拌30分钟, 加入溴乙醇(6.8克, 54.6毫摩尔), 100度反应16小时。

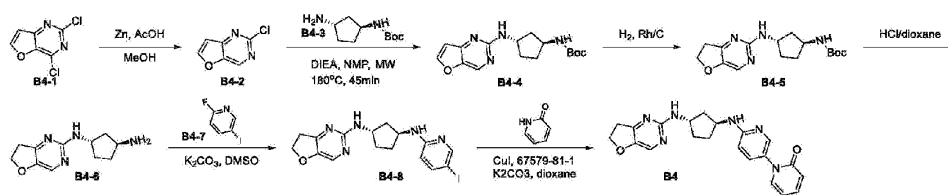
[0675] 将反应液加入到100毫升饱和氯化铵水溶液中, 用二氯甲烷(40毫升 $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩。

[0676] 所得物用Flash硅胶柱(9 - 13%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到1克淡黄色固体化合物2-氯-6,7-二氢-[1,4]二氧杂并[2,3-d]嘧啶(收率: 31.9%)。LCMS:  $R_t=0.946\text{min}$ ,  $[M+H]^+=173$ 。

[0677] 步骤B: 合成化合物(1S,3S)-3-((6,7-二氢-[1,4]二氧杂并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯

[0678] 将化合物2-氯-6,7-二氢-[1,4]二氧杂并[2,3-d]嘧啶(1克, 5.8毫摩尔)加入到10毫升无水二甲基亚砜中, 加入N,N-二异丙基乙胺(3.2毫升, 18.2摩尔)和化合物(1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1.16克, 5.8毫摩尔), 氮气保护下升温至120度反应16小时。将反应液加入到50毫升饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(20 - 35%乙酸乙酯/石油醚), 得到400毫克淡黄色固体化合物(1S,3S)-3-((6,7-二氢-[1,4]二氧杂并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(收率: 20.7%)。LCMS:  $R_t=1.128\text{min}$ ,  $[M+H]^+=337$ 。

- [0679] 步骤C: 合成化合物(1S, 3S)-N1-(6, 7-二氢[1, 4]二氧杂音[2, 3-d]嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺
- [0680] 将化合物(1S, 3S)-3-(((6, 7-二氢-[1, 4]二氧杂音[2, 3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(400毫克, 1.2毫摩尔)溶于5毫升二氯甲烷中, 加入4摩尔每升的氯化氢二氧六环溶液(4毫升, 16毫摩尔), 室温反应2小时。将反应液减压浓缩, 剩余物加入3毫升甲醇溶解, 用氢氧型离子交换树脂调pH至8, 过滤, 滤液浓缩。得到340毫克淡黄色固体化合物(1S, 3S)-N1-(6, 7-二氢[1, 4]二氧杂音[2, 3-d]嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺。LCMS:Rt=0.334min,[M+H]<sup>+</sup>=237.
- [0681] 步骤D: 合成化合物6'-(((1S,3S)-3-(((6,7-二氢-二氧杂并[2, 3-d]嘧啶-2-基)氨基)戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮
- [0682] 将化合物(1S, 3S)-N1-(6, 7-二氢[1, 4]二氧杂音[2, 3-d]嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(340毫克粗品, 1.2毫摩尔)和化合物6(297.5毫克, 1.44毫摩尔)加入到5毫升无水二甲基亚砜中, 加入叔丁醇钾(269.3毫克, 2.4毫摩尔)和甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(190.6毫克, 0.24毫摩尔), 氮气置换, 升温至110度反应16小时。
- [0683] 将反应液加入到20毫升饱和氯化铵水溶液中, 用二氯甲烷(10毫升×3)萃取, 合并有机相, 干燥浓缩。所得物用Flash硅胶柱(3 - 4% 甲醇/二氯甲烷)纯化, 再用反相柱(17 - 20% 乙腈/水)纯化, 得到93.9毫克6'-(((1S,3S)-3-(((6,7-二氢-二氧杂并[2, 3-d]嘧啶-2-基)氨基)戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮。LCMS:Rt=0.827min,[M+H]<sup>+</sup>=407.
- [0684] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91(dJ=2.6Hz,1H),7.83(s,1H),7.61(ddJ=6.9,2.0Hz,1H),7.48(dddJ=8.9,6.5,2.1Hz,1H),7.39(ddJ=8.9,2.7Hz,1H),6.91(dJ=6.9Hz,1H),6.80(dJ=7.2Hz,1H),6.51(dJ=8.9Hz,1H),6.44(dJ=9.2Hz,1H),6.27(tdJ=6.7,1.2Hz,1H),4.39(ddJ=5.5,2.7Hz,2H),4.24(dqJ=27.3,6.7Hz,2H),4.16 - 4.09(m,2H),2.16 - 2.02(m,2H),1.83(qJ=7.1Hz,2H),1.52 - 1.40(m,2H).
- [0685] 实施例B4(化合物B4)



[0686] 步骤A：合成化合物B4-2

[0687] 将化合物B4-1(1.89克, 10毫摩尔)溶于甲醇(20毫升)中, 加入醋酸(1.8克, 30毫摩尔), 水浴下分批加入锌粉(1.3克, 20毫摩尔)。继续反应2小时。将反应液过滤, 滤液浓缩。所得物用Flash硅胶柱(0 - 30%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到1.16克白色固体化合物B4-2(收率: 75%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=155.

[0688] 步骤B：合成化合物B4-4

[0689] 将化合物B4-2(464毫克, 3毫摩尔)溶于N-甲基吡咯烷酮(12毫升)中, 加入化合物B4-3(600毫克, 3毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(1.5毫升, 9毫摩尔)。氮气置换, 微波180度反应45分钟。共投6批。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥并浓缩。所得物用Flash硅胶柱(0 - 60%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到0.5克白色固体化合物B4-4(收率: 8.7%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=319.

[0690] 步骤C：合成化合物B4-5

[0691] 将化合物B4-4(580毫克, 1.8毫摩尔)溶于甲醇(10毫升)中, 氮气置换, 加入铑碳(100毫克)。在氢气氛围下室温反应过夜。将反应液过滤, 滤液浓缩。所得物用Flash硅胶柱(0 - 60%乙酸乙酯/石油醚)纯化。得到110毫克白色固体化合物B4-5(收率: 18.8%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=321.

[0692] 步骤D：合成化合物B4-8

[0693] 将化合物B4-5(110毫克, 0.34毫摩尔)溶于甲醇(2毫升)中, 加入4摩尔每升的氯化氢二氧六环溶液(2毫升, 8毫摩尔), 室温反应2小时, 反应液直接旋干用于下一步。将上述剩余物溶于2毫升二甲基亚砜中, 加入化合物4-7(115毫克, 0.51毫摩尔)和碳酸钾(138毫克, 1毫摩尔)。氮气置换, 120度反应过夜。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥并浓

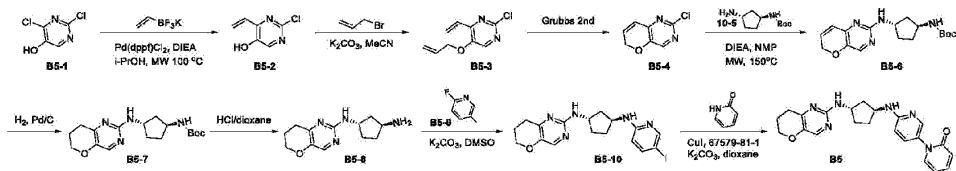
缩。所得物用Flash硅胶柱(0 - 70%乙酸乙酯/石油醚)纯化。得到47毫克淡黄色固体化合物B4-8(收率: 32.6%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=424。

[0694] 步骤E: 合成化合物B4

[0695] 将化合物4-8(47毫克, 0.11毫摩尔)和2-吡啶酮(16毫克, 0.17毫摩尔)溶于无水1, 4-二氧六环(2毫升)中, 加入碳酸钾(31毫克, 0.22毫摩尔), 碘化亚铜(5毫克, 0.02毫摩尔)和反-(1R, 2R)-N, N'-二甲基1, 2-环己烷二胺(3毫克, 0.02毫摩尔)。氮气置换, 110度反应3小时。将反应液降至室温, 过滤, 滤液浓缩。所得物用硅胶层析板(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化, 得到19.2克毫灰白色固体化合物B4(收率: 44%)。LCMS:R<sub>t</sub>=0.832min,[M+H]<sup>+</sup>=391。

[0696] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97(dJ=2.6Hz,1H),7.84(s,1H),7.66(ddJ=6.9,2.0Hz,1H),7.54(dddJ=8.9,6.6,2.1Hz,1H),7.45(ddJ=8.9,2.7Hz,1H),6.98(dJ=6.9Hz,1H),6.81(dJ=7.3Hz,1H),6.58(dJ=8.9Hz,1H),6.50(dJ=9.2Hz,1H),6.37 - 6.29(m,1H),4.54(tJ=8.7Hz,2H),4.34(pJ=7.2Hz,2H),3.17(tJ=8.7Hz,2H),2.18(dddJ=16.9,8.3,5.1Hz,2H),1.98 - 1.85(m,2H),1.54(tdJ=12.4,7.0Hz,2H)。

[0697] 实施例5(化合物B5)



[0698] 步骤A: 合成化合物B5-2

[0699] 将化合物B5-1(330毫克, 2毫摩尔)和乙烯基三氟硼酸钾(281毫克, 2.1毫摩尔)加入到15毫升异丙醇中, 加入N,N-二异丙基乙胺(0.7毫升, 4摩尔), 氮气置换, 加入1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(73毫克, 0.1毫摩尔), 微波100度反应0.5小时。共投10批。将反应液垫硅胶过滤, 滤液浓缩。得到7克淡黄色液体化合物B5-2(粗品)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=157。

[0700] 步骤B: 合成化合物B5-3

[0701] 将化合物B5-2(7克, 粗品)加入到100毫升乙腈中, 加入碳酸钾(5.5克, 40摩尔)和烯丙基溴(2.9克, 24摩尔), 室温反应16小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 过



滤，滤液浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0-10%乙酸乙酯/石油醚)，得到1.92克淡黄色固体化合物B5-3(两步收率：4.9%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=197.

[0702] 步骤C：合成化合物B5-4

[0703] 将化合物B5-3(1.92克，9.7毫摩尔)溶于800毫升1,2-二氯乙烷中，氮气鼓吹10分钟，加入1克Grubbs二代催化剂，氮气保护下90度反应16小时。将反应液减压浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0-15%乙酸乙酯/石油醚)，得到1.37克土黄色固体化合物B5-4(收率：81%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=169.

[0704] 步骤D：合成化合物B5-6

[0705] 将化合物B5-4(700毫克，4.1毫摩尔)溶于N-甲基吡咯烷酮(10毫升)中，加入化合物B5-5(820毫克，4.1毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(2.1毫升，12.4毫摩尔)。氮气置换，微波150度反应1小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。合并有机相，干燥并浓缩。所得物用Flash硅胶柱(0-60%乙酸乙酯/石油醚)纯化，得到125毫克白色固体化合物B5-6(收率：9.1%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=333.

[0706] 步骤E：合成化合物B5-7

[0707] 将化合物B5-6(125毫克，0.38毫摩尔)溶于甲醇(5毫升)中，氮气置换，加入钨碳(20毫克)。在氢气氛围下室温反应过夜。将反应液过滤，滤液浓缩。得到90毫克灰白色固体化合物B5-7(收率：72%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=335.

[0708] 步骤F：合成化合物B5-10

[0709] 将化合物B5-7(90毫克，0.27毫摩尔)溶于甲醇(2毫升)中，加入4摩尔每升的氯化氢二氧六环溶液(2毫升，8毫摩尔)，室温反应2小时，反应液直接旋干用于下一步。将上述剩余物溶于2毫升二甲基亚砜中，加入化合物B5-9(90毫克，0.4毫摩尔)和碳酸钾(112毫克，0.8毫摩尔)。氮气置换，120度反应过夜。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相，干燥并浓缩。所得物用Flash硅胶柱(0-70%乙酸乙酯/石油醚)纯化。得到43毫克淡黄色固体化合物B5-10(收率：37%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=438.

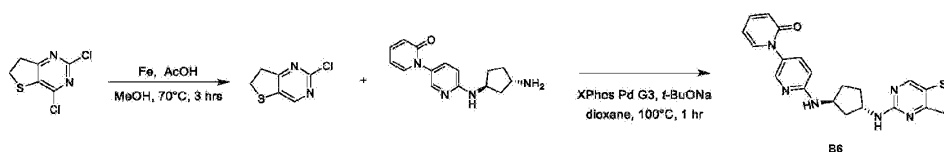
[0710] 步骤G：合成化合物B5

[0711] 将化合物B5-10(43毫克, 0.1毫摩尔)和2-吡啶酮(14毫克, 0.15毫摩尔)溶于无水1, 4-二氧六环(2毫升)中, 加入碳酸钾(28毫克, 0.22毫摩尔), 碘化亚铜(5毫克, 0.02毫摩尔)和反-(1R, 2R)-N, N'-二甲基1, 2-环己烷二胺(3毫克, 0.02毫摩尔)。氮气置换, 110度反应3小时。将反应液降至室温, 过滤, 滤液浓缩。所得物用硅胶层析板(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化, 得到8.9克亮黄色固体化合物10(收率: 22%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=405.

[0712] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,Methanol-d<sub>4</sub>) δ 7.93(dJ=2.6Hz,1H),7.80(s,1H),7.65 - 7.56(m,2H),7.43(ddJ=9.0,2.7Hz,1H),6.65 - 6.55(m,2H),6.46(tdJ=6.8,1.3Hz,1H),4.32(tdJ=6.6,4.3Hz,2H),4.13 - 4.06(m,2H),2.73(tJ=6.6Hz,2H),2.29 - 2.19(m,2H),2.07 - 2.02(m,2H),1.97(tJ=6.7Hz,2H),1.61 - 1.54(m,2H).

[0713] 实施例6(化合物B6)

[0714] 合成6'-(((1S,3S)-3-((6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0715] 步骤1: 合成2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0716] 将(2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.00克,4.83毫摩尔,1当量)和醋酸(1.74克,29.0毫摩尔,6当量)溶于甲醇(20毫升), 然后将铁粉(1.08克,19.3毫摩尔,4当量)分批加入到反应液, 加完后升温至70度反应3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱纯化得到2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(570毫克,3.30毫摩尔,68.4% yield)。

[0717] 步骤2: 合成6'-(((1S,3S)-3-((6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0718] 将6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(313毫克,1.16毫摩尔,1当量)和2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(200毫克,1.16毫摩尔,1当量)溶在二氧六环(5毫升)溶液中, 然后加入叔丁醇钠(278毫克,2.90毫摩尔,2.5当量)和XPhos Pd G3(490毫克,579微摩尔,0.5当量), 加完后升温至100度反应1小时。LCMS监测

[0724] 步骤2: 合成3-氧代四氢-2H-硫代吡喃-2-羧酸乙酯

- [0725] 将4-((2-乙氧基-2-氧乙基)硫代)丁酸乙酯(24.0克,102毫摩尔,1当量)和叔丁醇钾(23.0克,205毫摩尔,2当量)溶于四氢呋喃(240毫升),加完后升温至70度反应2小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=10/1)显示反应完全。反应液减压浓缩除掉溶剂,用水(200毫升)稀释残留物,用2摩尔盐酸调至水相pH=5,然后用乙酸乙酯(100毫升\*2)萃取水相。集中的有机相用饱和食盐水(500毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到3-氧代四氢-2H-硫代吡喃-2-羧酸乙酯(16.0克,85.0毫摩尔,83.0%yield)。没有纯化,直接用做下一步。
- [0726] 步骤3: 合成2-(乙硫基)-7,8-二氢-3H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4(6H)-酮
- [0727] 将碳酸钠(9.01克,85.0毫摩尔,1当量)和3-氧代四氢-2H-硫代吡喃-2-羧酸乙酯(16.0克,85.0毫摩尔,1当量)加入到S-乙基异硫脲氢溴酸盐(15.73g,85.00毫摩尔,1当量)的水(150毫升)溶液中,加完之后混合物在20度下避光搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全。反应产生的固体沉淀物经过滤收集,用水(50毫升)、石油醚(50毫升)洗涤,减压浓缩滤饼干燥得到2-(乙硫基)-7,8-二氢-3H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4(6H)-酮(14.0克,61.3毫摩尔,72.1%yield)。没有纯化,直接用做下一步。
- [0728] 步骤4: 合成7,8-二氢-1H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮
- [0729] 将2-(乙硫基)-7,8-二氢-3H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-4(6H)-酮(14.0克,61.3毫摩尔,1当量)溶于水(150毫升)中,加入浓盐酸(21.8毫升,4.26当量)和醋酸(19.6g,326毫摩尔,5.32当量),然后在100℃下搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全。反应液先将至室温,然后过滤,滤饼在减压下浓缩干燥得到7,8-二氢-1H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(9.40克,51.0毫摩尔,83.2%yield)
- [0730] 步骤5: 合成2,4-二氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶
- [0731] 将7,8-二氢-1H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H,6H)-二酮(5.00克,27.1毫摩尔,1当量)溶于三氯氧磷(20毫升),然后在110度搅拌12小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.594min)。将反应液冷却至20℃,缓慢倒入冰水(20毫升)中,并搅拌10分钟,用二氯甲烷(20毫升\*2)萃取。合并的有机相用碳酸氢钠水溶液(50毫升\*2)、饱和盐水(50毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品通

过硅胶柱纯化得到2,4-二氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶(4.70克,21.3毫摩尔,78.3% yield)。

[0732] 步骤6: 合成2-氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶

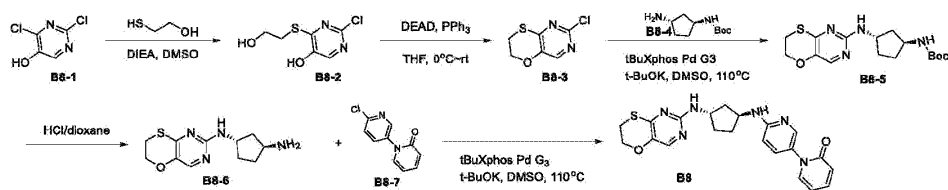
[0733] 将2,4-二氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶(4.70克,21.3毫摩尔,1当量)和醋酸(7.66克,128毫摩尔,6当量)溶于甲醇(50毫升),然后将铁粉(4.75克,85.0毫摩尔,4当量)分批加入到反应液,加完后升温至70度反应3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全。将反应液过滤,滤液减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱纯化得2-氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶(2.50克,13.4毫摩尔,63.0% yield)。

[0734] 步骤7: 合成6'-(((1S,3S)-3-((7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0735] 将6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(434毫克,1.61毫摩尔,1当量)和2-氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶(300毫克,1.61毫摩尔,1当量)溶在二氧六烷(8毫升)溶液中,然后加入叔丁醇钠(386毫克,4.02毫摩尔,2.5当量)和XPhos Pd G3(680毫克,804微摩尔,0.5当量),加完后升温至100度反应1小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.372min)。将反应液过滤,滤液用水(10毫升)稀释,用乙酸乙酯(10毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(50毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,粗品通过反相制备纯化(column:Phenomenex luna C18 150\*40mm\*15um; mobile phase:[water(FA)-ACN]; gradient:5%-35% Bover 15min)得到6'-(((1S,3S)-3-((7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(36.0毫克,84.2微摩尔,5.24% yield,98.4% purity)。LCMS(ESI)m/z=421.2[M+1]<sup>+</sup>

[0736] <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.95(s,1H),7.91(dJ=2.6Hz,1H),7.59(ddJ=1.8,6.8Hz,1H),7.47(dddJ=2.1,6.7,9.0Hz,1H),7.39(ddJ=2.7,8.9Hz,1H),6.98(dJ=7.4Hz,1H),6.89(dJ=6.8Hz,1H),6.52(dJ=8.9Hz,1H),6.44(dJ=9.0Hz,1H),6.26(dtJ=1.3,6.7Hz,1H),4.29(sxtJ=6.7Hz,2H),2.99-2.92(m,2H),2.67(tJ=6.4Hz,2H),2.17-2.02(m,4H),1.94-1.77(m,2H),1.56-1.41(m,2H)。

[0737] 实施例8(化合物B8)



[0738] 步骤A：合成化合物B8-2

[0739] 将化合物B8-1(1.3克，7.9毫摩尔)加入到15毫升无水二甲基亚砜中，加入N,N-二异丙基乙胺(6.9毫升，39.5毫摩尔)和2-巯基乙醇(1.9克，23.7毫摩尔)，在氮气保护下升至100度反应12小时。将反应液降温，加入到60毫升饱和氯化铵水溶液中。用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取，合并有机相，干燥并浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(1-2% 甲醇/二氯甲烷)，得到1.2克淡黄色油状物化合物B8-2(收率：73.5%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=207.

[0740] 步骤B：合成化合物B8-3

[0741] 将化合物B8-2(1.2克，5.8毫摩尔)加入到15毫升无水四氢呋喃中，加入三苯基膦(2.3克，8.7摩尔)，氮气置换。冰水浴下加入偶氮二甲酸二乙酯(1.5克，8.7毫摩尔)，升至室温反应3小时。将反应液加入到40毫升饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯(25毫升×3)萃取，合并有机相，干燥浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(35-37% 乙酸乙酯/石油醚)，得到420毫克淡黄色油状物化合物B8-3(收率：35.2%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=189.

[0742] 步骤C：合成化合物B8-5

[0743] 将化合物B8-3(420毫克，2.2毫摩尔)和化合物B8-4(444毫克，2.2毫摩尔)加入到5毫升二甲基亚砜中，加入叔丁醇钾(497毫克，4.4毫摩尔)，氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(351毫克，0.44毫摩尔)，于110度反应过夜。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，用二氯甲烷(20毫升×3)萃取，合并有机相，干燥，旋干。所得物Flash硅胶柱纯化(0-10% 甲醇/二氯甲烷)，得到300毫克类白色固体化合物B8-5(收率：38.1%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=353.

[0744] 步骤D：合成化合物B8-6

[0745] 将化合物B8-5(300毫克, 0.85毫摩尔)溶于10毫升二氯甲烷中, 加入5毫升4摩尔每升的氯化氢二氧六环溶液, 室温搅拌反应1小时。将反应液浓缩, 剩余物加入10毫升甲醇溶解, 用OH型离子交换树脂调pH至碱性, 过滤并浓缩。得到214毫克棕色油状化合物B8-6(粗品)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=253.

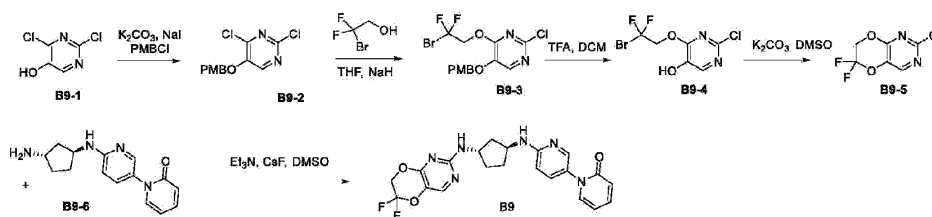
[0746] 步骤E: 合成化合物B8

[0747] 将化合物B8-6(214毫克, 0.85毫摩尔)和化合物7(171毫克, 0.85毫摩尔)加入到5毫升二甲基亚砜中, 加入叔丁醇钾(192.0毫克, 1.7毫摩尔), 氮气保护下加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(135毫克, 0.17毫摩尔), 于110度反应过夜。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷(20毫升×3)萃取, 合并有机相, 干燥, 旋干。所得物Flash硅胶柱纯化(0-10%甲醇/二氯甲烷), 再用制备板纯化(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到16.1毫克白色固体化合物16(两步收率: 4.5%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=423.

[0748] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91(dJ=2.7Hz,1H),7.75(s,1H),7.60(dddJ=6.8,2.1,0.7Hz,1H),7.48(dddJ=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.39(ddJ=8.9,2.7Hz,1H),6.90(tJ=7.0Hz,2H),6.51(dJ=8.9Hz,1H),6.44(dtJ=9.1,1.0Hz,1H),6.27(tdJ=6.6,1.4Hz,1H),4.31-4.16(m,4H),3.31-3.25(m,2H),2.15-2.03(m,2H),1.91-1.78(m,2H),1.47(dpJ=8.6,5.8,3.9Hz,2H).

[0749] 实施例9化合物B9

[0750] 合成6'-((1S, 3S)-3-((6,6-二氟-6,7-二氢-[1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0751] 步骤1: 2,4-二氯-5-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶

[0752] 室温下, 250mL圆底烧瓶中依次加入化合物B9-1(2.0g, 12.2mmol), 碳酸钾(3.4g, 24.4mmol, 2eq), 碘化钠(1.8g, 12.2mmol, 1eq), 乙腈(100mL), 缓慢加入PMBCl(2.8g, 18.3mmol, 1.5eq), 反应液体在室温下搅拌过夜。

- [0753] LC-MS检测到原料消失，有目标产物生成。加入100mL EA稀释，然后将反应混合物过滤，EA洗涤。有机相浓缩后使用硅胶柱层析进行纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得到化合物B9-2(3g,86.6% yield)为淡黄色油状液体。
- [0754] 步骤2: 合成4-(2-溴-2,2-二氟乙氧基)-2-氯-5-((4-甲氧基苄基)氧基)嘧啶
- [0755] 室温下，250mL圆底烧瓶置换为氮气氛围，依次加入THF(100mL)，氢化钠(632mg, 15.8mmol, 60wt%, 1.5eq)，冷却至0摄氏度，缓慢滴加2-溴-2,2-二氟乙醇(2.5g, 15.8mmol, 1.5eq)，于0摄氏度下搅拌30min后，缓慢加入化合物2(3g, 10.5mmol, 1eq)，加完后将反应液升至室温搅拌三个小时。
- [0756] LCMS检测到目标产物生成。缓慢加入30mL饱和氯化铵水溶液淬灭反应，EA萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析进行纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得到化合物B9-3(4.0g,94% yield)为淡黄色油状液体。
- [0757] 步骤3: 合成4-(2-溴-2,2-二氟乙氧基)-2-氯嘧啶-5-醇
- [0758] 室温下，250mL圆底烧瓶中加入化合物B9-3(4.0g, 9.8mmol, 1.00eq)，DCM(50mL)，TFA(2.2g, 19.6mmol, 2eq)，于室温下搅拌过夜。LCMS检测到目标产物生成。反应液体直接旋干。使用硅胶柱层析进行纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)，得到化合物B9-4(0.6g,21% yield)为白色固体。
- [0759] 步骤4: 2-氯-6,6-二氟-6,7-二氢-[1,4]二氧杂[2,3-d]嘧啶
- [0760] 室温下，100mL圆底烧瓶中依次加入化合物B9-4(0.6g, 2.1mmol, 1.0eq),DMSO(10mL)，碳酸钾(0.4g, 3.2mmol, 1.5eq)，将混合物在室温下搅拌过夜。
- [0761] LCMS检测到目标产物生成。反应体系加入100mL EA,50mL水，分离有机相和水相，水相继续用EA萃取两次，合并有机相，水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析进行纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到化合物B9-5(140mg,32% yield)为淡黄色油状液体。
- [0762] 步骤5: 合成6'-((1S, 3S)-3-((6,6-二氟-6,7-二氢-[1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0763] 室温下，25mL圆底烧瓶中依次加入化合物B9-5(60mg, 0.29mmol, 1.0eq)，化合物B9-6(94mg, 0.35mmol, 1.2eq)，氟化铯(220mg, 1.45mmol, 5.0eq)，DMS



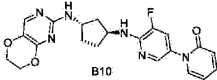
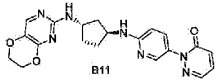
O(2mL)，三乙胺(118mg，1.16mmol，4.0eq)，反应混合物在120摄氏度下搅拌过夜。

[0764] LCMS检测到目标产物生成。通过硅藻土过滤反应液，在减压条件下浓缩滤液。C18反向柱纯化(流动相:water(FA)-ACN；梯度:0%-80% B over 50min)，得6'-((1S，3S)-3-((6,6-二氟-6,7-二氢-[1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(92mg)。

[0765] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17(s,1H),7.91(dJ=2.7Hz,1H),7.60(ddJ=6.8,2.1Hz,1H),7.47(dddJ=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.39(ddJ=8.8,2.7Hz,1H),7.35(dJ=7.2Hz,1H),6.90(dJ=6.9Hz,1H),6.52(dJ=8.9Hz,1H),6.44(dJ=9.2Hz,1H),6.27(tdJ=6.7,1.4Hz,1H),4.77(tJ=6.4Hz,2H),4.28(dtJ=17.7,7.7Hz,2H),2.20 - 2.07(m,2H),1.95 - 1.78(m,2H),1.49(tdJ=13.6,7.5Hz,2H).

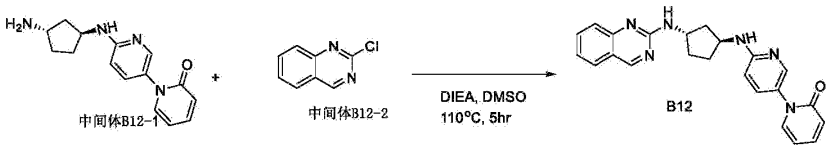
[0766] 实施例B10-B11(化合物B10和B11)

[0767] 参照通式制备方法1、2和本发明实施例的制备方法，制备得到下式化合物：

| 序号  | 化合物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 序号  | 化合物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B10 | <div><br/>B10</div> <div><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.66 - 7.62 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 6.91 - 6.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 - 6.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.31 - 6.26 (td, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.27 - 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (td, J = 6.9, 4.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 2H).</div> | B11 | <div><br/>B11</div> <div><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.10 - 8.08 (m, 1H), 8.02 - 7.99 (dd, J = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (dd, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.77 - 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.49 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H).</div> |

[0768] 实施例B12化合物B12

[0769] 合成6'-((1S，3S)-3-喹啉-2-基氨基环戊基)氨基)-2H-[1，3'-联吡啶]-2-酮



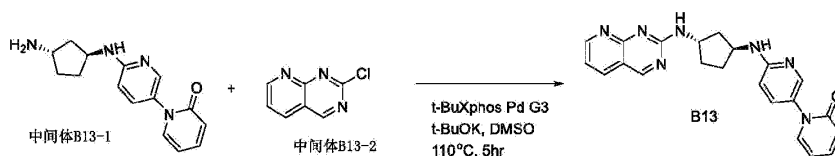
[0770] 将化合物中间体B12-2(50毫克，0.3毫摩尔)加入到5毫升二甲基亚砷中，加入化合物中间体B12-1(100毫克，0.37毫摩尔)与N-N-二异丙基乙胺(0.2毫升，1.16毫摩尔)，氮气保护下在110度反应5小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中，乙酸乙酯(10毫升×2)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。所得物用

反相柱纯化,得到51.3毫克6-(1S, 3S)-3-喹唑啉-2-基氨基环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮。

[0771] LCMS:Rt=0.879min,[M+H]<sup>+</sup>=399.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.10(s,1H), 7.92(d,J=2.6Hz,1H),7.78(d,J=7.9Hz,1H),7.67(dd,J=8.6,6.8Hz,1H),7.61(dd,J=6.8,1.9Hz,1H),7.55 - 7.38(m,4H),7.21(t,J=7.5Hz,1H),6.98(d,J=6.9Hz,1H),6.54(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.2Hz,1H),6.29 - 6.24(m,1H),4.51(d,J=7.3Hz,1H),4.34(d,J=5.6Hz,1H),2.17(d,J=10.1Hz,2H),2.02 - 1.91(m,2H),1.62 - 1.50(m,2H).

[0772] 实施例B13化合物B13

[0773] 合成6-(1S, 3S)-3-(吡啶基[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮



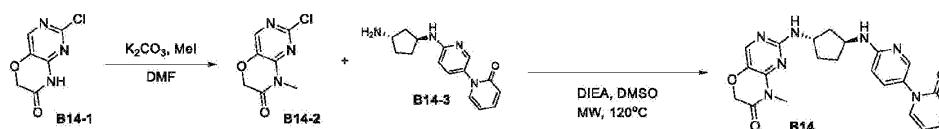
[0774] 将中间体化合物B13-2(50毫克, 0.3毫摩尔)加入到5毫升二甲基亚砜中,加入中间体化合物B13-1(100毫克, 0.37毫摩尔),叔丁醇钾(67毫克, 0.6毫摩尔)和甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(48毫克, 0.06毫摩尔),氮气保护下110摄氏度反应5小时。

[0775] 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中,乙酸乙酯(10毫升×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。

[0776] 所得物用反相柱纯化,得到60.2毫克合成6-(1S, 3S)-3-(吡啶基[2, 3-d]嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1, 3'-联吡啶]-2-酮。LCMS:Rt=0.725min,[M+H]<sup>+</sup>=400.

[0777] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.16(s,1H),8.84(s,1H),8.21(dd,J=7.8,2.1Hz,1H),8.01 - 7.89(m,2H),7.66 - 7.58(m,1H),7.48(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.40(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.22(dd,J=7.9,4.5Hz,1H),7.01(d,J=6.9Hz,1H),6.55(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.1Hz,1H),6.27(td,J=6.7,1.3Hz,1H),4.52(d,J=6.6Hz,1H),4.35(q,J=6.6Hz,1H),2.26 - 2.13(m,2H),1.98(dt,J=13.0,6.7Hz,2H),1.67 - 1.51(m,2H).

[0778] 实施例B14化合物14



[0779] 步骤A: 合成化合物B14-2

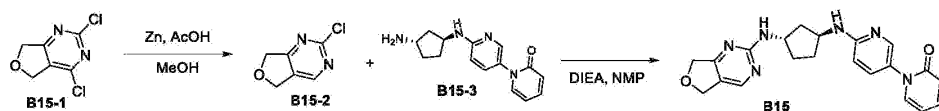
[0780] 将化合物B14-1(400毫克, 2.1毫摩尔溶于N, N二甲基甲酰胺(5毫升)中, 加入碳酸钾(870毫克, 6.3毫摩尔)和碘甲烷(300毫克, 2.1毫摩尔), 室温反应16小时。将反应液缓慢加入水中, 用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。有机相旋干。所得粗品用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=99: 1)纯化, 得到250毫克白色固体产物B14-2 (收率: 59%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=200.

[0781] 步骤B: 合成化合物B14

[0782] 将化合物B14-2(200毫克, 1.0毫摩尔)和化合物79-3(270毫克, 1.0毫摩尔)溶于5毫升二甲基亚砜中, 加入N, N-二异丙基乙胺(387毫克, 3.0毫摩尔), 氮气置换, 微波120度反应1小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=95: 5)纯化, , 得到23毫克淡黄色固体化合物B14(收率: 5.3%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=434.

[0783] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.96(d,J=3.0Hz,2H),7.64(dd,J=7.0,2.1Hz,1H),7.52(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.43(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.10(d,J=7.0Hz,1H),6.96(d,J=6.8Hz,1H),6.56(d,J=8.9Hz,1H),6.48(dt,J=9.1,1.1Hz,1H),6.31(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.68(s,2H),4.33(p,J=6.5Hz,2H),3.29(s,3H),2.16(h,J=6.4,5.6Hz,2H),1.93(dq,J=22.2,6.4Hz,2H),1.54(tt,J=12.7,6.5Hz,2H).

[0784] 实施例B15化合物B15



[0785] 步骤A: 合成化合物B15-2

[0786] 将化合物B15-1(1克, 5.2毫摩尔)加入到10毫升甲醇中, 加入冰乙酸(0.9毫升, 15.6毫摩尔), 水浴下分批加入锌粉(680毫克, 10.4毫摩尔), 室温下反应4小时。将

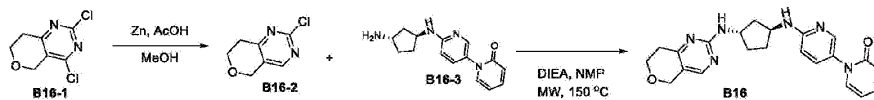
反应液过滤，滤液浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(5 - 30%乙酸乙酯/石油醚)，得到200毫克淡黄色固体化合物B15-2。(收率：24.5%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=157.

[0787] 步骤B: 合成化合物B15

[0788] 将化合物B15-2(150毫克, 0.95毫摩尔)和化合物B15-3(256.8毫克, 0.95毫摩尔)加入到4毫升N-甲基吡咯烷酮中，加入N,N-二异丙基乙胺(0.5毫升, 2.97毫摩尔)，氮气置换后，微波150度反应30分钟。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相，干燥，浓缩。所得物用C18反相柱制备纯化，得到90毫克淡黄色固体化合物B15。(收率：24.2%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=391.

[0789] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,1H),7.92(d,J=2.7Hz,1H),7.60(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.48(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.39(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.33(d,J=7.3Hz,1H),6.93(d,J=6.9Hz,1H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.49 - 6.39(m,1H),6.27(td,J=6.7,1.3Hz,1H),4.91(d,J=2.0Hz,2H),4.71(t,J=1.8Hz,2H),4.34(dq,J=24.4,6.9Hz,2H),2.18 - 2.06(m,2H),1.94 - 1.81(m,2H),1.50(ddd,J=16.4,12.8,7.0Hz,2H).

[0790] 实施例B16化合物B16



[0791] 步骤A: 合成化合物B16-2

[0792] 将化合物B16-1(1克, 4.9毫摩尔)溶于10毫升甲醇中，加入醋酸(0.84毫升, 14.7毫摩尔)，分批加入锌粉(637毫克, 9.8毫摩尔)，室温反应2小时。将反应液过滤，滤液浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(5 - 30%乙酸乙酯/石油醚)，得350毫克黄色油状化合物B16-2(收率：39.4%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=171.

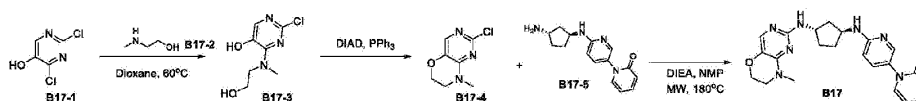
[0793] 步骤B: 合成化合物B16

[0794] 将化合物B16-2(170毫克, 1毫摩尔)和化合物B16-3(270毫克, 1毫摩尔)溶于5毫升N-甲基吡咯烷酮中，加入N,N-二异丙基乙胺(0.35毫升, 2毫摩尔)，氮气置换，微波150度反应0.5小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭，用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相，干燥，浓缩。

[0795] 所得物用Flash硅胶柱纯化(0%–10% 甲醇/二氯甲烷), 得56.8毫克黄色固体目标化合物B16(收率: 14.1%)。

[0796] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=405. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34(s,2H),8.26(s,2H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.68(dd,J=6.8,2.0Hz,1H),7.56(d,J=7.6Hz,1H),7.51(ddd,J=8.8,6.6,2.0Hz,1H),7.06(s,1H),6.51–6.44(m,1H),6.32(td,J=6.6,1.2Hz,1H),5.96(s,2H),5.14(q,J=6.4,5.8Hz,1H),5.10–5.03(m,1H),2.14(t,J=6.0Hz,2H).

[0797] 实施例B17化合物B17



[0798] 步骤A: 合成化合物B17-3

[0799] 将化合物B17-1(1克, 6.1毫摩尔)溶于10毫升二氧六环中, 加入化合物B17-2(457毫克, 12.2毫摩尔), 60度反应16小时。将反应液旋干。所得物用Flash硅胶柱纯化(0–50% 乙酸乙酯/石油醚), 得900毫克白色固体化合物B17-2(收率: 75%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=204.

[0800] 步骤B: 合成化合物B17-4

[0801] 将化合物B17-3(900毫克, 5.4毫摩尔)溶于10毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 加入三苯基膦(2.1克, 8.1毫摩尔)和偶氮二甲酸二异丙酯(1.6毫升, 8.1毫摩尔), 氮气保护下室温反应2小时。将反应液加入到20毫升水中, 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash硅胶柱纯化(0–30% 乙酸乙酯/石油醚), 得170毫克白色固体化合物B17-4(收率: 17%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=186.

[0802] 步骤C: 合成化合物B17

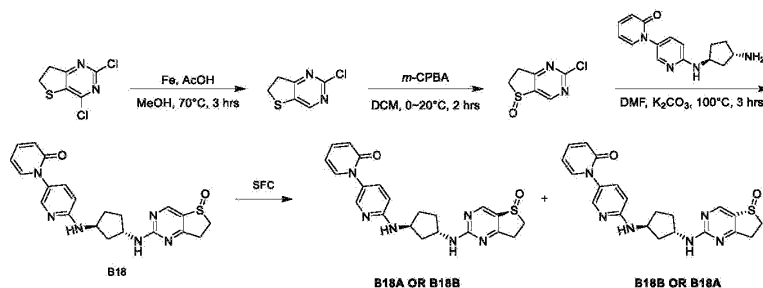
[0803] 将化合物B17-4(160毫克, 0.86毫摩尔)和化合物B17-5(232毫克, 0.86毫摩尔)溶于1毫升N-甲基吡咯烷酮中, 加入N,N-二异丙基乙胺(0.3毫升, 1.73毫摩尔), 氮气置换, 微波180度反应1小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用C18反相柱纯化(0–30% 乙腈/水), 得5.8毫克白色固体化合物B17(收率: 1.6%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=420.

[0804] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.92(d,J=2.7Hz,1H),7.60(dd,J=7.0,2.1Hz,1H),7.52–7.33(m,3H),7.00(d,J=6.5Hz,1H),6.54(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.1Hz,1H),6.27(t

dJ=6.8,1.4Hz,1H),4.29(dJ=7.2Hz,2H),4.10(dJ=5.0Hz,2H),3.54(s,2H),3.11(s,3H),2.13(tJ=5.8Hz,2H),1.90(tJ=6.8Hz,2H),1.51(s,2H).

[0805] 实施例B18化合物B18

[0806] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0807] 步骤1: 合成2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0808] 将(2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.00g,4.83mmol,1eq)和醋酸(1.74g,29.0mmol,6eq)溶于甲醇(20毫升),然后将铁粉(1.08g,19.3mmol,4eq)分批加入到反应液,加完后升温至70度反应3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全。将反应液过滤,滤液减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱纯化得到2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(570毫克,3.30毫摩尔,68.4%yield)。

[0809] 步骤2: 合成2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物

[0810] 0°C下,在2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(600mg,3.48mmol,1eq)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(811mg,4.00mmol,85%纯度,1.15eq)的二氯甲烷(5mL)溶液,加完之后在20°C下搅拌2小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.328min)。反应液用10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液淬灭,用二氯甲烷(20毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(50毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,粗品通过硅胶柱纯化得到2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物(450mg,2.39mmol,68.6%yield)。

[0811] 步骤3: 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0812] 将6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(516mg,1.91mmol,1eq)和2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物(360mg,1.91mmol,1eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),然后加入碳酸钾(791mg,5.73mmol,3eq),加完之后反应液在100度搅拌3个小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.412min)。反应液经过过滤,滤液在减压下浓缩,得到粗品。粗品通过反相制备纯化(柱:Waters Xbridge 150\*25mm\*5um;流动相:[water(ammonia hydroxide v/v)-ACN];梯度:0%-22% B over 10min)得到6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(100mg,232  $\mu$  mol,12.2% yield,98.0% 纯度)。LCMS:MS(ESI)m/z=423.1[M+1]<sup>+</sup>。

[0813] 步骤4: SFC分离

[0814] 6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(100mg,232  $\mu$  mol,1eq)经过SFC(柱:DAICEL CHIRALPA K AD(250mm\*30mm,10um);流动相:[CO<sub>2</sub>-ACN/i-PrOH(0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)];B%:60%,isocratic elution mode)分离,分离后得到的两个peak分别再经过反相柱纯化(柱:Waters Xbridge 150\*25mm\*5um;流动相:[water(ammonia hydroxide v/v)-ACN];梯度:0%-25% B over 10min)得到B18A(peak 1,10.24mg,25.7  $\mu$  mol,22.2% yield,98.7% 纯度)和B18B(peak2,11.06mg,28.2  $\mu$  mol,24.3% yield,99.1% 纯度)。

[0815] B18A: LCMS MS(ESI)m/z=423.1[M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):

[0816]  $\delta$  8.72(s,1H),7.94(dJ=2.6Hz,1H),7.88-7.80(m,1H),7.54(ddJ=1.9,6.9Hz,1H),7.45(dddJ=2.1,6.7,9.1Hz,1H),7.39(ddJ=2.8,8.9Hz,1H),6.67(br dJ=6.5Hz,1H),6.55(dJ=8.9Hz,1H),6.43(dJ=9.4Hz,1H),6.25(dtJ=1.3,6.7Hz,1H),4.55-4.45(m,1H),4.42-4.31(m,1H),3.61-3.47(m,1H),3.38(tdJ=8.1,13.6Hz,1H),3.12(br s,1H),2.98(dddJ=2.7,7.6,13.6Hz,1H),2.25-2.12(m,2H),2.07-1.88(m,2H),1.68-1.47(m,2H)。

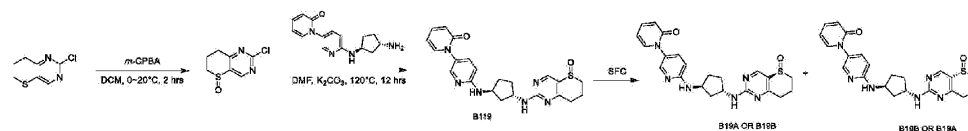
[0817] B18B: LCMS m/z=423.1[M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):

[0818]  $\delta$  8.72(s,1H),7.94(dJ=2.6Hz,1H),7.84(br dJ=6.5Hz,1H),7.54(ddJ=1.9,6.8Hz,1H),7.45(dddJ=2.1,6.7,9.1Hz,1H),7.39(ddJ=2.8,8.9Hz,1H),6.67(br dJ=6.9Hz,1H),6.55(dJ=8.9Hz,1H),6.43(dJ=9.3Hz,1H),6.25(dtJ=1.3,6.7Hz,1H),4.55-4.44(m,1H),4.36(sxtJ=6.5Hz,1H),3.60-3.49(m,1H),3.38(tdJ=8.2,13.6Hz,1H),3.12(br dJ=2.4H

z, 1H), 2.98(ddd, J = 2.6, 7.6, 13.6 Hz, 1H), 2.27–2.11(m, 2H), 2.07–1.87(m, 2H), 1.66–1.49(m, 2H).

[0819] 实施例B19化合物B19

[0820] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0821] 步骤1: 合成2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶5-氧化物

[0822] 0°C下, 在2-氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶(600mg, 3.21mmol, 1eq)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(750mg, 3.70mmol, 85% purity, 1.15eq)的二氯甲烷(8mL)溶液, 加完之后在20°C下搅拌2小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.255min)。反应液用10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液淬灭, 用二氯甲烷(20毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(50毫升\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品通过硅胶柱纯化得到2-氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶5-氧化物(350mg, 1.73mmol, 53.7% yield, 100% purity)。

[0823] 步骤2: 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0824] 将6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(400mg, 1.48mmol, 1eq)和2-氯-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶5-氧化物(300mg, 1.48mmol, 1eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL), 然后加入碳酸钾(614mg, 4.44mmol, 3eq), 加完之后反应液在120度搅拌12个小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.400min)。反应液经过过滤, 滤液在减压下浓缩, 得到粗品。粗品通过反相制备纯化(柱: Waters Xbridge 150\*25mm\*5um; mobile phase: [water(ammonia hydroxide v/v)-ACN]; gradient: 0%–22% B over 10min)得到6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(330mg, 756 μmol, 51.1% yield, 100% purity)。

[0825] 步骤3: SFC分离



[0826] 6'-(((1S,3S)-3-((5-氧化-7,8-二氢-6H-硫代吡喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(330mg,756  $\mu$ mol,1eq)经过SFC(柱:DAICEL C HIRALCEL OD(250mm\*50mm,10 $\mu$ m); 流动相:[CO<sub>2</sub>-ACN/EtOH(0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)]; B%:48%,isocratic elution mode)分离后得到B19A(peak 1,92.95mg,213  $\mu$ mol,56.4% yield,100% purity)和B19B(peak 2,126.02mg,287  $\mu$ mol,76.0% yield,98.8% purity).

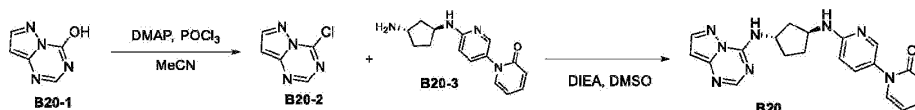
[0827] B19A: LCMS(ESI) $m/z$ =437.1[M+1]<sup>+</sup>

[0828] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.54-8.41(m,1H),8.02-7.86(m,2H),7.59(dd,J=1.6,6.8Hz,1H),7.47(ddd,J=2.1,6.8,9.1Hz,1H),7.39(dd,J=2.8,8.9Hz,1H),6.92(d,J=6.9Hz,1H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.3Hz,1H),6.27(dt,J=1.3,6.7Hz,1H),4.48-4.23(m,2H),3.13-3.02(m,1H),2.96-2.83(m,1H),2.82-2.70(m,2H),2.20-1.77(m,6H),1.64-1.42(m,2H).

[0829] B19B: LCMS(ESI) $m/z$ =437.1[M+1]<sup>+</sup>

[0830] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.55-8.40(m,1H),8.03-7.86(m,2H),7.59(dd,J=1.7,6.8Hz,1H),7.47(ddd,J=2.0,6.7,9.0Hz,1H),7.39(dd,J=2.6,8.9Hz,1H),6.93(d,J=6.9Hz,1H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.1Hz,1H),6.27(dt,J=1.2,6.7Hz,1H),4.47-4.26(m,2H),3.08(br dd,J=3.6,13.2Hz,1H),2.89(dt,J=1.9,13.3Hz,1H),2.82-2.64(m,2H),2.21-1.78(m,6H),1.60-1.44(m,2H).

[0831] 实施例B20化合物B20



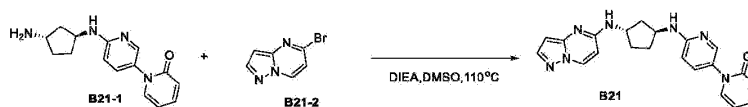
[0832] 步骤A: 合成目标化合物

[0833] 将化合物B20-1(272毫克, 2毫摩尔)和苯并三氮唑(600毫克, 5毫摩尔)溶于3毫升乙腈中, 加入三乙胺(0.84毫升, 6毫摩尔), 滴加三氯氧磷(0.28毫升, 3毫摩尔), 氮气保护下升至80度反应6小时。将反应液旋干, 剩余物溶于5毫升二甲基亚砜中, 加入N, N-二异丙基乙胺(780毫克, 6毫摩尔)和化合物B20-3(270毫克, 1毫摩尔)在室温下反应过夜。将反应液加入到20毫升饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取, 无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。所得物用硅

胶柱(洗脱剂: 0-10% 甲醇/二氯甲烷)纯化, 得到55毫克类白色固体目标化合物(收率: 14%)。

[0834] LCMS:  $[M+H]^+ = 389$ .  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.96(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20 - 8.09(m, 2H), 7.93(d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.61(dd,  $J=6.9, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48(ddd,  $J=9.0, 6.6, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.41(dd,  $J=8.9, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.00(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.55(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.49 - 6.40(m, 2H), 6.27(td,  $J=6.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 4.76(h,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.39(q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 2.17(ddd,  $J=13.2, 10.9, 6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.95(ddd,  $J=13.1, 8.1, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 1.85 - 1.76(m, 1H), 1.55(dt,  $J=15.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H).

[0835] 实施例B21化合物B21

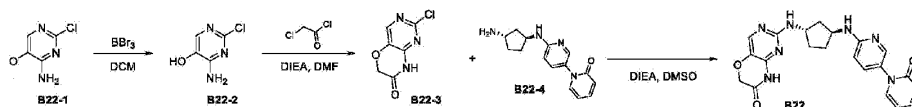


[0836] 步骤A: 合成目标化合物

[0837] 将化合物B21-1(100毫克, 0.37毫摩尔)溶于3毫升二甲亚砜中, 加入化合物B21-2(72.9毫克, 0.37毫摩尔)和N, N-二异丙基乙胺(142毫克, 1.1毫摩尔), 在120度下反应2小时。将反应液中加入到20毫升饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(10毫升 $\times$ 3)萃取, 无水硫酸钠干燥、过滤并浓缩滤液。所得物用制备硅胶板(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化, 得到12.6毫克白色固体目标化合物(收率: 8.8%)。LCMS:  $[M+H]^+ = 388$ .

[0838]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.99(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.81(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.67(dd,  $J=6.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 - 7.50(m, 2H), 7.47(dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.60(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.50(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.40 - 6.23(m, 2H), 6.01(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.45(dq,  $J=28.4, 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.34 - 2.17(m, 1H), 1.97(t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.57(dd,  $J=7.2, 4.2\text{Hz}$ , 1H).

[0839] 实施例B22化合物B22



[0840] 步骤A: 合成化合物B22-2

[0841] 将化合物B22-1(9克, 56.6毫摩尔)溶于二氯甲烷(1升)中, 加入三溴化硼(87毫升), 在室温下搅拌反应16小时。将反应液缓慢加入到冰水中淬灭, 用二氯甲烷(1升×3)萃取。水相用氨水调至弱碱性, 旋干。所得固体用1升二氯甲烷/甲醇=10: 1提取, 过滤, 滤液浓缩。所得粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=95: 5), 得到5.5克白色固体化合物B22-2(收率: 67%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=146。

[0842] 步骤B: 合成化合物B22-3

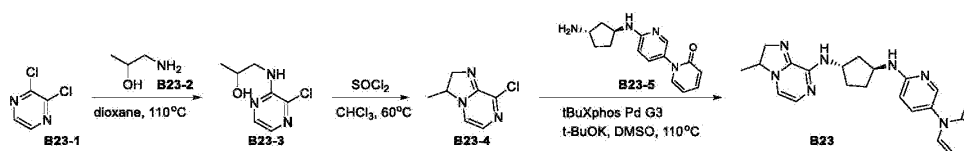
[0843] 将化合物B22-2(3克, 20.6毫摩尔)溶于N-N-二甲基甲酰胺(30毫升)中, 加入N, N-二异丙基乙胺(7.9克, 61.8毫摩尔), 在0度下加入氯乙酰氯(2.3克, 20.6毫摩尔), 在室温下搅拌16小时。将反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(二氯甲烷: 甲醇=97: 3), 得到1.5克灰色固体化合物B22-3(收率: 39%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=186。

[0844] 步骤C: 合成目标化合物

[0845] 将化合物B22-3(150毫克, 0.81毫摩尔)和化合物B22-4(218毫克, 0.81毫摩尔)溶于二甲基亚砜(5毫升)中, 加入N-N-二异丙基乙胺(0.42毫升, 2.43毫摩尔), 在氮气氛围下升到120度反应12小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(10毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用制备硅胶板(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到4.8毫克白色固体目标化合物(收率: 1.4%)。

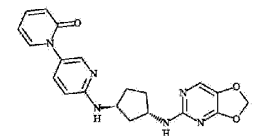
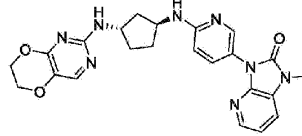
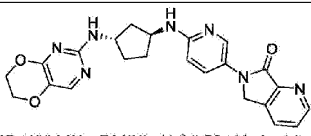
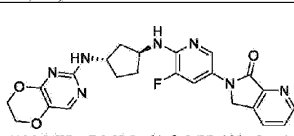
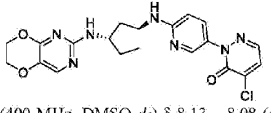
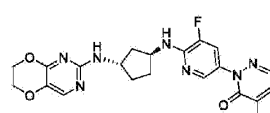
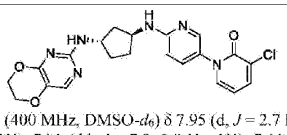
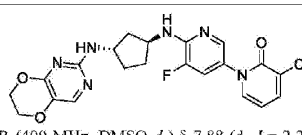
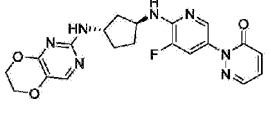
[0846] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=420. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28(s,1H),8.25 - 7.87(m, 2H),7.66(dd,J=6.8,2.0Hz,1H),7.54(ddd,J=8.8,6.4,2.0Hz,1H),7.45(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),6.94(dd,J=13.2,7.2Hz,2H),6.58(d,J=8.8Hz,1H),6.50(d,J=9.2Hz,1H),6.33(td,J=6.8,1.2Hz,1H),4.59(s,2H),4.33(q,J=7.2,6.4Hz,2H),2.31 - 2.11(m,2H),2.02 - 1.81(m,1H),1.55(td,J=13.2,11.6,7.2Hz,2H)。

[0847] 实施例B23化合物B23



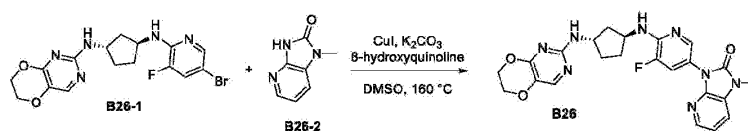
[0848] 步骤A: 合成化合物B23-3

- [0849] 将化合物B23-1(10克, 67.6毫摩尔)溶于100毫升二氧六环中, 加入化合物B23-2(10克, 133.4毫摩尔), 加热至110度反应16小时。将反应液旋干。所得物用Flash柱纯化(0 - 40%乙酸乙酯/石油醚), 得11.2克黄色油状化合物B23-3(收率: 88.2%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=188.
- [0850] 步骤B: 合成化合物B23-4
- [0851] 将化合物B23-3(940毫克, 5.0毫摩尔)溶于30毫升三氯甲烷中, 加入二氯亚砷(1.1毫升, 15毫摩尔), 60度反应16小时。将反应液旋干, 残余物用甲醇溶解, 用OH型离子交换树脂调节pH=8, 过滤, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0-10%甲醇/二氯甲烷), 得320毫克白色固体B23-4(收率: 37.9%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=170.
- [0852] 步骤C: 合成目标化合物
- [0853] 将化合物B23-4(320毫克, 1.9毫摩尔)和化合物5(612毫克, 2.27毫摩尔)加入到5毫升无水二甲基亚砷中, 加入磷酸钾(806毫克, 3.8毫摩尔)和甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(302毫克, 0.38毫摩尔), 氮气保护下100度反应16小时。将反应液倒入饱和氯化铵(20毫升)中, 用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用C18柱纯化(0-20%乙腈/水), 得7.1毫克淡黄色目标化合物(收率1%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=404.
- [0854] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.48(s,1H),8.38(d,J=6.4Hz,1H),7.93(d,J=2.8Hz,1H),7.61(dd,J=6.8,2.0Hz,1H),7.48(ddd,J=9.2,6.6,2.0Hz,1H),7.44 - 7.36(m,3H),6.99(d,J=6.8Hz,1H),6.55(d,J=8.8Hz,1H),6.48 - 6.41(m,1H),6.27(td,J=6.8,1.2Hz,1H),5.00 - 4.85(m,1H),4.45(h,J=6.4Hz,1H),4.34(p,J=6.4Hz,1H),4.16(t,J=11.2Hz,1H),3.62(dd,J=11.2,8.4Hz,1H),2.18(ddd,J=12.0,9.2,5.6Hz,2H),2.06(dq,J=13.2,6.4Hz,1H),1.97 - 1.88(m,1H),1.69(dt,J=14.4,6.0Hz,1H),1.53(d,J=6.4Hz,4H).
- [0855] 实施例B24、B25、B27-B33
- [0856] 参照前述化合物制备方法, 制备得到以下化合物:

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B24 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | B25 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 1.8, 6.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 2.1, 6.7, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.26 (dt, <i>J</i> = 1.1, 6.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.40 - 4.15 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 2H).                                                                       |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 2H), 4.29 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.22 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.48 (qd, <i>J</i> = 6.5, 3.0 Hz, 2H). |
| B27 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | B28 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.75 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.43 - 4.37 (m, 2H), 4.23 (dq, <i>J</i> = 20.7, 6.7 Hz, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 2.17 - 1.98 (m, 3H), 1.83 (ddt, <i>J</i> = 13.2, 7.5, 4.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H).              |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.77 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.45 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.22 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H).                                 |
| B29 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | B30 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.13 - 8.08 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.00 - 7.97 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.80 - 6.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 4.32 - 4.17 (dd, <i>J</i> = 30.3, 7.1 Hz, 2H), 4.17 - 4.10 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 2.18 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.74 (hept, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.53 - 1.38 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 2H). |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.04 - 8.02 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.98 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.84 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.82 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.41 - 4.37 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 2H).                                                      |
| B31 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B32 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.28 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.85 (hept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H).                  |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.48 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.22 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 1H).                                                                            |
| B33 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.03 (dd, <i>J</i> = 3.7, 1.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 2H), 4.21 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.48 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 7.0, 4.7 Hz, 1H).                                               |

[0857] 实施例B26化合物B26

[0858] 合成3-(6-(((1S, 3S)-3-(((6,7-二氢-[1,4]二氧基[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮



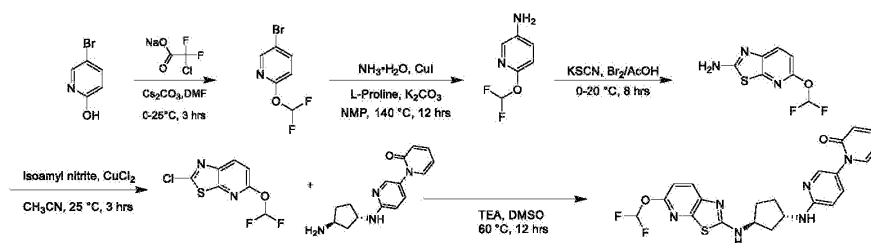
[0859] 室温下，10mL微波反应管中依次加入化合物B26-1(200mg, 0.49mmol)，化合物B26-2(110mg, 0.73mmol, 1.5eq)，碳酸钾(200mg, 1.47mmol, 3eq)，碘化亚铜(47mg, 0.24mmol, 0.5eq)，8-羟基喹啉(36mg, 0.24mmol, 0.5eq)，DMSO(3mL)，将反应体系置换为氮气氛围，然后升温至160℃反应，微波反应2h。

[0860] LC-MS检测到有目标产物生成。将反应混合物过滤，浓缩后通过C18反向柱纯化(流动相:water(FA)-ACN；梯度:0%-80% B over 50min)，得到目标化合物(99mg)。

[0861]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04(dJ=2.1Hz,1H),7.95(ddJ=5.2,1.4Hz,1H),7.83(s,1H),7.64 - 7.56(m,2H),7.16(ddJ=7.7,5.2Hz,1H),6.87(dJ=7.0Hz,1H),6.76(dJ=7.2Hz,1H),4.49(hJ=7.0Hz,1H),4.43 - 4.34(m,2H),4.22(dtJ=14.1,6.9Hz,1H),4.17 - 4.10(m,2H),3.41(s,4H),2.12(dqJ=13.5,4.5Hz,2H),1.91(tdJ=6.7,3.6Hz,2H),1.58(dddJ=16.7,14.2,8.6Hz,1H),1.53 - 1.42(m,1H).

[0862] 实施例C1

[0863] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0864] 步骤1：合成5-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶

[0865] 室温下，将5-溴吡啶-2-醇(10.0g,57.5mmol,1.00eq)溶于DMF(200mL)中，加入碳酸铯(22.5g,69.0mmol,1.20eq)，氮气保护下，25℃搅拌反应1.5小时，再加入2-氯-2,2-二氟乙酸钠(26.3g,172mmol,3.00eq)，升温至100℃搅拌反应1.5小时。

[0866] LCMS显示目标产物MS(RT=0.537min,m/z=223.9[M+H]<sup>+</sup>)。降温至室温，加入600ml水，用乙酸乙酯600ml\*5萃取，合并有机相，饱和氯化钠水溶液洗涤，

无水硫酸钠干燥，减压浓缩。硅胶拌样，柱色谱分离纯化，纯石油醚出产品。得无色油状液体5-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(3.01g,13.4mmol,23.38%收率)，LCMS(E SI)m/z=223.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0867] 步骤2：合成6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺

[0868] 室温下，将5-溴-2-(二氟甲氧基)吡啶(3.00g,13.4mmol,1.00eq)，氨水(2.35g,20.1mmol,2.58mL,30%纯度,1.50eq)，碘化亚铜(510mg,2.68mmol,0.2eq)，碳酸钾(2.78g,20.09mmol,1.50eq)，和L-脯氨酸(616.76mg,5.36mmol,0.40eq)加入到N-甲基吡咯烷酮(30mL)中，闷罐中升温至140℃，搅拌反应12小时。

[0869] TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1)显示原料反应完全，加入20ml水溶液，用乙酸乙酯(30ml\*4)萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。硅胶拌样，柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=5/1)，得黄色油状产物6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺(1.3g,8.12mmol,60.62%收率)。

[0870] 步骤3：合成5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺

[0871] 在0℃冰浴下，将6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺(1.00g,6.25mmol,1.00eq)和硫氰化钾(4.86g,50.0mmol,4.84mL,8.00eq)溶于冰醋酸(3.00mL)中，缓慢滴加溴素(2.99g,18.8mmol,965 μL,3.00eq)的冰醋酸(1.00mL)溶液，保持反应液温度低于0℃，滴加完毕，自然升温至20℃，20℃搅拌反应8小时。

[0872] TLC(石油醚/乙酸乙酯=2/1)显示原料反应完全，加入5ml水，升温至85℃，趁热过滤，滤饼加入1.5ml醋酸，升温至85℃，趁热过滤，两次滤液合并，在冰水浴中用氨水调剂pH至8，大量黄色固体析出，减压抽滤，滤饼干燥，得黄色目标产物5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(0.9g,4.14mmol,66.35%收率)。

[0873] 步骤4：合成2-氯-5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶

[0874] 室温下，将5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(0.90g,4.14mmol,1.00eq)溶于乙腈(15mL)中，氮气保护，加入亚硝酸异戊酯(728mg,6.22mmol,837 μL,1.50eq)和氯化铜(669mg,4.97mmol,161 μL,1.20eq)，于25℃搅拌反应3小时。

[0875] TLC(石油醚/乙酸乙酯=2/1)显示原料反应完全，加入8ml饱和氯化铵溶液搅拌10分钟，加入25ml水稀释，乙酸乙酯80ml\*4萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。硅胶拌样，柱层析分离纯化(石油醚/乙酸

乙酯=1/0 -0/1)。得白色固体目标产物2-氯-5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶 (0.7g,2.96mmol,71.39%收率)。LCMS(ESI)m/z=236.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0876] 步骤5: 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0877] 室温下, 将2-氯-5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶(200mg,845 μmol,1eq)、1-[6-[[[(1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮盐酸盐(259mg,845 μmol,1.00eq,HCl)和三乙胺(257mg,2.54mmol,352 μL,3.00eq)加入到DMSO(10.0mL)中, 氮气保护下, 升温至60℃反应12小时。

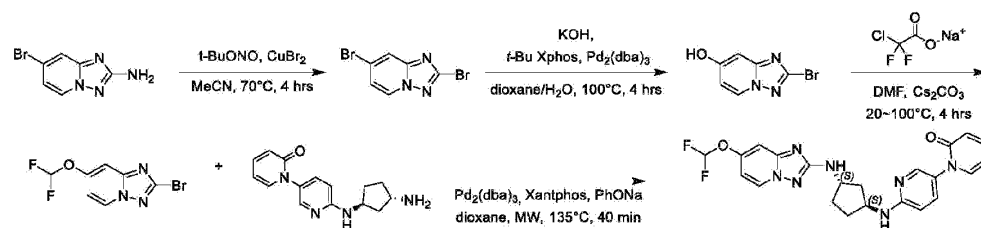
[0878] LCMS显示目标产物MS(RT=0.423min, m/z=471.1[M+H]<sup>+</sup>向反应液中加入30ml水溶液淬灭, 用乙酸乙酯60ml\*4萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。硅胶拌样, 柱层析色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/0 -1/1)。得黄色固体产物6'-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(124mg,264 μmol,31.18%收率)。

[0879] LCMS(ESI)m/z=471.1[M+H]<sup>+</sup>

[0880] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ 8.41(d,J=6.6Hz,1H),7.93(d,J=2.6Hz,1H),7.84-7.77(m,1H),7.64-7.56(m,1H),7.47(ddd,J=2.1,6.8,9.1Hz,1H),7.44-7.37(m,1H),7.02-6.88(m,2H),6.53(d,J=9.0Hz,1H),6.44(d,J=9.1Hz,1H),6.27(dt,J=1.2,6.7Hz,1H),4.47-4.26(m,2H),2.26-2.11(m,2H),1.96(tq,J=6.6,13.7Hz,2H),1.65-1.49(m,2H).

[0881] 实施例C2

[0882] 合成6'-(((1S,3S)-3-((7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0883] 步骤1: 合成2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



- [0884] 将(7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(2.00克,9.39毫摩尔,1当量),溴化铜(3.15克,14.1毫摩尔,1.5当量)和亚硝酸叔丁酯(1.45克,14.1毫摩尔,1.5当量)溶于乙腈(120毫升)中,在80℃下搅拌3小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.452min),将反应液降至室温,然后将反应液用水(200毫升)稀释,用乙酸乙酯(80毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(200毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.00克,7.22毫摩尔,76.9%收率)。没有纯化,直接用作下一步。LCMS(ESI)m/z=277.9[M+1]<sup>+</sup>
- [0885] 步骤2: 合成2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇
- [0886] 将2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.00克,7.22毫摩尔,1当量),氢氧化钾(1.2克,21.7毫摩尔,3当量), t-Bu Xphos(675毫克,1.59毫摩尔,0.22当量)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(728毫克,794微摩尔,0.11当量)溶于1-4, 二氧六环(20mL)和水(5mL)中,在100℃下搅拌4小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.358min),将反应液降至室温,然后将反应液用水(60毫升)和乙酸乙酯(40毫升)稀释,将有机相分离丢弃,用稀盐酸调节水相pH值至pH=5,然后用乙酸乙酯(60毫升\*2)萃取水相。集中的有机相用饱和食盐水(100毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(860毫克,3.97毫摩尔,54.9%收率,98.7%纯度)。没有纯化,直接用作下一步。LCMS(ESI)m/z=215.9[M+1]<sup>+</sup>
- [0887] 步骤3: 合成2-溴-7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶
- [0888] 将2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(400毫克,1.84毫摩尔,1当量)和碳酸铯(721毫克,2.21毫摩尔,1.2当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10毫升),然后在20℃下搅拌1小时,再将二氟氯乙酸钠(844毫克,5.53毫摩尔,3当量)加入反应液,然后在100℃下搅拌3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全,反应液降至室温,将反应液用水(100毫升)稀释,用乙酸乙酯(20毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(50毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,粗品通过反相制备纯化(柱:C18150×30mm;流动相:[water(FA)-ACN];梯度:30%-60% B over 7 min)得到2-溴-7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(230毫克,871微摩尔,47.2%收率,100%纯度)。LCMS(ESI)m/z=263.9[M+1]<sup>+</sup>

[0889] 步骤4: 合成6'-(((1S,3S)-3-((7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

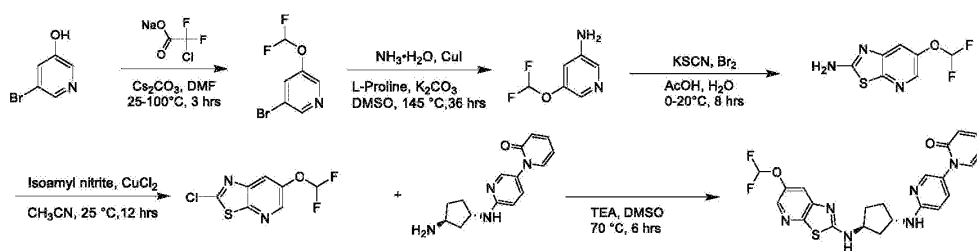
[0890] 将2-溴-7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(100毫克,379微摩尔,1当量), 6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(123毫克,455微摩尔,1.2当量),Xantphos(17.5毫克,30.3微摩尔,0.08当量), 苯酚钠(66.0毫克,568微摩尔,1.5当量)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(13.9毫克,15.2微摩尔,0.04当量)溶于二氧六环(4毫升),然后在微波条件下135℃搅拌40分钟。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.391min)。将反应液过滤,所得滤液浓缩得到粗品,粗品通过反相制备纯化(柱:C18 150×30mm;流动相:[water(FA)-ACN];梯度:12%-42% B over 7min)得到6'-(((1S,3S)-3-((7-(二氟甲氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(49.0毫克,103微摩尔,27.1%收率,95.1%纯度)。

[0891] LCMS(ESI)m/z=454.2[M+1]<sup>+</sup>

[0892] <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.63(dJ=7.3Hz,1H),7.92(dJ=2.5Hz,1H),7.63-7.22(m,4H),7.14(dJ=2.6Hz,1H),6.91(dJ=6.9Hz,1H),6.78-6.70(m,2H),6.52(dJ=9.0Hz,1H),6.44(dJ=8.9Hz,1H),6.26(dt,J=1.3,6.7Hz,1H),4.38-4.26(m,1H),4.15(qd,J=6.8,13.4Hz,1H),2.22-2.09(m,2H),2.02-1.82(m,2H),1.64-1.43(m,2H).

[0893] 实施例C3

[0894] 合成6'-(((1S,3S)-3-((6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

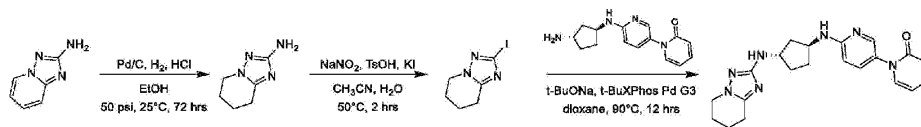


[0895] 步骤1: 合成3-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶

[0896] 室温下, 将3-溴-5-羟基吡啶(40.0g,230mmol,1.00eq)溶于DMF(800mL)

- [0897] 中，加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (89.9g, 276mmol, 1.20eq)，氮气保护下，25℃搅拌反应1.5小时，再加入2-氯-2,2-二氟乙酸钠(105g, 690mmol, 3.00eq)，升温至100℃搅拌反应1.5hrs。
- [0898] TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1)显示原料反应完全，目标产物生成。加入60ml水，乙酸乙酯(50ml\*3)萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗品。硅胶拌样，过柱纯化(纯石油醚出产品)。得黄色油状物3-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(6.3g, 28.1mmol, 12.23%收率)
- [0899] 步骤2: 合成5-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺
- [0900] 室温下，将3-溴-5-(二氟甲氧基)吡啶(5.00g, 22.3mmol, 1.00eq)、氨水(3.91g, 33.5mmol, 4.30mL, 30%纯度, 1.50eq)、 $\text{CuI}$ (850mg, 4.46mmol, 0.20eq)， $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.63g, 33.48mmol, 1.5eq)，和N,N'-双(2-呋喃甲基)草酰胺(2.22g, 8.93mmol, 0.4eq)加入到NMP(10mL)中，闷罐反应，温度升至145℃，搅拌反应36小时
- [0901] TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)显示原料反应完全，新主点生成。向反应液中加入100mL水淬灭，用乙酸乙酯(100ml\*4)萃取，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗品。柱层析色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。得目标产物5-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺(3g, 18.7mmol, 83.94%收率)。
- [0902] 步骤3: 合成6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺
- [0903] 0℃冰浴下，将5-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺(2.00g, 12.5mmol, 1.00eq)和KSCN(9.71g, 100mmol, 9.68mL, 8.00eq)溶于AcOH(6mL)中，缓慢滴加 $\text{Br}_2$ (5.99g, 37.5mmol, 1.93mL, 3.00eq)的AcOH(2mL)溶液，保持反应液温度低于0℃，滴加完毕，自然升温至20℃搅拌反应8hrs。
- [0904] TLC(石油醚/乙酸乙酯=2/1)显示原料反应不完全，有目标产物新点生成。加入5ml水，升温至85℃，趁热过滤，滤饼加入1.5ml醋酸，升温至85℃，趁热过滤，两次滤液合并，在冰水浴中用氨水调剂pH至8，大量黄色固体析出，减压抽滤，滤饼干燥。硅胶拌样硅胶拌样，柱层析色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。得黄色固体目标产物6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(460mg, 2.12mmol, 16.96%收率)。LCMS(ESI)m/z=218.0[M+H]<sup>+</sup>
- [0905] 步骤4: 合成2-氯-6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶

- [0906] 室温下, 将6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-胺(450mg, 2.07mmol, 1.00eq)溶于乙腈(10mL)中, 氮气保护, 加入亚硝酸异戊酯(364mg, 3.11mmol, 418  $\mu$  L, 1.50eq)和CuCl<sub>2</sub>(334mg, 2.49mmol, 1.20eq), 于25℃搅拌反应12小时。
- [0907] LCMS显示目标产物MS(RT=0.524min, m/z=236.9[M+H]<sup>+</sup>)。加入20ml饱和氯化铵溶液搅拌10分钟, 加入100ml水稀释, 乙酸乙酯150ml\*4萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)。得白色固体目标产物2-氯-6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶(275mg, 1.16mmol, 56.09%收率)LCMS(ESI)m/z=236.9[M+H]<sup>+</sup>
- [0908] 步骤5: 合成6'-(((1S,3S)-3-((6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0909] 室温下, 将2-氯-6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶(100mg, 423  $\mu$  mol, 1.00eq)、1-[6-[[[(1S,3S)-3-氨基环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮(114mg, 423  $\mu$  mol, 1eq), 和TEA(128mg, 1.27mmol, 176  $\mu$  L, 3.00eq)加入到DMSO(2.00mL)中, 70℃搅拌反应6小时。
- [0910] LCMS显示目标产物MS(RT=0.417min, m/z=471.2[M+H]<sup>+</sup>)。降至室温, 加入10ml水稀释, 用乙酸乙酯60ml\*4萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=0/1)。得浅黄色固体目标产物6'-(((1S,3S)-3-((6-(二氟甲氧基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(198mg, 421  $\mu$  mol, 99.58%收率)
- [0911] LCMS(ESI)m/z=471.2[M+H]<sup>+</sup>
- [0912] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.67(dJ=6.8Hz, 1H), 8.01(dJ=2.4Hz, 1H), 7.93(dJ=2.6Hz, 1H), 7.60(ddJ=1.6, 6.8Hz, 1H), 7.56(dJ=2.5Hz, 1H), 7.51-7.07(m, 3H), 6.97(dJ=6.9Hz, 1H), 6.53(dJ=8.9Hz, 1H), 6.44(dJ=8.9Hz, 1H), 6.27(dtJ=1.2, 6.7Hz, 1H), 4.46-4.28(m, 2H), 2.28-2.11(m, 2H), 2.06-1.87(m, 2H), 1.69-1.45(m, 2H).
- [0913] 实施例C4
- [0914] 合成1-[6-[[[(1S,3S)-3-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮



- [0915] 步骤1: 5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺
- [0916] 25度下, 将[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(2.50g, 18.6mmol, 1.00eq), 湿钯碳(0.40g, 10%纯度)和HCl(3.65mL, 36.5%纯度, 2.00eq)溶解在乙醇(30mL)中, 随后用氢气置换3次, 然后再氢气(50psi)氛围下反应72小时。
- [0917] LCMS显示检测到产物的MS值。反应结束后, 过滤浓缩得到5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(2.50g, 97.1%收率)。MS(ESI)m/z = 139.1[M+1]<sup>+</sup>
- [0918] 步骤2: 2-碘-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶
- [0919] 将5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.20g, 1.45mmol, 1.00eq), 碘化钾(601mg, 3.62mmol, 2.50eq), 对甲苯磺酸(997mg, 5.79mmol, 4.00eq)和亚硝酸钠(200mg, 2.89mmol, 2.00eq)溶解在乙腈(2mL)和水(0.40mL)中, 随后升温至50度, 反应2小时。
- [0920] TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)显示原料(R<sub>f</sub>=0.24)消耗完毕。
- [0921] 将反应液浓缩, 随后用乙酸乙酯(50mL)和水(70mL)稀释, 分离, 水相用乙酸乙酯(20mL\*3)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(30mL\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品通过柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=50:1到1:1)拿到产物2-碘-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(250mg, 69.4%收率)。
- [0922] 步骤3: 1-[6-[[[(1S,3S)-3-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮
- [0923] 将2-碘-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(200mg, 1.00eq), 1-[6-[[[(1S,3S)-3-氨基环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮(217mg, 1.00eq), 叔丁醇钠(232mg, 2.41mmol, 3.00eq)和t-BuXPhos Pd G3(63.8mg, 0.10eq)溶解在二氧六环(15mL)中, 用氮气置换3次, 随后升温至90度, 反应12小时。
- [0924] LCMS显示检测到产物的MS值。
- [0925] 将反应液浓缩得到粗品, 粗品通过反相制备(柱:C18 150×30mm; 流动相:[water(FA)-ACN]; 梯度:2%-32% B over 7min), 拿到产物1-[6-[[[(1S,3S)-3-(5,6,7,8-

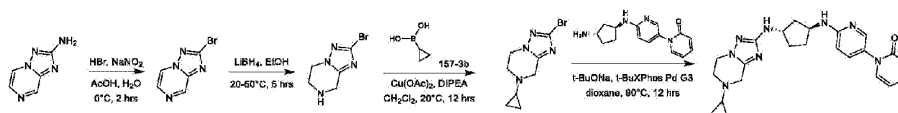
-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮  
(45mg 13.80%收率,96.4%纯度)。

[0926] LCMS(ESI)m/z=392.2[M+1]<sup>+</sup>

[0927] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD): δ 7.98-7.89(m,1H),7.66-7.54(m,2H),7.49-7.36(m,1H),6.61(dd,J=5.2,8.8Hz,2H),6.47(dt,J=1.2,6.8Hz,1H),4.40-4.27(m,1H),4.06(quin,J=6.4Hz,1H),3.94(t,J=6.0Hz,2H),2.74(t,J=6.4Hz,2H),2.66(s,1H),2.35-2.16(m,2H),2.09-1.87(m,5H),1.66-1.51(m,2H).

[0928] 实施例C5

[0929] 合成1-[6-[[[(1S,3S)-3-[(7-环丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基]环戊基氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮



[0930] 步骤1: 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0931] 0度下将[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(7.00g,51.8mmol,1.00eq)和氢溴酸(29.3mL,48%纯度,5.00eq)溶解在醋酸(40mL)中,随后向反应液中滴加亚硝酸钠(7.15g,2.00eq)溶解在水(40mL)的溶液,滴完后保温反应2小时。

[0932] LCMS显示检测到产物的MS值。

[0933] 将反应液浓缩,随后用水(100mL)和乙酸乙酯(60mL)稀释,水相用乙酸乙酯(20mL\*3)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(30mL\*3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1到1:1)纯化,拿到产物2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.50g,33.9%收率)。LCMS(ESI)m/z=200.9[M+1]<sup>+</sup>

[0934] 步骤2: 2-溴-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0935] 20度下,将2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(3.00g,1.00eq)溶解在乙醇(20mL)中,随后向溶液中加入硼氢化锂(2.00M,30.2mL,4.00eq),加完后反应液升温至50度,反应5小时。

[0936] LCMS显示检测到产物的MS值。

- [0937] 反应结束后,用1M的盐酸(800mL)淬灭反应液,随后用乙酸乙酯(30mL\*2)洗涤,有机相直接丢弃。水相用饱和碳酸钠水溶液调节到pH=9,随后用二氯甲烷(40mL\*5)萃取。第二次萃取的有机相用饱和食盐水(30mL\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品通过反相制备(柱:Waters Xbridge 150\*25mm 5um; 流动相:[water(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; 梯度:1%-30% B over 9min),拿到产物2-溴-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(1.60g,52.3%收率)。MS(ESI)m/z=203.0[M+1]<sup>+</sup>
- [0938] 步骤3: 2-溴-7-环丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪
- [0939] 将2-溴-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(0.70g,3.45mmol,1.00eq), 环丙基硼酸(4441mg,5.17mmol,1.50eq), 醋酸铜(1.25g,6.90mmol,2.00eq)和N,N-二异丙基乙胺(891mg,1.20mL,2.00eq)溶解在二氯甲烷(2mL)中,随后在20度下反应12小时。
- [0940] LCMS显示有检测到产物的MS。
- [0941] 将反应液用二氯甲烷(50mL)和水(30mL)稀释,水相随后用二氯甲烷(10mL\*4)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到粗品。粗品通过柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1到1:1),拿到产物2-溴-7-环丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(160mg,19.09%收率)。MS(ESI)m/z=243.0[M+1]<sup>+</sup>
- [0942] 步骤4: 1-[6-[[[(1S,3S)-3-[(7-环丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基]环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮
- [0943] 将2-溴-7-环丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(140mg,1.00eq), 1-[6-[[[(1S,3S)-3-氨基环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮(156mg,1.00eq), 叔丁醇钠(166mg,3.00eq)和t-BuXPhos Pd G3(45.7mg,0.10eq)溶解在二氧六环(12mL)中,用氮气置换3次,随后升温至90度,反应12小时。
- [0944] LCMS显示检测到产物的MS值。
- [0945] 将反应液浓缩得到粗品,粗品通过反相制备(柱:C18 150×30mm; 流动相:[water(FA)-ACN]; 梯度:5%-35% B over 7min和柱:C18 150×30mm; 流动相:[water(FA)-ACN]; 梯度:5%-35% B over 7min),拿到产物1-[6-[[[(1S,3S)-3-[(7-环丙基

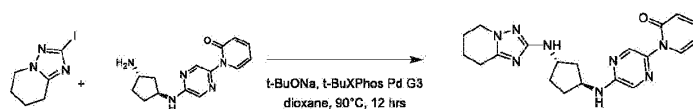
基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基]环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮(20mg 8.03%收率)。

[0946] LCMS(ESI)m/z=433.2[M+1]<sup>+</sup>

[0947] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ 8.03(d,J=2.4Hz,1H),7.52(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.39(ddd,J=2.4,6.8,9.2Hz,1H),7.30(dd,J=2.0,7.2Hz,1H),6.65(d,J=9.2Hz,1H),6.44(d,J=8.8Hz,1H),6.23(dt,J=1.2,6.8Hz,1H),4.77(br dd,J=1.2,5.6Hz,1H),4.28-4.12(m,2H),4.07-3.95(m,3H),3.79(s,2H),3.12(t,J=5.6Hz,2H),2.39-2.23(m,2H),2.11-1.97(m,2H),1.95-1.86(m,1H),0.62-0.55(m,2H),0.54-0.48(m,2H).

[0948] 实施例C6

[0949] 合成1-[5-[[[(1S,3S)-3-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基]氨基]吡嗪-2-基]吡啶-2-酮



[0950] 步骤1: 1-[6-[[[(1S,3S)-3-[(7-环丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基]环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮

[0951] 将2-碘-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(300mg,1.00eq), 1-[5-[[[(1S,3S)-3-氨基环戊基]氨基]吡嗪-2-基]吡啶-2-酮(327mg,1.00eq), 叔丁醇钠(347mg,3.61mmol,3.00eq)和t-BuXPhos Pd G3(95.7mg,0.10eq)溶解在二氧六环(10mL)中, 用氮气置换3次, 随后升温至90度, 反应12小时。

[0952] LCMS显示检测到产物的MS值。

[0953] 将反应液浓缩得到粗品, 粗品通过反相制备(柱:Waters Xbridge 150\*25mm\*5um; 流动相:[water(ammonia hydroxide v/v)-ACN]; 梯度:0%-25% B over 10min), 拿到产物1-[6-[[[(1S,3S)-3-[(7-环丙基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基]环戊基]氨基]-3-吡啶基]吡啶-2-酮(30mg, 6.35%收率)。

[0954] LCMS(ESI)m/z=391.1[M-1]<sup>+</sup>

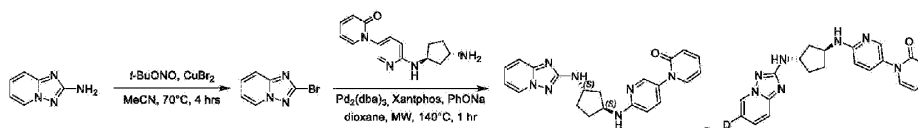
[0955] <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76(d,J=1.2Hz,1H),7.63(dd,J=2.0,6.8Hz,1H),7.38(ddd,J=2.0,6.8,9.2Hz,1H),6.64(d,J=9.2Hz,1H),6.32-6.22(m,1H),4.93(br d,J=6.8Hz,1H),4.41-4.29(m,1H),4.24-4.12(m,1H),4.04(br d,J=6.8Hz,1H),3.97(t,J=6.0Hz,2H),



2.78(t,J=6.4Hz,2H),2.42-2.25(m,2H),2.12-1.99(m,4H),1.96-1.87(m,2H),1.60-1.51(m,2H).

[0956] 实施例C7

[0957] 合成6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0958] 步骤1: 合成2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0959] 将[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(1.90g,14.2mmol,1.0eq), 溴化铜(4.75g,21.3mmol,1.5eq)和亚硝酸叔丁酯(2.19g,21.3mmol,1.5eq)溶在乙腈(30毫升)中, 在70°C下搅拌4小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)显示反应完全, 反应液降至室温, 然后将反应液用水(50毫升)稀释,用乙酸乙酯(30毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(100毫升\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.17g,11.0mmol,77.4%收率)。没有纯化, 直接用作下一步。LCMS MS (ESI)m/z=200.0[M+1]<sup>+</sup>。

[0960] 步骤2: 合成6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[0961] 将2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(100mg,505 μmol,1.0eq), 6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(150mg,556 μmol,1.1eq),Xantphos(23.4mg,40.4 μmol,0.08eq), 苯酚钠(87.9mg,758 μmol,1.5eq)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(18.5mg,20.2 μmol,0.04eq)溶于二氧六环(4毫升), 然后在微波条件下140°C搅拌1小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.347min)。将反应液过滤, 所得滤液浓缩得到粗品, 粗品先通过反相制备纯化(柱:Waters Xbridge 150\*25mm\*5um; 流动相:[water(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; 梯度:12%-42% Bover 9min)得到6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(微波平行投了4个批次, 83.1mg,211 μmol,10.5%收率,98.4%纯度)。

[0962] LCMS MS(ESI)m/z=388.2[M+1]<sup>+</sup>。

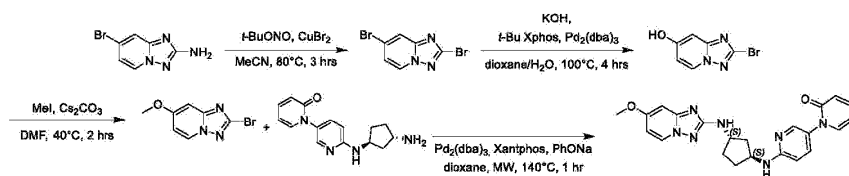
[0963]  $^1\text{H}$  NMR, (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.61–8.55(m, 1H), 7.92(dJ=2.8Hz, 1H), 7.60(d, dJ=1.6, 6.8Hz, 1H), 7.47(ddd, J=2.1, 6.7, 9.1Hz, 1H), 7.44–7.34(m, 2H), 6.92(dJ=6.9Hz, 1H), 6.85(dt, J=1.6, 6.8Hz, 1H), 6.64(dJ=7.3Hz, 1H), 6.53(dJ=8.8Hz, 1H), 6.44(dJ=8.8Hz, 1H), 6.26(dt, J=1.3, 6.7Hz, 1H), 4.40–4.26(m, 1H), 4.18(sxt, J=6.7Hz, 1H), 2.21–2.09(m, 2H), 2.00–1.84(m, 2H), 1.63–1.43(m, 2H).

[0964] 其中, 采用该制备方法结合氘代制备方法制备得到化合物7的氘代化合物C7 A, 结构如下:

[0965] 鉴定数据如下:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59(s, 1H), 7.92(dJ=2.7Hz, 1H), 7.61(dd, J=6.8, 2.1Hz, 1H), 7.53–7.46(m, 1H), 7.46–7.33(m, 3H), 6.94(dJ=6.9Hz, 1H), 6.66(dJ=7.3Hz, 1H), 6.53(dJ=8.9Hz, 1H), 6.49–6.40(m, 1H), 6.27(td, J=6.7, 1.4Hz, 1H), 4.33(q, J=6.6Hz, 1H), 4.19(q, J=6.7Hz, 1H), 2.15(ddt, J=12.1, 7.0, 4.5Hz, 2H), 1.97(dt, J=13.4, 6.8Hz, 1H), 1.93–1.83(m, 1H), 1.65–1.40(m, 2H).

[0966] 实施例C8

[0967] 合成6'-(((1S,3S)-3-((7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[0968] 步骤1: 合成2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0969] 将7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(2.00g, 9.39mmol, 1.0eq), 溴化铜(3.15g, 14.1mmol, 1.5eq)和亚硝酸叔丁酯(1.45g, 14.1mmol, 1.5eq)溶在乙腈(120mL)中, 在80°C下搅拌3小时。LCMS(EW45820-76-P1A)监测到产物的MS值(RT=0.452min), 将反应液降至室温, 然后将反应液用水(200毫升)稀释, 用乙酸乙酯(80毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(200毫升\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.00g, 7.22mmol, 76.9%收率)。没有纯化, 直接用作下一步。LCMS MS(ESI)m/z=277.9[M+1]<sup>+</sup>。

[0970] 步骤2: 合成2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇

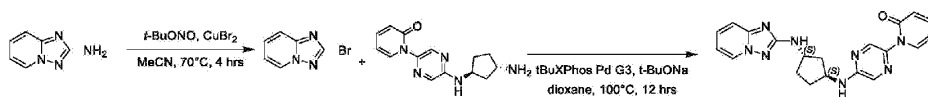
- [0971] 将2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.00g,7.22mmol,1.0eq),氢氧化钾(1.20g,21.7mmol,3.0eq), t-Bu Xphos(675mg,1.59mmol,0.22eq)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(728mg,794 μmol,0.11eq)溶于1-4, 二氧六环(20毫升)和水(5毫升)中,在100℃下搅拌4小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.358min),将反应液降至室温,然后将反应液用水(60毫升)和乙酸乙酯(40毫升)稀释,将有机相分离丢弃,用稀盐酸调节水相pH值至pH=5,然后用乙酸乙酯(60毫升\*2)萃取水相。集中的有机相用饱和食盐水(100毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(860mg,3.97mmol,54.9%收率,98.7%纯度)。没有纯化,直接用作下一步。LCMS MS(ESI)m/z=215.9[M+1]<sup>+</sup>。
- [0972] 步骤3: 合成2-溴-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶
- [0973] 将2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-醇(1.30g,6.07mmol,1.0eq)和碳酸铯(4.95g,5.2mmol,2.5eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20毫升),然后将碘甲烷(1.72g,12.2mmol,2.0eq)加入到反应液,加完之后在40℃下搅拌2小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全,反应液降至室温,将反应液用水(100毫升)稀释,用乙酸乙酯(30毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(50毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,粗品通过硅胶柱纯化得到2-溴-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.00g,4.39mmol,72.2%收率)。
- [0974] 步骤4: 合成6'-(((1S,3S)-3-((7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [0975] 将2-溴-7-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(100mg,439 μmol,1eq), 6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(130mg,482 μmol,1.1eq),Xantphos(20.3mg,35.1 μmol,0.08eq), 苯酚钠(76.4mg,658 μmol,1.5eq)和Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(16.1mg,17.5 μmol,0.04eq)溶于二氧六环(5毫升),然后在微波条件下140℃搅拌1小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.366min)。将反应液过滤,所得滤液浓缩得到粗品,粗品先通过反相制备纯化(酸性条件)(柱:Phenomenex luna C18 150\*40mm\*15um;流动相:[water(FA)-ACN];梯度:20%-50% B over 15min),然后又经过反相制备纯化(碱性条件)(柱:Waters Xbridge 150\*25mm\*5um;流动相:[water(ammonia hydroxide v/v)-ACN];梯度:0%-30% B over 10min)得到6'-(((1S,3S)-3-((7-甲氧基-[

1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(微波平行投了8个批次, 69.9mg, 166  $\mu$ mol, 4.72%收率, 98.9%纯度)。

[0976] LCMS MS(ESI)m/z=418.2[M+1]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR, (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.39(d, J=7.4Hz, 1H), 7.91(d, J=2.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=1.7, 6.8Hz, 1H), 7.47(ddd, J=2.0, 6.7, 9.1Hz, 1H), 7.39(dd, J=2.6, 8.9Hz, 1H), 6.89(d, J=6.9Hz, 1H), 6.81(d, J=2.6Hz, 1H), 6.58-6.38(m, 4H), 6.26(dt, J=1.3, 6.7Hz, 1H), 4.31(sxt, J=6.4Hz, 1H), 4.13(sxt, J=6.7Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 2.19-2.08(m, 2H), 1.99-1.82(m, 2H), 1.62-1.44(m, 2H)。

[0977] 实施例C9

[0978] 合成1-(5-((((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮



[0979] 步骤1: 合成2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0980] 将[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(1.90g, 14.2mmol, 1.0eq), 溴化铜(4.75g, 21.3mmol, 1.5eq)和亚硝酸叔丁酯(2.19g, 21.3mmol, 1.5eq)溶在乙腈(30毫升)中, 在70°C下搅拌4小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)显示反应完全, 反应液降至室温, 然后将反应液用水(50毫升)稀释, 用乙酸乙酯(30毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(100毫升\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(2.17g, 11.0mmol, 77.4%收率)。没有纯化, 直接用作下一步。LCMS MS (ESI)m/z=200.0[M+1]<sup>+</sup>。

[0981] 步骤2: 合成1-(5-((((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

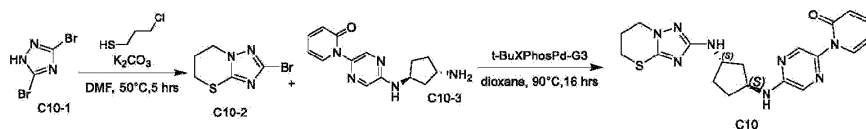
[0982] 将2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(300mg, 1.51mmol, 1.0eq), 1-(5-((((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮(411mg, 1.51mmol, 1.0eq), 叔丁醇钠(437mg, 4.54mmol, 3.0eq)和tBuXPhos Pd G3(120mg, 152  $\mu$ mol, 0.10eq)溶于二氧六环(10毫升), 然后在100°C下搅拌12小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.394min)。将反应液过滤, 所得滤液浓缩得到粗品, 粗品通过反相制备纯化(柱: Phenomenex luna C18 150\*40mm\*15 $\mu$ m; 流动相: [water(FA)-ACN]; 梯度: 10%-40% B o

ver 15min)得到1-(5-(((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮(79.6mg,201  $\mu$ mol,13.2%收率,97.9%纯度)。

[0983] LCMS MS(ESI)m/z=389.2[M+1]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR,(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.62–8.54 (m,1H),8.25(d,J=1.4Hz,1H),7.87(d,J=1.3Hz,1H),7.72(dd,J=1.5,6.9Hz,1H),7.56–7.32 (m,4H),6.87(dt,J=1.5,6.8Hz,1H),6.66(d,J=7.3Hz,1H),6.47(d,J=9.0Hz,1H),6.32(dt,J=1.3,6.7Hz,1H),4.41–4.15(m,2H),2.25–2.11(m,2H),2.06–1.86(m,2H),1.67–1.47(m,2H)。

[0984] 实施例C10

[0985] 合成1-[5-[[[(1S,3S)-3-[(4-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-2-基)氨基]环戊基)氨基]吡嗪-2-基]吡啶-2-酮



[0986] 步骤1: 2-溴-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[5,1-b][1,3]噻嗪

[0987] 将化合物10-1(3.00g, 13.2mmol, 1.00eq), 3-氯丙烷-1-硫醇(1.76g, 15.8mmol, 1.55mL, 1.20eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.60g, 26.5mmol, 2.00eq)溶于DMF(20mL)中, 反应液体在50℃条件下搅拌5个小时。

[0988] LCMS检测到目标产物生成。反应液加入200ml水进行淬灭, 然后使用乙酸乙酯(100\*3mL)进行萃取, 合并有机相, 集中的有机相用饱和食盐水(100mL\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。固体有机相反应液使用正向硅胶柱进行纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得到化合物10-2(800mg, 3.63mmol, 收率:27.5%)为白色固体。

[0989] 步骤2: 合成1-[5-[[[(1S,3S)-3-(6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-2-基氨基)环戊基)氨基]吡嗪-2-基]吡啶-2-酮

[0990] 在氮气保护下, 将化合物10-3(300mg, 1.11mmol, 1.00eq), 化合物10-2(498mg, 2.27mmol, 2.05eq), t-BuONa(318mg, 3.32mmol, 3.00eq), [2-(2-氨基苯基)苯基]-甲基磺酰氧基-钯; 二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(175m

g, 221  $\mu$ mol, 0.20eq)溶于1,4-二氧六环(20mL), 反应液体在90℃条件下搅拌16个小时。

[0991] LCMS和HPLC检测到目标产物生成。反应液加入200ml水进行淬灭, 然后使用乙酸乙酯(100\*3mL)进行萃取, 合并有机相, 集中的有机相用饱和食盐水(100mL\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。有机相使用反向制备进行纯化(柱: Phenomenex Luna C18 150\*25mm\*10 $\mu$ m; 流动相:[water(TFA)-ACN]; 梯度:12%-42% B over 11min)得到目标化合物(60.0mg, 146  $\mu$ mol, 收率:13.2%)为淡黄色胶状化合物。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=411。

[0992] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.52(s, 1H), 7.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.62(dd, J=7.2, 2.1Hz, 1H), 7.41-7.33(m, 1H), 6.62(d, J=9.3Hz, 1H), 6.33-6.21(m, 1H), 5.01(d, J=6.8Hz, 1H), 4.31(q, J=6.6Hz, 1H), 4.22-4.04(m, 4H), 3.23-3.06(m, 2H), 2.43-2.22(m, 4H), 2.07-1.99(m, 2H), 1.63-1.49(m, 3H)。

[0993] 实施例C11

[0994] 合成1-[5-[[[(1S,3S)-3-[(4-氧代-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[5,1-b][1,3]噻嗪-2-基)氨基]环戊基]氨基]吡啶-2-基]吡啶-2-酮



[0995] 将化合物10(20.0mg, 48.7  $\mu$ mol, 1.00eq)溶于THF(8.00mL)后加入溶于H<sub>2</sub>O(3mL)的NaIO<sub>4</sub>(10.4mg, 48.7  $\mu$ mol, 2.70  $\mu$ L, 1.00eq), 反应液体在70℃条件下搅拌12个小时。

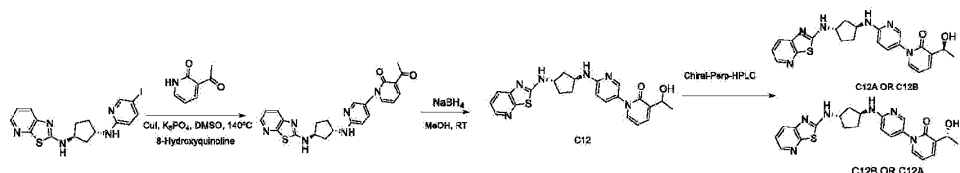
[0996] LCMS和HPLC检测到目标产物生成。反应液直接减压浓缩。化合物通过反向制备进行纯化(柱: Phenomenex Luna C18150\*25mm\*10 $\mu$ m; 流动相:[water(TFA)-ACN]; 梯度:10%-40% B over 11min)得到目标化合物(18.0mg, 42.2  $\mu$ mol, 收率:86.6%)为白色固体。LC-MS:[M-H]<sup>-</sup>=427.1。

[0997] <sup>1</sup>H NMR,(CHLOROFORM-d, 400MHz): 8.54(dd, 1H, J=1.0, 4.3Hz), 8.04(d, 1H, J=5.6Hz), 7.7-7.8(m, 1H), 7.52(ddd, 1H, J=1.9, 6.9, 9.0Hz), 6.81(d, 1H, J=9.1Hz), 6.46(dt,

$1\text{HJ}=0.9, 6.8\text{Hz}$ ,  $4.3-4.4(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $4.1-4.2(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $3.42(\text{dd}, 1\text{HJ}=5.9, 12.6\text{Hz})$ ,  $2.9-3.2(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $2.3-2.5(\text{m}, 3\text{H})$ ,  $2.0-2.2(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.6-1.8(\text{m}, 2\text{H})$ .

[0998] 实施例C12

[0999] 参照前述实施例C1和C3的制备方法，制备得到化合物C12，C12A和C12B，合成路线如下：



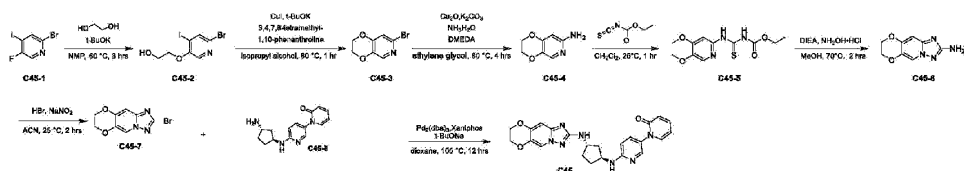
[1000] 化合物12经手性拆分(色谱柱型号：CHIRALCEL OD-H 5um 10mm\*250mm；流动相：正己烷/乙醇=70：30；流速：5ml/min；柱温为30℃)得到白色固体C12A和C12B：

[1001] 化合物C12A， $^1\text{H}$  NMR:(400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.59–8.33(m,1H),8.08(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),7.92(dJ=2.4Hz,1H),7.66(ddJ=1.4,8.0Hz,1H),7.55–7.48(m,2H),7.40(dJ=2.8,8.9Hz,1H),7.24(ddJ=4.8,8.0Hz,1H),6.96(dJ=6.9Hz,1H),6.53(dJ=8.9Hz,1H),6.31(tJ=6.8Hz,1H),5.06(br s,1H),4.79–4.62(m,1H),4.37(dtJ=6.4,13.8Hz,2H),2.27–2.12(m,2H),2.04–1.90(m,2H),1.65–1.48(m,2H),1.26(dJ=6.4Hz,3H)；

[1002] 化合物C12B， $^1\text{H}$  NMR:(400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.54–8.37(m,1H),8.08(dd,J=1.4,4.8Hz,1H),7.92(dJ=2.6Hz,1H),7.66(ddJ=1.4,8.1Hz,1H),7.55–7.48(m,2H),7.40(dJ=2.6,8.9Hz,1H),7.24(ddJ=4.8,8.0Hz,1H),6.96(dJ=6.9Hz,1H),6.53(dJ=8.9Hz,1H),6.31(tJ=6.8Hz,1H),5.06(dJ=4.6Hz,1H),4.75–4.67(m,1H),4.44–4.29(m,2H),2.27–2.13(m,2H),2.03–1.91(m,2H),1.66–1.49(m,2H),1.25(dJ=6.4Hz,3H).

[1003] 实施例C45

[1004] 合成6'-(((1S,3S)-3-((7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



- [1005] 步骤1: 合成2-((6-溴-4-碘吡啶-3-基)氧基)乙烷-1-醇
- [1006] 向C45-1(8.00g, 26.5mmol, 1.00eq)和乙二醇(55.6g, 896mmol, 50mL, 33.8eq)的NMP(50mL)溶液中加入t-BuOK(5.95g, 53.0mmol, 2.00eq)。将混合物在60℃下搅拌3小时。
- [1007] LCMS检测到目标产物生成。将反应液倒入水中, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机相使用饱和氯化钠水溶液进行萃洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干。粗品通过反相柱HPLC(0.1% FAcondition)进行纯化, 得到化合物C45-2(3.50g, 10.1mmol, 38.4% yield)为白色固体。
- [1008] 步骤2: 合成7-溴-2,3-二氢-[1,4]二氧代[2,3-c]吡啶
- [1009] 向C45-2(3.50g, 10.1mmol, 1.00eq)的异丙醇(35mL)溶液中加入CuI(116mg, 610 μmol, 0.06eq)、t-BuOK(1.60g, 14.2mmol, 1.40eq)、3,4,7,8-四甲基-1,10二氮杂菲(192mg, 814 μmol, 0.08eq)。在氮气保护下, 将混合物在80℃下搅拌1小时。
- [1010] LCMS检测到目标产物生成。将反应液倒入水中, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机相使用饱和氯化钠水溶液进行萃洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 得到化合物C45-3(2.20g, 9.12mmol, 89.6% yield)为棕色固体。
- [1011] 步骤3: 合成2,3-二氢-[1,4]二氧代[2,3-c]吡啶-7-胺
- [1012] 向C45-3(2.20g, 10.1mmol, 1.00eq)的乙二醇(20mL)溶液中加入Cu<sub>2</sub>O(14.5mg, 101 μmol, 10.4 μL, 0.01eq)、NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(50.9g, 407mmol, 56.0mL, 40.0eq)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(281mg, 2.04mmol, 0.200eq)、N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(89.7mg, 1.02mmol, 111 μL, 0.100eq)。将混合物在80℃下搅拌4小时。
- [1013] LCMS检测到目标产物生成。将反应液倒入水中, 使用乙酸乙酯进行萃取, 有机相使用饱和氯化钠水溶液进行萃洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 得到化合物C45-4(1.50g, crude)为黄色油状。
- [1014] 步骤4: 合成N-(2,3-二氢-[1,4]二氧代[2,3-c]吡啶-7-基氨基硫代)氨基甲酸乙酯
- [1015] 向C45-4(1.50g, 9.86mmol, 1.00eq)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入N-(硫代亚甲基)氨基甲酸乙酯(1.29g, 9.86mmol, 1.00eq)。将混合物在25℃下搅拌1小时。

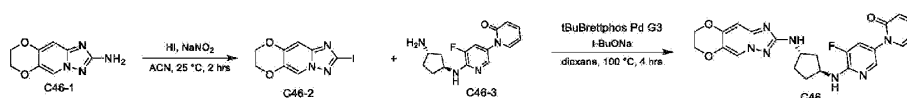


- [1016] LCMS检测到目标产物生成。将反应液倒入水中，使用二氯甲烷进行萃取，有机相使用饱和氯化钠水溶液进行萃洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩旋干，得到化合物C45-5(2.20g, 7.77mmol, 78.7% yield)为黄色固体。
- [1017] 步骤5: 合成7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺
- [1018] 向C45-5(2.20g, 7.77mmol, 1.00eq)的甲醇溶液(15mL)中加入NH<sub>2</sub>OH.HCl(2.43g, 34.9mmol, 4.50eq)和DIEA(3.01g, 23.30mmol, 4.06mL, 3eq)。将混合物在70℃下搅拌2小时。
- [1019] LCMS检测到目标产物生成。将反应混合物冷却至25℃，过滤，滤渣为化合物C45-6(1.30g, 6.76mmol, 87.1% yield)为白色固体。
- [1020] 步骤6: 合成2-溴-7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶
- [1021] 在0℃下，向C45-6(500mg, 2.60mmol, 1.00eq)的乙腈(5mL)溶液中加入NaNO<sub>2</sub>(359mg, 5.20mmol, 2.00eq)和HBr(1.21g, 5.98mmol, 812μL, 2.30eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。
- [1022] LCMS检测到目标产物生成。将反应液倒入水中，使用乙酸乙酯进行萃取，有机相使用饱和氯化钠水溶液进行萃洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩旋干，得到化合物C45-7(300mg, 1.17mmol, 45.0% yield)为黄色固体。
- [1023] 步骤7: 合成6'-(((1S,3S)-3-((7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [1024] 向C45-7(300mg, 1.17mmol, 1.00eq)和C45-8(316mg, 1.17mmol, 1.00eq)的二氧六环(5mL)溶液中加入t-BuONa(225mg, 2.34mmol, 2.00eq)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(107mg, 117μmol, 0.100eq)和Xantphos(135mg, 234μmol, 0.200eq)，将混合物在氮气保护下100℃搅拌12小时。
- [1025] LCMS检测到目标产物生成。将反应液倒入水中，使用乙酸乙酯进行萃取，有机相使用饱和氯化钠水溶液进行萃洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩旋干。粗品通过反向制备进行纯化(柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150\*40mm\*10um; 流动相:[water(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; gradient: 10%-40% B over 52min)和(柱: Phenomenex luna C18 150\*25mm\*10um; 流动相:[water(FA)-ACN]; gradient: 1%-25% B over 10min)得到目标化合物(36.6mg)。

[1026] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=446.1。 <sup>1</sup>H NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): δ (ppm)=8.38(s,1H),7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.60(dd,J=2.0,6.8Hz,1H),7.49–7.45(m,1H),7.39(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),6.90(d,J=6.8Hz,1H),6.78(s,1H),6.52(d,J=9.2Hz,1H),6.44(d,J=9.2Hz,1H),6.36(d,J=7.2Hz,1H),6.26(dt,J=1.2,6.8Hz,1H),4.37–4.24(m,5H),4.18–4.05(m,1H),2.20–2.06(m,2H),1.99–1.78(m,2H),1.64–1.41(m,2H)。

[1027] 实施例C46

[1028] 合成6'-((((1S,3S)-3-((7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶])-2-酮



[1029] 步骤1: 合成2-碘-7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[1030] 在0°C下,向C46-1(300mg, 1.56mmol, 1.00eq)的乙腈(5mL)溶液中加入NaNO<sub>2</sub>(215mg, 3.12mmol, 2.00eq)和HI(1.02g, 3.59mmol, 600 μL, 2.30eq)。将混合物在25°C下搅拌2小时。

[1031] LCMS检测到目标产物生成。将反应液倒入水中,使用乙酸乙酯进行萃取,有机相使用碳酸氢钠水溶液进行萃洗,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩旋干,得到化合物C46-2(480mg,1.11mmol,71.0% yield)为棕色固体。

[1032] 步骤2: 合成6'-((((1S,3S)-3-((7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶])-2-酮

[1033] 向C46-2(300mg, 989 μmol, 1.00eq)和C46-3(285mg, 989 μmol, 1.00eq)的二氧六环(5mL)溶液中加入t-BuONa(190.26mg, 1.98mmol, 2eq)和tBuBrettphos Pd G3(84.5mg, 98.9 μmol, 0.100eq)。在氮气保护下,将混合物100°C搅拌4小时。

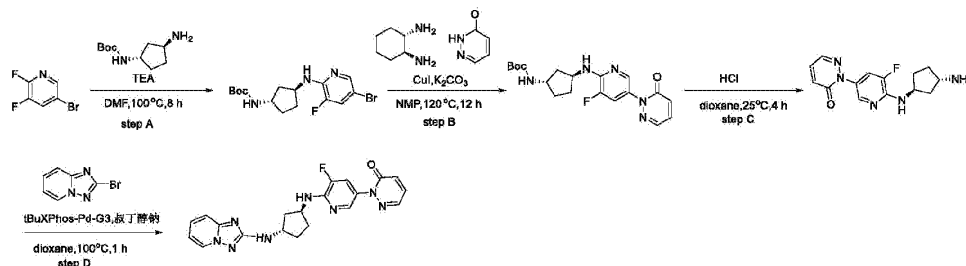
[1034] LCMS检测到目标产物生成。将反应液过滤,滤液浓缩旋干。粗品通过反向制备进行纯化(柱:Waters Xbridge Prep OBD C18 150\*40mm\*10um; 流动相:[water(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; gradient:16%–46% B over 15min)得到目标化合物(20.0mg)。

[1035] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=464.1。 <sup>1</sup>H NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): δ (ppm)=8.38(s,1H),7.84(d,J=2.0Hz,1H),7.64(dd,J=1.6,6.8Hz,1H),7.57–7.45(m,2H),6.90(br d,J=7.2Hz,1H),6.78(s,1H),6.46(d,J=8.8Hz,1H),6.35(d,J=7.2Hz,1H),6.28(t,J=6.4Hz,1H),4.57–4.

4.7(m,1H),4.35(br dd,J=2.0,5.2Hz,2H),4.31-4.24(m,2H),4.17-4.07(m,1H),2.18-2.06(m,2H),1.99-1.90(m,2H),1.63-1.50(m,2H).

[1036] 实施例C47

[1037] 合成2-(6-(((1S, 3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)吡啶-3(2H)-酮



[1038] 步骤A:叔丁基((1S, 3S)-3-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸酯

[1039] 室温下,将5-溴-2,3-二氟吡啶(100.0克,0.52摩尔)和叔丁基((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸酯(114.58克,0.57摩尔)加入到DMF(800毫升)中,随后向体系中加入三乙胺(156.99克,1.55摩尔),然后升温至100摄氏度反应8个小时。

[1040] 反应结束后,冷却至室温,向体系中加入水(500毫升),用乙酸乙酯(400毫升×3)萃取。合并有机相,再用饱和盐水(300毫升)洗涤两次,干燥,过滤,减压浓缩。所得残余物通过异丙醚(300mL)打浆得到130克的白色固体产物叔丁基((1S, 3S)-3-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸酯(收率67%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=374。

[1041] 步骤B:叔丁基((1S, 3S)-3-((3-氟-5-(6-氧代吡啶-1(6H)-基)吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸酯

[1042] 室温下,将叔丁基((1S, 3S)-3-((5-溴-3-氟吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸酯(120克,0.32摩尔),吡啶-3(2H)-酮(40克,0.41摩尔),(1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(9.1克,0.064摩尔),碳酸钾(133.19克,0.96摩尔)加入到NMP(960毫升)中,随后加入碘化亚铜(12.3克,0.064摩尔),加毕,置换氮气体体系升至120摄氏度反应12个小时。

[1043] 反应结束,冷却至室温,向体系中加入水(1000毫升),用乙酸乙酯(400毫升×3)萃取。合并有机相,再用饱和盐水(400毫升)洗涤三次,干燥,过滤,减压浓

缩。所得残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=50: 1)纯化得到70克黑色油状产物叔丁基((1S, 3S)-3-((3-氟-5-(6-氧代吡啶啉-1(6H)-基)吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)氨基甲酸酯(收率56%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=390.

[1044] 步骤C:2-(6-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)吡啶-3(2H)-酮

[1045] 室温下, 将叔丁基((1S, 3S)-3-((3-氟-5-(6-氧代吡啶啉-1(6H)-基)吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)氨基甲酸酯(70克, 0.17摩尔)溶于盐酸/1, 4-二氧六环(2M, 300毫升)中, 室温反应4小时。

[1046] 反应结束, 浓缩至干, 得到2-(6-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)吡啶-3(2H)-酮盐酸盐, 然后将其溶于甲醇(200mL)中, 随后用碱性离子树脂将体系的PH值调至9左右, 过滤, 滤饼用甲醇(100mL)冲洗三次, 收集滤液, 随后旋干, 得到55克棕色固体产物2-(6-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)吡啶-3(2H)-酮, 不做进一步的处理, 直接用于下一步反应。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=290。

[1047] 步骤D:2-(6-(((1S, 3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)吡啶-3(2H)-酮

[1048] 室温下, 将2-(6-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)吡啶-3(2H)-酮(55克, 0.19摩尔)和2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(37.4克, 0.19摩尔)溶于1, 4-二氧六环(550毫升)中, 随后加入叔丁醇钠(36.5克, 0.38摩尔)和甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(30克, 0.037摩尔)。加毕, 置换氮气, 体系缓慢升至100摄氏度反应1个小时。

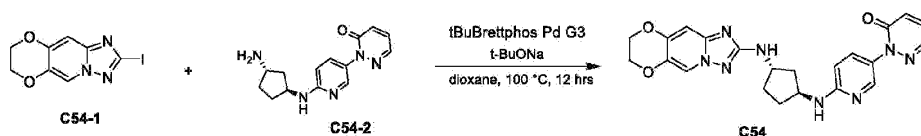
[1049] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(400毫升), 用乙酸乙酯(300毫升×3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(200毫升)洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10: 1)纯化得到20.5克2-(6-(((1S, 3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)吡啶-3(2H)-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=407。

[1050] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.61 - 8.58(dd,J=6.7,1.1Hz,1H),8.06 - 8.04(q,J=1.7Hz,2H),7.67 - 7.61(dd,J=12.1,2.2Hz,1H),7.52 - 7.47(dd,J=9.5,3.9Hz,1H),7.46 - 7.41(m,1H),7.40 - 7.37(dt,J=8.8,1.3Hz,1H),7.09 - 7.05(dd,J=9.5,1.6Hz,1H),6.99 - 6.

94(m,1H),6.90 - 6.84(td,J=6.7,1.6Hz,1H),6.68 - 6.63(d,J=7.2Hz,1H),4.61 - 4.51(p,J=7.0Hz,1H),4.26 - 4.17(p,J=6.6Hz,1H),2.22 - 2.12(m,2H),2.02 - 1.97(m,2H),1.67 - 1.54(m,2H).

[1051] 实施例C54

[1052] 合成2-(6-((((1S,3S)-3-((7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)-酮



[1053] 步骤1: 合成2-(6-((((1S,3S)-3-((7,8-二氢-[1,4]二氧代[2,3-d][1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)-酮

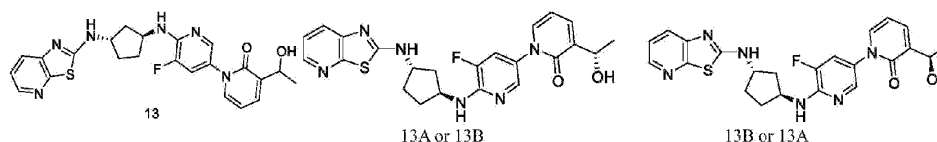
[1054] 向C54-1(120mg, 395  $\mu$ mol, 1.00eq)和C54-2(107mg, 395  $\mu$ mol, 1.00eq)的二氧六环溶液(4mL)中加入t-BuONa(190mg, 1.98mmol, 5.00eq)和tBuBrettphos PD G3(33.8mg, 39.60  $\mu$ mol, 0.100eq)。在氮气保护下, 100°C搅拌混合物12小时。

[1055] LCMS检测到目标产物生成。将反应液过滤, 滤液浓缩旋干。粗品通过反相制备进行纯化(柱:Phenomenex luna C18 150\*25mm\*10um; 流动相:[water(FA)-ACN]; gradient:1%-30% B over 10min)得到目标化合物(18.6mg)。

[1056] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=447.1。 <sup>1</sup>H NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz):  $\delta$  (ppm)=8.37(s,1H),8.09(d,J=2.4Hz,1H),8.01(dd,J=1.6,4.0Hz,1H),7.51(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.46(dd,J=4.0,9.6Hz,1H),7.02(dd,J=1.6,9.6Hz,1H),6.91(d,J=7.2Hz,1H),6.77(s,1H),6.52(d,J=8.8Hz,1H),6.35(d,J=7.6Hz,1H),4.37-4.25(m,5H),4.16-4.07(m,1H),2.18-2.08(m,2H),1.99-1.83(m,2H),1.56-1.44(m,2H)。

[1057] 实施例C13

[1058] 参照前述实施例C1、C3和C12的制备方法, 制备得到化合物C13, C13A和C13B:

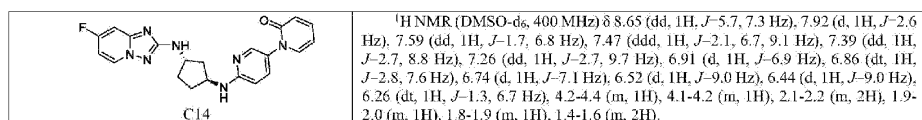


[1059] 化合物13A,  $^1\text{H}$  NMR:(400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.49(br dJ=6.4Hz,1H),8.16-8.08(m,1H),7.89(dJ=2.0Hz,1H),7.70(ddJ=1.2,8.0Hz,1H),7.62-7.55(m,3H),7.28(ddJ=4.8,8.0Hz,1H),7.03(br dJ=7.2Hz,1H),6.37(tJ=6.8Hz,1H),5.12(dJ=4.4Hz,1H),4.76(quinJ=5.6Hz,1H),4.66-4.53(m,1H),4.51-4.39(m,1H),2.31-2.16(m,2H),2.11-2.02(m,2H),1.74-1.60(m,2H),1.30(dJ=6.4Hz,3H);

[1060] 化合物13B,  $^1\text{H}$  NMR:(400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.45(br dJ=4.4Hz,1H),8.08(dd,J=1.2,4.8Hz,1H),7.84(dJ=2.0Hz,1H),7.66(ddJ=1.2,8.0Hz,1H),7.60-7.51(m,3H),7.24(ddJ=4.8,8.0Hz,1H),6.98(br dJ=6.8Hz,1H),6.33(tJ=6.8Hz,1H),5.08(dJ=4.4Hz,1H),4.80-4.65(m,1H),4.55(sxtJ=7.2Hz,1H),4.46-4.35(m,1H),2.27-2.15(m,2H),2.02(tJ=7.2Hz,2H),1.69-1.56(m,2H),1.26(dJ=6.4Hz,3H).

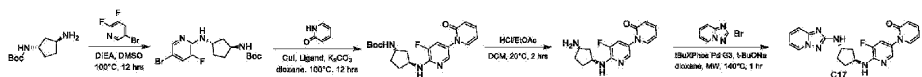
[1061] 实施例C14

[1062] 参照前述实施例2的制备方法, 制备得到化合物C14:



[1063] 实施例C17

[1064] 合成6'-((((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1065] 步骤1: 合成叔丁基N-[(1S,3S)-3-[(5-溴-3-氟-2-吡啶基)氨基]环戊基)氨基]氨基甲酸酯

[1066] 将N-[(1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基]氨基甲酸酯叔丁酯(3.00g,15.0mmol,1eq), 5-溴-2,3-二氟吡啶(2.91g,15.0mmol,1.0eq)和N,N-二异丙基乙胺(4.84g,37.5mmol,2.5eq)溶于二甲基亚砜(40毫升)中, 在100℃下搅拌12小时。LCMS(EW45820-218-P1A 1)监测到产物的MS值(RT=0.568min), 反应液降至室温, 然后将反应液用水(200毫升)稀释,用乙酸乙酯(100毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(500毫升\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱纯化得到叔丁

基N-[(1S,3S)-3-[(5-溴-3-氟-2-吡啶基)氨基]环戊基]氨基甲酸酯(4.00g)。LCMS:RT=0.568min,MS(ESI)m/z=374.0[M+1]<sup>+</sup>

[1067] 步骤2: 合成叔丁基N-[(1S,3S)-3-[[3-氟-5-(2-氧代-1-吡啶基)-2-吡啶基]氨基]环戊基]氨基甲酸酯

[1068] 将叔丁基N-[(1S,3S)-3-[(5-溴-3-氟-2-吡啶基)氨基]环戊基]氨基甲酸酯(1.5g, 4.01mmol, 1.0eq), 1H-吡啶-2-酮(457mg, 4.81mmol, 1.2eq), 磷酸钾(2.55g, 12.0mmol, 3.0eq), 碘化亚铜(153mg, 802 μmol, 0.20eq)和(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(114mg, 802 μmol, 0.2eq)溶于二氧六环(20毫升)中, 在100℃下搅拌12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)显示反应完全, 反应液降至室温, 然后将反应液用水(100毫升)稀释, 用乙酸乙酯(30毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(100毫升\*2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过硅胶柱纯化得到叔丁基N-[(1S,3S)-3-[[3-氟-5-(2-氧代-1-吡啶基)-2-吡啶基]氨基]环戊基]氨基甲酸酯(1.00g)。

[1069] 步骤3: 合成6'-((((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[1070] 将叔丁基N-[(1S,3S)-3-[[3-氟-5-(2-氧代-1-吡啶基)-2-吡啶基]氨基]环戊基]氨基甲酸酯(1.00g, 2.57mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(10毫升)中, 然后向其加入盐酸乙酸乙酯HCl/EtOAc(2M, 20mL, 15.5eq), 在20℃下搅拌2小时。LCMS(EW45820-225-P1A)监测到产物的MS值(RT=0.320min), 将反应液直接浓缩干燥得到6'-((((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(600mg, 2.08mmol, 80.8%yield)。没有纯化, 直接用作下一步。LCMS:RT=0.320min,MS(ESI)m/z=577.3[2M+1]<sup>+</sup>

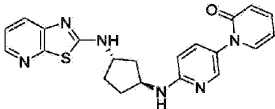
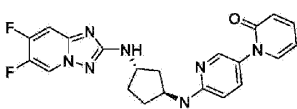
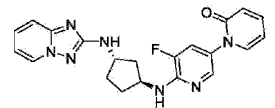
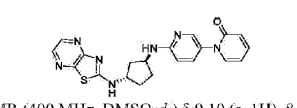
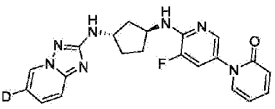
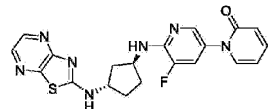
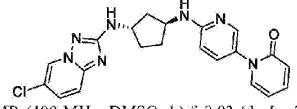
[1071] 步骤4: 合成6'-((((1S,3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[1072] 将6'-((((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(120mg, 416 μmol, 1.0eq), 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(90.7mg, 458 μmol, 1.1eq), 叔丁醇钠(120mg, 1.25mmol, 3.0eq)和tBuXPhos Pd G3(33.1mg, 41.6 μmol, 0.1eq)溶于二氧六环(4毫升), 然后在微波反应器内140℃下搅拌1小时。LCMS(EW45820-233-P1A2)监测到产物的MS值(RT=0.399min)。将反应液过滤, 所得滤液浓缩得到粗

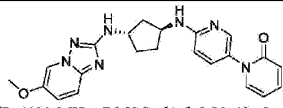
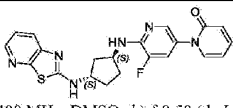
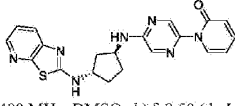
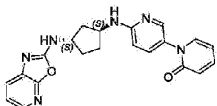
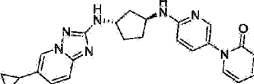
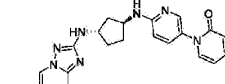
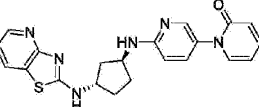
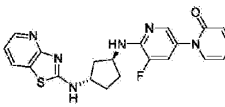
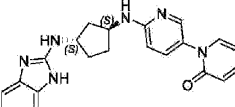
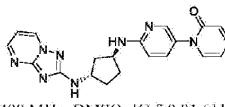
品, 粗品通过反相制备纯化(column:Phenomenex luna C18 150\*40mm\*15um; mobile phase:[water(FA)-ACN]; gradient:15%-45% B over 15min)两次得到6'-((((1S, 3S)-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(36.6mg)。LCMS:RT=0.399min,MS(ESI)m/z=406.1[M+1]<sup>+</sup>。

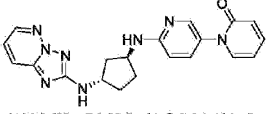
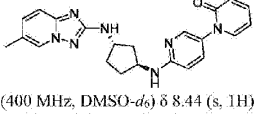
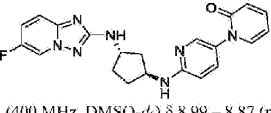
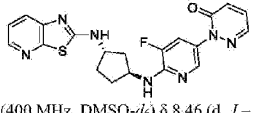
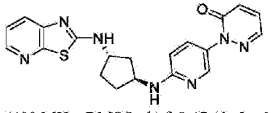
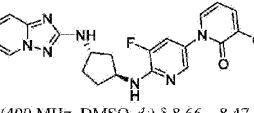
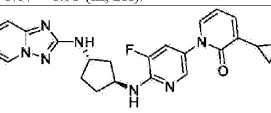
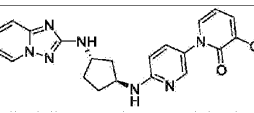
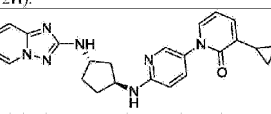
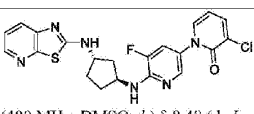
[1073] 实施例C15-C44

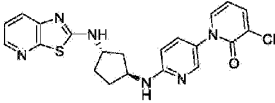
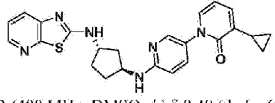
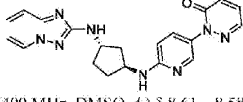
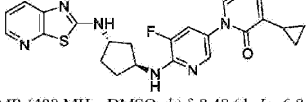
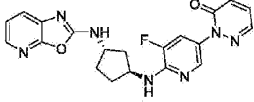
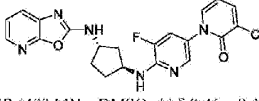
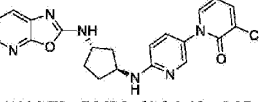
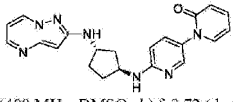
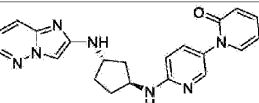
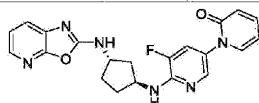
[1074] 参照前述制备方法, 制备得到化合物C15-C44:

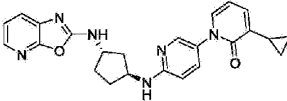
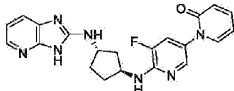
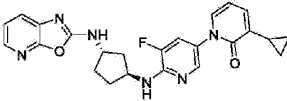
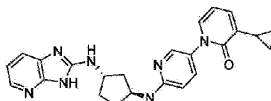
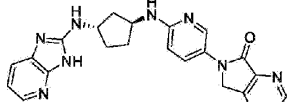
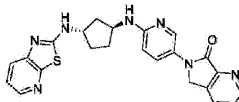
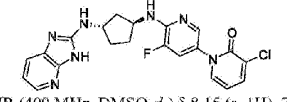
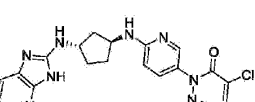
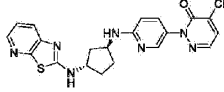
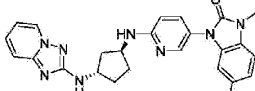
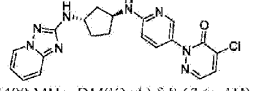
|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C15   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | C16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.28 (td, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.97 (dq, J = 20.2, 6.6 Hz, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (METHANOL-d <sub>4</sub> , 400 MHz) δ 8.77 (dd, 1H, J = 5.2, 6.8 Hz), 7.94 (br d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J = 2.6, 9.0 Hz), 7.27 (br dd, 1H, J = 7.4, 10.3 Hz), 6.62 (br d, 2H, J = 9.0 Hz), 6.46 (dt, 1H, J = 1.2, 6.7 Hz), 4.35 (td, 1H, J = 6.5, 13.0 Hz), 4.2-4.3 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H)                                                                                                                     |
| C17   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | C18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ - 8.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.7, 6.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.1, 11.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 2.1, 6.8, 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 6.94 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 1.4, 6.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.25 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H).                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.10 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 2H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.01 (dt, J = 9.9, 6.5 Hz, 2H), 1.60 (ddt, J = 25.7, 12.6, 6.9 Hz, 2H).                     |
| C17A: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 6.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.41 (m, 1H), 6.29 (td, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.98 (td, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 2H). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| C19   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | C20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.08 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.29 (td, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.56 (dt, J = 23.1, 11.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H).                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.27 (td, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.97 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.89 (td, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.63 - 1.43 (m, |

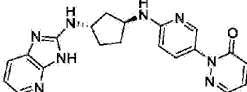
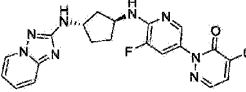
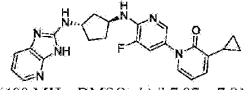
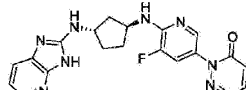
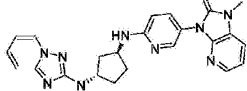
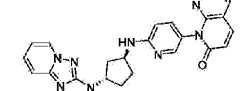
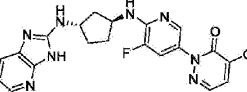
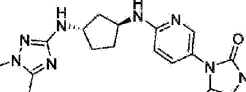
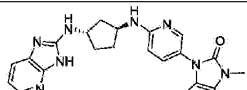
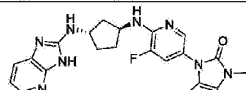


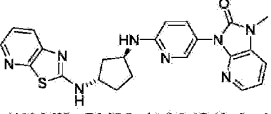
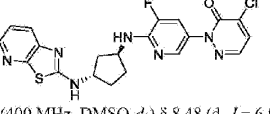
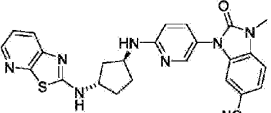
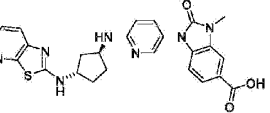
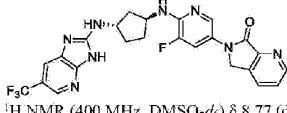
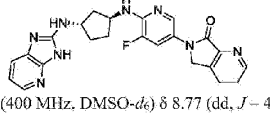
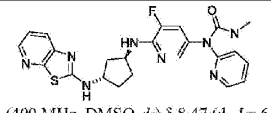
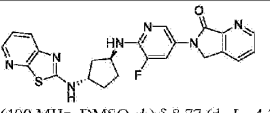
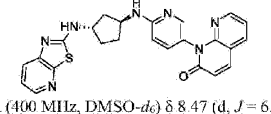
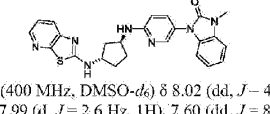
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     | 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| C21 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.54–7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.0 Hz, 2H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.32 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.15 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.15 (qd, <i>J</i> = 7.6, 2.8 Hz, 2H), 1.96 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.92–1.80 (m, 1H), 1.65–1.43 (m, 2H).</p>                           | C22 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (td, <i>J</i> = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 4.39 (dq, <i>J</i> = 26.9, 6.5 Hz, 2H), 2.27–2.16 (m, 2H), 2.01 (tt, <i>J</i> = 13.3, 6.7 Hz, 2H), 1.61 (ddt, <i>J</i> = 21.4, 12.8, 5.7 Hz, 2H).</p>               |
| C23 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.51 (td, <i>J</i> = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.33 (td, <i>J</i> = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 4.45–4.34 (m, 2H), 2.23 (td, <i>J</i> = 10.7, 10.1, 5.6 Hz, 2H), 2.01 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 1.61 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 13.9, 7.0 Hz, 2H).</p>                                               | C24 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.44–8.39 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.96–7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.86–7.81 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.51–7.38 (m, 2H), 7.19–7.14 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 7.01–6.97 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.57–6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.49–6.42 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.30–6.24 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.40–4.23 (m, 2H), 2.25–2.13 (m, 2H), 2.06–1.91 (m, 2H), 1.72–1.49 (m, 2H).</p>                                                                                                                                        |
| C25 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.22–7.11 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.45 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.27 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.23–4.10 (m, 1H), 2.15 (dt, <i>J</i> = 11.6, 6.4 Hz, 2H), 2.04–1.91 (m, 2H), 1.87 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.52 (ddd, <i>J</i> = 24.9, 13.0, 6.8 Hz, 2H), 0.91 (dt, <i>J</i> = 8.7, 3.2 Hz, 2H), 0.77–0.59 (m, 2H).</p> | C26 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.88 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53–7.44 (m, 2H), 7.44–7.32 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.49–6.40 (m, 1H), 6.27 (td, <i>J</i> = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 4.33 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.18 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.23–2.11 (m, 2H), 1.97 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.88 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 1.64–1.46 (m, 2H).</p>                                                                    |
| C27 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.28 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 2.21 (ddt, <i>J</i> = 17.8, 12.3, 6.0 Hz, 2H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 1.65–1.53 (m, 2H).</p>                              | C28 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.31–6.27 (m, 1H), 4.56 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.41 (q, <i>J</i> = 7.1, 6.6 Hz, 1H), 2.21 (ddt, <i>J</i> = 19.9, 12.4, 5.0 Hz, 2H), 2.04 (h, <i>J</i> = 5.8, 5.1 Hz, 2H), 1.64 (dt, <i>J</i> = 11.5, 7.6 Hz, 2H).</p> |
| C29 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.10–8.90 (s, 1H), 8.08–8.02 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.00–7.95 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.84–7.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63–7.58 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 7.41–7.25 (s, 1H), 7.24–7.16 (m, 1H), 6.65–6.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.48–6.43 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.33–6.26 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.41–4.25 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.28–2.18 (m, 2H), 2.08–2.00 (m, 2H), 1.72–1.56 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                               | C30 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.01 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51–7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 6.5, 4.6 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.46–6.43 (m, 1H), 6.27 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.36–4.30 (m, 1H), 4.23–4.16 (m, 1H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 8.4, 5.0 Hz, 2H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.56 (ddd, <i>J</i> = 26.4, 12.5, 6.7 Hz, 2H).</p>                       |

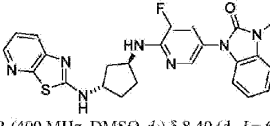
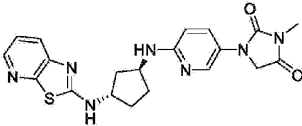
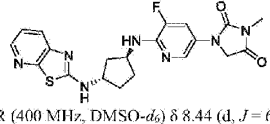
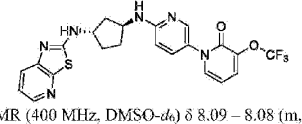
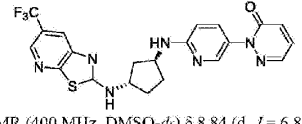
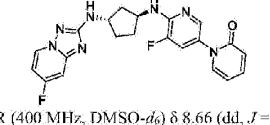
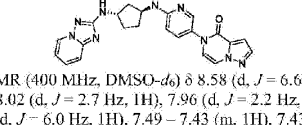
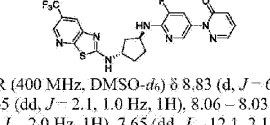
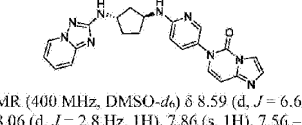
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C31 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.34 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.2 Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.3 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.46–6.43 (m, 1H), 6.29–6.25 (m, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.23 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.17 (ddd, <i>J</i> = 10.7, 7.9, 3.5 Hz, 2H), 2.00–1.89 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 2H).</p>                                                                                         | C32 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.54 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.27 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.32 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.16 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (dq, <i>J</i> = 10.5, 5.1 Hz, 2H), 1.93 (ddd, <i>J</i> = 28.0, 13.6, 7.0 Hz, 2H), 1.62–1.39 (m, 2H).</p>                                 |
| C33 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.99–8.87 (m, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 6.9, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.55–7.44 (m, 2H), 7.44–7.37 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (dt, <i>J</i> = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 6.27 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.32 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.17 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.15 (dq, <i>J</i> = 11.9, 5.0 Hz, 2H), 1.97 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.64–1.43 (m, 2H).</p>                                                       | C34 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.07–8.04 (m, 2H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 7.04–7.01 (m, 1H), 4.59–4.35 (m, 2H), 2.27–2.18 (m, 2H), 2.05 (td, <i>J</i> = 6.7, 2.1 Hz, 2H), 1.70–1.61 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                 |
| C35 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.39 (dt, <i>J</i> = 13.7, 7.3 Hz, 2H), 2.22 (ddt, <i>J</i> = 18.0, 13.0, 5.8 Hz, 2H), 1.99 (m, <i>J</i> = 13.3, 6.3 Hz, 2H), 1.67–1.53 (m, 2H).</p> | C36 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.66–8.47 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.54 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.16 (ddt, <i>J</i> = 9.5, 6.6, 3.1 Hz, 2H), 2.00 (td, <i>J</i> = 6.9, 6.5, 2.6 Hz, 2H), 1.61 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 8.8, 4.5 Hz, 2H).</p> |
| C37 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 7.50–7.34 (m, 3H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 6.97–6.90 (m, 1H), 6.90–6.82 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.20 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.17 (q, <i>J</i> = 6.1, 5.6 Hz, 2H), 2.02 (ddd, <i>J</i> = 13.9, 7.1, 6.2, 3.2 Hz, 3H), 1.61 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 0.92–0.80 (m, 2H), 0.73–0.57 (m, 2H).</p>                                                       | C38 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91–7.75 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.44 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.5 Hz, 3H), 7.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.18 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.95 (dq, <i>J</i> = 30.0, 6.6 Hz, 2H), 1.72–1.40 (m, 2H).</p>                                                                                                             |
| C39 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (dq, <i>J</i> = 10.0, 2.7 Hz, 4H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.90–6.83 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.19 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.34 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.21 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.25–2.12 (m, 2H), 2.08–1.94 (m, 2H), 1.90 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 7.5, 5.8 Hz, 1H), 1.67–1.40 (m, 2H), 0.94–0.79 (m, 2H), 0.70–0.60 (m, 2H).</p>                                              | C40 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.11–8.09 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.73–7.70 (m, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.51 (dq, <i>J</i> = 56.0, 6.8 Hz, 2H), 2.25–2.17 (m, 2H), 2.06 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.65 (td, <i>J</i> = 12.3, 11.4, 6.8 Hz, 2H).</p>                                                                                        |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C41 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.39 (dt, <i>J</i> = 13.8, 7.1 Hz, 2H), 2.22 (ddd, <i>J</i> = 18.8, 9.9, 6.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                | C42 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.04 – 7.02 (m, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 2H), 2.22 (ddd, <i>J</i> = 11.3, 8.3, 5.5 Hz, 2H), 2.05 – 2.01 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 0.87 (dd, <i>J</i> = 6.1, 2.4 Hz, 2H), 0.68 – 0.64 (m, 2H).</p>                                                                                                 |
| C43 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.61 – 8.58 (dt, <i>J</i> = 6.6, 1.2 Hz, 1H), 8.13 – 8.11 (m, 1H), 8.04 – 8.02 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.37 (dt, <i>J</i> = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.02 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.84 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 6.69 – 6.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.58 – 6.52 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.30 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.11 (td, <i>J</i> = 11.4, 10.8, 4.9 Hz, 2H), 1.98 – 1.86 (ddd, <i>J</i> = 19.1, 14.1, 6.7 Hz, 2H), 1.66 – 1.45 (ddt, <i>J</i> = 25.0, 12.9, 6.7 Hz, 2H).</p> | C44 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.02 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 7.1, 1.8 Hz, 2H), 6.21 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.58 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.23 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 9.7, 5.0 Hz, 2H), 2.08 – 2.04 (m, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 1.64 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 7.0, 3.7 Hz, 2H), 0.90 – 0.85 (m, 2H), 0.66 (dd, <i>J</i> = 5.4, 2.1 Hz, 2H).</p> |
| C48 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.43 – 8.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.07 – 8.01 (t, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 7.85 – 7.80 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.26 – 2.13 (td, <i>J</i> = 11.6, 11.2, 3.8 Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.70 – 1.58 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 | C49 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.46 – 8.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 3H), 7.76 – 7.58 (m, 3H), 7.22 – 7.07 (m, 2H), 6.38 – 6.29 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.65 – 4.51 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (dt, <i>J</i> = 18.0, 9.0 Hz, 2H), 2.11 – 1.91 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.74 – 1.60 (tt, <i>J</i> = 7.4, 3.6 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                |
| C50 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.45 – 8.37 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.01 – 7.94 (s, 1H), 7.87 – 7.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.69 – 7.64 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (dt, <i>J</i> = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (dt, <i>J</i> = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.59 – 6.50 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 6.35 – 6.26 (td, <i>J</i> = 7.1, 3.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.21 (d, <i>J</i> = 34.1 Hz, 2H), 2.25 – 2.12 (s, 2H), 2.07 – 1.87 (m, 2H), 1.70 – 1.45 (d, <i>J</i> = 42.2 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                                                    | C51 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 2.18 (p, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 1.95 (ddd, <i>J</i> = 22.3, 14.0, 6.8 Hz, 2H), 1.54 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.6 Hz, 2H).</p>                     |
| C52 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.20 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (q, <i>J</i> = 4.4, 3.6 Hz, 2H), 7.06 – 6.88 (m, 2H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.28 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 4.02 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.17 (tt, <i>J</i> = 12.6, 6.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 2H), 1.55 (ddd, <i>J</i> = 19.8, 13.9, 11.3, 7.2 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                                                  | C53 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.43 – 8.38 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.67 – 7.63 (ddd, <i>J</i> = 6.8, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 7.02 – 6.98 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.48 – 6.43 (dt, <i>J</i> = 9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.32 – 6.26 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.60 – 4.51 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.24 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (tt, <i>J</i> = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 2.08 – 2.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.71 – 1.58 (m, 2H).</p>                                                           |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C55 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.43 – 8.39 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.94 – 7.91 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.1 Hz, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.56 – 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.20 – 6.16 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.40 – 4.23 (dp, <i>J</i> = 33.2, 6.6 Hz, 2H), 2.25 – 2.13 (tt, <i>J</i> = 12.4, 6.2 Hz, 2H), 2.07 – 2.01 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.89 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 2H), 0.88 – 0.80 (m, 2H), 0.68 – 0.60 (m, 2H).</p> | C56 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.32 (m, 3H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.31 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.25 (m, 1H), 2.37 – 2.14 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.64 (td, <i>J</i> = 12.7, 7.1 Hz, 2H).</p>                                |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| C57 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.44 – 8.41 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (ddd, <i>J</i> = 19.6, 7.2, 1.7 Hz, 2H), 6.25 – 6.19 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.61 – 4.53 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.36 – 4.26 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 3H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 0.89 – 0.85 (m, 2H), 0.70 – 0.61 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                 | C58 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 7.53 (ddd, <i>J</i> = 11.3, 6.9, 2.1 Hz, 3H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 6.70 – 6.51 (m, 2H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 15.8, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.35 (dq, <i>J</i> = 24.7, 6.6 Hz, 2H), 2.22 (ddd, <i>J</i> = 15.7, 10.5, 6.1 Hz, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.84 (dd, <i>J</i> = 6.6, 1.6 Hz, 3H), 1.75 – 1.48 (m, 2H).</p>                            |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| C59 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.76 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 2H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.31 (dq, <i>J</i> = 14.1, 6.8 Hz, 2H), 2.20 (tp, <i>J</i> = 12.4, 6.7, 6.0 Hz, 2H), 1.97 (dh, <i>J</i> = 19.9, 6.6 Hz, 2H), 1.75 – 1.40 (m, 2H).</p>                                                                                                            | C60 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 4.6, 2.9 Hz, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.41 – 4.32 (m, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H).</p> |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| C61 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.92 – 7.80 (m, 3H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.55 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.02 (tq, <i>J</i> = 11.5, 6.5, 5.9 Hz, 2H), 1.61 (td, <i>J</i> = 7.4, 6.9, 4.1 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                                                     | C62 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.20 – 8.07 (m, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 26.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.98 (td, <i>J</i> = 16.8, 16.0, 7.1 Hz, 2H), 1.67 – 1.40 (m, 2H).</p>                                                                                          |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| C63 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.15 – 8.09 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 2.22 (ddt, <i>J</i> = 17.8, 12.9, 6.9 Hz, 2H), 1.98 (dd, <i>J</i> = 13.6, 6.7 Hz, 2H), 1.70 – 1.29 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                  | C64 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.37 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 9.9, 5.7 Hz, 2H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H).</p>                                                                                        | C65 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.88 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 1.99 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.91 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.55 (ddd, <i>J</i> = 25.0, 12.7, 6.6 Hz, 2H).</p> |

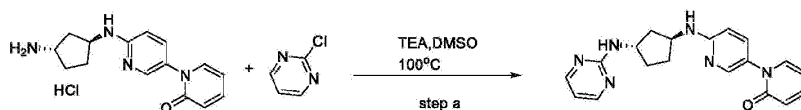
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C66 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 3.9, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.3 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (dq, <i>J</i> = 24.0, 6.7 Hz, 2H), 2.21 (dq, <i>J</i> = 11.6, 6.1 Hz, 2H), 2.00 (dq, <i>J</i> = 23.2, 6.6 Hz, 2H), 1.69 – 1.48 (m, 2H).</p>                                                            | C67 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.58 (dt, <i>J</i> = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 1.98 (td, <i>J</i> = 7.2, 6.7, 1.8 Hz, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H).</p>                                                                                                      |
| C68 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 3H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.82 (m, 2H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 15.8, 6.7 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 15.8, 1.8 Hz, 1H), 6.29 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> = 11.8, 7.0, 4.1 Hz, 2H), 2.02 (dd, <i>J</i> = 14.5, 7.9 Hz, 2H), 1.83 (dd, <i>J</i> = 6.7, 1.7 Hz, 3H), 1.63 (dt, <i>J</i> = 10.3, 6.2 Hz, 2H).</p>                                                                                    | C69 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.11 – 7.98 (m, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 12.1, 2.1 Hz, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 7.4, 3.5 Hz, 2H), 4.56 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.31 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 9.3, 4.5 Hz, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.63 (dt, <i>J</i> = 10.9, 7.1, 3.1 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                             |
| C70 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.61 – 8.57 (dt, <i>J</i> = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.07 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.95 – 7.91 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 6.67 – 6.56 (dd, <i>J</i> = 21.8, 8.1 Hz, 2H), 4.38 – 4.29 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 3.41 – 3.39 (s, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 2.05 – 1.84 (m, 2H), 1.64 – 1.43 (m, 2H).</p> | C71 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.63 – 8.56 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.48 – 8.38 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.24 – 8.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (dt, <i>J</i> = 14.9, 8.5 Hz, 2H), 7.32 – 7.21 (ddd, <i>J</i> = 16.1, 8.4, 3.8 Hz, 2H), 6.91 – 6.72 (m, 3H), 6.70 – 6.53 (dd, <i>J</i> = 29.1, 8.0 Hz, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.27 – 4.11 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.83 (qt, <i>J</i> = 12.8, 5.7 Hz, 2H), 1.67 – 1.46 (m, 2H).</p> |
| C72 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.56 (h, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.30 (h, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.18 (dt, <i>J</i> = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 2.01 (td, <i>J</i> = 8.0, 7.4, 3.7 Hz, 2H), 1.61 (tt, <i>J</i> = 12.0, 7.0 Hz, 2H).</p>                                                                                                   | C73 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.58 (dt, <i>J</i> = 6.7, 1.1 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 6.70 – 6.56 (m, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.20 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 2H).</p>                                                  |
| C74 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 5.5, 2.0 Hz, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.24 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.35 – 2.13 (m, 2H), 2.05 (dp, <i>J</i> = 20.2, 7.0 Hz, 2H), 1.69 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 1.60 (qd, <i>J</i> = 8.7, 8.1, 5.7 Hz, 1H).</p>                          | C75 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.57 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.20 (dt, <i>J</i> = 12.4, 6.0 Hz, 2H), 2.04 (td, <i>J</i> = 15.6, 13.7, 7.3 Hz, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 2H).</p>                                           |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C76 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.22 (dq, <i>J</i> = 11.6, 6.7, 5.9 Hz, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 2H).</p> | C77 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.63 – 4.41 (m, 2H), 2.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| C78 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 2H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 12.8, 6.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.21 (q, <i>J</i> = 7.6, 6.2 Hz, 2H), 1.99 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                 | C79 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.21 (dq, <i>J</i> = 12.5, 6.0, 5.1 Hz, 2H), 1.99 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.3 Hz, 2H), 1.59 (ddd, <i>J</i> = 13.7, 10.1, 4.7 Hz, 2H).</p>                                                                                 |
| C80 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.77 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.38 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.19 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.62 (dt, <i>J</i> = 11.4, 6.2 Hz, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                    | C81 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.77 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 7.6, 5.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.31 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 2.03 (td, <i>J</i> = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 1.63 (qd, <i>J</i> = 6.4, 2.2 Hz, 2H).</p> |
| C82 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 4.57 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.43 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.21 (dt, <i>J</i> = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 2H), 1.64 (tt, <i>J</i> = 12.7, 8.0 Hz, 2H).</p>                                                                                                        | C83 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.47 (dt, <i>J</i> = 41.5, 6.6 Hz, 2H), 2.21 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.0 Hz, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 12.4, 6.2 Hz, 2H).</p>                                                  |
| C84 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.40 (dq, <i>J</i> = 19.4, 6.6 Hz, 2H), 2.22 (ddd, <i>J</i> = 20.3, 12.5, 5.1 Hz, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H).</p>                                                              | C85 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.02 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 7.05 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.14 (tdd, <i>J</i> = 12.4, 8.2, 5.2 Hz, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H).</p>                                                          |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C86 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | C87 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (dt, <i>J</i> = 7.9, 2.8 Hz, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 4.44 (dq, <i>J</i> = 59.6, 6.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.14 (dd, <i>J</i> = 14.9, 7.3, 4.0 Hz, 2H), 2.01 – 1.96 (m, 2H), 1.64 – 1.53 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                 |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 5.1, 2.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.61 – 1.47 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                  |
| C88 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | C89 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 12.9, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.23 – 2.11 (m, 2H), 1.99 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                           |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.09 – 8.08 (m, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (ddd, <i>J</i> = 7.0, 5.1, 1.7 Hz, 2H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.57 – 6.54 (m, 1H), 6.46 – 6.41 (m, 1H), 6.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 2H), 1.98 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.4 Hz, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H).                                                                                                                                                                                 |
| C90 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | C91 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.83 – 8.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.78 – 8.75 (m, 1H), 8.27 – 8.24 (dd, <i>J</i> = 5.2, 2.0 Hz, 2H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 8.07 – 8.02 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.2 Hz, 1H), 7.95 – 7.92 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.78 – 6.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.99 – 4.95 (s, 2H), 4.59 – 4.49 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.27 – 2.14 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.7 Hz, 2H), 2.09 – 2.00 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.74 – 1.58 (tt, <i>J</i> = 13.1, 7.5 Hz, 2H).                                                     |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.45 – 8.44 (m, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.5, 1.7 Hz, 2H), 6.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.59 (dd, <i>J</i> = 21.2, 9.8, 4.1 Hz, 2H).                                                                                                                                                                         |
| C92 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | C93 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.66 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.29 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 4.51 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (h, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.15 (dt, <i>J</i> = 9.1, 4.1 Hz, 2H), 1.97 (td, <i>J</i> = 7.1, 6.7, 2.7 Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 2H). |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.86 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.19 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.16 (dq, <i>J</i> = 11.7, 6.0 Hz, 2H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 1.89 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 2H). |
| C94 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | C95 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 12.1, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 4.60 – 4.43 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.06 (ddd, <i>J</i> = 6.9, 4.8, 2.6 Hz, 2H), 1.65 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 8.5, 4.8 Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                                      |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 – 7.32 (m, 5H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.19 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 9.7, 5.7 Hz, 2H), 1.98 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.89 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 2H).                                                                                                                                                        |

[1075] 实施例D1

[1076] 合成6'-(((1S,3S)-3-(嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1077] 步骤A: 6'-((1S,3S)-3-((吡啶-2-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

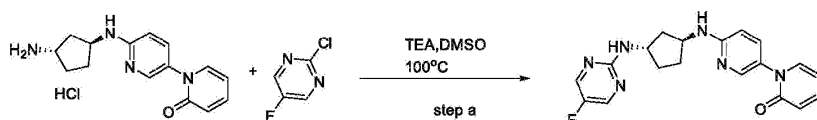
[1078] 将1(0.25克, 0.814毫摩尔)溶于DMSO(5毫升)中, 加入2(93毫克, 0.814毫摩尔)、三乙胺(0.412克, 4.07毫摩尔)氮气保护, 100摄氏度下反应16小时。

[1079] 反应完毕, 冷却至室温, 10毫升水淬灭, 乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物C18柱柱层析(水/乙腈=95/5→乙腈)得到50毫克6'-((1S,3S)-3-((吡啶-2-氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。

[1080] LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=349。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.25(d, J=4.7Hz, 2H), 7.92(d, J=2.6Hz, 1H), 7.60(dd, J=6.8, 2.1Hz, 1H), 7.48(ddd, J=9.0, 6.7, 2.2Hz, 1H), 7.40(dd, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.22(d, J=7.2Hz, 1H), 6.93(d, J=6.9Hz, 1H), 6.57 - 6.50(m, 2H), 6.45(d, J=9.2Hz, 1H), 6.28(t, J=6.7Hz, 1H), 4.39 - 4.28(m, 2H), 2.21 - 2.07(m, 2H), 1.98 - 1.80(m, 2H), 1.59 - 1.44(m, 2H)。

[1081] 实施例D2

[1082] 合成6'-((1S,3S)-3-((5-氟吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1083] 步骤A: 6'-((1S,3S)-3-((5-氟吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

[1084] 将1(0.3克, 0.977毫摩尔)溶于DMSO(5毫升)中, 加入2(129毫克, 0.977毫摩尔)、三乙胺(0.492克, 4.89毫摩尔)氮气保护, 100摄氏度下反应12小时。

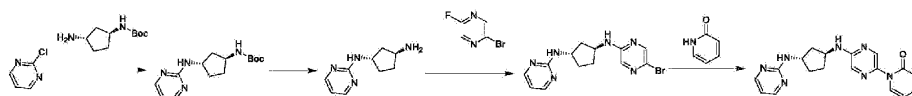
[1085] 反应完毕, 冷却至室温, 10毫升水淬灭, 乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物C18柱柱层析(水/乙腈=95/5→乙腈)得到60毫克6'-((1S,3S)-3-((5-氟吡啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮。



[1086] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=367。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33(s,2H),7.91(d,J=2.7 Hz,1H),7.59(dd,J=6.9,2.1Hz,1H),7.52 - 7.26(m,3H),6.92(d,J=6.9Hz,1H),6.52(d,J=8.9Hz,1H),6.44(d,J=9.2Hz,1H),6.27(t,J=6.7Hz,1H),4.39 - 4.18(m,2H),2.22 - 2.03(m,2 H),1.95 - 1.79(m,2H),1.61 - 1.40(m,2H)。

[1087] 实施例D3

[1088] 合成1-(5-((1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)酮



[1089] 步骤1: 合成(1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯

[1090] 25℃下, 将2-氯嘧啶(2.00g,17.48mmol), (1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(3.50g,17.48mmol)和DIPEA(11.3g,81.4mmol)溶解在DMSO(20mL)中, 加完升温至100℃反应16h。

[1091] 加入水100毫升, 然后EA(100mL\*2)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 所得残余物过正相柱(正己烷: 乙酸乙酯10: 1到1: 1)得到3.4g黄色固体(1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(3.4g,69.9% yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=279。

[1092] 步骤2: 合成(1S, 3S)-N1-嘧啶-2-基环戊烷-1,3-二胺

[1093] 25℃下, 将(1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(3.40g,12.21mmol)溶解在盐酸二氧六环(50mL)中, 接着室温下反应3h。反应完后反应液直接旋干得到粗品直接下一步。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=179。

[1094] 步骤3: 合成1S, 3S-N1-(5-溴吡嗪-2-基)-N3-嘧啶-2-基环戊烷-1,3-二胺

[1095] 25℃下, 将(1S, 3S)-N1-(嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺2.5个盐酸盐(1.8克, 6.68mmol),2-溴-5-氟吡嗪(1.42g,8.02mmol),碳酸钾(4.62g,33.4mmol)溶解在DMSO(20ml)中,140度搅拌搅拌12个小时

[1096] 加入水100毫升, 然后EA(100mL\*2)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 所得残余物过正相柱(正己烷: 乙酸乙酯10: 1到1: 1)得

到1.6g黄色固体1S, 3S-N1-(5-溴吡嗪-2-基)-N3-嘧啶-2-基环戊烷-1,3-二胺(1.6g,71.4%yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=336。

[1097] 步骤4: 合成1-(5-((1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)酮

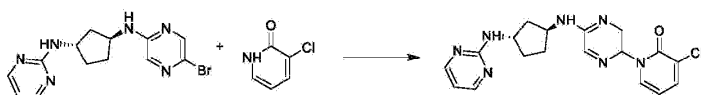
[1098] 25℃下, 将1S, 3S-N1-(5-溴吡嗪-2-基)-N3-嘧啶-2-基环戊烷-1,3-二胺(750mg,2.24mmol), 1,2-二氢吡啶-2-酮(430mg,4.48mmol),磷酸三钾(950mg, 4.48mmol),碘化亚铜(85mg,0.45mmol), (1R, 2R)-N, N'-二甲基-1,2-环己二胺(130mg, 0.9mmol)溶解在DMSO(20ml)中, 在氮气保护下130度搅拌12个小时

[1099] 加入水100毫升, 然后EA(100mL\*2)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品得到粗品甲酸体系制备分离得到纯品340mg淡黄色固体1-(5-((1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)酮(340mg, 43.4%yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=350.

[1100] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 - 8.22(m,3H),7.86(d,J=1.5Hz,1H),7.72(dd,J=7.0,2.1Hz,1H),7.50(ddd,J=8.6,6.6,1.9Hz,2H),7.25(d,J=7.3Hz,1H),4.35(dh,J=25.8,6.7Hz,2H),2.25 - 2.05(m,1H),1.91(tdd,J=13.2,10.5,6.2Hz,2H),1.54(ddd,J=17.8,12.7,6.5Hz,2H).

[1101] 实施例D4

[1102] 合成3-氯-1-(5-((1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)酮



[1103] 步骤1: 合成3-氯-1-(5-((1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)酮

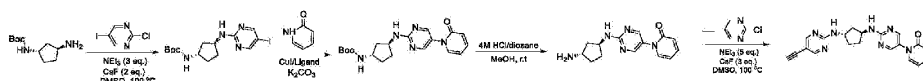
[1104] 25℃下, 将1S, 3S-N1-(5-溴吡嗪-2-基)-N3-嘧啶-2-基环戊烷-1,3-二胺(750mg,2.24mmol), 3-氯吡啶-2(1H)酮(580mg,4.48mmol),磷酸三钾(950mg, 4.48mmol),碘化亚铜(85mg,0.45mmol), (1R, 2R)-N, N'-二甲基-1,2-环己二胺(130mg, 0.9mmol)溶解在DMSO(20ml)中, 在氮气保护下130度搅拌12个小时

[1105] 加入水100毫升，然后EA(100mL\*2)萃取，合并有机相，有机相用饱和盐水(50mL)洗涤，浓缩得到粗品得到粗品甲酸体系制备分离得到纯品310mg白色固体3-氯-1-(5-((1S, 3S)-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)酮(340 mg, 34.2% yield)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 384.

[1106] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26(d, J=4.7Hz, 3H), 7.85(d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(d, J=6.8Hz, 1H), 7.57(d, J=6.9Hz, 1H), 7.24(d, J=7.4Hz, 1H), 6.54(t, J=4.8Hz, 1H), 6.36(t, J=7.1Hz, 1H), 4.35(dq, J=20.5, 6.9Hz, 2H), 2.21 - 2.13(m, 2H), 1.93(dq, J=12.4, 6.7Hz, 2H), 1.61 - 1.52(m, 2H).

[1107] 实施例D5

[1108] 合成1-(2-(((1S,3S)-3-(5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)酮



[1109] 步骤A: ((1S,3S)-3-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1110] 在室温下，依次将N-[(1S,3S)-3-氨基环戊基]氨基甲酸叔丁酯(2g, 9.99mmol, 1.0当量)，2-氯-5-碘嘧啶(2.88g, 11.99mmol, 1.2当量)，三乙胺(3.03g, 29.97mmol, 3.0当量)，氟化铯(3.03g, 19.98mmol, 2.0当量)加于二甲基亚砜中(40mL)，搅拌均匀后将反应混合物转至油浴中加热至100摄氏度，反应过夜。

[1111] 反应结束，加入乙酸乙酯(100mL)稀释反应液，过滤固体杂质，加水(75mL\*3)萃取，有机相经减压浓缩后得到的粗产物经硅胶柱(80g规格, 洗脱剂为：正己烷/乙酸乙酯=10/3)提纯，得到1.341g白色固体((1S,3S)-3-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(33.22%收率)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 405。

[1112] 步骤B: ((1S,3S)-3-((5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1113] 在氮气保护氛下，依次将((1S,3S)-3-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1.341g, 3.32mmol, 1.0当量)，2-羟基吡啶(0.35g, 3.65mmol, 1.1当量)，N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(0.094g, 0.66mmol, 0.2当量)，碘化亚铜(0.13g, 0.66mmol, 0.2当量)

量), 碳酸钾(0.92g, 6.64mmol, 2.0当量)加于1,4-二氧六环(13mL)中, 搅拌均匀后转至油浴中加热至110摄氏度反应过夜。

[1114] 反应结束, 加入EA50mL稀释反应液, 过滤除去固体杂质, 有机相经减压浓缩得到的粗产物经硅胶柱(80克规格, 洗脱剂: 乙酸乙酯)纯化得到1.11克黄色固体((1S,3S)-3-((5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(90.09%收率).LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=372。

[1115] 步骤C: 1-(2-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮的合成

[1116] 在室温下, 将((1S,3S)-3-((5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1.11g, 2.99毫摩尔, 1.0当量)溶于甲醇(5mL), 滴加4M氯化氢的1,4-二氧六环溶液(7.5毫升, 29.90毫摩尔, 10.0当量), 在室温下剧烈搅拌约4小时。

[1117] 反应结束, 旋干有机溶剂得到0.81克黄色固体1-(2-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(99.90%收率)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=272。

[1118] 步骤D: (1-(2-(((1S,3S)-3-((5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮的合成

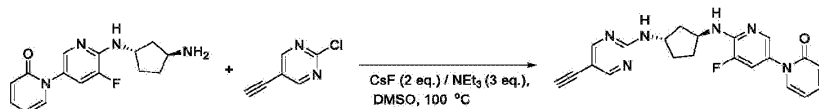
[1119] 在室温下, 依次将1-(2-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(0.19g, 0.70mmol, 1.0当量), 2-氯-5-乙炔基嘧啶(0.12g, 0.84mmol, 1.2当量), 三乙胺(0.35克, 3.5毫摩尔, 5.0当量), 氟化铯(0.32克, 2.1毫摩尔, 3当量)溶于二甲基亚砜(3毫升)中, 搅拌均匀后转至油浴中加热至100摄氏度反应过夜。

[1120] 反应结束, 加入乙酸乙酯(50毫升)稀释反应液, 过滤除去固体杂质, 粗产物溶于适量DMSO中, 用C18柱(120克规格, 洗脱剂为: 乙腈/水)进行提纯得到162毫克黄色固体1-(2-(((1S,3S)-3-((5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮(61.23%收率)。

[1121] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=374。核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.35(d, J=2 7.7Hz, 4H), 7.77(d, J=7.3Hz, 1H), 7.69 - 7.60(m, 2H), 7.50(ddd, J=8.9, 6.6, 2.1Hz, 1H), 6.4 7(dd, J=9.2, 1.2Hz, 1H), 6.31(td, J=6.7, 1.3Hz, 1H), 4.42 - 4.31(m, 2H), 4.22(s, 1H), 2.11(q, d, J=10.6, 10.2, 5.8Hz, 2H), 1.91(t, J=6.9Hz, 2H), 1.61 - 1.49(m, 2H)。

[1122] 实施例D6

- [1123] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



- [1124] 步骤A: 6'-(((1S,3S)-3-((5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成

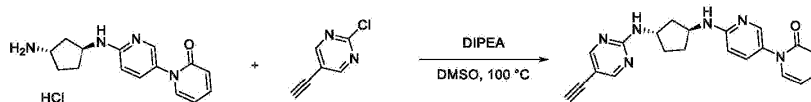
- [1125] 在室温氮气保护条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(0.19克, 0.7毫摩尔, 1.0当量), 2-氯-5-乙炔基嘧啶(0.116克, 0.84毫摩尔, 1.2当量), 三乙胺(0.212克, 2.1毫摩尔, 3当量), 氟化铯(0.213克, 1.4毫摩尔, 2当量)溶于二甲基亚砜(4毫升)中, 于100摄氏度条件下反应过夜。

- [1126] 反应结束, 加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.10克黄色固体6'-(((1S,3S)-3-((5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(收率37%)。

- [1127] LC-MS:  $[M+H]^+ = 391$ 。核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.38(s, 2H), 7.89 - 7.70(m, 2H), 7.64(dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.59 - 7.45(m, 2H), 6.93(d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.51 - 6.43(m, 1H), 6.29(td,  $J = 6.7, 1.4$  Hz, 1H), 4.50(p,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.39(q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.22(s, 1H), 2.18 - 2.07(m, 2H), 1.94(td,  $J = 6.9, 2.9$  Hz, 2H), 1.64 - 1.50(m, 2H)。

- [1128] 实施例D7

- [1129] 合成6'-(((1S, 3S)-3-((5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



- [1130] 室温下, 25mL圆底烧瓶中依次加入6'-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(0.34g, 1mmol), 2-氯-5-乙炔基嘧啶(0.21g, 1.48mmol), DMSO (5mL), DIPEA(0.64g, 4.95mmol)。将反应体系置换为氮气氛围, 升温至100℃反应过夜。反应结束后, 将反应体系冷却至室温, 加入水(5mL)淬灭, EA萃取(20mL)



[1138] 步骤B: 合成化合物D9-3

[1139] 将化合物D9-2(0.9克, 2.43毫摩尔)溶于甲醇(5毫升)中, 加入5毫升4摩尔/升的氯化氢二氧六环溶液, 室温反应2小时。

[1140] 将反应液浓缩, 剩余物用甲醇溶解, 加OH型离子交换树脂调pH至7, 过滤, 滤液浓缩。得到430毫克类棕色固体化合物D9-3(收率: 65%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=271.

[1141] 步骤C: 合成化合物D9-5

[1142] 将化合物D9-4(5.0克, 25.9毫摩尔)溶于四氢呋喃(50毫升)和水(10毫升)的混合溶液中, 依次加入乙烯基三氟硼酸钾(3.47克, 25.9毫摩尔), 碳酸铯(25.27克, 77.6毫摩尔), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.95克, 1.30毫摩尔), 在氮气氛围下于到80℃反应16小时。将反应液加入水(70毫升)中, 乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。合并有机相, 用饱和食盐洗涤, 干燥, 浓缩。所得物用Flash柱纯化(0-30%乙酸乙酯/石油醚), 得到1.75克类白色固体混合物D9-5(收率: 48%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=141.

[1143] 步骤D: 合成化合物D9-6

[1144] 将化合物D9-5(1.76克, 12.6毫摩尔)溶于甲苯(50毫升)中, 加入化合物D9-6(7.68克, 37.8毫摩尔)和四丁基溴化铵(244毫克, 0.756毫摩尔), 在氮气氛围下于到110℃反应16小时。将反应液直接浓缩。所得物用Flash柱纯化(0-50%乙酸乙酯/石油醚), 得到1.84克类白色固体混合物7(收率: 77%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=191.

[1145] 步骤E: 合成目标化合物

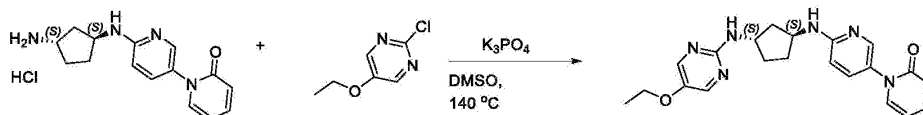
[1146] 将混合物D9-6(320毫克, 1.68毫摩尔)溶于二甲基亚砜(8毫升)中, 加入二异丙基乙胺(300毫克, 2.28毫摩尔)和化合物D9-3(200毫克, 0.74毫摩尔), 在氮气氛围下于110℃反应12小时。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 用二氯甲烷(10毫升×3)萃取。合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗三次, 分离有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash柱纯化(0-100%乙酸乙酯/石油醚), 再用反相C18柱纯化, 得40毫克类白色固体目标化合物(收率: 5.6%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=425.

[1147] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,Methanol-d<sub>4</sub>): δ 8.21(s,2H),8.02-7.94(m,1H),7.70-7.60(m,2H),7.48(ddJ=8.9,2.7Hz,1H),6.65(ddJ=9.0,0.9Hz,2H),6.50(tdJ=6.8,1.4Hz,1H),4.4

1(dp,J=19.5,6.7Hz,2H),2.73(td,J=12.2,7.9Hz,1H),2.31(dtd,J=9.9,5.1,3.1Hz,2H),2.10-2.00(m,2H),1.91(tdd,J=12.0,8.0,5.4Hz,1H),1.77-1.57(m,3H).

[1148] 实施例D10

[1149] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1150] 步骤1: 6'-(((1S,3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

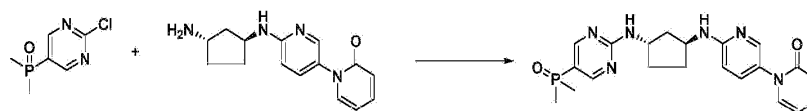
[1151] 25℃下, 将6'-(((1S, 3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮盐酸盐(172mg,0.5mmol), 2-氯-5-乙氧基嘧啶(120mg,0.75mmol)溶解在DMSO(5mL)中, 加入磷酸钾(634mg,3mmol),加完升温至140℃反应过夜。

[1152] 加入水10毫升, 然后EA(10mL\*3)萃取, 合并有机相, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(EA:MeOH=13:1)纯化得到41毫克浅黄色固体产物6'-(((1S,3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(41mg,21% yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=393.2。

[1153] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 8.08-8.00(m,3H),7.51(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.42-7.35(m,1H),7.29(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),6.64(d,J=9.2Hz,1H),6.43(d,J=8.9Hz,1H),6.23(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.95(d,J=7.0Hz,1H),4.86(d,J=6.8Hz,1H),4.41-4.32(m,1H),4.29-4.19(m,1H),3.99(q,J=7.0Hz,2H),2.31(d,J=5.1Hz,2H),2.02(d,J=6.8Hz,2H),1.63-1.50(m,2H),1.38(t,J=7.0Hz,3H).

[1154] 实施例D11

[1155] 合成1-(6-{[(1S, 3S)-3-[5-(二甲基磷酰基)嘧啶-2-基]氨基]环戊基}氨基)吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮





[1156] 步骤1: 1-(6-{[(1S, 3S)-3-[(5-(二甲基磷酰基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

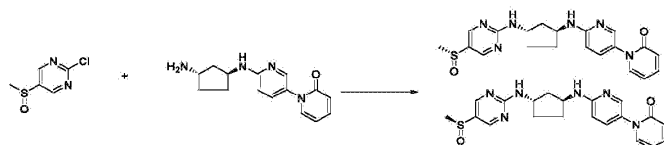
[1157] 20℃下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(280mg, 0.91mmol), 2-氯-5-(二甲基磷酰基)嘧啶(0.23g, 1.18mmol)三乙胺(0.2克, 9.1mmol)DMF(10毫升)加入到50毫升的单口瓶中, 升温至100℃下反应过夜。

[1158] 浓缩除去溶剂, 柱层析纯化(DCM/MeOH=10/1)得到产品粗品, 在经反相柱纯化得到类白色固体柱层析(DCM:MeOH=100:3)得到类白色固体1-(6-{[(1S, 3S)-3-[(5-(二甲基磷酰基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(253mg, 65.3% yield)。

[1159] LC-MS:  $[M+H]^+ = 425$ 。  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.07(s, 1H), 7.92(d,  $J=2.6$ Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.48(ddd,  $J=9.0, 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.38(d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 6.94(dd,  $J=10.7, 7.1$ Hz, 2H), 6.52(d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 6.44(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 6.27(d,  $J=1.4$ Hz, 1H), 4.33(dp,  $J=20.4, 6.7$ Hz, 2H), 2.70(td,  $J=7.5, 4.2$ Hz, 4H), 2.19 - 2.05(m, 2H), 2.03 - 1.79(m, 4H), 1.49(td,  $J=12.4, 7.0$ Hz, 2H)。

[1160] 实施例D12

[1161] 合成1-(6-{[(1S, 3S)-3-[(5-甲硫基嘧啶-2-基)氨基]环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮



[1162] 步骤1: 1-(6-{[(1S, 3S)-3-[(5-甲硫基嘧啶-2-基)氨基]环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[1163] 20℃下, 将1-(6-{[(1S, 3S)-3-氨基环戊基]氨基}吡啶-3-基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(414.5mg, 1.351mmol)2-氯-5-甲磺酰基嘧啶(0.48g, 2.7mmol)三乙胺(1.37克, 13.5mmol)DMF(20毫升)加入到50毫升的单口瓶中, 升温至100℃下反应过夜。

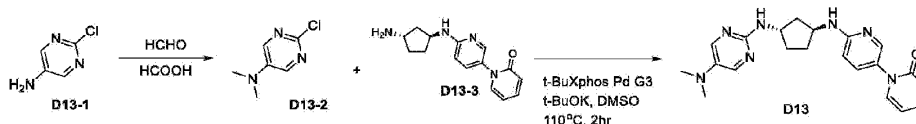
[1164] 浓缩, 然后经柱层析(DCM:MeOH=20:1), 然后反相柱纯化得到430mg混合物, 经拆分得到峰1(3mg, 41.6% yield)  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57(s, 2H), 8.04(d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.92(d,  $J=2.7$ Hz, 1H), 7.60(dd,  $J=6.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.48(ddd,  $J=9.0, 6.$

6,2.1Hz,1H),7.40(ddJ=8.9,2.7Hz,1H),6.95(dJ=6.8Hz,1H),6.53(dJ=8.9Hz,1H),6.45(dJ=9.2Hz,1H),6.28(tdJ=6.7,1.3Hz,1H),4.43(qJ=7.0Hz,1H),4.33(qJ=6.5Hz,1H),2.83(s,3H),2.14(dpJ=12.9,6.5,5.9Hz,2H),2.00 - 1.87(m,2H),1.54(ddtJ=18.6,13.5,7.1Hz,2H).LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=411。(前峰)

[1165] 得到峰2(51mg,41.6% yield)<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57(s,2H),8.04(dJ=7.3Hz,1H),7.93(dJ=2.7Hz,1H),7.61(s,1H),7.48(s,1H),7.44 - 7.37(m,1H),6.95(dJ=6.9Hz,1H),6.53(dJ=8.9Hz,1H),6.48 - 6.42(m,1H),6.28(dJ=1.4Hz,1H),4.43(qJ=7.0Hz,1H),4.33(qJ=6.5Hz,1H),2.83(s,3H),2.21 - 2.09(m,2H),2.01 - 1.87(m,2H),1.54(ddtJ=18.4,13.1,6.7Hz,2H).LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=411。(后峰)

[1166] 实施例D13

[1167] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(二甲氨基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1168] 步骤A: 合成化合物D13-2

[1169] 将化合物D13-1(2.0克, 15.5毫摩尔)溶于3.24毫升甲酸中, 加入37%甲醛水溶液(3.47毫升, 279毫摩尔), 105度反应4小时。将反应液减压浓缩, 剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 过滤。所得固体用Flash柱纯化(0 - 50%乙酸乙酯/石油醚), 得到760毫克白色固体化合物D13-2(收率: 32.5%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=158。

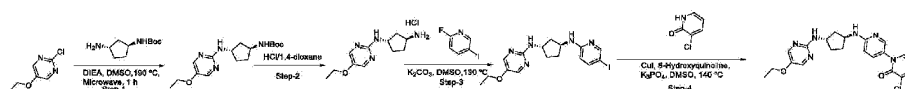
[1170] 步骤B: 合成目标化合物

[1171] 将化合物D13-2(70毫克, 0.44毫摩尔)和化合物3(100毫克, 0.37毫摩尔)溶于2毫升二甲基亚砜中, 加入叔丁醇钾(157毫克, 0.74毫摩尔)和甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(59毫克, 0.074毫摩尔), 氮气保护下于110度反应2小时。将反应液加入到20毫升饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0%-10%甲醇/二氯甲烷), 得16.3毫克白色固体目标化合物(收率: 11.3%)。

[1172] LCMS:  $[M+H]^+ = 392$ .  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.01 (s, 2H), 7.91 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 6.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 9.1, 6.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 17.5, 8.1$  Hz, 2H), 6.44 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.27 (dq,  $J = 13.7, 6.6$  Hz, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.10 (dq,  $J = 12.5, 6.1$  Hz, 2H), 1.86 (q,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.48 (td,  $J = 13.0, 12.3, 7.2$  Hz, 2H).

[1173] 实施例D14

[1174] 合成3-氯-6'-(((1S, 3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1175] 步骤A: (1S, 3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[1176] 室温下, 将2-氯-5-乙氧基嘧啶(1g, 6.31mmol), N-[(1S, 3S)-3-氨基环戊基]氨基甲酸叔丁酯(1.39g, 6.94mmol)和DIEA(2.45g, 18.93mmol)加入到DMSO(50, 10mL), 用微波合成仪加热至190°C反应60分钟。

[1177] 反应结束, 溶液用C18柱层析纯化(洗脱剂: 乙腈/水 = 55/45, V/V), 得到淡黄色固体(1S, 3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(680mg, Yield 33.45%), LC-MS:  $[M+H]^+ = 323$ 。步骤B: 合成(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-乙氧基嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐

[1178] 室温下, 将(1S, 3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(0.68g, 2.11mmol)溶于甲醇(10mL)中, 再加4M HCl/1,4-dioxane(5mL), 保持室温搅拌反应1小时。反应结束, 直接旋蒸浓缩至残余, 用于下一步反应。

[1179] 步骤C: 合成(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-乙氧基嘧啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-碘吡啶-2-基)环戊-1,3-二胺

[1180] 室温下, 将(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-乙氧基嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(0.55g, 2.13mmol), 2-氟-5-碘吡啶(0.71g, 3.19mmol)和碳酸钾(1.47g, 10.65mmol)加入到DMSO(10mL), 微波辐射加热至130°C反应2小时。

[1181] 反应结束, 加入H<sub>2</sub>O(50毫升), 混合液用乙酸乙酯(3\*30mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(3\*20mL)洗涤, 再用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并旋蒸至残余, 所

得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=55/45, V/V), 得到淡黄色固体(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-乙氧基嘧啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-碘吡啶-2-基)环戊-1, 3-二胺(0.495g, Yield 54.76%), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=426。

[1182] 步骤D: 合成3-氯-6'-(((1S, 3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮

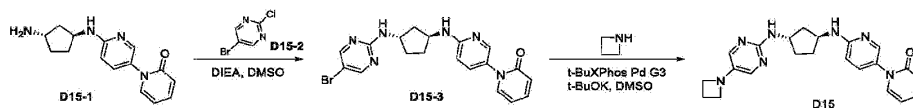
[1183] 室温下, 将(1S, 3S)-N<sup>1</sup>-(5-乙氧基嘧啶-2-基)-N<sup>3</sup>-(5-碘吡啶-2-基)环戊-1, 3-二胺(200mg, 0.47mmol), 3-氯-1,2-二氢吡啶-2-酮(182.65mg, 1.41mmol), CuI (17.90mg, 0.094mmol), 8-羟基喹啉(27.29mg, 0.19mmol)和磷酸钾(299.30mg, 1.41mmol)加入到DMSO(2mL), 置换三次氮气, 放置油浴加热至135℃反应过夜。

[1184] 反应结束, 加入H<sub>2</sub>O(30毫升), 混合液用乙酸乙酯(3\*20mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(2\*20mL)洗涤, 再用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并旋蒸至残余, 所得残余物用C18反相柱柱层析纯化(ACN/H<sub>2</sub>O, 45% ACN), 得到黄色产物3-氯-6'-(((1S, 3S)-3-((5-乙氧基嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(112mg, Yield 54.67%), LC-MS: [M+H]<sup>+</sup>=427。

[1185] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.09(s, 2H), 7.96(d, J=2.6Hz, 1H), 7.82(dd, J=7.3, 1.8Hz, 1H), 7.66(dd, J=6.8, 1.8Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 6.98(d, J=6.8Hz, 1H), 6.85(d, J=6.3Hz, 1H), 6.53(d, J=8.9Hz, 1H), 6.31(t, J=7.0Hz, 1H), 4.29(dq, J=13.8, 6.8, 6.3Hz, 2H), 3.99(q, J=6.9Hz, 2H), 2.21 - 2.03(m, 2H), 1.96 - 1.80(m, J=6.8Hz, 2H), 1.50(tt, J=14.8, 7.6Hz, 2H), 1.28(t, J=6.9Hz, 3H)。

[1186] 实施例D15

[1187] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(氮杂环丁-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1188] 步骤A: 合成化合物D15-2

[1189] 将化合物D15-1(500毫克, 1.85毫摩尔)溶于5毫升二甲基亚砜中, 加入化合物2(533毫克, 2.78毫摩尔), N, N-二异丙基乙胺(716毫克, 5.56毫摩尔), 氮气氛围下升至120度反应16小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(10毫

升×3)萃取。合并有机相，干燥，浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0%–10% 甲醇/二氯甲烷)，得到740毫克褐色油状化合物D15-3(收率：94%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=427/429.

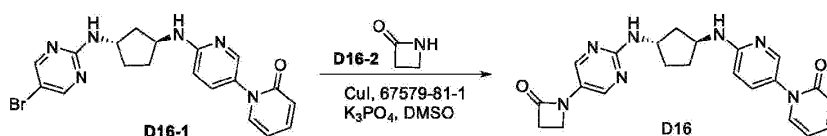
[1190] 步骤B: 合成目标化合物

[1191] 将化合物D15-3(150毫克, 0.35毫摩尔)溶于2毫升无水二甲基亚砜中，加入氮杂环丁烷(24毫克, 0.42毫摩尔)，叔丁醇钾(78毫克, 0.7毫摩尔)和[甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)]钯(II)(14毫克, 0.0175毫摩尔)，氮气氛围下升至110度反应8小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中，乙酸乙酯(10毫升×3)萃取。合并有机相，干燥，浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0%–10% 甲醇/二氯甲烷)，得到13毫克淡黄色固体目标化合物(收率：9%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=404.

[1192] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.90(d, J=2.7Hz, 1H), 7.68(s, 2H), 7.59(dd, J=6.8, 2.1Hz, 1H), 7.47(ddd, J=8.9, 6.6, 2.1Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 6.90(d, J=6.9Hz, 1H), 6.52(dd, J=11.2, 8.1Hz, 2H), 6.43(dd, J=9.3, 1.2Hz, 1H), 6.26(td, J=6.7, 1.4Hz, 1H), 4.25(dq, J=16.7, 6.7Hz, 2H), 3.70(t, J=7.1Hz, 4H), 2.26(p, J=7.1Hz, 2H), 2.09(ddt, J=19.8, 7.7, 5.2Hz, 2H), 1.85(hept, J=7.0Hz, 2H), 1.46(td, J=12.1, 7.0Hz, 2H).

[1193] 实施例D16

[1194] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1195] 步骤A: 合成化合物

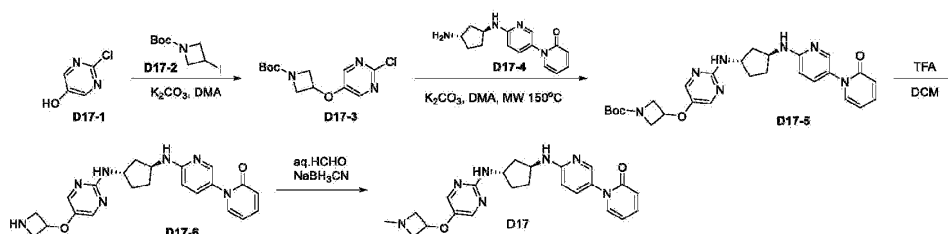
[1196] 将化合物D16-1(300毫克, 0.70毫摩尔)和化合物D16-2(60毫克, 0.85毫摩尔)溶于5毫升二甲基亚砜中，加入磷酸钾(297毫克, 1.4毫摩尔)，碘化亚铜(13毫克, 0.07毫摩尔)和反式-N,N'-二甲基1,2-环己二胺(20毫克, 0.14毫摩尔)，氮气氛围下升至110度反应16小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中，乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并有机相，干燥，浓缩。

[1197] 所得物用Flash硅胶柱纯化(0-10% 甲醇/二氯甲烷), 得到10.3毫克白色固体目标化合物(收率: 3.4%)。

[1198] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=418. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.43(s,2H),7.98(d,J=2.7Hz,1H),7.66(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),7.54(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.45(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),7.33(d,J=7.2Hz,1H),6.99(d,J=6.9Hz,1H),6.58(d,J=8.9Hz,1H),6.50(d,J=9.0Hz,1H),6.33(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.43 - 4.32(m,2H),3.65(t,J=4.4Hz,2H),3.13(t,J=4.3Hz,2H),2.28 - 2.13(m,2H),2.01 - 1.87(m,2H),1.57(ddt,J=14.9,12.1,8.3Hz,2H).

[1199] 实施例D17

[1200] 合成6'-(((1S,3S)-3-((5-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1201] 步骤A: 合成化合物D17-3

[1202] 将化合物D17-2(2.1克, 7.4毫摩尔)溶于N,N-二甲基乙酰胺(20毫升)中, 加入化合物D17-1(1.4克, 11.1毫摩尔)和碳酸钾(2.1克, 14.8毫摩尔)。氮气保护下升至60度反应过夜。反应液降至室温, 倒入饱和氯化铵水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯(40毫升×3)萃取, 有机相干燥, 过滤, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0-80% 乙酸乙酯/石油醚), 得到1.6克白色固体化合物D17-3(收率: 75.6%)。LCMS:[M+H-56]<sup>+</sup>=230.

[1203] 步骤B: 合成化合物D17-5

[1204] 将化合物D17-4(135毫克, 0.5毫摩尔)溶于N,N-二甲基乙酰胺(3毫升)中, 加入化合物D17-3(171毫克, 0.6毫摩尔)和碳酸钾(138毫克, 1毫摩尔)。氮气置换, 微波150度反应40分钟。另投两批次化合物D17-4(210毫克)。反应液倒入饱和氯化铵水溶液中淬灭, 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取, 有机相干燥, 过滤, 旋干。所

得物用Flash柱纯化(0 - 10% 甲醇/二氯甲烷), 得到140毫克淡黄色固体化合物D17-5(收率: 13.1%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=520.

[1205] 步骤C: 合成化合物6

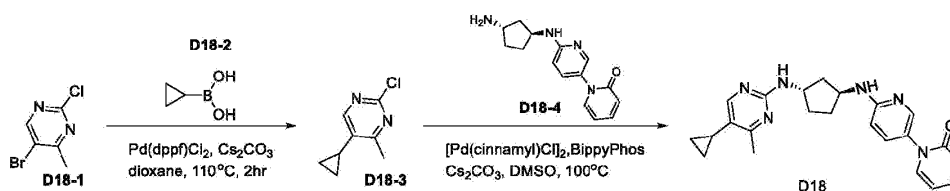
[1206] 将化合物D17-5(140毫克, 0.27毫摩尔)溶于二氯甲烷(2毫升)中, 加入三氟乙酸(0.4毫升)。室温反应2小时。将反应液不加热旋干, 剩余物甲醇溶解, 用OH型离子交换树脂中和, 过滤, 旋干。得到90毫克淡黄色油状化合物D17-6(收率: 79.4%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=420.

[1207] 步骤D: 合成目标化合物

[1208] 将化合物D17-6(90毫克, 0.21毫摩尔)溶于甲醇(2毫升)中, 加入37% 甲醛水溶液(21毫克, 0.26毫摩尔)和1滴乙酸, 室温反应1小时。加入氰基硼氢化钠(20毫克, 0.32毫摩尔), 继续室温反应2小时。将反应液旋干。所得物用制备硅胶板纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1), 得到31.7毫克黄色固体目标化合物(收率: 34.8%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=434.

[1209] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.11(s,2H),7.97(tJ=4.2Hz,1H),7.66(ddJ=6.8,2.1 Hz,1H),7.54(dddJ=9.0,6.5,2.1Hz,1H),7.45(ddJ=8.8,2.8Hz,1H),7.14 - 6.81(m,2H),6.58(dJ=8.9Hz,1H),6.50(dJ=9.2Hz,1H),6.34(tJ=6.7Hz,1H),4.86(pJ=5.7Hz,1H),4.33(ttJ=14.2,7.0Hz,2H),4.17(ddJ=9.9,6.3Hz,1H),3.65(ddJ=10.3,4.9Hz,1H),2.66(s,3 H),2.49(s,1H),2.18(qdJ=13.7,10.7,5.2Hz,3H),1.92(qJ=6.6Hz,2H),1.55(tdJ=13.3,12.3,6.8Hz,2H).

[1210] 实施例D18



[1211] 步骤A: 合成化合物D18-3

[1212] 将化合物D18-1(3克, 14.5毫摩尔)和化合物D18-2(1.5克, 17.4毫摩尔)加入到30毫升无水二氧六环中, 加入碳酸铯(7.1克, 21.8毫摩尔), 氮气保护下加入1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(0.3克, 0.4毫摩尔), 升温至110摄氏度反应16小时。

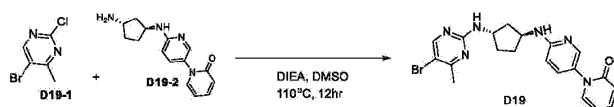
将反应液加入到100毫升饱和氯化铵水溶液中，用二氯甲烷(40毫升×3)萃取，合并有机相，干燥并浓缩。所得物用Flash硅胶柱(7 - 9%乙酸乙酯/石油醚)纯化，得到1.2克淡黄色固体化合物D18-3(49.1%收率)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=169.

[1213] 步骤B: 合成目标化合物

[1214] 将化合物D18-3(300毫克, 1.8毫摩尔)和化合物D18-4(481.0毫克, 1.8毫摩尔)加入到5毫升无水二甲基亚砜中，加入碳酸铯(1.2克, 3.6毫摩尔)，氮气保护下加入氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚物(91毫克, 0.18毫摩尔)和5-二叔丁基膦-1',3',5'-三苯基-1'H-[1,4']二吡唑(180毫克, 0.36毫摩尔)，升温至100摄氏度反应16小时。将反应液加入到20毫升饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取，合并有机相，干燥并浓缩。所得物用Flash硅胶柱(4 - 5%甲醇/二氯甲烷)纯化，再用反相柱(13 - 17%乙腈/水)纯化，得到26毫克白色固体目标化合物(3.6%收率)。

[1215] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=403.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.94(d,J=2.7Hz,1H),7.90(s,1H),7.65 - 7.60(m,1H),7.50(ddd,J=9.0,6.6,2.1Hz,1H),7.42(dd,J=8.9,2.7Hz,1H),6.93(t,J=6.8Hz,2H),6.55(d,J=8.9Hz,1H),6.47(dd,J=9.3,1.1Hz,1H),6.30(td,J=6.7,1.4Hz,1H),4.34(dt,J=15.2,7.2Hz,2H),2.38(s,3H),2.21 - 2.07(m,2H),1.88(qt,J=13.1,7.0Hz,2H),1.70(ddd,J=13.6,8.3,5.3Hz,1H),1.51(td,J=12.4,7.0Hz,2H),0.86 - 0.80(m,2H),0.57 - 0.50(m,2H).

[1216] 实施例D19



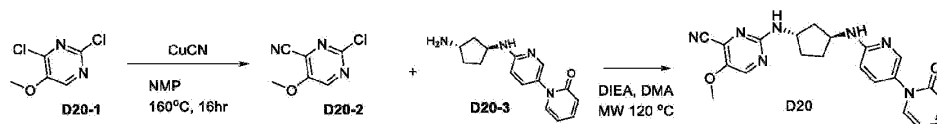
[1217] 将化合物D19-1(200毫克, 1.0毫摩尔)和化合物D19-2(270毫克, 1.0毫摩尔)加入到5毫升无水二甲基亚砜中，加入N,N-二异丙基乙胺(0.5毫升, 3.1毫摩尔)，氮气保护下升温至110度反应12小时。将反应液加入到20毫升饱和氯化铵水溶液中，用二氯甲烷(10毫升×3)萃取，合并有机相，干燥浓缩。所得物用Flash硅胶柱(2 - 3%甲醇/二氯甲烷)纯化，再用反相柱(23 - 26%乙腈/水)纯化，得到280毫克白色固体目标化合物(63.4%收率)。

[1218] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=441.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.26(s,1H),7.92(d,J=2.7Hz,1H),7.60(dd,J=6.8,2.0Hz,1H),7.48(ddd,J=9.0,6.4,2.2Hz,2H),7.40(dd,J=9.0,2.6Hz,



1H), 6.95(s, 1H), 6.52(d, J=8.9Hz, 1H), 6.44(d, J=9.2Hz, 1H), 6.27(dd, J=7.4, 6.1Hz, 1H), 4.37-4.24(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.16-2.06(m, 2H), 1.94-1.79(m, 2H), 1.50(ddd, J=15.5, 12.6, 7.1Hz, 2H).

[1219] 实施例D20



[1220] 步骤A: 合成化合物D20-2

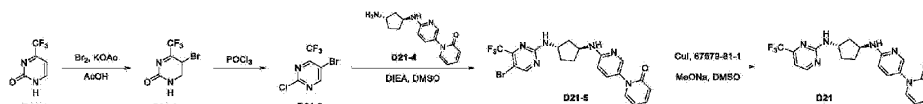
[1221] 将化合物D20-1(2克, 11.2毫摩尔)溶于20毫升N-甲基吡咯烷酮中, 加入氰化亚铜(2克, 22.3毫摩尔), 加热至160度反应16小时。将反应液倒入饱和氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯(50毫升)萃取三遍, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0-30%乙酸乙酯/石油醚), 得640毫克白色固体化合物D20-2(收率: 34%)。LCMS:  $[M+H]^+ = 170$ .

[1222] 步骤B: 合成目标化合物

[1223] 将化合物D20-2(200毫克, 1.18毫摩尔)加入到2毫升N,N-二甲基乙酰胺中, 加入化合物3(320毫克, 1.18毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(0.4毫升, 2.36毫摩尔), 120度下微波反应1小时。将反应液倒入饱和氯化铵(20毫升)中, 用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干, 所得物用Flash柱纯化(0-80%乙酸乙酯/石油醚), 得13.3毫克淡黄色固体目标化合物(收率: 2.7%)。LCMS:  $[M+H]^+ = 404$ .

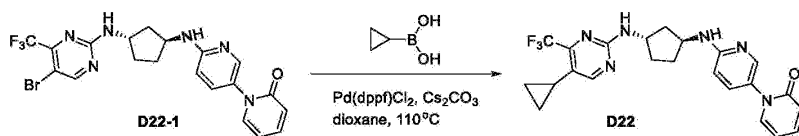
[1224]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61(s, 1H), 7.91(d, J=2.8Hz, 1H), 7.60(dd, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 7.54(d, J=7.2Hz, 1H), 7.47(ddd, J=9.2, 6.4, 2.0Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 6.94(d, J=6.8Hz, 1H), 6.52(d, J=8.8Hz, 1H), 6.44(d, J=9.2Hz, 1H), 6.27(td, J=6.8, 1.6Hz, 1H), 4.30(q, J=6.4Hz, 1H), 4.23(q, J=6.8Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.33(s, 1H), 2.18-2.07(m, 2H), 1.96-1.87(m, 1H), 1.87-1.81(m, 1H), 1.50(dq, J=11.6, 6.8Hz, 2H).

[1225] 实施例D21



[1226] 步骤A: 合成化合物D21-2

- [1227] 将化合物D21-1(5克, 30.5毫摩尔)溶于30毫升醋酸中, 加入醋酸钾(9克, 91.5毫摩尔)和液溴(1.56毫升, 30.5毫摩尔), 80度反应2小时。将反应液浓缩, 加入50毫升水, 乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 旋干。所得物用Flash柱纯化(0 - 50%乙酸乙酯/石油醚), 得2.5克淡黄色固体化合物D21-2(收率: 34%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=243/245.
- [1228] 步骤B: 合成化合物D21-3
- [1229] 将化合物D21-2(1.8克, 7.44毫摩尔)溶于10毫升三氯氧磷中, 升温至110度反应45分钟。将反应液旋干。所得物用Flash柱纯化(0%-20%乙酸乙酯/石油醚), 得1.2克黄色油状物D21-3(收率: 62%)。
- [1230] 步骤C: 合成化合物D21-5
- [1231] 将化合物D21-3(260毫克, 1.0毫摩尔)和化合物4(270毫克, 1.0毫摩尔)加入到5毫升二甲基亚砷中, 加入N,N-二异丙基乙胺(0.35毫升, 2.0毫摩尔), 置换氮气, 升温至80度反应2小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥并浓缩。所得物用Flash柱纯化(0-10%甲醇/二氯甲烷), 得280毫克黄色油状化合物5(收率: 56%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=495/497.
- [1232] 步骤D: 合成目标化合物
- [1233] 将化合物D21-5(50毫克, 0.1毫摩尔)加入到1毫升无水二甲基亚砷中, 加入甲醇钠(22毫克, 0.4毫摩尔), 加入碘化亚铜(2毫克, 0.01毫摩尔)和反-(1R, 2R)-N, N'-二甲基1, 2-环己烷二胺(3毫克, 0.02毫摩尔)。氮气置换, 110度反应16小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥并浓缩。所得物用胶板制备板纯化(二氯甲烷/甲醇=10:1), 得12.6毫克白色固体目标化合物(收率30%)。
- [1234] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=417. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.34(s,2H),8.26(s,2H),7.73(dJ=7.6Hz,1H),7.68(ddJ=6.8,2.1Hz,1H),7.56(dJ=7.6Hz,1H),7.51(dddJ=8.8,6.6,2.0Hz,1H),7.06(s,1H),6.51 - 6.44(m,1H),6.32(tdJ=6.6,1.2Hz,1H),5.96(s,2H),5.14(qJ=6.4,5.4Hz,1H),5.10 - 5.03(m,1H),2.14(tJ=6.0Hz,2H).
- [1235] 实施例D22

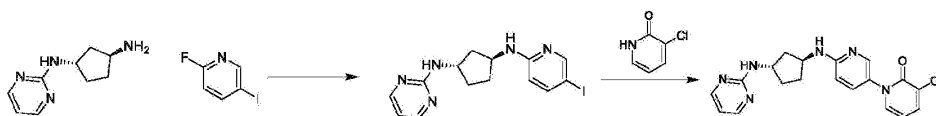


[1236] 将化合物D22-1(280毫克, 0.57毫摩尔)加入到3毫升二氧六环中, 加入环丙基硼酸(58毫克, 0.68毫摩尔), 碳酸铯(279毫克, 0.86毫摩尔)和1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯(44毫克, 0.06毫摩尔), 置换氮气, 升温至110度反应2小时。将反应液旋干。所得物用Flash柱纯化(0-10% 甲醇/二氯甲烷), 得62.8毫克白色固体目标化合物(收率: 24%)。

[1237] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=457. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.31(s,1H),7.92(d,J=2.8Hz,1H),7.77(d,J=6.8Hz,1H),7.60(dd,J=6.8,2.0Hz,1H),7.48(ddd,J=9.2,6.6,2.1Hz,1H),7.39(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),6.93(d,J=6.8Hz,1H),6.52(d,J=9.2Hz,1H),6.44(dd,J=9.2,1.1Hz,1H),6.27(td,J=6.8,1.4Hz,1H),4.30(dd,J=13.6,7.2Hz,2H),2.12(ddt,J=16.0,8.4,5.2Hz,2H),1.97-1.80(m,3H),1.52(ddt,J=18.0,12.4,7.2Hz,2H),0.93-0.82(m,2H),0.71(dt,J=5.6,3.2Hz,2H).

[1238] 实施例D23

[1239] 合成3-氯-6-3-(嘧啶-2-基氨基)环戊基氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮:



[1240] 步骤1: 合成(1S, 3S)-N1-(5-碘吡啶-2-基)-N3-(嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺

[1241] 25°C下, 将(1S, 3S)-N1-(嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺2.5个盐酸盐(900mg, 3.34mmol),2-氟-5-碘吡啶(890mg,4.01mmol),碳酸钾(2.31g,160.7mmol)溶解在DMSO(20ml)中,140度搅拌搅拌12个小时

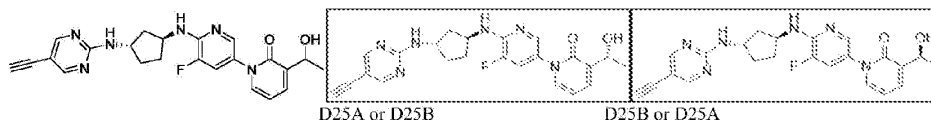
[1242] 加入水100毫升, 然后EA(100mL\*2)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 所得残余物过正相柱(正己烷: 乙酸乙酯10: 1到1: 1)得到590mg淡黄色固体(1S, 3S)-N1-(5-碘吡啶-2-基)-N3-(嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(590mg,46.3% yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=382。

[1250] D24B:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.39(br s, 2H), 7.91(dJ = 2.6Hz, 1H), 7.80(dJ = 7.4Hz, 1H), 7.55–7.48(m, 2H), 7.39(ddJ = 2.6, 8.9Hz, 1H), 6.93(dJ = 6.9Hz, 1H), 6.52(dJ = 8.9Hz, 1H), 6.31(tJ = 6.8Hz, 1H), 5.07(dJ = 4.5Hz, 1H), 4.76–4.66(m, 1H), 4.45–4.

26(m,2H),4.24(s,1H),2.19–2.06(m,2H),1.96–1.82(m,2H),1.62–1.43(m,2H),1.25(dJ=6.4Hz,3H)

[1251] 实施例D25

[1252] 参照前述制备方法，制备得到化合物25，并通过拆分得到化合物25A和25B:



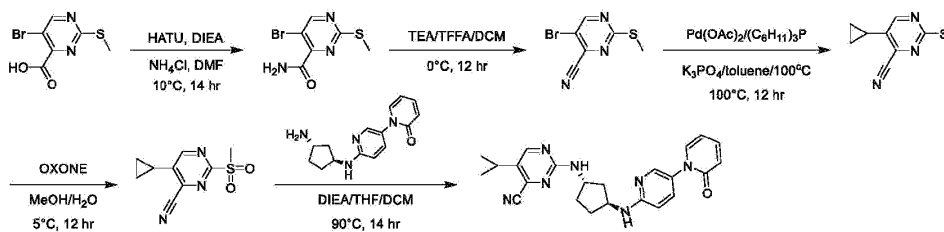
[1253] D25A:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.38(br s,2H),7.83(dJ=2.1Hz,1H),7.79(dJ=7.4Hz,1H),7.57–7.50(m,3H),6.94(dJ=6.5Hz,1H),6.33(tJ=6.8Hz,1H),5.09(dJ=4.6Hz,1H),4.71(quinJ=5.8Hz,1H),4.56–4.45(m,1H),4.44–4.34(m,1H),4.24(s,1H),2.19–2.06(m,2H),2.00–1.88(m,2H),1.66–1.48(m,2H),1.25(dJ=6.4Hz,3H).

[1254] D25B:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.38(br s,2H),7.83(dJ=2.1Hz,1H),7.79(dJ=7.4Hz,1H),7.59–7.49(m,3H),6.94(dJ=6.5Hz,1H),6.33(tJ=6.8Hz,1H),5.09(dJ=4.5Hz,1H),4.71(quinJ=5.8Hz,1H),4.50(sxtJ=7.0Hz,1H),4.44–4.34(m,1H),4.24(s,1H),2.18–2.08(m,2H),2.00–1.88(m,2H),1.67–1.49(m,2H),1.25(dJ=6.4Hz,3H).

[1255] 实施例D26–28

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D26 | <p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>)<br/> <math>\delta</math> 8.31 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.71–7.57 (m, 2H), 7.50 (ddd, <math>J</math> = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, <math>J</math> = 9.2 Hz, 1H), 6.41–6.25 (m, 2H), 4.34 (p, <math>J</math> = 6.9 Hz, 1H), 4.23 (h, <math>J</math> = 6.7 Hz, 1H), 3.18–3.06 (m, 4H), 2.14–2.03 (m, 2H), 1.99–1.76 (m, 6H), 1.59–1.44 (m, 2H).</p> | D27 | <p><math>^1\text{H}</math> NMR: (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>)<br/> <math>\delta</math> 8.17–8.11 (m, 1H), 7.79 (d, <math>J</math> = 2.0 Hz, 1H), 7.64–7.57 (m, 1H), 7.54–7.46 (m, 2H), 6.94 (br d, <math>J</math> = 6.0 Hz, 1H), 6.47 (d, <math>J</math> = 9.4 Hz, 1H), 6.32 (t, <math>J</math> = 6.4 Hz, 1H), 4.55–4.42 (m, 1H), 4.37–4.27 (m, 1H), 2.18–2.08 (m, 2H), 2.02 (dt, <math>J</math> = 4.3, 8.6 Hz, 1H), 1.97–1.89 (m, 2H), 1.64–1.48 (m, 2H), 0.99–0.91 (m, 2H), 0.88–0.82 (m, 2H).</p> |
| D28 | <p><math>^1\text{H}</math> NMR(CDCl<math>_3</math>, 400 MHz)<br/> <math>\delta</math> (ppm) = 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 7.36–7.29 (m, 2H), 6.66 (d, <math>J</math> = 9.6 Hz, 1H), 6.25 (t, <math>J</math> = 7.2 Hz, 1H), 4.89–4.75 (m, 1H), 4.70–4.50 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.48–2.36 (m, 2H), 2.14 (t, <math>J</math> = 6.4 Hz, 2H), 1.75–1.67 (m, 2H).</p>                                 |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

[1256] 实施例D29



[1257] 步骤1: 5-溴-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-甲酰胺

[1258] 将5-溴-2-(甲磺基)-4-嘧啶甲酸(5g, 20.1mmol, 1eq)溶在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中, 加入氯化铵(5.4g, 101mmol, 5.03eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(11.5g, 30.24mmol, 1.51eq)和N,N-二异丙基乙胺

[1259] (13.4g, 103mmol, 18mL, 5.15eq), 10度反应14小时。向反应液加入冰水(300mL)淬灭反应, 再加入乙酸乙酯(50mL)并搅拌10min。将析出固体过滤, 收集滤饼45度真空干燥, 得到产物5-溴-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-甲酰胺(4.63g)。

[1260] LCMS:RT=0.502min,MS(ESI)m/z=248.0,250.0[M+1]<sup>+</sup>

[1261] 步骤2: 5-溴-2-(甲磺基)嘧啶-4-甲腈

[1262] 将5-溴-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-甲酰胺(1g, 4.03mmol, 1eq)溶在二氯甲烷(30mL)中, 0度加入三乙胺(2.18g, 21.55mmol, 3mL, 5.35eq)和三氟乙酸酐(2.27g, 10.79mmol, 1.5mL, 2.68eq), 0度反应14小时。向反应液加入水(50mL), 用二氯甲烷(50mL×3)萃取, 有机相合并后用饱和食盐水(50mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到产物5-溴-2-(甲磺基)嘧啶-4-甲腈(830mg)。LCMS:RT=0.680min,MS(ESI)m/z=231.9[M+1]<sup>+</sup>

[1263] 步骤3: 5-环丙基-2-(甲磺基)嘧啶-4-甲腈

[1264] 将5-溴-2-(甲磺基)嘧啶-4-甲腈(1g, 4.35mmol, 1eq)和环丙基硼酸(1.2g, 13.97mmol, 3.21eq)溶在甲苯(20mL)和水(2mL)中, 加入三环己基膦(500mg, 1.78mmol, 0.41eq), 磷酸钾(5.7g, 26.85mmol, 6.18eq)和醋酸钡(200mg, 0.89mmol, 0.205eq), 氮气氛100度反应12小时。反应液浓缩后, 所得粗品用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯, 1/0~20/1, V/V), 分离纯化, 得到产物5-环丙基-2-(甲磺基)嘧啶-4-甲腈(200mg, 24.1% yield)。LCMS:RT=0.539min,MS(ESI)m/z=192.1[M+1]<sup>+</sup>

[1265] 步骤4: 5-环丙基-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-甲腈

[1266] 将5-环丙基-2-(甲磺基)嘧啶-4-甲腈(100mg, 0.523mmol, 1eq)溶在甲醇(12.5mL)中, 加入单过硫酸氢钾(2.00g, 3.25mmol, 6.22eq)的水溶液(2.5mL), 5度反应12小时。蒸除有机溶剂后, 加入二氯甲烷(20mL), 用二氯甲烷(10mL×3)萃取, 有机相合并后用饱和亚硫酸钠水溶液(50mL)和饱和食盐水(50mL)洗涤, 无水硫酸

钠干燥, 过滤浓缩, 得到产物5-环丙基-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-甲腈(120mg)。L  
CMS:RT=0.428min,MS(ESI)m/z=224.0[M+1]<sup>+</sup>

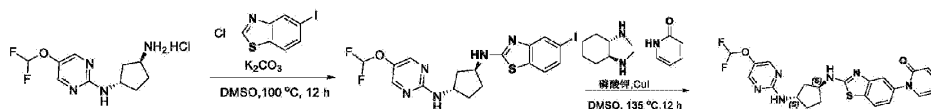
[1267] 步骤5: 5-环丙基-2-(((1S,3S)-3-((2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)氨基)嘧啶-4-甲腈

[1268] 将5-环丙基-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-甲腈(95mg, 0.43mmol, 1eq)和6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(146mg, 0.54mmol, 1.27eq)溶  
在四氢呋喃(6mL)和二氯甲烷(3mL)中, 加入N,N-二异丙基乙胺(0.37g, 2.87mmol, 0.5mL, 6.75eq), 90度反应14小时。反应液浓缩后直接经制备高效液相色谱(色谱  
柱:Phenomenex luna C18 150×25mm×10μm; 流动相:甲酸水溶液-乙腈; 梯度:  
乙腈18%-38%,10min)分离纯化后, 得到5-环丙基-2-(((1S,3S)-3-((2-氧代-2H  
-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)氨基)嘧啶-4-甲腈(35.8mg)。

[1269] <sup>1</sup>H NMR:,(400MHz,MeOD) δ 8.18(s,1H),7.94(d,J=2.4Hz,1H),7.65-7.54(m,2H),7.  
44(dd,J=2.6,9.0Hz,1H),6.67-6.58(m,2H),6.50-6.42(m,1H),4.50-4.23(m,2H),2.37-2.  
16(m,2H),2.10-1.88(m,3H),1.69-1.52(m,2H),1.11-1.00(m,2H),0.80-0.69(m,2H)。

[1270] 实施例E1

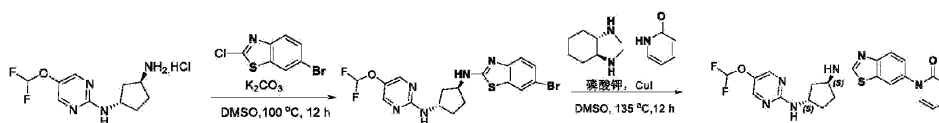
[1271] 合成1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)苯并[d  
]噻唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮



[1272] 室温下, 将2-氯-5-碘苯并噻唑(500.0毫克, 1.69毫摩尔)和(1S, 3S)-N1-(5-(  
(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(522毫克, 1.86毫摩尔)溶于D  
MSO(10毫升)中, 随后加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(935毫克, 6.76毫摩尔)。加毕, 体系升至100摄  
氏度反应12个小时。

[1273] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃  
取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干, 得到  
残余物。残余物通过正相柱(正己烷/乙酸乙酯=1: 2)纯化得到500毫克白色产物  
(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘苯并噻唑-2-基)环戊烷-  
1, 3-二胺(收率59%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=504。

- [1274] 步骤B:1-(2-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [1275] 室温下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘苯并噻唑-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300毫克, 0.59毫摩尔)和吡啶-2(1H)酮(113毫克, 1.18毫摩尔), (1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(16.9毫克, 0.12毫摩尔), 磷酸钾(379.3毫克, 1.77毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中, 随后加入碘化亚铜(22.9毫克, 0.12毫摩尔)。加毕, 置换氮气, 体系升至140摄氏度反应12个小时。
- [1276] 反应结束, 冷却至室温, 向体系中加入水(40毫升), 用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并有机相, 再用饱和盐水(30毫升)洗涤, 干燥, 过滤减压浓缩至干, 得到残余物。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10: 1)纯化得到80毫克白色产物1-(2-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮(收率28.5%)。
- [1277] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=471. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33 - 8.29(d,J=6.8Hz, 1H),8.26 - 8.22(s,2H),7.79 - 7.75(d,J=8.2Hz,1H),7.67 - 7.63(m,1H),7.55 - 7.47(m,2H),7.34 - 7.32(d,J=2.0Hz,1H),7.22 - 6.84(m,2H),6.49 - 6.44(d,J=9.2Hz,1H),6.32 - 6.27(m,1H),4.39 - 4.27(m,2H),2.25 - 2.06(m,2H),1.99 - 1.93(t,J=6.7Hz,2H),1.63 - 1.51(m,2H).
- [1278] 实施例E2
- [1279] 合成1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮



- [1280] 步骤A:(1S, 3S)-N1-(6-溴苯并噻唑-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺
- [1281] 室温下, 将6-溴-2-氯苯并噻唑(500.0毫克, 2.02毫摩尔)和(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(623毫克, 2.22毫摩尔)溶于D



DMSO(10毫升)中,随后加入 $K_2CO_3$ (1.1克, 8.08毫摩尔)。加毕,体系升至100摄氏度反应12个小时。

[1282] 反应结束,冷却至室温,向体系中加入水(40毫升),用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相,再用饱和盐水(30毫升)洗涤,干燥,过滤减压浓缩至干,得到残余物。残余物通过正相柱(正己烷/乙酸乙酯=1:2)纯化得到600毫克白色产物(1S, 3S)-N1-(6-溴苯并噻唑-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(收率65%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=456。

[1283] 步骤B:1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮

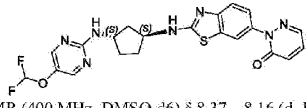
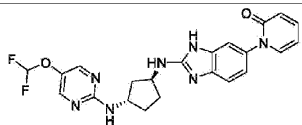
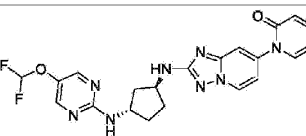
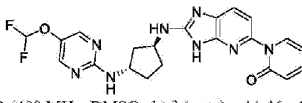
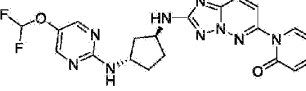
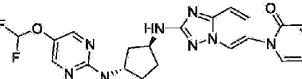
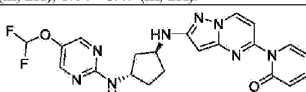
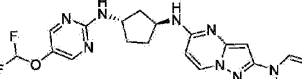
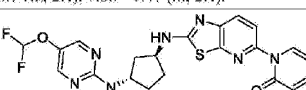
[1284] 室温下,将(1S, 3S)-N1-(6-溴苯并噻唑-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(300毫克, 0.65毫摩尔)和吡啶-2(1H)酮(125毫克, 1.3毫摩尔), (1S, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(18.7毫克, 0.13毫摩尔), 磷酸钾(379.3毫克, 1.95毫摩尔)加入到DMSO(8毫升)中,随后加入碘化亚铜(25.3毫克, 0.13毫摩尔)。加毕,置换氮气,体系升至140摄氏度反应12个小时。

[1285] 反应结束,冷却至室温,向体系中加入水(40毫升),用乙酸乙酯(20毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相,再用饱和盐水(30毫升)洗涤,干燥,过滤减压浓缩至干,得到残余物。残余物通过正相柱(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化得到130毫克白色产物1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮(收率42.0%)。

[1286] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=471.1H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.30 - 8.22(m,3H),7.74 - 7.71(dJ=2.2Hz,1H),7.66 - 7.62(m,1H),7.55 - 7.41(m,3H),7.23 - 6.84(m,2H),6.49 - 6.44(m,1H),6.31 - 6.26(m,1H),4.40 - 4.28(m,2H),2.26 - 2.06(m,2H),2.00 - 1.93(tJ=6.7Hz,2H),1.63 - 1.50(m,2H).

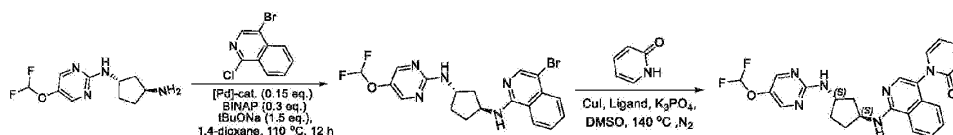
[1287] 实施例E3-E11

[1288] 参照通式制备方法及实施例E1、E2的制备方法,制备得到下式化合物:

| 序号  | 化合物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 序号  | 化合物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E3  |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.37 – 8.16 (d, <i>J</i> = 20.1 Hz, 3H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.89 – 7.81 (s, 1H), 7.58 – 7.29 (m, 4H), 7.23 – 6.83 (m, 2H), 4.43 – 4.27 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                                                 | E4  |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ (ppm) = 10.86 – 10.76 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.25 – 7.00 (m, 3H), 6.93 – 6.73 (m, 2H), 6.44 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.26 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 2H), 1.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H),</p>            |
| E5  |  <p><sup>1</sup>H NMR (METHANOL-<i>d</i><sub>4</sub>, 400 MHz) δ 8.56 (br d, 1H, <i>J</i> = 4.5 Hz), 8.17 (br s, 2H), 7.6–7.7 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.02 (br d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 6.6–6.9 (m, 2H), 6.5–6.5 (m, 1H), 4.4–4.5 (m, 1H), 4.26 (br d, 1H, <i>J</i> = 5.8 Hz), 2.2–2.4 (m, 3H), 2.0–2.1 (m, 2H), 1.6–1.7 (m, 2H), 1.2–1.3 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                              | E6  |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ (ppm) = 11.46 – 10.75 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.22 – 6.85 (m, 2H), 6.46 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.30 (dt, <i>J</i> = 1.2, 6.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.19 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.68 – 1.49 (m, 2H).</p>                        |
| E7  |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ = 8.23 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.4, 6.9 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 2.0, 6.8, 9.1 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.05 – 6.82 (m, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.41 (dt, <i>J</i> = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.64 – 1.49 (m, 2H).</p>                      | E8  |  <p><sup>1</sup>H NMR (METHANOL-<i>d</i><sub>4</sub>, 400 MHz) δ 8.73 (d, 1H, <i>J</i> = 1.8 Hz), 8.17 (s, 2H), 7.6–7.7 (m, 2H), 7.5–7.6 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, <i>J</i> = 9.4 Hz), 6.4–6.9 (m, 3H), 4.3–4.5 (m, 1H), 4.2–4.3 (m, 1H), 2.27 (td, 2H, <i>J</i> = 5.3, 10.6 Hz), 2.0–2.1 (m, 2H), 1.5–1.7 (m, 2H).</p>                                                               |
| E9  |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ = 8.83 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.54 (ddd, <i>J</i> = 2.1, 6.7, 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.23 – 6.83 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.38 (dt, <i>J</i> = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.31 (sxt, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 1.91 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H).</p> | E10 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ = 8.50 – 8.41 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 1.7, 7.1 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.24 – 6.83 (m, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 – 6.26 (m, 2H), 4.47 – 4.28 (m, 2H), 2.23 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.62 – 1.44 (m, 2H).</p> |
| E11 |  <p><sup>1</sup>H NMR: EW45931-434-P1D (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.68 – 8.51 (m, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 3H), 7.26 – 6.84 (m, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 1H), 4.50 – 4.27 (m, 2H), 2.29 – 2.07 (m, 2H), 1.98 (br t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H).</p>                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

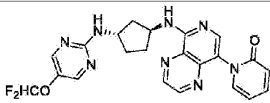
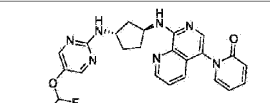
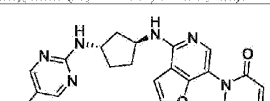
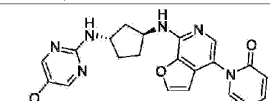
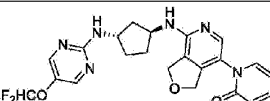
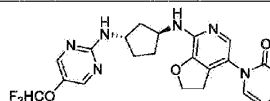
[1289] 实施例E12

[1290] 合成1-(1-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-2(1H)酮



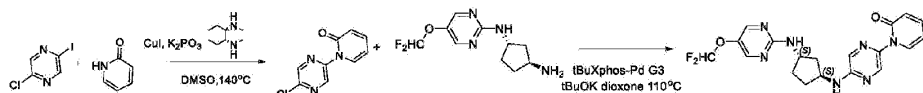
- [1291] 步骤A: (1S,3S)-N1-(4-溴异喹啉-1-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺的合成
- [1292] 在室温氮气保护条件下,将(1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺,1.04克, 4.25毫摩尔, 1.0当量),4-溴-1-氯异喹啉(1.23克, 5.1毫摩尔, 1.2当量), 三(二亚苄基丙酮)二钨(0.584克, 0.64毫摩尔, 0.15当量), S-(-)-1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(BINAP,0.8克, 1.28毫摩尔, 0.3当量),叔丁醇钠(0.61克, 6.4毫摩尔, 1.5当量)溶于1, 4-二氧六环(20毫升)中,升温至110摄氏度反应过夜。
- [1293] 反应结束,加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(75毫升×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/Hex=5/10),得到0.74克黄色固体(1S,3S)-N1-(4-溴异喹啉-1-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(收率40%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=450。
- [1294] 步骤B: 1-(1-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-2(1H)酮的合成
- [1295] 在室温氮气保护条件下,将(1S,3S)-N1-(4-溴异喹啉-1-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.63g,1.40毫摩尔, 1.0当量),2-吡啶酮(0.40克, 4.2毫摩尔, 3当量),碘化亚铜(0.80克, 0.42毫摩尔, 0.3当量), N1,N2-双(2-噻吩甲基)-乙二酰胺(0.12克, 0.42毫摩尔, 0.3当量),磷酸钾(0.89克, 4.2毫摩尔, 3.0当量)溶于二甲基亚砜(6毫升)中,升温至140摄氏度反应过夜。
- [1296] 反应结束,加入冷水(50毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(75毫升×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇=10/1),得到0.045克白色固体1-(1-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-氨基)环戊基)氨基)异喹啉-4-基)吡啶-2(1H)酮(收率7%)。
- [1297] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=465。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45(d,J=8.3Hz,1H),8.24(s,2H),7.82(s,1H),7.72-7.46(m,6H),7.21-6.85(m,2H),6.55-6.49(m,1H),6.38-6.31(m,1H),4.73(q,J=6.9Hz,1H),4.39(q,J=7.0Hz,1H),2.27-2.13(m,2H),2.10-1.98(m,2H),1.74-1.56(m,2H)。
- [1298] 实施例E13-E18

[1299] 参照前述制备方法, 制备得到下式化合物:

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E13 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.60–7.51 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.32 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.78 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.50–4.29 (m, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 9.5, 4.8 Hz, 2H), 2.14–2.08 (m, 1H), 2.07–1.97 (m, 1H), 1.84–1.70 (m, 1H), 1.63 (dt, <i>J</i> = 13.3, 7.8 Hz, 1H).</p> | E14 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.90–8.81 (m, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.96–7.83 (m, 3H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.26–6.85 (m, 3H), 4.69 (h, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.39 (h, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.30–2.14 (m, 2H), 2.05 (dq, <i>J</i> = 16.4, 6.4 Hz, 2H), 1.80–1.67 (m, 1H), 1.62 (dq, <i>J</i> = 15.3, 7.8 Hz, 1H).</p>                                                 |
| E15 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.26 (s, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 6.7, 2.1 Hz, 2H), 7.41–6.84 (m, 3H), 6.51 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.34 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.38 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.29–2.11 (m, 2H), 2.00 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.70–1.53 (m, 2H).</p>                                                                                                                                     | E16 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.25 (s, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.60–7.47 (m, 2H), 7.31–6.83 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.33 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.65 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.37 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.17 (dh, <i>J</i> = 12.5, 6.3 Hz, 2H), 2.00 (qt, <i>J</i> = 13.4, 6.9 Hz, 2H), 1.68 (dt, <i>J</i> = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 1.63–1.52 (m, 1H).</p>            |
| E17 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.25 (s, 2H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.25–6.82 (m, 3H), 6.18 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 4.73 (t, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 4.46 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.14 (ddt, <i>J</i> = 16.1, 7.0, 4.7 Hz, 2H), 1.93 (td, <i>J</i> = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 1.54 (ddd, <i>J</i> = 9.6, 6.9, 4.9 Hz, 2H).</p>                            | E18 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.23 (s, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.54–7.47 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.28 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.48 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.01 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.16–2.04 (m, 2H), 1.91 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.63–1.47 (m, 2H).</p> |

[1300] 实施例F1

[1301] 合成1-(5-(((1*S*, 3*S*)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮



[1302] 步骤A: 合成1-(5-氯吡嗪-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮

[1303] 室温下, 将2-氯5-碘吡嗪(500毫克, 2.09毫摩尔)溶于DMSO(5毫升)中, 加入吡啶-2(1*H*)酮(218毫克, 2.3毫摩尔), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-二甲基环己烷-1,2-二胺(59毫克, 0.042毫摩尔), 碘化亚铜(159毫克, 0.84毫摩尔), 磷酸钾(1.33克, 6.27毫摩尔), 氮气保护, 将反应体系缓慢升温至140°C, 反应过夜。

[1304] 反应结束, 加入水(50ml), 用乙酸乙酯(25毫升×3)萃取。合并有机相, 减压浓缩, 残余物通过硅胶柱(EA/Hex=30%)纯化, 得到179毫克黄色絮状固体产物1-

(5-氯吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=208。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00(d,J=1.3Hz,1H),8.89(d,J=1.3Hz,1H),7.89(ddd,J=7.1,2.1,0.8Hz,1H),7.60(ddd,J=9.3,6.5,2.1Hz,1H),6.57(dt,J=9.3,1.0Hz,1H),6.46(td,J=6.8,1.3Hz,1H).

[1305] 步骤B:合成1-(5-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

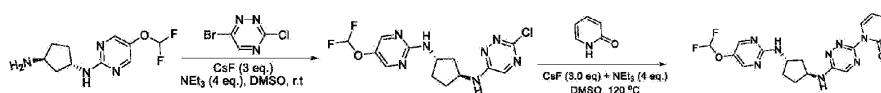
[1306] 室温下,将1-(5-氯吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮(179毫克,0.95毫摩尔)溶于二氧六环(5毫升)中,加入(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(222毫克,0.79毫摩尔)、tBuXphos Pd-G3(125毫克,0.16毫摩尔)、叔丁醇钾(176.9毫克,1.58毫摩尔),氮气保护,反应体系升温至110℃,反应过夜。

[1307] 反应结束,硅胶粉抽滤,用EA多次冲洗,滤液减压浓缩,残余物通过反向柱层析纯化,得到104毫克白色固体产物1-(5-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮。

[1308] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=416。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(s,3H),7.86(s,1H),7.72(d,J=6.9Hz,1H),7.54 - 7.50(m,3H),7.04(t,J=74.0Hz,1H),6.47(d,J=9.2Hz,1H),6.33(t,J=6.8Hz,1H),4.35 - 4.30(m,2H),2.14(td,J=13.8,7.0Hz,2H),1.93(tq,J=14.1,7.1Hz,2H),1.55(tq,J=13.5,7.8,6.2Hz,2H).

[1309] 实施例F2

[1310] 合成1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-1,2,4-三嗪-3-基)吡啶-2(1H)酮



[1311] 在室温氮气保护条件下,将(1S, 3S)-N1-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.488克,2毫摩尔,1.0当量),6-溴-3-氯-1,2,4-三嗪(0.464克,2.4毫摩尔,1.2当量),氟化铯(0.912克,6毫摩尔,3当量),三乙胺(0.816克,8毫摩尔,4当量)溶于二甲基亚砜(8毫升)中,反应过夜。

[1312] 反应结束,加入乙酸乙酯(75毫升)稀释反应液,然后过滤除去固体杂质,再加入饱和食盐水(50毫升)进行萃取操作,分离的水相再用乙酸乙酯(50毫升)重复萃取,合并有机相真空浓缩旋干,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙

酯/正己烷=3/1), 得到0.675克黄色固体((1S,3S)-N1-(3-氯-1, 2, 4-三嗪-6-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(收率90%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=358。

[1313] 步骤B: 1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-1, 2, 4-三嗪-3-基)吡啶-2(1H)酮的合成

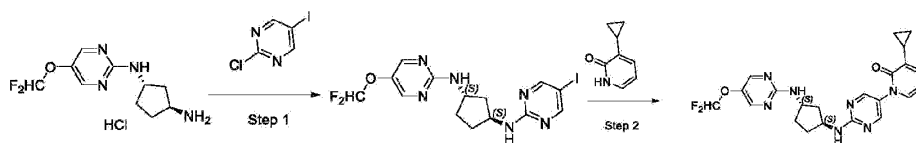
[1314] 在室温氮气保护条件下, 将((1S,3S)-N1-(3-氯-1, 2, 4-三嗪-6-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.40克, 1.12毫摩尔, 1.0当量), 2-羟基吡啶(0.162克, 1.68毫摩尔, 1.5当量), 氟化铯(0.51克, 3.36毫摩尔, 3当量), 三乙胺(0.457克, 4.48毫摩尔, 4当量)溶于二甲基亚砜(5毫升)中, 油浴加热至120摄氏度反应过夜。

[1315] 反应结束, 加入乙酸乙酯(75毫升)稀释反应液, 然后过滤除去固体杂质, 再加入饱和食盐水(50毫升)进行萃取操作, 分离的水相再用乙酸乙酯(50毫升)重复萃取, 合并有机相真空浓缩旋干, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.139克1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)-1, 2, 4-三嗪-3-基)吡啶-2(1H)酮。

[1316] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60(s,1H),8.24(s,3H),7.86 - 7.79(m,1H),7.58(ddd, J=8.9,6.6,2.1Hz,1H),7.52(d,J=7.1Hz,1H),7.03(t,J=74.0Hz,1H),6.52(dt,J=9.3,1.1Hz, 1H),6.41(td,J=6.7,1.3Hz,1H),4.51 - 4.29(m,2H),2.20 - 2.08(m,2H),1.96(t,J=6.8Hz,2 H),1.66 - 1.53(m,2H).

[1317] 实施例F3

[1318] 合成3-环丙基-1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮



[1319] 25℃下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(0.4g,1.1mmol), 2-氯-5-碘嘧啶(0.405g,1.68mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.775g,5.61mmol)溶解在DMF(10mL)中, 加完升温至110℃反应过夜。

[1320] 加入水50毫升,然后EA(50mL\*3)萃取,合并有机相,有机相用饱和盐水(50mL)洗涤,浓缩得到粗品,粗品经柱层析(DCM:MeOH=20:1)得到黄色固体(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘代嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.497g,100% yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=449。

[1321] 步骤2: 3-环丙基-1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基]嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮

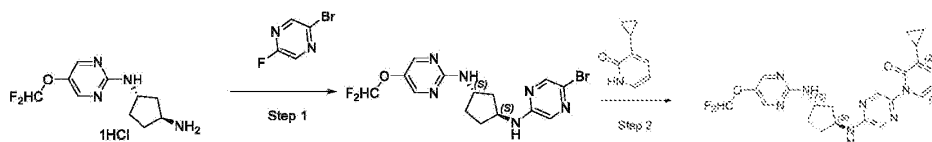
[1322] 20℃下,将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘代嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.3g,0.668mmol), 3-环丙基吡啶-2(1H)-酮(181.3mg,1.33mmol)和磷酸钾(282.6mg,1.33mmol)溶解在DMSO(20mL)中,加入CuI(39.9mg,0.20mmol),(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(18.8mg,0.133mmol),然后置换N2三次,N2氛围,升温至130℃搅拌过夜。

[1323] 加入水50毫升,然后EA(30mL\*4)萃取,合并有机相,有机相用饱和盐水(30mL)洗涤,浓缩得到粗品,粗品经柱层析(DCM:MeOH=20:1)得到3-环丙基-1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基]嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮。

[1324] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32(s,2H),8.24(s,2H),7.64(d,J=7.2Hz,1H),7.53-7.46(m,2H),7.23-6.85(m,2H),6.22(t,J=6.8Hz,1H),4.34(dq,J=24.4,6.6Hz,2H),2.12(d,J=3.3Hz,2H),2.02(s,1H),1.92(t,J=7.0Hz,2H),1.63-1.49(m,2H),0.86(dt,J=8.4,3.0Hz,2H),0.65(dt,J=5.4,2.9Hz,2H)。

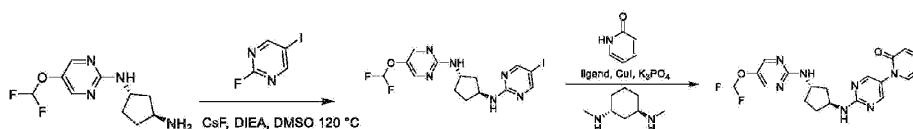
[1325] 实施例F4

[1326] 合成3-环丙基-1-(5-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-2-基)吡啶-2(1H)-酮



[1327] 步骤1: 合成(1S, 3S)-N1-(5-溴吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊-1, 3-二胺

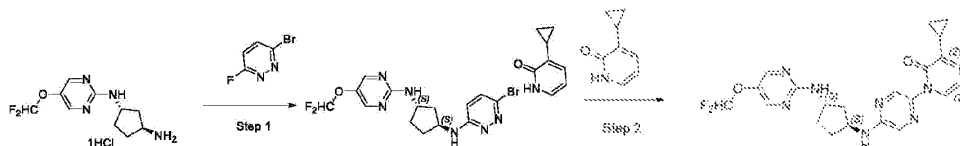
- [1328] 25℃下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(0.4g, 1.1mmol), 2-溴-5-氟吡嗪(0.238g, 1.35mmol)和TEA(1.123g, 11.1mmol)溶解在DMSO(10mL)中, 加完升温至110℃反应3h。
- [1329] 加入水50毫升, 然后EA(50mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM:MeOH=20:1)得到黄色固体(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘代嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.44g, 100% yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=401。
- [1330] 步骤2: 3-环丙基-1-(5-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮
- [1331] 20℃下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘代嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.5g, 1.24mmol), 3-环丙基吡啶-2(1H)-酮(339mg, 2.49mmol)和磷酸钾(530mg, 2.49mmol)溶解在DMSO(20mL)中, 加入CuI(70.84mg, 0.372mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(35.41mg, 0.249mmol), 然后置换N<sub>2</sub>三次, N<sub>2</sub>氛围, 升温至130℃搅拌10h。
- [1332] 抽滤, 用50毫升的EA洗涤, 加入水50毫升, 然后EA(30mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM:MeOH=20:1)得到3-环丙基-1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮。
- [1333] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.24(d, J=2.0Hz, 3H), 7.85(d, J=1.4Hz, 1H), 7.57-7.44(m, 3H), 7.24-6.85(m, 2H), 6.23(t, J=6.9Hz, 1H), 4.33(p, J=6.7Hz, 2H), 2.24-2.08(m, 2H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.97-1.85(m, 2H), 1.54(tt, J=13.1, 6.9Hz, 2H), 0.90-0.82(m, 2H), 0.69-0.61(m, 2H)。
- [1334] 实施例F5
- [1335] 合成1-(2-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)胺基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮





- [1336] 步骤A:(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺
- [1337] 在室温条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(0.5克, 2.05毫摩尔, 1.0当量), 2-氟-5-碘嘧啶(0.5克, 2.05毫摩尔, 1.0当量), 氟化铯(0.8克, 5.12毫摩尔, 2.5当量), N-乙基-N-异丙基-2-丙胺(0.6克, 5.12毫摩尔, 2.5当量)混合于二甲基亚砜(10毫升)中, 随后于120摄氏度条件下反应6小时。
- [1338] 反应结束, 冷却到室温后将反应液过滤, 滤液直接通过反相柱(C18, 330g洗脱剂: 水/乙腈=5/13, 流速: 80毫升/分钟), 得到0.66克灰色固体(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(收率72%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=449。
- [1339] 步骤B:1-(2-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮
- [1340] 在室温条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.5克, 1.12毫摩尔, 1.0当量), 吡啶-2-酮(0.212克, 2.23毫摩尔, 2.0当量), (1R, 3R)-N1, N3-二甲基环己烷-1, 3-二胺(16毫克, 112微摩尔, 0.1当量), 磷酸钾(0.47克, 2.23毫摩尔, 2.0当量)和碘化亚铜(42毫克, 223微摩尔, 0.2当量)加入到二甲基亚砜(6毫升)中, 溶液置换氮气三次后, 于130摄氏度反应16小时。
- [1341] 反应结束, 冷却到室温后加入冷水(60毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用反相柱(C18, 330g洗脱剂: 水/乙腈=5/13, 流速: 80毫升/分钟)纯化得到70毫克1-(2-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮。
- [1342] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32(s, 2H), 8.24(s, 2H), 7.67(dd, J=6.9, 2.3Hz, 1H), 7.51(ddd, J=8.7, 6.6, 2.0Hz, 1H), 7.04(t, J=74.0Hz, 1H), 6.55 - 6.44(m, 1H), 6.32(td, J=6.7, 1.4Hz, 1H), 4.34(ddt, J=30.5, 13.4, 6.7Hz, 2H), 2.18 - 2.05(m, 2H), 1.97 - 1.81(m, 2H), 1.55(ddp, J=13.0, 9.0, 4.0Hz, 2H)。
- [1343] 实施例F6

- [1344] 合成3-环丙基-1-(6-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)哒嗪-3-基)吡啶-2(1H)-酮



- [1345] 步骤1: 合成(1S, 3S)-N1-(6-溴哒嗪-3-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺

- [1346] 25°C下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺盐酸盐(0.4g, 1.1mmol), 3-溴-6-氟哒嗪(0.238g, 1.35mmol)和TEA(1.123g, 11.1mmol)溶解在DMSO(10mL)中, 加完升温至110°C反应3h。

- [1347] 加入水50毫升, 然后EA(50mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM:MeOH=20:1)得到黄色固体(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘代嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.44g, 90.9% yield)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=401。

- [1348] 步骤2: 3-环丙基-1-(6-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)哒嗪-3-基)吡啶-2(1H)-酮

- [1349] 20°C下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-碘代嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(0.3g, 0.75mmol), 3-环丙基吡啶-2(1H)-酮(181.3mg, 1.5mmol)和磷酸钾(282.6mg, 1.5mmol)溶解在DMSO(20mL)中, 加入CuI(39.9mg, 0.225mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(18.88mg, 0.15mmol), 然后置换N2三次, N2氛围, 升温至130°C搅拌过夜。

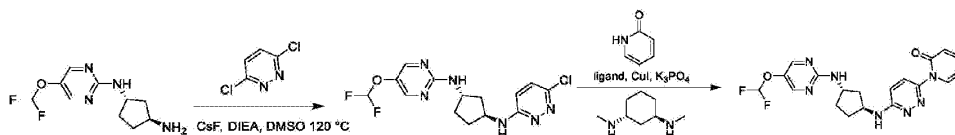
- [1350] 抽滤, 用50毫升的EA洗涤, 加入水50毫升, 然后EA(30mL\*4)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和盐水(50mL)洗涤, 浓缩得到粗品, 粗品经柱层析(DCM:MeOH=20:1)得到3-环丙基-1-(2-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)胺基)嘧啶-5-基)吡啶-2(1H)-酮。

- [1351] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.25(s, 2H), 7.65 - 7.48(m, 3H), 7.28(d, J=6.7Hz, 1H), 7.25 - 6.84(m, 3H), 6.26(t, J=6.9Hz, 1H), 4.48 - 4.37(m, 1H), 4.34(d, J=6.9Hz, 1H), 2.

16(ddtJ=27.6,15.8,7.5Hz,2H),2.07-1.85(m,3H),1.57(dqJ=10.0,6.3,5.3Hz,2H),0.93-0.82(m,2H),0.71-0.63(m,2H).

[1352] 实施例F7

[1353] 合成1-(6-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)哒嗪-3-基)吡啶-2(1H)酮



[1354] 步骤A:(1S, 3S)-N1-6-氯哒嗪-3-基-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺

[1355] 在室温条件下, 将(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺盐酸盐(0.5克, 2.05毫摩尔, 1.0当量), 2, 6-二氯哒嗪(0.335克, 2.25毫摩尔, 1.0当量), 氟化铯(0.8克, 5.12毫摩尔, 2.5当量), N-乙基-N-异丙基-2-丙胺(0.6克, 5.12毫摩尔, 2.5当量)混合于二甲基亚砜(10毫升)中, 随后于120摄氏度条件下反应6小时。

[1356] 反应结束, 冷却到室温后将反应液过滤, 滤液直接通过反相柱(C18,330g洗脱剂: 水/乙腈=5/13, 流速: 80毫升/分钟), 得到0.55克灰色固体(1S, 3S)-N1-6-氯哒嗪-3-基-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(收率75%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=449。

[1357] 步骤B:合成1-(6-((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-氨基)环戊基)氨基)哒嗪-3-基)吡啶-2(1H)酮

[1358] 在室温条件下, 将(1S, 3S)-N1-6-氯哒嗪-3-基-N3-(5-二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1, 3-二胺(0.4克, 1.12毫摩尔, 1.0当量), 吡啶-2-酮(0.32克, 3.36毫摩尔, 3.0当量),(1R, 3R)-N1, N3-二甲基环己烷-1, 3-二胺(16毫克, 112微摩尔, 0.1当量), 磷酸钾(0.714克, 3.36毫摩尔, 3.0当量)和碘化亚铜(107毫克, 561微摩尔, 0.5当量)加入到二甲基亚砜(6毫升)中, 溶液置换氮气三次后, 于130摄氏度反应16小时。

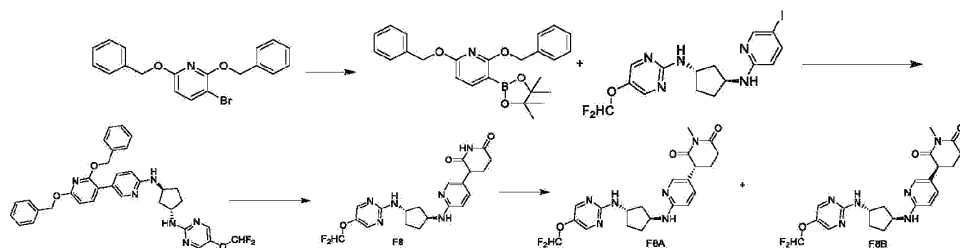
[1359] 反应结束, 冷却到室温后加入冷水(60毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升 $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用反相柱(C18, 330g)洗脱剂: 水/乙腈=5/13, 流速: 80毫升/分钟)纯化得到10毫克1-(6-(((1S, 3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)吡啶-2(1H)酮。

[1360]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.24(s,2H),7.80(ddJ=7.0,2.1Hz,1H),7.54(dddJ=13.1,10.2,7.9Hz,3H),7.31(d,J=6.7Hz,1H),7.13(d,J=74.0Hz,1H),6.96 - 6.83(m,1H),6.49(d,J=9.2Hz,1H),6.36(td,J=6.7,1.3Hz,1H),4.37(dq,J=35.5,6.8Hz,2H),2.17(ddt,J=25.2,12.5,7.4Hz,2H),2.00 - 1.86(m,2H),1.64 - 1.51(m,2H).

[1361] 实施例F8

[1362] 合成3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(化合物F8)

[1363] 以及(R)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮(化合物F8A)和(S)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮(化合物F8B)



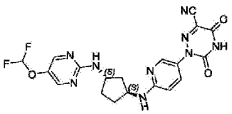
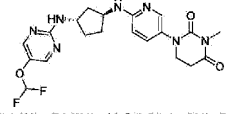
[1364] 步骤A: 合成2, 6-双苄氧基-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶

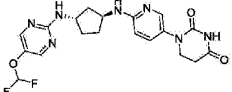
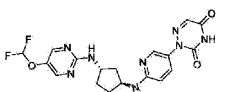
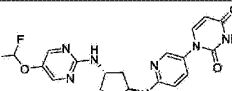
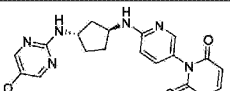
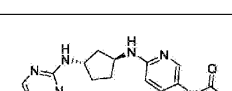
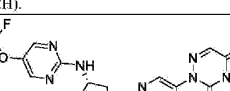
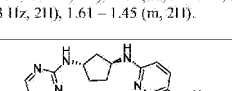
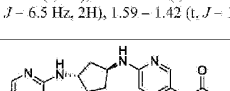
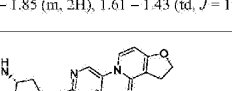
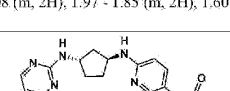
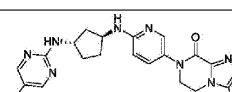
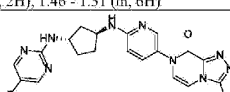
[1365] 室温下把2, 6-双(苄氧基)-3-溴吡啶(1.50克, 4.05毫摩尔)溶解于二氧六环中(20毫升), 在室温下加入联硼酸频那醇酯(1.54克, 6.08毫摩尔), 醋酸铯(2.33克, 12.2毫摩尔), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(300毫克, 0.41毫摩尔), 在氮气保护下100度搅拌12小时。

- [1366] 反应完毕，反应液直接加硅胶旋干，所得粗品过正相(正己烷：乙酸乙酯100：0到70：30)得到880毫克黄色固体2，6-双苄氧基-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(收率：52%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=418。
- [1367] 步骤B：合成1S，3S-N1-(2，6-双苄氧基)-[3，3'-联吡啶]-6-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1，3-二胺
- [1368] 室温下把2，6-双苄氧基-3-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(880毫克，2.11毫摩尔)，1S，3S-N1-(5-碘吡啶-2-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1，3-二胺(800毫克，1.79毫摩尔)，碳酸钾(740毫克，5.37毫摩尔)，1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(140毫克，0.18毫摩尔)加入到20毫升的二氧六环，10毫升水中，在氮气保护下100度搅拌12小时。。
- [1369] 反应完毕，反应液直接加硅胶旋干，所得粗品过正相(正己烷：乙酸乙酯100：0到0：100)得到900毫克黄色固体1S，3S-N1-(2，6-双苄氧基)-[3，3'-联吡啶]-6-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1，3-二胺。(收率：90%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=611。
- [1370] 步骤C：合成3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮
- [1371] 室温下把1S，3S-N1-(2，6-双苄氧基)-[3，3'-联吡啶]-6-基)-N3-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1，3-二胺(900毫克，1.47毫摩尔)加入到甲醇(20毫升)，在室温下加入湿钨碳(500毫克，0.70毫摩尔)，在氢气的保护下50度搅拌16小时。
- [1372] 反应完毕，反应液直接过滤，滤饼用甲醇洗涤，滤液直接旋干，所得残余物过反向柱(乙腈：水5：95到60：40)得到325毫克白色固体3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基氨基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(收率：51%)。LC-MS:[M-H]<sup>+</sup>=431。
- [1373] 核磁: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.80(s,1H),8.23(s,2H),7.79(dJ=2.4Hz,1H),7.48(dJ=7.2Hz,1H),7.21(ddJ=8.8,2.3Hz,1H),7.04(s,1H),6.52(dJ=6.8Hz,1H),6.42(dJ=8.6Hz,1H),4.27(ddtJ=22.4,12.8,6.6Hz,2H),3.65(ddJ=12.0,4.9Hz,1H),2.67(d

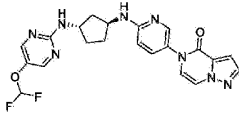
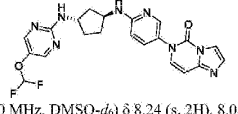
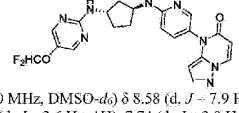
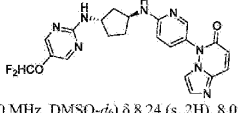
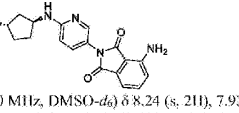
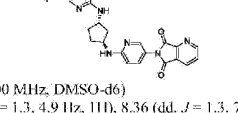
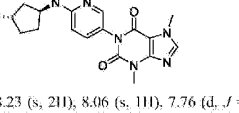
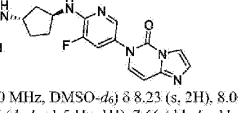
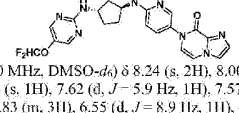
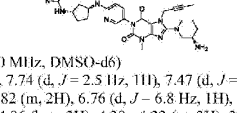
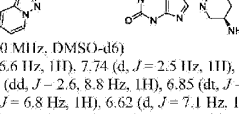
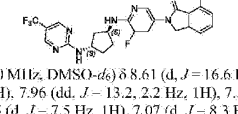
ddJ=17.3,12.1,5.3Hz,1H),2.47(dJ=4.0Hz,1H),2.12(ddddJ=19.1,13.8,10.0,3.8Hz,3H),2.00 - 1.91(m,1H),1.91 - 1.76(m,2H),1.50(ddtJ=18.8,13.2,8.6Hz,2H).

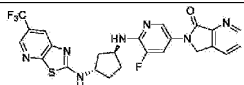
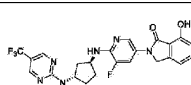
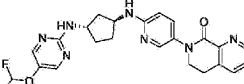
- [1374] 步骤D: 合成(R)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮
- [1375] (S)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮
- [1376] 室温下把3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-2,6-二酮(200毫克, 0.462毫摩尔)加入到N,N-二甲基甲酰胺(10毫升), 接着碘甲烷(132毫克, 0.942毫摩尔), 碳酸钾(192毫克, 1.39毫摩尔), 室温反应2小时。
- [1377] 反应完毕, 反应液过滤, 滤饼用N,N-二甲基甲酰胺洗涤, 滤液直接旋干得到粗品过反向柱(乙腈: 水5: 95到65: 35)得到混合物产品, 经Prep-HPLC拆分, 色谱柱型号为: CHIRALCEL OJ-H; 10mm\*250mm\*5um, 流动相为正己烷/乙醇=10: 90, 流速3.5毫升/分钟, 柱温为35℃。得到产物保留时间为18.8分钟和29.8分钟两个化合物(R)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮和(S)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1-甲基哌啶-2,6-二酮。
- [1378] 保留时间为18.8分钟的化合物: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s,2H),7.79(dJ=2.4Hz,1H),7.47(dJ=7.2Hz,1H),7.25 - 7.18(m,1H),7.04(s,1H),6.47(ddJ=37.9,7.8Hz,2H),4.34 - 4.20(m,2H),3.75(ddJ=11.9,4.9Hz,1H),3.02(s,3H),2.77(dddJ=17.2,12.0,5.3Hz,1H),2.70 - 2.54(m,1H),2.21 - 2.06(m,3H),2.00 - 1.91(m,1H),1.50(ddtJ=18.9,12.9,8.6Hz,2H).
- [1379] 实施例F9-F37
- [1380] 参照前述化合物制备方法, 制备得到化合物F9-F37:

| 编号 | 化合物结构                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 编号  | 化合物结构                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F9 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.24 – 8.22 (s, 2H), 8.00 – 7.97 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 7.06 – 6.82 (m, 2H), 6.52 – 6.46 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.24 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (dt, <i>J</i> = 16.7, 6.9 Hz, 2H).</p> | F10 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.20 (s, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (dq, <i>J</i> = 14.0, 6.8 Hz, 2H), 3.61 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.72 (m, 2H), 1.47 (dddd, <i>J</i> = 18.5, 12.4, 5.8, 2.6 Hz, 2H).</p> |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F11 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.30 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dq, <i>J</i> = 19.2, 6.7 Hz, 2H), 3.66 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (tdd, <i>J</i> = 13.2, 10.2, 6.2 Hz, 2H), 1.49 (ddt, <i>J</i> = 18.8, 13.1, 7.0 Hz, 2H). | F12 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.83 - 12.31 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (s, 2H), 7.85 - 7.82 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.02 (d, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.53 - 6.48 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 2H).                                     |
| F13 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.43 - 11.37 (s, 1H), 8.26 - 8.23 (s, 2H), 7.97 - 7.94 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 1H), 6.56 - 6.47 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.66 - 5.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 1.95 - 1.83 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 2H).                      | F14 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.25 (s, 2H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.32 (dt, <i>J</i> = 11.0, 6.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.14 (ddt, <i>J</i> = 15.4, 8.2, 5.3 Hz, 2H), 1.91 (p, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.53 (ddt, <i>J</i> = 18.7, 13.4, 7.0 Hz, 2H).                                              |
| F15 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.25 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.28 - 6.85 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (dq, <i>J</i> = 12.5, 6.5 Hz, 2H), 2.14 (dd, <i>J</i> = 13.1, 8.6 Hz, 2H), 1.90 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 2H).                                                                                                                          | F16 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.26 - 8.21 (s, 2H), 7.84 - 7.80 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (dd, <i>J</i> = 10.9, 8.3 Hz, 1H), 7.05 - 6.83 (m, 1H), 6.54 - 6.49 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.52 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (t, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.59 - 1.42 (t, <i>J</i> = 17.0 Hz, 2H). |
| F17 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.26 - 8.24 (s, 2H), 8.05 - 8.02 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 6.83 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.60 - 6.55 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.24 - 3.23 (s, 3H), 2.20 - 2.10 (ddd, <i>J</i> = 18.3, 10.2, 5.1 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (td, <i>J</i> = 19.0, 18.5, 6.9 Hz, 2H).                                                                                                       | F18 | <br>$^1\text{H}$ NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.24 (s, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.25 - 6.83 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 2H).                                                                                                                              |
| F19 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.23 (s, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 17.5, 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 4.30 (ddt, <i>J</i> = 9.8, 6.6, 3.4 Hz, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (tdd, <i>J</i> = 13.2, 10.4, 6.3 Hz, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H).                                         | F20 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.60 - 8.45 (m, 1H), 8.27 - 8.22 (m, 2H), 8.08 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 6.79 (m, 2H), 4.32 (br d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 2.31 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 6H).                                                                                                                                                             |
| F21 | <br>$^1\text{H}$ NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.33 - 8.15 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.26 - 6.85 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 4.30 (td, <i>J</i> = 7.1, 14.6 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.38 (m, 2H).                                                                                   | F22 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.29 - 8.22 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.24 - 6.85 (m, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H).                                                                                  |

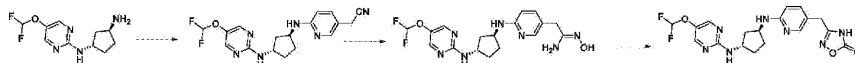


|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F23 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | F24 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.25 – 6.81 (m, 4H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.32 (h, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.13 (dddd, <i>J</i> = 19.6, 12.5, 7.4, 3.9 Hz, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.63 – 1.43 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                   |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 6.81 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.33 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.90 (tdd, <i>J</i> = 13.2, 10.4, 6.3 Hz, 2H), 1.62 – 1.44 (m, 2H).                                                           |
| F25 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | F26 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.28 – 6.82 (m, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.32 (h, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.27 – 2.03 (m, 2H), 1.90 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.53 (ddd, <i>J</i> = 15.2, 12.5, 7.1 Hz, 2H).                                                                                        |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.24 – 6.83 (m, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.34 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 2H).                                                                             |
| F27 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | F28 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.23 – 6.82 (m, 4H), 6.57 – 6.45 (m, 3H), 4.32 (q, <i>J</i> = 6.3, 5.8 Hz, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.52 (td, <i>J</i> = 12.7, 11.1, 6.8 Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                            |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.02 (dd, <i>J</i> = 1.3, 4.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 5.0, 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 7.25 – 6.82 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.20 (m, 2H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.61 – 1.45 (m, 2H).                |
| F29 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | F30 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|     | <sup>1</sup> H NMR: δ 8.23 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.26 – 6.83 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (td, <i>J</i> = 7.2, 14.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.21 – 2.03 (m, 2H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.62 – 1.39 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                              |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 11.8, 2.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.24 – 6.81 (m, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.52 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.33 (h, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.89 (m, 2H), 1.68 – 1.51 (m, 2H).                                                                  |
| F31 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | F32 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 3H), 7.24 – 6.83 (m, 3H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.14 (tt, <i>J</i> = 11.1, 6.6 Hz, 2H), 2.02 – 1.83 (m, 2H), 1.51 (ddd, <i>J</i> = 22.3, 16.0, 8.1 Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                         |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.23 – 6.82 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 3.67 – 3.53 (m, 2H), 3.02 – 2.93 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 1H), 2.77 – 2.69 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.72 (m, 8H), 1.68 – 1.43 (m, 4H), 1.28 – 1.16 (m, 1H).                 |
| F33 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | F34 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, <i>J</i> = 1.6, 6.7 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.72 (m, 7H), 1.68 – 1.44 (m, 4H), 1.29 – 1.15 (m, 1H). |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 2H), 8.20 – 8.16 (m, 2H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.46 (dq, <i>J</i> = 17.8, 6.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.14 (td, <i>J</i> = 10.5, 4.5 Hz, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H). |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F35 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.68 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 2.14 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 12.2, 6.8 Hz, 2H), 1.99 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.56 (dt, <i>J</i> = 12.3, 6.2 Hz, 2H).</p> | F36 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.38 (dt, <i>J</i> = 17.9, 6.8 Hz, 2H), 2.08 (t, <i>J</i> = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 1.89 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.53 (dd, <i>J</i> = 11.8, 6.7 Hz, 2H).</p> |
| F37 |  <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ (ppm) = 8.61 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 2H), 1.61 - 1.41 (m, 2H).</p>                                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

[1381] 实施例G1

[1382] 合成3-[(6-{(1*S*, 3*S*)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基]吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-5-酮



[1383] 步骤1. 2-(6-{(1*S*, 3*S*)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基]吡啶-3-基)乙腈(2)的合成

[1384] 将(1*S*, 3*S*)-*N*1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(2g,8.19mmol), 2-(6-溴吡啶-3-基)乙腈(2.42g,12.29mmol), 叔丁醇钾(1.84g,16.38mmol), 甲磺酸(2-二叔丁基膦基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-二苯基-2-基)钼(II)(1.30g,1.64mmol)依次加入到1,4-二氧六环(10mL)中, 抽气三次, 氮气保护下110℃反应。MS监测有产物生成, 垫硅藻土抽滤, 残留物经硅胶柱层析纯化, 浓缩得淡黄色粘稠状物2-(6-{(1*S*, 3*S*)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基]吡啶-3-基)乙腈(0.2g,Yield7.79%)。LC-MS:[*M*+*H*]<sup>+</sup>=361.0

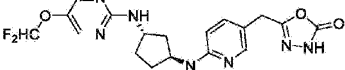
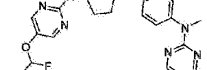
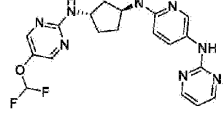
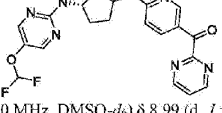
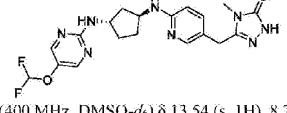
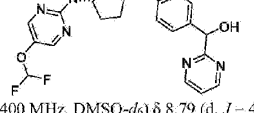
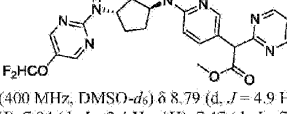
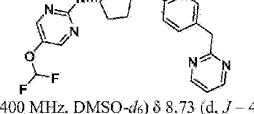
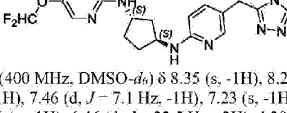
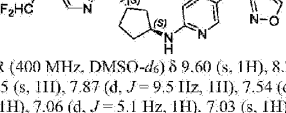
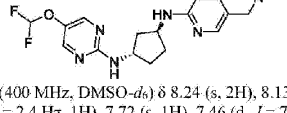
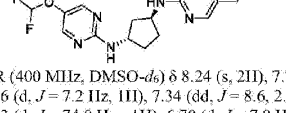
[1385] 步骤2.(*Z*)-2-(6-{(1*S*, 3*S*)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基]吡啶-3-基)-*N*'-羟基乙酰胺(3)的合成

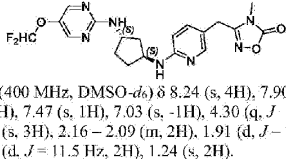
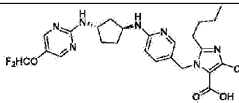
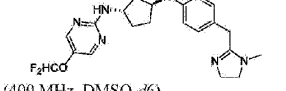
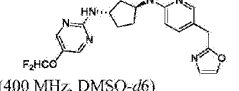
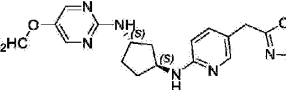
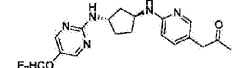
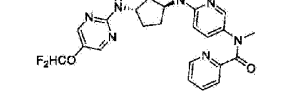
[1386] 将2-(6-{(1*S*, 3*S*)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基]吡啶-3-基)乙腈(0.1g,0.28mmol,Purity 100%), 盐酸羟胺(0.049g,0.70mmol), 三乙胺(0.12g,0.84mmol)依次加入到干燥的甲醇(5mL)中, 室温反应。MS监测有产物生成, 浓缩反应液, 得棕色粘稠状物(*Z*)-2-(6-{(1*S*, 3*S*)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基]吡啶-3-基)-*N*'-羟基乙酰胺(30mg,Yield27.48%)。LC-MS:[*M*+*H*]<sup>+</sup>=394.2

- [1387] 步骤3. 3-[(6-{(1S, 3S)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基}吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-5-酮
- [1388] 将(Z)-2-(6-{(1S, 3S)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基}吡啶-3-基)-N'-羟基乙酰胺(0.1g,0.25mmol), CDI(0.061g,0.38mmol), DBU(0.042g,0.28mmol)依次加入到1,4-二氧六环(10mL)中, 110℃反应。MS监测有产物生成, 浓缩反应液, 残留物经快速柱层析纯化, 浓缩, 残留物再经反向柱层析纯化, 浓缩, 冻干得白色固体3-[(6-{(1S, 3S)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基}吡啶-3-基)甲基]-4,5-二氢-1,2,4-恶二唑-5-酮(20mg, Yield 18.76%)。
- [1389] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.23(s, 2H), 7.83(d, J=2.3Hz, 1H), 7.47(d, J=7.2Hz, 1H), 7.26(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.45(d, J=6.9Hz, 1H), 6.39(d, J=8.5Hz, 1H), 4.30-4.22(m, 2H), 2.12-2.07(m, 2H), 1.91-1.84(m, 2H), 1.51-1.43(m, 2H), 1.24(d, J=3.5Hz, 2H).
- [1390] 实施例G2
- [1391] 合成(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-[(1,3,4-恶二唑-2-基)甲基]吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺
- 
- [1392] 步骤1. 2-(6-{(1S, 3S)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基}吡啶-3-基)乙酰肼(2)的合成
- [1393] 室温下, 依次将2-(6-{(1S, 3S)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基}吡啶-3-基)乙酸甲酯(0.3g, 0.76mmol)和水合肼(0.046g, 0.91mmol)加入到甲醇(5mL)中, 65℃反应。反应毕, 浓缩反应液, 向残留物中加入10mL水, 二氯甲烷(10mL×3)萃取, 浓缩有机相, 得淡黄色固体2-(6-{(1S, 3S)-3-[(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基]环戊基)氨基}吡啶-3-基)乙酰肼(P0, 0.2g, Yield 66.67%, Purity 100%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=394.2
- [1394] 步骤2.(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-[(1,3,4-恶二唑-2-基)甲基]吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(SAL-0139-0705-1)的合成

- [1395] 将2-(6-{[(1S, 3S)-3-[5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基]氨基]环戊基}氨基)吡啶-3-基)乙酰肼(0.1g,0.25mmol), 对甲苯磺酸(0.043g,0.25mmol)加入到原甲酸三乙酯(2mL)中, 回流反应。MS监测有产物生成, 反应液制备色谱仪纯化, 浓缩, 冻干得白色固体(1S, 3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-N3-(5-[(1,3,4-恶二唑-2-基)甲基]吡啶-2-基)环戊烷-1,3-二胺(30mg, Yield 29.26%)。
- [1396] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=404.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.13(s,1H),8.24(s,2H),7.93(d,J=2.4Hz,1H),7.49(d,J=5.8Hz,1H),7.31(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),6.95(d,J=74.0Hz,1H),6.60(d,J=6.9Hz,1H),6.45(d,J=8.6Hz,1H),4.31 - 4.25(m,2H),4.09(s,2H),2.11(d,q,J=11.8,4.6Hz,2H),1.91 - 1.83(m,2H),1.50(ddd,J=20.2,9.6,5.9Hz,2H)。
- [1397] 实施例G3-G15
- [1398] 参照前述化合物制备方法, 制备得到化合物3-15:

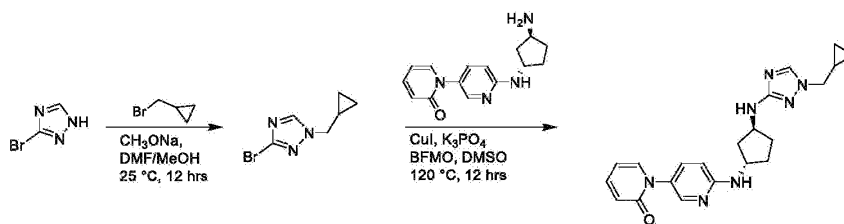
| 序号 | 化合物 | 序号 | 化合物 |
|----|-----|----|-----|
|----|-----|----|-----|

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| G3  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | G6  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (dq, <i>J</i> = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.6 Hz, 2H), 1.83 (tt, <i>J</i> = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 1.48 (td, <i>J</i> = 12.7, 6.2 Hz, 2H).                                                      |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.32 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.67 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.42 – 4.19 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.12 (dq, <i>J</i> = 12.1, 7.0 Hz, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 2H), 1.60 – 1.42 (m, 2H).      |
| G5  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | G8  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 8.25 (s, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.74 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.31 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.24 – 2.04 (m, 2H), 1.89 (tdd, <i>J</i> = 13.2, 10.4, 6.1 Hz, 2H), 1.53 (dtd, <i>J</i> = 21.6, 13.0, 11.3, 6.1 Hz, 2H).                          |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.88 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 35.8 Hz, 1H), 4.33 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.14 (dddd, <i>J</i> = 14.4, 9.7, 7.7, 4.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.83 (m, 2H), 1.68 – 1.45 (m, 2H). |
| G7  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | G10 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.54 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 6.84 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.28 (dt, <i>J</i> = 17.2, 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.11 (ddd, <i>J</i> = 11.5, 7.8, 4.5 Hz, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H).                                                         |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.23 (s, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 6.85 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.39 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.26 (td, <i>J</i> = 13.9, 6.7 Hz, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.50 (dt, <i>J</i> = 19.5, 7.1 Hz, 2H).                                |
| G9  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | G12 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.27 (dq, <i>J</i> = 18.1, 6.7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.10 (dq, <i>J</i> = 10.4, 6.2, 4.7 Hz, 2H), 1.85 (h, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.59 – 1.40 (m, 2H). |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 74.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 18.5, 7.7 Hz, 2H), 4.26 (dq, <i>J</i> = 20.3, 6.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.10 (tt, <i>J</i> = 10.6, 4.4 Hz, 2H), 1.84 (tdd, <i>J</i> = 16.9, 12.3, 8.2 Hz, 2H), 1.58 – 1.39 (m, 2H).                   |
| G11 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | G14 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, -1H), 8.24 (s, 2H), 7.86 (s, -1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, -1H), 7.23 (s, -1H), 7.04 (s, -1H), 6.86 (s, -1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz, -2H), 4.29 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, -2H), 3.52 (s, 2H), 2.15 – 1.79 (m, -2H), 1.50 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, -2H), 1.26 (s, 3H), 1.11 – 0.99 (m, -2H).                                                                                                       |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (s, -1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 49.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.26 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.61 (q, <i>J</i> = 5.8, 4.5 Hz, 2H).                                                                                                              |
| G13 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | G16 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (s, -1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 2H), 2.10 (dt, <i>J</i> = 7.5, 3.8 Hz, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H).                                                                               |     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.24 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 74.0 Hz, -1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.28 (dt, <i>J</i> = 11.6, 6.1 Hz, 2H), 2.09 (tt, <i>J</i> = 7.8, 3.2 Hz, 2H), 1.84 (ddd, <i>J</i> = 18.9, 13.2, 7.2 Hz, 2H), 1.49 (ddt, <i>J</i> = 17.2, 12.1, 5.9 Hz, 2H).                    |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 2H), 1.50 (ddd, $J = 15.4, 11.3, 6.1$ Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| G15 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.24 (s, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (s, -1H), 4.30 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.24 (s, 2H).                                                                                                                                                                                                                       | G18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <br>$^1\text{H}$ NMR: (METHANOL- $d_4$ , 400 MHz) $\delta$ 8.16 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J = 1.9, 8.9$ Hz), 6.5-6.9 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.22 (quin, 1H, $J = 6.3$ Hz), 2.7-2.8 (m, 2H), 2.25 (br dd, 2H, $J = 6.9, 12.6$ Hz), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.3-1.4 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)                      |
| G17 | <br>$^1\text{H}$ NMR: (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.25 - 6.82 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.49 - 6.32 (m, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 2H)                                                                                                                                            | G20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <br>$^1\text{H}$ NMR: (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.24 - 8.20 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H), 7.22 - 6.82 (m, 1H), 6.44 - 6.33 (m, 2H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.74 (m, 2H), 1.58 - 1.37 (m, 2H) |
| G19 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.13 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 74.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.11 (dq, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.50 (ddd, $J = 20.2, 9.6, 5.9$ Hz, 2H).                                                                                     | G6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.22 (s, 2H), 7.85 - 7.68 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 - 6.82 (m, 2H), 6.42 (dd, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 2H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.10 (s, 5H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 20.9$ Hz, 2H).                                                                                   |
| G21 | <br>$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.72 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 - 6.81 (m, 3H), 6.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.03 (tt, $J = 13.3, 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (ddt, $J = 26.4, 13.1, 6.8$ Hz, 2H), 1.46 (q, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H). | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.72 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 - 6.81 (m, 3H), 6.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.03 (tt, $J = 13.3, 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (ddt, $J = 26.4, 13.1, 6.8$ Hz, 2H), 1.46 (q, $J = 8.0, 6.8$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

[1399] 实施例H1

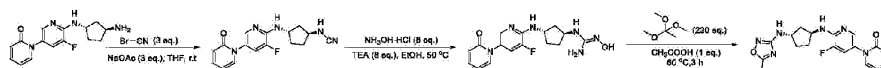
[1400] 合成6'-(((1S,3S)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1401] 步骤1: 合成3-溴-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑

[1402] 室温下, 将3-溴-1H-1,2,4-三唑(1.00g, 6.76mmol, 1.00eq)溶于甲醇(10mL)中, 加入甲醇钠(365mg, 6.76mmol, 1.00eq), 氮气保护, 25℃搅拌反应10min, 减压旋蒸浓缩, 浓缩液体溶于DMF(5mL)中, 加入溴甲基环丙烷(912mg, 6.76mmol, 645  $\mu$ L, 1.00eq), 氮气保护, 25℃搅拌反应12小时

- [1403] LCMS观察到目标产物MS(RT=0.410min, m/z=202.0[M+H]<sup>+</sup>)。用15ml饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯20ml\*3萃取, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。柱色谱分离纯化(PE:EA=1:0-5:1)。得无色油状产物3-溴-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑(452mg, 2.24mmol, 33.10%收率), MS(ESI)m/z=202.0[M+H]<sup>+</sup>
- [1404] 步骤2: 合成6'-(((1S,3S)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮
- [1405] 室温下, 将3-溴-1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑(200mg, 990 μmol, 1.00eq)、6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮盐酸盐(304mg, 990 μmol, 1.00eq)和CuI(37.7mg, 198 μmol, 0.20eq)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(630mg, 2.97mmol, 3.00eq)及N,N'-双(2-呋喃甲基)草酰胺(98.3mg, 396 μmol, 0.40eq)加入到DMSO(2.00mL)中, 氮气保护, 升温至120℃, 搅拌反应12小时。
- [1406] LCMS观察到目标产物MS(RT=0.858min, m/z=392.2[M+H]<sup>+</sup>), 反应杂乱。向反应液中加入5ML饱和氯化铵淬灭, 用15ml\*3乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。反相制备纯化(柱: Waters Xbridge 150\*25mm\*5um; 流动相:[water(ammonia hydroxide v/v)-ACN]; 梯度: 8%-38% B over 10min)。得浅黄色固体产物6'-(((1S,3S)-3-((1-(环丙基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(20mg, 51.1 μmol, 5.16%收率)。
- [1407] MS(ESI)m/z=392.2[M+H]<sup>+</sup>
- [1408] <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+TFA): δ 9.40(s,1H), 8.19(s,1H), 7.98(br dJ=10.4Hz, 1H), 7.65(ddJ=1.7,6.8Hz,1H), 7.53(dddJ=1.9,6.8,9.1Hz,1H), 7.12(br dJ=9.0Hz,1H), 6.50(dJ=9.1Hz,1H), 6.35(tJ=6.2Hz,1H), 4.37-4.22(m,1H), 4.15-4.03(m,1H), 3.97(dJ=7.3Hz,2H), 2.36-1.98(m,5H), 1.73-1.52(m,2H), 1.33-1.19(m,2H), 0.63-0.56(m,2H), 0.45-0.38(m,2H).
- [1409] 实施例H2
- [1410] 合成5'-氟-6'-(((1S,3S)-3-((5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮



[1411] 步骤1: (N-((1S,3S)-3-((5'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)氰胺

[1412] 在室温条件下, 将6'-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)-5'-氟-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(6'-(((1S,3S)-3-aminocyclopentyl)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipyridin]-2-one, 0.864克, 3.0毫摩尔, 1.0当量)溶于四氢呋喃(10毫升), 随后加入乙酸钾(0.882克, 9.0毫摩尔, 3.0当量)和溴化氰(0.738克, 9毫摩尔, 3.0当量)保持剧烈搅拌反应过夜。

[1413] 反应结束, 加入乙酸乙酯(50毫升)稀释反应液, 过滤除去不溶性杂质, 所得有机相减压浓缩, 旋干得到褐色油状物(N-((1S,3S)-3-((5'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)氰胺(1.25克), 并直接用于下一步反应之中。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 314。

[1414] 步骤2: (E)-1-((1S,3S)-3-((5'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)-2-羟基胍的合成

[1415] 在室温条件下, 将(N-((1S,3S)-3-((5'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)氰胺(1.25克, 4毫摩尔, 1.0当量)溶于乙醇(10毫升)中, 随后加入盐酸羟胺(3.39克, 32毫摩尔, 8.0当量)和三乙胺(3.23克, 32毫摩尔, 8.0当量)搅拌均匀后, 将反应转至油浴中加热至50摄氏度反应过夜。

[1416] 反应结束, 减压浓缩反应混合物, 所得粗产物经C18柱(330克规格, 洗脱剂: 乙腈/水)提纯, 得到淡黄色固体(E)-1-((1S,3S)-3-((5'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)-2-羟基胍(373毫克, 两步总收率36%)。LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 347。

[1417] 步骤3: 5'-氟-6'-(((1S,3S)-3-((5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮的合成

[1418] 在室温条件下, 将(E)-1-((1S,3S)-3-((5'-氟-2-氧代-2H-[1,3'-联吡啶]-6'-基)氨基)环戊基)-2-羟基胍(373毫克, 1.07毫摩尔, 1.0当量)添加至原乙酸三甲酯



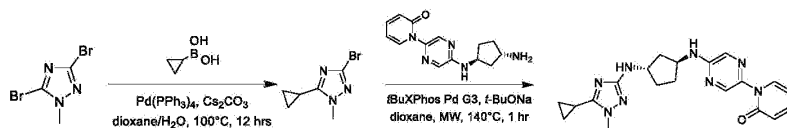
(3毫升)中,随后加乙酸(130毫克,1.07毫摩尔,1.0当量)搅拌均匀后,将反应转至油浴中加热至60摄氏度反应3小时。

[1419] 反应结束,减压浓缩反应混合物,所得粗产物经C18柱(120克规格,洗脱剂:乙腈/水)提纯,得到白色固体5'-氟-6'-(((1S,3S)-3-((5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)-2H-[1,3'-联吡啶]-2-酮(15毫克,收率3.8%)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 371$ 。

[1420] 核磁数据:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84(dJ=2.2Hz,1H),7.68 - 7.61(m,1H),7.58 - 7.45(m,2H),6.97 - 6.87(m,1H),6.80(dJ=7.0Hz,1H),6.46(dtJ=9.1,1.1Hz,1H),6.28(tdJ=6.7,1.4Hz,1H),4.49(hJ=6.9Hz,1H),3.90(qJ=6.5Hz,1H),2.38(s,3H),2.09(ttJ=11.5,5.9Hz,2H),1.99 - 1.86(m,2H),1.55(ttJ=16.0,7.0Hz,2H)。

[1421] 实施例H3

[1422] 合成1-(5-(((1S,3S)-3-((5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮



[1423] 步骤1: 合成3-溴-5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑

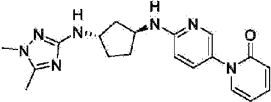
[1424] 将3,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.00g,8.30mmol,1.0eq),环丙基硼酸(713mg,8.30mmol,1.0eq)和碳酸铯(8.12g,24.9mmol,3.0eq)溶于二氧六环(20毫升)和水(5毫升),然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(959mg,830  $\mu$ mol,0.1eq),加完之后在100°C下搅拌12小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.374min)。将反应液降至室温,然后将反应液用水(50毫升)稀释,用乙酸乙酯(20毫升\*2)萃取。集中的有机相用饱和食盐水(100毫升\*2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品。粗品经过反相(0.1% FA condition)纯化得到3-溴-5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(700mg,3.46mmol,41.7%收率)。LCMS:(ESI)m/z=202.0[M+1]<sup>+</sup>。

[1425] 步骤2: 合成1-(5-(((1S,3S)-3-((5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮

- [1426] 将3-溴-5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(100mg, 495  $\mu$ mol, 1.0eq), 1-(5-(((1S,3S)-3-氨基环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮(134mg, 495  $\mu$ mol, 1.0eq), 叔丁醇钠(119mg, 1.24mmol, 2.5eq)和tBuXPhos Pd G3(39.3mg, 49.5  $\mu$ mol, 0.10eq)溶于二氧六环(5毫升), 然后在微波条件下140°C搅拌1小时。LCMS监测到产物的MS值(RT=0.381min)。将反应液过滤, 所得滤液浓缩得到粗品, 粗品先通过反相制备(酸性条件)纯化(柱: Phenomenex luna C18 150\*40mm\*5 $\mu$ m; 流动相: [water(FA)-ACN]; 梯度: 5%-35% B over 15min), 然后又经过反相制备(碱性条件)纯化(柱: Waters Xbridge 150\*25mm\*5 $\mu$ m; 流动相: [water(ammonia hydroxide v/v)-ACN]; 梯度: 0%-30% B over 10min)得到1-(5-(((1S,3S)-3-((5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)环戊基)氨基)吡嗪-2-基)吡啶-2(1H)-酮(微波平行投了3个批次, 174mg, 438  $\mu$ mol, 29.5%收率, 98.9%纯度)。LCMS:(ESI)m/z=393.2[M+1]<sup>+</sup>.
- [1427] <sup>1</sup>H NMR:(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.23(d,J=1.3Hz,1H),7.83(d,J=1.3Hz,1H),7.70(dd,J=1.6,6.9Hz,1H),7.49(ddd,J=2.1,6.7,9.1Hz,1H),7.42(d,J=6.9Hz,1H),6.46(d,J=9.0Hz,1H),6.31(dt,J=1.3,6.8Hz,1H),5.70(d,J=7.0Hz,1H),4.26(sxt,J=6.5Hz,1H),3.91(sxt,J=6.6Hz,1H),3.64(s,3H),2.18-2.00(m,2H),2.00-1.93(m,1H),1.93-1.73(m,2H),1.52-1.39(m,2H),0.98-0.91(m,2H),0.83-0.76(m,2H).

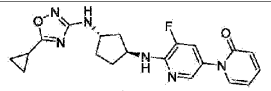
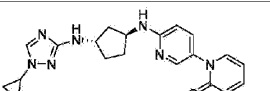
[1428] 实施例H4

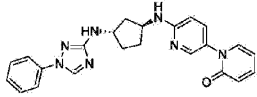
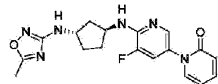
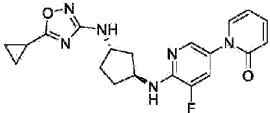
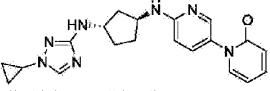
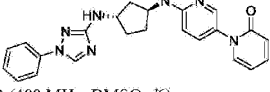
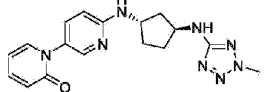
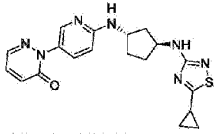
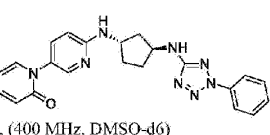
- [1429] 参照前述实施例的制备方法, 制备得到化合物H4:

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 7.90 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.33 (m, 2H), 6.85 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=27.4, 9.0 Hz, 2H), 6.27 (td, J=6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.60 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.27 (p, J=6.6 Hz, 1H), 3.93 (h, J=6.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.30-1.94 (m, 5H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.57-1.33 (m, 2H). |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[1430] 实施例H5-H14

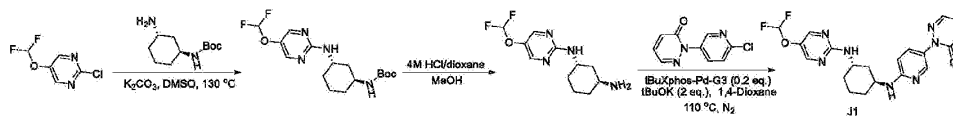
- [1431] 参照前述实施例的制备方法, 制备得到化合物H5-H14:

| 编号 | 化合物结构                                                                                                                                                                                                                      | 编号 | 化合物结构                                                                                                                                                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H5 | <br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ = 7.93 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 6.98 - | H6 | <br><sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.05 - 8.01 (m, 1H), |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 6.84 (m, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 1H), 6.54 - 6.40 (m, 1H), 6.36 - 6.21 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     | 7.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.7, 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 2.1, 6.7, 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.27 (dt, $J = 1.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.28 (sxt, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.48 (tt, $J = 3.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.56 - 1.37 (m, 2H), 1.03 - 0.86 (m, 4H).                                                                                                                                                                                      |
| H7  | <br><sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.85 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.9, 6.8$ Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.40 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.27 (dt, $J = 1.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.40 - 4.25 (m, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.67 - 1.42 (m, 2H).         | H8  | <br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.46 (dt, $J = 9.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.28 (td, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.49 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (tt, $J = 11.5, 5.9$ Hz, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.55 (tt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 2H).                                                                                                                                         |
| H9  | <br><sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 7.93 - 7.79 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 2H), 6.98 - 6.84 (m, 1H), 6.84 - 6.70 (m, 1H), 6.54 - 6.40 (m, 1H), 6.36 - 6.21 (m, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.63 - 1.45 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 2H).                                                                                                                                                                       | H10 | <br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 1.7, 6.8$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 2.1, 6.7, 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.27 (dt, $J = 1.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.28 (sxt, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.97 (sxt, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.48 (tt, $J = 3.8, 7.3$ Hz, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.54 - 1.36 (m, 2H), 1.04 - 0.84 (m, 4H). |
| H11 | <br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.87 - 8.82 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 1.9, 6.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.40 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.27 (dt, $J = 1.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.66 - 1.41 (m, 2H). | H12 | <br><sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.01 (sxt, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.88 (ddt, $J = 6.7, 13.2, 19.4$ Hz, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H).                                                                                       |
| H13 | <br><sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz)<br>8.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 1.6, 3.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 3.8, 9.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 1.5, 9.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.14 (qd, $J = 6.4, 13.1$ Hz, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H).                                | H14 | <br><sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.01 - 7.88 (m, 3H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.67 - 1.46 (m, 2H).                                                                                                                    |

[1432] 实施例J1

[1433] 合成2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮



[1434] 步骤A: (1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1435] 在室温氮气保护条件下,将2-氯-5-二氟甲氧基嘧啶(0.6克,3.33毫摩尔,1.2当量), (1S,3S)-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.60克, 2.78毫摩尔, 1.0当量),碳酸钾(1.53克, 11.12毫摩尔, 4.0当量),添加至二甲基亚砜(10毫升)中,搅拌均匀后转至油浴中加热至130摄氏度反应过夜。

[1436] 反应结束,加入冷水(35毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(75毫升×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/正己烷=5/10),得到0.96克淡黄色固体(1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(收率96%)。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=359。

[1437] 步骤B: (1S,3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺的合成

[1438] 在室温条件下,将(1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.358克, 1.0毫摩尔, 1.0当量)溶于甲醇(4毫升),随后滴加4M的盐酸/1,4-二氧六环溶液(2.5毫升, 10当量),反应剧烈搅拌4小时。

[1439] 反应结束,减压旋干除去有机相得到褐色泡沫状固体粉末(1S,3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺,无需后处理直接用于下一步反应中。LC-MS:[M+H]<sup>+</sup>=259。

[1440] 步骤C: 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮的合成

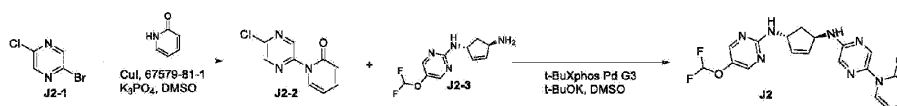
[1441] 在室温氮气保护条件下,将(1S,3S)-N1-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)环己烷-1,3-二胺(0.258克, 1毫摩尔, 1.0当量), 2-(6-氯吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮(0.25克, 1.2毫摩尔, 1.0当量), 甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(0.16克, 0.2毫摩尔, 0.2当量),叔丁醇钾(0.224克, 2.0毫摩尔, 2当量)溶于1,4-二氧六环(4毫升)中,升温至110摄氏度反应过夜。

[1442] 反应结束, 加入冷水(25毫升)淬灭反应后用乙酸乙酯(50毫升×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到0.09克黄色固体2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)氨基)环己基)氨基)吡啶-3-基)哒嗪-3(2H)酮(收率21%)。

[1443] LC-MS:[M+H]<sup>+</sup> = 430。

[1444] 核磁数据: <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.22(s,2H),8.07(d,J=2.6Hz,1H),8.01(dd,J=3.9,1.6Hz,1H),7.47(ddd,J=13.3,9.2,3.3Hz,2H),7.34(d,J=7.8Hz,1H),7.21-6.83(m,3H),6.63(d,J=9.0Hz,1H),4.23(s,1H),4.09(d,J=6.1Hz,1H),1.77(d,J=20.9Hz,3H),1.65(s,3H),1.52(s,1H),1.37(s,1H)。

[1445] 实施例J2



[1446] 步骤A: 合成化合物J2-2

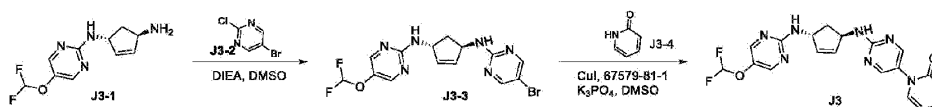
[1447] 将化合物J2-1(1.92克, 10毫摩尔)和2-吡啶酮(1.14克, 12毫摩尔)溶于20毫升二甲基亚砜中, 加入磷酸钾(4.2克, 20毫摩尔), 碘化亚铜(0.19克, 1毫摩尔)和反式-N,N'-二甲基1,2-环己二胺(0.28克, 2毫摩尔), 氮气氛围下升至110度反应16小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0-50%乙酸乙酯/石油醚), 得到500毫克白色固体化合物J2-2(收率: 24%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup> = 208。

[1448] 步骤B: 合成目标化合物

[1449] 将化合物J2-2(100毫克, 0.48毫摩尔)和化合物J2-3(130毫克, 0.48毫摩尔)溶于2毫升二甲基亚砜中, 加入叔丁醇钾(108毫克, 0.96毫摩尔)和[甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)]钯(II)(76毫克, 0.1毫摩尔), 氮气氛围下升至110度反应16小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(10毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0-10%甲醇/二氯甲烷), 得到10毫克淡黄色固体目标化合物(收率: 5%)。

[1450] LCMS:  $[M+H]^+ = 414$ .  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.33(d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 3H), 7.92(d,  $J = 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78(dd,  $J = 6.9, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.65(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.57(ddd,  $J = 9.0, 6.6, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.12(s, 1H), 6.54(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 6.39(td,  $J = 6.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.07(s, 2H), 5.17(q,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 2.27 - 2.14(m, 2H).

[1451] 实施例3



[1452] 步骤A: 合成化合物J3

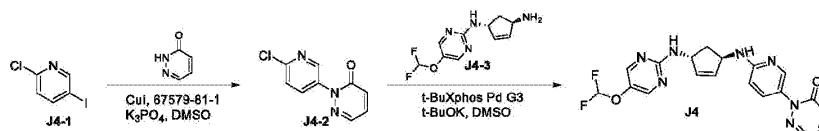
[1453] 将化合物J3-1(200毫克, 0.83毫摩尔)溶于2毫升二甲基亚砜中, 加入化合物J3-2(190毫克, 0.99毫摩尔)和N,N-二异丙基乙胺(214毫克, 1.66毫摩尔), 80度反应2小时.将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(10毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash柱纯化(0 - 5% 甲醇/二氯甲烷), 得130毫克黄色油状化合物J3-3(收率: 39.4%)。LCMS:  $[M+H]^+ = 399/401$ 。

[1454] 步骤B: 合成目标化合物

[1455] 将化合物J3-3(130毫克, 0.33毫摩尔)和化合物J3-4(37毫克, 0.39毫摩尔)溶于1毫升二甲基亚砜中, 加入磷酸钾(140毫克, 0.66毫摩尔), 碘化亚铜(6毫克, 0.03毫摩尔)和反式-N,N'-二甲基,2-环己二胺(9毫克, 0.06毫摩尔), 氮气氛围下升至110度反应16小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(10毫升 $\times$ 3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash柱纯化(0-10% 甲醇/二氯甲烷), 得5毫克白色固体目标化合物(收率: 3.7%)。

[1456] LCMS:  $[M+H]^+ = 414$ .  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.34(s, 2H), 8.26(s, 2H), 7.73(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68(dd,  $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.51(ddd,  $J = 8.8, 6.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.06(s, 1H), 6.51 - 6.44(m, 1H), 6.32(td,  $J = 6.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.96(s, 2H), 5.14(q,  $J = 6.4, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 5.10 - 5.03(m, 1H), 2.14(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H).

[1457] 实施例J4



[1458] 步骤A: 合成化合物J4-2

[1459] 将化合物J4-1(3.6克, 15毫摩尔)和2-哒嗪酮(1.7克, 18毫摩尔)溶于40毫升二甲基亚砜中, 加入磷酸钾(6.4克, 30毫摩尔), 碘化亚铜(0.3克, 1.5毫摩尔)和反式-N,N'-二甲基1,2-环己二胺(0.43克, 3毫摩尔), 氮气氛围下升至110度反应16小时。将反应液加入到100毫升饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(50毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0-50%乙酸乙酯/石油醚), 得到500毫克白色固体化合物J4-2(收率: 16%)。LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=208.

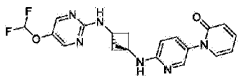
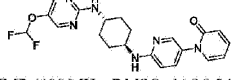
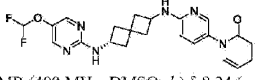
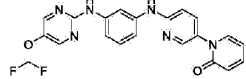
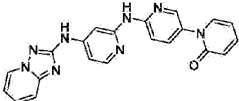
[1460] 步骤B: 合成目标化合物

[1461] 将化合物J4-2(100毫克, 0.48毫摩尔)和化合物J4-3(130毫克, 0.48毫摩尔)溶于2毫升二甲基亚砜中, 加入叔丁醇钾(108毫克, 0.96毫摩尔)和[甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)]钼(II)(76毫克, 0.1毫摩尔), 氮气氛围下升至110度反应16小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯(10毫升×3)萃取。合并有机相, 干燥, 浓缩。所得物用Flash硅胶柱纯化(0-10%甲醇/二氯甲烷), 得到9.5毫克黄色目标固体化合物(收率: 5%)。

[1462] LCMS:[M+H]<sup>+</sup>=414. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32(s,2H),8.18(d,J=2.6Hz,1H),8.08(dd,J=3.9,1.6Hz,1H),7.68 - 7.56(m,2H),7.53(dd,J=9.5,3.8Hz,1H),7.18 - 7.01(m,2H),6.60(d,J=8.9Hz,1H),6.10 - 5.99(m,2H),5.26 - 5.07(m,2H),2.22 - 2.08(m,2H).

[1463] 实施例J5-J9

[1464] 参照前述化合物制备方法, 制备化合物J5-J9:

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| J5 |  <p>核磁: <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> = 8.30 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, <math>J</math> = 2.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, <math>J</math> = 1.8, 6.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.06 (t, <math>J</math> = 73.9 Hz, 1H), 6.59 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, <math>J</math> = 9.1 Hz, 1H), 6.28 (dt, <math>J</math> = 1.3, 6.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H).</p>                                                                                                                                                                                  | J6 |  <p>核磁: <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.24 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (dd, <math>J</math> = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (ddd, <math>J</math> = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, <math>J</math> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (t, <math>J</math> = 74.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <math>J</math> = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (d, <math>J</math> = 9.2 Hz, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 1H), 3.68 (tt, <math>J</math> = 7.1, 3.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.89 (m, 4H), 1.48 - 1.21 (m, 4H).</p> |
| J7 |  <p>核磁: <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.24 (s, 2H), 7.93 (d, <math>J</math> = 2.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (ddd, <math>J</math> = 8.9, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.26 - 6.81 (m, 2H), 6.57 - 6.37 (m, 2H), 6.29 (td, <math>J</math> = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.31 (dddd, <math>J</math> = 22.7, 12.0, 7.3, 5.0 Hz, 2H), 1.98 (dddd, <math>J</math> = 32.9, 19.7, 11.0, 8.5 Hz, 4H).</p>                                                                                      | J8 |  <p>核磁: <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 9.81 - 9.76 (s, 1H), 9.30 - 9.25 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (s, 2H), 8.18 - 8.12 (d, <math>J</math> = 2.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (t, <math>J</math> = 2.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (ddd, <math>J</math> = 9.0, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (dt, <math>J</math> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.14 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.53 - 6.48 (d, <math>J</math> = 9.2 Hz, 1H), 6.38 - 6.30 (td, <math>J</math> = 6.7, 1.4 Hz, 1H).</p>                                                 |
| J9 |  <p>核磁: <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 10.12 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.82 (d, <math>J</math> = 6.6 Hz, 1H), 8.28 (d, <math>J</math> = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, <math>J</math> = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, <math>J</math> = 5.7 Hz, 1H), 7.82 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.63 (d, <math>J</math> = 6.8 Hz, 2H), 7.54 (ddd, <math>J</math> = 8.9, 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, <math>J</math> = 5.7, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (td, <math>J</math> = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, <math>J</math> = 9.2 Hz, 1H), 6.36 (t, <math>J</math> = 6.6 Hz, 1H).</p> |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

[1465] 实施例A74相关活性测试

[1466] 试验方法:

[1467] 在25℃下在Biacore™ 8K系统(GE医疗(GE Healthcare))上收集表面等离子体共振数据。在25℃下, 用NBS-N(10mM HEPES, 0.15M NaCl, Ph 7.4)作为运行缓冲液, 使用标准胺偶联化学在SA(Cytiva)传感器芯片上固定立案酶亲和素。简而言之, 通过12min按10  $\mu$  l/min流速注射1:1比率的0.4M 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)/0.1M N-羟基丁二酰亚胺(NHS)来活化羧甲基右旋糖苷表面。为了捕获链酶亲和素, 将蛋白质在10mM乙酸钠(Ph 4.5)中稀释至0.5mg/ml, 并通过将100ul注入到活性芯片表面来捕获。通过7min注射1M乙醇胺(pH 8.5)来封闭过量的残余活化基团。以流速5  $\mu$  l/min在NBS-N、0.05% Tween-20、0.1mM  $\text{CaCl}_2$ 中稀释至10  $\mu$  g/mL的5ul蛋白质, 时间为60s。在链酶亲和素表面上捕获Aci标签化的PCSK9蛋白。获得的典型表面密度为2900-3200RU。使用每种化合物的适当稀释系列按照30  $\mu$  l/min的流速获得SPR结合数据, 捕获时间为60s/浓度点, 解离时间为3600s。用于化合物结合研究的运行缓冲液是10mM HEPES, Ph 7.4, 150mM NaCl, 0.05% P20, 2% DMSO。针对DMSO校正不包括体积效应的数据。使用标准处理程序, 所有数据对于空白注射和参考表面都是双引用的, 而



且使用Scrubber软件2.0c版(生物学软件)进行数据处理和动力学拟合。使用简单的1:1结合模型来拟合数据以确定K<sub>D</sub>值。

[1468] 试验结果：

[1469] K<sub>D</sub>如下表1所示：

[1470] 表1.PCSK9 Kinetics数据

| 实施例 | Kinetics K <sub>D</sub> (M) | 实施例 | Kinetics K <sub>D</sub> (M) | 实施例 | Kinetics K <sub>D</sub> (M) | 实施例 | Kinetics KD(M) |
|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|----------------|
| A1  | 8.78E-14                    | A25 | 9.77E-10                    | D8  | A                           | G1  | A              |
| A2  | 1.13E-09                    | A28 | 2.11E-10                    | D9  | A                           | G2  | A              |
| A3  | 1.96E-09                    | A29 | 4.98E-10                    | D10 | A                           | G4  | A              |
| A4  | 6.85E-09                    | A31 | 1.48E-13                    | D11 | A                           | G12 | A              |
| A5  | 4.22E-11                    | A34 | 1.02E-10                    | D12 | A                           | G19 | A              |
| A6A | 3.19E-12                    | A39 | 7.07E-10                    | E2  | A                           | J4  | A              |

|      |          |     |          |          |   |  |  |
|------|----------|-----|----------|----------|---|--|--|
| A8   | 6.18E-11 | A42 | 1.82E-10 | E3       | A |  |  |
| A9   | 3.78E-11 | B1  | A        | F1       | A |  |  |
| A10  | 3.62E-12 | B2  | A        | F2       | A |  |  |
| A11A | 8.73E-11 | B3  | A        | F3       | A |  |  |
| A12  | 1.26E-10 | B12 | A        | F4       | A |  |  |
| A13  | 5.10E-13 | B13 | A        | F5       | A |  |  |
| A14  | 9.01E-10 | C2  | A        | F6       | A |  |  |
| A15  | 3.44E-10 | C3  | A        | F7       | A |  |  |
| A17  | 3.34E-10 | D1  | A        | F8/8A/8B | A |  |  |
| A18  | 4.14E-10 | D2  | A        | F9       | A |  |  |
| A24  | 2.55E-10 | D7  | A        | F19      | A |  |  |

[1471] A<1★E-8。

[1472] 实施例A75：药代动力学实验

[1473] 1、试剂与仪器

[1474] 聚乙二醇400(批号R22040588，上海韶远试剂有限公司)，DMSO(批号20200319，广东光华科技有限公司)，生理盐水(批号2011110727，辰欣药业股份有限公司)。LC-MS仪器(赛默飞Ultimate 3000UPLC，TSQ QUANTUM ULTRA三重四极杆质谱、AB SCIEX 5500+QTARP)。

[1475] 2、实验动物

[1476] SD大鼠：雄性，180-250g，购于广东维通利华实验动物技术有限公司。

[1477] 3、制剂配制

[1478] 精密称取供试品粉末，以DMSO完全溶解后，加入PEG-400，涡旋超声混匀后加入生理盐水涡旋超声混匀使成0.5mg/mL(DMSO:PEG-400:NS=5:60:35,V/V/V)，灌胃给药10mL/kg，静脉给药2mL/kg。

[1479] 4、血样采集

[1480] 大鼠静脉或灌胃给药后，于5min(灌胃不采)、15min、30min、1h、2h、5h、7h、24h采集静脉血200 $\mu$ L于EDTA-K2-抗凝EP管中，10000rpm离心2min，取血浆-80℃冻存待测。

[1481] 5、生物分析

[1482] 精密称取一定量供试品用DMSO溶解至2mg/mL，作为储备液。准确吸取适量的化合物储备液，加入乙腈稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各4 $\mu$ L，加入空白血浆36 $\mu$ L，涡旋混匀，配制成相当于血浆浓度为1、3、5、10、30、100、300、1000、3000ng/mL的血浆样品，每一浓度进行双样本分析，建立标准曲线。取30 $\mu$ L血浆，加入内标普萘洛尔(5ng/mL)的乙腈溶液200 $\mu$ L，涡旋混匀后4000rpm离心10min，取上清LC-MS分析。LC-MS检测条件如下：

[1483] 色谱柱：YMC-Triart C18，50 $\times$ 2.1mm,S-3 $\mu$ m 12nm。

[1484] 流动相A：水(0.1%甲酸)，流动相B：乙腈，流速：0.5mL/min，梯度洗脱见下表2：

[1485] 表2

| 时间(min) | A(%) | B(%) |
|---------|------|------|
| 0       | 80%  | 20%  |
| 1.2     | 20%  | 80%  |
| 2.6     | 20%  | 80%  |
| 2.61    | 80%  | 20%  |
| 3.0     | 80%  | 20%  |

[1486] 6、数据处理

[1487] LC-MS检测血药浓度后，采用WinNonlin 6.1软件，非房室模型计算鼠给药后的药动学参数，结果见下表3。

[1488] 表3：本发明化合物的鼠药代动力学参数(iv及PO给药)

细则 91,  
21.11.2024

细则 91,  
21.11.2024

| 化合物编号 | 给药方式及剂量(mg/kg) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-24h</sub> (h*ng/mL) |
|-------|----------------|----------------------|--------------------------------|
| A9    | PO,5           | /                    | 29400                          |
| A13   | PO,5           | 6.02                 | 42500                          |
| A14   | PO,5           | 4.42                 | 31400                          |
| A17   | PO,5           | 2.97                 | 43800                          |
| A27   | PO,5           | 3.89                 | 32000                          |
| A28   | PO,5           | /                    | 70100                          |
| A35   | PO,5           | 14.9                 | 60100                          |
| C9    | 5, PO          | /                    | 40300                          |
| C17   | 5, PO          | /                    | 39800                          |
| C22   | 5, PO          | /                    | 37700                          |

|     |       |   |       |
|-----|-------|---|-------|
| C34 | 5, PO | / | 41400 |
| C35 | 5, PO | / | 39700 |
| C47 | 5, PO | / | 53000 |

[1489] 本发明化合物半衰期和体内暴露量较对照化合物有改善，优于CN113574055A化合物458B和464，以及化合物C14。

[1490] 实施例A76对hERG-HEK293细胞hERG电流的影响

[1491] 试验方法：选用稳定表达hERG通道的人胚肾细胞(hERG-HEK293细胞)进行试验。以全自动膜片钳系统钳制hERG-HEK293细胞形成全细胞电压钳模式，并以相应的电压诱发hERG电流。分别给予细胞含0.3%DMSO的细胞外液(阴性对照)以及30 μM的化合物，或1、10、100和1000nM的西沙必利(阳性对照)。记录hERG通道尾电流，获取各浓度下的尾电流峰值。以阴性对照(0.3%DMSO)下记录的尾电流峰值作为100%，计算30 μM的化合物、不同浓度的西沙必利对hERG电流的抑制率。西沙必利浓度-反应关系曲线拟合及IC<sub>50</sub>计算用GraphPad Prism软件完成，结果见表4。

[1492] 表4对hERG-HEK293细胞hERG电流的影响

| 化合物编号 | 30uM-hERG 抑制 |
|-------|--------------|
| A22   | 19.56        |
| A27   | 40.72        |
| A30   | 33.75        |
| A35   | 33.81        |

| 化合物编号 | hERG 抑制(%) | 化合物编号 | hERG 抑制(%) | 化合物编号 | hERG 抑制(%) |
|-------|------------|-------|------------|-------|------------|
| C7    | <50%       | C30   | <50%       | C58   | <50%       |
| C8    | <50%       | C32   | <50%       | C61   | <50%       |
| C12   | <50%       | C34   | <50%       | C64   | <50%       |
| C13   | <50%       | C35   | <50%       | C65   | <50%       |
| C15   | <50%       | C36   | <50%       | C66   | <50%       |
| C17   | <50%       | C43   | <50%       | C67   | <50%       |
| C19   | <50%       | C47   | <50%       | C69   | <50%       |
| C21   | <50%       | C48   | <50%       | C71   | <50%       |
| C22   | <50%       | C53   | <50%       | C84   | <50%       |
| C26   | <50%       | C56   | <50%       |       |            |

[1493] 本发明化合物Herg风险较对照化合物有改善，优于CN113574055A对照化合物458B。

[1494] 实施例A77化合物与PCSK9蛋白的结合亲和力测试

[1495] 本发明的化合物采用荧光偏振法测定化合物对PCSK9蛋白的结合亲和力。

[1496] 所有化合物均溶解于DMSO，制备成10mM的储备液。阳性化合物和待测化合物从10mM起始，用DMSO进行5倍梯度稀释，共8个浓度梯度。首先使用测试缓冲液(20mM HEPES,150mM NaCl,1mM CaCl<sub>2</sub>和0.01 % Tween-20)配置一定体积的荧光探针溶液，使其浓度为5nM；然后用荧光探针溶液将测试化合物的系列DMSO溶液进行50倍稀释；最后用测试缓冲液配置浓度为4.5 μg/mL的人重组PCSK9蛋白(ACRO,Cat#PC9-H5223)溶液。试液配置完毕后，在黑色384孔板(Perkin Elmer,Cat#6008260)中加入5 μL PCSK9蛋白，并加入5 μL不同浓度的化合物(DMSO终浓度为1 %)，同时设置阳性对照组(测试缓冲液+等体积靶标蛋白+等比例荧光探针分子)和阴性对照组(测试缓冲液+等比例荧光探针分子)，体系中探针分子的终浓度为2.5nM，PCSK9蛋白的中浓度为2.25 μg/mL。室温下震荡孵育15分钟后，使用酶标仪于激发波长485nm和发射波长520nm下读取荧光偏振值。药物的抑制率=[1-(mP<sub>(药物筛选组)</sub>-mP<sub>(阴性对照组)</sub>)]÷[mP<sub>(阳性对照组)</sub>-mP<sub>(阴性对照组)</sub>)]×100。以化合物浓度的对数值为横坐标，抑制率为纵坐标，进行4参数非线性回归曲线拟合，计算IC<sub>50</sub>值(Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10<sup>^((LogIC<sub>50</sub>-X)\*HillSlope))</sup>))，其中：Hillslope表示本曲线的斜率，IC<sub>50</sub>表示半数抑制浓度。

[1497] 表5.FP-IC<sub>50</sub>数据

| 实施例    | FP-IC <sub>50</sub> (nm) | 化合物 | FP-IC <sub>50</sub> (nm) | 化合物  | FP-IC <sub>50</sub> (nm) |
|--------|--------------------------|-----|--------------------------|------|--------------------------|
| A17-D  | B                        | B4  | B                        | B26* | B                        |
| A43    | B                        | B6  | B                        | B27  | B                        |
| A43A   | B                        | B7  | B                        | B28  | B                        |
| A43B   | B                        | B8  | B                        | B29  | B                        |
| A43A-D | B                        | B9* | B                        | B30  | B                        |
| A43B-D | B                        | B10 | B                        | B31* | B                        |
| A51    | B                        | B11 | B                        | B32* | B                        |
| A52    | B                        | B24 | B                        | B33* | B                        |

| 实施例 | FP-IC <sub>50</sub> (nm) | 实施例 | FP-IC <sub>50</sub> (nm) | 实施例 | FP-IC <sub>50</sub> (nm) |
|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|
|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|

|      |   |     |   |      |   |
|------|---|-----|---|------|---|
| C3   | B | C49 | B | C80  | B |
| C7   | B | C50 | B | C81  | B |
| C8   | B | C51 | B | C82  | B |
| C12A | B | C52 | B | C83  | B |
| C12B | B | C53 | B | C84  | B |
| C13A | B | C55 | B | C85  | B |
| C13B | B | C57 | B | C86  | B |
| C15  | B | C58 | B | C87  | B |
| C17  | B | C59 | B | C88  | B |
| C17A | B | C60 | B | C89  | B |
| C19  | B | C61 | B | C90  | B |
| C20  | B | C62 | B | C91* | B |
| C21  | B | C63 | B | C92* | B |
| C22  | B | C64 | B | C93* | B |
| C24  | B | C65 | B | C94* | B |
| C25  | B | C66 | B | C95* | B |
| C26  | B | C67 | B | D5   | B |
| C31  | B | C68 | B | D6   | B |
| C32  | B | C69 | B | D7   | B |
| C33  | B | C70 | B | D15  | B |
| C34  | B | C71 | B | D20  | B |
| C35  | B | C72 | B | D22  | B |
| C44  | B | C77 | B | E16  | B |
| C47  | B | C78 | B | E18* | B |
| C48  | B | C79 | B |      |   |

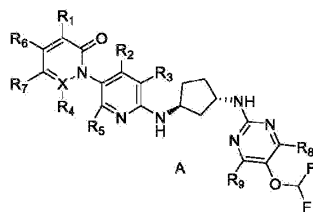
| 实施例 | FP-IC <sub>50</sub> (nm) | 实施例 | FP-IC <sub>50</sub> (nm) | 实施例 | FP-IC <sub>50</sub> (nm) |
|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|
| F10 | B                        | F24 | B                        | F35 | B*                       |
| F11 | B                        | F25 | B                        | F36 | B*                       |
| F12 | B                        | F26 | B                        | F37 | B*                       |
| F13 | B                        | F27 | B                        | H2  | B                        |
| F14 | B                        | F28 | B                        | H5  | B                        |
| F15 | B                        | F29 | B                        | H8  | B                        |
| F16 | B                        | F30 | B*                       | H9  | B                        |
| F17 | B                        | F31 | B*                       | H12 | B                        |
| F18 | B                        | F32 | B*                       | H14 | B                        |
| F22 | B                        | F33 | B*                       |     |                          |
| F23 | B                        | F34 | B*                       |     |                          |

- [1498]     B<300nm。★繁育18h。
- [1499]     上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

## 权利要求书

[权利要求 1]

一种通式(A)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于：



X=C或者N，当X=N时，R<sub>4</sub>不存在；

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>选自氢、卤素、羟基、取代或者未取代的烷基、氰基、-C(O)-O-烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基，取代基选自羟基，酰胺，烷基取代的酰胺，Z-C(O)-，Z选自烷基或者杂环，杂芳基；

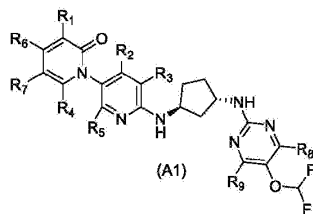
R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>分别选自氢、烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基羰基或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯，n=1，2或3；

R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>分别选自氢、烷基、卤素、环烷基、烷硫基、烷氧基、芳基、杂芳基；

且R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>不同时为氢；或者当R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>同时为氢时，R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>不同时为氢。

[权利要求 2]

根据权利要求1所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，选自通式(A1)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐：



$R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 选自氢、卤素、羟基、取代或者未取代的烷基、氰基、 $-C(O)-O-$ 烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基，取代基选自羟基，酰胺，烷基取代的酰胺， $Z-C(O)-$ ， $Z$ 选自烷基或者杂环，杂芳基；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 分别选自氢、烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基羰基或者 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ 苯， $n=1, 2$ 或 $3$ ；

$R_8$ 、 $R_9$ 分别选自氢、烷基、卤素、环烷基、烷硫基、烷氧基、芳基、杂芳基；

且 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 不同时为氢；或者当 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 同时为氢时， $R_8$ 、 $R_9$ 不同时为氢。

[权利要求 3]

根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 同时为氢， $R_3$ 选自烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基羰基或者 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ 苯， $n=1, 2$ 或 $3$ ；

或者， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 同时为氢， $R_2$ 选自烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基、氨基取代的烷基、烷基羰基或者 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$ 苯， $n=1, 2$ 或 $3$ 。

[权利要求 4]

根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基，卤代烷基是指烷基上的一个以上的氢被卤素取代，羟基取代



的烷基是指烷基上的一个以上的氢被羟基取代；所述卤素选自氟、氯、溴、碘；

所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基，杂环为环烷的一个以上碳原子被杂原子所取代，杂原子选自N、O、S；所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。

[权利要求 5]

根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于， $R_2$ 或 $R_3$ 选自F、Cl、Br、甲基、羟基、羟甲基、三氟甲基、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、氰基、 $-\text{COOH}$

H、甲氧基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 苯、、、、

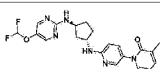
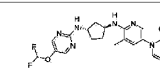
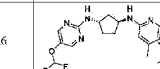
和/或 $R_1$ 选自甲基、羟基、羟甲基、氰基、F、Cl、Br、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 苯、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、、、酰胺，甲酰胺、 $\text{CH}_3$

$-\text{C}(\text{O})-$ 、、、、

和/或 $R_6$ 、 $R_7$ 独立地为H或者 $-\text{COOH}$ ；和/或者 $R_4$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 独立地为H；和/或者 $R_8$ 、 $R_9$ 分别独立的选自氢、氯、甲基、甲氧基、甲基、乙基、异丙基、苯基、环丙基、。

[权利要求 6]

根据权利要求1或2所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，选自：

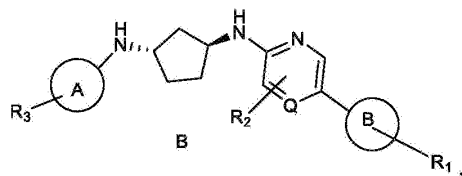
| 编号 | 化合物结构                                                                               | 编号 | 化合物结构                                                                               | 编号 | 化合物结构                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| A4 |  | A5 |  | A6 |  |

|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| A7  |  | A8  |  | A9  |  |
| A10 |  | A11 |  | A12 |  |
| A13 |  | A14 |  | A15 |  |
| A16 |  | A17 |  | A18 |  |
| A19 |  | A20 |  | A21 |  |
| A22 |  | A23 |  | A24 |  |
| A25 |  | A26 |  | A27 |  |
| A28 |  | A29 |  | A30 |  |
| A31 |  | A32 |  | A33 |  |
| A35 |  | A36 |  | A37 |  |
| A38 |  | A39 |  | A40 |  |
| A41 |  | A42 |  | A43 |  |
| A44 |  | A45 |  | A46 |  |
| A47 |  | A48 |  | A49 |  |

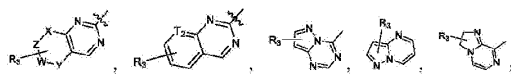
|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| A50 |  | A51 |  | A52 |  |
| A53 |  | A54 |  | A55 |  |
| A56 |  | A57 |  | A58 |  |
| A59 |  | A60 |  | A61 |  |
| A62 |  | A63 |  | A64 |  |
| A65 |  | A66 |  | A67 |  |
| A68 |  | A69 |  | A70 |  |
| A71 |  | A72 |  | A73 |  |

[权利要求 7]

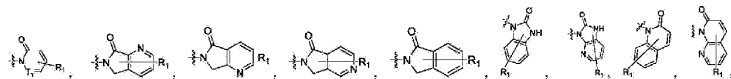
一种通式(B)所示的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于:



其中, A选自



B选自



Q选自N或者CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>选自H或者卤素;

T<sub>1</sub>和T<sub>2</sub>选自N或者CH;

X、Y独立地选自C(O)、O、S、NH、CH<sub>2</sub>,

Z不存在,或者选自C(O)、O、S、NH、CH<sub>2</sub>,

W选自C(O)、O、S、NH、CH<sub>2</sub>,

其中, R<sub>1</sub>氢或者表示环上的氢进一步被烷基、卤代烷基、羧酸、  
烷氧基、卤代烷氧基、氰基、卤素或者  所取代, U<sub>1</sub>、U<sub>2</sub>、U<sub>4</sub>

独立的选自CH或者N, U<sub>3</sub>选自CH<sub>2</sub>或者NH, R<sub>1</sub>为一个或者多个;

R<sub>2</sub>选自H、烷基或者卤素, R<sub>2</sub>为一个或者多个;

R<sub>3</sub>为氢或者表示环上的氢进一步被烷基、卤素、氧代、取代或者  
未取代基的苯基所取代, 取代的苯基的取代基选自烷基、卤素, R<sub>3</sub>  
为一个或者多个。

[权利要求 8]

根据权利要求7所述的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可  
药用的盐, 其特征在于,

所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲  
丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔  
戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己  
基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁  
基;

所述烷氧基选自C<sub>1-6</sub>烷氧基, 所述C<sub>1-6</sub>烷氧基选自甲氧基、乙氧  
基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧  
基、正戊氧基、仲戊氧基、1-乙基丙氧基、2-甲基丁氧基、叔戊  
氧基、1,2-二甲基丙氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己  
氧基、仲己氧基、叔己氧基、新己氧基、2-甲基戊氧基、1, 2-二  
甲基丁氧基、1-乙基丁氧基; 所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

[权利要求 9]

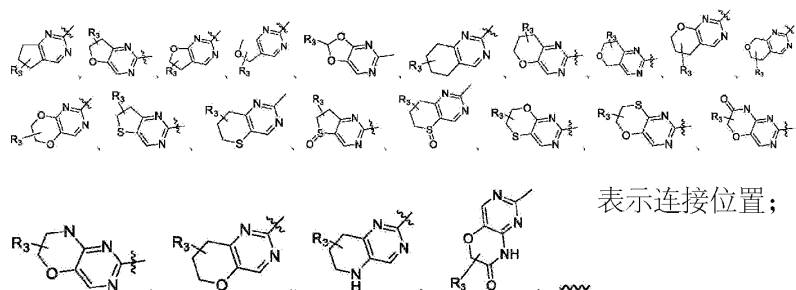
根据权利要求7所述的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可  
药用的盐, 其特征在于, Q选自N; 和/或者Q选自CH, R<sub>2</sub>选自F;  
和/或者T<sub>1</sub>选自N。

[权利要求 10]

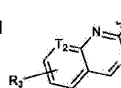
根据权利要求7所述的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于,通式(B)中



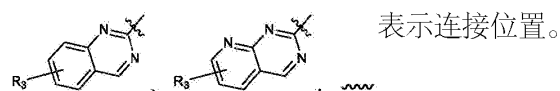
部分,选自:



通式(B)中

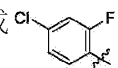


部分,选自:



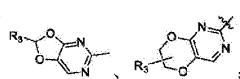
[权利要求 11]

根据权利要求7所述的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于,  $R_3$  为氢、甲基、F、苯基、或

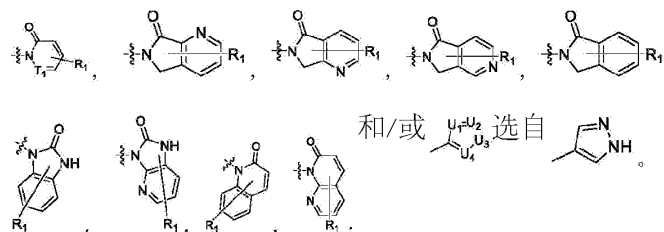


表示连接位置;

和/或A选自



和/或B选自



[权利要求 12]

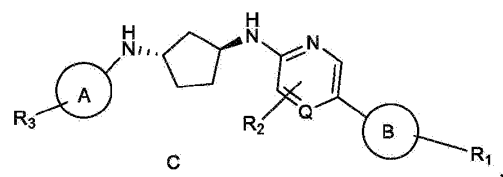
根据权利要求7所述的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于,选自:

| 序号 | 化合物 | 序号 | 化合物 | 序号 | 化合物 |
|----|-----|----|-----|----|-----|
| B1 |     | B2 |     | B3 |     |
| B4 |     | B5 |     | B6 |     |
| B7 |     | B8 |     | B9 |     |

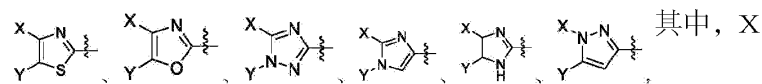
|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| B10 |  | B11 |  | B12 |  |
| B13 |  | B14 |  | B15 |  |
| B16 |  | B17 |  | B18 |  |
| B19 |  | B20 |  | B21 |  |
| B22 |  | B23 |  | B24 |  |
| B25 |  | B26 |  | B27 |  |
| B28 |  | B29 |  | B30 |  |
| B31 |  | B32 |  | B33 |  |
| B34 |  |     |  |     |  |

[权利要求 13]

一种通式(C)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于：

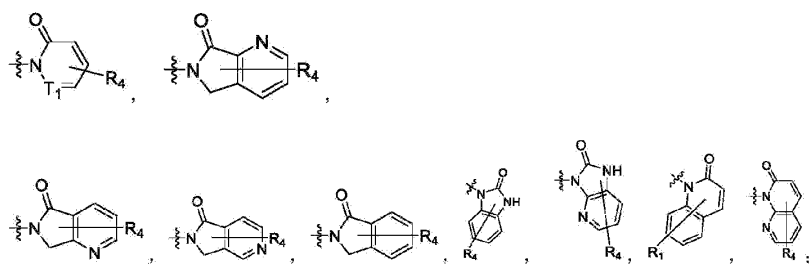


A环选自



和Y成5-7元饱和或者不饱和环，所述5-7元饱和或者不饱和环

中含有0、1和2个杂原子，所述杂原子选自O、N和S；B选自



Q选自N或者CR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>选自H或者卤素；

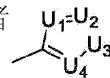
T<sub>1</sub>选自N或者CH；

其中, R<sub>2</sub>选自H、烷基或者卤素, R<sub>2</sub>为一个或者多个；

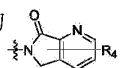
R<sub>3</sub>选自氢或者表示A环上的氢进一步被氧代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、炔基所取代, R<sub>3</sub>为一个或者多个, 或者相邻的R<sub>3</sub>形成烷氧基



R<sub>4</sub>选自氢、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、取代或者未取代的烷基、氰基、-C(O)-O-烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基, 取代基选自羟基、酰胺、卤素, 或者



U<sub>2</sub>、U<sub>4</sub>独立的选自CH或者N, U<sub>3</sub>选自CH<sub>2</sub>或者NH, R<sub>4</sub>为一个或者多个；

且当A环选自  时, B环不为 .

[权利要求 14]

根据权利要求13所述的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于,

所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基；

所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基；

所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

[权利要求 15]

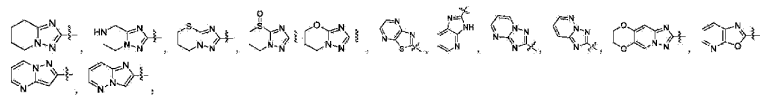
根据权利要求13所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，Q选自N；和/或Q选自CH，R<sub>2</sub>选自F；和/或T<sub>1</sub>选自N；

和/或R<sub>3</sub>选自氢、甲基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯、氧代、CHF<sub>2</sub>-O-；R<sub>4</sub>选自氢、甲基、羟基、羟甲基、氰基、F、Cl、Br、-O-CH<sub>2</sub>-苯、-COOH、-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、、、

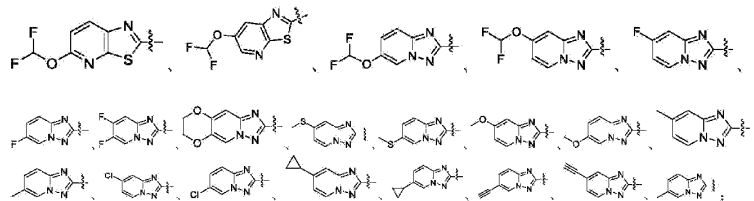
胺，甲酰胺、CH<sub>3</sub>-C(O)-、乙炔基、三氟甲基、二氟甲氧基、甲氧基。

[权利要求 16]

根据权利要求13所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，A环选自 、、

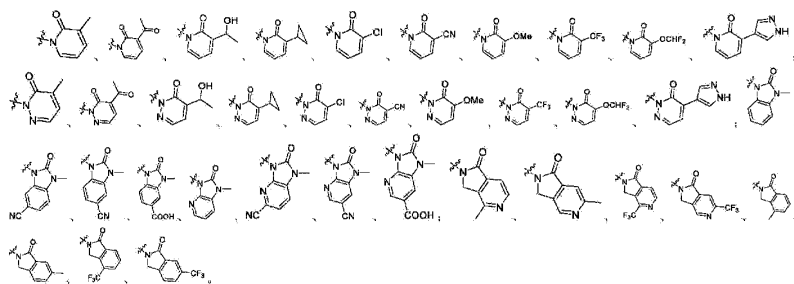


进一步地，R<sub>3</sub>取代的A环选自：



进一步地，R<sub>4</sub>取代的B环选自：





[权利要求 17]

根据权利要求13所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，选自：

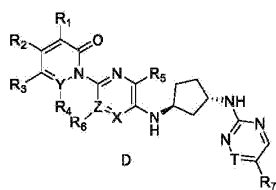
|    |     |    |     |    |     |
|----|-----|----|-----|----|-----|
| 序号 | 化合物 | 序号 | 化合物 | 序号 | 化合物 |
|----|-----|----|-----|----|-----|

|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| C1  |  | C2  |  | C3  |  |
| C4  |  | C5  |  | C6  |  |
| C7  |  | C8  |  | C9  |  |
| C10 |  | C11 |  | C12 |  |
| C13 |  | C15 |  | C16 |  |
| C17 |  | C18 |  | C19 |  |
| C20 |  | C21 |  | C22 |  |
| C23 |  | C24 |  | C25 |  |
| C26 |  | C27 |  | C28 |  |
| C29 |  | C30 |  | C31 |  |
| C32 |  | C33 |  | C34 |  |
| C35 |  | C36 |  | C37 |  |
| C38 |  | C39 |  | C40 |  |
| C41 |  | C42 |  | C43 |  |

|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| C44 |  | C45 |  | C46 |  |
| C47 |  | C48 |  | C49 |  |
| C50 |  | C51 |  | C52 |  |
| C53 |  | C54 |  | C55 |  |
| C56 |  | C57 |  | C58 |  |
| C59 |  | C60 |  | C61 |  |
| C62 |  | C63 |  | C64 |  |
| C65 |  | C66 |  | C67 |  |
| C68 |  | C69 |  | C70 |  |
| C71 |  | C72 |  | C73 |  |
| C74 |  | C75 |  | C76 |  |
| C77 |  | C78 |  | C79 |  |
| C80 |  | C81 |  | C82 |  |
| C83 |  | C84 |  | C85 |  |
| C86 |  | C87 |  | C88 |  |
| C89 |  | C90 |  | C91 |  |
| C92 |  | C93 |  | C94 |  |
| C95 |  |     |  |     |  |

[权利要求 18]

一种通式(D)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于：



$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基、氰基、卤代烷基或者环烷基；

$X$ 选自CH或者N， $Z$ 选自CH或者N，当 $Z$ 选自N时， $R_6$ 不存在；

$Y$ 选自CH或者N，当 $Y$ 选自N时， $R_4$ 不存在；

$T$ 选自CH或者N或者 $CT_1$ ， $T_1$ 选自CN、烷基或者卤代烷基；

$R_5$ 、 $R_6$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基，当 $X$ 选自CH时， $R_5$ 、 $R_6$ 不同时为氢，或者当 $X$ 选自CH时， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 同时为氢；

$R_7$ 选自氢、烷基、烷氧基、氰基、炔基、取代或者未取代的环烷基、烷基磺酰基、烷基磷酰基、取代或者未取代的 $-N(C(O))_nX_1X_2$ 、取代或者未取代的 $-O-$ 环烷基、取代或者未取代的 $-O-$ 杂环烷基、硼酸基或者卤素，其中， $X_1$ 、 $X_2$ 独立地选自烷基，或者 $X_1X_2$ 与所连接的N形成杂环烷基，所述取代基选自氢、卤素、烷基， $n=0$ 或者1；且当 $R_7$ 选自烷基、烷氧基或者卤素时， $R_5$ 、 $R_6$ 不同时为氢或 $X$ 选自N。

[权利要求 19]

根据权利要求18所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基；

所述卤素选自氟、氯、溴、碘；

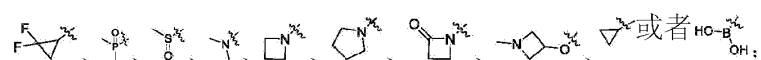
所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

所述杂环烷基是环烷基上一个以上碳原子被杂原子所取代，杂原子选自O、N或者S；

所述炔基选自C<sub>2-4</sub>的炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基。

[权利要求 20] 根据权利要求18所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述卤代烷基选自-CF<sub>3</sub>。

[权利要求 21] 根据权利要求18所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>分别独立地选自氢、氟、甲基；R<sub>7</sub>选自氢、甲基、甲氧基、乙氧基、氟、乙炔基、氯、



和/或所述R<sub>1</sub>选自氢、氟、氯、环丙基、氰基、甲基、-CF<sub>3</sub>；R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>分别独立地选自氢；

和/或所述X选自N。

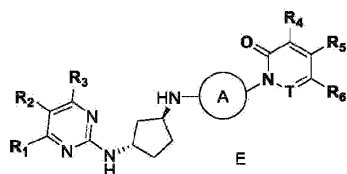
[权利要求 22] 根据权利要求18所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，选自：

| 编号 | 化合物结构 | 编号 | 化合物结构 | 编号 | 化合物结构 |
|----|-------|----|-------|----|-------|
| D1 |       | D2 |       | D3 |       |
| D4 |       | D5 |       | D6 |       |

|     |  |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|-----|--|
| D7  |  | D8  |  | D9  |  |
| D10 |  | D11 |  | D12 |  |
| D13 |  | 14  |  | D15 |  |
| D16 |  | D17 |  | D18 |  |
| D19 |  | D20 |  | D21 |  |
| D22 |  | D23 |  | D24 |  |
| D25 |  | D26 |  | D27 |  |
| D28 |  | D29 |  |     |  |

[权利要求 23]

一种通式(E)所示的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于:



其中, A环选自苯并呋喃, 苯并噻唑、1H-吡啶、吡啶、喹啉, 或者苯并呋喃, 苯并噻唑、1H-吡啶、吡啶、喹啉中的环上一个以上的-C=或者-CH-被N原子所替换;

T选自N或者CR<sub>7</sub>;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>独立地选自氢、卤素, 取代或者未取代的烷基、环烷基、烷氧基, 所述取代选自卤素或者烷基。

[权利要求 24]

根据权利要求23所述的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于,

所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔

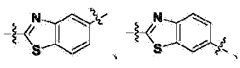
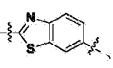
戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基；

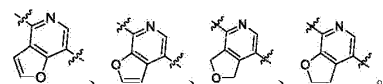
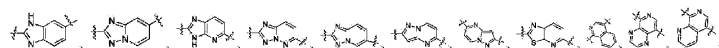
所述卤素选自氟、氯、溴、碘；

所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、仲戊氧基、1-乙基丙氧基、2-甲基丁氧基、叔戊氧基、1,2-二甲基丙氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、仲己氧基、叔己氧基、新己氧基、2-甲基戊氧基、1,2-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、正庚氧基、异庚氧基；

所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基，所述杂环烷基是指环烷上至少一个碳原子被杂原子取代，杂原子选自氮、氧、硫。

[权利要求 25] 根据权利要求23所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，T选自N；和/或R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>选自氢，R<sub>2</sub>选自-OCHF<sub>2</sub>。

[权利要求 26] 根据权利要求23所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，A环选自 、、

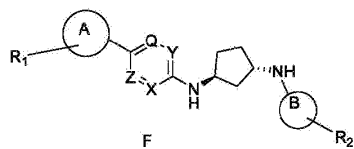


[权利要求 27] 根据权利要求23所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，选自：

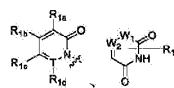
| 序号  | 化合物 | 序号  | 化合物 | 序号  | 化合物 |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| E1  |     | E2  |     | E3  |     |
| E4  |     | E5  |     | E6  |     |
| E7  |     | E8  |     | E9  |     |
| E10 |     | E11 |     | E12 |     |
| E13 |     | E14 |     | E15 |     |
| E16 |     | E17 |     | E18 |     |

[权利要求 28]

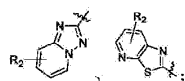
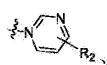
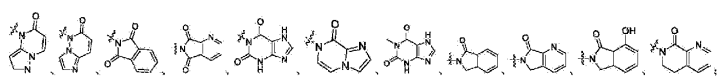
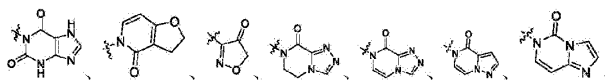
一种通式(F)所示的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于:



A环选自:



或者R<sub>1</sub>取代或者未取代的



B环选自

R<sub>1</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>1b</sub>、R<sub>1c</sub>、R<sub>1d</sub>分别独立地选自氢、氧代、羟基、炔基、烷基炔基、烷基炔基烷基、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷



基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基、或者相邻的

两个取代基成5-6元饱和或者不饱和杂环；

$R_2$ 为一个或者多个，分别独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、取代或者未取代的烷基、氰基、 $-C(O)-O-$ 烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基，取代基选自羟基、酰胺、卤素；

Q、X、Y、Z分别独立地选自 $CR_3$ 或者N， $R_3$ 独立地选自氢、氧代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基，且当A选自时，至少两个为N；

T分别独立地选自CH或者N；

$W_1$ 选自 $CH_2$ 或者NH， $W_2$ 分别独立地选自CH或者N。

[权利要求 29]

根据权利要求28所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

所述烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基；所述卤素选自氟、氯、溴、碘；

所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基；所述烷硫基为烷氧基为氧原子被硫原子所替代；所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

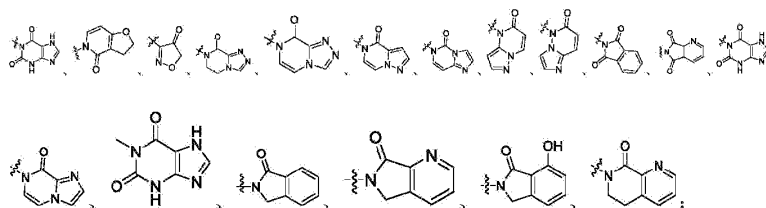
[权利要求 30]

根据权利要求28所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，Q为N；和/或 $R_2$ 为 $-O-CHF_2$ 。

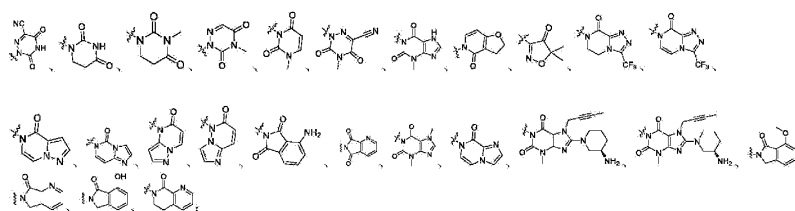
[权利要求 31]

根据权利要求28所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

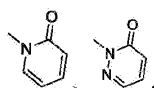
A环选自



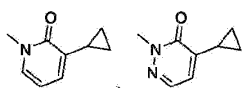
取代的A环选自



或者, A环选自



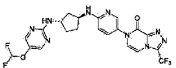
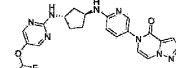
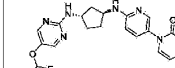
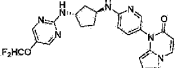
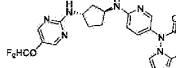
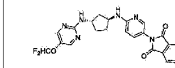
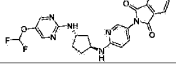
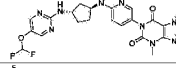
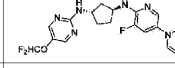
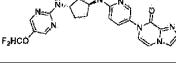
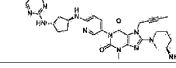
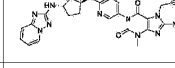
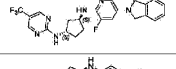
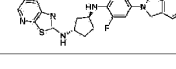
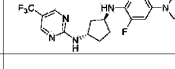
取代的A环选自



[权利要求 32]

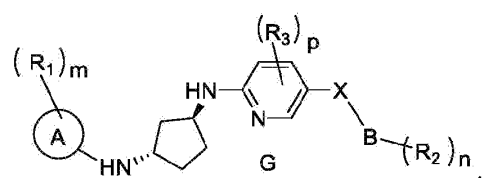
根据权利要求28所述的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于,选自:

| 编号  | 化合物结构 | 编号  | 化合物结构 | 编号  | 化合物结构 |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| F1  |       | F2  |       | F3  |       |
| F4  |       | F5  |       | F6  |       |
| F7  |       | F8  |       | F9  |       |
| F10 |       | F11 |       | F12 |       |
| F13 |       | F14 |       | F15 |       |
| F16 |       | F17 |       | F18 |       |
| F19 |       | F20 |       | F21 |       |

|     |                                                                                   |     |                                                                                    |     |                                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| F22 |  | F23 |  | F24 |  |
| F25 |  | F26 |  | F27 |  |
| F28 |  | F29 |  | F30 |  |
| F31 |  | F32 |  | F33 |  |
| F34 |  | F35 |  | F36 |  |
| F37 |  |     |                                                                                    |     |                                                                                     |

[权利要求 33]

一种通式(G)所示的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于:



其中, X选自取代或者未取代的烷基、氨基、O、S, 取代基选自氧代、烷基、卤素、烷氧基、羟基、烷氧基羰基;

A环选自R<sub>1</sub>取代或者未取代的5-14元饱和或者不饱和杂环, 杂环可以是单环、双环或者三环;

R<sub>1</sub>独立地选自氢、氧代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基, m=0, 1, 2, 或3;

B为B环, 选自R<sub>2</sub>取代或者未取代的5-7元饱和或者不饱和杂环, 或者氧代的烷基, 或者-C(O)-吡啶;

R<sub>2</sub>独立地选自氢、氧代、硫代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基, 羧酸, n=0, 1, 2, 或3;

R<sub>3</sub>分别选自氢、烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、酰胺、羟基、羟基取代的烷基、羧基、氨基，p=0，1，2，或3。

[权利要求 34]

根据权利要求33所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

所述烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基；

所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基；

所述烷硫基选自甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基；

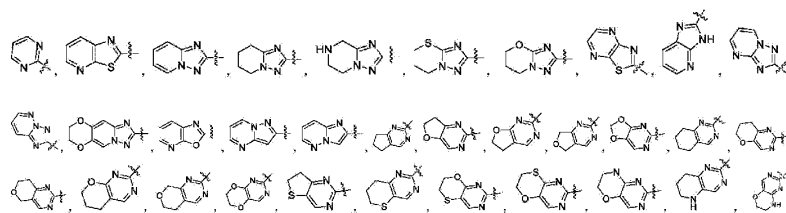
所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

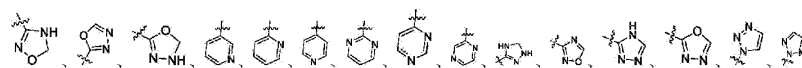
[权利要求 35]

根据权利要求33所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

A环选自



和/或B环选自



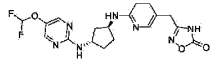
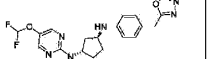
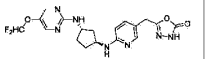
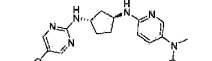
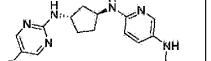
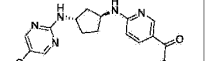
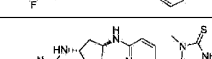
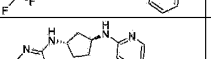
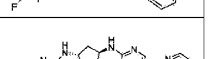
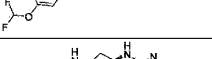
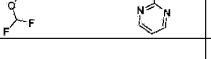
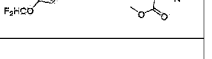
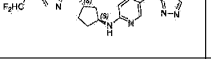
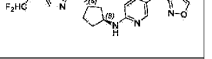
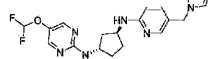
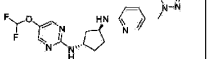
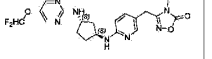
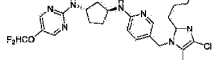
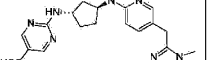
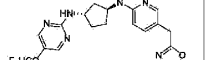
[权利要求 36]

根据权利要求33所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，R<sub>1</sub>选自氢、甲基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯、CHF<sub>2</sub>-O-；和/或R<sub>2</sub>选自氢、甲基、氧

代、硫代；和/或 $R_3$ 选自氢、甲基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯；和/或X选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{NH}_2-$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)-$ 、 O、S。

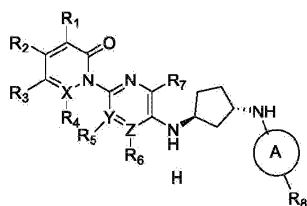
[权利要求 37]

根据权利要求33所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，选自：

| 序号  | 化合物                                                                                 | 序号  | 化合物                                                                                  | 序号  | 化合物                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| G1  |    | G2  |    | G3  |    |
| G4  |    | G5  |    | G6  |    |
| G7  |    | G8  |    | G9  |    |
| G10 |    | G11 |    | G12 |    |
| G13 |   | G14 |   | G15 |   |
| G16 |  | G17 |  | G18 |  |
| G19 |  | G20 |  | G21 |  |

[权利要求 38]

一种通式(H)所示的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于：



$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 分别独立地选自氢、卤素、烷基、氰基、卤代烷基或者环烷基；

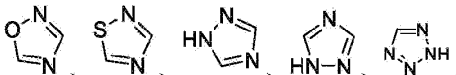
X选自C或者N，当X选自N时， $R_5$ 不存在，

Y选自C或者N，当Y选自N时，R<sub>6</sub>不存在，

Z选自C或者N，当Z选自N时，R<sub>7</sub>不存在，

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>分别独立地选自氢、卤素、烷基；

R<sub>8</sub>为一个或者多个，独立地选自氢、卤素、苯基、取代或者未取代的烷基、取代或者未取代的环烷基烷基、取代或者未取代的环烷基，取代基选自烷基、卤素；

A环选自 ，当A选自  X、

Y、Z同时为C时，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>不同时为氢。

[权利要求 39]

根据权利要求38所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

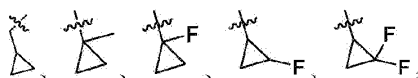
所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基；

所述卤素选自氟、氯、溴、碘；

所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

[权利要求 40]

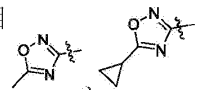
根据权利要求38所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，R<sub>1</sub>选自卤素、烷基；和/或Y选自N，或者Y选自C，R<sub>5</sub>选自卤素、烷基；和/或R<sub>6</sub>选自甲基、环丙基、环丁基、

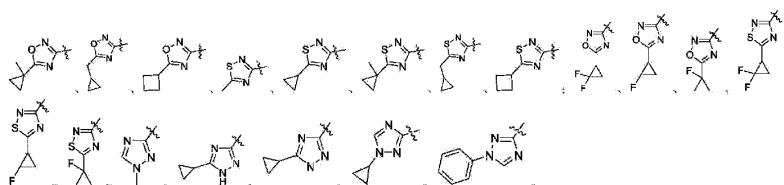


和/或Z选自N。

[权利要求 41]

根据权利要求38所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，所述  选自





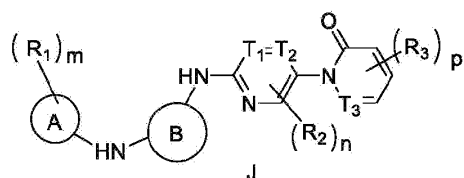
[权利要求 42]

根据权利要求38所述的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于,选自:

| 编号  | 化合物结构 | 编号  | 化合物结构 | 编号  | 化合物结构 |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| H1  |       | H2  |       | H3  |       |
| H4  |       | H5  |       | H6  |       |
| H7  |       | H8  |       | H9  |       |
| H10 |       | H11 |       | H12 |       |
| H13 |       | H14 |       |     |       |

[权利要求 43]

一种通式(J)所示的化合物,或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐,其特征在于:



其中, A环选自 $R_1$ 取代或者未取代的5-14元饱和或者不饱和杂环,杂环可以是单环、双环或者三环;

$R_1$ 独立地选自氢、氧代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基,  $m=0, 1, 2$ , 或3;

B环选自5-8元饱和或者不饱和的单环或者双环,且不为 $\square$ ;

$R_2$ 独立地选自氢、氧代、硫代、烷基、卤素、烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、氰基,  $n=0, 1, 2$ , 或3;

$R_3$ 独立地选自氢、卤素、羟基、取代或者未取代的烷基、氰基、 $-C(O)-O-$ 烷基、苯烷氧基、羧基、羟甲基或者环烷基，取代基选自羟基，烷基、酰胺，烷基取代的酰胺， $Z-C(O)-$ ， $Z$ 选自烷基或者杂环，芳基，杂芳基， $p=0, 1, 2$ ，或3；

$T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 独立地选自CH或者N。

[权利要求 44]

根据权利要求43所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

所述烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基；

所述烷氧基选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基；

所述烷硫基选自甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基；

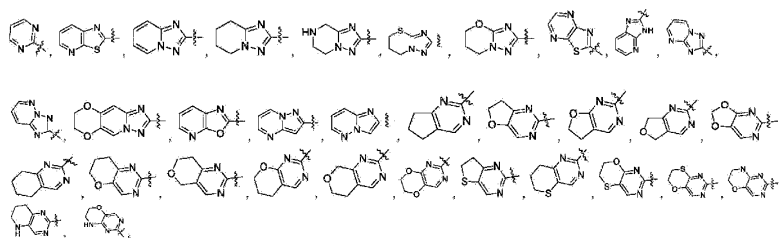
所述环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

所述卤素选自氟、氯、溴、碘。

[权利要求 45]

根据权利要求43所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

A环选自



[权利要求 46]

根据权利要求43所述的化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐，其特征在于，

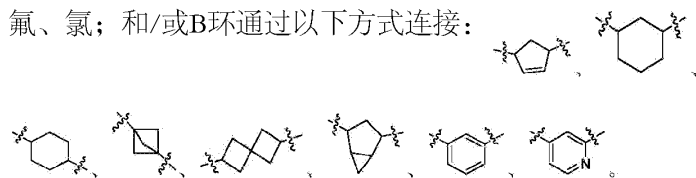


B环选自  和/或R<sub>1</sub>选自氢、甲

基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、氟、氯、CHF<sub>2</sub>-O-;

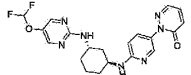
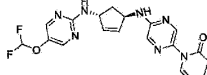
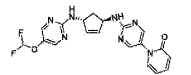
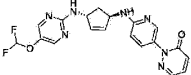
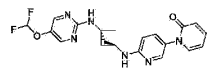
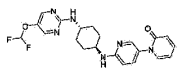
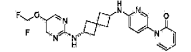
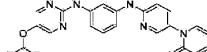
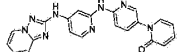
和/或R<sub>2</sub>选自氢、甲基、氰基、甲氧基、环丙基、环丙基甲基、

氟、氯; 和/或B环通过以下方式连接:



[权利要求 47]

根据权利要求43所述的化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于, 选自:

| 序号 | 化合物                                                                                 | 序号 | 化合物                                                                                  | 序号 | 化合物                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| J1 |    | J2 |    | J3 |    |
| J4 |   | J5 |   | J6 |   |
| J7 |  | J8 |  | J9 |  |

[权利要求 48]

一种药物组合物, 其特征在于, 包含治疗有效量的权利要求1-47任一项所述化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐和药物可接受的载体。

[权利要求 49]

权利要求1-47任一项所述化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的医药用途, 具体地, 在制备用于治疗疾病的药物中的用途, 所述疾病为PCSK9抑制剂剂相关疾病, 优选自高胆固醇血症等病症。