

说明书

发明名称: 吡咯烷衍生物、药物组合物及其在医药上的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种吡咯烷衍生物、药物组合物及其在医药上的应用。

背景技术

[0002] Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是一类分子模式识别受体,广泛分布于不同的组织中,监视识别不同的病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP),在先天免疫和获得性免疫中均扮演着重要的角色。

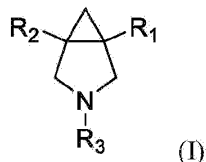
[0003] TLR属于I型跨膜蛋白,到目前为止已发现13个TLR家族成员,其中10个存在于人类中,TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6、TLR10和TLR11位于细胞膜上,可以识别微生物的脂类、脂蛋白等物质;而TLR3、TLR7、TLR8和TLR9位于胞内囊泡结构(如溶酶体、内涵体和内质网等),识别微生物的核酸。

[0004] TLR7和TLR8在序列和功能上最相似,大量研究表明,TLR7/8的激活可以引发I型干扰素应答及多种炎症反应,在自身免疫性障碍如系统性红斑狼疮(SLE)的情况下,TLR7/8的异常持续激活导致疾病状态的恶化。因此,开发具有选择性和强效抑制活性化合物,通过拮抗TLR7/8抑制过度激活的免疫反应有望成为治疗自身免疫性疾病的新方法。

[0005] 发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种新的吡咯烷衍生物或者立体异构体、其药物组合物以及其在制备自身免疫疾病药物中的应用。

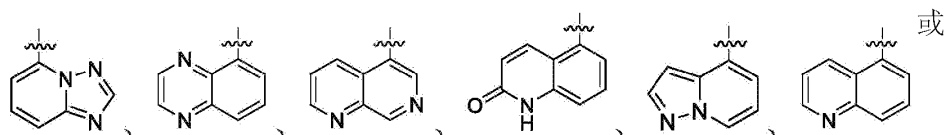
[0007] 本发明的一个或多个实施方式提供通式(I)所示的化合物,或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:



[0008] 其中:

[0009] R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代;

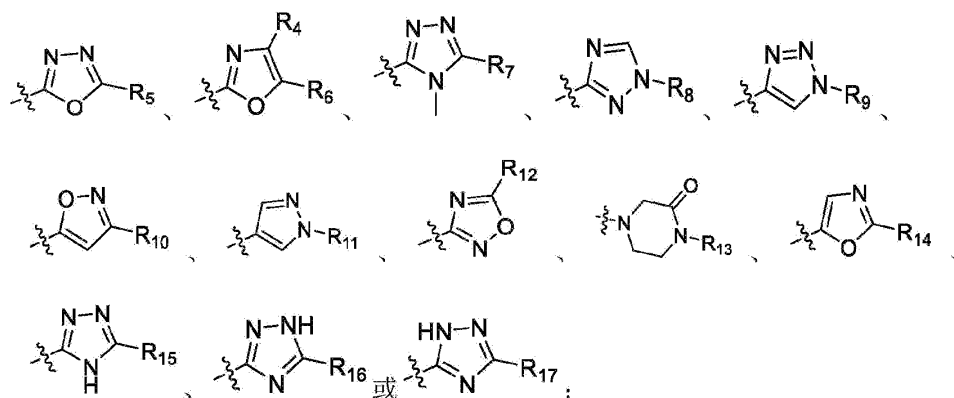
[0010] R_3 选自



或
 R_3 任选地进一步被一个或多个选自 C_{1-3} 卤代烷基、D、 C_{1-3} 烷基、卤

素、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-O-C_{1-3}$ 卤代烷基、氰基或 $-NO_2$ 的取代基取代;

[0011] R_1 选自



[0012] 且当 R_3 选自 R_1 选自 时, R_2 不为 $-CF_3$;

[0013] R_4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或卤素;

[0014] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 均独立地任选自H、 C_{1-6} 烷基、卤素、7-10元的桥环或螺环、3-10元的单环杂环、4-7元的单环碳环、2-6元杂烷基、炔基、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- NH_2 、 $-O-3-10$ 元的单环杂环、 $-C_{1-3}$ 烷氧基-3-10元单环杂环、 $-NH-3-10$ 元的单环杂环或 $-C_{1-3}$ 烷基-3-10元的单环杂环;

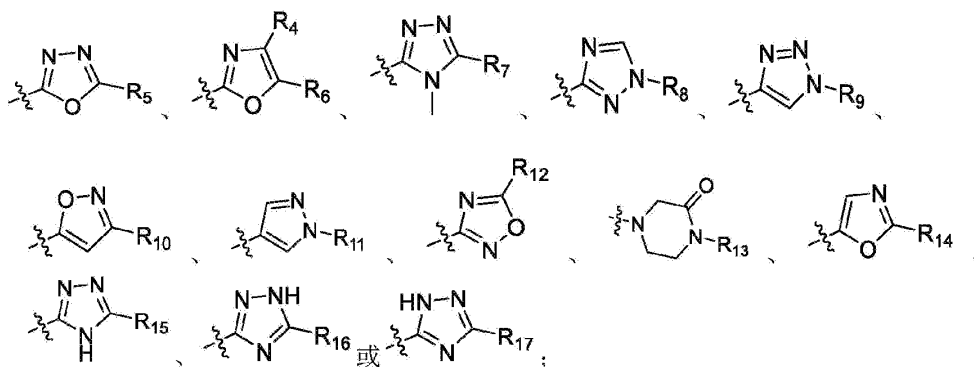
[0015] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 $-\text{NH}-\text{CHO}$ 、 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 、卤素、3-10元环烷基、羟基或 $-\text{NH}_2$ 取代。

[0016] 本发明的一个或多个实施方式提供的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

[0017] 取代后的 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 进一步被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、 C_{1-6} 烷基、卤素或 $-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 的取代基取代。

[0018] 本发明的一个或多个实施方式提供的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

[0019] R_1 选自



[0020] R_4 选自H、 C_{1-6} 烷基或卤素；

[0021] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 均独立地任选自 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、炔基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-3-10$ 元的单环杂环、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷氧基-3-10元单环杂环、 $-\text{NH}-3-10$ 元的单环杂环或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-3-10元的单环杂环；

[0022] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 $-\text{NH}-\text{CHO}$ 、 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 、卤素、3-10元环烷基、羟基或 $-\text{NH}_2$ 取代；

[0023] 取代后的R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇任选的进一步再被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、C₁₋₆烷基、卤素或-N-(CH₃)₂的取代基取代。

[0024] 本发明的一个或多个实施方式提供的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

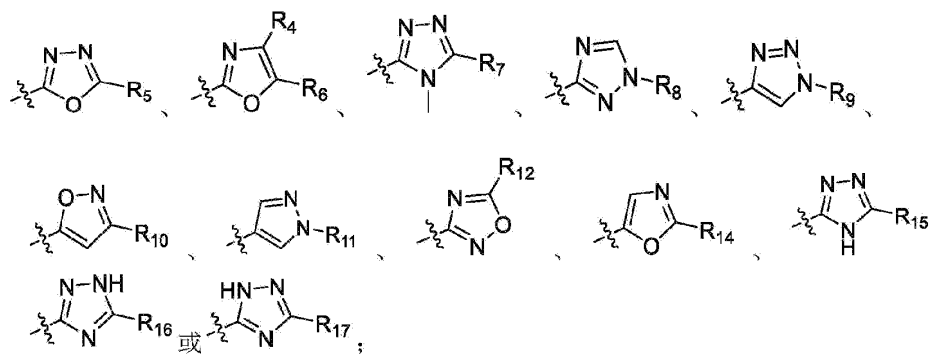
[0025] R₅和R₇均独立地任选自C₁₋₆烷基、2-6元杂烷基、炔基、-NH₂、-C₁₋₃烷基-NH₂、-O-3-10元的单环杂环、-C₁₋₃烷氧基-3-10元单环杂环、-NH-3-10元的单环杂环或-C₁₋₃烷基-3-10元的单环杂环；

[0026] R₅和R₇均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的C₁₋₆烷基、2-6元杂烷基或-NH₂取代；

[0027] 取代后的R₅或R₇任选的进一步再被一个或多个选自3-10元的杂环烷基、C₁₋₆烷基或-N-(CH₃)₂的取代基取代。

[0028] 本发明的一个或多个实施方式提供的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

[0029] R₁选自

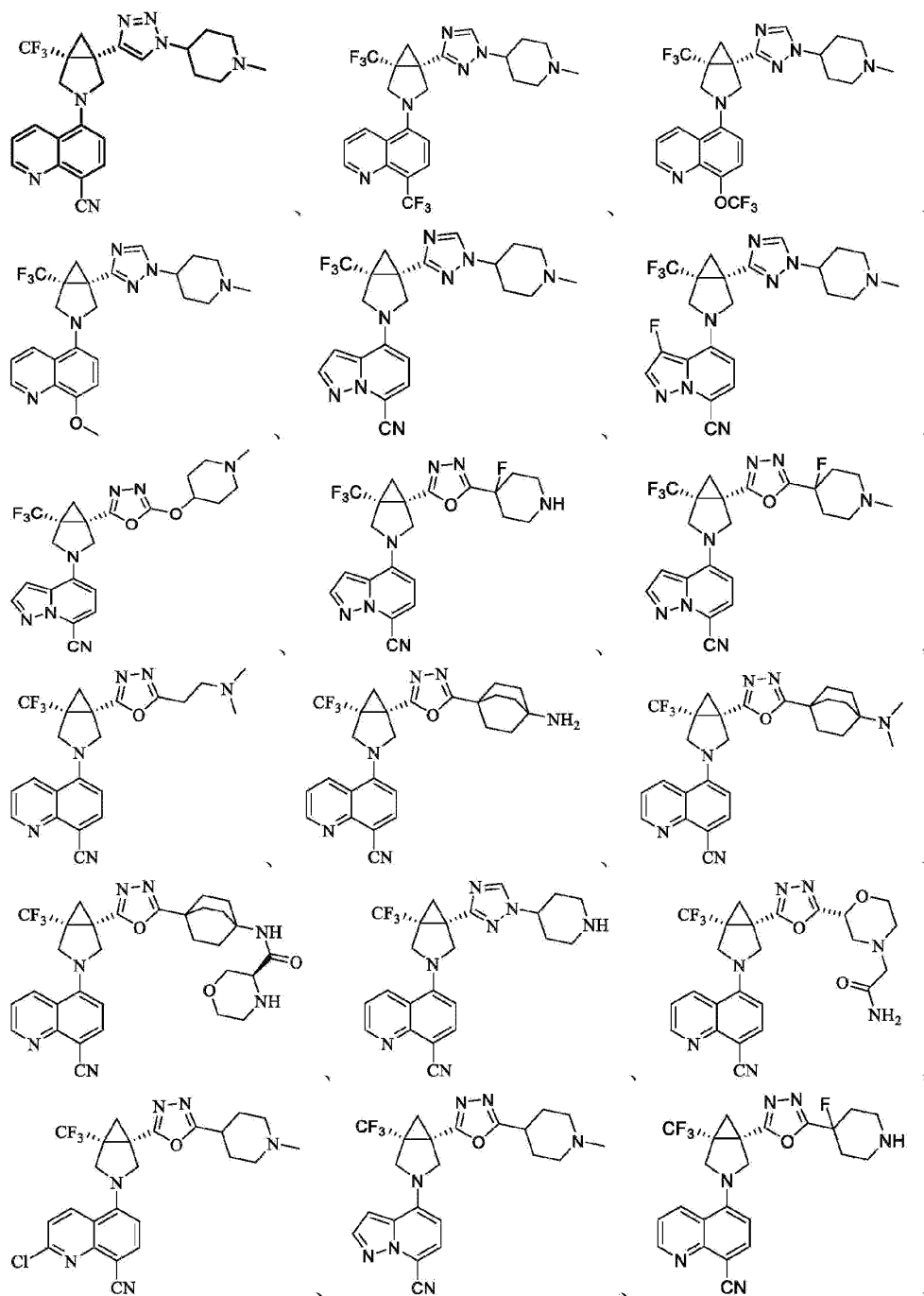


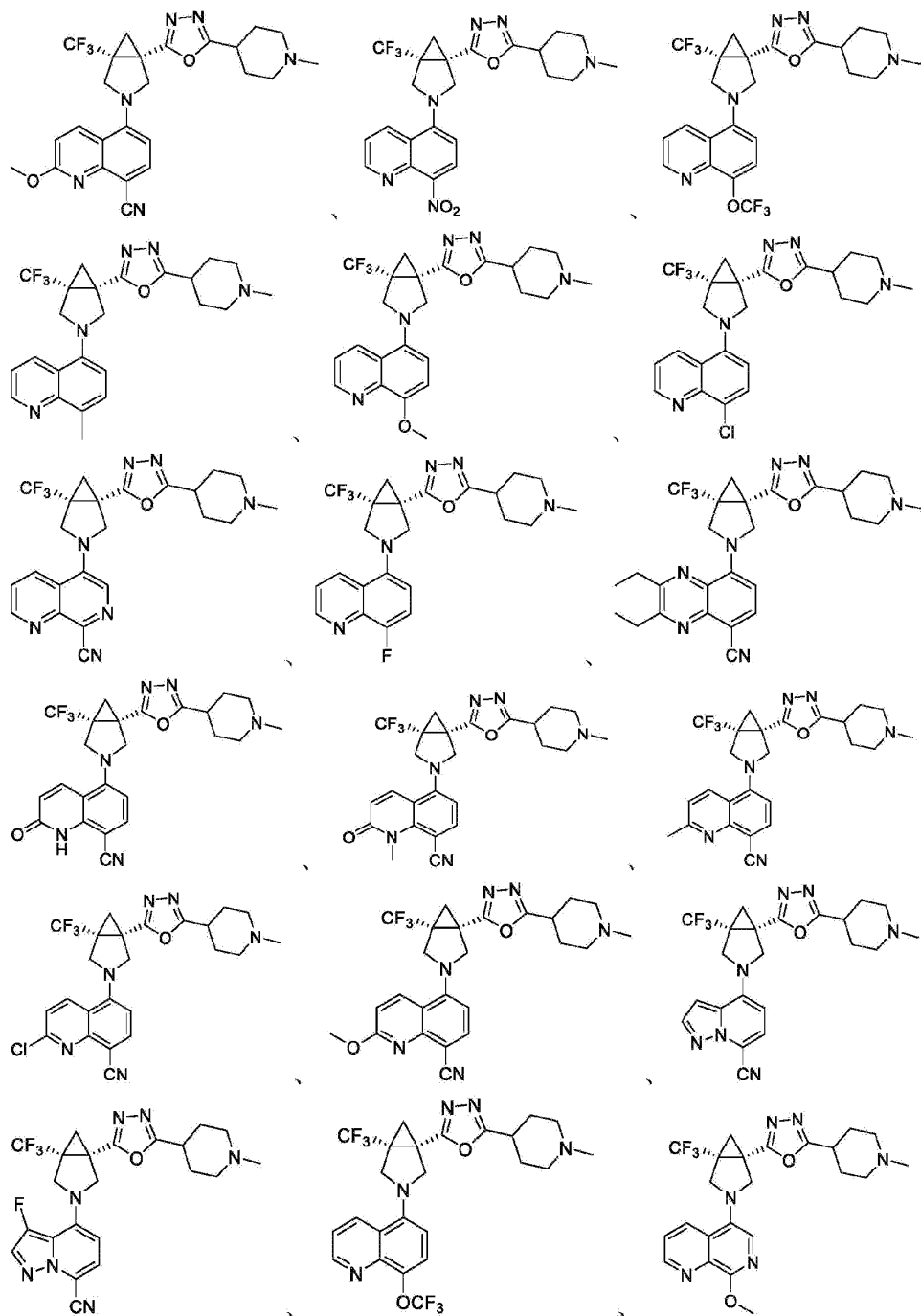
[0030] R₄选自H或卤素；

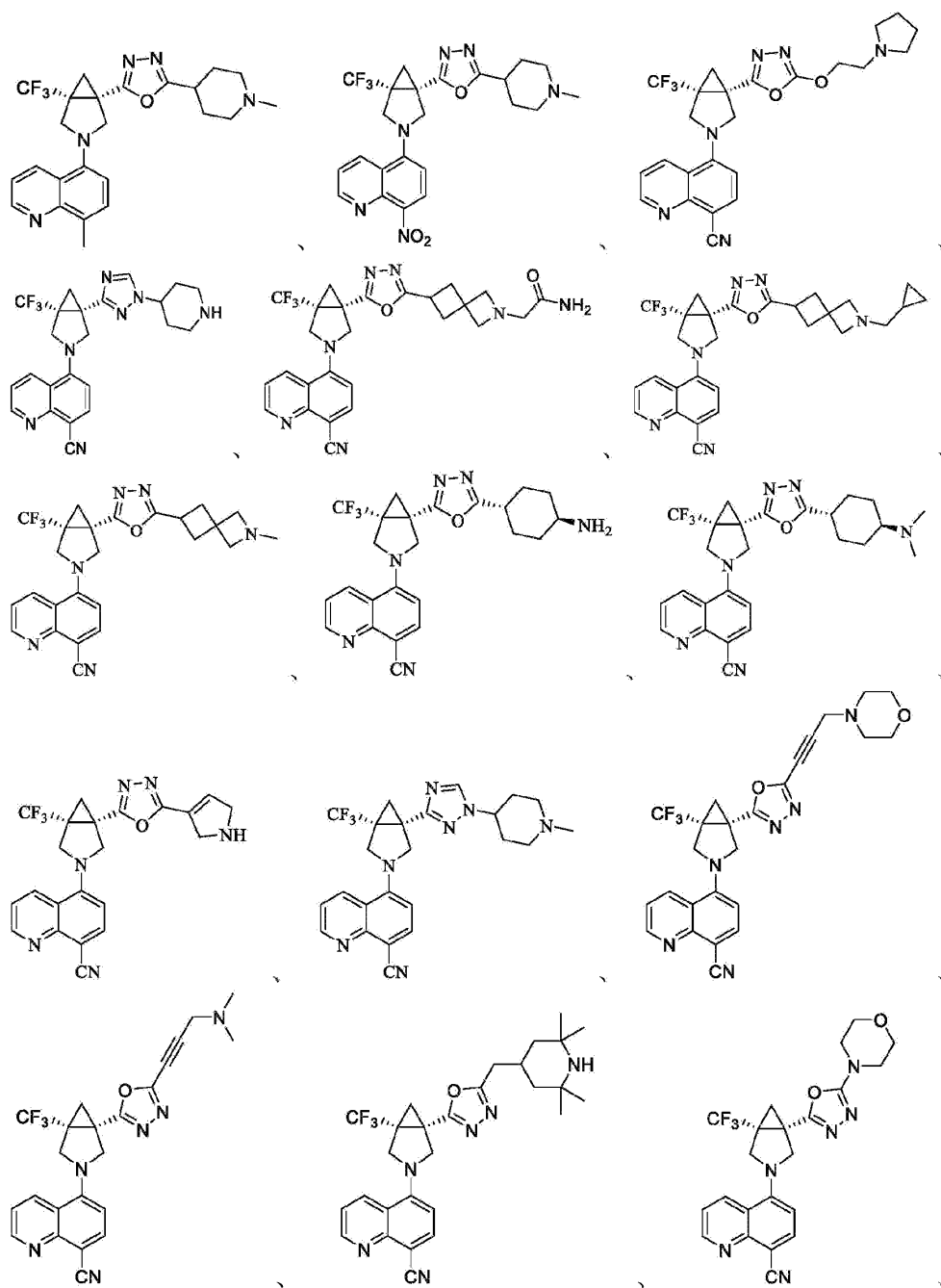
[0031] R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆和R₁₇均独立地任选自7-8元的桥环、7-9元的杂螺环、4-6元的单环杂环或6元的单环碳环；

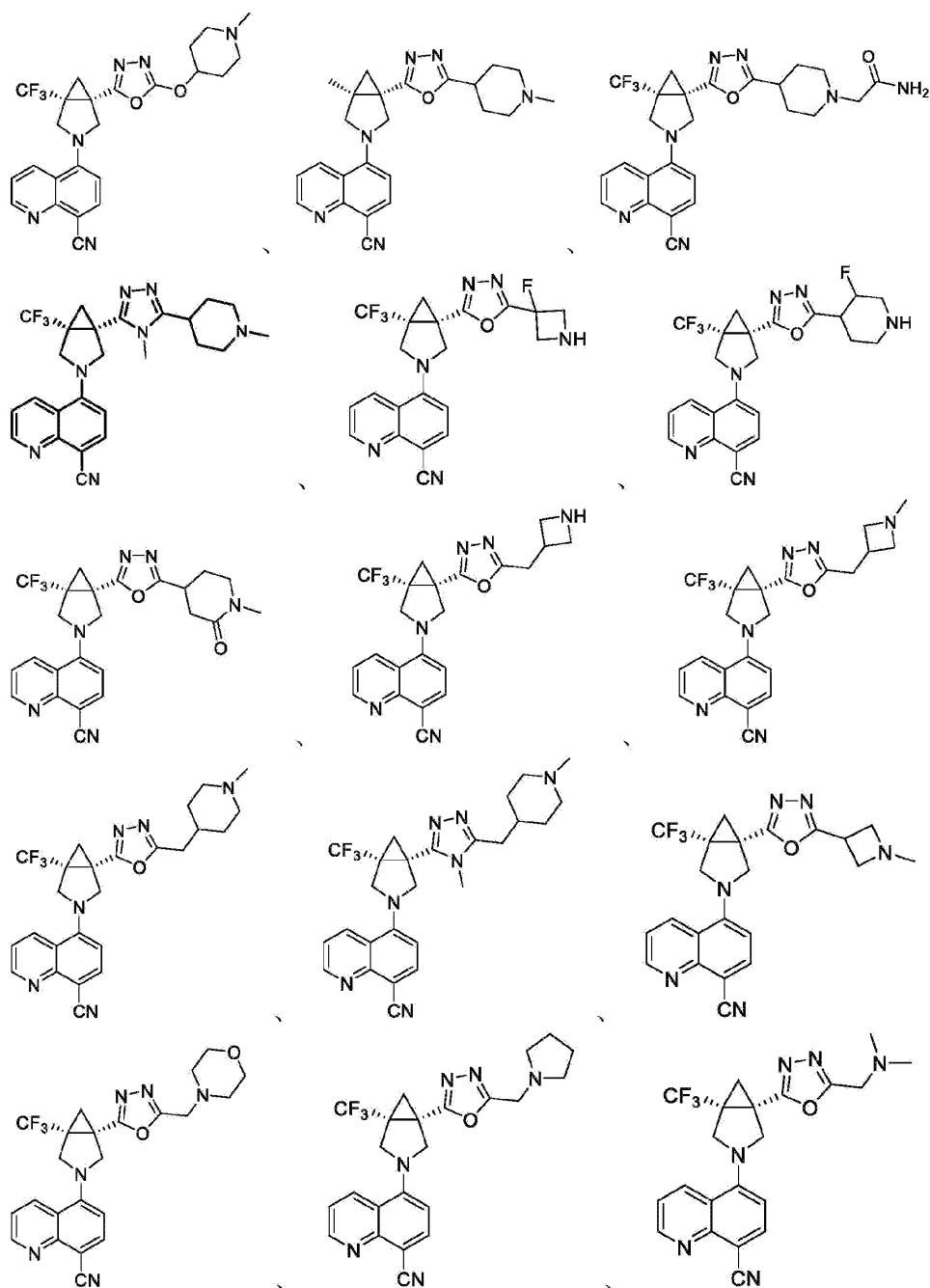
[0032] R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的-NH-CHO、C₁₋₆烷基、羟基、-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、=O、卤素、或-NH₂取代；

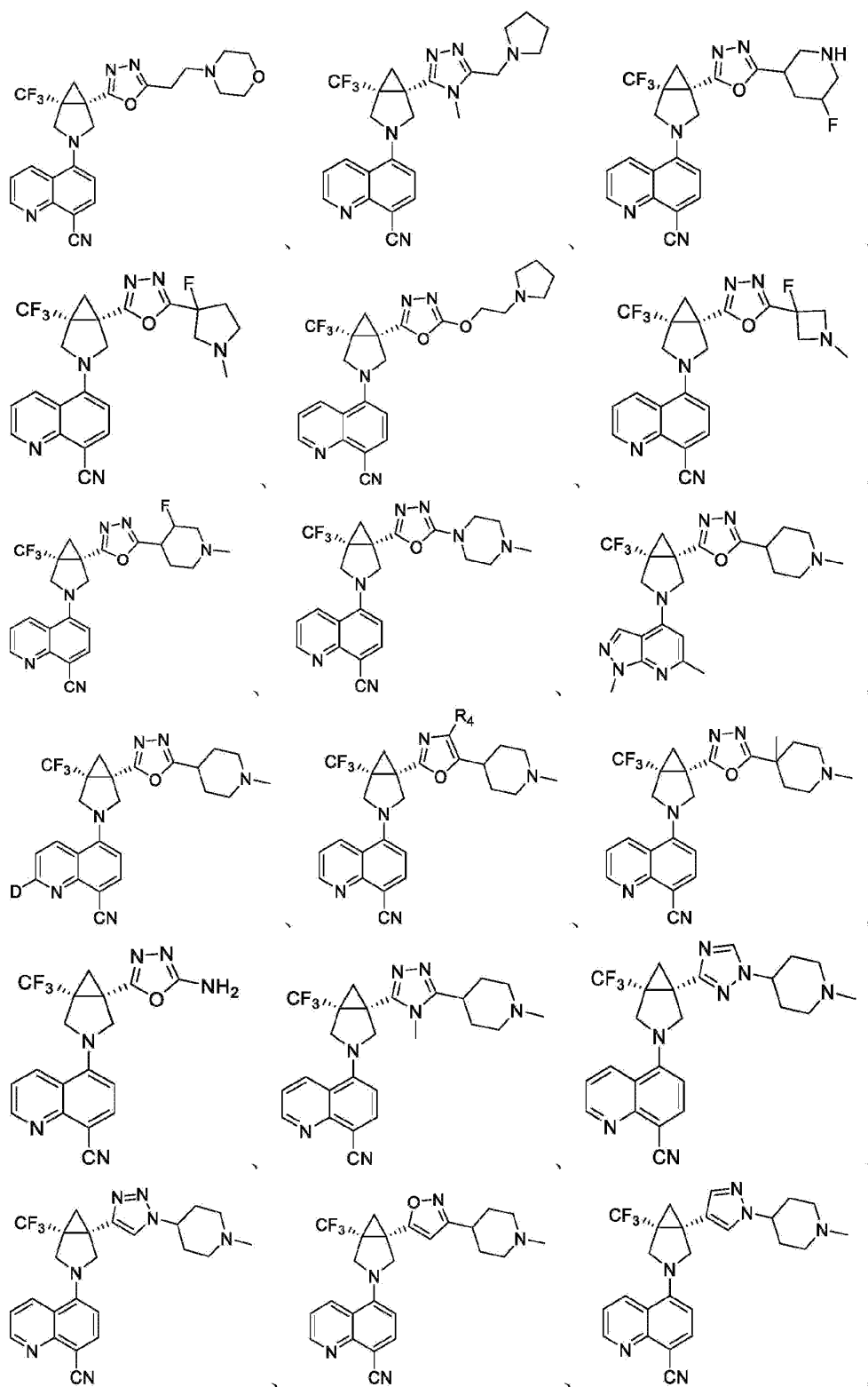
- [0033] 取代后的R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇进一步被一个或多个选自3-5元的碳环烷基、5-6元的杂环烷基或C₁₋₆烷基的取代基取代。
- [0034] 本发明的一个或多个实施方式提供的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：
- [0035] R₅选自4-6元非芳香含氮单环杂环、6元非芳香单环碳环、8元碳桥环、7-8元含氮杂桥环或7-9元含氮杂螺环；
- [0036] 所述4-6元非芳香含氮单环杂环任选进一步被一个或多个选自卤素、C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、=O、-NH₂、羟基和被环丙基取代的C₁₋₃烷基的取代基所取代；
- [0037] 所述8元碳桥环任选进一步被一个或多个选自-NH₂或-NH-CHO的取代基所取代，所述-NH₂或-NH-CHO任选的进一步被C₁₋₃烷基或6元含氮杂环基取代；
- [0038] 所述7-8元含氮杂桥环任选进一步被一个或多个C₁₋₃烷基取代；
- [0039] 所述7-9元含氮杂螺环任选进一步被一个或多个选自-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、C₁₋₃烷基和被环丙基取代的C₁₋₃烷基的取代基所取代；
- [0040] 所述6元非芳香单环碳环任选进一步被一个或多个-NH₂或N-(CH₃)₂取代；
- [0041] R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅和R₁₆均选自6元非芳香含氮单环杂环，所述6元非芳香含氮单环杂环任选进一步被1个或多个C₁₋₃烷基取代；
- [0042] 本发明的一个或多个实施方式提供的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，所述化合物选自以下结构之一：

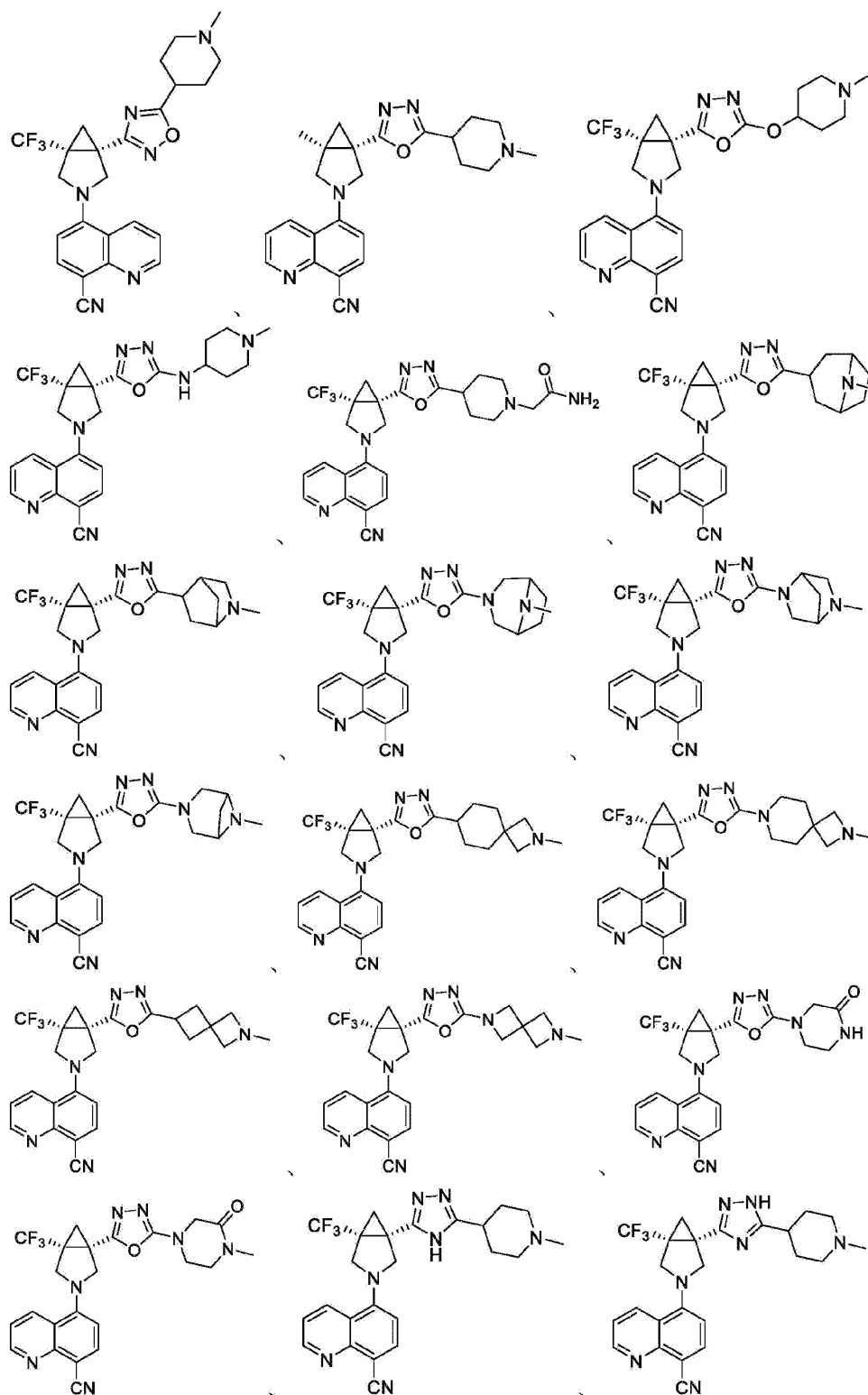


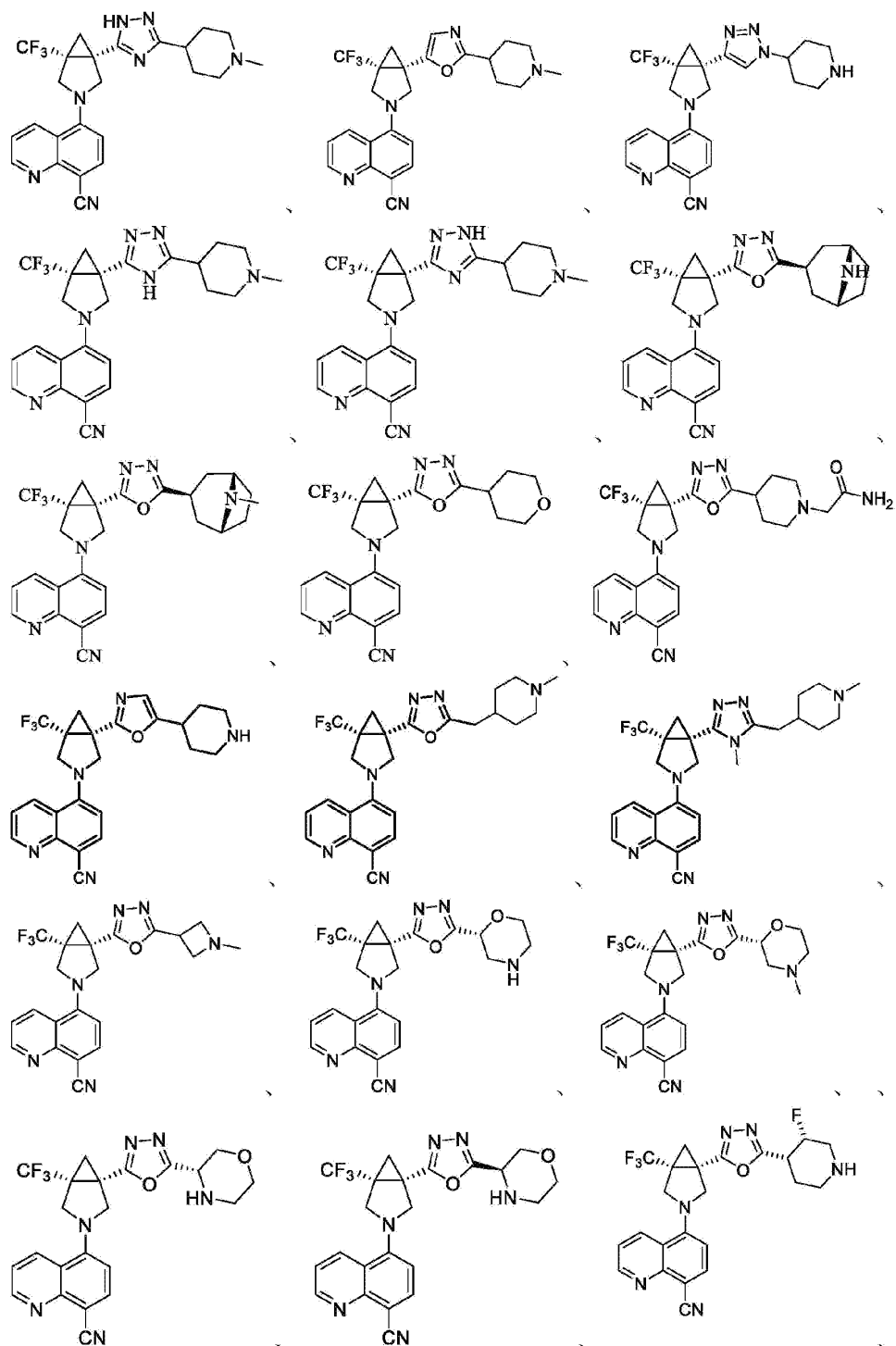


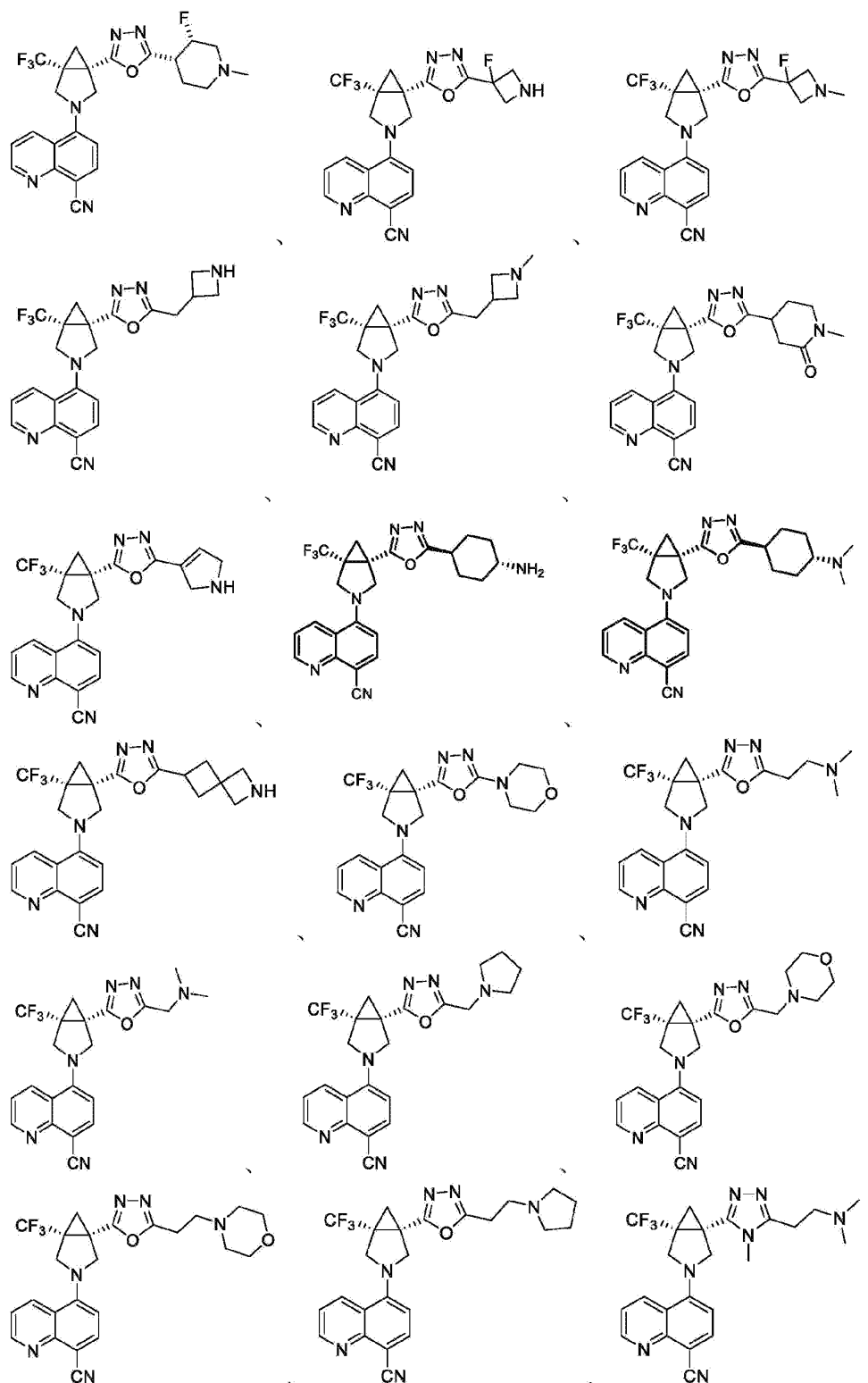


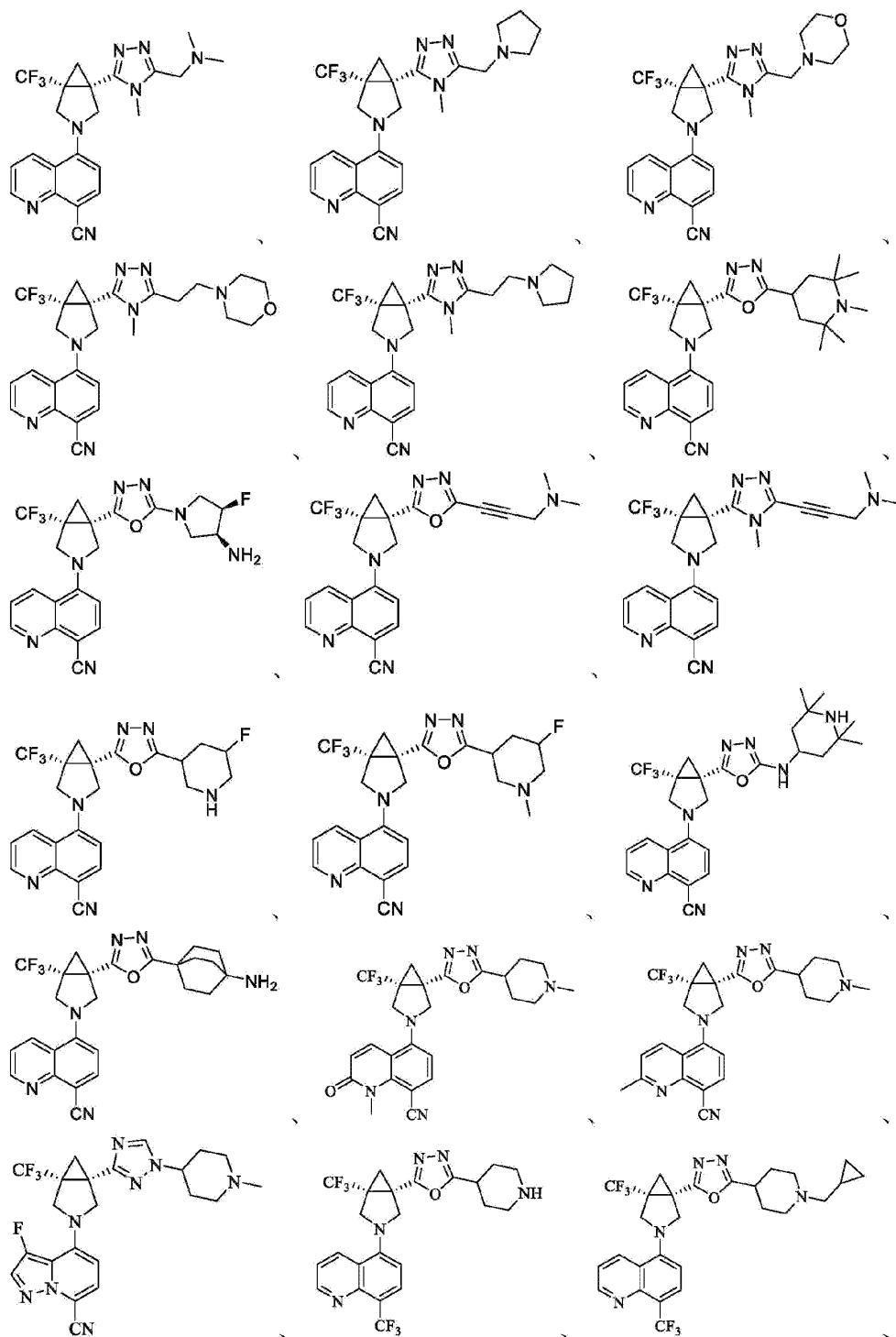


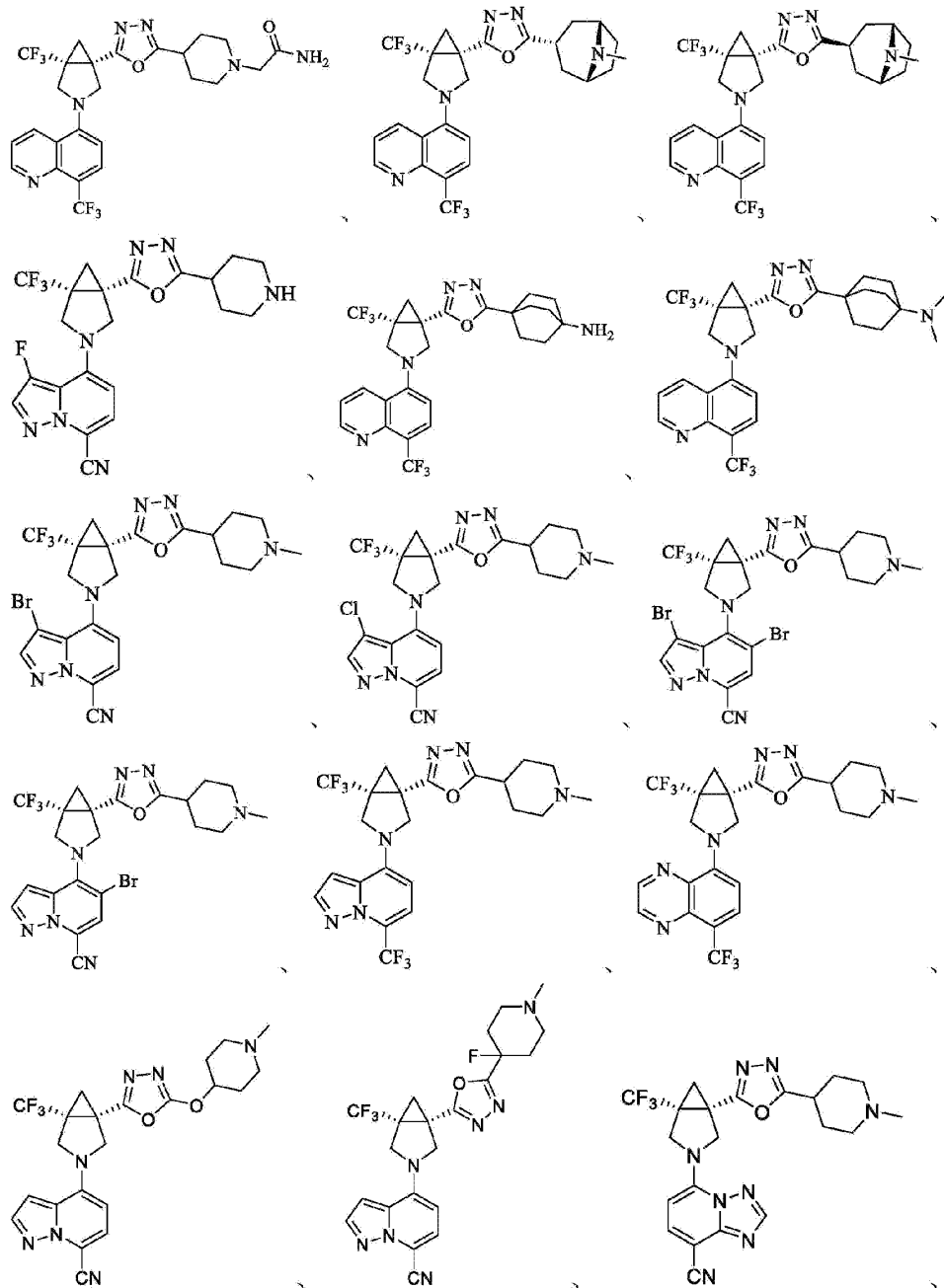


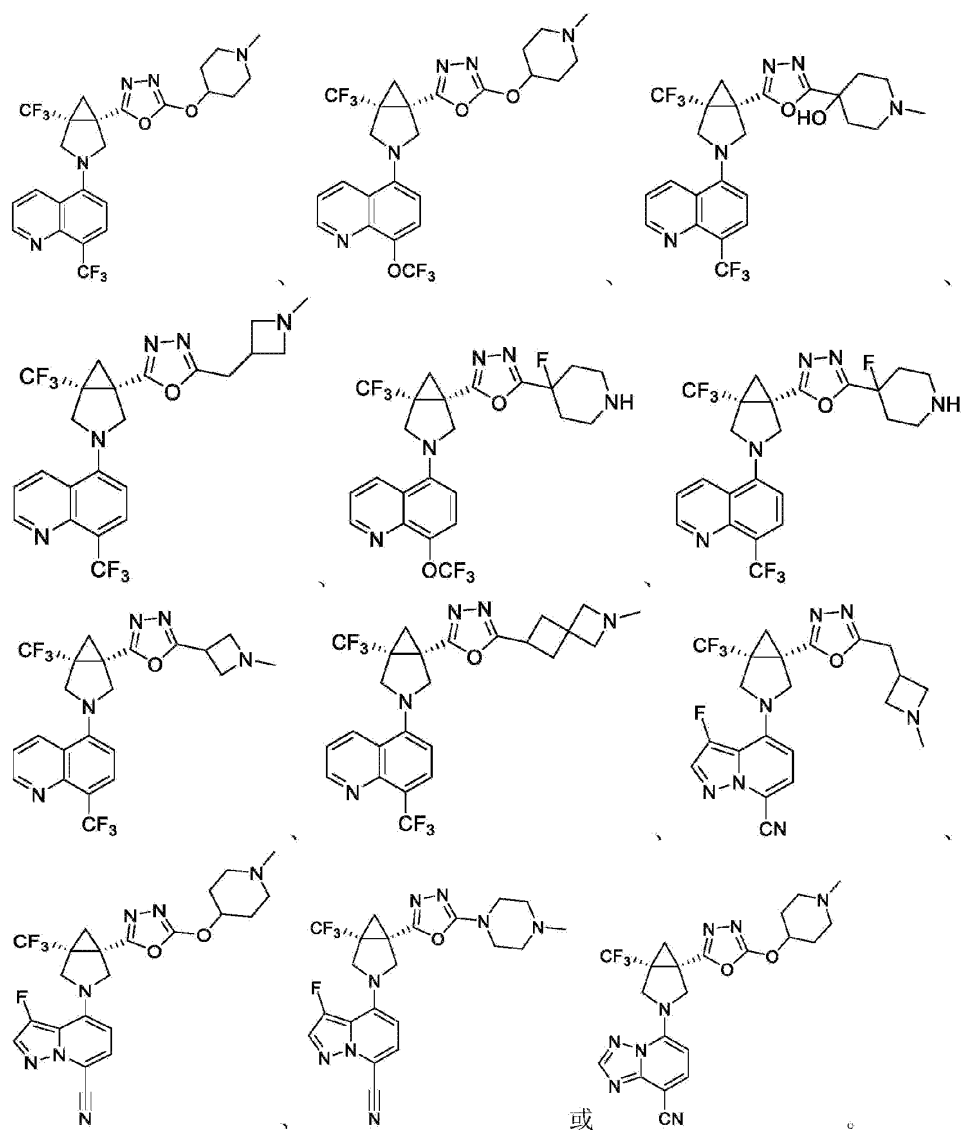




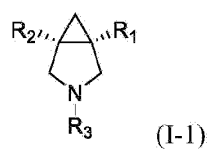






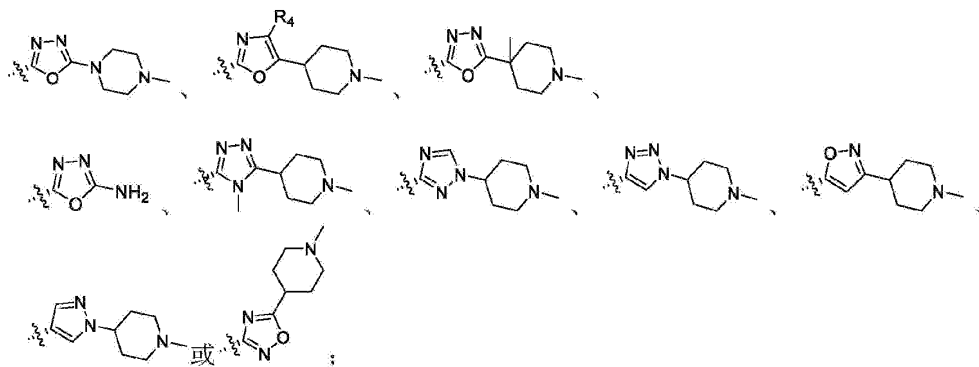
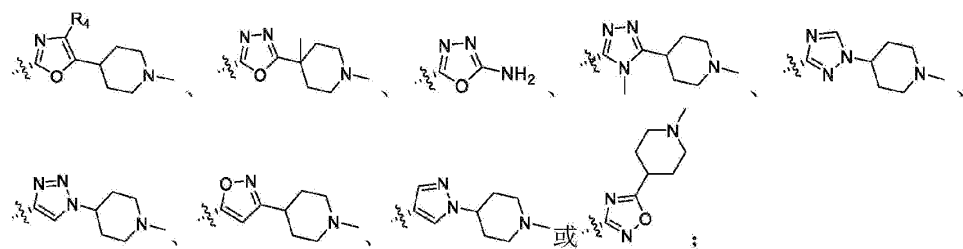
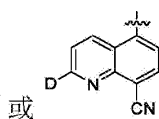


[0043] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-1)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:

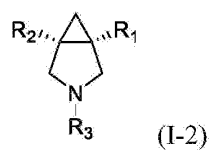


[0044] 其中:

[0045] R₂选自C₁₋₆烷基, 所述烷基任选地进一步被1至多个卤素取代;

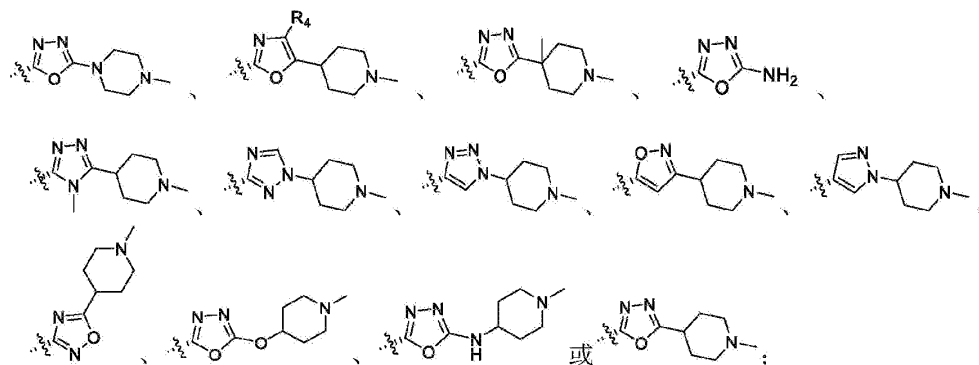
N#Cc1ccc2c(c1)cnc2CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)C(=O)N)C

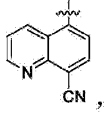
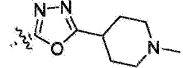
[0049] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-2)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:



[0052] R₃选自 、 或  ;

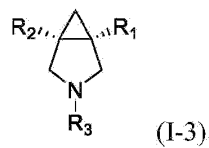
[0053] R_1 选自



[0054] 且当 R_3 选自 , R_1 选自  时, R_2 不为 $-CF_3$;

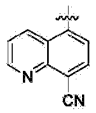
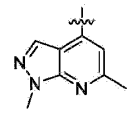
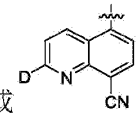
[0055] R_4 选自 C_{1-6} 烷基或卤素。

[0056] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-3)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:

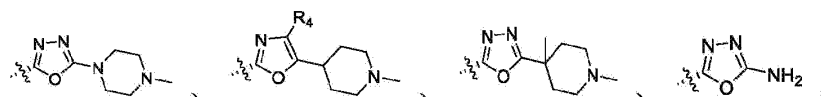


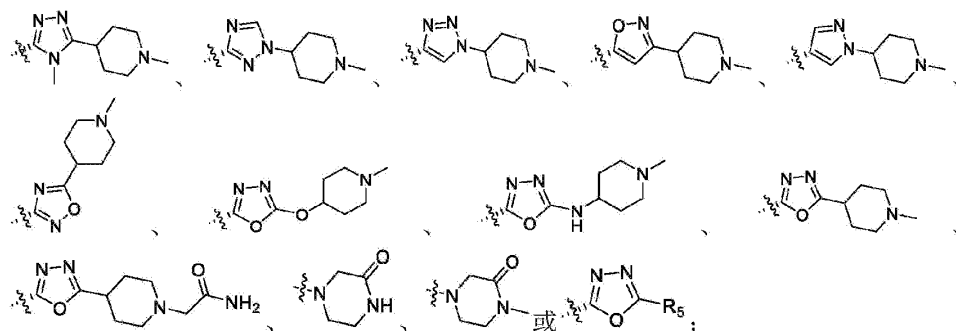
[0057] 其中:

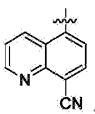
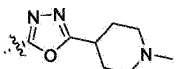
[0058] R_2 选自 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选地进一步被1至多个卤素取代;

[0059] R_3 选自 ,  或  ;

[0060] R_1 选自



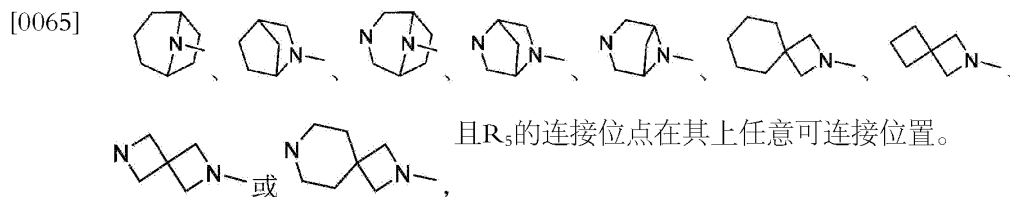


[0061] 且当R₃选自 , R₁选自  时, R₂不为-CF₃;

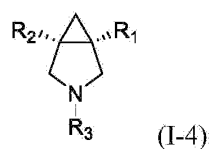
[0062] R₄选自C₁₋₆烷基或卤素;

[0063] R₅选自7-10元的桥环或螺环, 且R₅至少含有1个N。

[0064] 在一个或多个实施方式中, R₅选自:

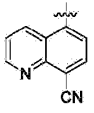
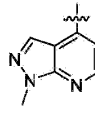
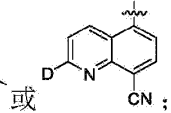


[0066] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-4)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:

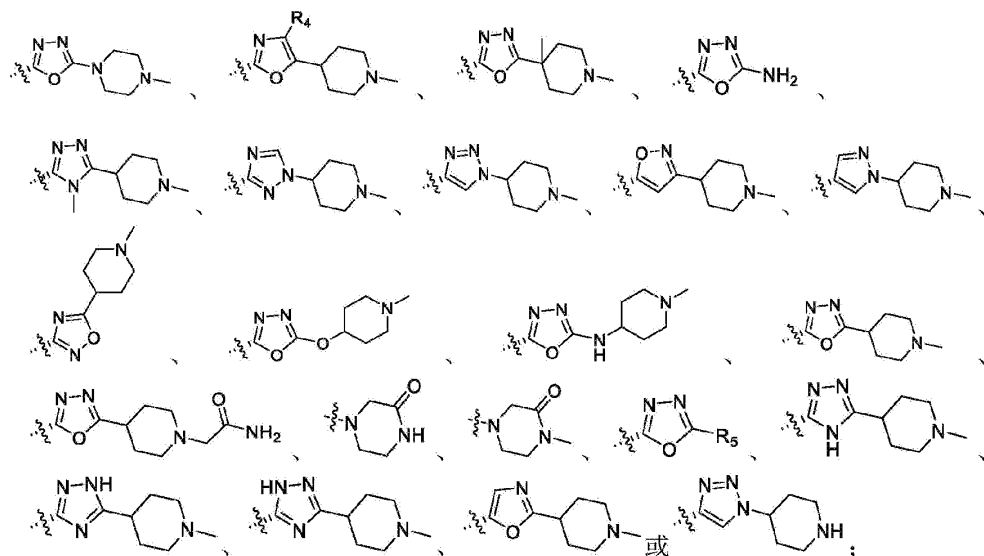


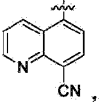
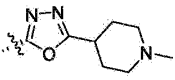
[0067] 其中:

[0068] R₂选自C₁₋₆烷基, 所述烷基任选地进一步被1至多个卤素取代;

[0069] R₃选自 ,  或  ;

[0070] R₁选自

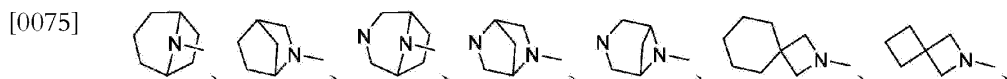


[0071] 且当 R_3 选自 , R_1 选自  时, R_2 不为 $-CF_3$;

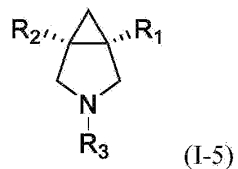
[0072] R_4 选自 C_{1-6} 烷基或卤素;

[0073] R_5 选自7-10元的桥环或螺环, 且 R_5 至少含有1个N。

[0074] 在一个或多个实施方式中, R_5 选自:

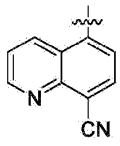
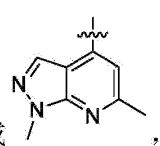


[0076] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-5)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:

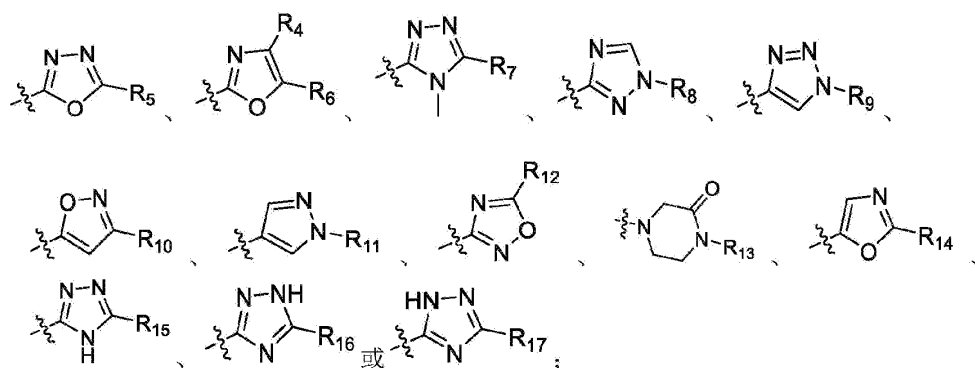


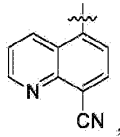
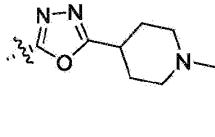
[0077] 其中:

[0078] R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代;

[0079] R_3 选自  或 , R_3 任选地被一个或多个D取代;

[0080] R_1 选自



[0081] 且当 R_3 选自  R_1 选自  时, R_2 不为 $-CF_3$;

[0082] R_4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或卤素;

[0083] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 均独立地任选自H、 C_{1-6} 烷基、卤素、7-10元的桥环或螺环、3-10元的单环杂环、4-7元的单环碳环、2-6元杂烷基、炔基、 $-NH_2$ 、 $-O$ -3-10元的单环杂环、 $-NH$ -3-10元的单环杂环或 $-C_{1-3}$ 烷基-3-10元的单环杂环;

[0084] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-CO- NH_2 、 $=O$ 、卤素、3-10元环烷基或 $-NH_2$ 取代。

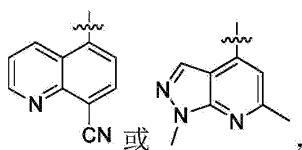
[0085] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-6)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:

(I-6)

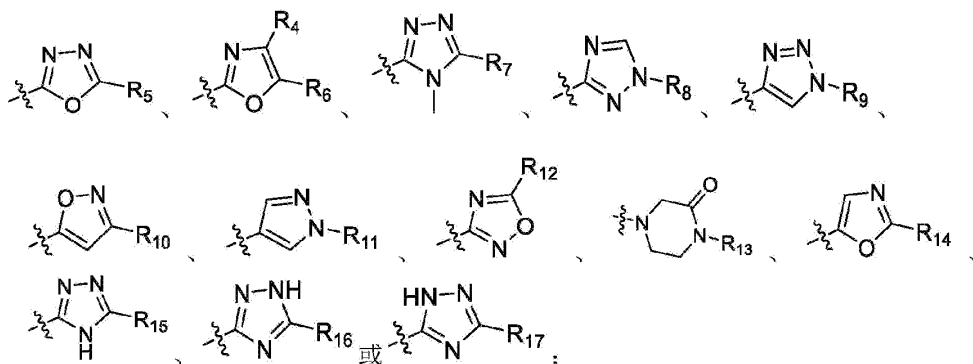
[0086] 其中:

[0087] R₂选自C₁₋₆烷基或C₃₋₁₀环烷基, 所述C₁₋₆烷基或C₃₋₁₀环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代;

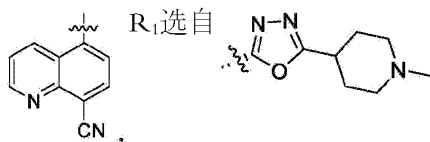
[0088] R₃选自  R₃任选地被一个或多个D取代;



[0089] R₁选自



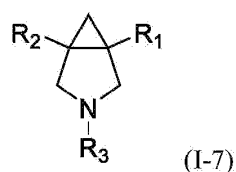
[0090] 且当R₃选自 R₄选自 时, R₂不为-CF₃;



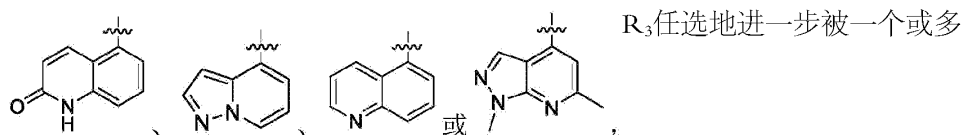
[0091] R₄选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或卤素；

[0092] R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆和R₁₇均独立地任选自H、C₁₋₆烷基、卤素、7-10元的桥环或螺环、3-10元的单环杂环、4-7元的单环碳环、2-6元杂烷基、炔基、-NH₂、-C₁₋₃烷基-NH₂、-O-3-10元的单环杂环、-C₁₋₃烷氧基-3-10元单环杂环、-NH-3-10元的单环杂环或-C₁₋₃烷基-3-10元的单环杂环；

- [0093] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-CO-NH₂、=O、卤素、3-10元环烷基或-NH₂取代。
- [0094] 在一个或多个实施方式中，取代后的 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 进一步被一个或多个选自3-10元的杂环烷基、 C_{1-6} 烷基、卤素或-N(CH₃)₂的取代基取代。
- [0095] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-7)所示的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物：

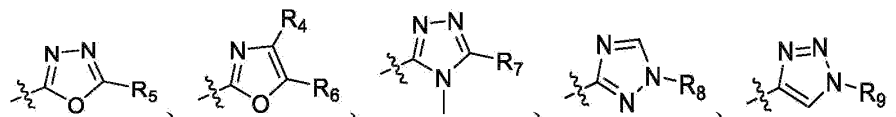


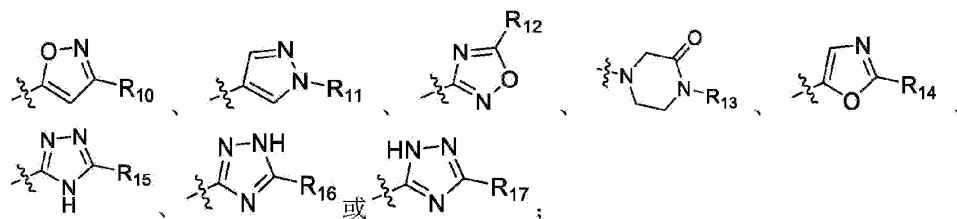
- [0096] 其中：
- [0097] R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代；
- [0098] R_3 选自

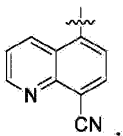
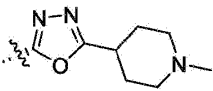


个选自D、 C_{1-3} 烷基、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-O-C_{1-3}$ 卤代烷基、氰基或-NO₂的取代基取代；

- [0099] R_1 选自





[0100] 且当R₃选自  R₁选自  时, R₂不为-CF₃;

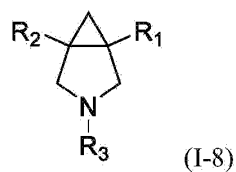
[0101] R₄选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或卤素;

[0102] R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆和R₁₇均独立地任选自H、C₁₋₆烷基、卤素、7-10元的桥环或螺环、3-10元的单环杂环、4-7元的单环碳环、2-6元杂烷基、炔基、-NH₂、-C₁₋₃烷基-NH₂、-O-3-10元的单环杂环、-C₁₋₃烷氧基-3-10元单环杂环、-NH-3-10元的单环杂环或-C₁₋₃烷基-3-10元的单环杂环;

[0103] R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的C₁₋₆烷基、2-6元杂烷基、-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、=O、卤素、3-10元环烷基或-NH₂取代。

[0104] 在一个或多个实施方式中, 取代后的R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇进一步被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、C₁₋₆烷基、卤素或-N-(CH₃)₂的取代基取代。

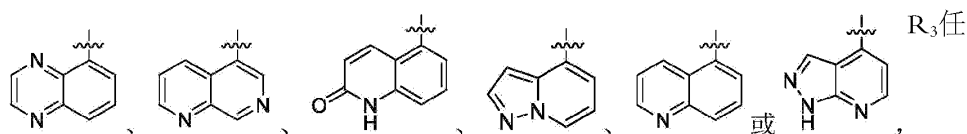
[0105] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-8)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:



[0106] 其中:

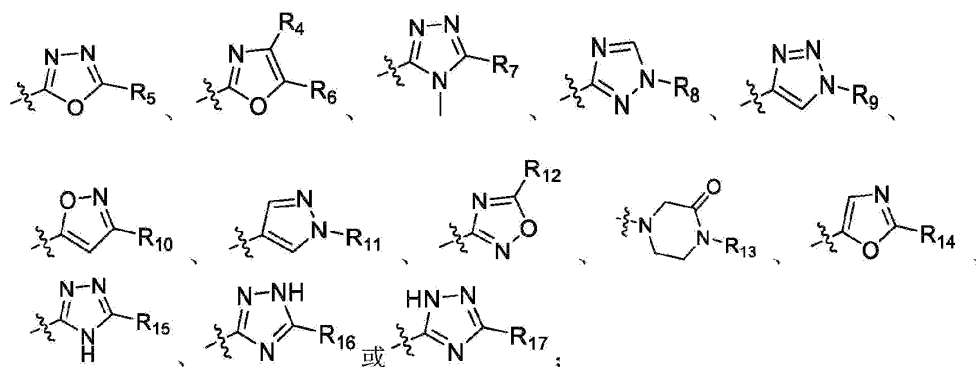
[0107] R₂选自C₁₋₆烷基或C₃₋₁₀环烷基, 所述C₁₋₆烷基或C₃₋₁₀环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代;

[0108] R_3 选自



选地进一步被一个或多个选自 C_{1-3} 卤代烷基、D、 C_{1-3} 烷基、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-O-C_{1-3}$ 卤代烷基、氰基或 $-NO_2$ 的取代基取代；

[0109] R_1 选自



[0110] 且当 R_3 选自 R_1 选自 时, R_2 不为 $-CF_3$;

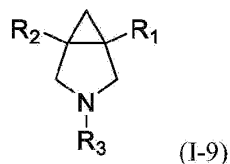
[0111] R_4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或卤素;

[0112] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 均独立地任选自H、 C_{1-6} 烷基、卤素、7-10元的桥环或螺环、3-10元的单环杂环、4-7元的单环碳环、2-6元杂烷基、炔基、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- NH_2 、 $-O-3-10$ 元的单环杂环、 $-C_{1-3}$ 烷氧基-3-10元单环杂环、 $-NH-3-10$ 元的单环杂环或 $-C_{1-3}$ 烷基-3-10元的单环杂环;

[0113] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 $-NH-CHO$ 、 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $CO-NH_2$ 、 $=O$ 、卤素、3-10元环烷基或 $-NH_2$ 取代。

[0114] 在一个或多个实施方式中, 取代后的 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 进一步被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、 C_{1-6} 烷基、卤素或 $-N-(CH_3)_2$ 的取代基取代。

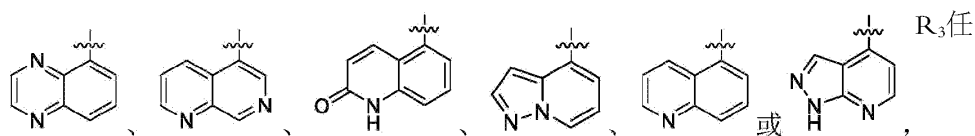
[0115] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-9)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:



[0116] 其中:

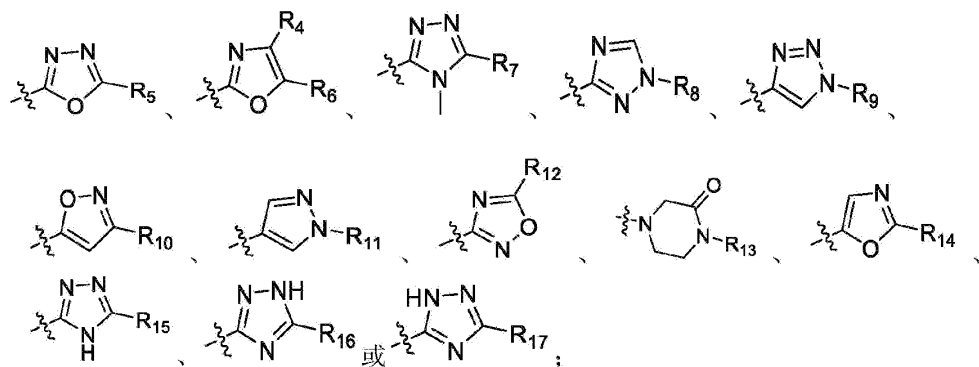
[0117] R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代;

[0118] R_3 选自

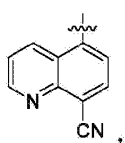


选地进一步被一个或多个选自 C_{1-3} 卤代烷基、D、 C_{1-3} 烷基、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-O-C_{1-3}$ 卤代烷基、氰基或 $-NO_2$ 的取代基取代;

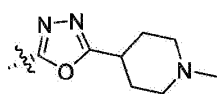
[0119] R_1 选自



[0120] 且当 R_3 选自



R_1 选自



时, R_2 不为 $-CF_3$;

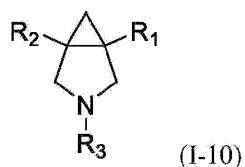
[0121] R_4 选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或卤素;

[0122] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 均独立地任选自H、 C_{1-6} 烷基、卤素、7-10元的桥环或螺环、3-10元的单环杂环、4-7元的单环碳环、2-6元杂烷基、炔基、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- NH_2 、 $-O$ -3-10元的单环杂环、 $-C_{1-3}$ 烷氧基-3-10元单环杂环、 $-NH$ -3-10元的单环杂环或 $-C_{1-3}$ 烷基-3-10元的单环杂环;

[0123] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 $-NH-CHO$ 、 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $CO-NH_2$ 、 $=O$ 、卤素、3-10元环烷基或 $-NH_2$ 取代。

[0124] 在一个或多个实施方式中, 取代后的 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 进一步被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、 C_{1-6} 烷基、卤素或 $-N-(CH_3)_2$ 的取代基取代。

[0125] 本申请的一个或多个实施方式提供了通式(I-10)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:

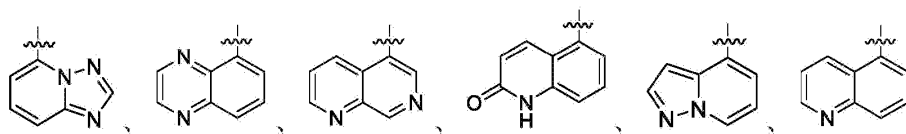


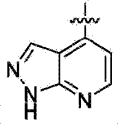
(I-10)

[0126] 其中:

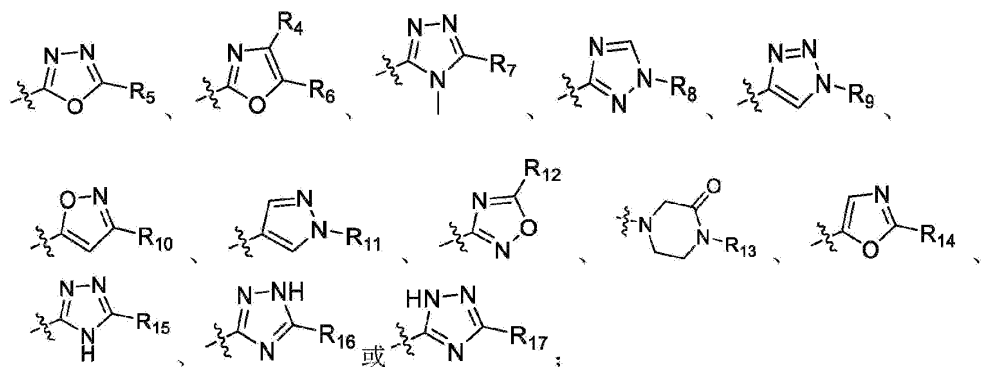
[0127] R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代;

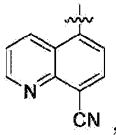
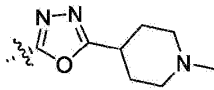
[0128] R_3 选自



或  R_3 任选地进一步被一个或多个选自 C_{1-3} 卤代烷基、D、 C_{1-3} 烷基、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-O-C_{1-3}$ 卤代烷基、氰基或 $-NO_2$ 的取代基取代；

[0129] R_1 选自



[0130] 且当 R_3 选自  R_1 选自  时, R_2 不为 $-CF_3$;

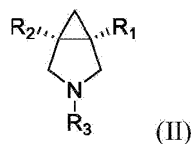
[0131] R_4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或卤素;

[0132] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 均独立地任选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤素、7-10 元的桥环或螺环、3-10 元的单环杂环、4-7 元的单环碳环、2-6 元杂烷基、炔基、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- NH_2 、 $-O$ -3-10 元的单环杂环、 $-C_{1-3}$ 烷氧基-3-10 元单环杂环、 $-NH$ -3-10 元的单环杂环或 $-C_{1-3}$ 烷基-3-10 元的单环杂环;

[0133] R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 $-NH-CHO$ 、 C_{1-6} 烷基、2-6 元杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $CO-NH_2$ 、 $=O$ 、卤素、3-10 元环烷基、羟基或 $-NH_2$ 取代。

[0134] 在一个或多个实施方式中, 取代后的 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 进一步被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、 C_{1-6} 烷基、卤素或 $-N-(CH_3)_2$ 的取代基取代。

[0135] 本发明的一个或多个实施方式提供一种通式(II)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:

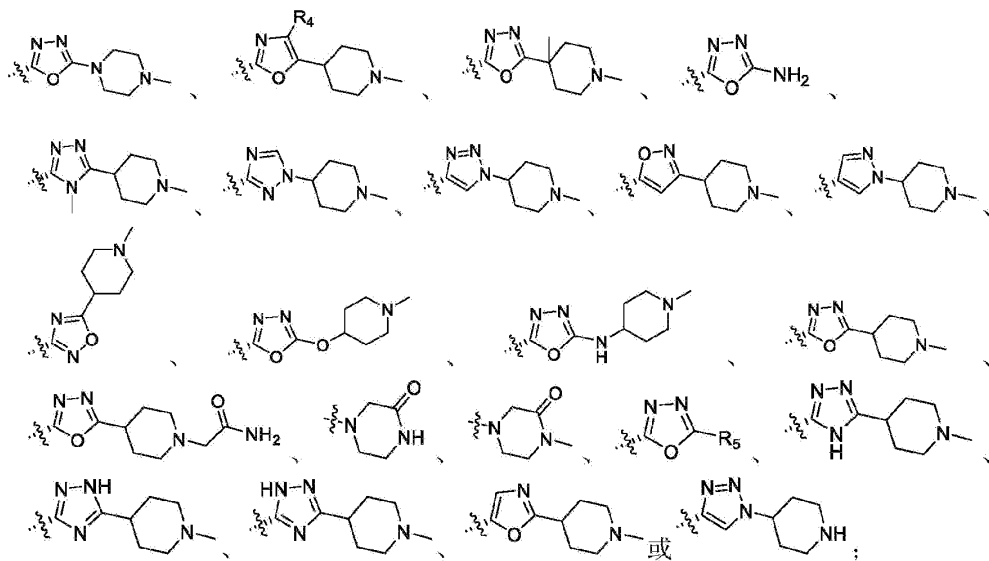


[0136] 其中:

[0137] R_2 选自 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选地进一步被1至多个卤素取代;

[0138] R_3 选自

[0139] R_1 选自



[0140] 且当 R_3 选自

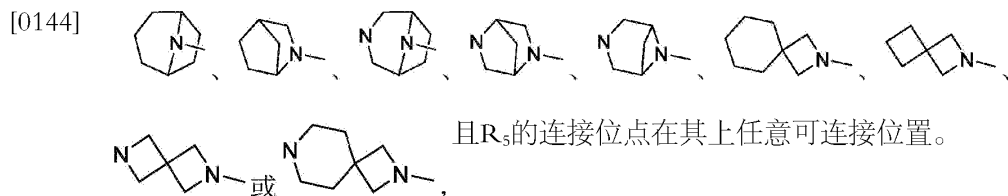
R_1 选自

时, R_2 不为 $-CF_3$;

[0141] R_4 选自 C_{1-6} 烷基或卤素;

[0142] R_5 选自7-10元的桥环或螺环,且 R_5 至少含有1个N。

[0143] R_5 选自:



[0145] 本发明的一个或多个实施方式提供一种药物组合物,所述药物组合物包括:

[0146] 上述任一种所述的化合物或者其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物;

[0147] 任选的一种或者多种其他活性成分;以及

[0148] 药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0149] 本发明的一个或多个实施方式提供了本申请的化合物或者其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物、本申请的上述药物组合物在制备用于治疗 and/或预防自身免疫疾病的药物中的用途。

[0150] 本申请的一个或多个实施方式提供了本申请的化合物或者其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物、本申请的上述药物组合物,其用作药物。

[0151] 本申请的一个或多个实施方式提供了本申请的化合物或者其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物、本申请的上述药物组合物,其用于治疗 and/或预防自身免疫疾病。

[0152] 本申请的一个或多个实施方式提供了治疗和/或预防自身免疫疾病的方法,其包括向有此需要的对象施用治疗和/或预防有效量的本申请的化合物或者其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物、本申请的上述药物组合物。

[0153] 除非有相反的陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0154] 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或F、Cl、Br、I均包括它们的同位素情况,及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代,其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氢的同位素包括氕(H)、氘(D,又叫重氢)、氚(T,又叫超重氢),氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ,氮的同位素

包括¹⁴N和¹⁵N，氟的同位素包括¹⁷F和¹⁹F，氯的同位素包括³⁵Cl和³⁷Cl，溴的同位素包括⁷⁹Br和⁸¹Br。

[0155] “烷基”是指1至20个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为1至8个(例如1、2、3、4、5、6、7、8个)碳原子的烷基，更优选为1至6个碳原子的烷基，进一步优选为1至4个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；当烷基被取代基时，可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。“烷氧基”是指烷基中至少1个碳原子被氧原子取代所形成的基团。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷基定义与上文所述的“烷基”定义相同。

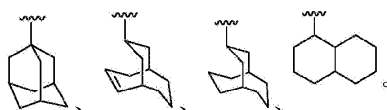
[0156] “烯基”是指含有1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)碳-碳双键，由2至20个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个)碳原子的烯基，更优选2至8个碳原子的烯基，进一步优选2至6个碳原子的烯基。非限制性实施例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯-4-基、己烯-2-基、己烯-3基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

[0157] “炔基”是指含有1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个)碳-碳叁键，由2至20个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)碳原子的炔基，更优选2至8个碳原子的炔基，进一步优选2至6个碳原子的炔基。非限制性实施例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被一至多个取代基所取代。

[0158] “芳基”是指是指取代的或未取代的芳香环，其可以是5至8元(例如5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，其可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括苯基、萘基。所述的芳基可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

[0159] “杂芳基”是指取代的或未取代的芳香环，其可以是3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至6个(例如1、2、3、4、5、6个)选自N、O或S的杂原子，优选5至8元杂芳基，杂芳基的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态。杂芳基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂芳基可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括环吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基。杂芳基任选进一步被1个或多个取代基所取代。

[0160] “碳环(烷)基”或“碳环”是指饱和或者不饱和的芳香环或者非芳香环。当为芳香环时，其定义与上文“芳基”的定义相同；当为非芳香环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、



所述的

“碳环基”或“碳环”任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

[0161] “杂环(烷)基”或“杂环”是指饱和或不饱和的芳香性杂环或者非芳香性杂环，当为芳香性杂环时，其定义与上文“杂芳基”定义相同；当为非芳香性杂环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、1

4、15元)三环体系,且包含1至4个(例如1、2、3、4个)选自N、O或S的杂原子,优选3至8元杂环基。“杂环基”或“杂环”的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态;“杂环基”或“杂环”可以连接在杂原子或者碳原子上;“杂环基”或“杂环”可以为桥环或者螺环。“杂环基”或“杂环”的非限制性实施例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、咪唑基、哌唑基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、1,3-二噻烷基、二氢呋喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、3H-吲哚基喹啉基、N-吡啶基尿素、1,1-二氧硫代吗啉基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的“杂环基”或“杂环”可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

[0162] “杂螺环”和“杂桥环”分别指代螺环或桥环上的C原子被杂原子(例如N、O、S等)替代的结构。

[0163] “环烷基”是指饱和的环烃基,其环可以为3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至20元(例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20元)多环体系(多环例如可以包含桥环或者螺环),环碳原子优选3至10个碳原子,进一步优选3至8个碳原子。“环烷基”非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,5-环

辛二烯基、1, 4-环己二烯基和环庚三烯基等。当环烷基被取代时, 可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

- [0164] “杂环烷基”是指取代的或未取代的饱和非芳香环基, 其可以是3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系, 且包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子, 优选3至8元杂环基。“杂环烷基”的环中选择性取代的1、2或3个N、S可被氧化成各种氧化态; “杂环烷基”可以连接在杂原子或者碳原子上; “杂环烷基”可以为桥环或者螺环。“杂环烷基”非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1, 3-二氧戊环基、1, 4-二氧戊环基、1, 3-二氧六环基、氮杂环庚基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、1, 3-二噻烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。
- [0165] 当上文所述的“烷基”、“烷氧基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“杂芳基”、“碳环基”、“碳环”、“杂环基”、“杂环”、“环烷基”、“杂环烷基”或者“杂环基”被取代时, 可以选进一步被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或者10个选自F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-NR_{q4}R_{q5}、=NR_{q6}、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NR_{q4}R_{q5}、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、-C(=O)OC₆₋₁₀芳基、-OC(=O)C₆₋₁₀芳基、-OC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-C(=O)OC₅₋₁₀杂芳基、-OC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-C(=O)OC₃₋₈杂环烷基、-OC(=O)C₃₋₈环烷基、-C(=O)OC₃₋₈环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-NHC(=O)C₆₋₁₀芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-NHC(=O)C₂₋₆烯基或者-NHC(=O)C₂₋₆炔基的取代基所取代, 且其中所述的取代基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、-NHC(=O)C₆₋₁₀芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基或者-NHC(=O)C₃₋₈环烷基任选进一步被1至3个选自OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、

$-\text{NR}_{\text{q4}}\text{R}_{\text{q5}}$ 或者 $=\text{O}$ 的取代基所取代； R_{q1} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{6-10} 芳基； R_{q2} 、 R_{q3} 选自 H 或者 C_{1-6} 烷基；其中， R_{q4} 、 R_{q5} 选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{NR}_{\text{q1}})\text{NR}_{\text{q2}}\text{R}_{\text{q3}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_{\text{q2}}\text{R}_{\text{q3}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{\text{q1}}$ 或者 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{\text{q2}}\text{R}_{\text{q3}}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被1个或者多个选自 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基的取代基所取代；或者 R_{q4} 与 R_{q5} 及 N 原子形成一个3至8元杂环，所述杂环可以含有1个或者多个选自 N 、 O 或者 S 的杂原子。

[0166] “药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

[0167] “药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

[0168] “载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

[0169] “赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0170] “前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

[0171] “共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中API和CCF的纯态在室温下均为固体，并且各组分之间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

[0172] “立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

[0173] “任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“任选地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

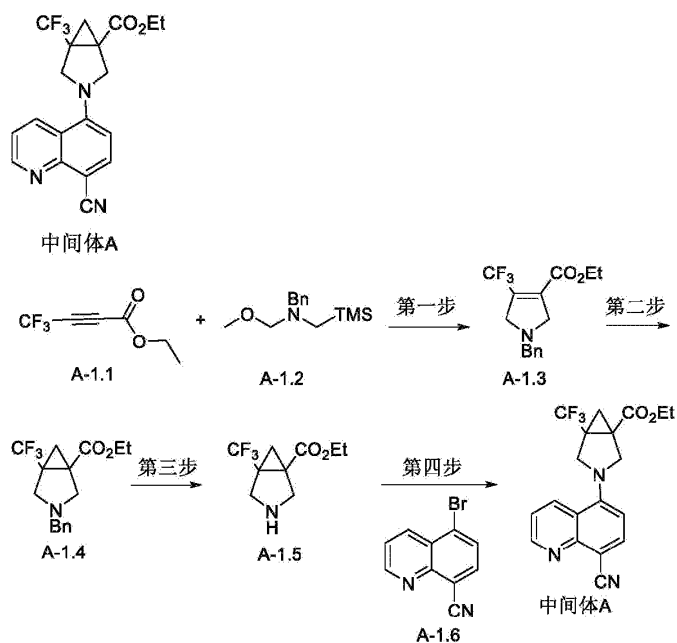
具体实施方式

[0174] 以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

[0175] 中间体A

[0176] (3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯

[0177] ethyl-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate



[0178] 第一步：

[0179] 1-苄基-4-(三氟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸乙酯A-1.3

[0180] ethyl-1-benzyl-4-(trifluoromethyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylate

[0181] N₂氛围下，将A-1.1(10g, 60mmol)溶于30mL二氯甲烷(DCM)中，冰浴下滴加A-1.2(14.4g, 60mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)，随后缓慢滴加三氟乙酸(684mg, 6mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)，室温搅拌2h。将反应液加入30mL水中，DCM萃取三次，有机相用饱和食盐水30mL洗，无水硫酸钠干燥，旋干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯：石油醚=1：10)，得到目标产物1-苄基-4-(三氟甲基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸乙酯A-1.3(黄色油状液体，15.5g，产率86%)，直接用于下一步反应。

[0182] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.24(m, 5H), 4.19(q, 2H), 3.79-3.78(m, 6H), 1.20(t, 3H).

[0183] LC-MS m/z(ESI)=300.1[M+1]。

[0184] 第二步：

[0185] 3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯A-1.4

[0186] ethyl-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate

[0187] N₂氛围下，将三甲基碘化亚砷(3.5g, 15.8mmol)溶于10mL二甲亚砷中，冰浴下分批次加入氢化钠(633.6mg, 15.8mmol)的二甲亚砷溶液(5mL)，室温搅拌30分钟。随后滴加A-1.3(4.3g, 14.4mmol)的二甲亚砷溶液(5mL)，60℃反应5h。饱和氯化铵淬灭反应，DCM 30mL萃取，饱和食盐水30mL洗，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯：石油醚=1：10)，得到目标产物3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯A-1.4(无色油状液体，3.5g，产率78%)，直接用于下一步反应。

[0188] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.24(m, 5H), 4.11(q, 2H), 3.66(s, 2H), 3.08-3.01(m, 2H), 2.86-2.82(m, 1H), 2.65-2.62(m, 1H), 1.82-1.79(m, 2H), 1.15(t, 3H).

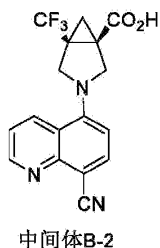
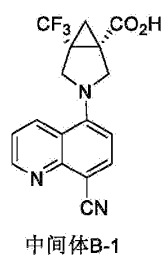
[0189] LC-MS m/z(ESI)=314.1[M+1]。

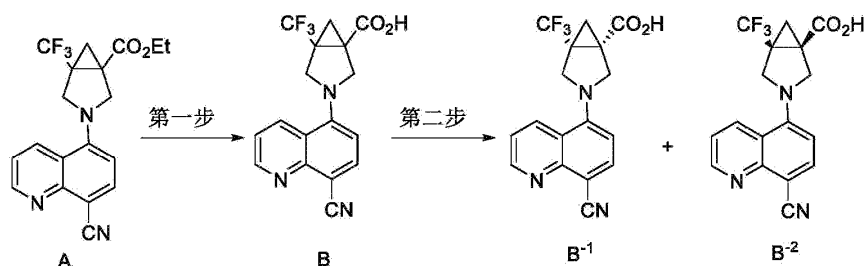
[0190] 第三步：

[0191] 5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯A-1.5

[0192] ethyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate

- [0193] 将A-1.4(1g, 3.2mmol)溶于乙醇50mL中, 随后加入Pd/C(681mg, 0.64mmol), 反应体系用1atm H₂置换两次, 升温至60℃反应3h。硅藻土过滤, 旋干溶剂, 得到目标产物5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯A-1.5(无色油状液体, 1g, 产率88%), 直接用于下一步。
- [0194] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 4.11(q, 2H), 3.20–2.75(m, 5H), 1.75(d, 1H), 1.48–1.47(m, 1H), 1.16(t, 3H).
- [0195] LC-MS m/z(ESI)=224.1[M+1]。
- [0196] 第四步:
- [0197] (3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸乙酯A
- [0198] ethyl-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate
- [0199] N₂氛围下, 将5-溴喹啉-8-甲腈A-1.6(654mg, 2.9mmol)溶于1, 4-二氧六环30mL中, 随后加入A-1.5(804mg, 3.5mmol), N₂置换气三次, 依次加入碳酸铯(4.3g, 13.05mmol)和RuPhosPdG3(486mg, 0.58mmol), N₂置换气三次, 升温至90℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 粗产物A直接投下一步。
- [0200] LC-MS m/z(ESI)=376.1[M+1], 398.1[M+23].
- [0201] 中间体B-2: (1R,5S)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸
- [0202] (1R,5S)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid





[0203] 第一步：

[0204] 3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸B

[0205] 3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid

[0206] 将A的粗产品(2.02g, 5.39mmol)溶于四氢呋喃溶液10mL中, 将无水氢氧化锂(1.29g, 53.9mmol)的水溶液10mL滴入反应液中, 室温搅拌过夜。待反应结束, 旋干四氢呋喃, 乙酸乙酯萃取, 保留水相, 用2M盐酸水溶液将水相pH调至3-4, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。MPLC分离(乙腈: 水=47: 53), 得到目标产物3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸化合物B(黄色固体, 387mg, 21%)。

[0207] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 13.26(s, 1H), 9.02-9.00(m, 1H), 8.64-8.62(m, 1H), 8.16(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 4.05-3.77(m, 4H), 2.07-1.86(m, 2H).

[0208] LC-MS m/z (ESI)=348.1[M+1], 370.1[M+23].

[0209] 第六步：

[0210] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸

[0211] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid中间体B-1

[0212] (1R,5S)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸

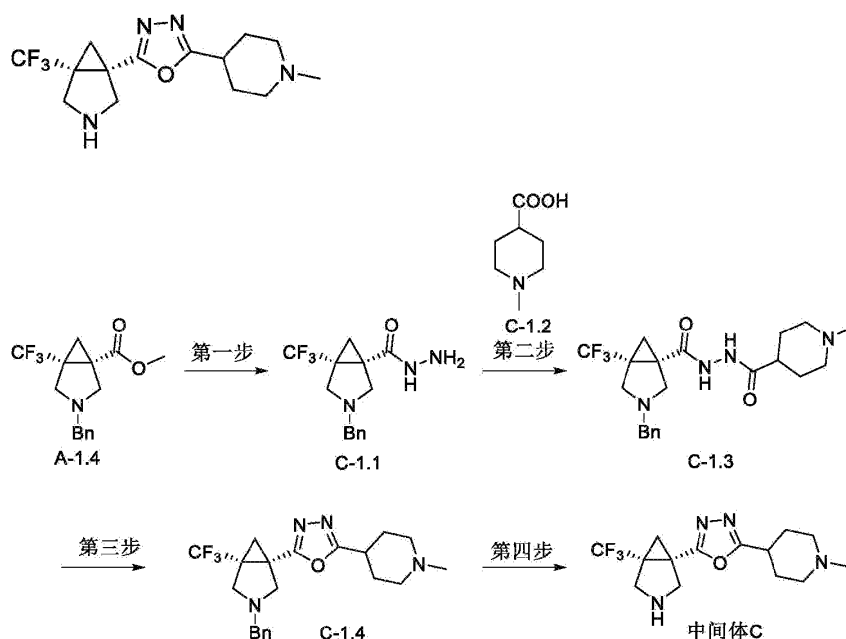
[0213] (1R,5S)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid中间体B-2

[0214] 化合物B-1和化合物B-2通过chiral prep-HPLC拆分。分析方法：手性柱Ig-3，甲醇作为流动相，流速1mL/min,中间体B-1保留时间为3.619min，中间体B-2保留时间为4.741min。

[0215] 中间体C

[0216] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C

[0217] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole



[0218] 第一步：

[0219] (1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼C-1.1

[0220] (1S,5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

[0221] 将(1S,5R)-化合物A-1.4(5.0g, 0.0167mol)溶于50mL乙醇溶液，随后加入水合肼(8.36g, 0.167mol)，70℃条件下反应4h，旋干溶剂，得到目标产物(1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼化合物C-1.1直接用于下一步。

[0222] LC-MS m/z (ESI)=300.3[M+1]。

[0223] 第二步：

[0224] (1S,5R)-3-苄基-N'-(1-甲基哌啶-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼化合物C-1.3

[0225] (1S,5R)-3-benzyl-N'-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

[0226] 将化合物1-甲基哌啶-4-羧酸C-1.2(2.08g, 0.0147mol)溶于20mL二氯甲烷中，

[0227] 0℃条件下缓慢加入二氯亚砷(4.96mL, 0.067mol)，随后反应体系升温至40℃，继续反应2h，后浓缩溶剂，再用10mL二氯甲烷溶解，加入化合物(1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼化合物C-1.1(4.00g, 0.0134mol)，室温搅拌1h。TLC监测反应完毕，加水淬灭，加入二氯甲烷萃取，合并有机相用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，硅胶柱层析纯化，即可得到目标产物(1S,5R)-3-苄基-N'-(1-甲基哌啶-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼C-1.3(黄色液体，5.1g，产率：90.0%)。

[0228] LC-MS m/z (ESI)=425.2[M+1]。

[0229] 第三步：

[0230] 2-((1S,5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole

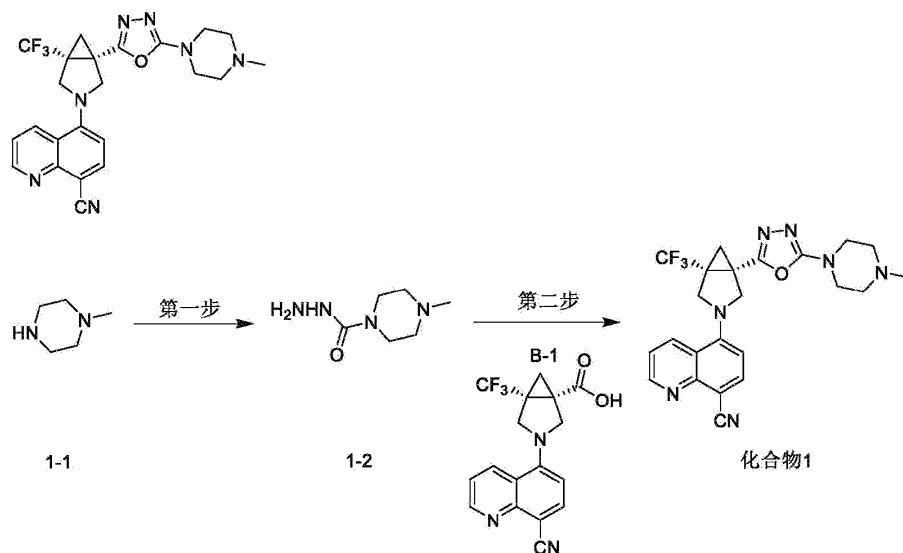
[0231] 2-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑化合物C-1.4

[0232] 将(1S,5R)-3-苄基-N'-(1-甲基哌啶-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼化合物C-1.3(5.1g, 0.012mol)溶于20mL二氯甲烷中，随后加入三乙胺(12.0g, 0.12mol)，对甲苯磺酰氯(6.8g, 0.036mol)，室温搅拌5小时，TLC监测反应完毕，浓缩反应液，硅胶柱层析纯化，即可得到目标产物2-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑化合物C-1.4(黄色液体，4.2g，产率：85%)。

[0233] LC-MS m/z (ESI)=407.2[M+1]。

[0234] 第四步：

- [0235] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑中间体C
- [0236] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazole
- [0237] 将2-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑化合物C-1.4(1.0g, 2.5mmol)溶于5mL甲醇, 依次加入氢氧化钡(35mg, 0.25mmol), 甲酸铵(464mg, 3.69mol), 加热回流6h, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑中间体C(黄色液体, 600mg, 产率: 76%)
- [0238] LC-MS m/z (ESI) = 317.2[M+1].
- [0239] 实施例1
- [0240] 5-((1S,5R)-1-(5-(4-甲基哌嗪)-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-5-甲腈化合物1
- [0241] 5-((1S,5R)-1-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



- [0242] 第一步:
- [0243] 4-甲基哌嗪-1-碳酰肼1-2

[0244] 4-methylpiperazine-1-carbohydrazide

[0245] 将三光气(5.92g, 20.0mmol)溶于10.0mL二氯甲烷中, 0℃下缓慢滴加甲基哌嗪1-1(1.00g, 10.0mmol)和三乙胺(1.02g, 10.0mmol)的二氯甲烷10.0mL混合溶液溶, 反应1h后, 缓慢滴加水合肼(1.28g, 40.0mmol), 反应1h后送样, LCMS送样反应完毕, 浓缩得到1.7g粗品产物4-甲基哌嗪-1-甲酰肼1-2(白色固体, 1.72g)。

[0246] LC-MS m/z(ESI)=159.10[M+1].

[0247] 第二步:

[0248] 5-((1S,5R)-1-(5-(4-甲基哌嗪)-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹喔啉-5-甲腈化合物1

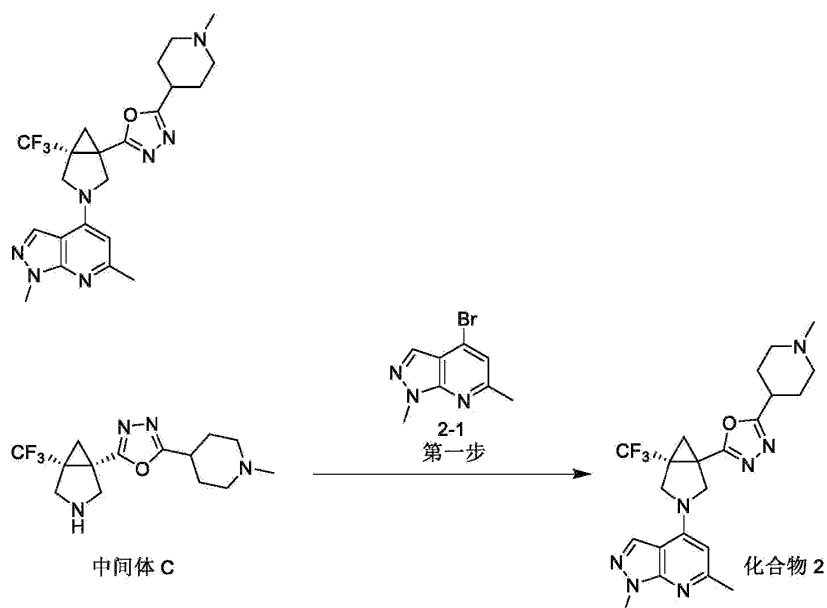
[0249] 5-((1S,5R)-1-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0250] 将上述粗品4-甲基哌嗪-1-甲酰肼与(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸B-1(1.00g, 2.87mmol)溶于10.0mL三氯氧磷中, 90℃回流3hrs后, LCMS送样, 反应完毕后, 加入饱和氢氧化钠溶液调节pH=7-8淬灭, 冻干, 加入二氯甲烷, 过滤, 有机相浓缩, 经反向制备, TLC(DCM: MeOH=10: 1)得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(4-甲基哌嗪)-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹喔啉-5-甲腈化合物1(淡红色固体, 25mg)。

[0251] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.12(dd, 1H), 8.39(dd, 1H), 8.07(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.04(d, 1H), 4.02-3.91(m, 2H), 3.82(d, 1H), 3.59(d, 4H), 2.57(s, 4H), 2.40(s, 3H), 2.26(d, 1H), 2.17(d, 1H).

[0252] LC-MS m/z(ESI)=470.10[M+1].

[0253] 实施例2



[0254] 第一步:

[0255] 2-((5R)-3-(1, 6-二甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物2

[0256] 2-((5R)-3-(1, 6-dimethyl-1H-pyrazolo[3, 4-b]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole

[0257] N_2 氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(200mg, 0.63mmol)溶于1, 4-二氧六环(3.00mL)中, 随后依次加入4-溴-1, 6-二甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡啶化合物2-1(150mg, 0.67mmol)、碳酸铯(1.40g, 2.68mmol)和RuPhosPdG3(48.5mg, 0.067mmol), N_2 置换气三次, 升温至90℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-((5R)-3-(1, 6-二甲基-1H-吡唑并[3, 4-b]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑化合物2(黄白色固体, 10mg)

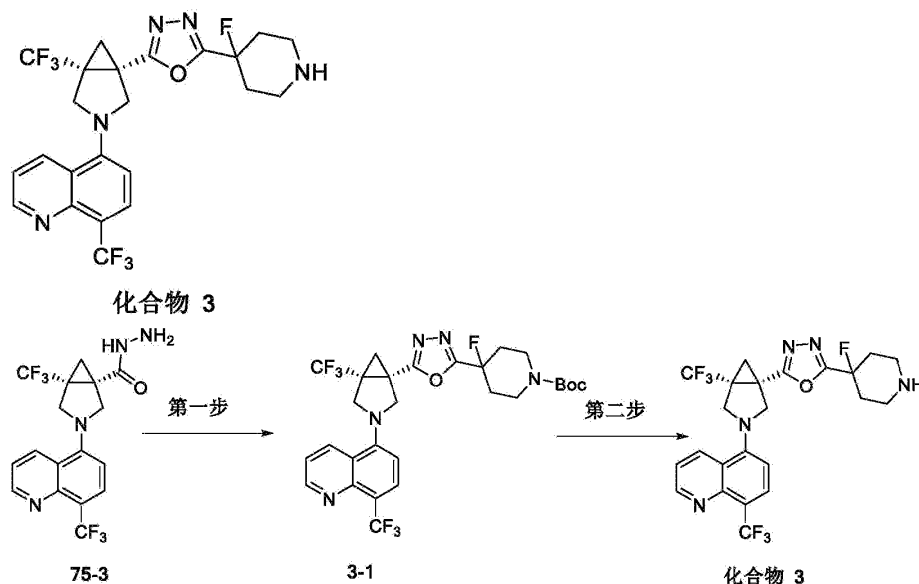
[0258] LC-MS m/z (ESI)=462.10[M+1].

[0259] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10(s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.46–3.98(m, 4H), 3.89(s, 3H), 2.94(td, 1H), 2.73(d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 2.43(s, 3H), 2.34(d, 1H), 2.17(s, 3H), 2.06(d, 1H), 2.00–1.92(m, 3H), 1.87(d, 1H), 1.79–1.67(m, 2H).

[0260] 实施例3

[0261] 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物3

[0262] 2-(4-fluoropiperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-3-(8-(trifluoromethoxy)quinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[0263] 第一步:

[0264] 4-氟-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物3-1

[0265] 4-fluoro-4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

[0266] 将1-(叔丁氧羰基)-4-氟哌啶-4-甲酸(230mg, 0.93mmol)溶解于无水二氯甲烷(7.5mL), 加入DIPEA(230mg, 1.77mmol)与HATU(506mg, 1.33mmol)后, 35℃搅

拌30分钟后降温至室温，加入(1S, 5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼(373mg, 0.88mmol)，完成后，氮气置换3次后室温反应1小时。LCMS监测反应完成后，加入DIPEA(344mg, 2.66mmol)与伯吉斯试剂(634mg, 2.66mmol)氮气置换3次后，室温反应1小时。LCMS监测反应完成后，加入乙酸乙酯与水萃取3次，有机相无水硫酸钠干燥后直接浓缩至干。粗品经反相柱层析分离得4-氟-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物3-1(300mg, 黄色固体，收率52%)。

[0267] LCMS m/z(ESI)=616.21[M+1].

[0268] 第二步：

[0269] 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物3

[0270] 2-(4-fluoropiperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

[0271] 将4-氟-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3-1(300mg, 0.48mmol)溶于无水二氯甲烷(6mL)，随后滴加三氟乙酸(1.5mL)，氮气置换后室温反应2小时。反应完成后，向反应液中加入氨水调pH为碱性，加入二氯甲烷与水萃取三次有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩干过柱后得目标产物2-(4-氟哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物3(130mg, 黄色固体，收率51%)。

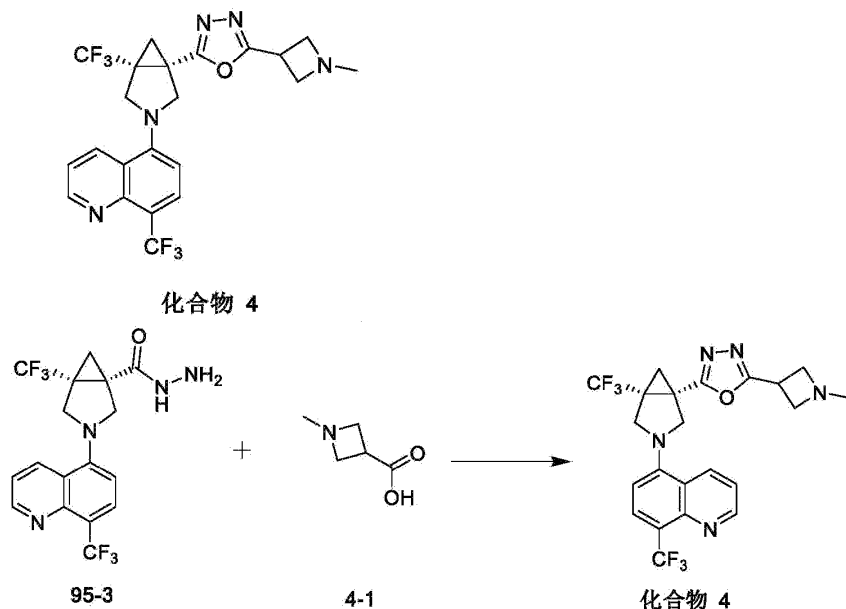
[0272] LCMS m/z(ESI)=516.21[M+1].

[0273] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.07(dd, , 1H), 8.36(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.97-3.86(m, 2H), 3.74(d, 1H), 3.19(q, 3H), 3.15-3.04(m, 4H), 2.35(m, 3H)

[0274] 实施例4

[0275] 2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物4

[0276] 2-(1-methylazetidin-3-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[0277] 第一步:

[0278] 2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物4

[0279] 2-(1-methylazetidin-3-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

[0280] 将1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-羧酸4-1(111mg, 0.75mmol)溶于三氯氧磷20 ml中, 然后加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼95-3(300mg, 0.75mmol), 80℃搅拌2小时, LCMS反应完毕, 将反应液倾倒入碳酸钠水溶液中保持Ph=8, 随后加入二氯甲烷萃取三次, 合并有机相直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到粗品目标产物2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物4(淡黄色固体, 30mg, 46.2%)

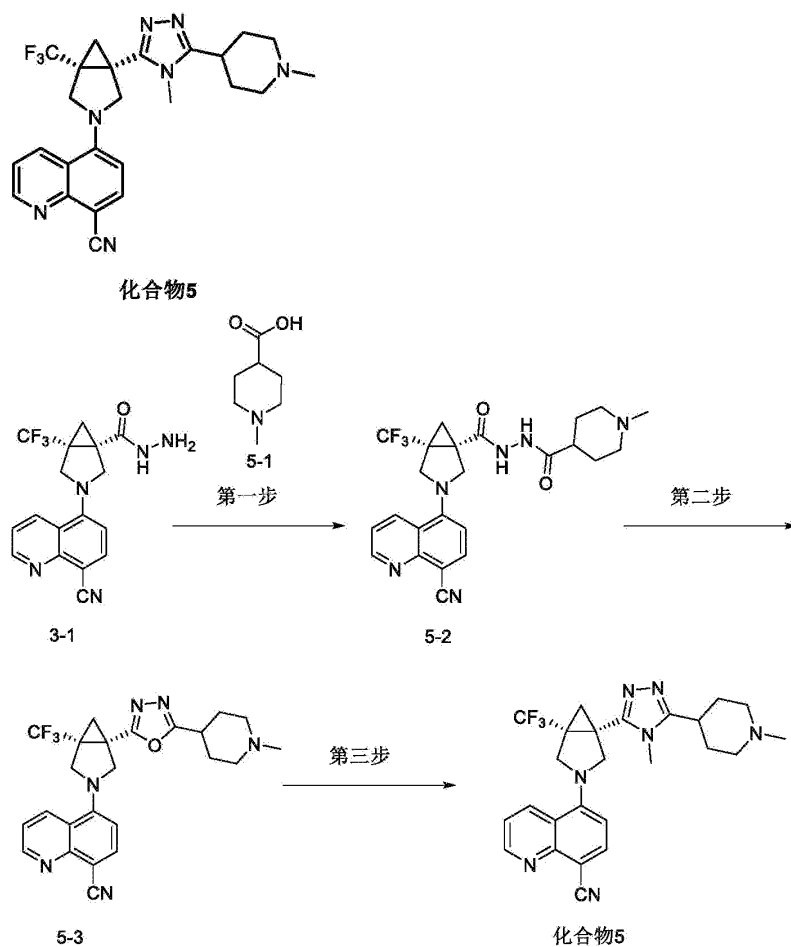
[0281] LC-MS m/z(ESI)=484.10[M+1].

[0282] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.10–9.04(m, 1H), 8.37(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 4.07(d, 1H), 3.96(m, 1H), 3.90(ddt, 4H), 3.74(d, 1H), 3.51(t, 2H), 2.47(s, 3H), 2.32(s, 2H).

[0283] 实施例5

[0284] 5-((1S,5R)-1-(4-甲基-5-(1-甲基哌嗪)-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物5

[0285] 5-((1S, 5R)-1-(4-methyl-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0286] 第一步:

[0287] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(1-甲基哌啶-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼5-2

- [0288] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N'-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide
- [0289] 将1-甲基哌啶-4-羧酸5-1(119mg, 83mmol)溶于N, N-二甲基甲酰胺10ml中, 随后冰浴加入HATU(378mg, 0.99mmol), DIPEA(321mg, 2.49mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(300mg, 0.83mmol)搅拌半小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标产物(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(1-甲基哌啶-4-羧基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼5-2(淡黄色固体, 380mg, 89%)。
- [0290] LC-MS m/z(ESI)=487.20[M+1].
- [0291] 第二步:
- [0292] 5-(1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈5-3
- [0293] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0294] 将(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(1-甲基哌啶-4-羧基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼5-2(115mg, 0.23mmol)溶于6ml1, 2-二氯乙烷中, 随后加入三乙胺(47mg, 0.46mmol), 对甲苯磺酰氯(66mg, 0.345mmol), 常温搅拌15小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标化合物(5-(1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈5-3(淡黄色固体, 70mg, 46%)。
- [0295] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.07(dd, 2H), 3.92(d, 1H), 2.97(t, 1H), 2.77(d, 2H), 2.24(d, 2H), 2.21(s, 3H), 2.12(s, 2H), 2.03-1.93(m, 2H), 1.81-1.65(m, 2H).
- [0296] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -64.08.
- [0297] LC-MS m/z(ESI)=469.20[M+1].

[0298] 第三步:

[0299] 5-((1S,5R)-1-(4-甲基-5(1-甲基哌嗪)-4-基)-4H-1, 2, 4-三氮唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物5

[0300] 5-((1S,5R)-1-(4-methyl-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-4H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0301] 将上述化合物(5-(1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈5-3(150mg, 0.319mmol)与甲氨盐酸盐(64.1mg, 0.957mmol), 对甲苯磺酸(109mg, 638mmol), DIEA(163mg, 1.27mmol)溶于2.00mL均三甲苯中, 150℃回流3小时后, LCMS送样, 反应完毕后, 冷却TLC(DCM: MeOH=10: 1), 再经反相制备得到目标产物5-((1S,5R)-1-(4-甲基-5(1-甲基哌嗪)-4-基)-4H-1, 2, 4-三氮唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物5(淡黄色固体, 40mg, 产率: 25.9%)。

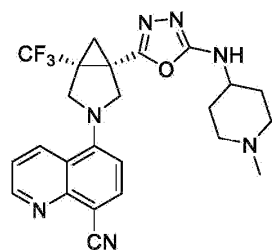
[0302] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(dd, 1H), 8.73(dd, 1H), 8.18(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 4.13(d, 3H), 3.83(d, 1H), 3.68(s, 3H), 3.14–2.85(m, 3H), 2.29(m, 5H), 2.07–1.73(m, 6H).

[0303] LC-MS m/z (ESI)=482.10[M+1].

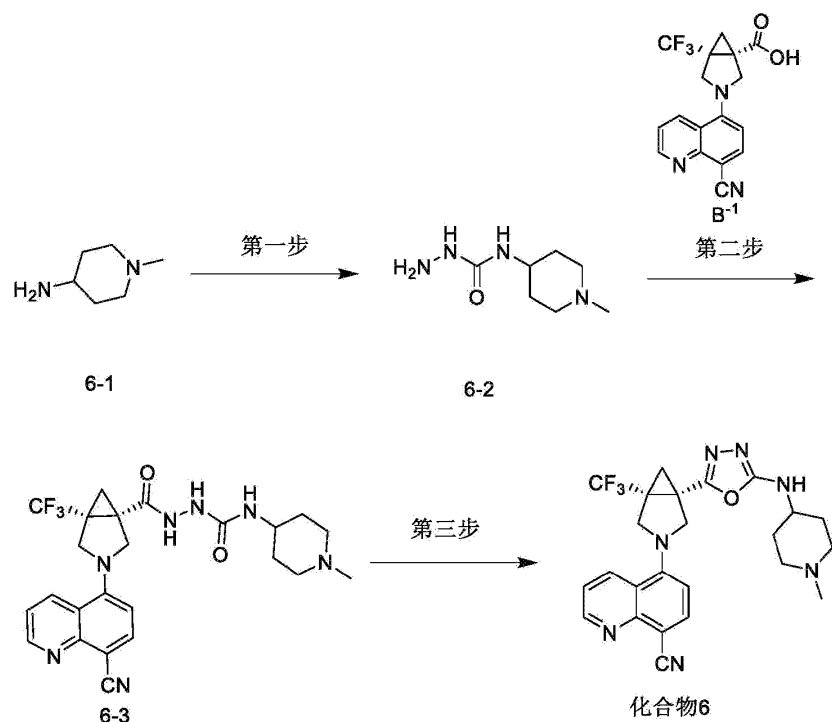
[0304] 实施例6

[0305] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)胺)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物6

[0306] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物6



[0307] 第一步:

[0308] N-(1-甲基哌啶-4-基)-碳酰肼

[0309] N-(1-methylpiperidin-4-yl)hydrazinecarboxamide

[0310] 将三光气(3.90g, 13.2mmol)溶于10.0mL二氯甲烷中, 0℃下缓慢滴加4-氨基-1-甲基哌啶6-1(1.00g, 8.77mmol)和三乙胺(1.75g, 17.5mmol)的二氯甲烷10.0mL混合溶液溶, 反应1h后, 缓慢滴加水合肼(1.28g, 40.0mmol), 反应1h后送样, LC-MS送样反应完毕, 浓缩得到4.3g粗品产物N-(1-甲基哌啶-4-基)-碳酰肼6-2(黄色油状液体)。

[0311] LC-MS m/z(ESI)=173.10[M+1].

[0312] 第二步:

[0313] 2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)-氮-(1-甲基哌啶-4-基)肼-1-甲酰胺化合物6-3

[0314] 2-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)hydrazine-1-carboxamide

[0315] 将上述粗品N-(1-甲基哌啶-4-基)-碳酰肼6-2与(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸B-1(1.00g, 2.87mmol)溶于10.0mL三氯氧磷中, 90℃回流3hrs后, LCMS送样, 反应完毕后, 加入饱和氢氧化钠溶液调节pH=7-8淬灭, 冻干, 加入二氯甲烷, 过滤, 有机相浓缩, 经反向制备, 得到目标产物2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧基)-氮-(1-甲基哌啶-4-基)肼-1-甲酰胺化合物6-3(黄色固体, 100mg, 产率: 2%)。

[0316] 第三步

[0317] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)胺)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物6

[0318] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0319] 将2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧基)-氮-(1-甲基哌啶-4-基)肼-1-甲酰胺6-3(100mg, 0.19mmol)溶于2.00mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(58.1mg, 0.57mmol), 伯吉斯试剂(417mg, 0.57mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, MPLC分离, 再经硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)胺)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物6(黄色固体, 10mg, 产率: 10.4%)。

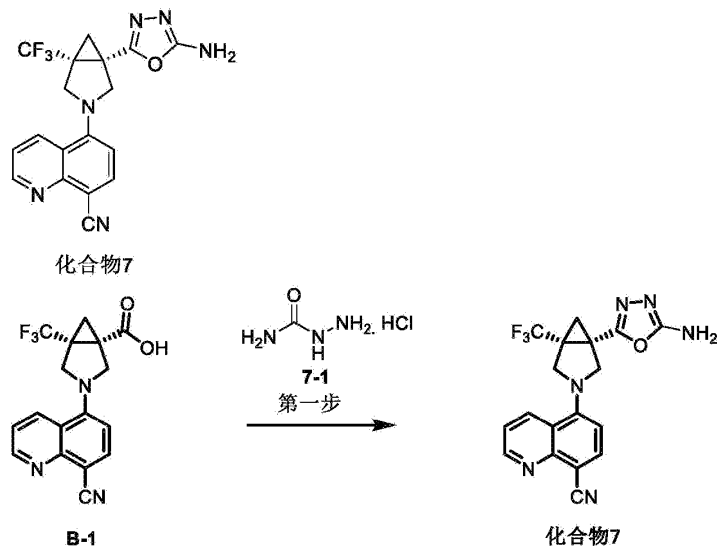
[0320] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(s, 1H), 8.68(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.30(d, 1H), 4.15(d, 1H), 4.07(d, 1H), 3.92(d, 2H), 3.50(s, 1H), 2.77(s, 2H), 2.21(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.89(d, 2H), 1.51(d, 2H), 1.36(d, 1H).

[0321] LC-MS m/z (ESI)=484.10[M+1].

[0322] 实施例7

[0323] 5-((1S,5R)-1-(5-氨基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物7

[0324] 5-((1S,5R)-1-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0325] 第一步:

[0326] 5-((1S,5R)-1-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物7

[0327] 5-((1S,5R)-1-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0328] 将(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸B-1(347mg, 1.00mmol)溶于10ml三氯氧磷中,随后加入盐酸胍甲酰胺7-1(112mg, 1.00mmol), TLC反应完毕,反应液直接浓缩,然后滴入饱和碳酸钠水溶液中,测得水相pH值为9,乙酸乙酯(50ml*3)萃取,合并有机相,减压浓缩后,反相C18柱层析纯化(碱法),得到目标化合物5-((1S,5R)-1-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物7(淡黄色固体, 60mg, 16%)。

[0329] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(d, 1H), 8.85-8.64(m, 1H), 8.19(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.30(d, 1H), 7.18(s, 2H), 4.15(d, 1H), 4.06(d, 1H), 3.90(dd, 2H), 2.07(q, 2H).

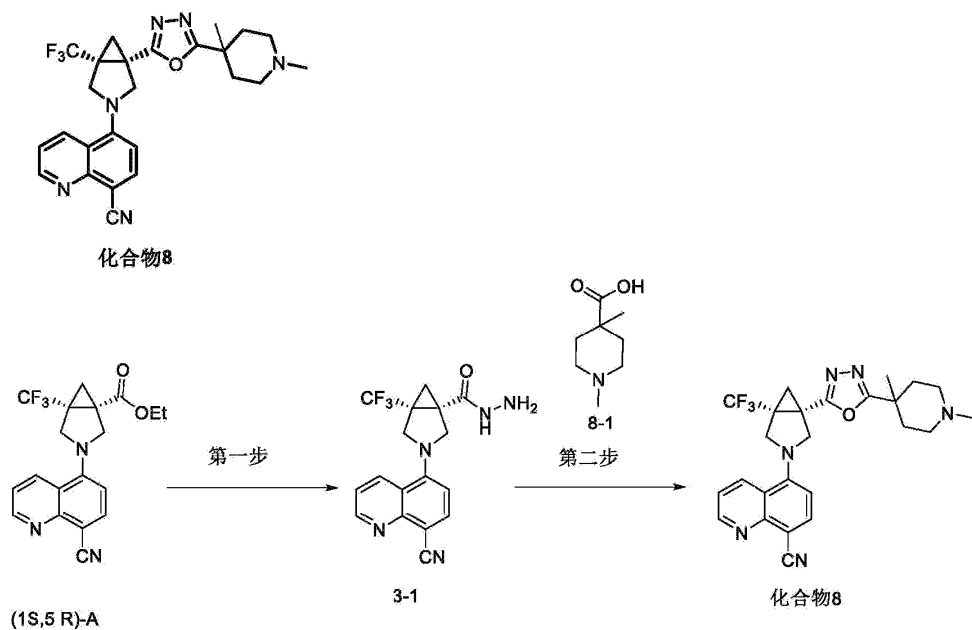
[0330] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -64.07.

[0331] LC-MS m/z (ESI)=387.20[M+1].

[0332] 实施例8

[0333] 5-((1S,5R)-1-(5-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物8

[0334] 5-((1S, 5R)-1-(5-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



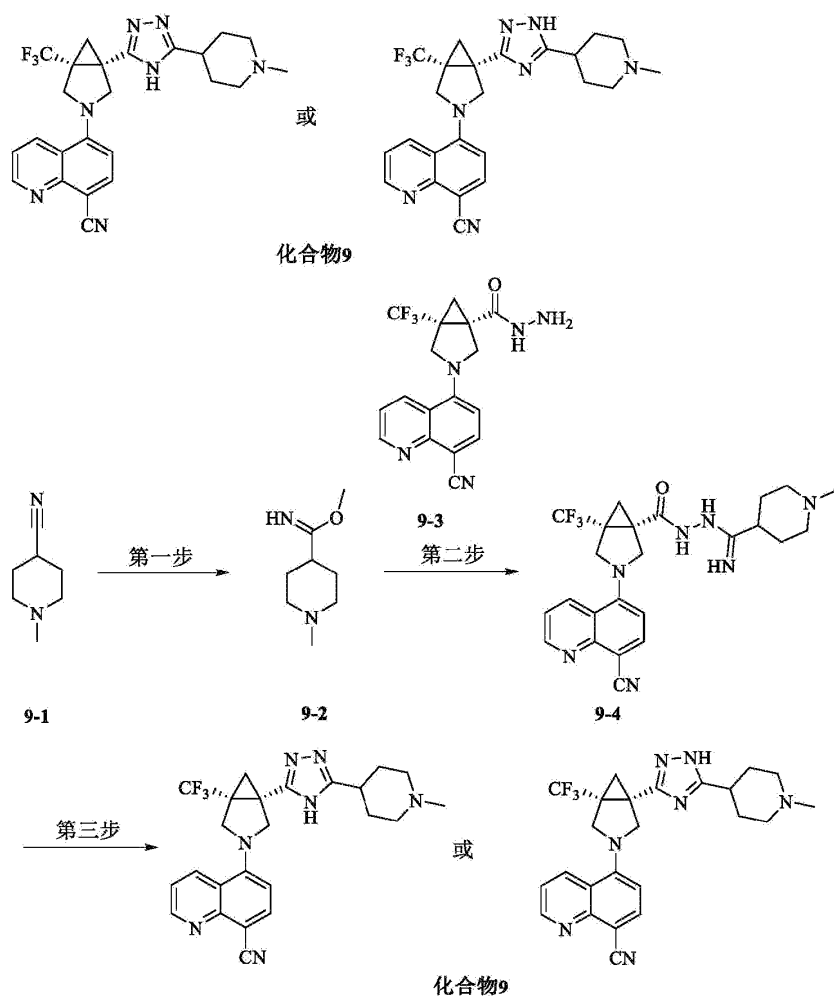
[0335] 第一步:

[0336] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼化合物3-1

[0337] (1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

[0338] 将乙基(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸盐(1S,5R)-A(1g, 2.6mmol)溶于5ml乙醇中, 随后加入水合肼5ml, 升温至85℃搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 粗品用乙腈(5ml)打浆, 过滤后旋干, 得到(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(淡黄色固体, 460mg, 49%)。

- [0339] LC-MS m/z (ESI)=362.20[M+1].
- [0340] 第二步:
- [0341] 5-((1S,5R)-1-(5-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物8
- [0342] 5-((1S,5R)-1-(5-(1,4-dimethylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0343] 将(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-NC(1-甲基哌啶-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(460mg, 1.27mmol)溶于10ml三氯氧磷中,随后加入1,4-二甲基哌啶-4-羧酸8-1(400mg, 2.54mmol), TLC反应完毕,反应液直接浓缩,滴入饱和碳酸钠水溶液中,测得水相pH值为9左右,乙酸乙酯(50ml*3)萃取,合并有机相,减压浓缩后,反相C18柱层析纯化(碱法),得到目标化合物5-((1S,5R)-1-(5-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物8(淡黄色固体, 190mg, 31%)。
- [0344] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 4.21(d, 1H), 4.17-4.00(m, 2H), 3.93(d, 1H), 2.75(s, 2H), 2.44-2.06(m, 9H), 1.77(t, 2H), 1.30(s, 3H).
- [0345] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -64.06.
- [0346] LC-MS m/z (ESI)=483.20[M+1].
- [0347] 实施例9
- [0348] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物9
- [0349] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0350] 第一步:

[0351] 6-氮杂螺[3.4]乙酸酯-2-酮9-2

[0352] methyl 1-methylpiperidine-4-carbimidate

[0353] 将1-甲基哌啶-4-碳腈原料9-1(124mg, 1.0mmol)加入到甲醇(1.5ml)中, 氮气保护后, 降温至0℃, 然后再缓慢滴加乙酰氯(1.0ml), 滴加完成后, 缓慢升温至室温, 搅拌过夜后, 反应完成后, 低温减压浓缩, 粗品6-氮杂螺[3.4]乙酸酯-2-酮9-2直接用于下一步。

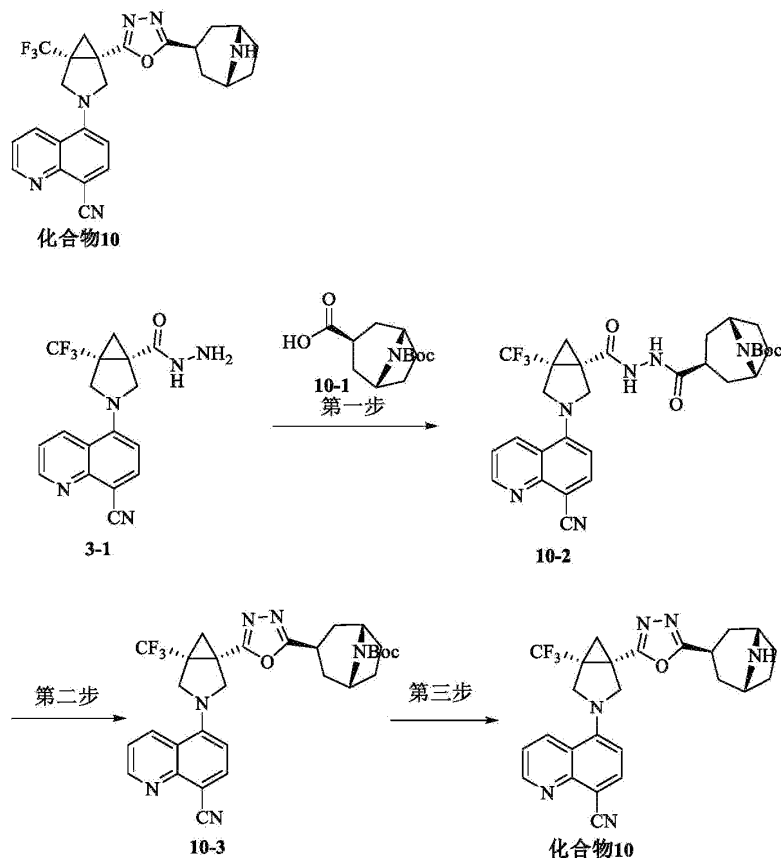
[0354] 第二步:

[0355] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(亚氨基(1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼9-4

- [0356] (1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N'-(imino(1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide
- [0357] 将6-氮杂螺[3.4]乙酸酯-2-酮原料2加入到20ml甲醇中，氮气保护后，降温至0℃，然后再加入(1.02g, 15.0mmol)乙醇钠，然后再加入(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼(361mg, 1mmol)，反应液缓慢升温至室温，反应4小时，反应完成。反应液减压浓缩，直接过柱纯化，得到(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(亚氨基(1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼9-4(150mg, 两步收率30.9%)。
- [0358] LC-MS m/z(ESI)=486.20[M+1].
- [0359] 第三步：
- [0360] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物9
- [0361] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0362] 将原料(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(亚氨基(1-甲基哌啶-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼9-4(150mg, 0.31mmol)加入到均三甲苯(4ml)中，氮气保护，升温至150℃反应4小时。反应完成后直接过柱纯化，得到5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物9(90mg, 收率62.3%)。
- [0363] LC-MS m/z(ESI)=468.20[M+1].
- [0364] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)613.68(s, 1H), 9.00(dd, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.16(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 4.27-3.98(m, 3H), 3.91(d, 1H), 2.83(d, 2H), 2.71(tt, 1H), 2.22(s, 3H), 2.16(d, 1H), 2.07(t, 2H), 1.90(dd, 3H), 1.72(ddd, 2H).
- [0365] ¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆) δ -63.40.
- [0366] 实施例10

[0367] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物10

[0368] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0369] 第一步:

[0370] (1R,3S, 5S)-3-(2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯10-2

[0371] tert-butyl(1R,3S, 5S)-3-(2-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0372] 将原料(1R,3S, 5S)-8-(叔丁氧羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸10-1(255 mg, 1.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 再加入N, N, N', N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(570mg, 1.5mmol)和N,N-二异丙基乙胺(258mg, 2.0mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-卡酰肼3-1(361mg, 1.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到(1R,3S,5S)-3-(2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯10-2(398 mg, 收率66.4%)。

[0373] LCMS m/z(ESI)=599.2[M+1].

[0374] 第二步:

[0375] (1R,3S, 5S)-3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯10-3

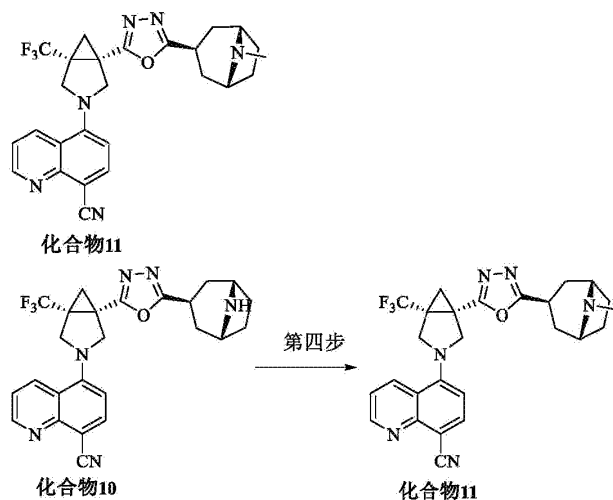
[0376] tert-butyl(1R,3S, 5S)-3-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[0377] 将(1R,3S, 5S)-3-(2-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯10-2(398mg, 0.67mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(338mg, 3.35mmol), 对甲苯磺酰氯(382mg, 2.01mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物(1R,3S, 5S)-3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯10-3(黄色固体, 300mg, 产率: 77.1%)。

[0378] LC-MS m/z(ESI)=581.2[M+1].

[0379] 第三步:

- [0380] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物10
- [0381] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0382] 将原料(1R,3S, 5S)-3-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[2.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯10-3(300mg, 0.5mmol)加入到二氯甲烷(6ml)中, 再加入三氟乙酸(3 ml), 反应液于室温反应2小时, 减压浓缩, 然后反向柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物10(215mg, 收率89.4%)。
- [0383] LC-MS m/z (ESI)=481.2[M+1].
- [0384] 实施例11
- [0385] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物11
- [0386] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0387] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物11

[0388] 5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0389] 将5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈10(215mg, 0.45mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入多聚甲醛(187mg, 2.08mmol), 氰基硼氢化钠(158mg, 4.16mmol)常温搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 通过反向柱纯化, 得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-((1R,3S, 5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物11(淡黄色固体, 41mg, 18.4%)。

[0390] LC-MS m/z (ESI)=495.2[M+1].

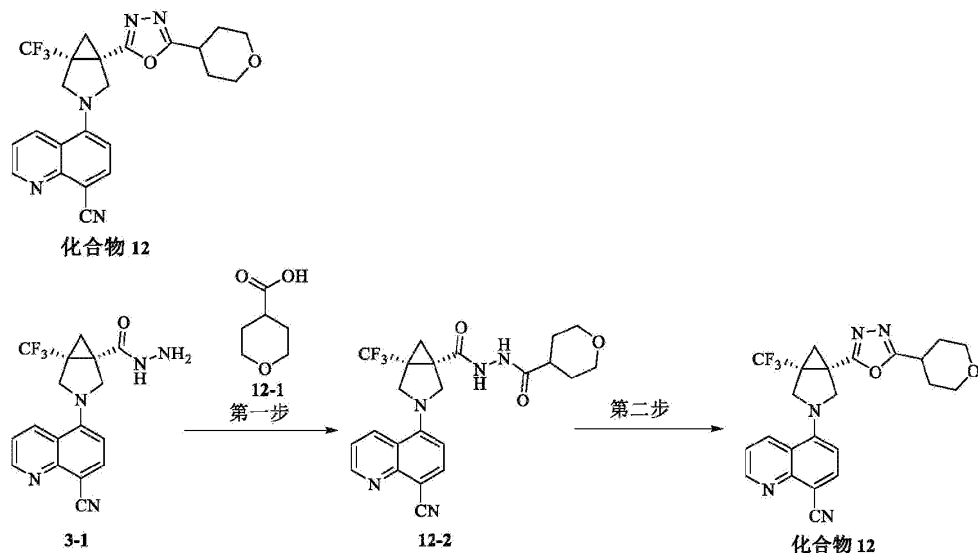
[0391] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02(d, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 4.20(d, 1H), 4.07(t, 2H), 3.93(d, 1H), 3.64(s, 3H), 3.50-3.34(m, 2H), 2.29(ddd, 4H), 2.15-1.93(m, 2H), 1.68-1.15(m, 5H).

[0392] ^{19}F NMR(377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.82(d).

[0393] 实施例12

[0394] 5-((1S,5R)-1-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物12

[0395] 5-((1S,5R)-1-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0396] 第一步:

[0397] (1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼12-2

[0398] (1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N'-(tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

[0399] 将原料四氢-2H-吡喃-4-羧酸12-1(195mg, 1.5mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中,再加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(570mg, 1.5mmol)和N,N-二异丙基乙胺(258mg, 2.0mmol),反应混合液于室温搅拌0.5小时,然后再加入(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼3-1(361mg, 1.0mmol),反应混合液于室温搅拌6小时,然后经反向色谱柱纯化,得到(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼12-2(320mg, 收率67.5%)。

[0400] LCMS m/z (ESI)=474.2[M+1].

[0401] 第二步:

[0402] 5-((1S, 5R)-1-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物12

[0403] 5-((1S, 5R)-1-(5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

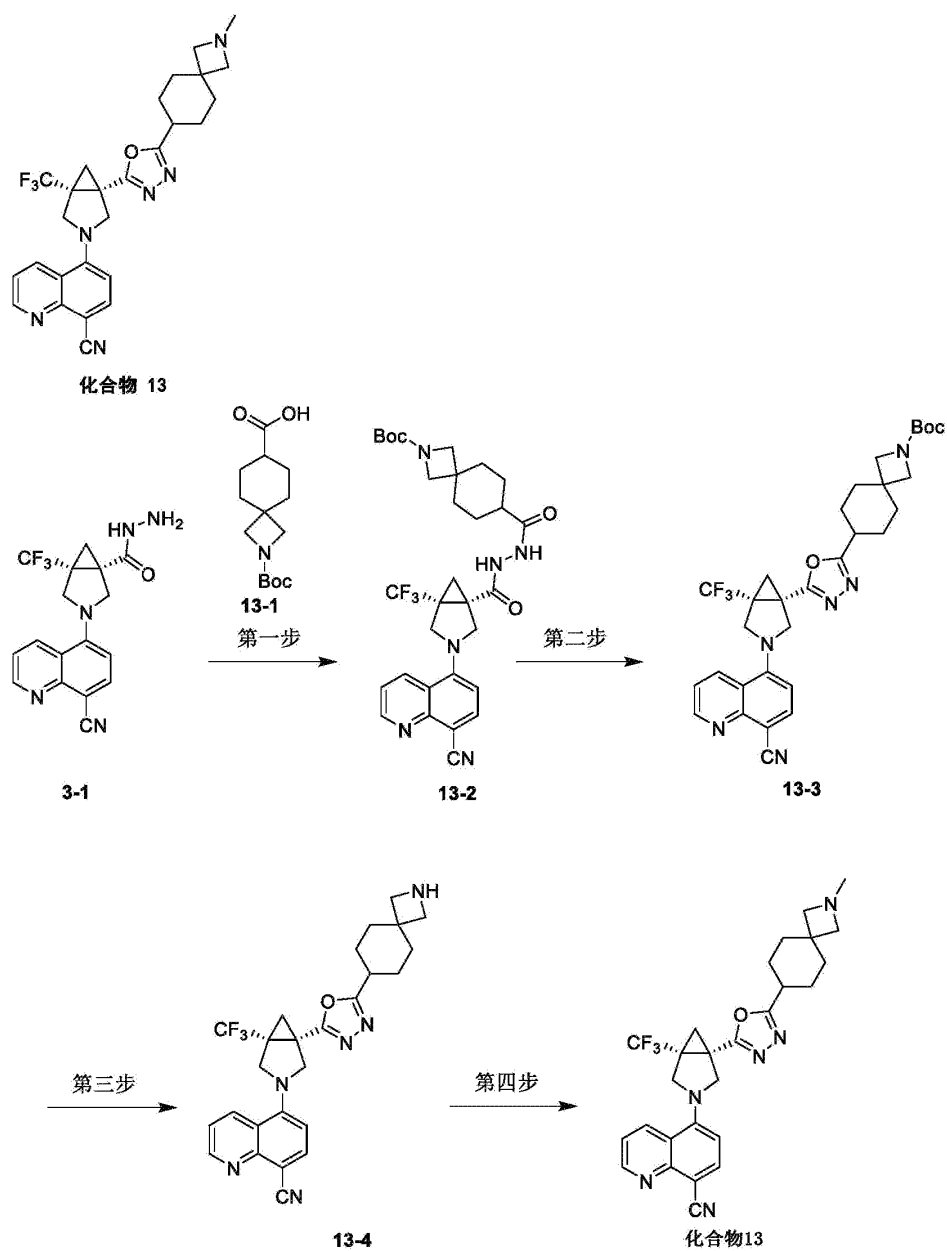
[0404] 将(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(四氢-2H-吡喃-4-羰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼12-2(320mg, 0.68mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(338mg, 3.35mmol), 对甲苯磺酰氯(382mg, 2.01mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物5-((1S, 5R)-1-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物12(黄色固体, 185mg, 产率: 60.0%)。

[0405] LC-MS m/z(ESI)=456.2[M+1].

[0406] 实施例13

[0407] 5-((1S, 5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基7-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己基-3-基)喹啉-8-碳腈化合物13

[0408] 5-((1S, 5R)-1-(5-(2-methyl-2-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



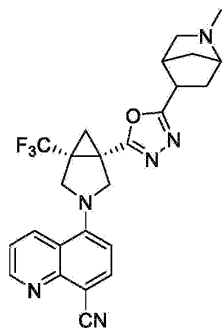
[0409] 第一步:

[0410] 7-(2-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂环[3.5]壬烷-2-羧酸酯叔丁基13-2

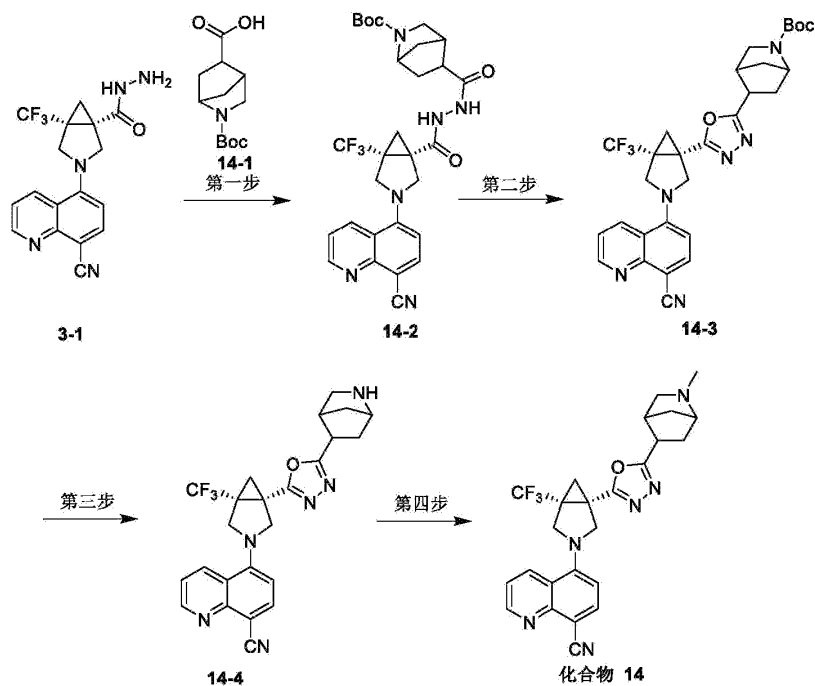
- [0411] tert-butyl 7-(2-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-hydrazine-1-carbonyl)-2-azaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate
- [0412] 将2-(叔丁基羰基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸13-1(150mg, 0.55mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 随后加入HATU(315mg, 0.83mmol), DIEA(145mg, 1.1mmol), 室温搅拌15分钟, 然后加入(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(200mg, 0.55mmol)LCMS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到7-(2-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂环[3.5]壬烷-2-羧酸酯叔丁基13-2(淡黄色固体, 250mg, 41%)
- [0413] LC-MS m/z(ESI)=613.20[M+H]⁺.
- [0414] 第二步:
- [0415] 7-(5-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烯-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2-氮杂环[3.5]壬烷-2-羧酸酯叔丁基13-3
- [0416] tert-butyl 7-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-2-azaspiro[3.5]nonane-2-carboxylate
- [0417] 将7-(2-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂环[3.5]壬烷-2-羧酸酯叔丁基13-2(250mg, 0.4mmol)溶于1, 4-二氧六环5mL中, 随后加入TsCl(155mg, 0.8mmol), Cs₂CO₃(400mg, 1.2mmol)氮气下搅拌2小时, LCMS监测反应完毕, 加乙酸乙酯和水萃取, 有机相旋干, 得到粗品目标产物7-(5-(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烯-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2-氮杂环[3.5]壬烷-2-羧酸酯叔丁基13-3(黄色油状, 200mg)。
- [0418] LC-MS m/z(ESI)=595.30[M+H]⁺.
- [0419] 第三步:
- [0420] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂环[3.5]壬基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己基-3-基)喹啉-8-碳腈13-4

- [0421] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0422] 将7-(5-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烯-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2-氮杂环[3.5]壬烷-2-羧酸酯叔丁基13-3(200mg, 0.33mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 随后加入三氟乙酸5mL, 常温搅拌1小时, LC MS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标化合物5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂环[3.5]壬基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己基-3-基)喹啉-8-碳腈13-4(黄色油状, 170mg, 100%)。
- [0423] LC-MS m/z(ESI)=495.20[M+H]⁺.
- [0424] 第四步:
- [0425] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基7-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己基-3-基)喹啉-8-碳腈化合物13
- [0426] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-methyl-2-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0427] 将5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂环[3.5]壬基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己基-3-基)喹啉-8-碳腈13-4(170mg, 0.35mmol), 溶于10 mL二氯甲烷中, 随后加入多聚甲醛(210mg, 7mmol), 氰基硼氢化钠(220mg, 3.5 mmol)室温搅拌6小时, LCMS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标产物5-((1S, 5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基7-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己基-3-基)喹啉-8-碳腈化合物13(白色固体, 50mg, 28%)。
- [0428] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.06(dd, 2H), 3.91(s, 1H), 2.97(s, 4H), 2.25(s, 3H), 2.21(d, 1H), 1.93-1.78(m, 4H), 1.53(d, 4H), 1.16(s, 2H).
- [0429] LC-MS m/z(ESI)=509.20[M+H]⁺.
- [0430] 实施例14
- [0431] 5-(1S,5R)-1-(5-(S)-4-甲基吗啉-2-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物14

[0432] 5-((1S,5R)-1-(5-((S)-4-methylmorpholin-2-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物 14



[0433] 第一步:

[0434] 5-(2-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯叔丁基14-2

- [0435] tert-butyl 5-(2-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate
- [0436] 将2-(叔丁基羰基)-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-5-羧酸14-1(135mg, 0.55mmol)溶于二氯甲烷5mL中, 随后冰浴加入HATU(320mg, 0.83mmol), DIPEA(145mg, 1.1mmol)低温搅拌15分钟, 然后加入(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(200mg, 0.55mmol)搅拌1小时, LCMS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物5-(2-(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯叔丁基14-2(淡黄色固体, 130mg, 45%)。
- [0437] LC-MS m/z(ESI)=585.30[M+H]⁺.
- [0438] 第二步:
- [0439] 5-(5-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烯-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯叔丁基14-3
- [0440] tert-butyl 5-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate
- [0441] 将5-(2-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯叔丁基14-2(110mg, 0.2mmol)溶于3mL 1, 4-二氧六环中, 随后加入TsCl(76mg, 0.4mmol), 对Cs₂CO₃(200mg, 0.6mmol), 常温搅拌5小时, LCMS监测反应完毕, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相旋干, 得到粗品目标化合物5-(5-(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烯-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯叔丁基14-3(黄色油状, 100mg)。
- [0442] LC-MS m/z(ESI)=567.30[M+H]⁺.
- [0443] 第三步:

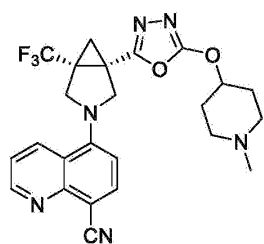
- [0444] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂环[2.2.1]庚烷-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈14-4
- [0445] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0446] 将5-(5-(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烯-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯叔丁基14-3(100mg, 0.18mmol)溶于10mL二氯甲烷中,随后加入三氟乙酸5mL,常温搅拌1小时,LCMS监测反应完毕,反应液直接浓缩,反相C18柱层析纯化(酸法),得到目标化合物5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂环[2.2.1]庚烷-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈14-4(黄色固体, 90mg, 97%)。
- [0447] LC-MS m/z (ESI)=467.20[M+H]⁺.
- [0448] 第四步:
- [0449] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物14
- [0450] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-methyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0451] 将5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂环[2.2.1]庚烷-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈14-4(90mg, 0.2mmol),溶于10mL二氯甲烷中,随后加入多聚甲醛(120mg, 4mmol),氰基硼氢化钠(130mg, 2mmol)室温搅拌3小时,LCMS监测反应完毕,反应液直接浓缩,反相C18柱层析纯化(碱法),得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂环[2.2.1]庚烷-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物14(黄色固体, 90mg, 97%)。
- [0452] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03(d, 1H), 8.69(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.34(dd, 1H), 4.22(d, 1H), 4.12-4.00(m, 2H), 3.94(dd, 1H), 3.11(s, 1H), 2.66(s, 1H), 2.24-2.21(m, 3H), 2.18(s, 2H), 2.08(s, 3H), 1.94-1.82(m, 2H), 1.76(d, 1H), 1.53(d, 1H).

[0453] LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 481.20[\text{M} + \text{H}]^+$.

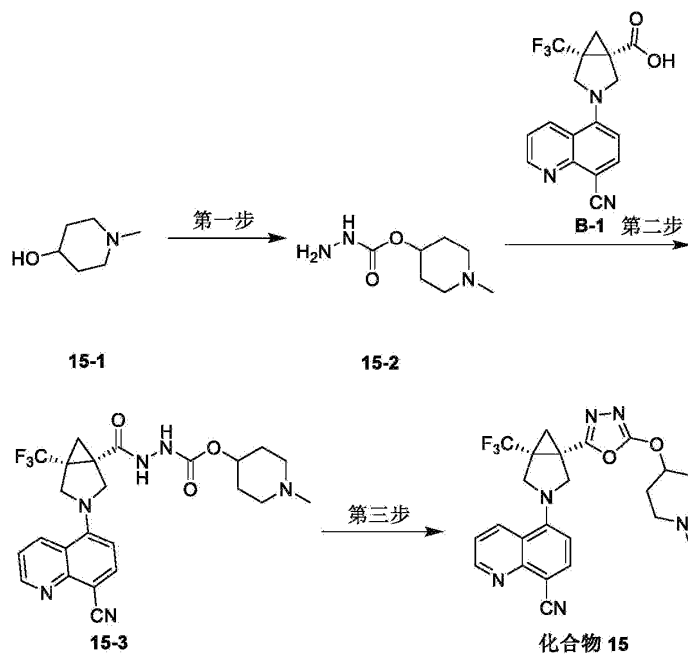
[0454] 实施例15

[0455] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)氧)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物15

[0456] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物 15



[0457] 第一步:

[0458] 1-甲基哌嗪-4-基甲酸苄酯15-2

[0459] methylpiperidin-4-yl hydrazinecarboxylate

- [0460] 将三光气(3.90g, 13.2mmol)溶于10.0mL二氯甲烷中, 0℃下缓慢滴加4-氧基-1-甲基哌啶(1.00g, 8.77mmol)和三乙胺(1.75g, 17.5mmol)的二氯甲烷10.0mL混合溶液溶, 反应1h后, 缓慢滴加水合肼(1.28g, 40.0mmol), 反应1h后送样, LCMS送样反应完毕, 浓缩得到4.3g粗品产物1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸苄酯15-2(黄色油状液体)。
- [0461] 第二步:
- [0462] 1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸苄酯15-3
- [0463] 1-methylpiperidin-4-yl-2-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate
- [0464] 将上述粗品1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸苄酯(1.00g, crude)与(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸B-1(250mg, 0.72mmol)溶于10.0mL三氯氧磷中, 90℃回流3h后, LCMS送样, 反应完毕后, 加入饱和氢氧化钠溶液调节pH=7-8淬灭, 冻干, 加入二氯甲烷, 过滤, 有机相浓缩, 经反向制备, 得到目标产物1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸苄酯15-3(黄色固体, 120mg, 产率: 33%)。
- [0465] 第三步
- [0466] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)氧)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物15
- [0467] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0468] 1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸苄酯15-3(90mg, 0.19mmol)溶于2.00mL乙腈中, 随后加入碳酸铯(200mg, 0.57mmol), 对甲苯黄酰氯(113mg, 0.57mmol), 80℃搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, MPLC分离, 再经硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物55-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)氧)-1, 3, 4-

噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物15(黄色固体, 20mg, 产率: 23%)。

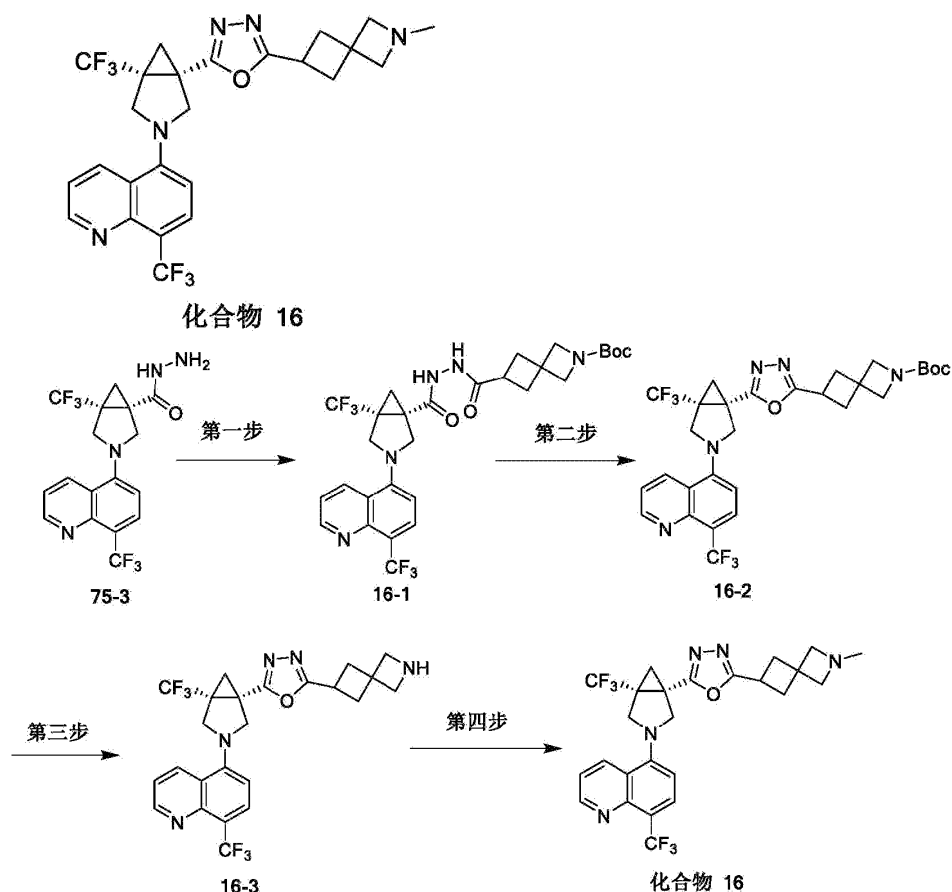
[0469] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02(dd, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 4.90–4.83(m, 1H), 4.14(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.99(d, 1H), 3.90(d, 1H), 3.30(s, 1H), 2.54(s, 2H), 2.22(s, 2H), 2.16(d, 4H), 2.03(s, 2H), 1.80(d, 2H).

[0470] LC-MS m/z (ESI)=485.10[M+1].

[0471] 实施例16

[0472] 2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-(4-(间甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)六氢环戊[c]吡咯-1(2H)-酮化合物16

[0473] 2-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)-3-(4-(m-tolyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1(2H)-one



[0474] 第一步:

[0475] 6-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰基)肼-1-甲酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯化合物16-1

[0476] tert-butyl 6-(2-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylate

[0477] 将2-(叔丁氧羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸(180mg, 0.75mmol)溶解于无水二氯甲烷(10mL), 随后加入DIPEA(193mg, 1.5mmol)HATU(427mg, 1.12mmol), 40摄氏度活化30分钟后加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼75-3(303mg, 0.75mmol), 氮气保护下, 室温反应1小时。加入水和二氯甲烷萃取3次, 分液, 收集有机相, 干燥, 浓缩得粗品。粗品经柱层析分离得6-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰基)肼-1-甲酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯化合物16-1(300mg, 黄色固体, 收率63%)。

[0478] LCMS m/z(ESI)=628.23[M+1].

[0479] 第二步:

[0480] 6-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯化合物16-2

[0481] tert-butyl 6-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylate

[0482] 将6-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰基)肼-1-甲酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯16-1(300mg, 0.47mmol)溶于无水乙腈(6mL), 随后加入碳酸铯(311mg, 0.95mmol), 对甲苯磺酰氯(181mg, 0.95mmol), 80℃反应2小时。随后将反应液直接过滤, 滤饼用甲醇冲洗两便, 滤液浓缩至干, 经柱层析分离后得目标产物6-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-

噁二唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯化合物16-2(200mg, 淡黄色固体, 收率69%)。

[0483] LCMS m/z (ESI)=610.22[M+1].

[0484] 第三步:

[0485] 2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物16-3

[0486] 2-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

[0487] 将6-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯16-2(200mg, 0.32mmol)溶于无水二氯甲烷中(4mL), 随后加入三氟乙酸(1mL), 室温下反应30分钟。随后向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液调pH为碱性, 加入二氯甲烷与水萃取3次, 有机相干燥后浓缩得到化合物2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物16-3(130mg, 淡黄色固体, 收率77%), 直接用于下一步反应。

[0488] LCMS m/z =510.17[M+1].

[0489] 第四步:

[0490] 2-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物16

[0491] 2-(2-methyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

[0492] 将2-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑16-3(130mg, 0.25 mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入三乙胺1mL, 多聚甲醛(250mg, 9mmol), 氰基硼氢化钠(506mg, 13.5mmol)升温至60度搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接过滤浓缩, TLC(DCM: MeOH=10: 1)纯化得到2-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚

烷-6-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物16(淡黄色固体,30mg,23.8%)。

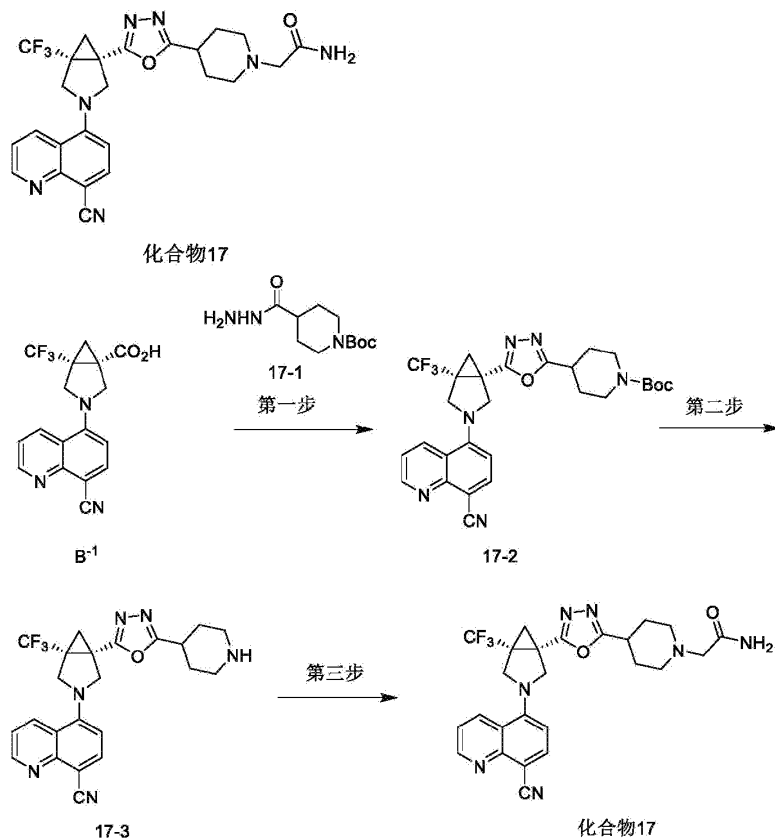
[0493] LC-MS m/z (ESI)=524.10[M+1].

[0494] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.00(dt, 1H), 8.30(dt, 1H), 7.93(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.13(dd, 1H), 4.10(dd, 3H), 3.97(d, 1H), 3.87-3.78(m, 2H), 3.67(t, 2H), 3.61-3.54(m, 1H), 2.90-2.79(m, 4H), 2.77(s, 1H), 2.66(d, 2H), 2.24(q, 2H).

[0495] 实施例17

[0496] 2-(4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺化合物17

[0497] 2-(4-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)acetamide



[0498] 第一步:

- [0499] 5-(1S, 5R)-1-(5-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈17-2
- [0500] tert-butyl 4-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate
- [0501] 将(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酸B-1(250mg, 0.718mmol)溶于二氯甲烷10ml中, 随后加入HATU(411mg, 1.08mmol), DIPEA(321mg, 2.49mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入1-Boc-4-哌啶甲酰肼17-1(210mg, 0.862mmol), 搅拌2小时, TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(1100mg, 3.9mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物5-(1S, 5R)-1-(5-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈17-2(淡黄色固体, 380mg粗品)
- [0502] 第二步:
- [0503] 5-((1S, 5R)-1-(5-(1-哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈17-3
- [0504] 5-((1S,5R)-1-(5-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0505] 将上述产品5-(1S,5R)-1-(5-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈17-2粗品100mg, 加入盐酸乙酸乙酯溶液2.00mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 三乙胺调碱性pH=7~8, TLC薄层制备(二氯甲烷: 甲醇=5: 1)后得到产品17-3(淡黄色固体, 30mg, 37%)
- [0506] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.07(dd, 2H), 3.93(d, 1H), 3.10(d, 1H), 3.04-2.94(m, 2H), 2.65(td, 2H), 2.22(s, 2H), 1.93(dd, 2H), 1.88(s, 1H), 1.70-1.56(m, 2H).
- [0507] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -64.11.
- [0508] LC-MS m/z(ESI)=455.10[M+1].

[0509] 第三步:

[0510] 2-(4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺化合物17

[0511] 2-(4-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)acetamide

[0512] 将上述产品5-(1S, 5R)-1-(5-(1-哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈17-3(120mg, 0.263mmol)加入二氯乙烷3.00mL, DBU(202mg, 1.30mmol), 溴乙酰胺(178mg, 1.30mmol), 60℃搅拌3小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物2-(4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺化合物17(淡黄色固体, 30mg, 22%)

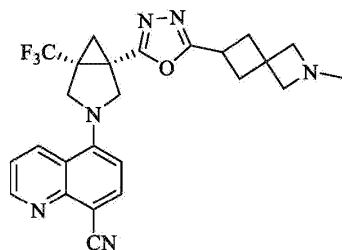
[0513] LC-MS m/z (ESI)=512.10[M+1].

[0514] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 7.17(d, 2H), 4.20(d, 1H), 4.07(dd, 2H), 3.93(d, 1H), 2.97(s, 1H), 2.85(s, 2H), 2.79(d, 2H), 2.30-2.16(m, 3H), 1.97(d, 2H), 1.80(d, 2H), 1.23(s, 1H).

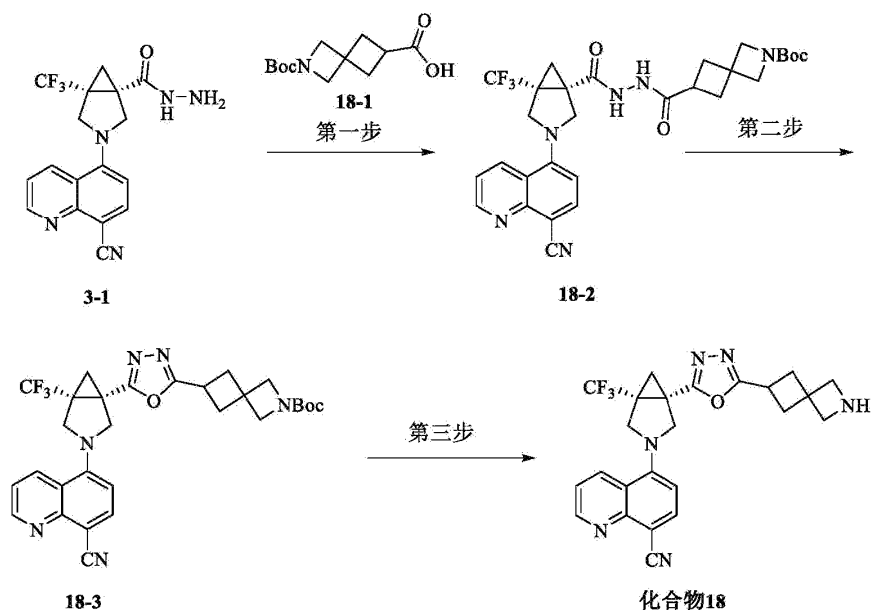
[0515] 实施例18

[0516] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物18

[0517] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-methyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物18



[0518] 第一步：

[0519] 6-(2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯18-2

[0520] tert-butyl 6-(2-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylate

[0521] 将原料2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羧酸18-1(724mg, 1.5mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 再加入N, N, N', N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(1140mg, 1.5mmol)和N,N-二异丙基乙胺(516mg, 2.0mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-卡酰肼3-1(722mg, 2.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到6-(2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯18-2(980mg, 收率83.8%)。

[0522] LCMS m/z (ESI) = 585.2[M+1].

[0523] 第二步：

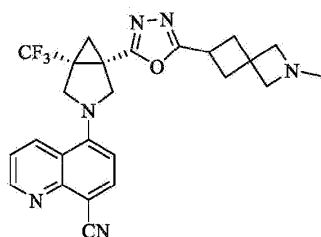
- [0524] 6-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯18-3
- [0525] tert-butyl 6-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylate
- [0526] 将6-(2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯18-2(980mg, 1.68mmol)溶于10mL二氯甲烷中,随后加入三乙胺(849mg, 8.40mmol),对甲苯磺酰氯(962mg, 5.04mmol),室温搅拌5小时,TLC监测反应完毕,浓缩反应液,硅胶柱层析纯化,即可得到目标产物6-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯18-3(黄色固体,675mg,产率:70.9%)。
- [0527] LC-MS m/z (ESI)=567.2[M+1].
- [0528] 第三步:
- [0529] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物18
- [0530] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0531] 将原料6-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯18-3(675mg, 1.19mmol)加入到二氯甲烷(6ml)中,再加入三氟乙酸(3ml),反应液于室温反应2小时,减压浓缩,然后反向柱纯化,得到5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物18(430mg,收率77.3%)。
- [0532] LC-MS m/z (ESI)=467.2[M+1].
- [0533] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.09(dd, 1H), 8.37(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.39(s, 1H), 4.11(d, 1H), 4.03-3.69(m, 7H), 3.59(m, 1H), 2.80-2.67(m, 2H), 2.60(h, 2H), 2.32(d, 1H), 2.23(d, 1H).

[0534] ^{19}F NMR(377MHz, Chloroform- d) δ -65.21.

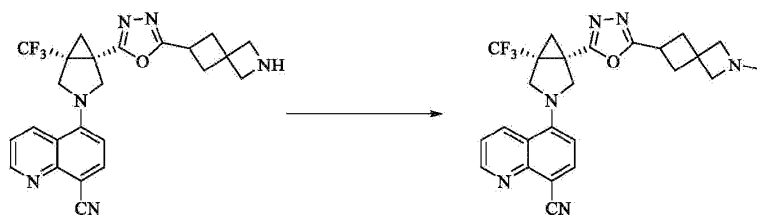
[0535] 实施例19

[0536] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物19

[0537] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-methyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物19



化合物18

化合物19

[0538] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物19

[0539] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-methyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0540] 将5-((1S,5R)-1-(5-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物18(380mg, 0.81mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入多聚甲醛(243mg, 8.1mmol), 氰基硼氢化钠(1.02g, 16.2mmol)常温搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 通过反向柱纯化, 得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物19(淡黄色固体, 215mg, 55.0%)。

[0541] LC-MS m/z (ESI)=481.2[M+1].

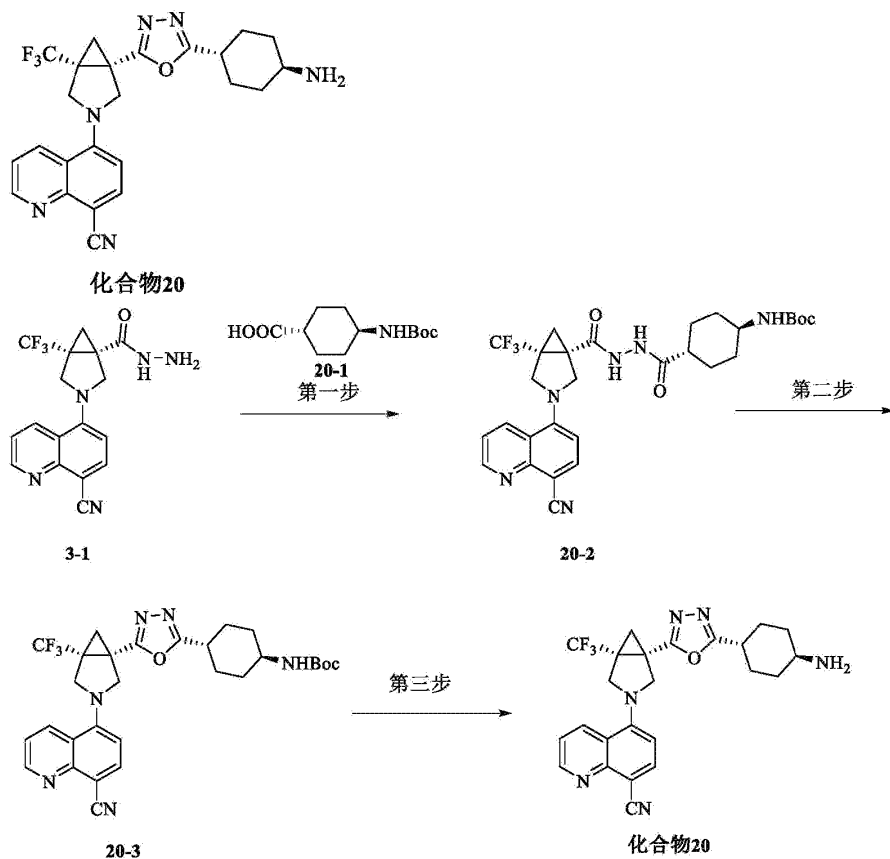
[0542] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02(s, 1H), 8.67(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.32(d, 1H), 4.05(ddd, 4H), 3.63(s, 1H), 3.10(d, 4H), 2.34(s, 4H), 2.21(s, 2H), 2.13(s, 3H).

[0543] ^{19}F NMR(377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -64.10.

[0544] 实施例20

[0545] 5-((1S, 5R)-1-(5-(((1R,4S)-4-氨基环己基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物20

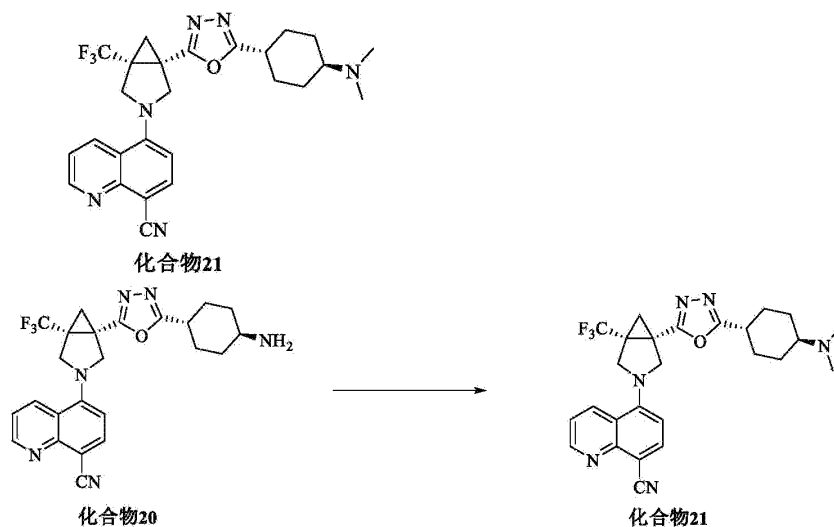
[0546] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1R,4S)-4-aminocyclohexyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0547] 第一步:

- [0548] (1S,4R)-4-(2-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯20-2
- [0549] tert-butyl((1S,4R)-4-(2-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)cyclohexyl)carbamate
- [0550] 将原料(1r, 4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-甲酸20-1(243mg, 1.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 再加入N,N, N', N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(570mg, 1.5mmol)和N,N-二异丙基乙胺(258mg, 2.0 mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-卡酰肼3-1(361mg, 1.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到(1S,4R)-4-(2-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯20-2(415mg, 收率70.7%)。
- [0551] LCMS m/z(ESI)=587.2[M+1].
- [0552] 第二步:
- [0553] (1S, 4R)-4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯20-3
- [0554] tert-butyl((1S,4R)-4-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)cyclohexyl)carbamate
- [0555] 将(1S,4R)-4-(2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)环己基)氨基甲酸叔丁酯20-2(415mg, 0.71mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(338mg, 3.35mmol), 对甲苯磺酰氯(382 mg, 2.01mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物(1S, 4R)-4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯20-3(黄色固体, 323mg, 产率: 80.0%)。
- [0556] LC-MS m/z(ESI)=569.2[M+1].
- [0557] 第三步:

- [0558] 5-((1S, 5R)-1-(5-(((1R,4S)-4-氨基环己基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物20
- [0559] 5-((1S,5R)-1-(5-(((1R,4S)-4-aminocyclohexyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0560] 将原料(1S,4R)-4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯20-3(300mg, 0.5mmol)加入到二氯甲烷(6ml)中, 再加入三氟乙酸(3ml), 反应液于室温反应2小时, 减压浓缩, 然后反向柱纯化, 得到5-((1S,5R)-1-(5-(((1R,4S)-4-氨基环己基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物20(215mg, 收率89.4%)。
- [0561] LC-MS m/z (ESI)=469.2[M+1].
- [0562] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(dd, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 8.03(s, 2H), 7.62(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.06(dd, 2H), 3.91(d, 1H), 3.13-3.02(m, 1H), 2.99-2.94(m, 1H), 2.22(s, 2H), 2.16-2.07(m, 2H), 2.06-1.98(m, 2H), 1.67-1.40(m, 4H).
- [0563] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -64.11.
- [0564] 实施例21
- [0565] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1R,4S)-4-(二甲基氨基)环己基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物21
- [0566] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1R,4S)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0567] 将5-((1S,5R)-1-(5-(((1R,4S)-4-氨基环己基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物20(160mg, 0.34mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入多聚甲醛(102mg, 3.4mmol), 氰基硼氢化钠(427mg, 6.8mmol)常温搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 通过反向柱纯化, 得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(((1R,4S)-4-(二甲基氨基)环己基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物21(淡黄色固体, 55mg, 32.5%)。

[0568] LC-MS m/z (ESI)=497.2[M+1].

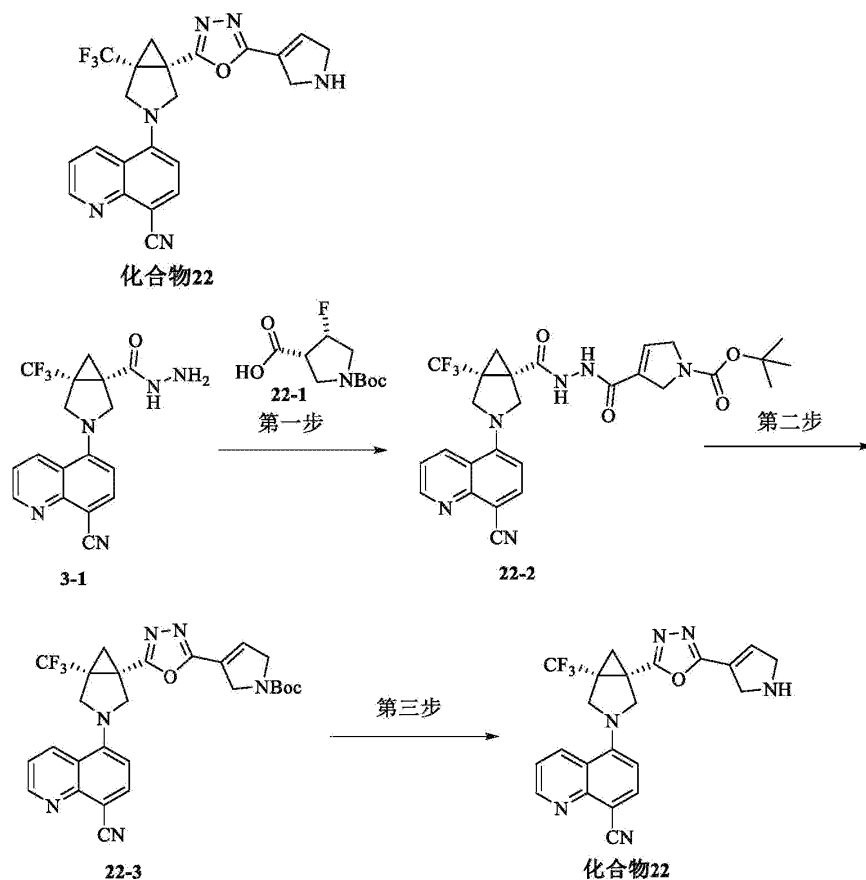
[0569] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.06(dd, 2H), 3.92(d, 1H), 3.17(s, 1H), 2.98(d, 1H), 2.65(s, 6H), 2.29-2.04(m, 6H), 1.58(q, 4H).

[0570] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -64.09.

[0571] 实施例22

[0572] 5-((1S,5R)-1-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物22

[0573] 5-((1S,5R)-1-(5-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0574] 第一步:

[0575] 3-(2-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯22-2

[0576] tert-butyl 3-(2-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate

[0577] 将原料(3R, 4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟吡咯烷-3-羧酸22-1(233mg, 1.0mmol)加入到N, N-二甲基甲酰胺(3ml)中, 再加入N,N,N,N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(570mg, 1.5mmol)和N,N-二异丙基乙胺(258mg, 2.0mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-卡酰肼3-1(361mg, 1.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到3-(2-((1S, 5R)-3-

-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯22-2(375mg, 收率67.3%)。

[0578] LCMS m/z(ESI)=557.2[M+1].

[0579] 第二步:

[0580] 3-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯22-3

[0581] tert-butyl 3-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate

[0582] 将3-(2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯22-2(375mg, 0.67mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(338mg, 3.35mmol), 对甲苯磺酰氯(382mg, 2.01mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯22-3(黄色固体, 215mg, 产率: 60.0%)。

[0583] LC-MS m/z(ESI)=539.2[M+1].

[0584] 第三步

[0585] 5-((1S,5R)-1-(5-(2, 5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物22

[0586] 5-((1S, 5R)-1-(5-(2, 5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0587] 将原料3-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯22-3(200mg, 0.37mmol)加入到二氯甲烷(6ml)中, 再加入三氟乙酸(3ml), 反应液于室温反应2小时, 减压浓缩, 然后反向柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(5-(2, 5-二氢-1H-吡咯-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物22(115mg, 收率71.0%)。

[0588] LC-MS m/z (ESI)=439.2[M+1].

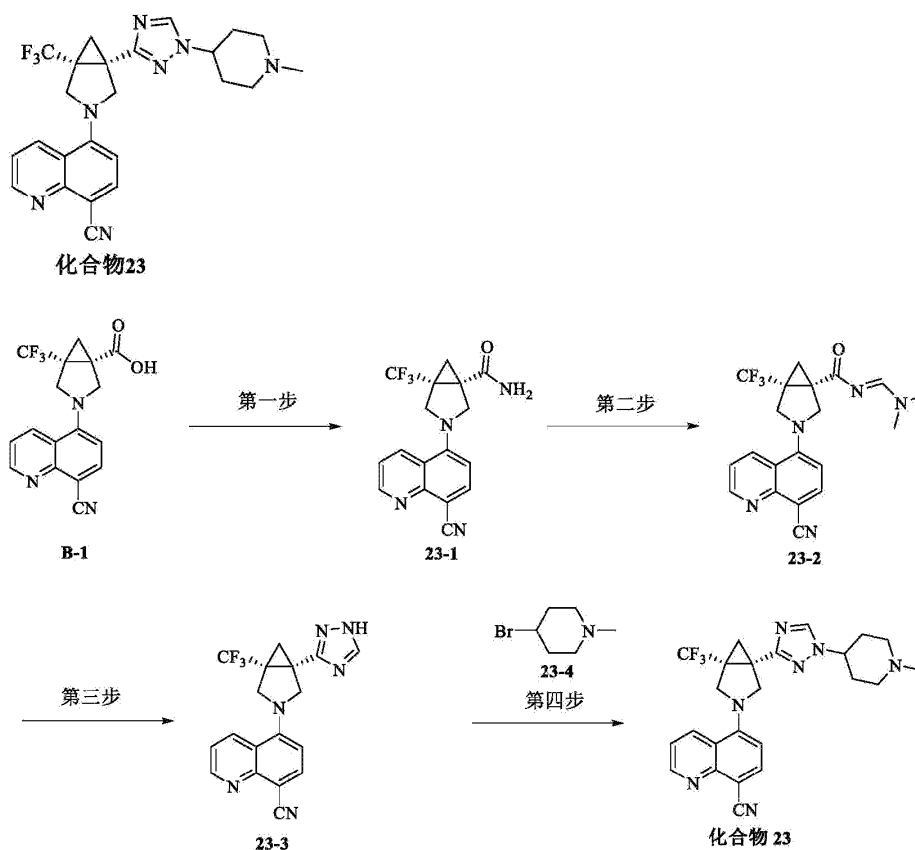
[0589] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03(s, 1H), 8.70(d, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.35(d, 1H), 6.89(s, 1H), 4.27–3.80(m, 8H), 2.40–2.15(m, 2H).

[0590] ^{19}F NMR(377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.92.

[0591] 实施例23

[0592] 5-((1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物23

[0593] 5-((1S, 5R)-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

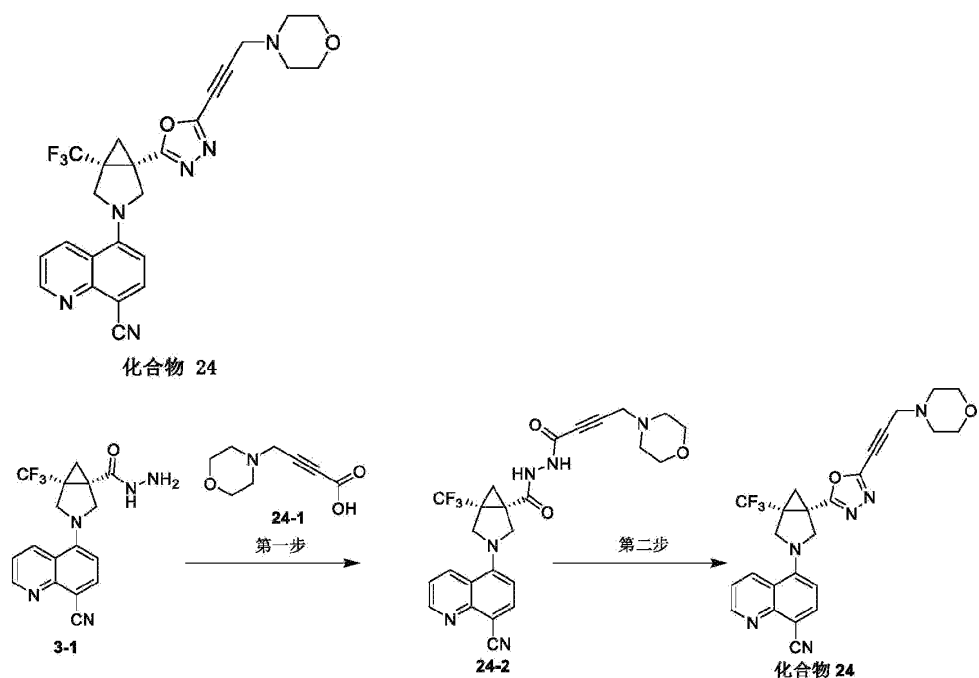


[0594] 第一步:

[0595] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺23-1

- [0596] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide
- [0597] 将原料(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸B-1(1.0g, 2.88mmol)加入到二氯甲烷(15ml)中, 加入一滴N,N-二甲基甲酰胺, 降温至0℃, 然后缓慢滴加草酰氯(1.10g, 8.64mmol), 放弃放热, 缓慢升温至室温, 搅拌2小时后, 反应完成, 减压浓缩, 得到黄色固体, 加入二氯甲烷溶解, 滴入0.4mol/L氨的1, 4-二氧六环溶液(20ml)中, 减压浓缩, 加水打浆过滤, 滤饼浓缩干, 得到粗品(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺23-1(950mg, 收率95.3%)直接用于下一步。
- [0598] LCMS m/z(ESI)=347.1[M+1].
- [0599] 第二步:
- [0600] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺23-2
- [0601] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N-((E)-(dimethylamino)methylene)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide
- [0602] 将上一步原料(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺23-1(950mg, 2.74mmol)加入到1, 4-二氧六环(10ml)中, 再加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(980mg, 8.22mmol), 反应混合液升温至回流反应3小时。反应完成后, 直接减压浓缩, 粗品(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺23-2(1.05g, 收率95.5%)直接用于下一步。
- [0603] LCMS m/z(ESI)=402.2[M+1].
- [0604] 第三步:
- [0605] 5-((1S, 5R)-1-(1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈23-3
- [0606] 5-((1S,5R)-1-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

- [0607] 将上一步原料(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺23-2(1.05g, 2.61mmol)加入到乙酸(10ml)中, 然后再加入水合肼(262mg, 5.22mmol)氮气保护后, 升温至回流反应3小时, 反应完成后, 直接酸性反向柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈23-3(900mg, 收率93.0%)。
- [0608] LCMS m/z (ESI)=371.2[M+1].
- [0609] 第四步:
- [0610] 5-((1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物23
- [0611] 5-((1S,5R)-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0612] 将原料5-((1S,5R)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物23-3(100mg, 0.27mmol)溶于N, N-二甲基甲酰胺(2ml), 再加入碳酸铯(176mg, 0.54mmol), 23-4(0.4mmol)反应液氮气保护后, 升温至100℃反应8小时, 反应完成后, 直接过柱纯化, 得到5-((1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物23(60mg, 收率47.6%)。
- [0613] LCMS m/z (ESI)=468.2[M+1].
- [0614] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00(d, 1H), 8.69(d, 1H), 8.56(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 4.21(dq, 1H), 4.10(d, 2H), 4.03(d, 1H), 3.92(d, 1H), 2.84(d, 2H), 2.21(s, 3H), 2.18-1.89(m, 8H).
- [0615] ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -63.33.
- [0616] 实施例24
- [0617] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-吗啉丙-1-炔-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-yl)喹啉-8-碳腈化合物24
- [0618] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0619] 第一步：

[0620] (1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-N'-(4-叶绿醇丁-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼24-2

[0621] (1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)N'-(4-morpholinobut-2-ynoyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

[0622] 将(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(200mg, 0.55mmol)溶于4mL DMF中，随后加入4-吗啉丁基-2-壬酸24-1(110mg, 0.66mmol)，T₃P(262mg, 0.83mmol)，DIEA(210mg, 1.65mmol)，室温搅拌2小时，LCMS监测反应完毕，反相C18柱层析纯化(酸法)，得到目标化合物(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-n'-(4-叶绿醇丁-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼24-2(桔黄色固体，150mg)。

[0623] LC-MS m/z(ESI)=513.10[M+H]⁺.

[0624] 第二步：

[0625] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-吗啉丙-1-炔-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-yl)喹啉-8-碳腈化合物24

[0626] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0627] 将(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-N'-(4-叶绿醇丁-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳腈24(150mg, 0.3mmol)溶于5mL 1, 4-二氧六环中, 随后加入TsCl(75mg, 0.4mmol), Cs₂CO₃(260mg, 0.8mmol), N₂保护下常温搅拌3小时, LCMS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标化合物5-((1S, 5R)-1-(5-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-1, 3, 4-噁二唑-2-yl)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二[3.1.0]己烷-3-yl)喹啉-8-碳腈化合物24(类白色固体, 50mg, 41%)。

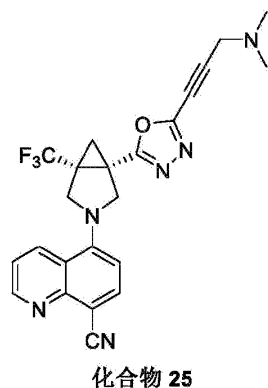
[0628] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03(dd, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.09(t, 2H), 3.94(d, 1H), 3.75(s, 2H), 3.61(t, 4H), 2.52(d, 4H), 2.32-2.23(m, 2H).

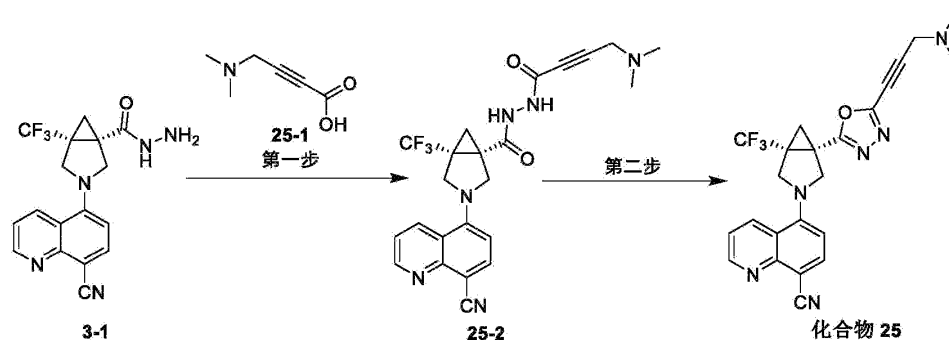
[0629] LC-MS m/z(ESI)=495.10[M+H]⁺.

[0630] 实施例25

[0631] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-(二甲氨基)丙-1-炔-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物25

[0632] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile





[0633] 第一步:

[0634] (1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-N'-(4-(二甲氨基)-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼25-2

[0635] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N'-(4-(dimethylamino)but-2-ynoyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

[0636] 将(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(400mg, 1.1mmol)溶于4mL DMF中, 随后加入4-(二甲氨基)-2-乙酸25-2(185mg, 1.44mmol), T₃P(1.06mg, 1.66mmol), DIEA(430mg, 3.32mmol), 室温搅拌2小时, LCMS监测反应完毕, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标化合物(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-n'-(4-(二甲氨基)-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼25-2(桔黄色固体, 670mg)。

[0637] LC-MS m/z(ESI)=471.10[M+H]⁺.

[0638] 第二步:

[0639] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-(二甲氨基)丙-1-炔-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物25

[0640] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0641] 将(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-n'-(4-(二甲氨基)-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼25-2(370mg, 0.8mmol)溶于4mL二氯甲烷中, 随后加入Burgess(565mg, 2.36mmol), 常温搅拌3小时, LCMS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标化合物5-((1S,5R)-1-(5-(3-

(二甲氨基)丙-1-炔-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物25(白色固体, 13mg)。

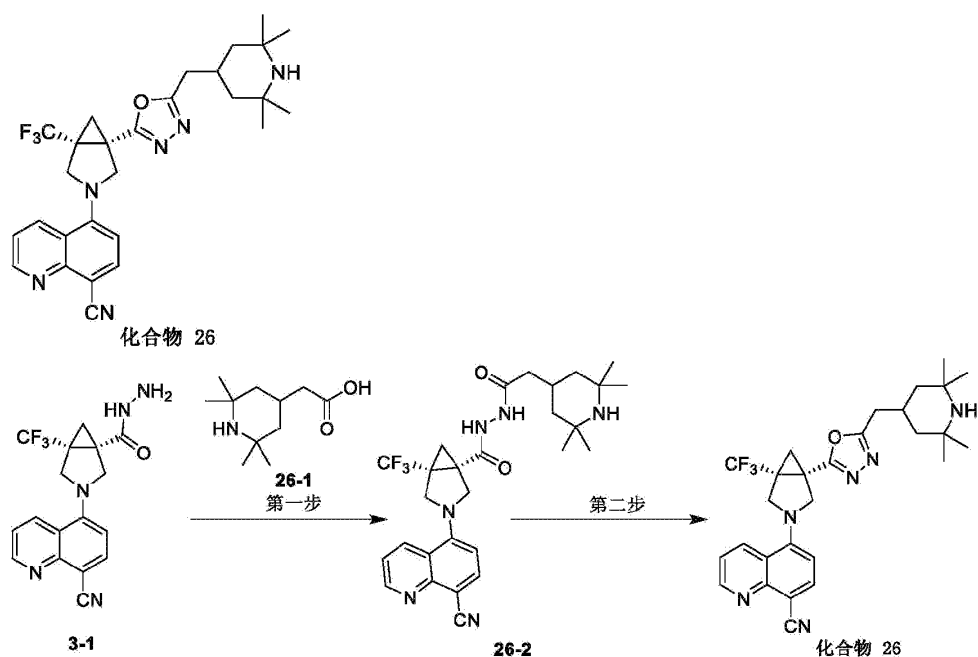
[0642] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03(dd, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.34(d, 1H), 4.20(d, 1H), 4.09(dd, 2H), 3.94(d, 1H), 3.67(s, 2H), 2.30(d, 1H), 2.25(s, 7H).

[0643] LC-MS $m/z(\text{ESI})=453.10[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0644] 实施例26

[0645] 5-((1S, 5R)-1-(5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物26

[0646] 5-((1S, 5R)-1-(5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)methyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

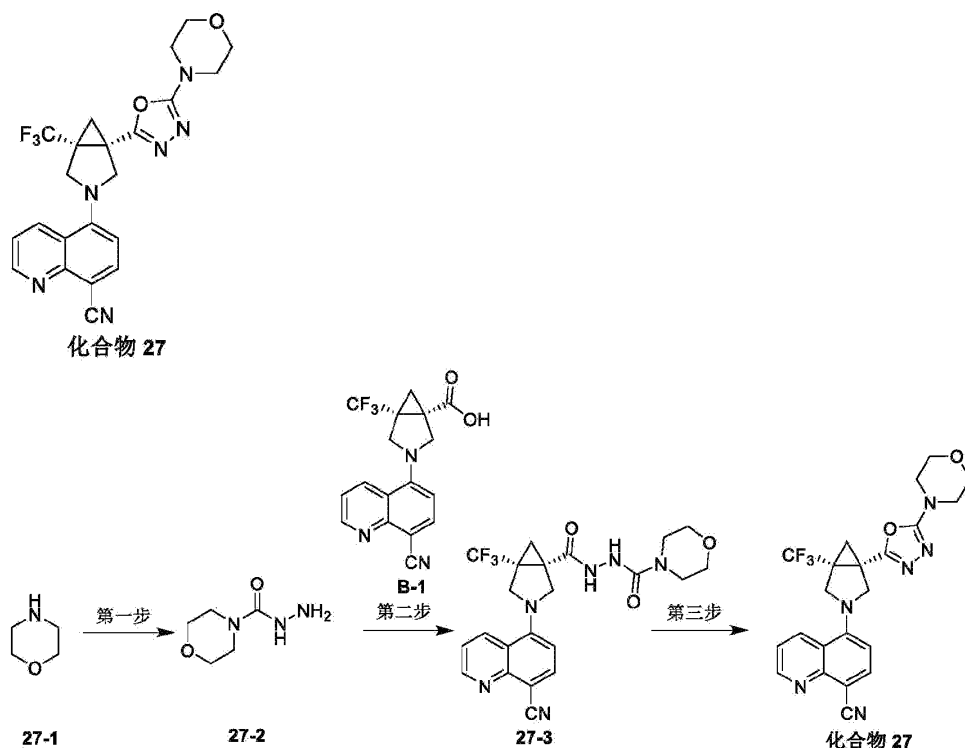


[0647] 第一步:

[0648] (1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-N'-(2-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)乙酰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼26-2

[0649] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N'-(2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)acetyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

- [0650] 将(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(170mg, 0.5mmol)溶于2mL DMF中, 随后加入2-(2, 2,6,6-四甲基哌啶-4-基)乙酸26-1(180mg, 0.94mmol), T3P(600mg, 0.94mmol), DIEA(245mg, 1.88mmol), 室温搅拌2小时, LCMS监测反应完毕, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标化合物(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-n'-(4-(二甲氨基)-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼26-2(白色固体, 1g)。
- [0651] LC-MS m/z(ESI)=543.20[M+H]⁺.
- [0652] 第二步:
- [0653] 5-((1S, 5R)-1-(5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物26
- [0654] 5-((1S, 5R)-1-(5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)methyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0655] 将(1S, 5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-n'-(4-(二甲氨基)-2-炔基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-碳肼26-2(1g, 1.85mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 随后加入Burgess(565mg, 2.36mmol), 常温搅拌3小时, LCMS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标化合物5-((1S,5R)-1-(5-((2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物26(白色固体, 36mg)。
- [0656] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 4.20(d, 1H), 4.07(dd, 2H), 3.94(d, 1H), 2.77(d, 2H), 2.22(s, 2H), 1.42(d, 2H), 1.23(s, 2H), 1.11(s, 6H), 0.99(s, 6H), 0.89-0.79(m, 2H).
- [0657] LC-MS m/z(ESI)=525.20[M+H]⁺.
- [0658] 实施例27
- [0659] 5-((1S, 5R)-1-(5-氨基喹啉-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物27
- [0660] 5-((1S, 5R)-1-(5-morpholino-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0661] 第一步:

[0662] 吗啡啉-4-碳酰肼27-2

[0663] morpholine-4-carbohydrazide

[0664] 将三光气(3.4g, 11.5mmol)溶于10mL二氯甲烷中, 置换氮气, 降温至0℃, 将吗啡啉27-1(500mg, 5.7mmol)溶于3mL二氯甲烷中, 随后缓慢滴入上述体系, 然后加入三乙胺(3g, 28.5mmol), 室温搅拌5小时, 然后加入水合肼(2.8g, 57mmol)LCMS监测反应完毕, 反应液直接浓缩, 得到粗品吗啡啉-4-碳酰肼27-2(淡黄色油状, 1g)。

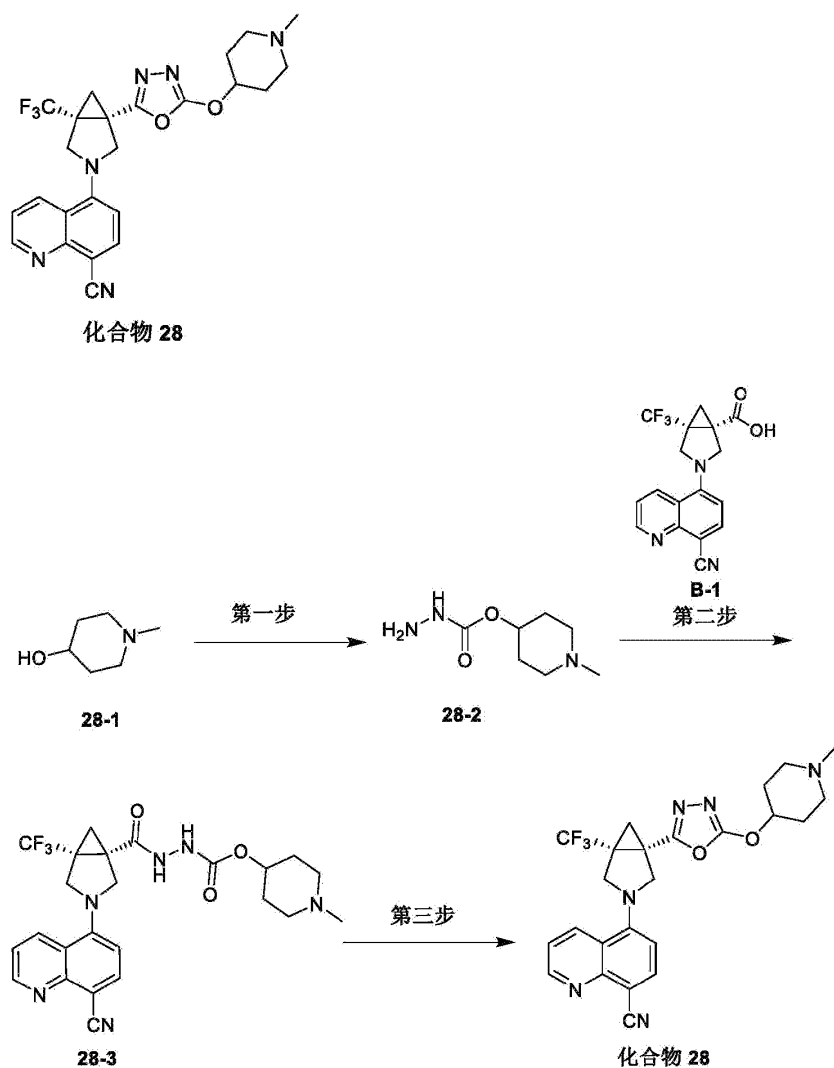
[0665] LC-MS m/z (ESI)=146.10[M+H]⁺.

[0666] 第二步:

[0667] N' -((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)吗啡啉-4-碳酰肼基27-3

[0668] N' -((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)morpholine-4-carbohydrazide

- [0669] 将(1S,5R)-3-(8-氰喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂环[3.1.0]己烷-1-羧酸B-1(200mg, 0.6mmol)溶于DMF 10mL中, 随后冰浴加入HATU(460mg, 1.2mmol), DIPEA(230mg, 1.8mmol)低温搅拌15分钟, 然后加入吗啡啉-4-碳酰肼27-2(1g, 6.9mmol)搅拌1小时, LCMS监测反应完毕, 加乙酸乙酯和水萃取, 有机相旋干, 得到粗品目标产物N' -((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)吗啡啉-4-碳酰肼基27-3(淡黄色油状, 320mg)。
- [0670] LC-MS m/z(ESI)=475.10[M+H]⁺.
- [0671] 第三步:
- [0672] 5-((1S,5R)-1-(5-氨基喹啉-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物27
- [0673] 5-((1S,5R)-1-(5-morpholino-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0674] 将N' -((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)吗啡啉-4-碳酰肼基27-3(320mg, 0.65mmol)溶于10mL1, 4-二氧六环中, 随后加入TsCl(250mg, 1.3mmol), 对Cs₂CO₃(640mg, 1.95mmol), 常温搅拌5小时, LCMS监测反应完毕, 用乙酸乙酯和水萃取, 有机相旋干, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标化合物5-((1S,5R)-1-(5-氨基喹啉-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-碳腈化合物27(白色固体, 25mg)。
- [0675] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 4.13(d, 1H), 4.07(d, 1H), 3.99(d, 1H), 3.89(d, 1H), 3.73-3.65(m, 4H), 3.45-3.38(m, 4H), 2.20-2.11(m, 2H).
- [0676] LC-MS m/z(ESI)=457.10[M+H]⁺.
- [0677] 实施例28
- [0678] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)氧)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物28
- [0679] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0680] 第一步：

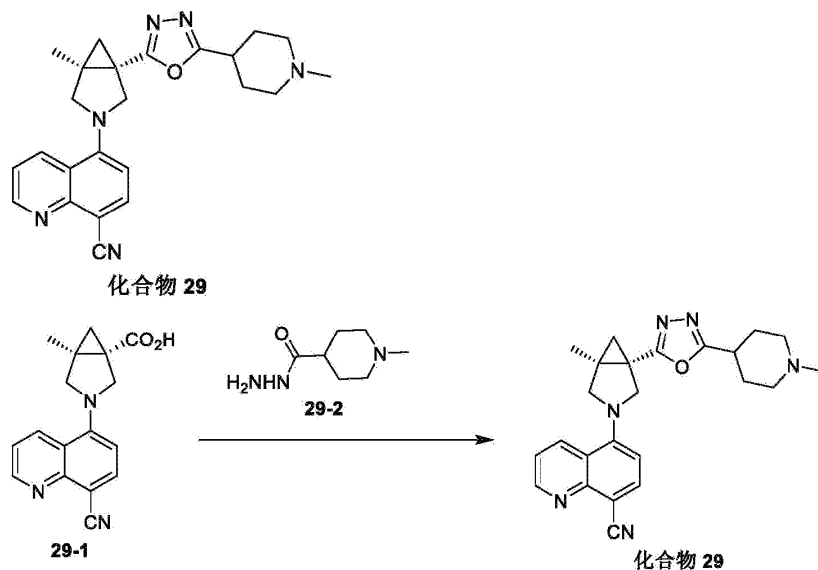
[0681] 1-甲基哌嗪-4-肼甲酸酯28-2

[0682] 1-methylpiperidin-4-yl hydrazinecarboxylate

[0683] 将三光气(3.90g, 13.2mmol)溶于10.0mL二氯甲烷中, 0℃下缓慢滴加4-氧基-1-甲基哌啶28-1(1.00g, 8.77mmol)和三乙胺(1.75g, 17.5mmol)的二氯甲烷10.0mL混合溶液溶, 反应1h后, 缓慢滴加水合肼(1.28g, 40.0mmol), 反应1h后送样, L CMS送样反应完毕, 浓缩得到4.3g粗品产物28-2(黄色油状液体)。

[0684] 第二步：

- [0685] 1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸酯28-3
- [0686] 1-methylpiperidin-4-yl-2-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate
- [0687] 将上述粗品28-2(1.00g, crude)与(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸B-1(250mg, 0.72mmol)溶于10.0mL三氯氧磷中, 90℃回流3hrs后, LCMS送样, 反应完毕后, 加入饱和氢氧化钠溶液调节pH=7-8淬灭, 冻干, 加入二氯甲烷, 过滤, 有机相浓缩, 经反向制备, 得到目标产物1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸酯28-3(黄色固体, 120mg, 产率: 33%)。
- [0688] 第三步
- [0689] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)氧)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物28
- [0690] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0691] 1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰)肼-1-甲酸酯28-3(90mg, 0.19mmol)溶于2.00mL乙腈中, 随后加入碳酸铯(200mg, 0.57mmol), 对甲苯黄酰氯(113mg, 0.57mmol), 80℃搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, MPLC分离, 再经硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物55-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶)-4-基)氧)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物28(黄色固体, 20mg, 产率: 23%)。
- [0692] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(dd, 1H), 8.68(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 7.62(dd, , 1H), 7.32(d, 1H), 4.90-4.83(m, 1H), 4.14(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.99(d, 1H), 3.90(d, 1H), 3.30(s, 1H), 2.54(s, 2H), 2.22(s, 2H), 2.16(d, 4H), 2.03(s, 2H), 1.80(d, 2H).
- [0693] LC-MS m/z(ESI)=485.10[M+1].
- [0694] 实施例29



[0695] 第一步:

[0696] 5-((1S, 5S)-1-甲基-5-(5-(1-甲基哌啶-4-yl)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-yl)喹啉-8-甲腈化合物29

[0697] 5-((1S, 5S)-1-methyl-5-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0698] 将4-甲基哌啶-1-甲酰肼29-2(59mg, 0.375mmol)与(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸29-1(90mg, 0.307mmol)溶于10.0mL三氯氧磷中, 90℃回流3hrs后, LCMS送样, 反应完毕后, 加入包和氢氧化钠溶液调节pH=7-8淬灭, 冻干, 加入二氯甲烷, 过滤, 有机相浓缩, 经反向制备, TLC(DCM: MeOH=10: 1)得到目标产物5-((1S, 5R)-1-(5-(4-甲基哌啶)-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-5-甲腈化合物29(淡黄色色固体, 24mg, 18.9%)。

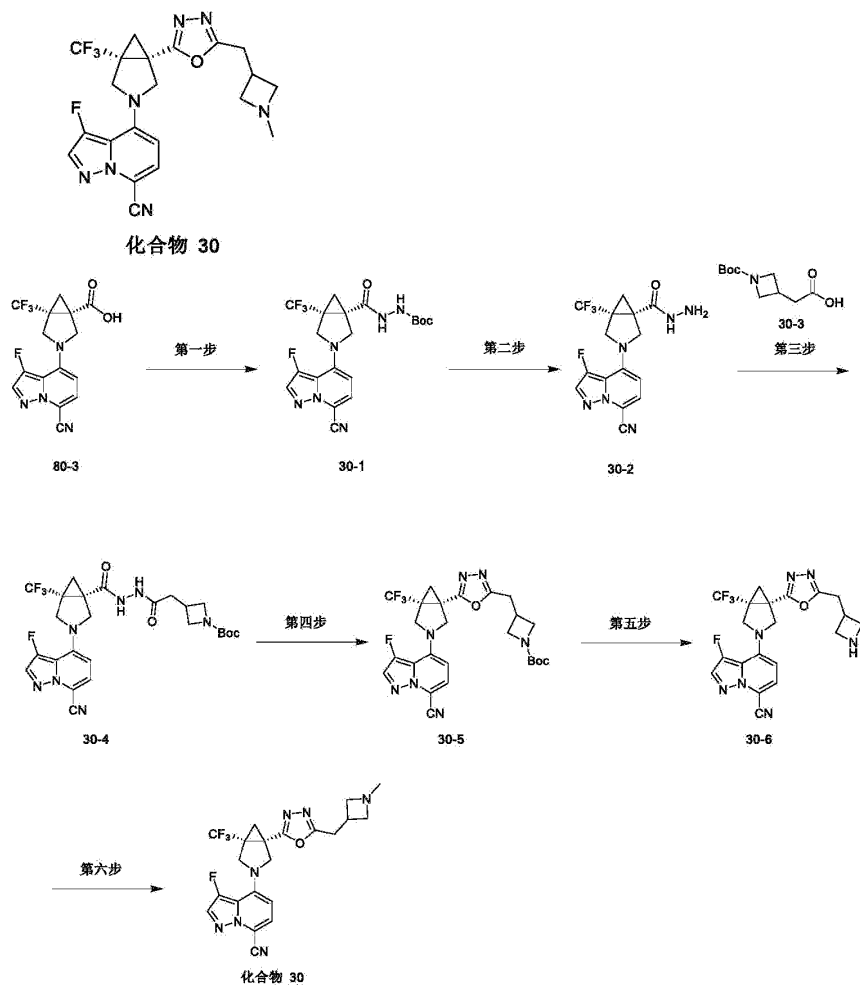
[0699] LC-MS m/z(ESI)=415.10[M+1].

[0700] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.05(dd, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.05(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.96(d, 1H), 3.87(d, 1H), 3.36(d, 1H), 2.41(s, 3H), 2.33(m, 2H), 2.16(m, 2H), 2.04(m, 3H), 1.84(d, 1H), 1.55(d, 1H), 1.38(s, 3H), 1.26(m, 2H).

[0701] 实施例30

[0702] 2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物30

[0703] 2-((1-methylazetidin-3-yl)methyl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole



[0704] 第一步:

[0705] 叔丁基2-((1S,5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)肼-1-羧酸盐化合物30-1

[0706] tert-butyl 2-((1S,5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate

- [0707] N₂氛围下, 将(1S, 5R)-3-(3-氟-7-(三氟甲基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸80-3(1.00g, 2.52mmol)溶于20mL二氯甲烷中, 随后依次加入正丁基膦酸酐(3.04g, 3.78mmol), DIEA(974mg, 7.56mmol), 肼基甲酸叔丁酯(368mg, 2.77mmol)室温搅拌反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, MPLC分离, 即可得到目标产物叔丁基2-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧基)肼-1-羧酸盐化合物30-1(黄色固体, 1.23g, 96%)
- [0708] LC-MS m/z(ESI)=469.10[M+1].
- [0709] 第二步:
- [0710] (1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼化合物30-2
- [0711] (1S, 5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide
- [0712] N₂氛围下, 将-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧基)肼-1-羧酸化合物30-1(黄色固体, 1.23g)溶于二氯甲烷(20.0mL)中, 随后依次加入三氟乙酸(4mL)室温下搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕, 旋干溶剂, 碳酸钠水溶液调碱pH=7-8, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 得到目标产物(1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼化合物30-2(黄色固体, 850mg, 86.7%)
- [0713] LC-MS m/z(ESI)=369.10[M+1].
- [0714] 第三步:
- [0715] 叔丁基3-(2-(2-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧基)肼基)-2-氧代乙基)氮杂环丁-1-羧酸盐化合物30-4

- [0716] tert-butyl 3-(2-(2-((1S,5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-carbonyl)hydrazinyl)-2-oxoethyl)azetidine-1-carboxylate
- [0717] N₂氛围下，将(1S,5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼30-2(500mg,1.35mmol)溶于10mL DMF中，随后依次加入正丁基膦酸酐(3.04g,3.78mmol)，DIEA(974mg,7.56mmol)，2-(1-(叔丁氧基羰基)氮杂替丁-3-基)乙酸30-3(410mg,1.35mmol)室温搅拌反应2h。LCMS检测反应完毕，MPLC分离，即可得到目标产物叔丁基3-(2-(2-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼基)-2-氧代乙基)氮杂环丁-1-羧酸盐化合物30-4(黄色固体，447mg，58.4%)
- [0718] LC-MS m/z(ESI)=566.2[M+1].
- [0719] 第四步：
- [0720] 叔丁基3-((5-((1S,5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烯-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂代丁-1-羧酸盐化合物30-5
- [0721] tert-butyl 3-((5-((1S,5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)azetidine-1-carboxylate
- [0722] N₂氛围下，将3-(2-(2-((1S,5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼基)-2-氧代乙基)氮杂环丁-1-羧酸化合物30-4(447mg, 0.789mmol)溶于20mL二氯甲烷中，随后依次加入碳酸铯(772mg, 2.36mmol)，对甲苯磺酰氯(302mg, 1.58mmol)室温搅拌反应2h。旋干溶剂，MPLC分离，即可得到目标产物叔丁基3-((5-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烯-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂代丁-1-羧酸盐化合物30-5(黄色固体，124mg，28.7%)
- [0723] LC-MS m/z(ESI)=548.10[M+1].

[0724] 第五步:

[0725] 4-((1S,5R)-1-(5-(氮杂氮-3-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-碳腈化合物30-6

[0726] 4-((1S,5R)-1-(5-(azetidin-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-3-fluoropyrazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonitrile

[0727] N₂氛围下,将叔丁基3-((5-((1S,5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烯-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂代丁-1-羧酸盐30-5

[0728] 124mg溶于二氯甲烷(20.0mL)中,随后依次加入三氟乙酸(4mL)室温下搅拌反应1h。LCMS检测反应完毕,旋干溶剂,碳酸钠水溶液调碱pH=7-8,乙酸乙酯萃取,有机相浓缩用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干溶剂,得到目标产物4-((1S,5R)-1-(5-(氮杂氮-3-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-碳腈化合物30-6(黄色固体,110mg,99%)

[0729] LC-MS m/z(ESI)=448.10[M+1].

[0730] 第六步:

[0731] 3-氟-4-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基氮杂齐丁-3-基)甲基)-1,3,4-恶唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己正-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-碳腈化合物30

[0732] 3-fluoro-4-((1S,5R)-1-(5-((1-methylazetidin-3-yl)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonitrile

[0733] 将4-((1S,5R)-1-(5-(氮杂氮-3-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-7-碳腈化合物30-6(110mg,0.33mmol),溶于5mL甲醇中,随后加入三乙胺1mL,多聚甲醛(250mg,9mmol),氰基硼氢化钠(506mg,13.5mmol)升温至60度搅拌3小时,TLC反应完毕,反应液直接过滤浓缩,TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化得到3-氟-4-((1S,5

R)-1-(5-((1-甲基氮杂齐丁-3-基)甲基)-1, 3, 4-恶唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己正-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-碳腈化合物30(淡黄色固体, 30mg, 26.5%)。

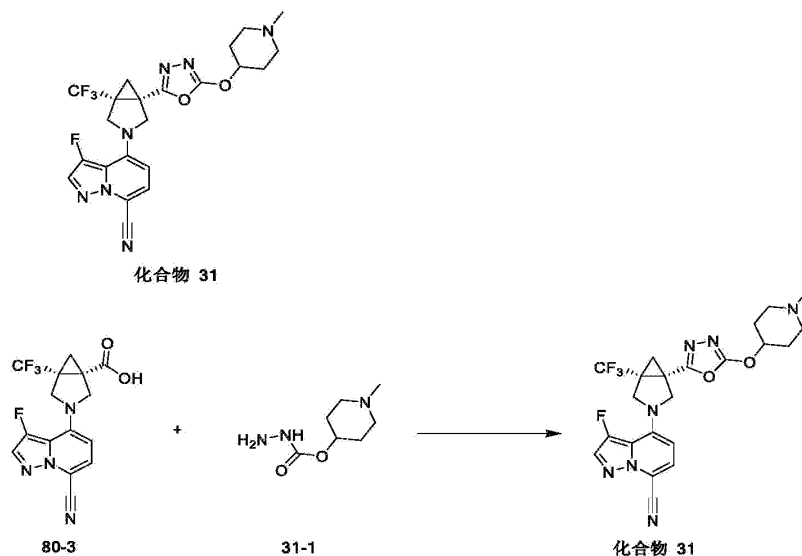
[0734] LC-MS m/z (ESI)=462.10[M+1].

[0735] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 7.86(d, 1H), 7.15-7.13(m, 1H), 6.16(d, 1H), 4.08(s, 2H), 4.04(dd, 1H), 3.78(d, 1H), 3.48(t, 2H), 3.12-3.04(m, 4H), 2.32(s, 3H), 2.26(d, 1H).1.82(m, 2H).

[0736] 实施例31

[0737] 3-氟-4-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1, 3, 4-恶二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-甲腈化合物31

[0738] 3-fluoro-4-((1S,5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[0739] 将(1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸80-3(900mg, 2.54mmol), 1-甲基哌啶-4-基肼甲酸酯31-1(5.5g粗品)溶解于 POCl_3 (10mL), 80℃反应2小时, LCMS检测反应完毕, 碳酸钠调pH为碱性后, 二氯甲烷萃取3次后旋干, 反相纯化后大板纯化, 得3-氟-4-

–((1S,5R)–1–(5–((1–甲基哌啶–4–基)氧基)–1, 3, 4–恶二唑–2–基)–5–(三氟甲基)–3–氮杂双环[3.1.0]己烷–3–基)吡唑并[1, 5–a]吡啶–7–甲腈化合物31(27mg, 黄色固体)。

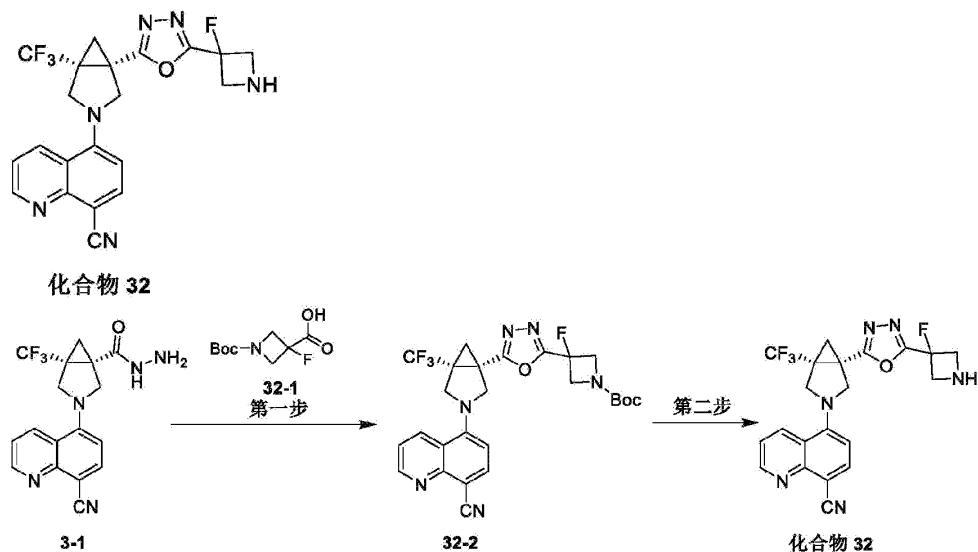
[0740] LCMS m/z (ESI)=492.17[M+1].

[0741] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 8.26(s, 1H), 7.75(d, 1H), 6.08(d, 1H), 4.95(s, 1H), 4.85(d, 1H), 4.76(d, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 2.73(s, 2H), 2.45(s, 2H), 2.33(d, 4H), 2.22(s, 2H), 2.01(s, 2H), 1.74(d, 1H).

[0742] 实施例32:

[0743] 5–((1S, 5R)–1–(5–(3–氟氮杂环丁烷–3–基)–1, 3, 4–噁二唑–2–基)–5–(三氟甲基)–3–氮杂双环[3.1.0]己烷–3–基)喹啉–8–腈化合物32

[0744] 5–((1S, 5R)–1–(5–(3–fluoroazetidin–3–yl)–1, 3,4–oxadiazol–2–yl)–5–(trifluoromethyl)–3–azabicyclo[3.1.0]hexan–3–yl)quinoline–8–carbonitrile

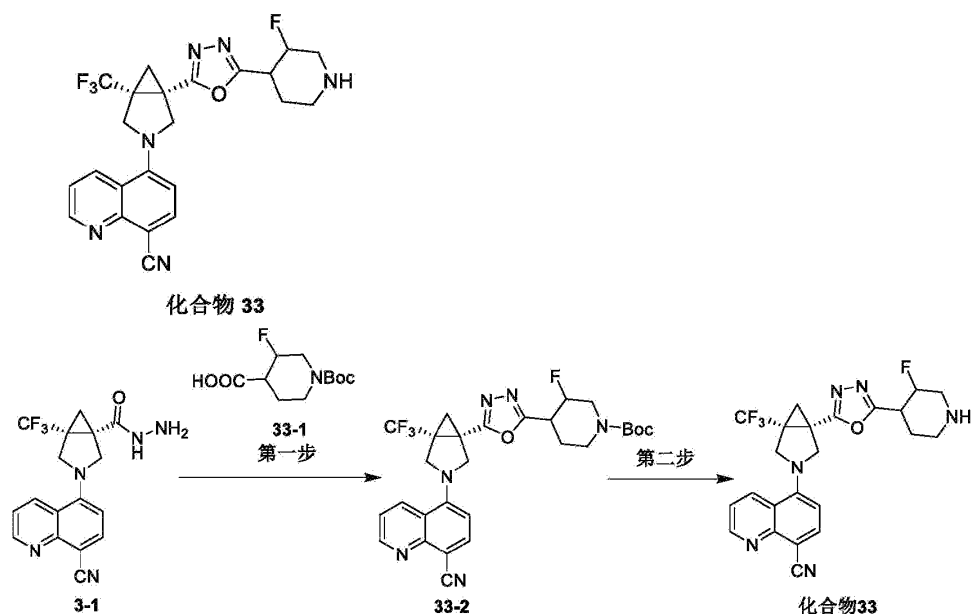


[0745] 第一步:

[0746] 3–(5–((1S, 5R)–3–(8–氰基喹啉–5–基)–5–(三氟甲基)–3–氮杂双环[3.1.0]己–1–基)–1, 3, 4–噁二唑–2–基)–3–氟氮杂环丁烷–1–羧酸叔丁酯32–2

[0747] 5–((1S, 5R)–1–(5–(3–fluoro–1–methylazetidin–3–yl)–1, 3,4–oxadiazol–2–yl)–5–(trifluoromethyl)–3–azabicyclo[3.1.0]hexan–3–yl)quinoline–8–carbonitrile

- [0748] 将1-(叔丁氧羰基)-3-氟氮杂环丁烷-3-羧酸32-1(479mg, 2.2mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(1.136g, 2.98mmol), DIPEA(766mg, 5.94mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(720mg, 1.98mmol), 搅拌2小时, TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(1100mg, 3.9mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物3-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯32-2(淡黄色固体, 500mg, 46.2%)
- [0749] 第二步:
- [0750] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟氮杂环丁烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物32
- [0751] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-fluoroazetidin-3-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0752] 将上述产品3-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯500mg粗品, 加入盐酸乙酸乙酯溶液5.00mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 后得到产品化合物32(淡黄色固体, 400mg, 97%)
- [0753] LC-MS m/z(ESI)=445.10[M+1].
- [0754] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.10(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.19(d, 1H), 4.33-4.20(m, 3H), 4.17(d, 1H), 3.99(dd, 2H), 3.81(d, 1H), 2.46-2.25(m, 4H).
- [0755] 实施例33:
- [0756] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-氟氮杂环丁烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物33
- [0757] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-fluoroazetidin-3-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0758] 第一步：

[0759] 4-((5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯33-2

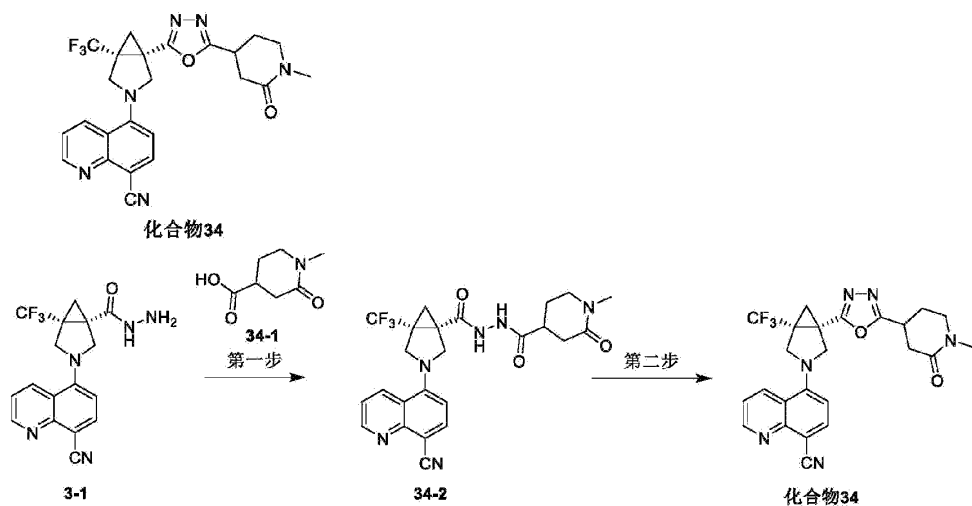
[0760] tert-butyl 4-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

[0761] 将1-(叔丁氧羰基)-3-氟哌啶-4-羧酸33-1(543mg, 2.2mmol)溶于二氯甲烷20 ml中, 随后加入HATU(789mg, 2.07mmol), DIPEA(534mg, 4.14mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(500mg, 1.98mmol), 搅拌2小时, TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(1.53g, 5.52mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯33-2(淡黄色固体, 500mg, 63.2%)

[0762] 第二步：

[0763] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-氟氮杂环丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-胺化合物33

- [0764] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-fluoroazetidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0765] 将上述产品3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯33-2500mg粗品, 加入盐酸乙酸乙酯溶液5.00mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 后得到产品化合物33(淡黄色固体, 380mg, 92%)
- [0766] LC-MS m/z (ESI)=473.10[M+1].
- [0767] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.09(dd, 1H), 8.37(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.17(d, 1H), , 4.13(dd, 1H), 3.98(dd, 2H), 3.81(dd, 1H), 3.44-3.20(m, 3H), 2.91(dd, 1H), 2.78(t, 1H), 2.33(dd, 1H), 2.26-2.11(m, 2H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.64(s, 2H).
- [0768] 实施例34
- [0769] 2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-(4-(间甲苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)六氢环戊[c]吡咯-1(2H)-酮化合物34
- [0770] 2-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)-3-(4-(m-tolyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1(2H)-one

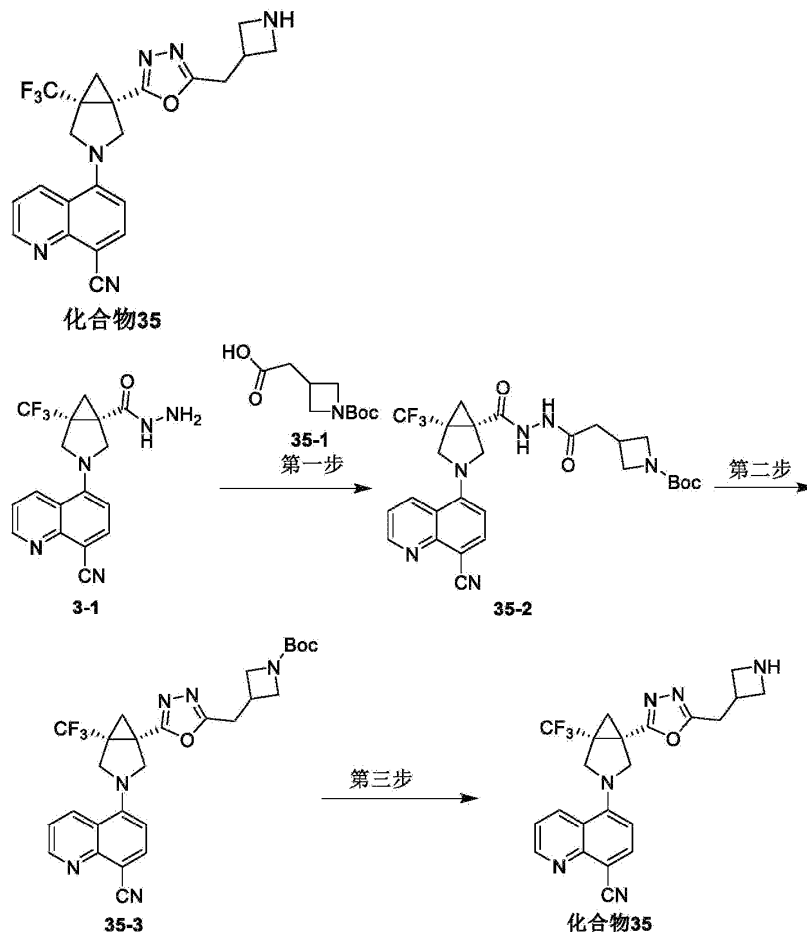


- [0771] 第一步:
- [0772] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-甲酰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼34-2

- [0773] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N'-(1-methyl-2-oxopiperidine-4-carbonyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide
- [0774] 将1-甲基-2-氧代哌啶-4-羧酸34-1(314mg, 2mmol)溶解于DMF(3mL), 加入DIPEA(517mg, 4mmol), HATU(912mg, 2.4mmol), 室温活化15分钟后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼3-1(722mg, 2mmol), 氮气保护下室温反应1小时。随后加入水和二氯甲烷各20mL, 分液, 收集有机相, 干燥, 浓缩得粗品。粗品经反相色谱分离得(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-甲酰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼34-2(800mg, 黄色固体, 收率80%)。
- [0775] LCMS m/z(ESI)=501.10[M+1].
- [0776] 第二步:
- [0777] 2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-(4-(间甲苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)六氢环戊[c]吡咯-1(2H)-酮化合物34
- [0778] 2-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)-3-(4-(m-tolyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1(2H)-one
- [0779] 将(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-甲酰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼34-2(125mg, 0.25mmol)溶于1, 4-二氧六环(2mL), 随后加入TsCl(94mg, 0.50mmol), Cs₂CO₃(243mg, 0.75mmol), 氮气保护下100℃反应2小时。随后加入水和二氯甲烷各20mL, 分液, 收集有机相, 干燥, 浓缩得粗品。粗品经反相色谱分离得2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-(4-(间甲苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)六氢环戊[c]吡咯-1(2H)-酮化合物34(30mg, 白色固体, 收率24.8%)。
- [0780] LCMS m/z(ESI)=483.10[M+1].
- [0781] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.09(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.12(dd, 1H), 4.01-3.93(m, 2H), 3.79(dd, 1H), 3.45(ddt, 3H), 2.99(s, 3H), 2.88(dd, 1H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.39-2.29(m, 2H), 2.28-2.13(m, 2H).
- [0782] 实施例35

[0783] 5-((1S,5R)-1-(5-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物35

[0784] 5-((1S, 5R)-1-(5-(azetidin-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0785] 第一步:

[0786] 3-(2-((2-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰基)肼基)-2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯35-2

[0787] tert-butyl 3-(2-(2-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazineyl)-2-oxoethyl)azetidine-1-carboxylate

[0788] 将2-(1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸35-1(1.07g, 5mmol)溶解于二氯甲烷(10mL), 加入DIPEA(1.29g, 10mmol), HATU(2.28g, 6mmol), 随后室温温活化15分钟, 加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼3-1(1.70g, 4.7mmol), 氮气下室温反应2小时, 加入水和二氯甲烷各200mL, 分液, 收集有机相, 干燥, 浓缩得粗品。粗品经柱层析分离得3-(2-((2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰基)肼基)-2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯35-2(1.93g, 黄色固体, 收率73%)。

[0789] LCMS m/z(ESI)=559.10[M+1].

[0790] 第二步:

[0791] 3-((5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯35-3

[0792] tert-butyl 3-((5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)azetidine-1-carboxylate

[0793] 将3-(2-((2-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰基)肼基)-2-氧代乙基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯35-2(1.93g, 3.45mmol)溶于无水二氯甲烷(20mL), 随后加入DIPEA(1.33g, 10.3mmol), 伯吉斯试剂(2.46g, 3.45mmol), 随后氮气保护下, 室温反应2小时。随后加入水20mL, 分液, 收集有机相, 干燥, 浓缩得粗品。经柱层析分离后得目标产物3-((5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯35-3(1.86g, 黄色固体, 收率100%)。

[0794] LCMS m/z(ESI)=541.20[M+1].

[0795] 第三步:

[0796] 5-((1S,5R)-1-(5-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物35

[0797] 5-((1S, 5R)-1-(5-(azetidin-3-ylmethyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0798] 将3-((5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯35-3(1.86 g, 3.45mmol)溶于二氯甲烷(20mL), 加入三氟乙酸(10mL), 氮气保护下室温反应2小时。随后将反应液直接浓缩至干, 反相纯化(0.1% TFA in water), 得到化合物5-((1S, 5R)-1-(5-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物35(1.50g, 黄色固体, 收率98%)。

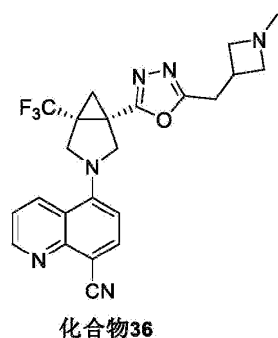
[0799] LCMS m/z = 441.10[M+1].

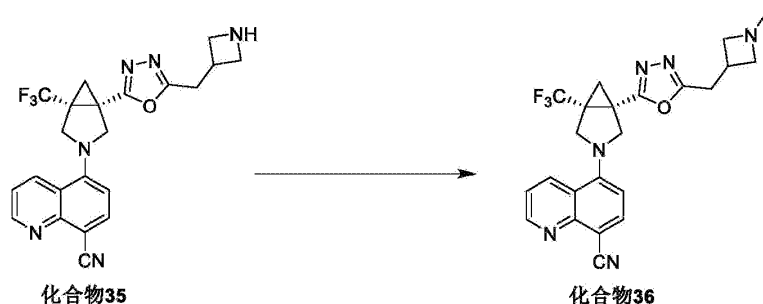
[0800] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01(d, 1H), 8.67(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 4.18(d, 1H), 4.04(dd, 2H), 3.91(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.09(d, 2H), 2.81(t, 2H), 2.66(t, 1H), 2.20(s, 2H), 1.50(s, 1H).

[0801] 实施例36

[0802] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物36

[0803] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-methylazetidin-3-yl)methyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile





[0804] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物36

[0805] 5-((1S,5R)-1-(5-((1-methylazetidin-3-yl)methyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0806] 将5-((1S, 5R)-1-(5-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物35(1.30g, 2.95mmol)溶于甲醇(20mL), 加入多聚甲醛(1.77g, 59mmol), 氰基硼氢化钠(3.70g, 59mmol)然后升温至80℃反应2小时, 随后将反应液过滤, 滤液浓缩干, 反相纯化(0.1% TFA in water)得到5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物36(700mg, 黄色固体, 52%)。

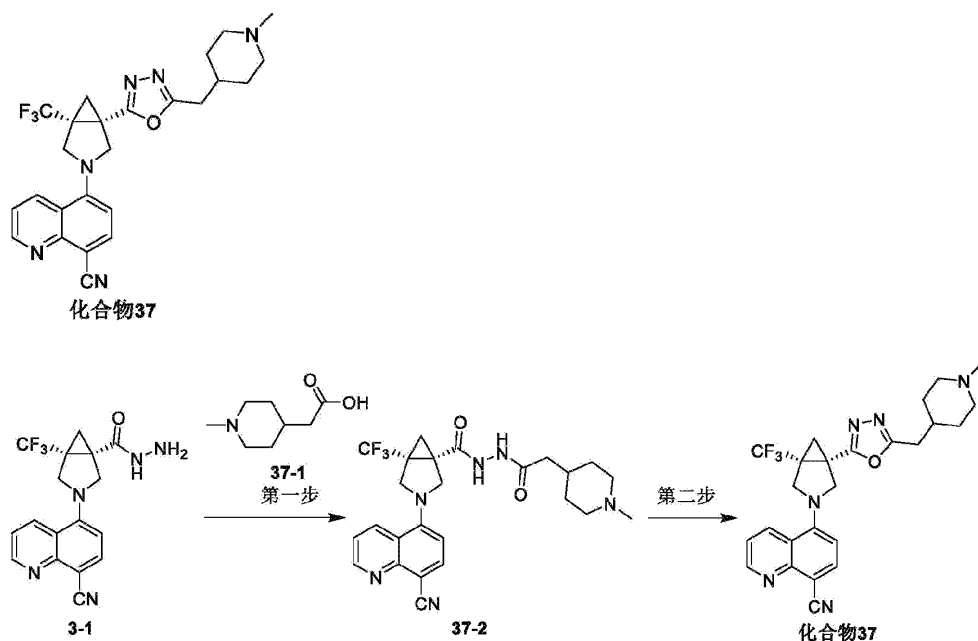
[0807] LCMS $m/z=455.10[M+1]$.

[0808] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01(d, 1H), 8.67(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 4.18(d, 1H), 4.04(dd, 2H), 3.91(d, 1H), 3.26(t, 2H), 3.09(d, 2H), 2.81(t, 2H), 2.66(t, 1H), 2.20(s, 2H), 2.14(s, 3H).

[0809] 实施例37

[0810] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物37

[0811] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0812] 第一步:

[0813] (1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼37-2

[0814] (1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-N'-(2-(1-methylpiperidin-4-yl)acetyl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide

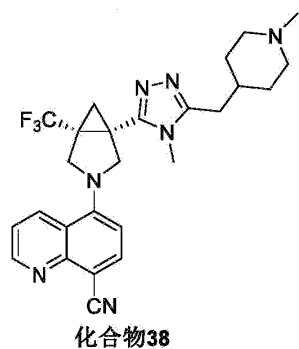
[0815] 将2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酸37-1(314mg, 2mmol)溶解于DMF(3mL), 加入DIPEA(517mg, 4mmol), HATU(912mg, 2.4mmol), 室温活化15分钟后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼3-1(722mg, 2mmol), 氮气保护下室温反应1小时。随后加入水和二氯甲烷各20mL, 分液, 收集有机相, 干燥, 浓缩得粗品。粗品经反相色谱分离得(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼37-2(800mg, 黄色固体, 收率80%)。

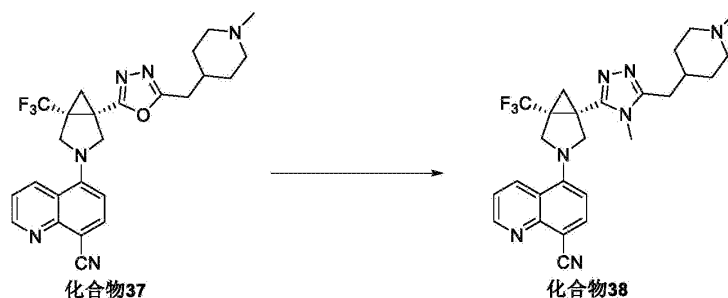
[0816] LCMS m/z (ESI)=501.20[M+1].

[0817] 第二步:

[0818] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物37

- [0819] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0820] 将(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-N'-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼37-2(500mg, 1mmol)溶于二氯甲烷(5mL), 随后加入三乙胺(303mg, 3mmol), 伯吉斯试剂(714mg, 3mmol), 氮气保护下室温反应2小时。随后加入水和二氯甲烷各20mL, 分液, 收集有机相, 干燥, 浓缩得粗品。粗品经反相色谱分离得5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物37(385mg, 黄色固体, 收率80%)。
- [0821] LCMS m/z (ESI)=483.20[M+1].
- [0822] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(d, 1H), 8.68(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.71-7.58(m, 1H), 7.33(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.05(dd, 2H), 3.92(d, 1H), 3.08(d, 3H), 2.91(q, 3H), 2.71(s, 3H), 2.22(s, 2H), 1.99(s, 1H), 1.82(d, 2H), 1.52(d, 2H).
- [0823] 实施例38
- [0824] 2-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-(4-(间甲苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)六氢环戊[c]吡咯-1(2H)-酮化合物38
- [0825] 2-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)-pyridin-2-yl)-3-(4-(m-tolyl)-4H-1, 2,4-triazol-3-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-1(2H)-one





[0826] 将5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物37(145mg, 0.3mmol)溶于均三甲苯(2mL), 随后加入TsOH(103mg, 0.6mmol), 甲胺盐酸盐(61mg, 0.9mmol), 三乙胺(121mg, 1.2mmol), 氮气保护下150℃反应8小时。随后反应液经硅胶柱分离得5-((1S, 5R)-1-(4-甲基-5-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物38(30mg, 黄色固体, 收率20%)。

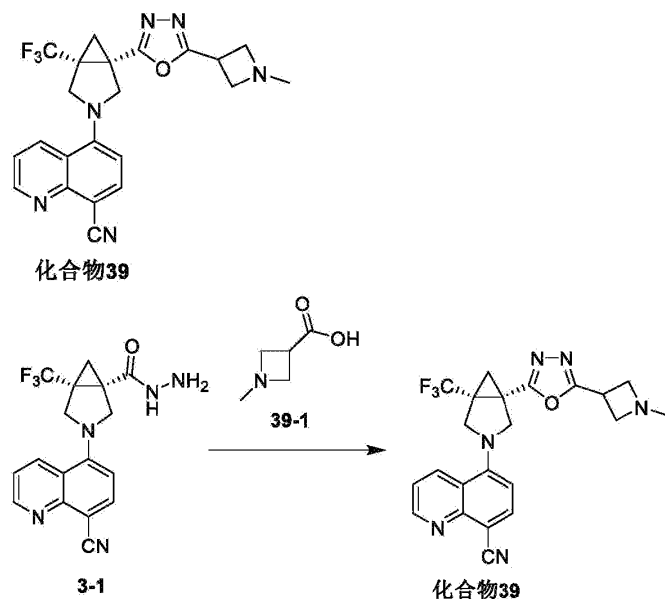
[0827] LCMS m/z (ESI)=496.20[M+1].

[0828] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(d, 1H), 8.72(d, 1H), 8.18(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.29(d, 1H), 4.12(d, 3H), 3.82(d, 1H), 3.64(s, 3H), 2.88(d, 3H), 2.66(d, 6H), 2.55(d, 2H), 2.34(s, 1H), , 1.85(d, 2H), 1.74(d, 2H).

[0829] 实施例39

[0830] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物39

[0831] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylazetidin-3-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0832] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物39

[0833] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylazetidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0834] 将1-甲基氮杂环丁烷-3-羧酸39-1(345mg, 3mmol), (1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼3-1(1.08g, 3mmol)溶解于三氯氧磷(10mL), 氮气保护下60℃反应2小时。反应液浓缩去除大部分的三氯氧磷, 加入三乙胺调碱, 粗品经反相色谱分离得5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基氮杂环丁-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物39(200mg, 黄色固体, 收率15%)。

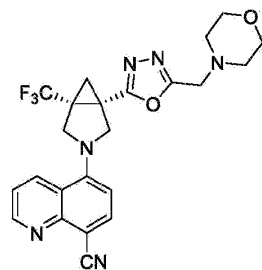
[0835] LCMS m/z (ESI)=441.20[M+1].

[0836] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.14-9.01(m, 1H), 8.36(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.13(d, 1H), 4.05-3.87(m, 5H), 3.80(d, 1H), 3.55(s, 2H), 2.49(s, 3H), 2.35(d, 1H), 2.28-2.20(m, 1H).

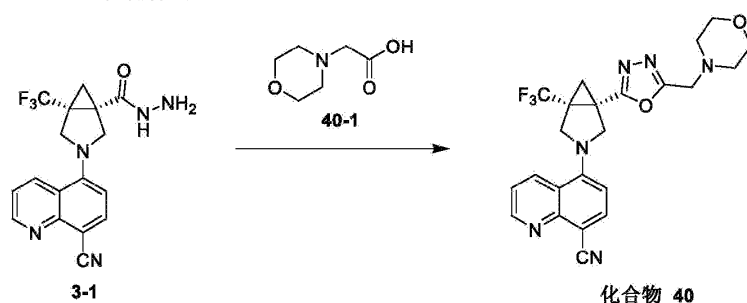
[0837] 实施例40

[0838] 5-((1S,5R)-1-(5-(吗啉甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物40

[0839] 5-((1S,5R)-1-(5-(morpholinomethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物 40



化合物 40

[0840] 将2-吗啉乙酸40-1(301mg, 2.07mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(791mg, 2.07mmol), DIPEA(534mg, 4.14mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(500mg, 1.38mmol), 搅拌2小时,TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(988mg, 4.14mmol)搅拌3小时,LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到5-((1S,5R)-1-(5-(吗啉甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物40(淡黄色固体,570mg, 63.2%)

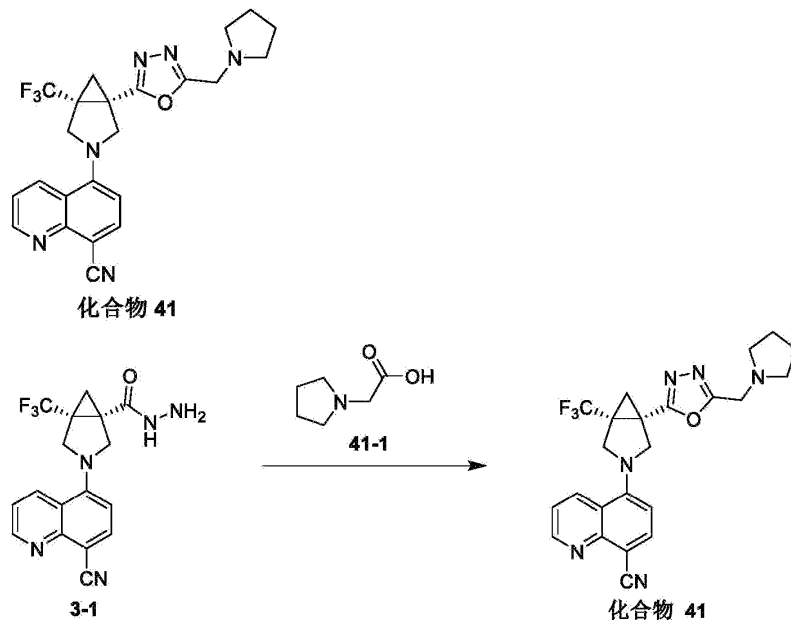
[0841] LC-MS m/z (ESI)=471.10[M+1].

[0842] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.10(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.15(d, 1H), 4.03-3.92(m, 2H), 3.87-3.78(m, 3H), 3.74(t, 4H), 2.57(s, 4H), 2.38(d, 1H), 2.25(d, 1H)

[0843] 实施例41

[0844] 5-((1S,5R)-1-(5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物41

[0845] 5-((1S,5R)-1-(5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0846] 将2-(吡咯烷-1-基)乙酸41-1(268mg, 2.07mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(791mg, 2.07mmol), DIPEA(534mg, 4.14mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(500mg, 1.38mmol), 搅拌2小时,TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(988mg, 4.14mmol)搅拌3小时,LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到5-((1S,5R)-1-(5-(吗啉甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物41(淡黄色固体,400mg, 63.2%)。

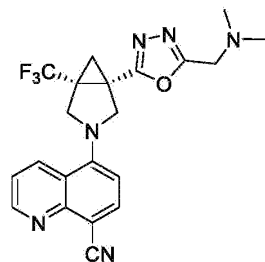
[0847] LC-MS m/z (ESI)=455.10[M+1].

[0848] ^1H NMR(400 MHz, Chloroform- d) δ 9.09(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.16(d, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.85-3.77(m, 3H), 2.40(d, 1H), 2.38(s, 6H), 2.24(d, 1H), 0.07(s, 2H).

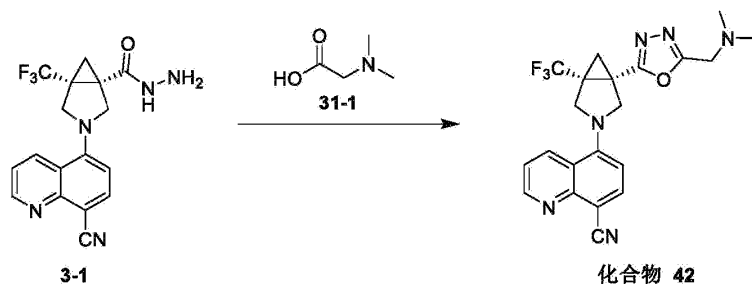
[0849] 实施例42

[0850] 5-((1S,5R)-1-(5-(((二甲基氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物42

[0851] 5-((1S,5R)-1-(5-((dimethylamino)methyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物 42



[0852] 将二甲基甘氨酸31-1(213mg, 2.07mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(791mg, 2.07mmol), DIPEA(534mg, 4.14mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(500mg, 1.38mmol), 搅拌2小时,TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(988mg, 4.14mmol)搅拌3小时,LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到5-((1S, 5R)-1-(5-(((二甲基氨基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物42(淡黄色固体,330mg, 63.2%).

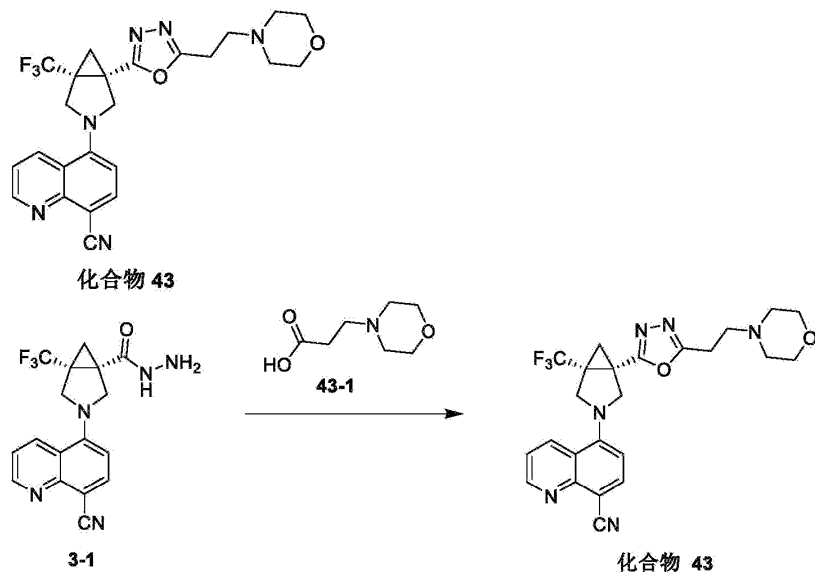
[0853] LC-MS m/z (ESI)=429.10[M+1].

[0854] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.09(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.16(d, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.86-3.77(m, 3H), 2.38(d, 7H), 2.24(d, 1H),

[0855] 实施例43

[0856] 5-((1S,5R)-1-(5-(吗啉乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物43

[0857] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-morpholinoethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0858] 将2-吗啉丙酸43-1(330mg, 2.07mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(791mg, 2.07mmol), DIPEA(534mg, 4.14mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(500mg, 1.38mmol), 搅拌2小时,TLC反应完毕, 随后加入 Burgess 试剂(988mg, 4.14mmol)搅拌3小时,LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到5-((1S,5R)-1-(5-(吗啉乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物43(淡黄色固体,700mg, 63.2%).

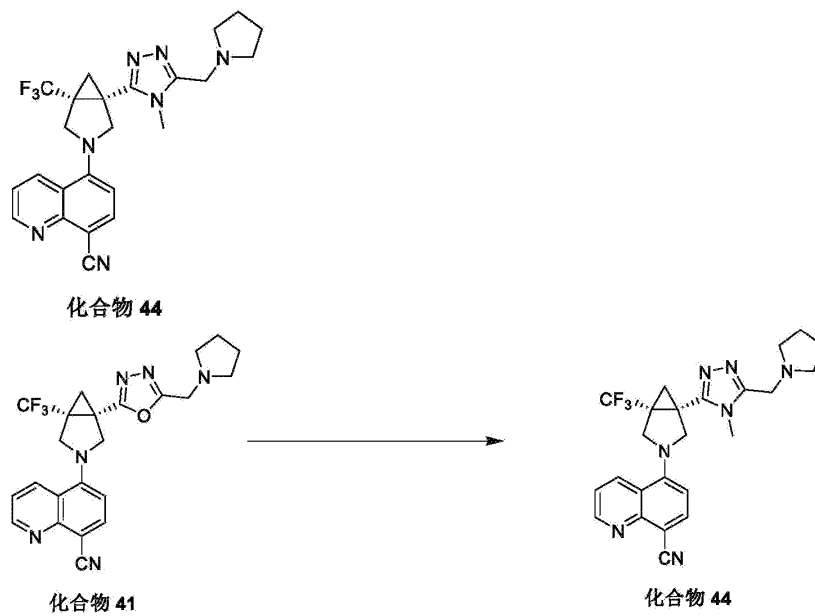
[0859] LC-MS m/z (ESI)=485.10[M+1].

[0860] ^1H NMR(400MHz, Methanol- d_4) δ 8.92–8.82(m, 1H), 8.55(dd, 1H), 8.03(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.24(dd, 1H), 4.09–3.87(m, 3H), 3.80(d, 1H), 3.54(t, 4H), 3.03(t, 2H), 2.71(t, 2H), 2.40(t, 4H), 2.22(s, 2H).

[0861] 实施例44

[0862] 5-((1S, 5R)-1-(4-甲基-5-(吡咯烷-1-基甲基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物44

[0863] 5-((1S, 5R)-1-(4-methyl-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0864] 将5-((1S, 5R)-1-(5-(吡咯烷-1-基甲基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物41(200mg, 0.44mmol)溶于均三甲苯5ml中, 随后加入甲氨盐酸盐(148mg, 2.20mmol), TEA(303mg, 2.98mmol), 对甲苯磺酸(151mg, 0.88mmol)低温搅拌5分钟, 150℃搅拌小时, LCMS检测反应完毕, 反应液直接柱层析纯化, 得到目标产物5-((1S, 5R)-1-(4-甲基-5-(吡咯烷-1-基甲基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物44(淡黄色固体, 80mg, 38.0%)

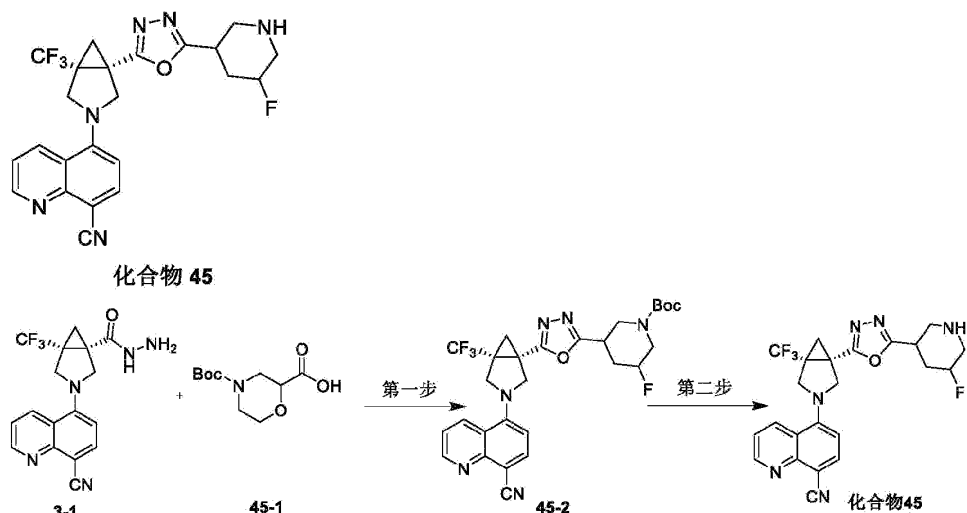
[0865] LC-MS m/z (ESI)=468.0[M+1].

[0866] ^1H NMR(400MHz, Methanol- d_4) δ 8.94(dd, 1H), 8.65(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.30(d, 1H), 4.08(d, 3H), 3.86(d, 6H), 2.57(qd, 4H), 2.22(d, 1H), 2.09-1.98(m, 1H), 1.87-1.74(m, 4H).

[0867] 实施例45

[0868] 5-((1R,5S)-1-((二氟-3-甲基)-12-苄基)-5-(5-(5-氟哌啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物45

[0869] 5-((1R,5S)-1-((difluoro-13-methyl)-12-fluoranyl)-5-(5-(5-fluoropiperidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0870] 第一步：

[0871] 3-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯45-2

[0872] tert-butyl 3-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-fluoropiperidine-1-carboxylate

[0873] 将4-(叔丁氧羰基)吗啉-2-羧酸45-1(643mg, 2.6mmol)溶于二氯甲烷10ml中, 随后加入HATU(1140mg, 3.00mmol), DIPEA(840mg, 6.00mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(724mg, 2.0mmol), 搅拌2小时,TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(1100mg, 3.9mmol)搅拌3小时,LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-

(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯45-2(淡黄色固体,500mg粗品)。

[0874] 第二步:

[0875] 5-((1R,5S)-1-((二氟-3-甲基)-1,2-茛基)-5-(5-(5-氟哌啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物45

[0876] 5-((1R,5S)-1-((difluoro-1,3-methyl)-1,2-fluoranyl)-5-(5-(5-fluoropiperidin-3-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0877] 将上述产品5-(1S, 5R)-1-(5-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈45-2 500mg粗品, 加入盐酸乙酸乙酯溶液2.00mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 三乙胺调碱性pH=7~8, TLC薄层制备(二氯甲烷: 甲醇=5: 1)后得到产品5-((1R,5S)-1-((二氟-3-甲基)-1,2-茛基)-5-(5-(5-氟哌啶-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物45(淡黄色固体, 300mg, 72.8%)

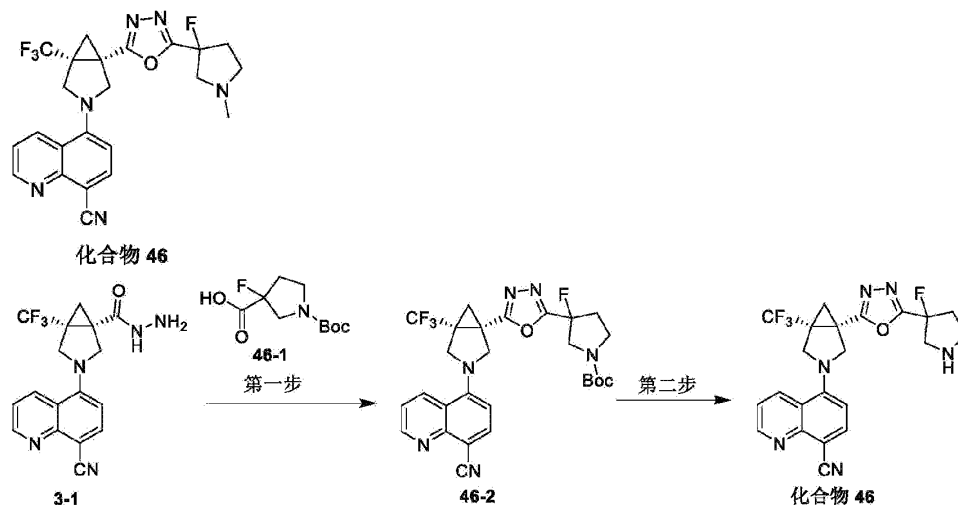
[0878] LC-MS m/z(ESI)=473.10[M+1].

[0879] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.09(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.13-8.02(m, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.12(d, 1H), 4.02-3.92(m, 2H), 3.80(d, 1H), 3.20(s, 1H), 3.12(s, 1H), 2.45-2.36(m, 3H), 2.33(d, 2H), 2.24(s, 2H), 1.78(q, 1H), 1.25(s, 1H).

[0880] 实施例46

[0881] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟吡咯烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物46

[0882] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-fluoropyrrolidin-3-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0883] 第一步:

[0884] 3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯46-2

[0885] tert-butyl 3-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-fluoropyrrolidine-1-carboxylate

[0886] 将1-(叔丁氧基羰基)-3-氟吡咯烷-3-羧酸46-1(560mg, 2.2mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(1.136g, 2.98mmol), DIPEA(766mg, 5.94mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(720mg, 1.98mmol), 搅拌2小时, TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(1100mg, 3.9mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯46-2(淡黄色固体, 780mg, 85.0%)

[0887] LC-MS m/z(ESI)=559.10[M+1].

[0888] 第二步:

[0889] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟吡咯烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物46

[0890] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-fluoropyrrolidin-3-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0891] 将上述产品3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯46-2 500mg粗品R溶于5mL二氯甲烷中, 加入TFA 5.00mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 后得到产品5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟吡咯烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物46(淡黄色固体, 700mg, 97%)。

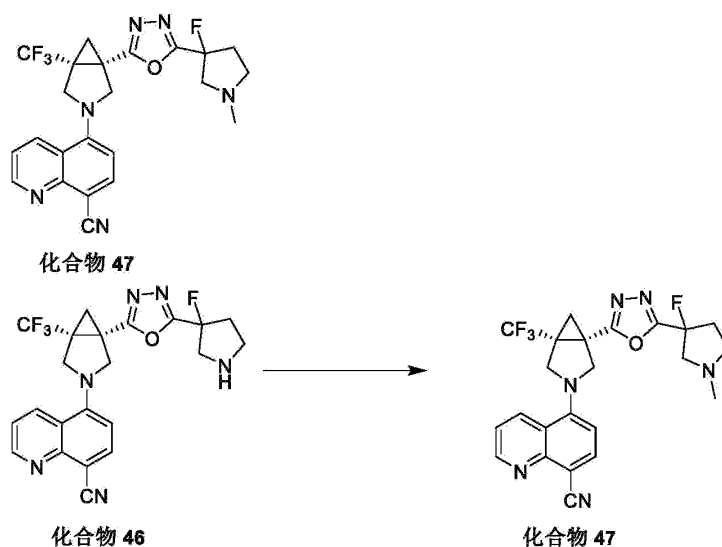
[0892] LC-MS m/z (ESI)=459.10[M+1].

[0893] ^1H NMR(400MHz, Methanol- d_4) δ 8.87(dd, 1H), 8.55(dd, 1H), 8.03(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 4.10-3.98(m, 2H), 3.97(d, 1H), 3.82(d, 1H), 3.43(ddd, 1H), 3.38-3.22(m, 1H), 3.21-3.11(m, 1H), 3.03(dt, 1H), 2.53-2.31(m, 2H), 2.27(s, 2H).

[0894] 实施例47

[0895] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物47

[0896] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-fluoro-1-methylpyrrolidin-3-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0897] 将5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟吡咯烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物46(200mg, 0.43mmol)200mg, 溶于5mL甲醇中, 随后加入三乙胺1mL, 多聚甲醛(129mg, 4.3mmol), 氰基硼氢化钠(270.9mg, 4.3mmol)升温至80度搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标产物55-((1S,5R)-1-(5-(3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物47(淡黄色固体, 30mg, 13.7%)。

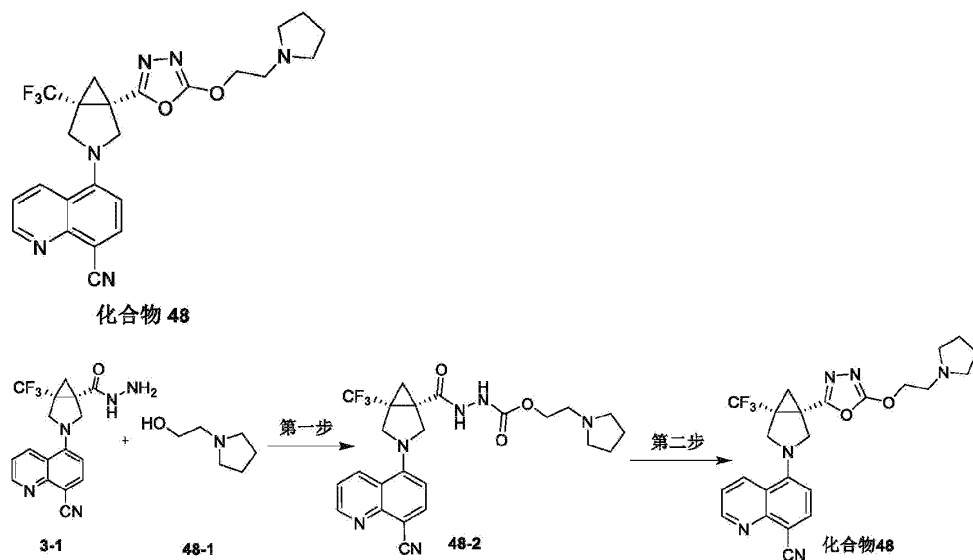
[0898] LC-MS m/z (ESI)=473.10[M+1].

[0899] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d)69.09(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.19(d, 1H), 4.16(d, 1H), 4.04-3.93(m, 2H), 3.81(d, 1H), 3.31(dt, 2H), 3.12-3.01(m, 1H), 2.87-2.46(m, 6H), 2.39(d, 1H), 2.31-2.25(m, 1H)

[0900] 实施例48

[0901] 5-((1S, 5R)-1-(5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物48

[0902] 5-((1S, 5R)-1-(5-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0903] 第一步:

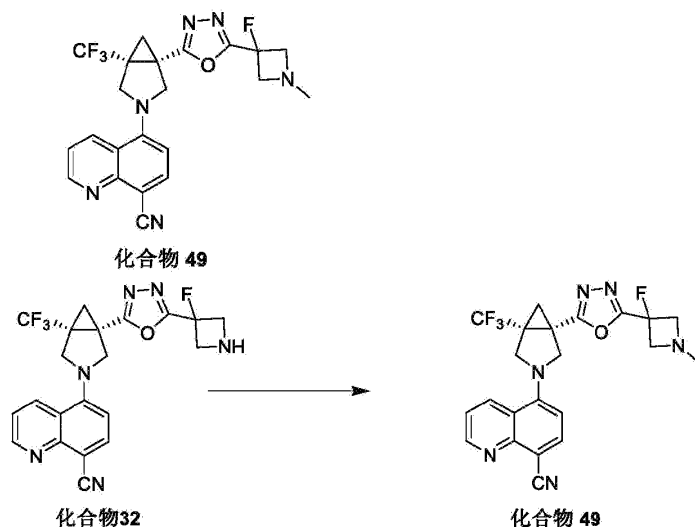
- [0904] 2-(吡咯烷-1-基)乙基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯48-2
- [0905] 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl-2-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate
- [0906] 将(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(724mg, 2.0mmol)溶于二氯甲烷10ml, 将三光气(177.6mg, 0.6mmol)溶于10.0mL二氯甲烷中, 0℃下缓慢滴加2-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-醇48-1(272mg, 2.0mmol)和三乙胺(204mg, 2.0mmol)的二氯甲烷10.0mL混合溶液溶, 反应1h后, LCMS送样反应完毕, 加入甲醇淬灭, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物2-(吡咯烷-1-基)乙基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯48-2(淡黄色固体, 280mg, 27.8%)
- [0907] 第二步:
- [0908] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物48
- [0909] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0910] 将2-(吡咯烷-1-基)乙基-2-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯48-2(280mg, 0.55mmol)溶于二氯甲烷10ml, DIEA(204mg, 2.0mmol)入伯吉斯试剂(1100mg, 3.9mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物48(淡黄色固体, 50mg, 18.5%)。
- [0911] LC-MS m/z(ESI)=485.2[M+1].
- [0912] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.09(dd, 1H), 8.34(ddd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.14(d, 1H), 4.62(t, 2H), 4.02(d, 1H), 3.96-3.90(m, 2

H), 3.78(d, 1H), 2.95(t, 2H), 2.61(q, 4H), 2.27(d, 1H), 2.15(d, 1H), , 1.86-1.79(m, 4H).

[0913] 实施例49

[0914] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物49

[0915] 5-((1S,5R)-1-(5-(3-fluoro-1-methylazetidin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0916] 将5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟氮杂环丁烷-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物32(400mg, 0.9mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入三乙胺1mL, 多聚甲醛(250mg, 9mmol), 氰基硼氢化钠(506mg, 13.5mmol)升温至80度搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标产物5-(1S,5R)-1-(5-(S)-4-甲基吗啉-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物49(淡黄色固体, 110mg, 26.7%)。

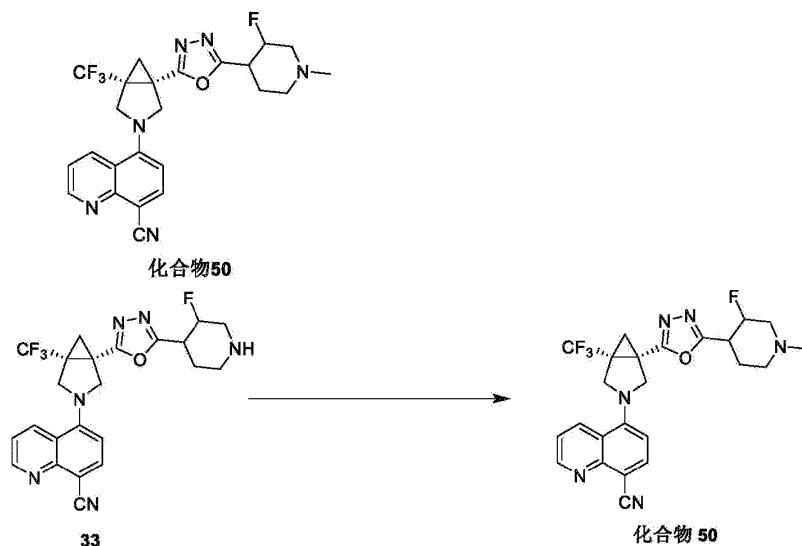
[0917] LC-MS m/z (ESI)=459.10[M+1].

[0918] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.10(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.06(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.19(d, 1H), 4.17(d, 1H), 4.14-4.02(m, 2H), 4.02-3.94(m, 2H), 3.81(d, 1H), 3.68(dd, 2H), 2.53(s, 3H), 2.40(d, 1H), 2.28(d, 1H).

[0919] 实施例50

[0920] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物50

[0921] 5-((1S, 5R)-1-(5-(3-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0922] 将5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟氮杂环丁烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物33(100mg, 0.21mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入三乙胺1mL, 多聚甲醛(250mg, 9mmol), 氰基硼氢化钠(506mg, 13.5mmol)升温至80度搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(S)-4-甲基吗啉-2-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈化合物50(淡黄色固体, 20mg, 19.6%)。

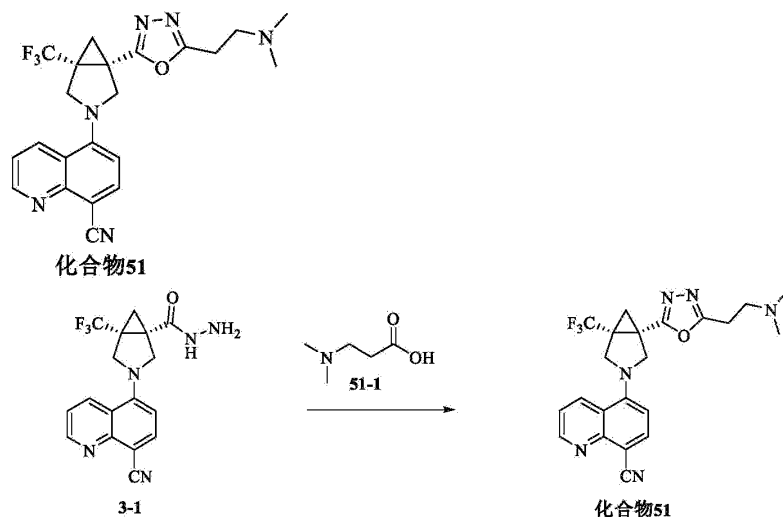
[0923] LC-MS m/z (ESI)=487.10[M+1].

[0924] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.09(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.17(dd, 1H), 5.07(d, 1H), 4.12(dd, 1H), 3.98(dd, 2H), 3.80(dd, 1H), 3.32-3.03(m, 3H), 2.51-2.29(m, 5H), 2.24(s, 2H), 2.09(s, 2H).

[0925] 实施例51

[0926] 5-((1S,5R)-1-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物51

[0927] 5-((1S, 5R)-1-(5-(2-(dimethylamino)ethyl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0928] 将原料(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-卡酰肼3-1(500mg, 1.38mmol)和3-(二甲基氨基)丙酸51-1(161mg, 1.38mmol)加入到三氯氧磷(3ml)中, 反应混合液氮气保护后, 升温至100度反应3小时。反应完成后, 加入二氯甲烷溶解, 缓慢滴加到冰的饱和碳酸钠水溶液中, 搅拌0.5小时后, 复测pH至于9左右, 加入乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 然后过柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(5-(2-(二甲基氨基)乙基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物51(220mg, 收率36.0%)。

[0929] LCMS m/z (ESI)=443.2[M+1].

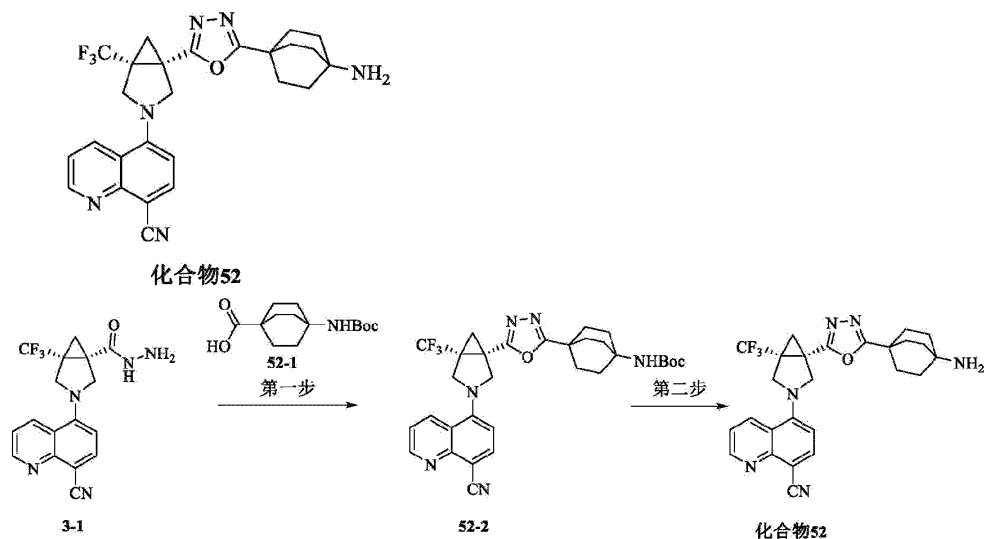
[0930] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.20(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.33(d, 1H), 4.23-4.16(m, 1H), 4.06(dd, 2H), 3.93(d, 1H), 3.01(t, 2H), 2.63(t, 2H), 2.21(s, 2H), 2.15(s, 6H).

[0931] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -64.05.

[0932] 实施例52

[0933] 5-((1S, 5R)-1-(5-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物52

[0934] 5-((1S, 5R)-1-(5-(4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0935] 第一步:

[0936] 叔丁基(4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸酯52-2

[0937] tert-butyl(4-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamate

[0938] 将原料(1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-卡酰肼3-1(700mg, 1.94mmol)和4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸52-1(522mg, 1.94mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中, 然后再加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯(737mg, 1.94mmol)和N,N-二异丙基乙胺(752mg, 5.82mmol), 反应混合液于室温反应3小时, LCMS检测反应完成后, 再加入伯吉斯试剂(1.39g, 5.82mmol), 反应混合液于室温反应16小时, 反应完成后, 直接快速反向色谱柱纯化, 得到叔丁基(4-(5-((1S, 5R)-

3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸酯52-2(560mg, 收率48.5%)。

[0939] LCMS m/z (ESI) = 595.3[M+1].

[0940] 第二步:

[0941] 5-((1S,5R)-1-(5-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物52

[0942] 5-((1S, 5R)-1-(5-(4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

[0943] 将原料叔丁基(4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸酯52-2(560mg, 0.941mmol)加入到二氯甲烷(3ml)中, 再加入三氟乙酸(3ml), 反应混合液于室温反应1小时, 反应完成后, 减压浓缩, 粗品过柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(5-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物52(440mg, 收率94.4%)。

[0944] LCMS m/z (ESI) = 495.3[M+1].

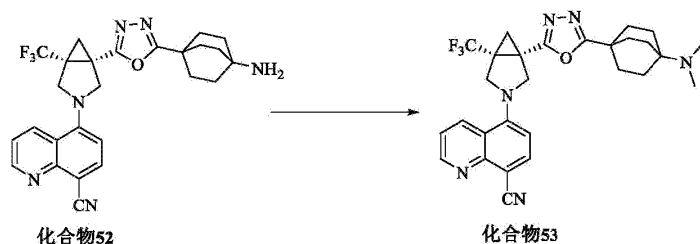
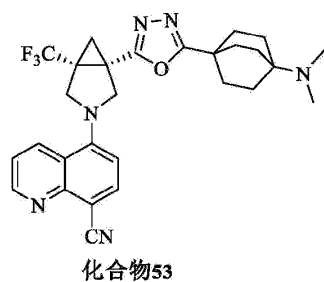
[0945] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.08(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.16(d, 1H), 4.10(d, 1H), 4.06-3.89(m, 2H), 3.79(d, 1H), 3.01(s, 2H), 2.29(d, 1H), 2.25-2.18(m, 1H), 2.16-2.00(m, 6H), 1.80-1.69(m, 6H).

[0946] ^{19}F NMR(377MHz, Chloroform-d) δ -65.27, -75.64.

[0947] 实施例53

[0948] 5-((1S, 5R)-1-(5-(4-(二甲基氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物53

[0949] 5-((1S, 5R)-1-(5-(4-(dimethylamino)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0950] 将5-((1S,5R)-1-(5-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物52(150mg, 0.30mmol)加入到二氯甲烷(10ml)中,再加入多聚甲醛(90mg, 3.0mmol)和氰基硼氢化钠(377mg, 6.0mmol),反应混合液于室温反应过夜,反应完成后,过滤,滤液旋干,然后经快速色谱柱纯化,得到5-((1S,5R)-1-(5-(4-(二甲基氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物53(56mg, 收率35.7%)。

[0951] LCMS m/z (ESI)=523.2[M+1].

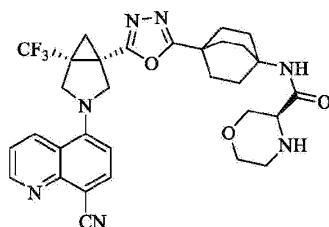
[0952] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.06(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.11(d, 1H), 4.04-3.88(m, 3H), 3.77(dd, 2H), 3.63-3.45(m, 2H), 3.38(dd, 1H), 2.92(dt, 2H), 2.30(d, 1H), 2.05(s, 12H).

[0953] ^{19}F NMR(377MHz, Chloroform- d) δ -65.27.

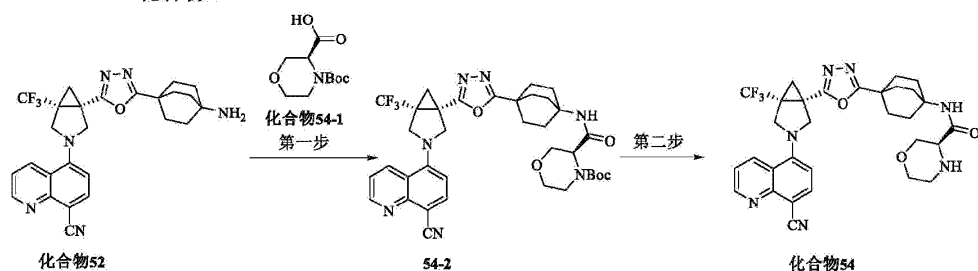
[0954] 实施例54

[0955] (S)-N-(4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吗啉-3-甲酰胺化合物5

[0956] (S)-N-(4-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)morpholine-3-carboxamide



化合物54



[0957] 第一步：

[0958] (S)-3-((4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸叔丁酯54-2

[0959] tert-butyl(S)-3-((4-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamoyl)morpholine-4-carboxylate

[0960] 将原料5-((1S,5R)-1-(5-(4-氨基双环[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-碳腈化合物52(150mg, 0.30 mmol)和(S)-4-(叔丁氧羰基)吗啉-3-羧酸54-1(69mg, 0.30mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(2ml)中, 然后再加入2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯(228mg, 0.60mmol)和N,N-二异丙基乙胺(116mg, 0.90mmol), 反应混合液于室温反应3小时, LCMS检测反应完成后, 直接快速反向色谱柱纯化, 得到(S)-3-((4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂

双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸叔丁酯54-2(110mg, 收率51.9%)。

[0961] LCMS m/z (ESI) = 708.3[M+1].

[0962] 第二步:

[0963] (S)-N-(4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吗啉-3-甲酰胺化合物54

[0964] (S)-N-(4-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)morpholine-3-carboxamide

[0965] 将原料(S)-3-((4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸叔丁酯54-2(110mg, 0.156mmol)加入到二氯甲烷(1ml)中, 再加入三氟乙酸(1ml), 反应混合液于室温反应1小时, 反应完成后, 减压浓缩, 粗品过柱纯化, 得到(S)-N-(4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)双环[2.2.2]辛-1-基)吗啉-3-甲酰胺化合物54(62mg, 收率65.4%)。

[0966] LCMS m/z (ESI) = 608.3[M+1].

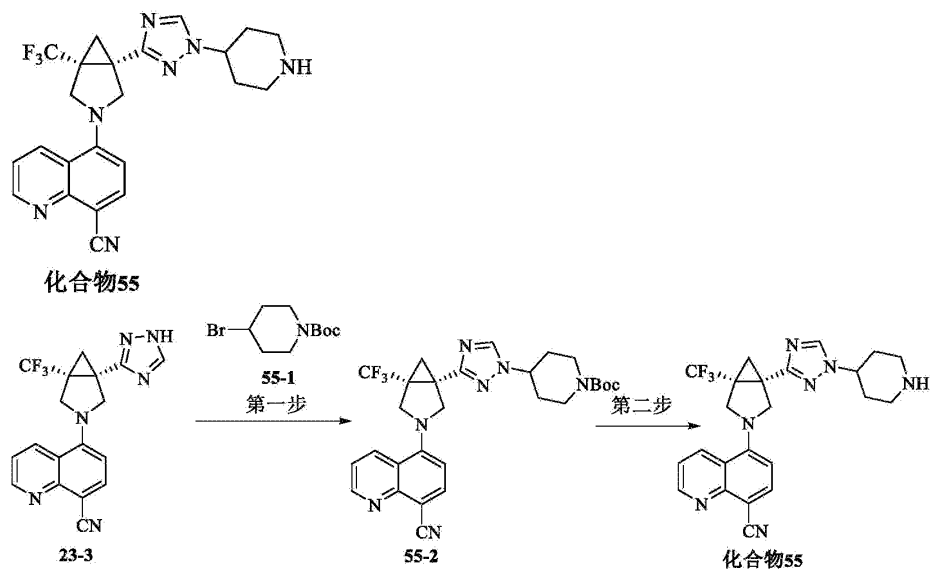
[0967] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.08(dd, 1H), 8.37(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.18(d, 1H), 4.11(d, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.79(d, 1H), 3.41(br, 2H), 2.60(s, 6H), 2.30(d, 1H), 2.23(d, 1H), 2.19-2.05(m, 7H), 1.95(d, 6H).

[0968] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -64.01.

[0969] 实施例55

[0970] 5-((1S,5R)-1-(1-(哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物55

[0971] 5-((1S, 5R)-1-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[0972] 第一步:

[0973] 4-(3-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯55-2

[0974] tert-butyl 4-(3-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate

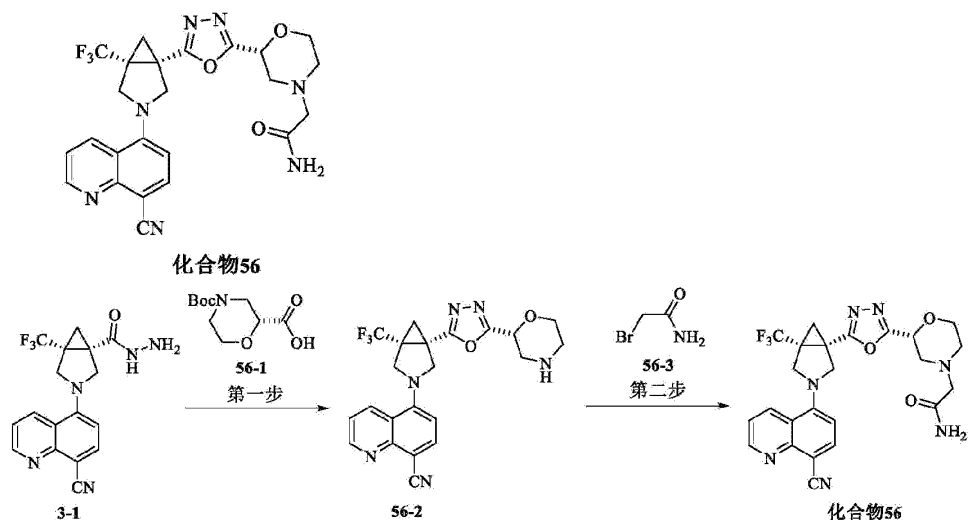
[0975] 将原料5-((1S, 5R)-1-(1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈23-3(300mg, 0.81mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 然后再加入碳酸铯(792mg, 2.43mmol)和4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯55-1(642mg, 2.43mmol), 反应混合液于100℃反应6小时, 反应完成后, 过滤, 然后经反相色谱柱纯化, 得到4-(3-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物55-2(178mg, 收率39.6%)。

[0976] LCMS m/z(ESI)=554.2[M+1].

[0977] 第二步:

[0978] 5-((1S,5R)-1-(1-(哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物55

- [0979] 5-((1S, 5R)-1-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [0980] 将原料4-(3-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯55-2(178mg, 0.32mmol)加入到二氯甲烷(3ml)中, 再加入三氟乙酸(3ml), 反应混合液于室温反应1小时, 反应完成后, 减压浓缩, 粗品经反相色谱柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(1-(哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物55(103mg, 收率70.7%)。
- [0981] LCMS m/z (ESI) = 454.2[M+1].
- [0982] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00(dd, 1H), 8.69(dd, 1H), 8.61(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 4.61(tt, 1H), 4.10(s, 2H), 4.04(d, 1H), 3.92(d, 1H), 3.11-3.01(m, 3H), 2.29-2.03(m, 5H), 1.93(d, 1H), 1.19(t, 2H).
- [0983] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -63.32.
- [0984] 实施例56
- [0985] 2-((R)-2-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)吗啉基)乙酰胺化合物56
- [0986] 2-((R)-2-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)morpholino)acetamide



[0987] 第一步：

[0988] 5-((1S, 5R)-1-(5-(((R)-吗啉-2-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈56-2

[0989] 5-((1S, 5R)-1-(5-((R)-morpholin-2-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile

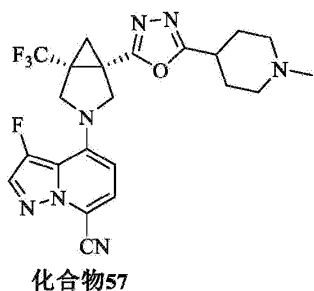
[0990] 将原料(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-卡酰肼3-1(723mg, 2.0mmol)和(R)-4-(叔丁氧羰基)吗啉-2-羧酸56-1(463mg, 2.0mmol)加入到三氯氧磷(5ml)中, 氮气保护后, 升温至100℃, 反应混合液于100℃反应4小时后, 反应完成。反应液降温至室温, 加入二氯甲烷(50ml)稀释, 然后缓慢滴加到饱和碳酸钠水溶液中, 搅拌半小时后, 加入乙酸乙酯(100ml*3)萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经反向色谱柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(5-(((R)-吗啉-2-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈56-2(138mg, 收率14.7%)。

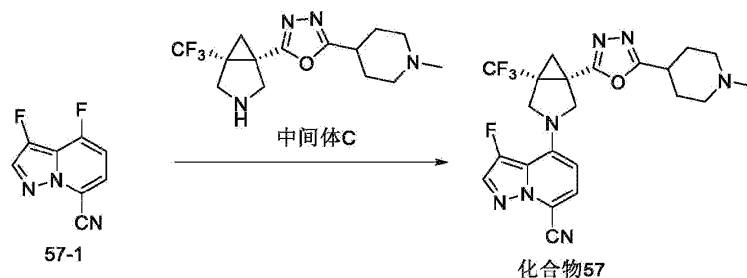
[0991] LCMS m/z (ESI)=457.2[M+1].

[0992] 第二步：

[0993] 2-((R)-2-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)吗啉基)乙酰胺化合物56

- [0994] 2-((R)-2-(5-((1S, 5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)morpholino)acetamide
- [0995] 将原料5-((1S, 5R)-1-(5-(((R)-吗啉-2-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-基)腈56-2(150mg, 0.33mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(3ml)中, 然后再加入碳酸铯(326mg, 1.0mmol)和溴乙酰胺(48mg, 0.35mmol), 反应混合液于室温反应4小时, 反应完成后, 直接反相色谱柱纯化, 得到2-((R)-2-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)吗啉基)乙酰胺化合物56(78mg, 收率46.3%)。
- [0996] LCMS m/z (ESI)=514.2[M+1].
- [0997] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02(d, 1H), 8.68(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.49-7.27(m, 2H), 7.24(s, 1H), 5.01(d, 1H), 4.20(d, 1H), 4.15-4.01(m, 2H), 3.94(d, 1H), 3.77(dt, 2H), 3.09-2.83(m, 3H), 2.69(dd, 2H), 2.43(d, 1H), 2.24(d, 2H).
- [0998] ^{19}F NMR(377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -64.01.
- [0999] 实施例57
- [1000] 3-氟-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物57
- [1001] 3-fluoro-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile





[1002] 将原料3, 4-二氟吡唑[1,5-a]吡啶-7-碳腈57-1(358mg, 2.0mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(949mg, 3.0mmol)加入到二甲基亚砜(3ml)中, 然后再加入N,N-二异丙基乙胺(2.58g, 20.0mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至130℃反应6小时, 反应完成后, 直接反相色谱柱纯化, 得到3-氟-4-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物57(136mg, 收率14.3%)。

[1003] LC-MS m/z (ESI)=476.20[M+1].

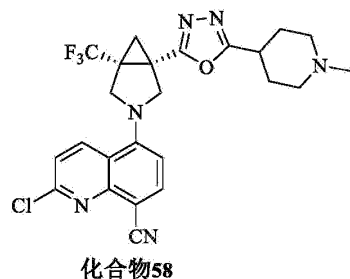
[1004] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27(d, 1H), 7.65(d, 1H), 6.50(d, 1H), 4.24(d, 1H), 4.16(t, 2H), 3.99(d, 1H), 2.93(tt, 1H), 2.72(d, 2H), 2.28(d, 1H), 2.16(s, 3H), 2.08-1.85(m, 5H), 1.71(tdd, 2H).

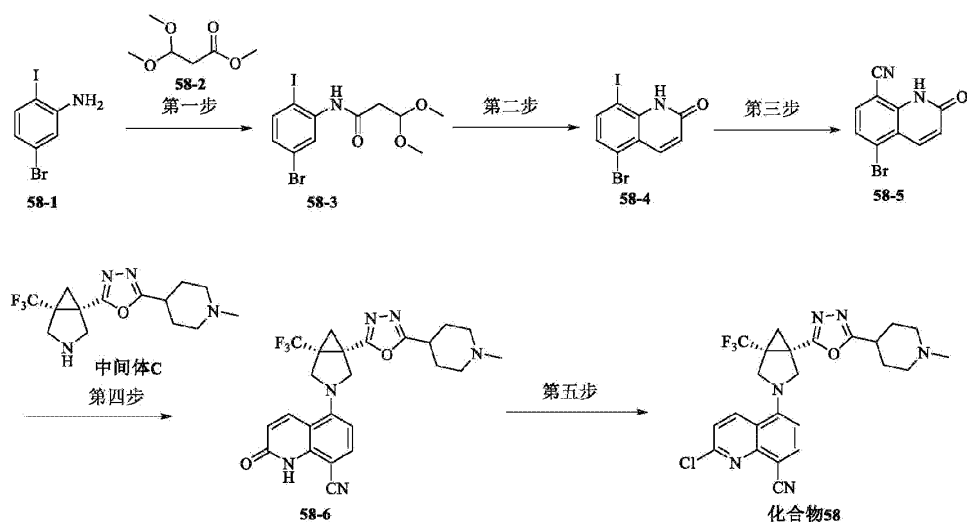
[1005] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -64.46, -167.61.

[1006] 实施例58

[1007] 2-氯-5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物58

[1008] 2-chloro-5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile





[1009] 第一步：

[1010] N-(5-溴-2-碘代苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺化合物58-3

[1011] N-(5-bromo-2-iodophenyl)-3,3-dimethoxypropanamide

[1012] 将原料5-溴-2-碘苯胺58-1(10.0g, 33.6mmol)和3,3-二甲氧基丙酸甲酯58-2(5.97g, 40.3mmol)加入到无水四氢呋喃(100ml)中, 氮气保护后, 降温至0℃, 缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠溶液(50ml, 1mol/L的四氢呋喃溶液), 反应混合液缓慢升温至室温, 反应6小时后, 反应完成。加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯(100ml*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。得到N-(5-溴-2-碘代苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺58-3(12.0g, 收率86.4%)。

[1013] LC-MS m/z (ESI)=413.90[M+1].

[1014] 第二步：

[1015] 5-溴-8-碘喹啉-2(1H)-酮58-4

[1016] 5-bromo-8-iodoquinolin-2(1H)-one

[1017] 将原料N-(5-溴-2-碘代苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺58-3(12.0g, 29.0mmol)溶解于二氯甲烷(200ml)中, 反应混合液降温至0℃, 然后再加入浓硫酸(300ml), 反应混合液缓慢升温至升温反应8小时, 反应完成后, 分液, 下层硫酸层缓慢滴入

冰水(1L)中,大量固体析出,过滤,滤饼干燥。得到5-溴-8-碘喹啉-2(1H)-酮58-4(9.0g, 收率88.7%)。

[1018] LC-MS m/z (ESI)=349.90[M+1].

[1019] 第三步:

[1020] 5-溴-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-碳腈58-5

[1021] 5-bromo-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-8-carbonitrile

[1022] 将原料5-溴-8-碘喹啉-2(1H)-酮58-4(9.0g, 25.7mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(90ml)中,然后再加入氰化锌(1.5g, 12.9mmol)和四三苯基磷钯(2.97g, 2.57mmol),反应混合液氮气保护后,升温至100℃反应3小时,反应完成后,加入纯化水(300ml),大量固体析出,过滤,滤饼经色谱柱纯化得到5-溴-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-碳腈58-5(3.5g, 收率54.9%)。

[1023] LC-MS m/z (ESI)=248.90[M+1].

[1024] 第四步:

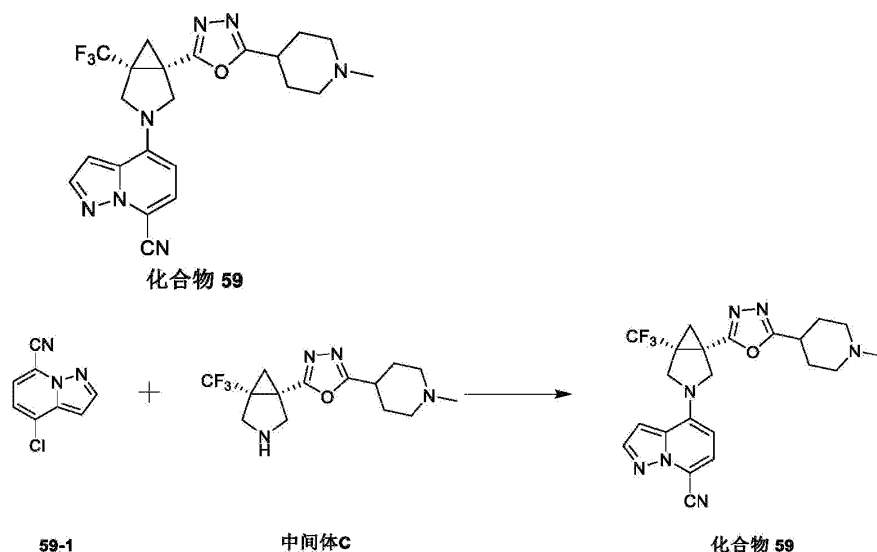
[1025] 5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈58-6

[1026] 5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-8-carbonitrile

[1027] 将原料5-溴-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-碳腈58-5(249mg, 1.0mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(476mg, 1.5mmol)加入到1, 4-二氧六环(3ml)中,然后再加入碳酸铯(977mg, 3.0mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯基)(2-氨基-1, 1'-联苯-2-基)钯(II)(84mg, 0.1mmol),反应混合液氮气保护后,升温至100℃反应3小时,反应完成后,直接反向色谱柱纯化,得到5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈58-6(89mg, 收率18.4%)。

[1028] LC-MS m/z (ESI)=485.20[M+1].

- [1029] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.59(d, 1H), 4.10–4.01(m, 2H), 3.96(d, 1H), 3.88(d, 1H), 2.93(ddt, 1H), 2.73(d, 2H), 2.23–2.12(m, 5H), 2.10–2.04(m, 2H), 2.00–1.92(m, 2H), 1.72(ddd d, 2H).
- [1030] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -64.03.
- [1031] 第五步:
- [1032] 2-氯-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物58
- [1033] 2-chloro-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [1034] 将原料5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈58-6(30mg, 0.062mmol)加入到三氯氧磷(1ml)中, 反应混合液升温至100℃反应3小时, 反应完成后, 加入饱和碳酸钠水溶液和乙酸乙酯(10ml*3), 合并有机相, 经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品经反相色谱柱纯化, 得到2-氯-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物58(15mg, 收率48.1%)。
- [1035] LC-MS m/z (ESI)=503.20[M+1].
- [1036] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75(d, 1H), 8.24(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.34(d, 1H), 4.22(d, 1H), 4.12(dd, 2H), 3.98(d, 1H), 3.64(d, 1H), 3.21(dd, 1H), 2.85(d, 1H), 2.67(d, 4H), 2.34–1.94(m, 7H).
- [1037] ^{19}F NMR(377MHz, DMSO- d_6) δ -64.12.
- [1038] 实施例59
- [1039] 4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物59
- [1040] 4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1041] N_2 氛围下, 将(2S, 6S)-2-甲基-6-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)吗啉中间体C(500mg, 1.16mmol)溶于1, 4-二氧六环(4.00mL)中, 随后依次加入4-氯吡啶并[1,5-a]吡啶-7-腈59-1(281mg, 1.16mmol)碳酸铯(3.10g, 8.12 mmol)和RuPhosPdG3(92.4mg, 0.11mmol), 水(1.0mL), N_2 置换气三次, 升温至80°C反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到450mg粗品, TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物4-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物59(黄白色固体, 90mg, 收率12.4%)。

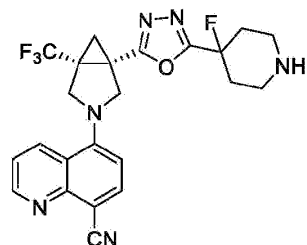
[1042] LC-MS m/z (ESI)=458.10[M+1].

[1043] 1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 7.94(d, 1H), 7.16(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.01(d, 1H), 4.38(d, 1H), 4.27(d, 1H), 4.19(d, 1H), 4.04(d, 1H), 2.85(d, 3H), 2.35(d, 1H), 2.28(s, 3H), 2.19-1.99(m, 4H), 1.91(q, 2H), 1.69(d, 1H).

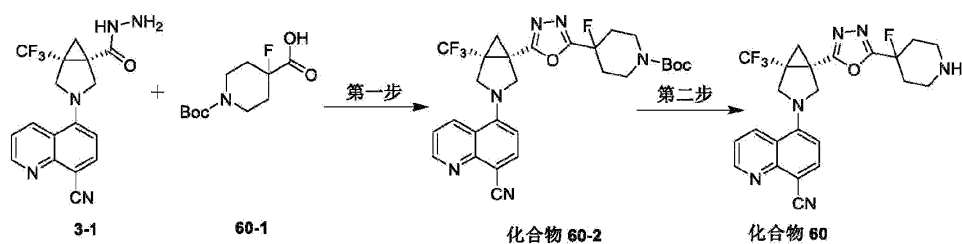
[1044] 实施例60

[1045] 5-((1S,5R)-1-(5-(4-氟哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物60

[1046] 5-((1S,5R)-1-(5-(4-fluoropiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物 60



[1047] 第一步:

[1048] 4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯化合物60-2

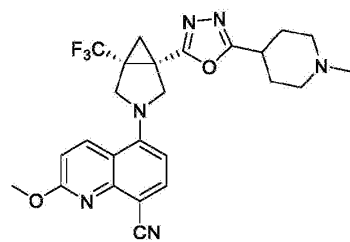
[1049] 4-(5-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-fluoropiperidine-1-carboxylate

[1050] 将1-(叔丁氧羰基)-4-氟哌啶-4-羧酸60-1(49mg, 0.2mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(91mg, 0.24mmol), DIPEA(77mg, 0.6mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-碳酰肼3-1(72mg, 0.2mmol), 搅拌2小时, TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(142mg, 0.6mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物4-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯60-2(淡黄色固体, 70mg, 61.4%)

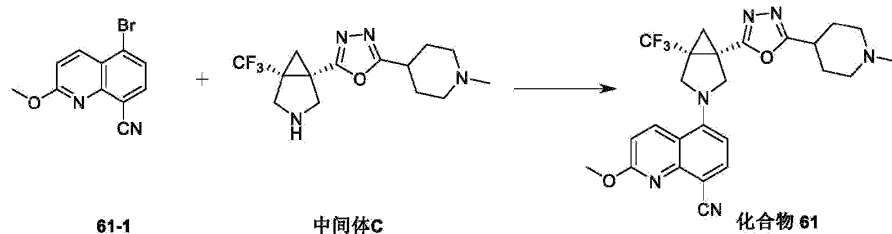
[1051] LC-MS m/z (ESI)=573.10[M+1].

[1052] 第二步:

- [1053] 5-((1S, 5R)-1-(5-(4-氟哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-腈化合物60
- [1054] 5-((1S, 5R)-1-(5-(4-fluoropiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [1055] 将上述产品4-(5-((1S, 5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯60-2 70mg粗品, 加入二氯甲烷5.6mL, 三氟乙酸1.4mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 后得到产品化合物60(淡黄色固体, 20mg, 36.3%)
- [1056] LC-MS m/z (ESI)=473.10[M+1].
- [1057] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.02(dd, 1H), 8.30(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.11(d, 1H), 4.09(d, 1H), 3.92(dd, 2H), 3.74(d, 1H), 3.06(dt, 2H), 2.91(ddt, 2H), 2.31(d, 1H), 2.21(s, 2H), 2.22-2.11(m, 3H), 1.97(s, 1H).
- [1058] 实施例61
- [1059] 2-甲氧基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物61
- [1060] 2-methoxy-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



化合物 61

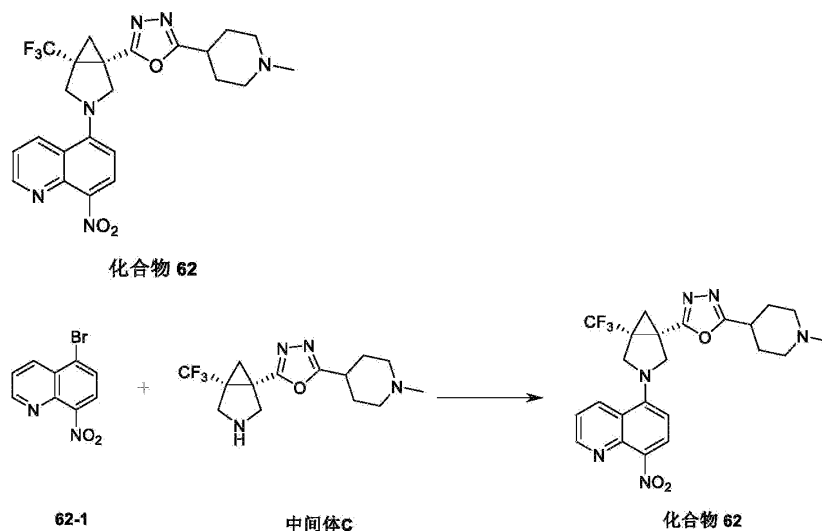


61-1

中间体C

化合物 61

- [1061] 2-甲氧基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物61
- [1062] 2-methoxy-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [1063] N₂氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(442mg, 1.4mmol)溶于1, 4-二氧六环(28.0mL)中, 随后依次加入5-溴-2-甲氧基喹啉-8-碳腈61-1(403mg, 1.54mmol)碳酸铯(3.80g, 9.8mmol)和RuPhosPdG3(117mg, 0.14mmol), 水(2.8mL), N₂置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到450mg粗品, TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-甲氧基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物61(黄白色固体, 50mg, 收率7.2%)。
- [1064] LC-MS m/z(ESI)=499.10[M+1].
- [1065] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 8.14(d, 1H), 7.91(d, 1H), 6.99(dd, 2H), 4.16(s, 3H), 4.07(d, 1H), 3.90(dd, 3H), 3.75(d, 1H), 2.91(d, 2H), 2.34(s, 3H), 2.27(d, 1H), 2.18(d, 2H), 2.10(d, 3H), 1.97(q, 2H)
- [1066] 实施例62
- [1067] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-3-(8-硝基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物62
- [1068] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-3-(8-nitroquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[1069] N_2 氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(500mg, 1.57mmol)溶于1, 4-二氧六环(28.0mL)中, 随后依次加入5-溴-8-硝基喹啉62-1(279mg, 1.57mmol)碳酸铯(6.00g, 11.0mmol)和RuPhosPdG3(132mg, 0.16mmol), 水(2.8mL), N_2 置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到450mg粗品, TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-(1-甲氧基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物62(黄白色固体, 44 mg, 收率5.7%)。

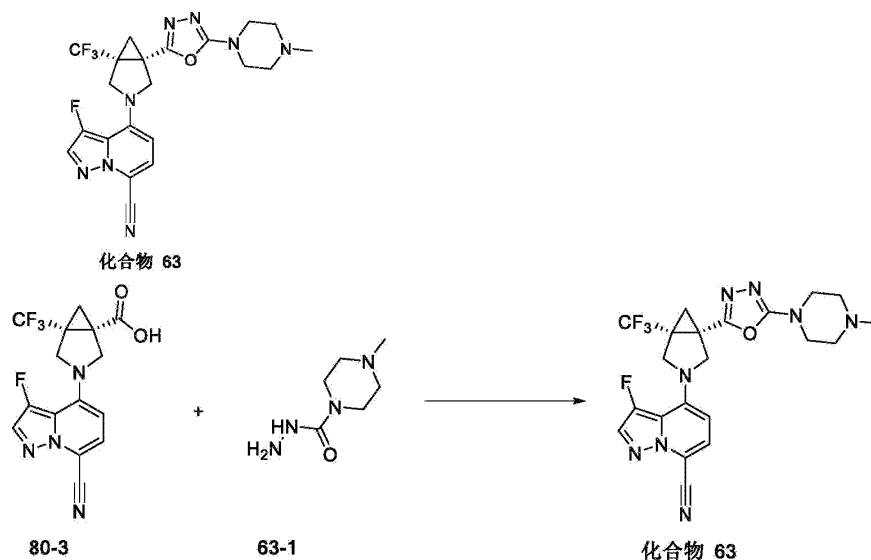
[1070] LC-MS m/z (ESI)=489.10[M+1].

[1071] 1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.09(dd, 1H), 8.38(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.16(d, 1H), 4.11(d, 1H), 4.00-3.90(m, 2H), 3.78(d, 1H), 2.98(d, 3H), 2.42(s, 3H), 2.31(s, 2H), 2.05(d, 3H), 1.81(s, 3H)。

[1072] 实施例63

[1073] 3-氟-4-((1S, 5R)-1-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己正-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-碳腈化合物63

[1074] 3-fluoro-4-((1S, 5R)-1-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1075] 将(1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸80-3(900mg,2.54mmol), 4-甲基哌嗪-1-甲酰胺63-1(5.5g粗品)溶解于POCl₃(10mL), 80℃反应2小时,LCMS检测反应完毕,碳酸钠调pH为碱性后,二氯甲烷萃取3次后旋干,反相纯化后大板纯化,得3-氟-4-((1S,5R)-1-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己正-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-碳腈化合物63(27mg,黄色固体)。

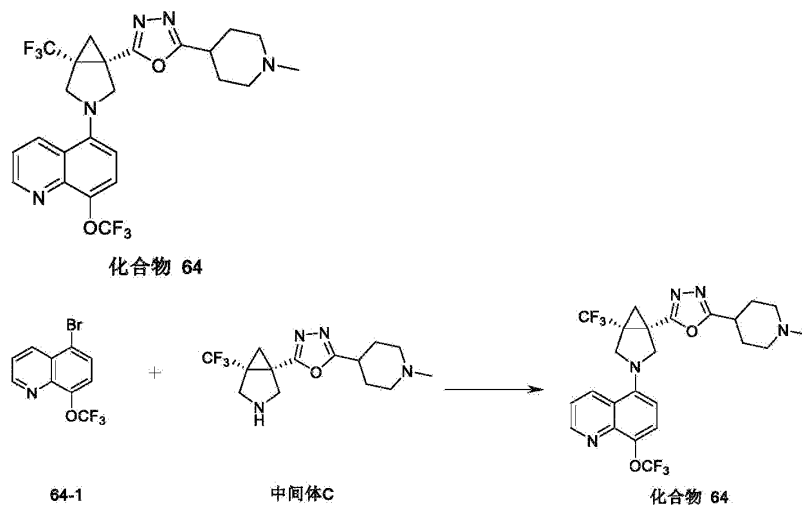
[1076] LCMS m/z(ESI)=477.16[M+1].

[1077] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.93(d, 1H), 7.20(d, 1H), 6.20(d, 1H), 4.08(t, 2H), 3.85(d, 1H), 3.69(s, 4H), 2.69(s, 4H), 2.48(s, 4H), 2.25(d, 1H), 1.81(d, 1H).

[1078] 实施例64

[1079] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-3-(8-硝基喹啉-5-基)-5-(三氟甲氧基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物64

[1080] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-3-(8-nitroquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole



[1081] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物64

[1082] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-3-(8-(trifluoromethoxy)quinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

[1083] N₂氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(500mg, 1.57mmol)溶于1, 4-二氧六环(28.0mL)中, 随后依次加入5-溴-8-三氟甲基喹啉64-1(440mg, 1.57mmol)碳酸铯(6.00g, 11.0mmol)和RuPhosPdG3(132mg, 0.16mmol), 水(2.8mL), N₂置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到450mg粗品,TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物64(黄白色固体, 200mg, 收率24.8%)。

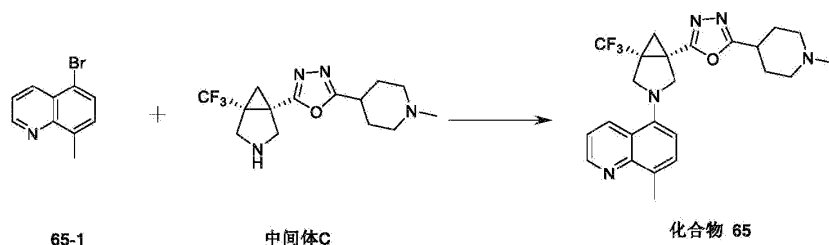
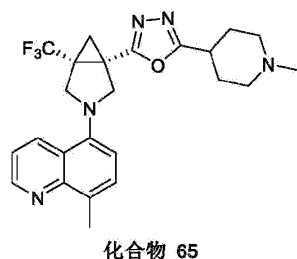
[1084] LC-MS m/z(ESI)=528.10[M+1].

[1085] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.04(dd, 1H), 8.37(dd, 1H), 7.63-7.45(m, 2H), 7.22(d, 1H), 4.00(d, 1H), 3.85-3.72(m, 2H), 3.67(d, 1H), 2.95(d, 3H), 2.37(d, 4H), 2.27(d, 2H), 2.17-2.03(m, 5H).

[1086] 实施例65

[1087] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-3-(8-硝基喹啉-5-基)-5-(三氟甲氧基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑化合物65

[1088] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-3-(8-nitroquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazole



[1089] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-甲基喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑化合物65

[1090] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-3-(8-methylquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazole

[1091] N_2 氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑中间体C(500mg, 1.57mmol)溶于1,4-二氧六环(28.0mL)中, 随后依次加入5-溴-8-甲基喹啉65-1(386mg, 1.57mmol)碳酸铯(6.00g, 11.0mmol)和RuPhos PdG3(132mg, 0.16mmol), 水(2.8mL), N_2 置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到450mg粗品,TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-甲基喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑化合物65(黄白色固体, 210mg, 收率24.8%)。

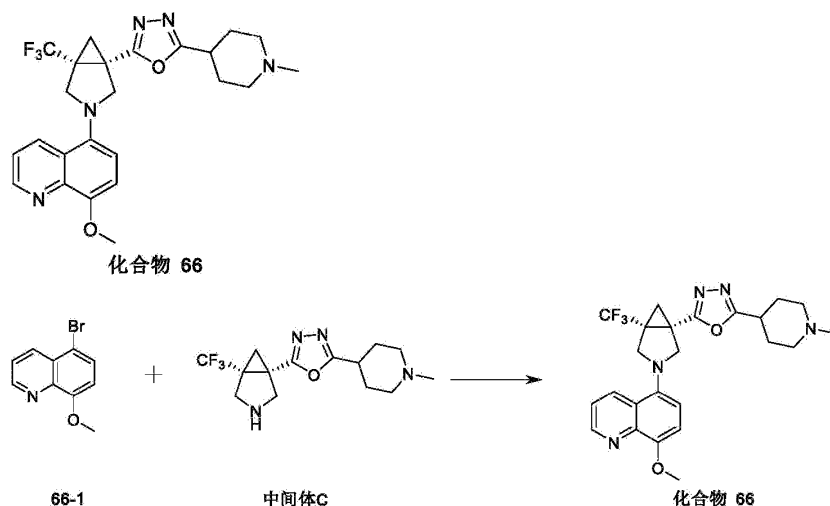
[1092] LC-MS m/z (ESI)=458.10[M+1].

[1093] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.91(dd, 1H), 8.52(dd, 1H), 7.57–7.49(m, 2H), 7.33(d, 1H), 3.83(d, 1H), 3.82–3.72(m, 2H), 3.63(d, 1H), 2.93(tt, 1H), 2.72(d, 2H), 2.65(s, 3H), 2.47(d, 1H), 2.18(d, 1H), 2.16(s, 3H), 2.08–1.91(m, 4H), 1.72(dddd, 2H).

[1094] 实施例66

[1095] 2-((1S, 5R)-3-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑)化合物66

[1096] 2-((1S, 5R)-3-(8-methoxyquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[1097] N_2 氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(500mg, 1.57mmol)溶于1, 4-二氧六环(28.0mL)中, 随后依次加入5-溴-8-甲氧基喹啉66-1(276mg, 1.57mmol)碳酸铯(6.00g, 11.0mmol)和RuP hosPdG3(132mg, 0.16mmol), 水(2.8mL), N_2 置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到450mg粗品,TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-((1S,5R)-3-(8-甲氧基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)

-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑化合物66(黄白色固体, 70mg, 收率9.3%)。

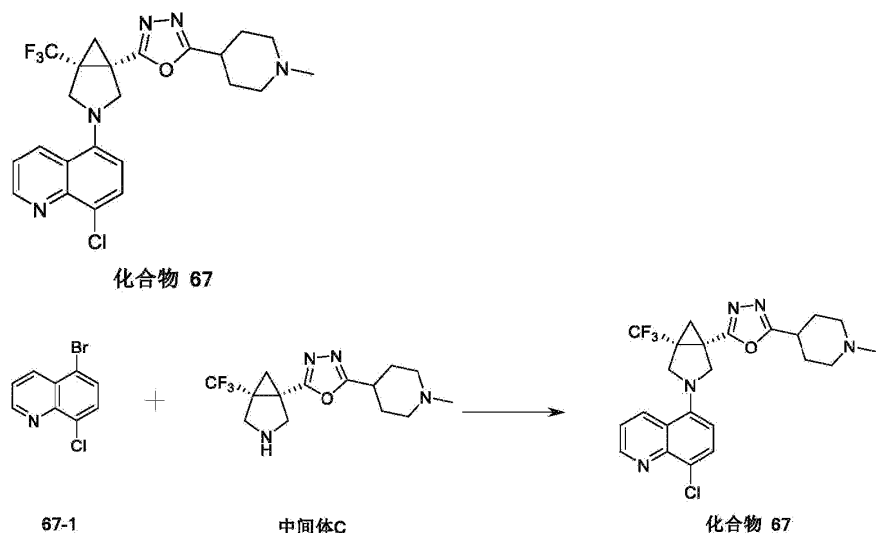
[1098] LC-MS m/z (ESI)=474.10[M+1].

[1099] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 8.95(dd, 1H), 8.35(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 6.99(d, 1H), 4.09(s, 3H), 3.93(d, 1H), 3.74-3.65(m, 2H), 3.59(d, 1H), 2.92(d, 3H), 2.37(d, 4H), 2.30-2.07(m, 5H), 2.07-1.94(m, 2H).

[1100] 实施例67

[1101] 2-((1S,5R)-3-(8-氯-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑化合物67

[1102] 2-((1S,5R)-3-(8-chloroquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole



[1103] N_2 氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑中间体C(500mg, 1.57mmol)溶于1,4-二氧六环(28.0mL)中, 随后依次加入5-溴-8-氯喹啉67-1(281mg, 1.57mmol)碳酸铯(6.00g, 11.0mmol)和RuPhosPd G3(132mg, 0.16mmol), 水(2.8mL), N_2 置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法),

得到450mg粗品,TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-((1S,5R)-3-(8-氯喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物67(黄白色固体, 40mg, 收率5.3%)。

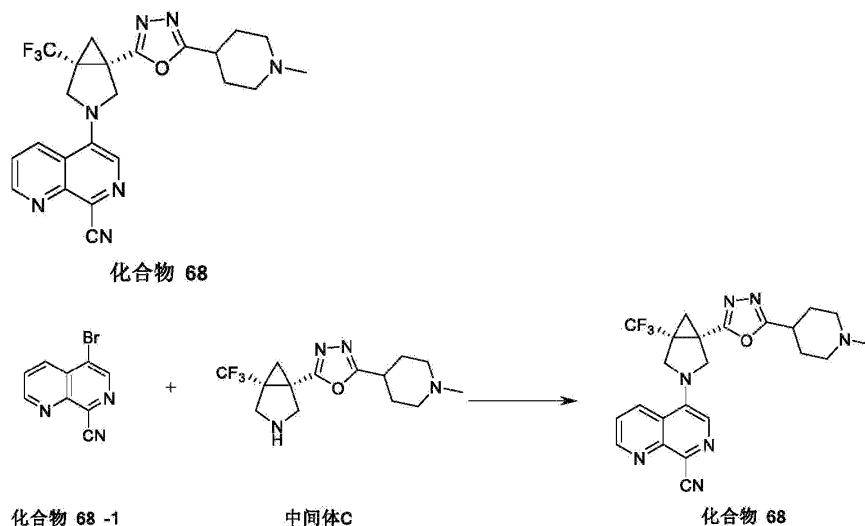
[1104] LC-MS m/z (ESI)=478.10[M+1].

[1105] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.06(dd, 1H), 8.38(dd, 1H), 7.78(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 3.98(d, 1H), 3.83-3.71(m, 2H), 3.65(d, 1H), 2.94(d, 3H), 2.36(d, 4H), 2.26(d, 2H), 2.14(s, 2H), 2.01(d, 3H).

[1106] 实施例68

[1107] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-1, 7-萘啶-8-腈化合物68

[1108] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1, 7-naphthyridine-8-carbonitrile



[1109] N_2 氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(300mg, 0.697mmol)溶于1, 4-二氧六环(28.0mL)中, 随后依次加入5-溴-1, 7-萘吡啶-8-腈68-1(162mg, 1.57mmol)碳酸铯(1.585g, 4.88mmol)和RuPhosPdG3(118mg, 0.14mmol), 水(2.8mL), N_2 置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯

化(酸法), 得到450mg粗品, TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-1, 7-萘啶-8-腈化合物68(黄白色固体, 40mg, 收率12.23%)。

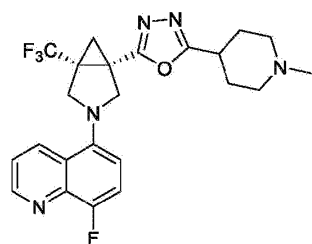
[1110] LC-MS m/z (ESI)=470.10[M+1].

[1111] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.21-9.14(m, 1H), 8.44-8.31(m, 2H), 7.70(ddd, 1H), 4.31(dd, 1H), 4.17-4.07(m, 2H), 3.98(d, 1H), 3.80-3.72(m, 1H), 3.50(d, 2H), 3.19(s, 1H), 3.03(s, 1H), 2.62(t, 2H), 2.42-2.34(m, 2H), 2.17(d, 1H)2.09(s, 4H)

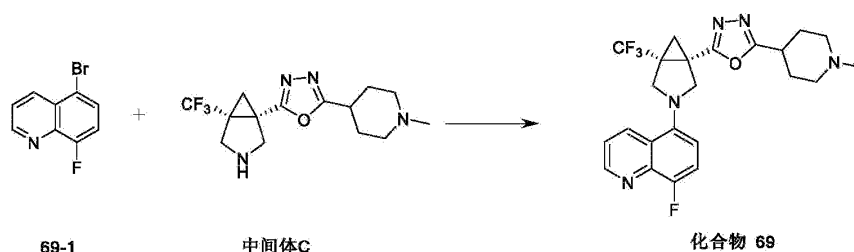
[1112] 实施例69

[1113] 2-((1S, 5R))-3-(8-氟喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物69

[1114] 2-((1S, 5R)-3-(8-fluoroquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3, 4-oxadiazole



化合物 69



69-1

中间体C

化合物 69

[1115] N_2 氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(723mg, 2.28mmol)溶于1, 4-二氧六环(20.0mL)中, 随后依次加入5-溴-8-氟喹啉69-1(452mg, 2.00mmol)碳酸铯(2.

6g, 8.00mmol)和RuPhosPdG3(335mg, 0.40mmol), 水(2.0mL), N₂置换气三次, 升温至90℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到450mg粗品, TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-((1S, 5R))-3-(8-氟喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物69(黄白色固体, 148mg, 收率16.8%)。

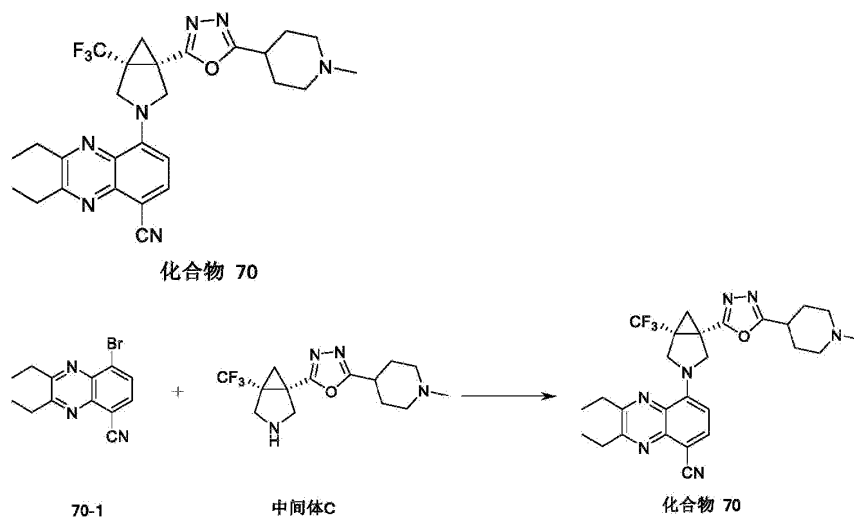
[1116] LC-MS m/z(ESI)=462.18[M+1].

[1117] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 8.96(dd, 1H), 8.38-8.32(m, 1H), 7.48(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.21(dd, 1H), 3.94(d, 1H), 3.71(dd, 2H), 3.61(d, 1H), 2.89(dtd, 3H), 2.40-2.31(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.23(d, 1H), 2.16-2.03(m, 4H), 1.95(ddd, 2H).

[1118] 实施例70

[1119] 2,3-二乙基-8-((1S,5R))-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基))-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-5-甲腈化合物70

[1120] 2,3-diethyl-8-((1S,5R))-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoxaline-5-carbonitrile



[1121] N₂氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R))-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑中间体C(175mg, 0.55mmol)溶于1, 4-二氧六环(4.

0mL)中,随后依次加入8-溴-2,3-二乙基喹啉-5-甲腈70-1(145mg, 0.50mmol)碳酸铯(975mg, 3.0mmol)和RuPhosPdG3(84mg, 0.1mmol),水(0.4mL), N₂置换气三次,升温至90℃反应2h。旋干溶剂,乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干溶剂,反应液直接浓缩,反相C18柱层析纯化(酸法),得到450mg粗品,TLC(DCM: MeOH=10: 1),即可得到目标产物2,3-二乙基-8-((1S, 5R))-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基))-1,3,4-噁二唑-2-yl)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-yl)喹啉-5-甲腈化合物70(黄白色固体, 10 mg, 收率3.8%)。

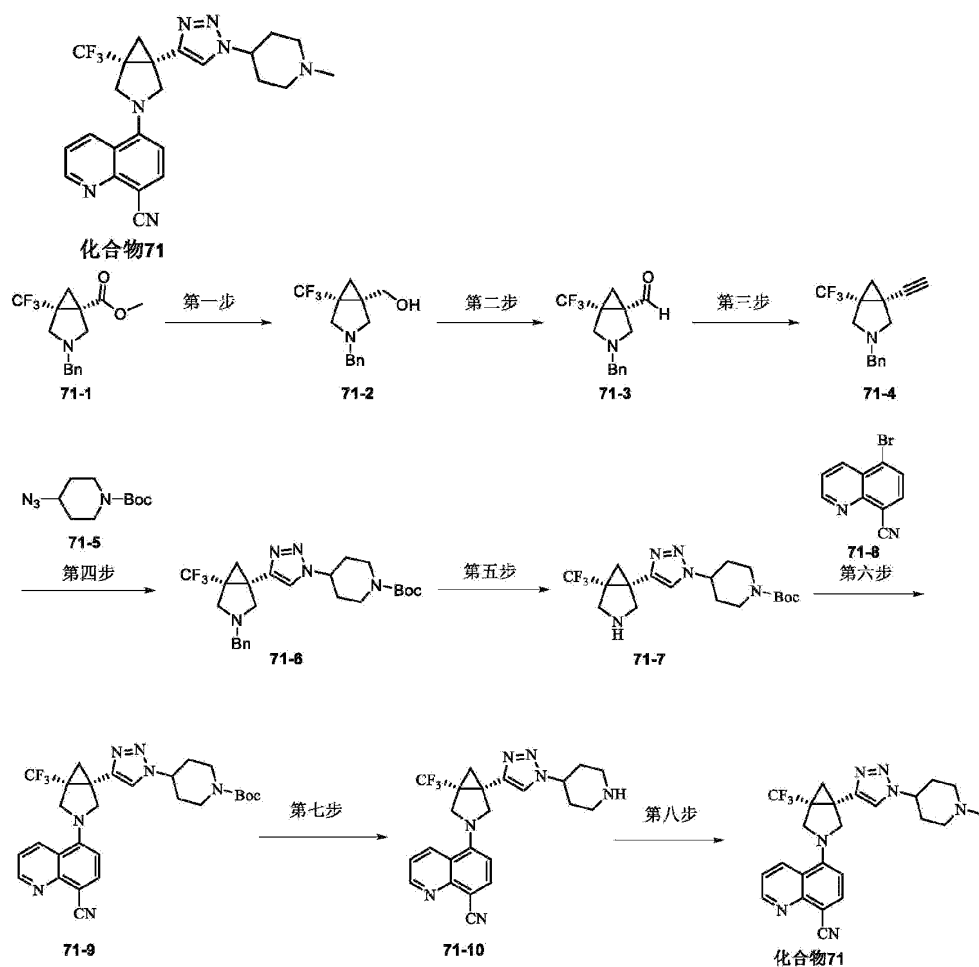
[1122] LC-MS m/z(ESI)=526.25[M+1].

[1123] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.79(d, 1H), 6.64(d, 1H), 4.94(d, 1H), 4.73(d, 1H), 4.31(d, J=1H), 4.06(d, 1H), 3.42(s, 3H), 2.98(m, 5H), 2.38(s, 2H), 2.30(d, 1H), 2.03(s, 2H), 1.75(d, 1H)1.55(m, 4H), 1.39(t, 3H), 1.33(t, 3H).

[1124] 实施例71

[1125] 5-((1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物71

[1126] 5-((1S,5R)-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[1127] 第一步：

[1128] ((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲醇71-2

[1129] ((1S,5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methanol

[1130] N₂氛围下，将化合物71-1(3.0g, 10mmol)溶于10mL四氢呋喃，冰浴下分批加入氢化铝锂(0.38g, 10mmol)，室温搅拌2h，反应完成后，用饱和氯化铵淬灭，用DCM萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯：石油醚=1：5)，即得到目标产物((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)甲醇71-2(浅黄色液体，2.5g，产率93%)，

[1131] LC-MS m/z(ESI)=272.1[M+1]。

[1132] 第二步：

- [1133] (1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲醛71-3
- [1134] (1S,5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbaldehyde
- [1135] N₂氛围下, 将化合物1-2(1.0g, 3.7mmol)溶于5mL二氯甲烷, 然后分批加入DMP(2-碘酰苯甲酸)氧化剂, 室温搅拌1h, 反应完成后, 用饱和碳酸氢钠淬灭, 用DCM萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=1: 10), 即得到目标产物(1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲醛71-3(无色液体, 0.54g, 产率54%),
- [1136] LC-MS m/z(ESI)=270.1[M+1]。
- [1137] 第三步:
- [1138] (1S,5R)-3-苄基-1-乙炔基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷71-4
- [1139] (1S,5R)-3-benzyl-1-ethynyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane
- [1140] N₂氛围下, 将化合物71-3(0.54g, 2.0mmol), 碳酸钾(0.96g, 7.0mmol)溶于5mL甲醇, 然后向反应体系中加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(0.94g, 5.0mmol)的甲醇溶液, 室温搅拌0.5h, 反应完成后, 旋干溶剂, 胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=1: 50), 得目标化合物(1S,5R)-3-苄基-1-乙炔基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷71-4(无色液体, 0.50g, 产率94%),
- [1141] LC-MS m/z(ESI)=266.1[M+1]。
- [1142] 第四步:
- [1143] 叔丁基4-(4-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯71-6
- [1144] tert-butyl 4-(4-((1S,5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate
- [1145] 将上步所化合物71-4(0.50g, 1.9mmol)溶于5mL二氯甲烷, 加入4-叠氮哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物71-5(0.52g, 2.1mmol), 随后加入碘化亚铜(38mg, 0.2mmol), 室温反应1h, 反应完成后, 旋干有机相, 硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=1: 20), 即得到目标产物叔丁基4-(4-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯71-6(无色液体, 0.56g, 产率61%),

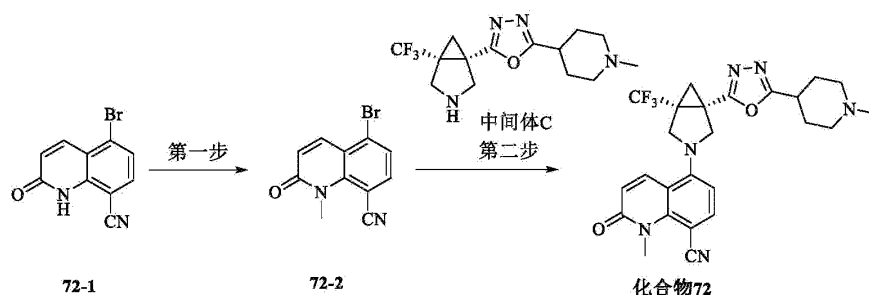
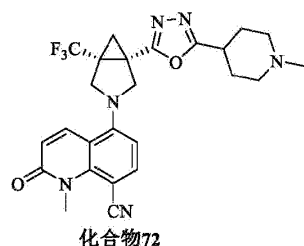
- [1146] LC-MS m/z (ESI)=492.2[M+1]。
- [1147] 第五步：
- [1148] 4-(4-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯71-7
- [1149] tert-butyl 4-(4-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate
- [1150] 将原料4-(4-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯71-6(500mg, 1.02mmol)加入到甲醇(5ml)中, 再加入钯碳(250mg, 10%钯负载于碳浆料)和氢氧化钯(100mg), 氢气球置换气体4次后, 于室温反应过夜, 反应完成后, 垫硅藻土过滤, 滤液旋干后, 粗品(402mg, 收率98.5%)直接用于下一步。
- [1151] LCMS m/z (ESI)=402.2[M+1]。
- [1152] 第六步：
- [1153] 4-(4-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯71-9
- [1154] tert-butyl 4-(4-((1S,5R)-3-(8-cyanoquinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate
- [1155] 将上一步原料4-(4-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯71-7(402mg, 1.0mmol)加入到1, 4-二氧六环(4ml)中, 再加入5-溴喹啉-8-碳腈71-8(233mg, 1.0mmol)、碳酸铯(652mg, 2.0mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯基)(2-氨基-1, 1'-联苯-2-基)钯(II)(84mg, 0.1mmol), 反应混合液氮气置换4次后, 升温至100度反应4小时, 反应完成后, 直接过硅胶柱纯化, 得到4-(4-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯71-9(380mg, 收率68.6%)。
- [1156] LCMS m/z (ESI)=554.2[M+1]。
- [1157] 第七步：

- [1158] 5-((1S,5R)-1-(1-(哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈71-10
- [1159] 5-((1S, 5R)-1-(1-(piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [1160] 将原料4-(4-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯71-9(380mg, 0.686mmol)加入到二氯甲烷(3ml)中, 再加入三氟乙酸(3ml), 反应混合液于室温反应1小时, 反应完成后, 减压浓缩, 粗品5-((1S, 5R)-1-(1-(哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈71-10直接用于下一步。
- [1161] LCMS m/z (ESI)=454.2[M+1].
- [1162] 第八步:
- [1163] 5-((1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物71
- [1164] 5-((1S,5R)-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [1165] 将上一步得到的5-((1S, 5R)-1-(1-(哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-甲腈71-10(320mg, 0.70mmol)加入到二氯甲烷(10ml)中, 再加入多聚甲醛(210mg, 7.0mmol)和氰基硼氢化钠(879mg, 14.0mmol), 反应混合液于室温反应过夜, 反应完成后, 过滤, 滤液旋干, 然后经快速色谱柱纯化, 得到5-((1S, 5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)喹啉-8-甲腈化合物71(110mg, 收率33.6%)。
- [1166] LCMS m/z (ESI)=468.2[M+1].
- [1167] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(dd, 1H), 8.70(dd, 1H), 8.38(s, 1H), 8.19(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 4.77(s, 1H), 4.08(d, 2H), 4.05(s, 1H), 3.92(d, 1H), 3.58(s, 2H), 3.36(s, 2H), 3.27-3.12(m, 2H), 2.83(s, 3H), 2.36(d, 2H), 2.23-2.08(m, 2H).

[1168] 实施例72

[1169] 1-甲基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈化合物72

[1170] 1-methyl-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-8-carbonitrile



[1171] 第一步:

[1172] 5-溴-1-甲基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈化合物72-2

[1173] 5-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-8-carbonitrile

[1174] 将原料5-溴-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-碳腈72-1(800mg, 3.21mmol)加入到二甲基亚砜(20ml)中, 然后再加入碳酸钾(886mg, 6.42mmol), 然后再加入碘甲烷(912mg, 6.42mmol), 反应混合液于室温反应4小时, 反应完成后, 加入纯化水和乙酸乙酯(100ml*3次), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经硅胶柱纯化, 得到5-溴-1-甲基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈72-2(80mg, 收率9.4%)。

[1175] LC-MS m/z (ESI)=262.90[M+1].

[1176] 第二步:

[1177] 1-甲基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈化合物72

[1178] 1-methyl-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-8-carbonitrile

[1179] 将原料5-溴-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-碳腈72-2(249mg, 1.0mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(476mg, 1.5mmol)加入到1, 4-二氧六环(3ml)中, 然后再加入碳酸铯(977mg, 3.0mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯基)(2-氨基-1, 1'-联苯-2-基)钯(II)(84mg, 0.1mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至100℃反应3小时, 反应完成后, 直接反向色谱柱纯化, 得到1-甲基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈化合物72(89mg, 收率17.8%)。

[1180] LC-MS m/z(ESI)=499.20[M+1].

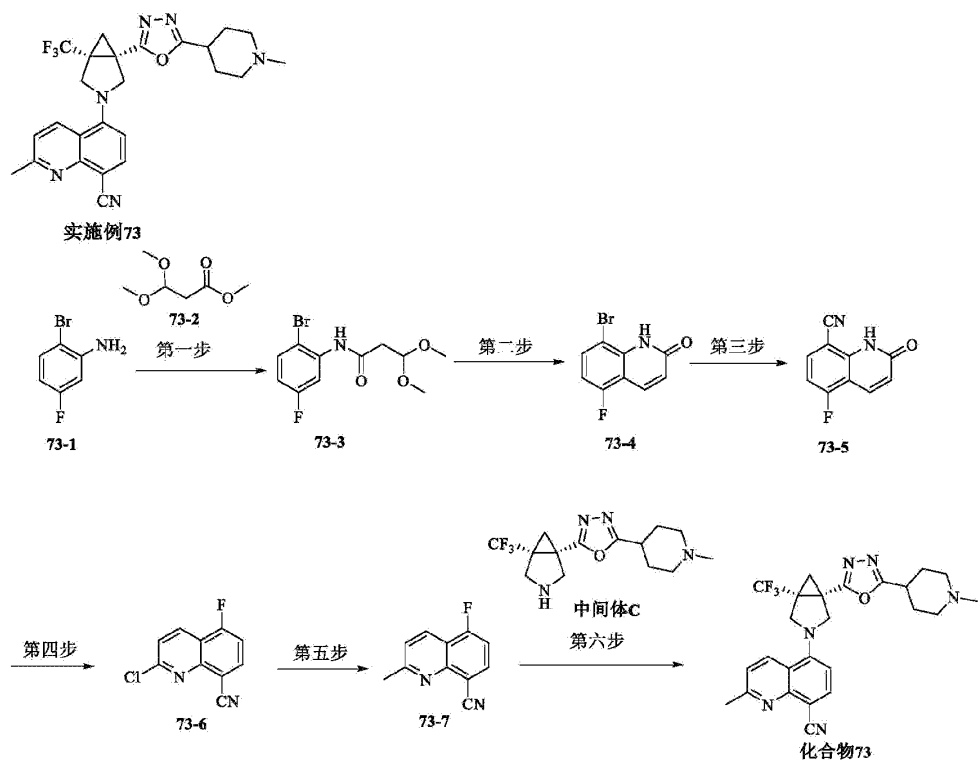
[1181] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.61(d, 1H), 4.00(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.88(d, 2H), 2.92(ddd, 1H), 2.71(d, 2H), 2.16(d, 4H), 2.10-1.91(m, 5H), 1.80-1.65(m, 2H).

[1182] ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -64.03.

[1183] 实施例73

[1184] 2-甲基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物73

[1185] 2-methyl-5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile



[1186] 第一步:

[1187] N-(2-溴-5-氟苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺化合物73-3

[1188] N-(2-bromo-5-fluorophenyl)-3,3-dimethoxypropanamide

[1189] 将原料5-氟-2-溴苯胺73-1(10.0g, 52.6mmol)和3,3-二甲氧基丙酸甲酯73-2(9.35g, 63.1mmol)加入到无水四氢呋喃(100ml)中, 氮气保护后, 降温至0℃, 缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠溶液(80ml, 1mol/L的四氢呋喃溶液), 反应混合液缓慢升温至室温, 反应6小时后, 反应完成。加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯(100ml*3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。得到N-(2-溴-5-氟苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺73-3(12.0g, 收率74.5%)。

[1190] LC-MS m/z(ESI)=306.00[M+1].

[1191] 第二步:

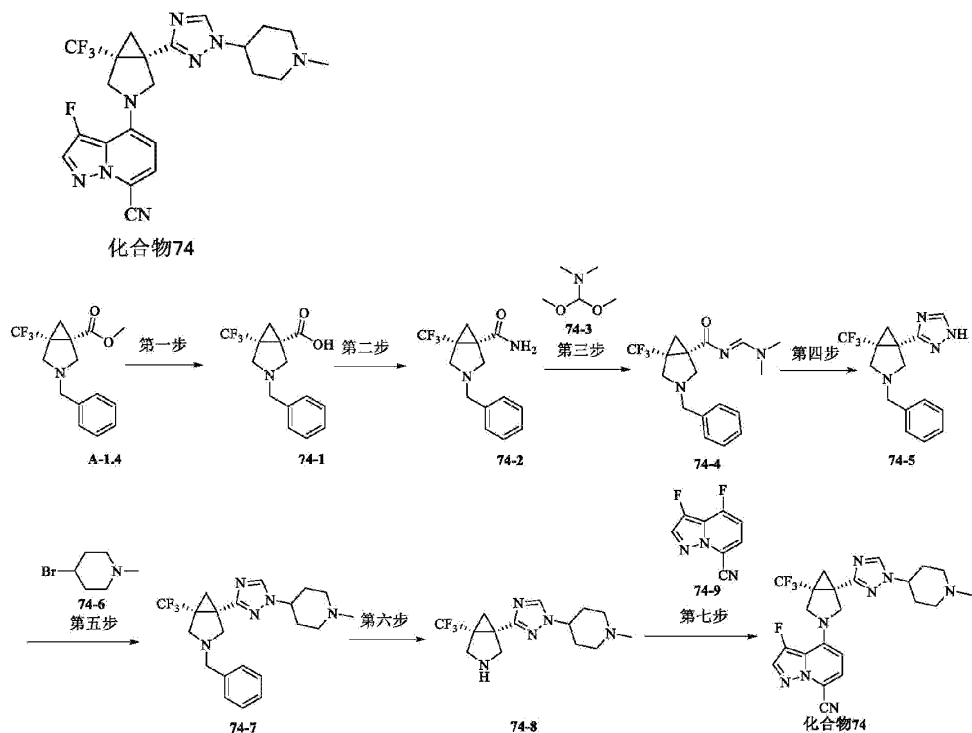
[1192] 8-溴-5-氟喹啉-2(1H)-酮化合物73-4

[1193] 8-bromo-5-fluoroquinolin-2(1H)-one

- [1194] 将原料N-(2-溴-5-氟苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺73-3(12.0g, 39.2mmol)溶解于二氯甲烷(200ml)中,反应混合液降温至0℃,然后再加入浓硫酸(300ml),反应混合液缓慢升温至升温反应8小时,反应完成后,分液,下层硫酸层缓慢滴入冰水(1L)中,大量固体析出,过滤,滤饼干燥。得到8-溴-5-氟喹啉-2(1H)-酮73-4(9.0g, 收率94.9%)。
- [1195] LC-MS m/z(ESI)=241.90[M+1].
- [1196] 第三步:
- [1197] 5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-腈73-5
- [1198] 5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-8-carbonitrile
- [1199] 将原料8-溴-5-氟喹啉-2(1H)-酮73-4(9.0g, 37.2mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(90ml)中,然后再加入氰化锌(8.73g, 74.4mmol)和四三苯基磷铯(4.30g, 3.72mmol),反应混合液氮气保护后,升温至100℃反应6小时,反应完成后,加入纯化水(300ml),大量固体析出,过滤,滤饼经色谱柱纯化得到5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-腈73-5(3.5g, 收率49.8%)。
- [1200] LC-MS m/z(ESI)=189.00[M+1].
- [1201] 第四步:
- [1202] 2-氯-5-氟喹啉-8-腈化合物73-6
- [1203] 2-chloro-5-fluoroquinoline-8-carbonitrile
- [1204] 将原料5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-8-腈73-5(3.5g, 18.5mmol)加入到三氯氧磷(30ml)中,升温至110℃反应4小时,反应完成后,减压浓缩,粗品加入到饱和碳酸氢钠水溶液中,调节pH值至8,加入乙酸乙酯(50ml*3)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩,得到2-氯-5-氟喹啉-8-腈73-6(3.4g, 收率88.8%)。
- [1205] LC-MS m/z(ESI)=207.00[M+1].
- [1206] 第五步:
- [1207] 5-氟-2-甲基喹啉-8-腈化合物73-7
- [1208] 5-fluoro-2-methylquinoline-8-carbonitrile

- [1209] 将原料2-氯-5-氟喹啉-8-腈73-6(3.0g, 14.5mmol)、甲基硼酸(2.6g, 43.5mmol)、四三苯基磷钨(1.7g, 1.45mmol)和磷酸钾(9.2g, 43.5mmol)加入到1, 4-二氧六环(30ml)中, 氮气置换4次后, 升温至100℃, 反应4小时后, 反应完成, 加入纯化水(100ml)和乙酸乙酯(80ml*3ci), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经色谱柱纯化得到5-氟-2-甲基喹啉-8-碳腈73-7(850mg, 收率31.4%)。
- [1210] LC-MS m/z(ESI)=187.10[M+1].
- [1211] 第六步:
- [1212] 2-甲基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物73
- [1213] 2-methyl-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)quinoline-8-carbonitrile
- [1214] 将原料5-氟-2-甲基喹啉-8-碳腈73-7(374mg, 2.0mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(316mg, 1.0mmol)加入到二甲基亚砜(1ml)和N,N-二异丙基乙胺(1ml)中。反应混合液升温至130℃反应24小时, 反应完成后, 反向色谱柱纯化, 得到白色固体2-甲基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈化合物73(22mg, 收率4.6%)。
- [1215] LC-MS m/z(ESI)=483.20[M+1].
- [1216] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.55(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.25(d, 1H), 4.16(d, 1H), 4.04(dd, 2H), 3.89(d, 1H), 3.25(d, 2H), 2.70(s, 7H), 2.22(d, 5H), 2.13-1.92(m, 3H).
- [1217] 实施例74
- [1218] 3-氟-4-((1S, 5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物74

[1219] 3-fluoro-4-((1S, 5R)-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1220] 第一步:

[1221] (1S, 5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸化合物74-1

[1222] (1S, 5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid

[1223] 将原料(1S, 5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯 A-1.4(40g, 133.6mmol)加入到甲醇/水(400ml/100ml)的混合溶液中, 然后再加入氢氧化钠(16.0g, 400.8mmol)固体, 反应混合液升温至50℃反应2小时, 反应完成后, 降压浓缩, 用稀盐酸调节pH值至7-8, 加入乙酸乙酯(400ml*3)萃取, 合并有机相, 然后再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到类白色固体(1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸化合物74-1(35.0g, 收率91.8%)。

[1224] LC-MS m/z(ESI)=286.10[M+1].

[1225] 第二步:

[1226] (1S, 5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺化合物74-2

[1227] (1S, 5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide

[1228] 将原料(1S, 5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸74-1(15.0g, 52.6mmol)加入到无水四氢呋喃(300ml)中, 然后再加入N,N-二甲基甲酰胺(0.2ml), 接着缓慢滴加草酰氯(13.3g, 105.2mmol), 控制温度于25℃左右, 反应混合液于室温反应2小时, 然后减压浓缩, 除去多余的草酰氯, 然后再加入四氢呋喃溶解, 将其缓慢滴入冰的浓氨水中, 升温至室温反应2小时后, 反应完成, 加入乙酸乙酯(100ml*3)萃取, 合并有机相, 然后再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 得到黄色粘稠液(1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺74-2(13.5g, 收率90%)。

[1229] LC-MS m/z(ESI)=285.10[M+1].

[1230] 第三步:

[1231] (1S, 5R)-3-苄基-N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺化合物74-4

[1232] (1S, 5R)-3-benzyl-N-((E)-(dimethylamino)methylene)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxamide

[1233] 将原料(1S, 5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺74-2(13.5g, 47.4mmol)加入到1, 4-二氧六环(150ml)中, 然后再加入N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛74-3(11.3g, 94.8mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至回流反应2小时, 反应完成后, 直接浓缩。得到黄色粘稠液(1S, 5R)-3-苄基-N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺74-4(16.1g, 100.0%)。

[1234] LC-MS m/z(ESI)=340.20[M+1].

[1235] 第四步:

- [1236] (1S, 5R)-3-苄基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷化合物74-5
- [1237] (1S, 5R)-3-benzyl-1-(1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane
- [1238] 将原料(1S, 5R)-3-苄基-N-((E)-(二甲基氨基)亚甲基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺74-4(16.1g, 47.4mmol)加入到冰乙酸(100ml)中, 然后再加入盐酸肼(4.87g, 71.1mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至回流反应4小时, 反应完成后, 降温至室温, 然后加入饱和碳酸钠溶解, 调节pH值至8-9, 然后加入乙酸乙酯(1 50ml*3)萃取, 合并有机相, 然后再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 粗品经硅胶柱纯化, 得到(1S, 5R)-3-苄基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷74-5(13.0g, 收率88.7%)。
- [1239] LC-MS m/z(ESI)=309.10[M+1].
- [1240] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.90(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.50-7.10(m, 5H), 3.80-3.59(m, 2H), 3.19-2.96(m, 3H), 2.72(d, 1H), 1.86(d, 2H).
- [1241] 第五步:
- [1242] (1S, 5R)-3-苄基-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷化合物74-7
- [1243] (1S, 5R)-3-benzyl-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane
- [1244] 将原料(1S, 5R)-3-苄基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷74-5(2.0g, 6.5mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(15ml)和纯化水(5ml)中, 然后再加入4-溴-1-甲基哌啶74-6(4.63g, 26.0mmol), 接着加入碳酸铯(8.48g, 26.0mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至100℃反应2天, 反应完成后, 加入纯化水(50ml)和乙酸乙酯(50ml*3), 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干。粗品经硅胶柱纯化, 得到(1S, 5R)-3-苄基-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷74-7(1.5g, 收率57.0%)。

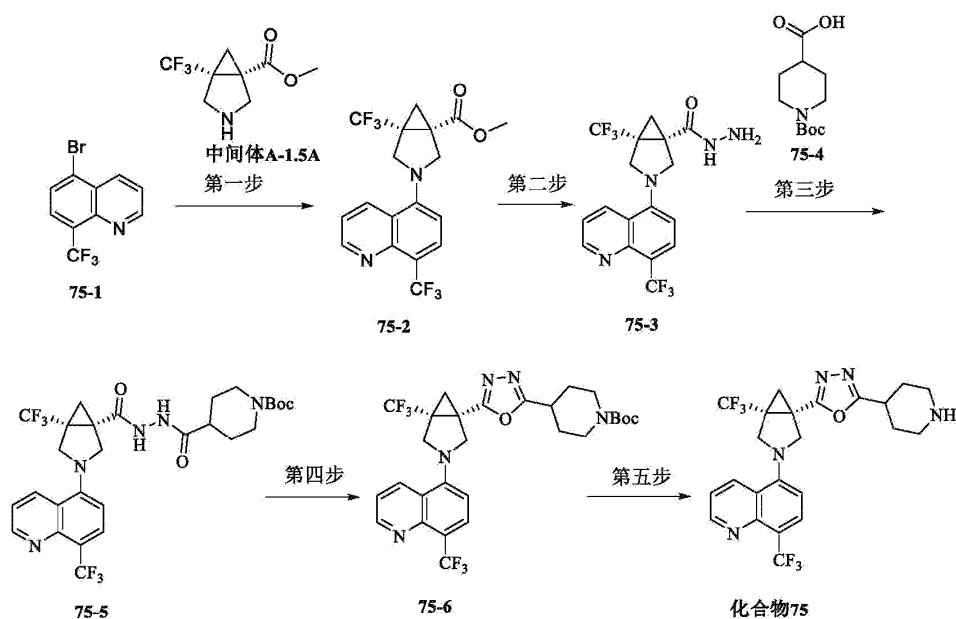
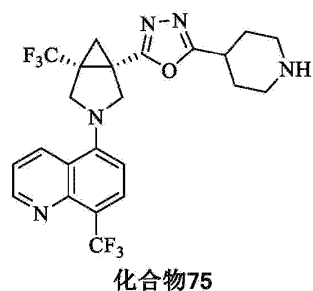
- [1245] LC-MS m/z (ESI)=406.20[M+1].
- [1246] 第六步:
- [1247] (1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷化合物74-8
- [1248] (1S, 5R)-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane
- [1249] 将原料(1S, 5R)-3-苄基-1-(1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷74-7(1.5g, 3.7mmol)加入到甲醇(15ml)中, 然后再加入10%的钨/碳(750mg)和20%的氢氧化钨/碳(150mg), 氢气置换4次后, 升温至45℃反应4小时, 反应完成后, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到(1S, 5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷74-8(1.2g, 收率102.6%)。
- [1250] LC-MS m/z (ESI)=316.20[M+1].
- [1251] 第七步:
- [1252] 3-氟-4-((1S, 5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物74
- [1253] 氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物74
- [1254] 3-fluoro-4-((1S, 5R)-1-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1H-1, 2,4-triazol-3-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile
- [1255] 将原料3, 4-二氟吡唑[1, 5-a]吡啶-7-碳腈74-9(250mg, 1.40mmol)和(1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷74-8(300mg, 0.95mmol)加入到二甲基亚砜(1ml), 然后再加入N,N-二异丙基乙胺(1ml), 反应混合液氮气保护, 升温至130℃反应4小时, 反应完成后, 直接经反向色谱柱纯化, 得到白色固体3-氟-4-((1S, 5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1, 2, 4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物74(190mg, 收率42.1%)。
- [1256] LC-MS m/z (ESI)=475.20[M+1].

[1257] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57(s, 1H), 8.24(d, 1H), 7.60(d, 1H), 6.44(d, 1H), 4.29–4.09(m, 4H), 3.97(d, 1H), 2.82(d, 2H), 2.20(d, 4H), 2.05–1.93(m, 6H), 1.62(d, 1H).

[1258] 实施例75

[1259] 2-(哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物75

[1260] 2-(piperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[1261] 第一步:

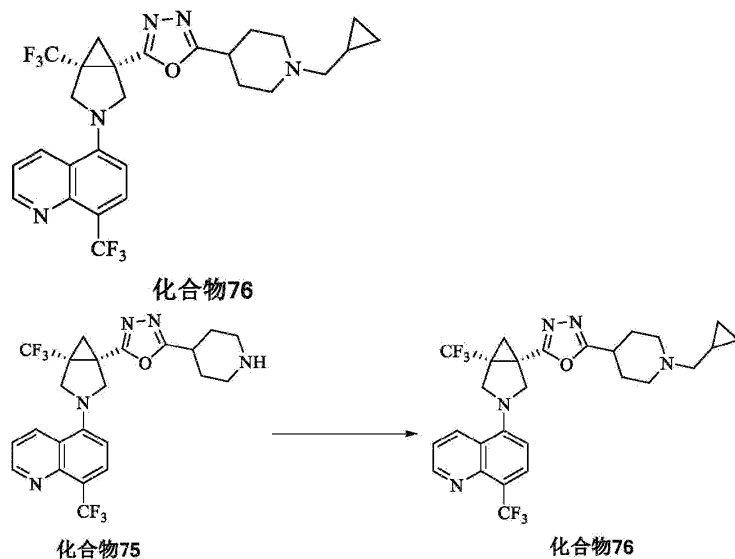
[1262] (1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸甲酯化合物75-2

- [1263] (1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate
- [1264] N₂氛围下, 将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体A-1.5A(2.30g, 10.9mmol)溶于1, 4-二氧六环(45.00mL)中, 随后依次加入5-溴-8-三氟甲基喹啉75-1(3.00g, 10.9mmol)、碳酸铯(14.2g, 43.6mmol)和RuPhosPdG3(920mg, 1.1mmol), N₂置换气三次, 升温至90℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物(1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸甲酯75-2(黄色固体, 5.00g)
- [1265] LC-MS m/z(ESI)=405.10[M+1].
- [1266] 第二步:
- [1267] (1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼化合物75-3
- [1268] (1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide
- [1269] N₂氛围下, 将2(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羧酸甲酯75-2(黄色固体, 5.00g)溶于1甲醇(50.0mL)中, 随后依次加入DBU(6.67g, 43.6mmol)、盐酸肼(2.6g, 43.6mmol)升温至90℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1: 3), 即可得到目标产物(1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼化合物75-3(黄色固体, 2.26g, 51%)
- [1270] LC-MS m/z(ESI)=405.10[M+1].
- [1271] 第三步:
- [1272] 4-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羧基)肼-1-羧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物75-5

- [1273] tert-butyl 4-(2-((1S, 5R)-5-(tri(luoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)piperidine-1-carboxylate
- [1274] 将原料1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸75-4(688mg, 3.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 再加入N, N, N', N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(2.28g, 3.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(580mg, 4.5mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼75-3(1.21g, 3.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到4-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯75-5(1.1g, 收率59.5%)。
- [1275] LCMS m/z (ESI)=616.2[M+1].
- [1276] 第四步:
- [1277] 4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物75-6
- [1278] tert-butyl 4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate
- [1279] 将4-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯75-5(1.1g, 1.79mmol)溶于20mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(904mg, 8.95mmol), 对甲苯磺酰氯(1.02g, 5.37mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物4-(5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯75-6(黄色固体, 875mg, 产率: 81.8%)。
- [1280] LC-MS m/z (ESI)=598.2[M+1].
- [1281] 第五步:

- [1282] 2-(哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物75
- [1283] 2-(piperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole
- [1284] 将原料4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯75-6(875mg, 1.46mmol)加入到二氯甲烷(6ml)中, 再加入三氟乙酸(3ml), 反应液于室温反应2小时, 减压浓缩, 然后反向柱纯化, 得到2-(哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物75(530mg, 收率72.9%)。
- [1285] LC-MS m/z (ESI)=498.2[M+1].
- [1286] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(dd, 1H), 8.66(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 4.09(d, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.82(d, 1H), 3.13(t, 1H), 3.03(d, 2H), 2.70(t, 2H), 2.34(d, 1H), 2.22(d, 1H), 1.95(dd, 2H), 1.65(q, 2H).
- [1287] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -58.08, -64.08, -73.52.
- [1288] 实施例76
- [1289] 2-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物76
- [1290] 2-(1-(cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

le



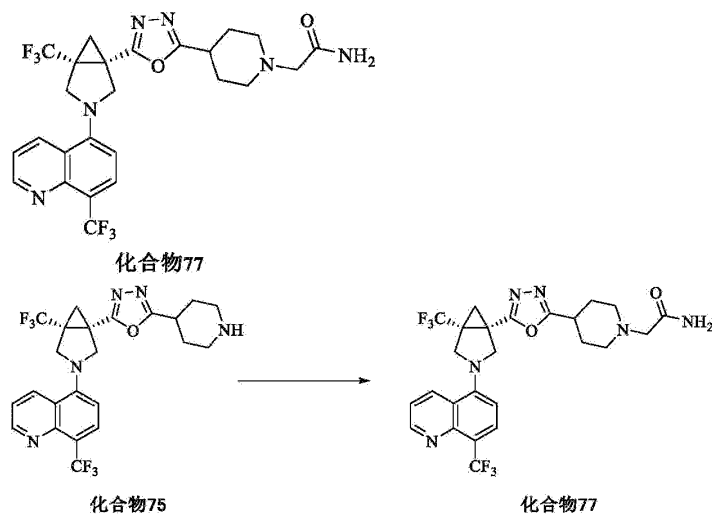
- [1291] 2-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物76
- [1292] 2-(1-(cyclopropylmethyl)piperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole
- [1293] 将2-(哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物75(100mg, 0.20mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 随后加入碳酸铯(130mg, 0.4mmol)和溴甲基环丙烷(34mg, 0.25mmol), 室温搅拌过夜, 反应完成后, 直接通过反向柱纯化, 得到目标产物2-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物76(白色固体, 15mg, 13.6%)。
- [1294] LC-MS m/z (ESI)=552.2[M+1].
- [1295] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01(dd, 1H), 8.65(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.97(t, 2H), 3.82(d, 1H), 2.99–2.85(m, 3H), 2.33(d, 1H), 2.23(d, 1H), 2.14(dd, 4H), 1.96(dd, 2H), 1.87–1.67(m, 2H), 0.96–0.63(m, 1H), 0.57–0.34(m, 2H), 0.14–0.01(m, 2H).

[1296] ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -58.07, -64.05.

[1297] 实施例77

[1298] 2-(4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺化合物77

[1299] 2-(4-(5-((1 S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)acetamide



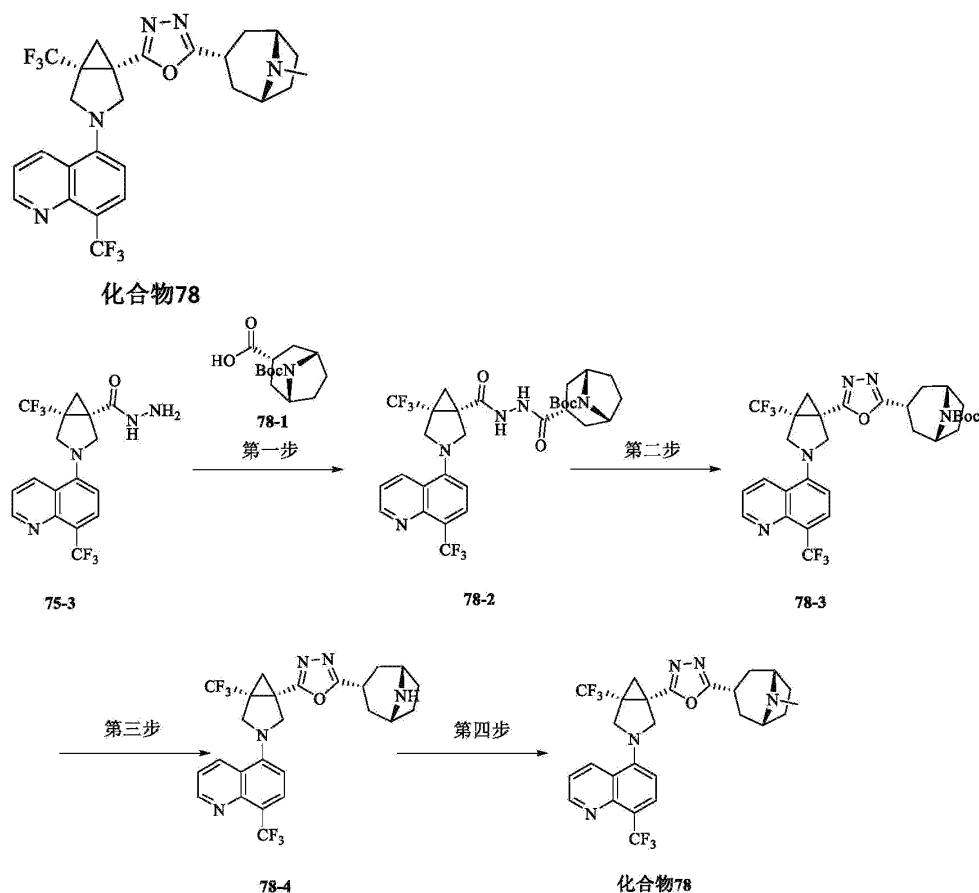
[1300] 2-(4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基)乙酰胺化合物77

[1301] 2-(4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)piperidin-1-yl)acetamide

[1302] 将2-(哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物75(100mg, 0.20mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中, 随后加入碳酸铯(130mg, 0.4mmol)和溴乙酰胺(35 mg, 0.25mmol), 室温搅拌过夜, 反应完成后, 直接通过反向柱纯化, 得到目标产物2-(1-(环丙基甲基)哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物77(白色固体, 43mg, 38.7%)。

[1303] LC-MS m/z (ESI)=555.2[M+1].

- [1304] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.15–8.89(m, 1H), 8.81–8.55(m, 1H), 8.04(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.08(d, 1H), 4.06–3.89(m, 2H), 3.81(d, 1H), 2.97(tt, 1H), 2.85(s, 2H), 2.79(d, 2H), 2.34(d, 1H), 2.22(q, 3H), 2.05–1.90(m, 2H), 1.82(dd, 2H).
- [1305] ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -58.08, -64.06.
- [1306] 实施例78
- [1307] 2-((1R, 3R, 5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物78
- [1308] 2-((1R, 3r, 5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[1309] 第一步:

[1310] (1R,3R,5S)-3-(2-(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯化合物78-2

[1311] tert-butyl(1R,3r,5S)-3-(2-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[1312] 将原料(1R, 3R, 5S)-8-(叔丁氧羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸78-1(255mg, 1.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(1ml)中, 再加入N, N, N', N' -四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(380mg, 1.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(357mg, 3.0mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼75-3(316mg, 1.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到(1R, 3r, 5S)-3-(2-(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯78-2(380mg, 收率59.2%)。

[1313] LCMS m/z(ESI)=642.2[M+1].

[1314] 第二步:

[1315] (1R,3R,5S)-3-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯化合物78-3

[1316] tert-butyl(1R,3r,5S)-3-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[1317] 将(1R,3R,5S)-3-(2-(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯78-2(380mg, 0.59mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(303mg, 3.0mmol), 对甲苯磺酰氯(338mg, 1.77mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕,

浓缩反应液，硅胶柱层析纯化，即可得到目标产物(1R,3R,5S)-3-(5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯78-3(黄色固体，257 mg，产率：69.8%)。

[1318] LC-MS m/z (ESI)=624.2[M+1].

[1319] 第三步：

[1320] 2-((1R,3R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑化合物78-4

[1321] 2-((1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazole

[1322] 将原料(1R,3R,5S)-3-(5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯78-3(257mg, 0.41mmol)加入到二氯甲烷(4ml)中，再加入三氟乙酸(2ml)，反应液于室温反应2小时，减压浓缩，然后反向柱纯化，得到2-((1R,3R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑78-4(110mg，收率51.2%)。

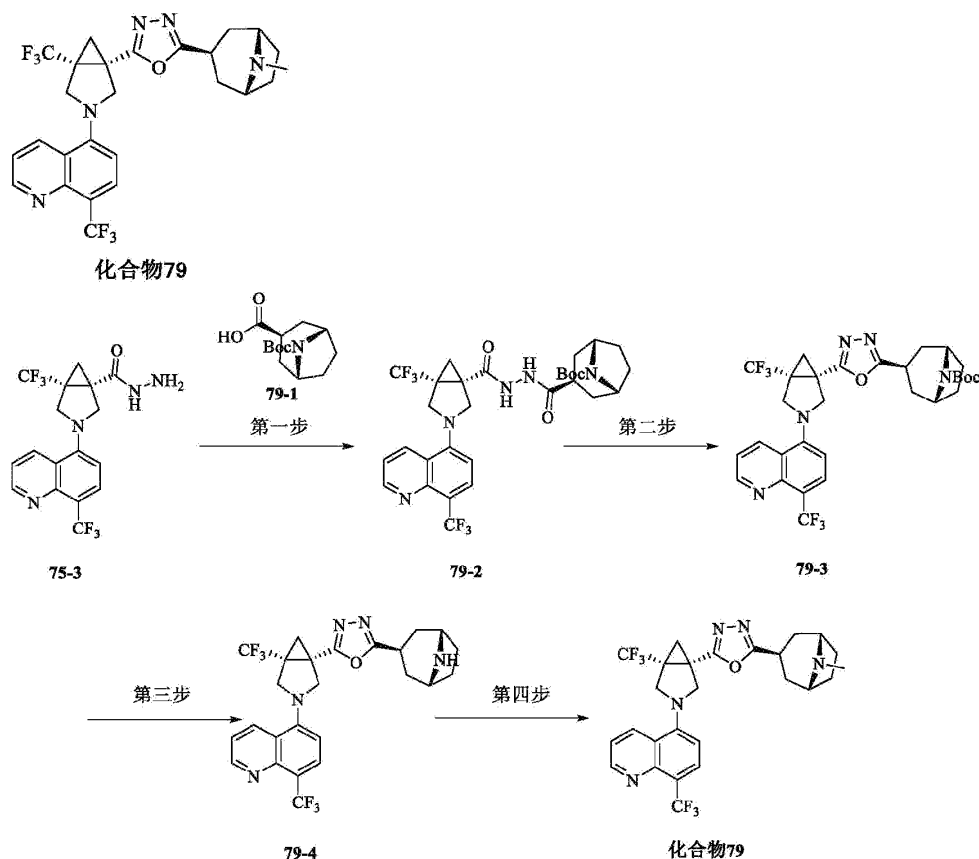
[1323] LC-MS m/z (ESI)=524.2[M+1].

[1324] 第四步：

[1325] 2-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑化合物78

[1326] 2-((1R,3r,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazole

- [1327] 将原料2-((1R,3R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑78-4(110mg, 0.21mmol)加入到甲醇(5ml)中, 然后再加入多聚甲醛(63mg, 2.1mmol)和氰基硼氢化钠(264mg, 4.2mmol), 反应混合液于室温反应过夜, 反应完成后, 直接过滤, 然后经反向色谱柱纯化, 得到2-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物78(38mg, 收率33.6%)。
- [1328] LC-MS m/z(ESI)=538.2[M+1].
- [1329] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(dd, 1H), 8.66(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 4.09(d, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.81(d, 1H), 3.59(s, 1H), 3.50(s, 3H), 2.45(s, 2H), 2.34(t, 1H), 2.21(d, 1H), 2.18-2.05(m, 2H), 1.89(d, 6H).
- [1330] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -58.07, -64.03.
- [1331] 实施例79
- [1332] 2-((1R,3S,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物79
- [1333] 2-((1R,3S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole



[1334] 第一步:

[1335] (1R,3S, 5S)-3-(2-(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯化合物79-2

[1336] tert-butyl(1R,3S, 5S)-3-(2-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[1337] 将原料(1R,3S, 5S)-8-(叔丁氧羰基)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸79-1(255 mg, 1.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(1ml)中, 再加入N, N, N', N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(380mg, 1.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(357mg, 3.0mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰

肼75-3(316mg, 1.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到(1R,3S, 5S)-3-(2-(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯化合物79-2(380mg, 收率59.2%)。

[1338] LCMS m/z (ESI)=642.2[M+1].

[1339] 第二步:

[1340] (1R,3S, 5S)-3-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯化合物79-3

[1341] tert-butyl(1R,3S, 5S)-3-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

[1342] 将(1R,3S, 5S)-3-(2-(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯79-2(380mg, 0.59mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(303mg, 3.0mmol), 对甲苯磺酰氯(338mg, 1.77mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物(1R,3S, 5S)-3-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯79-3(黄色固体, 257mg, 产率: 69.8%)。

[1343] LC-MS m/z (ESI)=624.2[M+1].

[1344] 第三步:

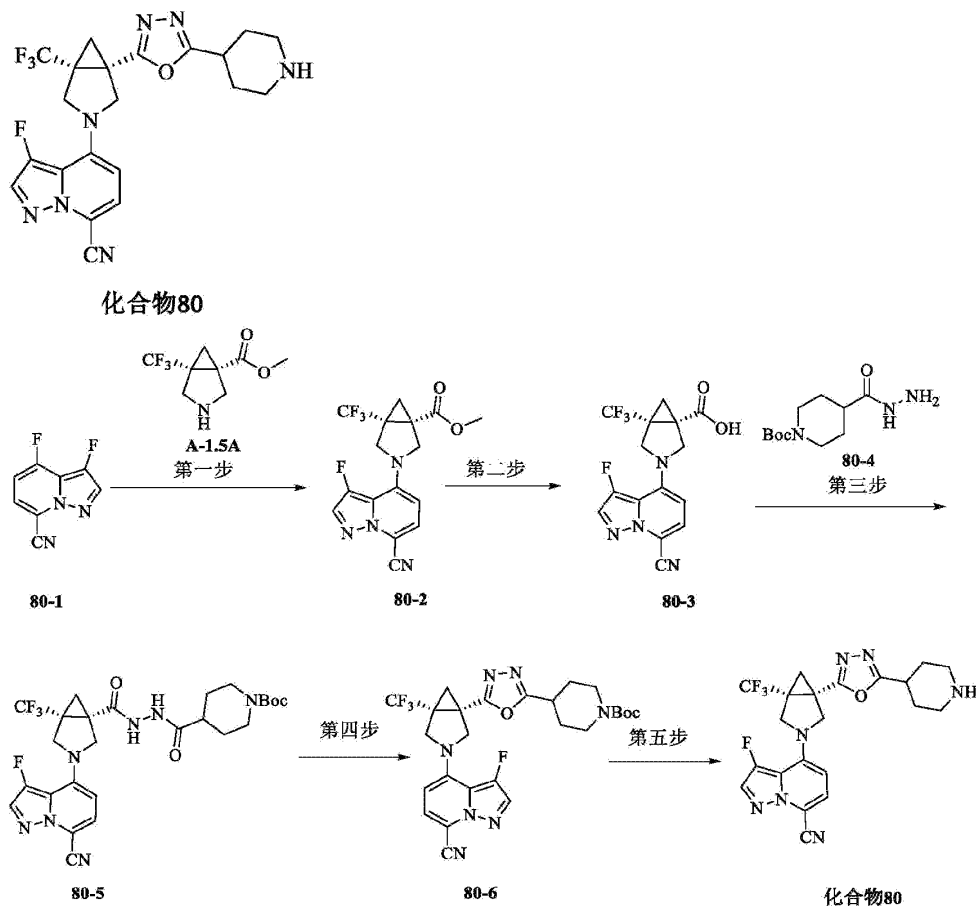
[1345] 2-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物79-4

[1346] 2-((1R,3S, 5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

- [1347] 将原料(1R,3S, 5S)-3-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯79-3(257mg, 0.41mmol)加入到二氯甲烷(4ml)中, 再加入三氟乙酸(2ml), 反应液于室温反应2小时, 减压浓缩, 然后反向柱纯化, 得到2-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物79-4(110mg, 收率51.2%)。
- [1348] LC-MS m/z(ESI)=524.2[M+1].
- [1349] 第四步:
- [1350] 2-((1R,3S,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物79
- [1351] 2-((1R,3S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole
- [1352] 将原料2-((1R,3S,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑79-4(110mg, 0.21mmol)加入到甲醇(5ml)中, 然后再加入多聚甲醛(63mg, 2.1mmol)和氰基硼氢化钠(264mg, 4.2mmol), 反应混合液于室温反应过夜, 反应完成后, 直接过滤, 然后经反向色谱柱纯化, 得到2-((1R,3S,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物79(38mg, 收率33.6%)。
- [1353] LC-MS m/z(ESI)=538.2[M+1].
- [1354] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(dd, 1H), 8.66(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 4.09(d, 1H), 3.98(t, 2H), 3.83(d, 1H), 3.50(s, 2H), 2.43-2.20(m, 9H), 2.01-1.84(m, 2H), 1.50-1.29(m, 3H).
- [1355] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -58.07, -63.79.
- [1356] 实施例80

[1357] 3-氟-4-((1S, 5R)-1-(5-(哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物80

[1358] 3-fluoro-4-((1S, 5R)-1-(5-(piperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1359] 第一步:

[1360] (1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯化合物80-2

[1361] methyl(1S, 5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate

[1362] 将原料3, 4-二氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈80-1(716mg, 4.0mmol)和(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯A-1.SA盐酸盐(982mg, 4.0m

mol)加入到二甲基亚砜(4ml)中, 然后再加入N,N-二异丙基乙胺(4ml), 反应混合液升温至130℃反应4小时。反应完成后, 加入纯化水(50ml)和乙酸乙酯(50ml*3次), 萃取, 然后合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经色谱柱纯化, 得到(1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯80-2(1.1g, 收率74.5%)。

[1363] LCMS m/z(ESI)=369.1[M+1].

[1364] 第二步:

[1365] (1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸化合物80-3

[1366] (1S, 5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylic acid

[1367] 将原料(1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯80-2(500mg, 1.36mmol)加入到甲醇(5ml)和水(5ml)混合溶液中, 然后再加入氢氧化锂(65mg, 2.72mmol)固体, 反应混合液于室温反应过夜, 反应完成后, 加入纯化水(50ml)和乙酸乙酯(50ml*3次), 萃取, 然后合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经色谱柱纯化, 得到(1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸80-3(380mg, 收率78.7%)。

[1368] LCMS m/z(ESI)=355.1[M+1].

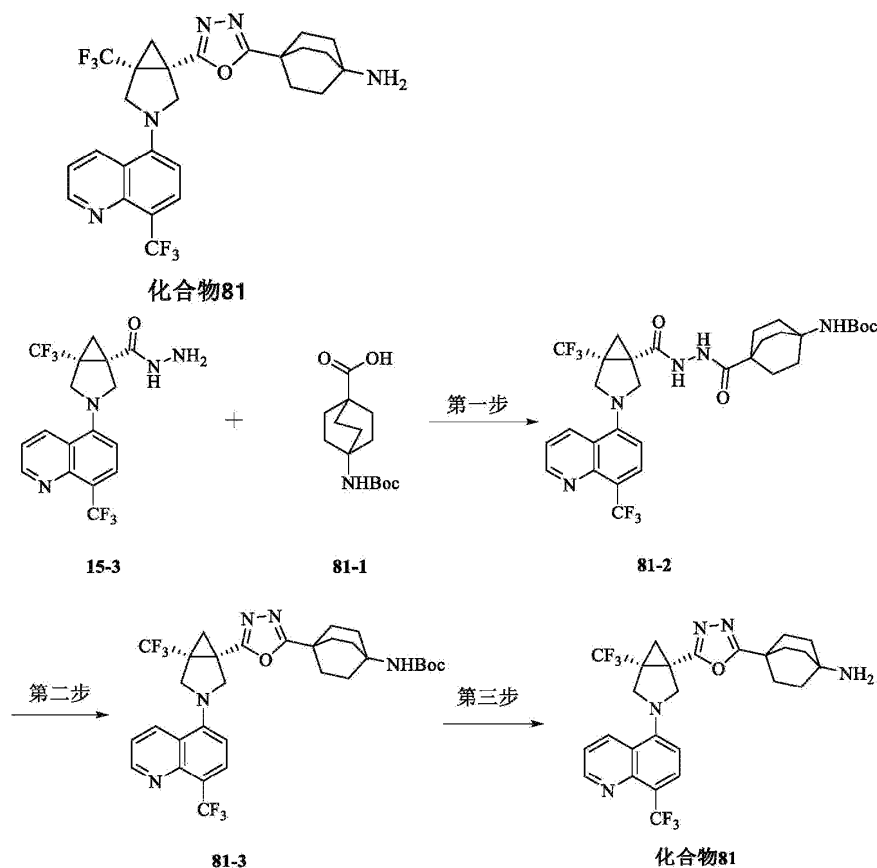
[1369] 第三步:

[1370] 4-(2-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯化合物80-5

[1371] tert-butyl 4-(2-((1S,5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)piperidine-1-carboxylate

- [1372] 将原料(1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸80-3(355mg, 1.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(1ml)中, 再加入N, N, N', N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(380mg, 1.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(357mg, 3.0mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入4-(肼羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯80-4(243mg, 1.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到4-(2-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯80-5(362mg, 收率62.4%)。
- [1373] LCMS m/z (ESI)=580.2[M+1].
- [1374] 第四步:
- [1375] 4-(5-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物80-6
- [1376] tert-butyl 4-(5-((1S,5R)-3-(7-cyano-3-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate
- [1377] 将4-(2-((1S, 5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯80-5(362mg, 0.62mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(303mg, 3.0mmol), 对甲苯磺酰氯(338mg, 1.77mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物4-(5-((1S,5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物80-6(黄色固体, 251mg, 产率: 72.1%)。
- [1378] LC-MS m/z (ESI)=562.2[M+1].
- [1379] 第五步:
- [1380] 3-氟-4-((1S, 5R)-1-(5-(哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-腈化合物80

- [1381] 3-fluoro-4-((1S, 5R)-1-(5-(piperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile
- [1382] 将原料(4-(5-((1S,5R)-3-(7-氰基-3-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯80-6(251mg, 0.45mmol)加入到二氯甲烷(4ml)中, 再加入三氟乙酸(2ml), 反应液于室温反应2小时, 减压浓缩, 然后反向柱纯化, 得到3-氟-4-((1S, 5R)-1-(5-(哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物80(110mg, 收率52.9%)。
- [1383] LC-MS m/z (ESI)=462.2[M+1].
- [1384] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.25(s, 1H), 7.62(d, 1H), 6.48(d, 1H), 4.40-3.94(m, 4H), 3.04(dd, 3H), 2.63(t, 2H), 2.40-2.20(m, 1H), 1.90(s, 3H), 1.62(q, 2H).
- [1385] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -64.50, -167.63.
- [1386] 实施例81
- [1387] 4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛烷-1-胺化合物81
- [1388] 4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-amine



[1389] 第一步：

[1390] (4-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)二环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯化合物81-2

[1391] tert-butyl(4-(2-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carbonyl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamate

[1392] 将原料4-((叔丁氧羰基)氨基)二环[2.2.2]辛烷-1-甲酸81-1(269mg, 1.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(1ml)中, 再加入N, N, N', N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(380mg, 1.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(357mg, 3.0mmol), 反应混合液于室温搅拌0.5小时, 然后再加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼15-3(316mg, 1.0mmol), 反应混合液于室温搅拌6小时, 然后经反向色谱柱纯化, 得到(4-(2-

((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)二环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯81-2(391mg, 收率59.6%)。

[1393] LCMS m/z (ESI)=656.2[M+1].

[1394] 第二步:

[1395] (4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯 化合物81-3

[1396] tert-butyl(4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamate

[1397] 将(4-(2-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羰基)二环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯81-2(391mg, 0.60mmol)溶于5mL二氯甲烷中, 随后加入三乙胺(303mg, 3.0mmol), 对甲苯磺酰氯(340mg, 1.80mmol), 室温搅拌5小时, TLC监测反应完毕, 浓缩反应液, 硅胶柱层析纯化, 即可得到目标产物(4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯81-3(黄色固体, 303mg, 产率: 79.3%)。

[1398] LC-MS m/z (ESI)=638.2[M+1].

[1399] 第三步:

[1400] 4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛烷-1-胺 化合物81

[1401] 4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-amine

[1402] 将原料(4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯81-3(303mg, 0.48mmol)加入到二氯甲烷(4ml)中, 再加入三氟乙酸(2ml), 反应液于室温反应2小时, 减压浓缩, 然后反向柱纯化, 得到4-(5-((1S, 5R)-5-

-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛烷-1-胺 化合物81(220mg, 收率86.3%)。

[1403] LC-MS m/z (ESI)=538.2[M+1].

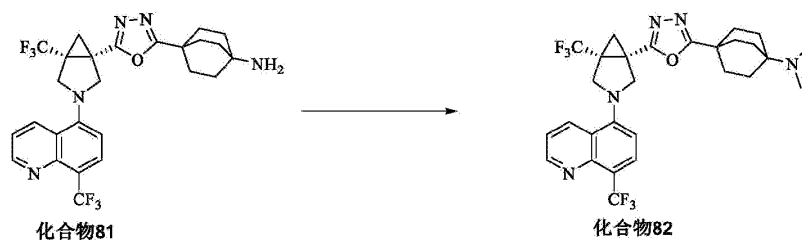
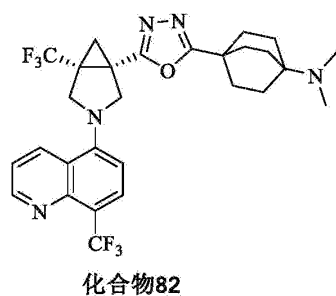
[1404] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01(dd, 1H), 8.65(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 5.75(br, 2H), 4.08(d, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.81(d, 1H), 2.34(d, 1H), 2.22(d, 1H), 1.95(dd, 6H), 1.68(dd, 6H).

[1405] ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -58.06, -64.09.

[1406] 实施例82

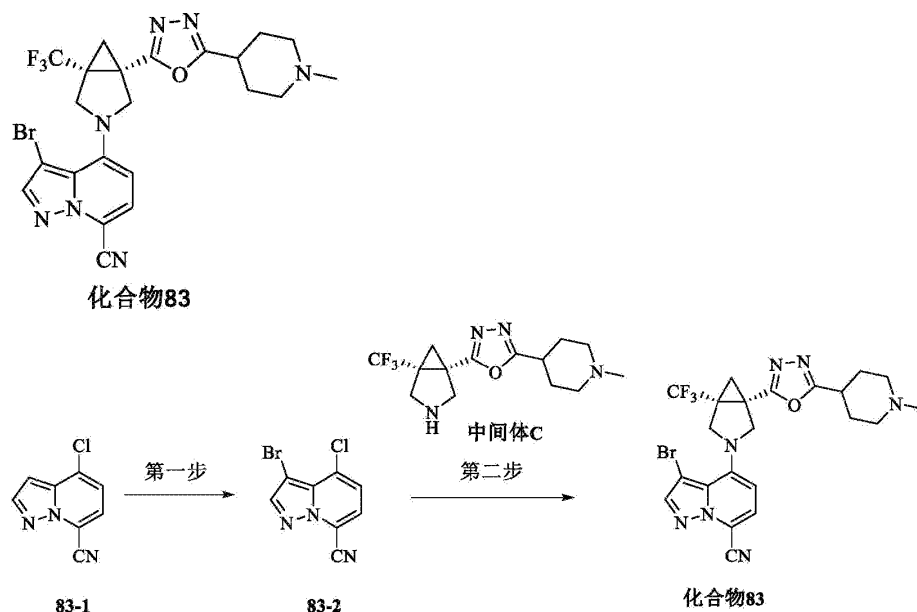
[1407] N,N-二甲基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-胺 化合物82

[1408] N,N-dimethyl-4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-amine



[1409] N,N-二甲基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-胺 化合物82

- [1410] N,N-dimethyl-4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-amine
- [1411] 将原料4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛烷-1-胺 化合物81(100mg, 0.19mmol)加入到甲醇(5ml)中, 然后再加入多聚甲醛(57mg, 1.9mmol)和氰基硼氢化钠(258mg, 3.8mmol), 反应混合液于室温反应过夜, 反应完成后, 直接过滤, 然后经反向色谱柱纯化, 得到N, N-二甲基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)二环[2.2.2]辛-1-胺 化合物82(56mg, 收率52.1%)。
- [1412] LC-MS m/z (ESI)=566.2[M+1].
- [1413] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.01(dd, 1H), 8.65(dd, 1H), 8.04(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.38(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.96(dd, 2H), 3.81(d, 1H), 2.33(d, 1H), 2.30-2.12(m, 7H), 1.99-1.88(m, 6H), 1.67(dd, 6H).
- [1414] ^{19}F NMR(376MHz, DMSO- d_6) δ -58.07, -64.10.
- [1415] 实施例83
- [1416] 3-溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物83
- [1417] 3-bromo-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1418] 第一步:

[1419] 3-溴-4-氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈 化合物83-2

[1420] 3-bromo-4-chloropyrazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1421] 将原料4-氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈83-1(300mg, 1.69mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3ml), 然后再加入N-溴代丁二酰亚胺(301mg, 1.69mmol), 反应混合液于室温反应过夜。反应完成后, 加入纯化水(50ml)和乙酸乙酯(50ml*3次), 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经硅胶柱纯化得到3-溴-4-氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈83-2(252mg, 收率57.8%)。

[1422] LC-MS m/z (ESI)=257.9[M+1].

[1423] 第二步:

[1424] 3-溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-腈 化合物83

[1425] 3-bromo-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1426] 将原料3-溴-4-氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈(252mg, 0.98mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二

唑化合物82(476mg, 1.5mmol)加入到1, 4-二氧六环(3ml)中, 然后再加入碳酸铯(977mg, 3.0mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯基)(2-氨基-1, 1'-联苯-2-基)钯(II)(84mg, 0.1mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至100℃反应3小时, 反应完成后, 直接反向色谱柱纯化, 得到1-甲基-5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-8-腈化合物83(110mg, 收率20.8%)。

[1427] LC-MS m/z (ESI)=538.10[M+1].

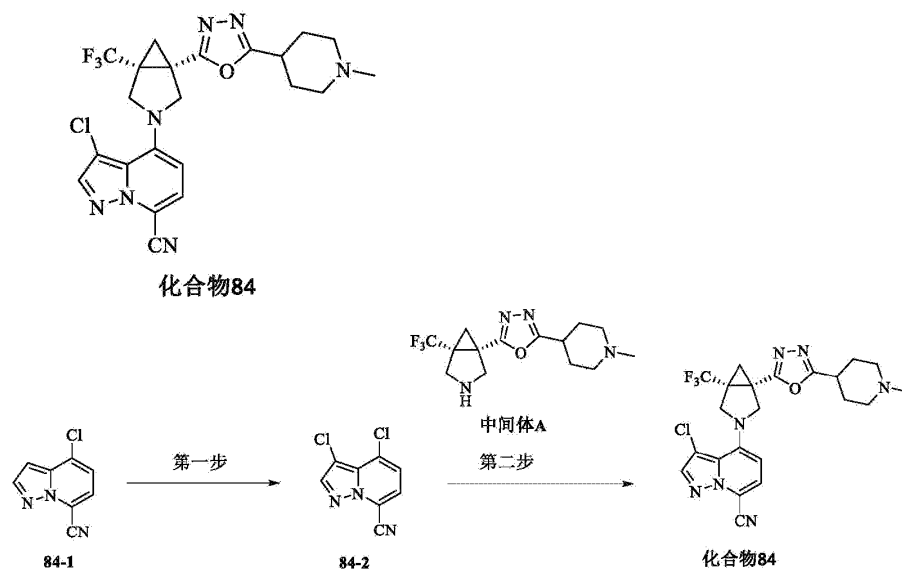
[1428] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.04(d, 1H), 4.09(d, 1H), 4.02(d, 1H), 3.88(d, 1H), 3.74(d, 1H), 2.94(ddd, 1H), 2.74(d, 2H), 2.36-2.24(m, 1H), 2.19(d, 4H), 2.06(t, 2H), 2.00-1.90(m, 2H), 1.80-1.68(m, 2H).

[1429] ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.96.

[1430] 实施例84

[1431] 3-氯-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-腈 化合物84

[1432] 3-chloro-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1433] 第一步:

[1434] 3, 4-二氯吡唑[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物84-2

[1435] 3,4-dichloropyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1436] 将原料4-氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈84-1(300mg, 1.69mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3ml), 然后再加入N-氯代丁二酰亚胺(226mg, 1.69mmol), 反应混合液于室温反应过夜。反应完成后, 加入纯化水(50ml)和乙酸乙酯(50ml*3次), 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经硅胶柱纯化得到3, 4-二氯吡唑[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物84-2(313mg, 收率87.4%)。

[1437] LC-MS m/z(ESI)=212.0[M+1].

[1438] 第二步:

[1439] 3-氯-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物84

[1440] 3-chloro-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1441] 将原料3, 4-二氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈84-2(211mg, 1.0mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体A(476mg, 1.5mmol)加入到1, 4-二氧六环(3ml)中, 然后再加入碳酸铯(977mg, 3.0mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯基)(2-氨基-1, 1'-联苯-2-基)钼(II)(84mg, 0.1mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至100℃反应3小时, 反应完成后, 直接反向色谱柱纯化, 得到3-氯-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈化合物84(121mg, 收率24.6%)。

[1442] LC-MS m/z (ESI)=492.1[M+1].

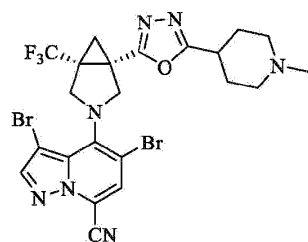
[1443] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.99(s, 1H), 7.29-7.25(m, 1H), 6.61(d, 1H), 4.11-4.03(m, 2H), 3.97(d, 1H), 3.62(d, 1H), 3.01-2.83(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.21-2.06(m, 5H), 2.03-1.95(m, 3H).

[1444] ^{19}F NMR(376MHz, Chloroform-d) δ -65.17.

[1445] 实施例85

[1446] 3, 5-二溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物85

[1447] 3, 5-dibromo-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

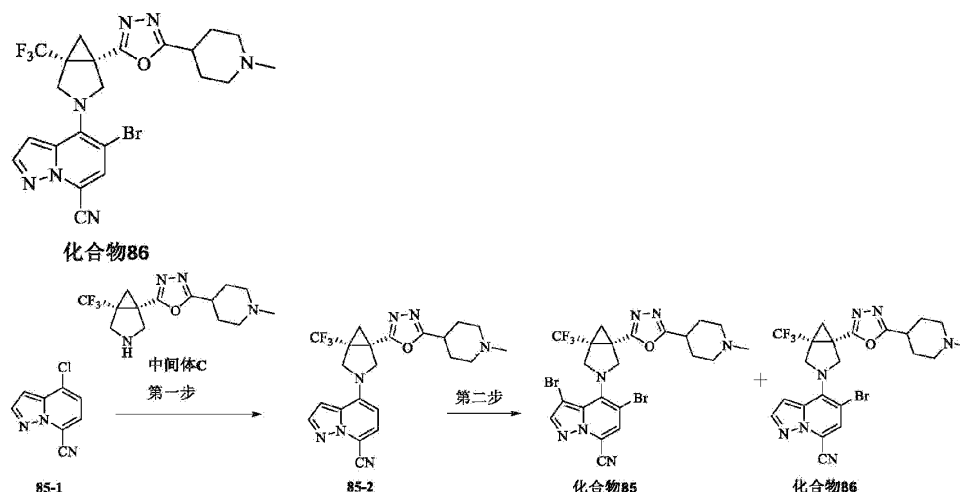


化合物85

[1448] 实施例86

[1449] 5-溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物86

[1450] 5-bromo-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1451] 第一步:

[1452] 4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物85-2

[1453] 4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1454] 将原料4-氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈85-1(178mg, 1.0mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(476mg, 1.5mmol)加入到1, 4-二氧六环(3ml)中, 然后再加入碳酸铯(977mg, 3.0mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯基)(2-氨基-1, 1'-联苯-2-基)钯(II)(84mg, 0.1mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至100℃反应3小时, 反应完成后, 直接反向色谱柱纯化, 得到4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-腈85-2(180mg, 收率39.3%)。

[1455] LC-MS m/z (ESI)=458.2[M+1].

[1456] 第二步:

[1457] 3, 5-二溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物85

[1458] 3, 5-dibromo-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1459] 5-溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物86

[1460] 5-bromo-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

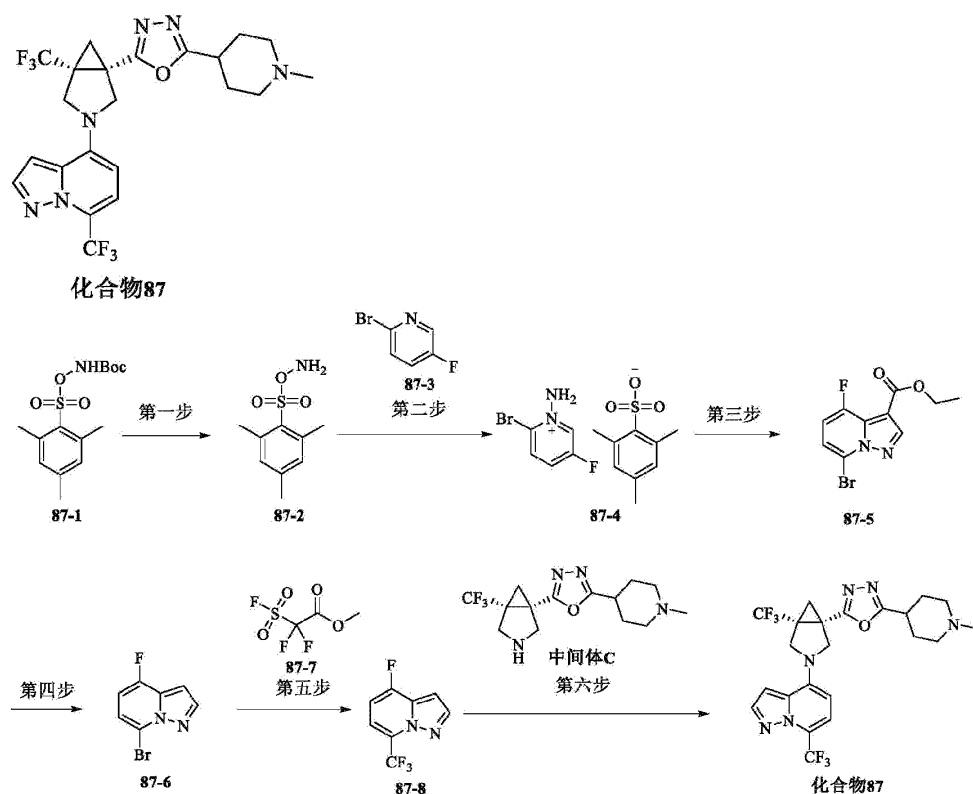
[1461] 将原料4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-腈85-2(180mg, 0.39mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3ml), 然后再加入N-氯代丁二酰亚胺(83mg, 0.47mmol), 反应混合液于室温反应过夜。反应完成后, 加入纯化水(50ml)和乙酸乙酯(50ml*3次), 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经反向色谱柱纯化, 分别得到3, 5-二溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物85(30mg, 收率12.5%)和5-溴-4-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物86(21mg, 收率10.0%)。

[1462] 化合物85: LC-MS m/z(ESI)=616.0[M+1].

[1463] ^1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 8.07(s, 1H), 7.50(s, 1H), 4.54(d, 1H), 4.31(d, 1H), 3.60(dd, 2H), 3.13-2.89(m, 3H), 2.51-2.30(m, 7H), 2.19(s, 2H), 2.03(d, 2H).

[1464] ^{19}F NMR(376MHz, Chloroform-d) δ -65.51.

[1470] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole



[1472] O-(均三甲苯磺酰基)羟胺 化合物87-2

[1473] O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamine

[1474] 将三氟乙酸(300ml)降温至0℃, 然后再加入原料叔丁基((甲磺酰基)氧基)氨基甲酸酯(100g, 31.7mmol), 于0℃搅拌4小时。反应完成后, 将反应混合液滴入冰水(1L)中, 大量固体析出, 过滤, 滤饼用冰水淋洗。然后再用石油醚(150ml)打浆, 过滤, 滤饼旋干直接用于下一步。白色固体O-(均三甲苯磺酰基)羟胺87-2(65g, 收率95.6%)。

[1475] LC-MS m/z(ESI)=216.1[M+1].

[1476] 第二步:

[1477] 1-氨基-2-溴-5-氟吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐 化合物87-4

[1478] 1-amino-2-bromo-5-fluoropyridin-1-ium, 2,4,6-trimethylbenzenesulfonate

[1479] 将O-(均三甲苯磺酰基)羟胺87-2(60g, 278mmol)和2-溴-5-氟吡啶87-3(49g, 278mmol)溶于二氯甲烷(600ml)中, 反应混合液于10℃搅拌18小时, 然后浓缩反应得到粗产物。粗产物加入乙酸乙酯(300ml)打浆, 过滤, 固体浓缩干, 得到白色固体1-氨基-2-溴-5-氟吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐87-4(60g, 收率55.6%)。

[1480] LC-MS m/z(ESI)=201.0&190.9.

[1481] 第三步:

[1482] 7-溴-4-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-甲酸乙酯 化合物87-5

[1483] ethyl 7-bromo-4-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridine-3-carboxylate

[1484] 将原料1-氨基-2-溴-5-氟吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐87-4(60g, 154mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(600ml)中, 降温至0℃, 然后再加入丙炔酸甲酯(12.9g, 154mmol), 接着分批加入三乙烯二胺(34.5g, 308mmol), 反应剧烈放热, 加完后, 缓慢升温至室温反应3小时。反应完成后, 加入纯化水(2L)和乙酸乙酯(1L*3次), 合并有机相, 再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干。粗品经硅胶柱纯化, 得到7-溴-4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸乙酯87-5(14g, 收率31.7%)。

[1485] LC-MS m/z(ESI)=287.0[M+1].

[1486] 第四步:

[1487] 7-溴-4-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶 化合物87-6

[1488] 7-bromo-4-fluoropyrazolo[1, 5-a]pyridine

[1489] 将原料7-溴-4-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-甲酸乙酯87-5(2.0g, 7.0mmol)溶于冰乙酸(12ml)和纯化水(12ml)中, 在搅拌下加入浓盐酸(9ml, 108mmol)。滴完后, 将反应混合液升温至100℃搅拌18小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 调pH值至8, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经硅胶柱层析纯化得到白色固体7-溴-4-氟吡唑并[1,5-a]吡啶87-6(1.1g, 收率72.8%)。

[1490] LC-MS m/z(ESI)=215.0[M+1].

[1491] 第五步:

[1492] 4-氟-7-(三氟甲基)吡唑[1, 5-a]吡啶 化合物87-8

[1493] 4-fluoro-7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine

[1494] 将原料7-溴-4-氟吡唑并[1, 5-a]吡啶化合物87-6(645mg, 3.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中, 再加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯87-7(1.16g, 9mmol)、碘化亚铜(572mg, 3.0mmol)和六甲基磷酰三胺(477mg, 3.0mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至110℃, 反应4小时, 反应完成后, 加入纯化水和乙酸乙酯, 垫硅藻土过滤, 滤液分液, 水相再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经硅胶柱层析纯化得到白色固体4-氟-7-(三氟甲基)吡唑[1, 5-a]吡啶87-8(430mg, 收率69.9%)。

[1495] LC-MS m/z(ESI)=205.0[M+1].

[1496] 第六步:

[1497] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(7-(三氟甲烷)吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑 化合物87

[1498] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(7-(trifluoromethyl)pyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole

[1499] 将原料4-氟-7-(三氟甲基)吡唑[1,5-a]吡啶87-8(205mg, 1.0mmol)和(1S,5R)-1-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.

1.0]己烷中间体C(300mg, 0.95mmol)加入到二甲基亚砜(1ml), 然后再加入N,N-二异丙基乙胺(1ml), 反应混合液氮气保护, 升温至130℃反应4小时, 反应完成后, 直接经反向色谱柱纯化, 得到白色固体2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(7-(三氟甲烷)吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物87(30mg, 收率42.1%)。

[1500] LC-MS m/z (ESI)=501.20[M+1].

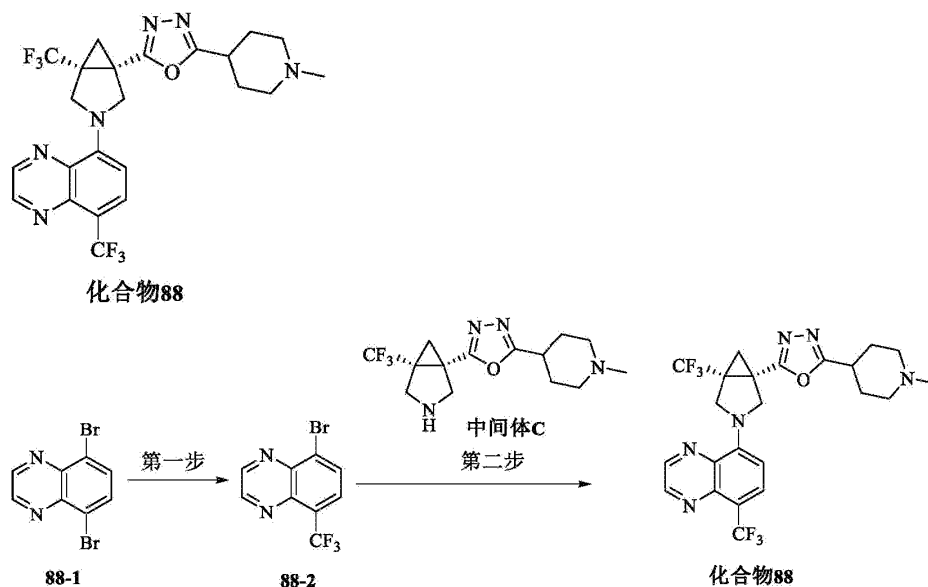
[1501] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.31(d, 1H), 4.47(d, 1H), 4.31(d, 1H), 4.21(d, 1H), 4.01(d, 1H), 2.94(tt, 1H), 2.72(dt, 2H), 2.36-2.27(m, 1H), 2.16(s, 3H), 2.09-1.90(m, 5H), 1.72(dt d, 2H).

[1502] ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -64.64, -65.48.

[1503] 实施例88

[1504] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹喔啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑 化合物88

[1505] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinoxalin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



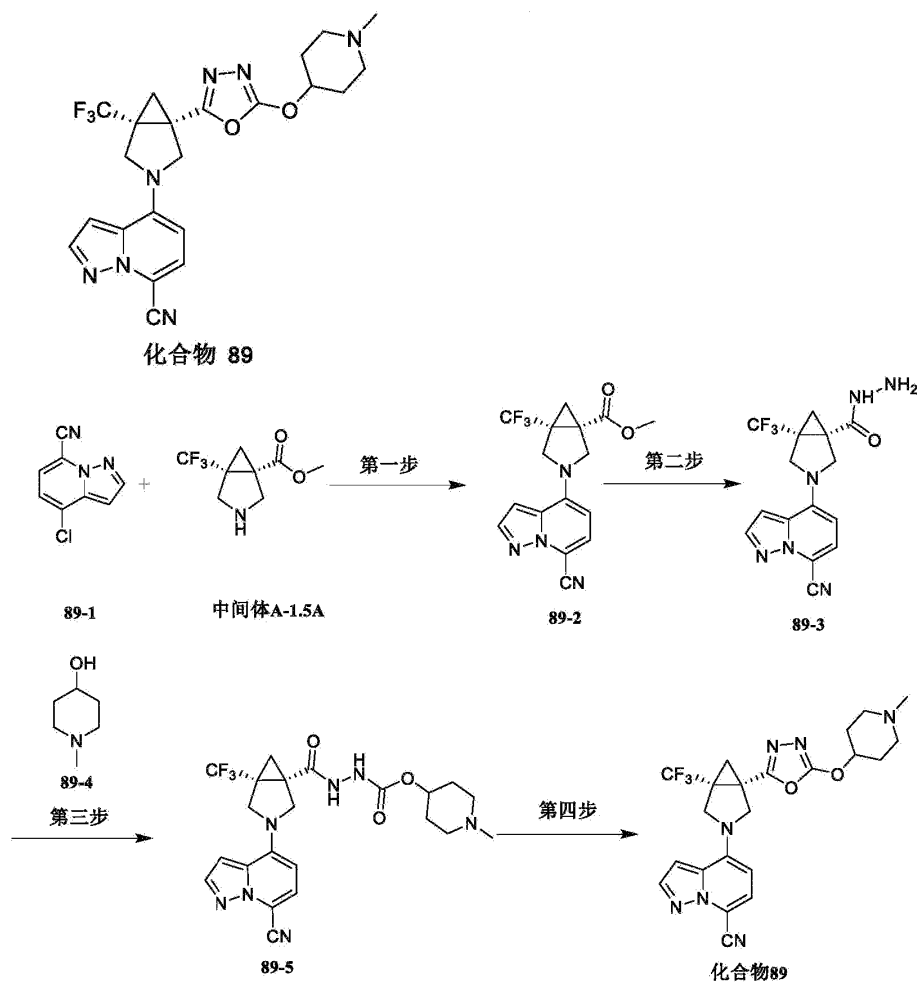
[1506] 第一步:

- [1507] 5-溴-8-(三氟甲基)苯并吡嗪88-2
- [1508] 5-bromo-8-(trifluoromethyl)quinoxaline
- [1509] 将原料5, 8-二溴苯并吡嗪88-1(864mg, 3.0mmol)加入到N,N-二甲基甲酰胺(10ml)中, 再加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(773mg, 6.0mmol)、碘化亚铜(572mg, 3.0mmol)和六甲基磷酰三胺(477mg, 3.0mmol), 反应混合液置于微波反应器中, 升温至130℃反应2小时, 反应完成后, 加入纯化水和乙酸乙酯, 垫硅藻土过滤, 滤液分液, 水相再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后旋干, 粗品经硅胶柱层析纯化得到白色固体5-溴-8-(三氟甲基)苯并吡嗪88-2(310mg, 收率37.3%)。
- [1510] LC-MS m/z(ESI)=276.90[M+1].
- [1511] 第二步:
- [1512] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹喔啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑 化合物88
- [1513] 2-(1-methylpiperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinoxalin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole
- [1514] 将原料5-溴-8-(三氟甲基)苯并吡嗪88-2(277mg, 1.0mmol)和2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1, 3, 4-噁二唑中间体C(476mg, 1.5mmol)加入到1, 4-二氧六环(3ml)中, 然后再加入碳酸铯(977mg, 3.0mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯基)(2-氨基-1, 1'-联苯-2-基)钯(II)(84mg, 0.1mmol), 反应混合液氮气保护后, 升温至100℃反应3小时, 反应完成后, 直接反向色谱柱纯化, 得到2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲烷)喹喔啉-5-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑 化合物88(156mg, 收率30.4%)。
- [1515] LC-MS m/z(ESI)=513.20[M+1].
- [1516] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.02(d, 1H), 8.93(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.04(d, 1H), 4.84(d, 2H), 4.27(d, 1H), 4.11(d, 1H), 2.95(ddt, 1H), 2.73(d, 2H), 2.29(d, 1H), 2.17(s, 3H), 2.12-1.89(m, 5H), 1.80-1.66(m, 2H).
- [1517] ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -57.56, -64.56.

[1518] 实施例89

[1519] 4-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-腈 化合物89

[1520] 4-((1S, 5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1521] 第一步: (1S, 5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯化合物89-2

[1522] (1S, 5R)-3-(7-cyanopyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylate

- [1523] N₂氛围下, 将(1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯中间体A-1.5A盐酸盐(1.00g, 4.08mmol)溶于1, 4-二氧六环(20.0mL)与水(2.00mL)中, 随后依次加入84-氯吡唑[1,5-a]吡啶-7-腈89-1(830mg,4.68mmol)碳酸铯(7.98g, 24.5mmol)和RuPh osPdG3(341mg,0.4mmol), N₂置换气三次, 升温至90℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到1.10g粗品目标产物(1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯化合物89-2(黄色固体, 1.1g, 收率3.8%)。
- [1524] LC-MS m/z(ESI)=351.25[M+1].
- [1525] 第二步: (1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼化合物89-3
- [1526] (1S,5R)-3-(7-cyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide
- [1527] N₂氛围下, 将((1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酯89-2(1.00g, 4.08mmol)溶于甲醇(20.0mL)中, 随后依次加入DBU(2.888g, 18.7mmol)和盐酸肼(963mg,14.2mmol), 水(0.4mL), N₂置换气三次, 升温至80℃反应3h。旋干溶剂, 反相C18柱层析纯化(酸法), 即可得到目标产物(1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼化合物89-3(黄白色固体, 300mg,收率30%)。
- [1528] LC-MS m/z(ESI)=351.2[M+1].
- [1529] 第三步: 1-甲基哌啶-4-基2-((1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯化合物89-5
- [1530] 1-methylpiperidin-4-yl 2-((1S,5R)-3-(7-cyanopyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate
- [1531] 将(1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼89-3(300mg, 0.85mmol)与4-氧基-1-甲基哌啶89-4(98mg, 0.85mmol), 三乙胺(156mg, 1.53mmol)溶于10.0mL二氯甲烷中, 0℃下缓慢滴加三光气(75mg, 0.255mmol)和的二氯甲烷10.0mL混合溶液溶, 反应1h后, 反应1

h后送样，LCMS送样反应完毕，浓缩，反相C18柱层析纯化(酸法)，即可得到目标产物1-甲基哌啶-4-基2-((1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯89-5(黄色油状液体100 mg)。

[1532] LC-MS m/z(ESI)=492.1[M+1].

[1533] 第四步：4-((1S,5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈化合物89

[1534] 4-((1S,5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1535] 将1-甲基哌啶-4-基2-((1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯89-5(100mg, 0.23mmol)溶于乙腈20ml中，然后加入碳酸铯(150mg, 0.46mmol)，对甲基苯磺酰氯(88mg, 0.46mmol)搅拌3小时，LCMS反应完毕，反应液直接浓缩，TLC纯化(酸法)，得到目标产物3-(5-((1S,5R)-3-(8-氰基喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯化合物89(淡黄色固体，15mg, 15.6%)

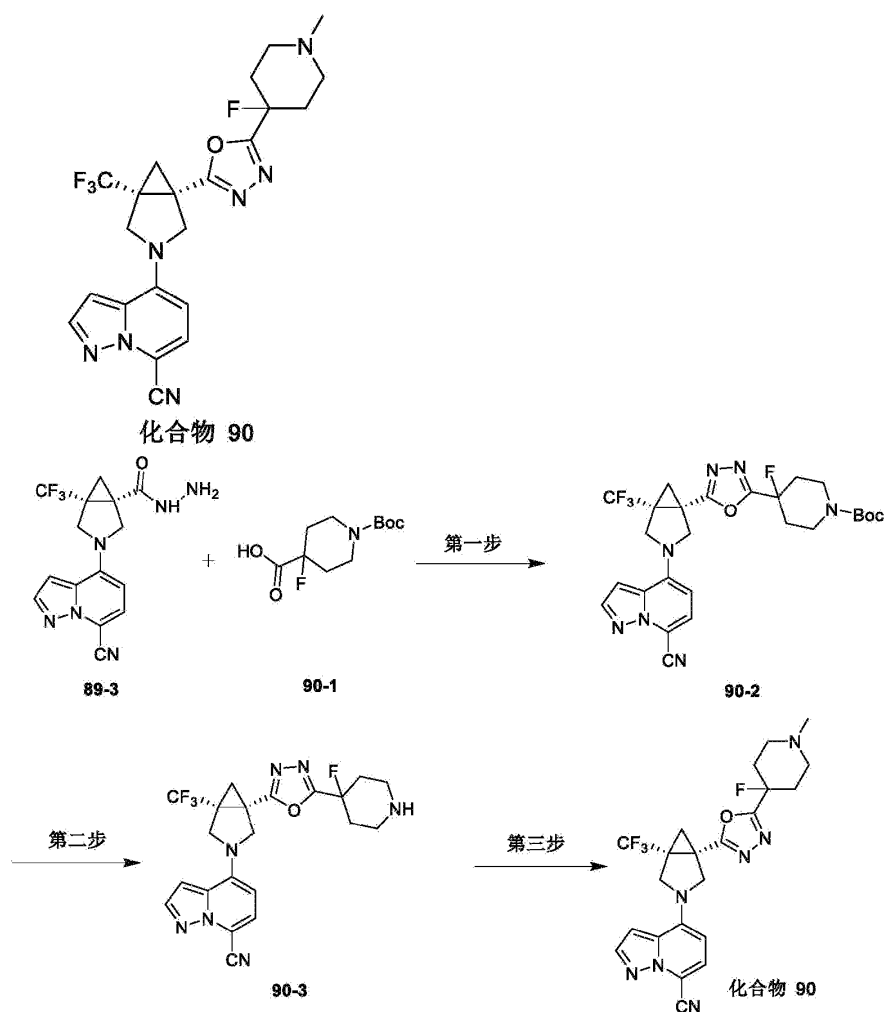
[1536] LC-MS m/z(ESI)=474.2[M+1].

[1537] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 8.01(d, 1H), 7.23(d, 1H), 6.83(d, 1H), 6.06(d, 1H), 5.01(s, 1H), 4.39-4.19(m, 3H), 4.10(d, 1H), 2.77(s, 2H), 2.40(m, 6H), 2.24(s, 2H), 2.05(s, 3H)

[1538] 实施例90

[1539] 4-((1S,5R)-1-(5-(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈化合物90

[1540] 4-((1S,5R)-1-(5-(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1541] 第一步:

[1542] 4-(5-((1S, 5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯化合物90-2

[1543] tert-butyl 4-(5-((1S, 5R)-3-(7-cyanopyrazolo[1, 5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-4-fluoropiperidine-1-carboxylate

[1544] 将1-(叔丁氧羰基)-4-氟哌啶-4-羧酸90-1(197mg, 0.79mmol)溶于二氯甲烷20 ml中, 随后加入HATU(403mg, 1.03mmol), DIPEA(203mg, 1.58mmol)低温搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)

-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼89-3(280mg, 0.79mmol), 搅拌2小时,TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(1100mg, 3.9mmol)搅拌3小时,LCMS反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物4-((1S, 5R)-3-(7-氰基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯90-2(淡黄色固体, 330mg, 73.8%)

[1545] LC-MS m/z(ESI)=562.2[M+1].

[1546] 第二步:

[1547] 4-((1S, 5R)-1-(5-(4-氟哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-甲腈化合物90-3

[1548] 4-((1S, 5R)-1-(5-(4-fluoropiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1549] 将上述产品4-((1S,5R)-1-(5-(4-氟哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-甲腈90-2 330mg粗品, 加入三氟乙酸0.60mL二氯甲烷3.00mL,搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 后得到产品90-3(淡黄色固体, 210mg,77%)

[1550] LC-MS m/z(ESI)=462.10[M+1].

[1551] 第三步:

[1552] 4-((1S, 5R)-1-(5-(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-甲腈化合物90

[1553] 4-((1S, 5R)-1-(5-(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile

[1554] 将5-((1S, 5R)-1-(5-(3-氟氮杂环丁烷-3-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)喹啉-8-腈90-3(130mg, 0.28mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入三乙胺1mL,多聚甲醛(250mg, 9mmol), 氰基硼氢化钠(506mg, 13.5mmol)升温至80度搅拌3小时,TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(碱法), 得到目标产物4-((1S, 5R)-1-(5-(4-氟-1-甲基哌啶-4

-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1, 5-a]吡啶-7-甲腈化合物90(淡黄色固体, 110mg, 26.7%)。

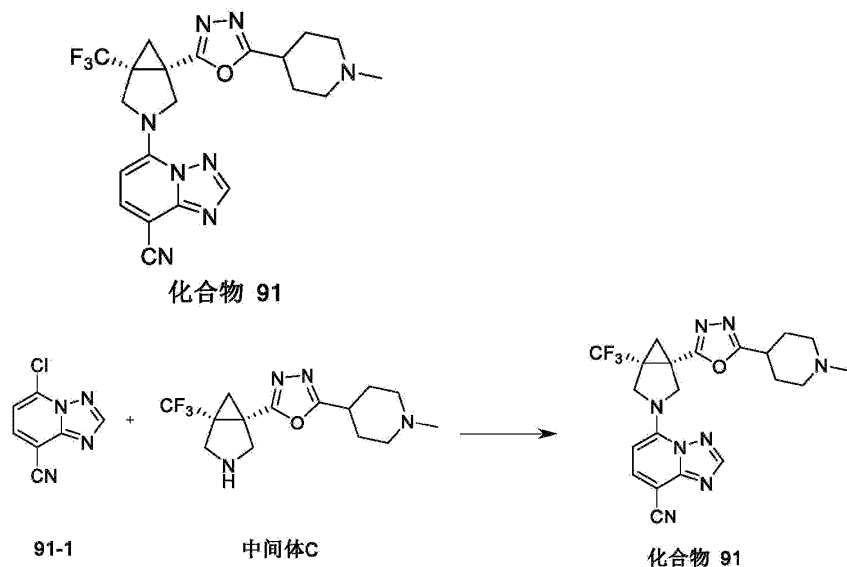
[1555] LC-MS m/z (ESI)=476.10[M+1].

[1556] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 8.03(d, 1H), 7.24(s, 1H), 6.85(d, 1H), 6.12(d, 1H), 4.49-4.35(m, 2H), 4.28(d, 1H), 4.12(d, 1H), 3.46(d, 4H), 2.67(s, 4H), 2.48(d, 1H), 1.86(d, 4H).

[1557] 实施例91

[1558] 5-((1S, 5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-a]吡啶-8-甲腈化合物91

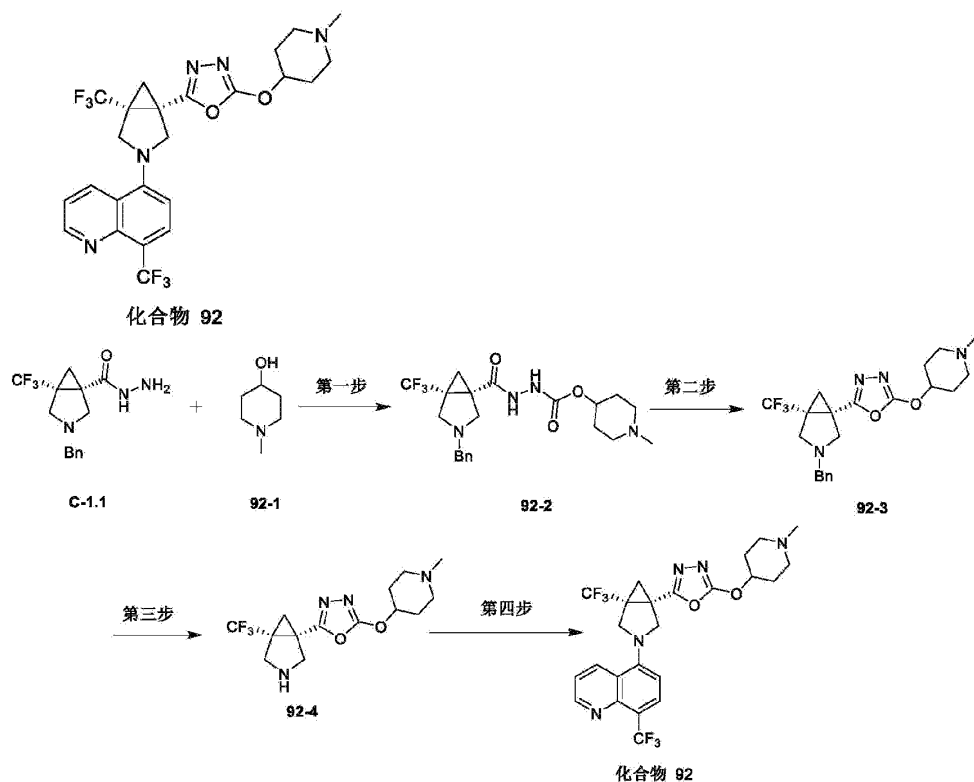
[1559] 5-((1S, 5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-[1, 2, 4]triazolo[1, 5-a]pyridine-8-carbonitrile



[1560] 第一步:

[1561] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-[1, 2, 4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈化合物91

- [1562] 5-((1S,5R)-1-(5-(1-methylpiperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine-8-carbonitrile
- [1563] N₂氛围下,将2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑中间体C(176mg, 0.55mmol)溶于1,4-二氧六环(3.50mL)中,随后依次加入5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-A]吡啶-8-甲腈91-1(100mg, 0.55mmol)碳酸铯(717mg, 2.20mmol)和RuPhosPdG3 (46mg, 0.055mmol),水(0.60mL), N₂置换气三次,升温至80℃反应2h。旋干溶剂,乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干溶剂,反应液直接浓缩TL C (DCM: MeOH=10: 1),即可得到目标产物5-((1S,5R)-1-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈化合物91(黄白色固体, 25mg, 9.7%)。
- [1564] LC-MS m/z(ESI)=459.10[M+1].
- [1565] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(s, 1H), 8.13(d, 1H), 6.51(d, 1H), 4.89(t, 2H), 4.44(d, 1H), 4.29(d, 1H), 2.94(tt, 1H), 2.72(d, 2H), 2.32(d, 1H), 2.17(s, 3H), 2.00(ddt, 5H), 1.79-1.66(m, 2H).
- [1566] 实施例92
- [1567] 2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1,3,4-噁二唑化合物92
- [1568] 2-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1,3,4-oxadiazole



[1569] 第一步：1-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(7-氟基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯化合物92-2

[1570] 1-methylpiperidin-4-yl 2-((1S,5R)-3-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate

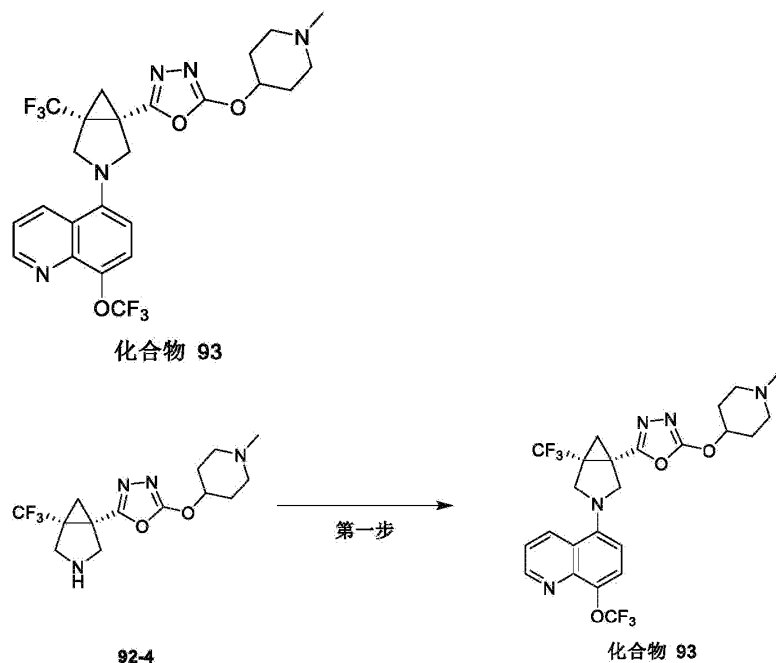
[1571] 将(1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼C-1.1(4.008g, 8.5mmol)与4-氧基-1-甲基哌啶92-1(0.98g, 8.5mmol)，三乙胺(5.2g, 51mmol)溶于10.0mL二氯甲烷中，0℃下缓慢滴加三光气(1.00g, 3.4mmol)和的二氯甲烷10.0mL混合溶液溶，反应1h后，反应1h后送样，LCMS送样反应完毕，浓缩，柱层析纯化(DCM: EA=10: 1)，即可得到目标产物11-甲基哌啶-4-基-2-((1S,5R)-3-(7-氟基吡唑并[1, 5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯92-2(黄色油状液体1.20g)。

[1572] LC-MS m/z(ESI)=441.1[M+1].

[1573] 第二步：2-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1, 3, 4-噁二唑化合物92-3

- [1574] (1S,5R)-3-(7-cyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbohydrazide
- [1575] N₂氛围下, 将11-甲基哌啶-4-基2-((1S,5R)-3-(7-氰基吡唑并[1,5-a]吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-羰基)肼-1-羧酸酯92-2(1.20g, 2.72mmol)溶于乙腈(20.0mL)中, 随后依次然后加入碳酸铯(1.77g, 5.44mmol), 对甲基苯磺酰氯(1.04g, 5.44mmol)搅拌3小时, 升温至80℃反应3h。旋干溶剂, 反相C18柱层析纯化(酸法), 即可得到目标产物2-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1, 3, 4-噁二唑化合物92-3(黄白色固体, 1.0g, 收率86.9%)。
- [1576] LC-MS m/z(ESI)=423.2[M+1].
- [1577] 第三步: 2-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物92-4
- [1578] 2-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole
- [1579] N₂氛围下, 将12-((1S,5R)-3-苄基-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1, 3, 4-噁二唑92-3(1.0g, 2.36mmol)溶于甲醇(20.0mL)中, 随后依次然后加入Pd/C (1.77g, 5.44mmol), 对甲基苯磺酰氯(1.04g, 5.44mmol)搅拌3小时, 升温至80℃反应3h。旋干溶剂, 反相C18柱层析纯化(酸法), 即可得到目标产物2-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物92-4(黄白色固体, 500mg, 收率86.9%)。
- [1580] LC-MS m/z(ESI)=333.2[M+1].
- [1581] 第四步:
- [1582] 2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物92
- [1583] 2-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

- [1584] N₂氛围下, 将2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑92-4(100mg, 0.24mmol)溶于1, 4-二氧六环(3.50mL)中, 随后依次加入5-溴-8-三氟甲基喹啉(65.7mg, 0.24mmol)碳酸铯(313mg, 0.96mmol)和RuPhosPdG3(20mg, 0.024mmol), N₂置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物92(黄白色固体, 40mg)。
- [1585] LC-MS m/z(ESI)=528.10[M+1]
- [1586] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.07(dd, 1H), 8.35(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 4.98(s, 1H), 3.97(d, 1H), 3.86(dd, 2H), 3.71(d, 1H), 2.74(s, 2H), 2.36-2.43(m, 5H)2.25(d, 4H), 2.03(s, 2H)
- [1587] 实施例93
- [1588] 2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物93
- [1589] 2-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5-((1S,5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[1590] N_2 氛围下, 将2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑92-4(100mg, 0.24mmol)溶于1, 4-二氧六环(3.50mL)中, 随后依次加入5-溴-8-三氟甲氧基喹啉(65.7mg, 0.24mmol)碳酸铯(313mg, 0.96mmol)和RuPhosPdG3(20mg, 0.024mmol), N_2 置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩TLC(DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物93(黄白色固体, 30mg)。

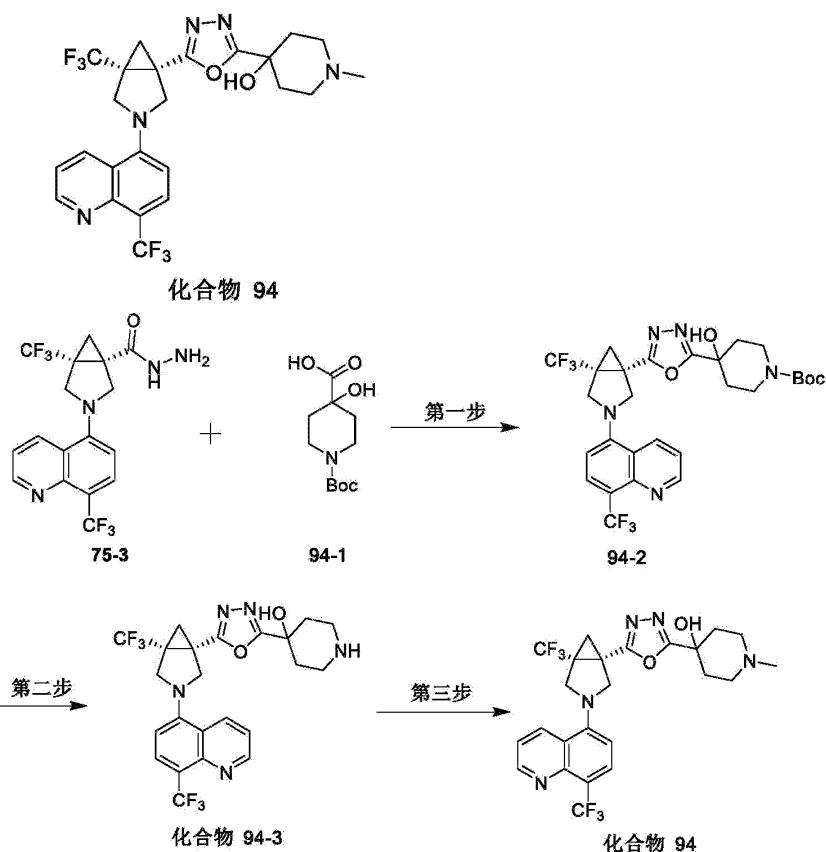
[1591] LC-MS m/z (ESI)=544.10[M+1]

[1592] 1H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.04(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 4.99(s, 1H), 3.92(d, 1H), 3.80-3.72(m, 2H), 3.65(d, 1H), 2.76(s, 2H), 2.39-2.45(m, 5H), 2.32-2.21(m, 4H), 2.05(s, 2H)

[1593] 实施例94

[1594] 4-((1S,5R)-1-(5-(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈化合物94

[1595] 4-((1S, 5R)-1-(5-(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazolo[1, 5-a]pyridine-7-carbonitrile



[1596] 第一步:

[1597] 4-羟基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯化合物94-2

[1598] tert-butyl 4-hydroxy-4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

- [1599] 将1-(叔丁氧羰基)-4-羟基哌啶-4-羧酸94-1(218mg, 0.79mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(428.7mg, 1.125mmol), DIPEA(390mg, 3.00mmol)40℃搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼75-3(300mg, 0.75mmol), 搅拌2小时, TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(636mg, 2.25mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 继续反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物4-4-羟基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯94-2(淡黄色固体, 170mg, 37.3%)
- [1600] LC-MS m/z(ESI)=614.2[M+1].
- [1601] 第二步:
- [1602] 4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-4-醇化合物94-3
- [1603] 4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-4-ol
- [1604] 将上述产品4-羟基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯94-2 170mg粗品, 加入三氟乙酸0.60mL二氯甲烷3.00mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 后得到产品4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-4-醇94-3(淡黄色固体, 130mg, 91.5%)
- [1605] LC-MS m/z(ESI)=514.10[M+1].
- [1606] 第三步:
- [1607] 1-甲基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-4-醇化合物94
- [1608] 1-methyl-4-(5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidin-4-ol

[1609] 将4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-4-醇94-3(130mg, 0.25mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入三乙胺1mL, 多聚甲醛(250mg, 9mmol), 氰基硼氢化钠(506mg, 13.5mmol)升温至80度搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接浓缩, , TLC反应完毕, 反应液直接过滤浓缩, TLC(DCM: MeOH=10: 1)纯化得到目标产物1-甲基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-4-醇化合物94(淡黄色固体, 30mg, 26.7%)。

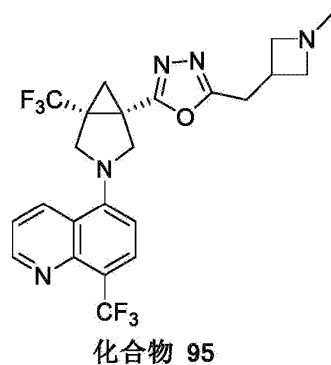
[1610] LC-MS m/z (ESI)=528.10[M+1].

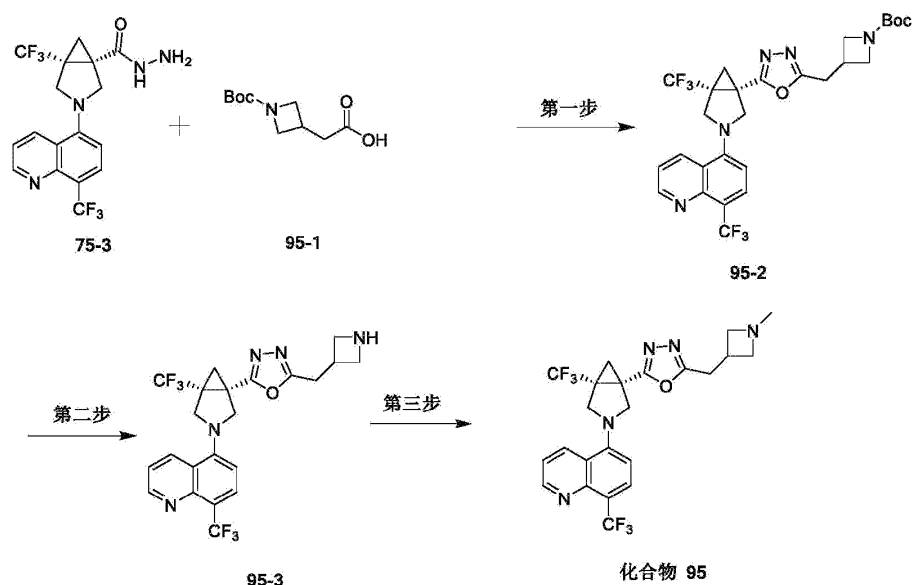
[1611] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.07(td 1H), 8.36(ddd, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.55–7.45(m, 1H), 7.19(s, 1H), 4.06(t, 1H), 3.94–3.84(m, 2H), 3.75–3.68(m, 1H), 3.41(s, 1H), 3.26(s, 1H), 2.83(s, 3H), 2.48(s, 4H), 2.32(s, 2H), 2.22(d, 1H), 2.13(d, 1H).2.04(s, 1H)

[1612] 实施例95

[1613] 2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物95

[1614] 2-((1-methylazetidin-3-yl)methyl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole





[1615] 第一步:

[1616] 3-((5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯化合物95-2

[1617] tert-butyl 3-((5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)azetidine-1-carboxylate

[1618] 将2-(1-(叔丁氧羰基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸95-1(191mg, 0.88mmol)溶于二氯甲烷20ml中, 随后加入HATU(428.7mg, 1.125mmol), DIPEA(390mg, 3.00mmol)40℃搅拌5分钟, 然后加入(1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼75-3(300mg, 0.75mmol), 搅拌2小时, TLC反应完毕, 随后加入伯吉斯试剂(636mg, 2.25mmol)搅拌3小时, LCMS反应完毕, 继续反应液直接浓缩, 反相C18柱层析纯化(酸法), 得到目标产物3-((5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯95-2(淡黄色固体, 200mg, 46.2%)

[1619] LC-MS m/z(ESI)=584.2[M+1].

[1620] 第二步:

[1621] 2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物95-3

[1622] 2-(azetidin-3-ylmethyl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

[1623] 将上述产品4-羟基-4-(5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯95-2 200mg粗品, 加入三氟乙酸0.40mL二氯甲烷2.00mL, 搅拌半小时后, 送样LCMS反应完毕, 反应液浓缩, 后得到产品2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑95-3(淡黄色固体, 160mg, 96.9%)

[1624] LC-MS m/z(ESI)=484.10[M+1].

[1625] 第三步:

[1626] 2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物95

[1627] 2-((1-methylazetidin-3-yl)methyl)-5-((1S, 5R)-5-(trifluoromethyl)-3-(8-(trifluoromethyl)quinolin-5-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3, 4-oxadiazole

[1628] 将2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-5-((1S,5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑95-3(160mg, 0.33mmol), 溶于5mL甲醇中, 随后加入三乙胺1mL,多聚甲醛(250mg, 9mmol), 氰基硼氢化钠(506mg, 13.5mmol)升温至60度搅拌3小时, TLC反应完毕, 反应液直接过滤浓缩, TLC(DCM: MeOH=10: 1)纯化得到2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-(8-(三氟甲基)喹啉-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑化合物95(淡黄色固体,50mg,30.7%)。

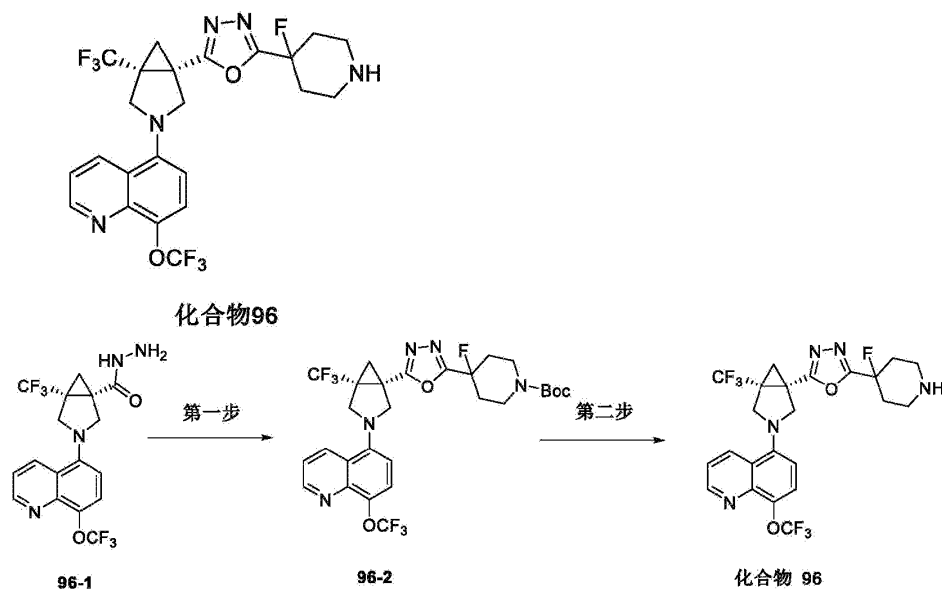
[1629] LC-MS m/z(ESI)=498.10[M+1].

[1630] ¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 9.07(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 4.04(d, 1H), 3.96-3.83(m, 4H), 3.72(d, J=9.6Hz, 2H), 3.31(s, 2H), 3.21(s, 1H), 2.64(s, 3H), 2.31(q, 3H).

[1631] 实施例96

[1632] 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑 化合物96

[1633] 2-(4-fluoropiperidin-4-yl)-5-((1S,5R)-3-(8-(trifluoromethoxy)quinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole



[1634] 第一步:

[1635] 4-氟-4-(5-((1S,5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯化合物96-2

[1636] tert-butyl 4-fluoro-4-(5-((1S, 5R)-3-(8-(trifluoromethoxy)quinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)piperidine-1-carboxylate

[1637] 将1-(叔丁氧羰基)-4-氟哌啶-4-羧酸(230mg, 0.93mmol)溶解于无水二氯甲烷(7.5mL), 加入DIPEA(230mg, 1.77mmol)与HATU(506mg, 1.33mmol)后, 35℃搅拌30分钟后降温至室温, 加入(1S,5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酰肼96-1(373mg, 0.88mmol), 完成后, 氮气置换3次后室温反应1小时。LCMS监测反应完成后, 加入DIPEA(344mg, 2.66mmol)与伯吉斯试剂(634mg, 2.66mmol)氮气置换3次后, 室温反应1小时。LCM

S监测反应完成后，加入乙酸乙酯与水萃取3次，有机相无水硫酸钠干燥后直接浓缩至干。粗品经反相柱层析分离得4-氟-4-(5-((1S, 5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 化合物96-2(373mg, 黄色固体, 收率67%)。

[1638] LCMS m/z (ESI)=632.20[M+1].

[1639] 第二步:

[1640] 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑 化合物96

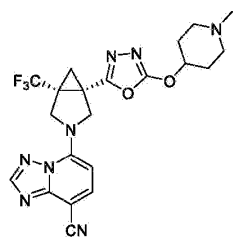
[1641] 2-(4-fluoropiperidin-4-yl)-5-((1S, 5R)-3-(8-(trifluoromethoxy)quinolin-5-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)-1, 3,4-oxadiazole

[1642] 将4-氟-4-(5-((1S, 5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯96-2(373 mg, 0.59mmol)溶于无水二氯甲烷(6mL), 随后滴加三氟乙酸(1.5mL), 氮气置换后室温反应2小时。反应完成后, 向反应液中加入氨水调pH为碱性, 加入二氯甲烷与水萃取三次有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩干过柱后得目标产物2-(4-氟哌啶-4-基)-5-((1S, 5R)-3-(8-(三氟甲氧基)喹啉-5-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑 化合物96(280mg, 黄色固体, 收率89%)。

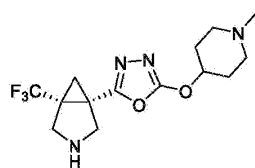
[1643] LCMS m/z (ESI)=532.20[M+1].

[1644] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 9.02(dd, 1H), 8.36(dd, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.23(d, 1H), 6.94(s, 1H), 4.01(d, 1H), 3.80(dd, 2H), 3.67(d, 1H), 3.49-3.24(m, 4H), 2.54(dq, 4H), 2.41(d, 1H), 2.31(d, 1H).

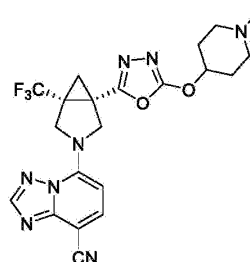
[1645] 实施例97



化合物 97



92-5



化合物 97

[1646] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1, 3, 4-恶二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)-[1, 2, 4]三唑[1, 5-a]吡啶-8-腈化合物97

[1647] 5-((1S, 5R)-1-(5-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-1, 3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-[1, 2, 4]triazolo[1, 5-a]pyridine-8-carbonitrile

[1648] N₂氛围下, 将2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-5-((1S, 5R)-5-(三氟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)-1, 3, 4-噁二唑92-5(200mg, 0.56mmol)溶于1, 4-二氧六环(3.50mL)中, 随后依次加入5-氯-[1, 2, 4]三唑[1,5-a]吡啶-8-腈(100mg, 0.56mmol)碳酸铯(730mg, 2.24mmol)和RuPhosPdG3 (32mg, 0.056mmol), N₂置换气三次, 升温至80℃反应2h。旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干溶剂, 反应液直接浓缩TLC (DCM: MeOH=10: 1), 即可得到目标产物5-((1S, 5R)-1-(5-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-1, 3, 4-恶二唑-2-基)-5-(三氟甲基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)-[1, 2, 4]三唑[1, 5-a]吡啶-8-腈化合物97(黄白色固体, 10mg)。

[1649] LC-MS m/z(ESI)=474.10[M+1]

- [1650] ^1H NMR(400MHz, Chloroform- d) δ 8.26(s, 1H), 7.75(d, 1H), 6.08(d, 1H), 4.95(s, 1H), 4.85(d, 1H), 4.76(d, 1H), 4.30(d, 1H), 4.05(d, 1H), 2.73(s, 2H), 2.44(s, 2H), 2.33(d, 4H), 2.22(s, 2H), 2.01(s, 2H), 1.74(d, 1H).
- [1651] 生物测试
- [1652] HEK-Blue-hTLR7/8/9细胞抑制实验
- [1653] 1、将HEK-Blue-hTLR7/8细胞(1×10^4 个/孔)、HEK-Blue-hTLR9细胞(1.5×10^4 个/孔)接种于384孔细胞培养板中,每孔体积为30 μL 。置于37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱培养4h。
- [1654] 2、将化合物用DMSO配制,用DMEM培养基稀释10个浓度(1:3稀释),终浓度分别为10000, 3333.3, 1111.1, 370.4, 123.5, 41.2, 13.7, 4.6, 1.5, 0.5nM; R848使用DMSO配制,用DMEM培养基稀释,终浓度为0.8 μM (HEK-Blue-hTLR7)、3 μM (HEK-Blue-hTLR8); ODN2006使用无内毒素水配制,用DMEM培养基稀释,终浓度为1 μM 。
- [1655] 3、以DMSO处理的细胞为空白对照组,同时设立单独用Resiquimod(R848)处理的细胞为HEK-Blue-hTLR7/8的阳性对照组,单独用ODN2006处理的细胞为HEK-Blue-hTLR9的阳性对照组。以受试化合物与R848或ODN2006处理的细胞为测试组。每组设2个平行孔,放入置于37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱培养。
- [1656] 4、培养4h后,从培养箱中取出HEK-Blue-hTLR7/8的384孔板,每孔单独加入R848或者同时加入R848和稀释后的化合物。置于37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱培养16h;从培养箱中取出HEK-Blue-hTLR9的384孔板,每孔单独加入ODN2006或者同时加入ODN2006和稀释后的化合物。置于37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱培养16h。
- [1657] 5、培养16h后,从培养箱中取出384孔板,1000rpm离心1分钟,使用多功能酶标仪读取每个孔在620nm处的光密度值。
- [1658] 6、计算细胞抑制率 $= (1 - (\text{OD}_{620}\text{测试组} - \text{OD}_{620}\text{空白组}) / (\text{OD}_{620}\text{阳性组} - \text{OD}_{620}\text{空白组})) \times 100\%$,通过曲线拟合计算半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})。
- [1659] 表1: 本发明化合物在HEK-Blue-hTLR7/8/9细胞测定中的活性

化合物	TLR7 IC ₅₀ (nM)	TLR8 IC ₅₀ (nM)	TLR9 IC ₅₀ (nM)
化合物 1	<100	<100	>10000
化合物 2	>1000	>1000	>10000
化合物 3	<100	<100	>1000
化合物 4	<100	<100	>1000
化合物 5	<1000	>1000	>1000
化合物 6	<100	<100	>1000
化合物 7	<100	<100	>10000
化合物 8	<100	<100	>1000
化合物 9	<100	<100	>1000
化合物 11	<100	<100	>1000
化合物 12	<100	<100	>10000
化合物 13	<100	<100	>1000
化合物 14	<100	<100	>1000
化合物 15	<100	<100	>1000

化合物 16	<100	<100	/
化合物 17	<100	<100	>10000
化合物 18	<100	<100	<1000
化合物 19	<100	<100	>1000
化合物 20	<100	<100	>1000
化合物 21	<100	<100	>1000
化合物 22	<100	<100	>10000
化合物 23	<100	<100	>1000
化合物 24	<1000	<100	>10000
化合物 25	<100	<100	<1000
化合物 26	<100	<100	>1000
化合物 27	<100	<1000	>10000
化合物 28	<100	<100	>1000
化合物 30	<100	<100	>1000
化合物 31	<100	<100	>1000
化合物 32	<100	<100	>10000
化合物 33	<100	<100	>1000
化合物 34	<100	<1000	>10000
化合物 35	<1000	<1000	>1000
化合物 36	<100	<100	>1000
化合物 37	<100	<100	>1000
化合物 38	<1000	<1000	>10000
化合物 39	<100	<100	>1000
化合物 40	<1000	<1000	>10000
化合物 41	<100	<1000	>10000
化合物 42	<100	<1000	>10000
化合物 43	<1000	<100	>10000
化合物 44	<1000	>1000	>10000
化合物 45	<100	<100	>10000
化合物 46	<100	<100	>10000
化合物 47	<100	<100	>10000
化合物 48	<100	<100	/
化合物 49	<100	<100	>10000
化合物 50	<100	<100	>1000
化合物 51	<100	<100	>10000
化合物 52	<100	<100	<1000
化合物 53	<100	<100	>1000
化合物 54	<100	<100	>1000
化合物 56	<100	<100	>10000
化合物 57	<100	<100	>1000
化合物 58	>1000	>1000	/
化合物 59	<100	<1000	>1000
化合物 60	<100	<100	<1000
化合物 61	>1000	<1000	/

化合物 62	<100	<100	/
化合物 63	<100	<100	/
化合物 64	<100	<100	/
化合物 65	<100	<100	/
化合物 66	<100	<100	>1000
化合物 67	<100	<100	/
化合物 68	<100	<100	/
化合物 69	<100	<100	/
化合物 70	>1000	>10000	/
化合物 71	<100	<100	>1000
化合物 72	>1000	<1000	/
化合物 73	>1000	>1000	/
化合物 74	<100	<100	/
化合物 75	<100	<100	>1000
化合物 76	<100	<100	>1000
化合物 77	<100	<100	>10000
化合物 78	<100	<100	/
化合物 79	<100	<100	>1000
化合物 80	<100	<100	>1000
化合物 81	<100	<100	>1000
化合物 82	<100	<100	/
化合物 83	<1000	>1000	>1000
化合物 84	<100	<1000	>1000
化合物 85	>1000	<1000	>1000
化合物 86	<1000	<100	>1000
化合物 87	<100	<1000	>1000
化合物 88	<100	<100	/
化合物 89	<100	<100	/
化合物 90	<100	<100	>1000
化合物 91	<100	<100	>10000
化合物 92	<100	<100	>1000
化合物 93	<1000	<100	>10000
化合物 94	<100	<100	>1000
化合物 95	<100	<100	>1000
化合物 96	<100	<100	>1000
化合物 97	<100	<100	/

[1660] 结论：本发明化合物对HEK-Blue-hTLR7/8细胞具有较优拮抗活性，有明显拮抗作用，同时对HEK-Blue-hTLR9细胞无明显拮抗作用。

[1661] IL-6的体内抑制实验

- [1662] 实验材料：化合物溶液的配制：R848用纯水配制(灭菌)，最终浓度 $25\mu\text{g}/100\mu\text{L}$ ；受试化合物用 $\text{pH}=3$ 的柠檬酸钠缓冲液配制，最终浓度 0.1mg/mL 。
- [1663] 实验动物：C57BL/6雌鼠，购自集萃药康，6–8周龄。
- [1664] 实验方法：C57BL/6雌鼠随机分为空白组、对照组和实验组，每组8只。
- [1665] 空白组：小鼠禁食12h后取血。
- [1666] 对照组：小鼠禁食12h后灌胃 $\text{PH}=3$ 的柠檬酸钠缓冲液，其余操作与实验组一致；
- [1667] 实验组：小鼠禁食12h后灌胃给予受试化合物(1mg/kg)，1h后腹腔注射 $25\mu\text{g R848}$ (购自MCE)，2h后摘眼球取血，血清室温静置30min，接着离心10min(3000rpm)，取上清液，用IL-6ELISA试剂盒测量血清IL-6浓度，通过对照组和实验组IL-6血清浓度，计算IL-6抑制率。计算公式：抑制率 $= (C2-C3)/(C2-C1) \times 100\%$ 。
- [1668] C1：空白组血清IL-6浓度；
- [1669] C2：对照组血清IL-6浓度；
- [1670] C3：实验组血清IL-6浓度。
- [1671] 按照上述实验步骤再分别进行四组实验，四组实验与上述实验的区别分别在于：“4h后腹腔注射 $25\mu\text{g R848}$ (购自MCE)”、“8h后腹腔注射 $25\mu\text{g R848}$ (购自MCE)”、“16h后腹腔注射 $25\mu\text{g R848}$ (购自MCE)”、“24h后腹腔注射 $25\mu\text{g R848}$ (购自MCE)”。
- [1672] 表2：IL-6的体内抑制实验

化合物	IL-6 抑制率(1h 后腹腔注射)
化合物 30	>90%
化合物 57	>90%
化合物 59	>80%
化合物 64	>70%
化合物 95	>90%
化合物 97	>90%

- [1673] 结论：本发明化合物对IL-6有明显的抑制作用。
- [1674] 小鼠药代动力学测定

[1675] 实验方案：

[1676] (1)准备健康雄性ICR小鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司，18–22 g)，每个化合物用6只，分成2组(iv和po组)，每组3只，每个时间点对小鼠进行微量采血(50 μ L)。

[1677] (2)禁食过夜(自由饮水)后，以10%DMSO、90%的30%HP- β -CD(v: v)为iv溶媒，0.5%MC作为po溶媒对本发明化合物进行溶解(或形成混悬液)。分别经静脉(iv，1mg/kg)、灌胃(po，10mg/kg)给药。

[1678] (3)iv组分别于给药后5min、15min、0.5h、1h、2h、4h、8h、12h、24h由眼眶采血，由EDTA-K₂抗凝，4℃离心5min分离血浆，于–20℃保存待测。po组分别于给药前及给药后15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h由眼眶采血，处理方法同静脉给药组。

[1679] (4)采用LC-MS/MS法测定血浆中本发明化合物的浓度。

[1680] (5)使用Certara公司的WinNonlin软件进行结果计算和拟合。

[1681] 结果表明：本申请的化合物具有良好的药代动力学特性。

[1682] 大鼠药代动力学测定

[1683] 实验方案：

[1684] (1)准备健康雄性SD大(购自北京维通利华实验动物技术有限公司，190–220g)，每个化合物用6只，分成2组(iv和po组)，每组3只，每个时间点对大鼠进行微量采血(100 μ L)。

[1685] (2)禁食过夜(自由饮水)后，以10%DMSO、90%的30%HP- β -CD(v: v)为iv溶媒，0.5%MC作为po溶媒对本发明化合物进行溶解(或形成混悬液)。分别经静脉(iv，1mg/kg)、灌胃(po，5mg/kg)给药。

[1686] (3)iv组分别于给药后5min、15min、0.5h、1h、2h、4h、8h、12h、24h由颈静脉采血，由EDTA-K₂抗凝，4℃离心5min分离血浆，于–20℃保存待测。po组分别于给药前及给药后15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h由颈静脉采血，处理方法同静脉组。

[1687] (4)采用LC-MS/MS法测定血浆中本发明化合物的浓度。

[1688] (5)使用Certara公司的WinNonlin软件进行结果计算和拟合。

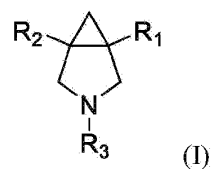
- [1689] 结果表明,本申请的化合物具有良好的药代动力学特性。
- [1690] 犬药代动力学测定
- [1691] 实验方案:
- [1692] (1)健康雄性比格犬(购自成都达硕实验动物有限公司,6-8kg),每个化合物6只犬,分成2组(iv和po组,每组3只)。
- [1693] (2)禁食过夜(自由饮水)后,以10%DMSO、90%的30%HP- β -CD(v:v)为iv溶媒,0.5%MC作为po溶媒对本发明化合物进行溶解(或形成混悬液)。分别经静脉(iv,1mg/kg)、灌胃(po,3mg/kg)给药。
- [1694] (3)iv组分别于给药后5min、15min、0.5h、1h、2h、4h、8h、12h、24h由前肢静脉采血0.5mL,由EDTA-K₂抗凝,4℃离心5min分离血浆,于-20℃保存待测。po组分别于给药前及给药后15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h由前肢静脉采血0.5mL,处理方法同静脉组。
- [1695] (4)采用LC-MS/MS法测定血浆的本发明化合物的浓度。
- [1696] (5)使用Certara公司的WinNonlin软件进行结果计算和拟合。
- [1697] 结果表明,本申请的化合物具有良好的药代动力学特性。
- [1698] 人、猴肝细胞稳定实验
- [1699] 实验步骤:
- [1700] 使用人肝细胞(BioIVT, X008000)或者猴肝细胞(RILD, HP-SXH-02M)进行肝细胞稳定性实验。使用AO/PI染色对肝细胞进行计数并确定活细胞密度,用培养基将细胞稀释至 0.5×10^6 个活细胞/mL,取198 μ L肝细胞悬液接种到96孔板,移至培养箱中孵育10分钟。随后分别对应加入2 μ L的100 μ M测试化合物或阳性对照物溶液到96孔开始反应,移至培养箱中孵育,设置2个复孔。在开始反应后0.5、15、30、60、90和120分钟时间点分别取出25 μ L样品,加入300 μ L含有内标IS(100nM阿普唑仑、200nM咖啡因、200nM拉贝洛尔和100nM甲苯磺丁脲)的乙腈混合终止反应,涡旋5分钟。3,220g离心45分钟取上清液。用等体积超纯水稀释上清液后用LC/MS/MS进行检测。
- [1701] 数据分析:

- [1702] 根据提取的离子色谱图确定峰面积。通过待测化合物减少百分比与时间曲线的回归分析，确定其体外半衰期($t_{1/2}$)，计算公式为 $t_{1/2} = -0.693/k$ 。体外内在清除率(体外 C_{int} ， $\mu\text{L}/\text{min}/1 \times 10^6$ 个细胞)计算公式为 $Cl_{\text{int}}(\text{体外}) = -kV/N$ (V = 孵育体积(即0.2mL)； N = 每孔肝细胞数(即 0.1×10^6 个细胞))
- [1703] 结果表明：本申请化合物在猴肝细胞或人肝细胞中代谢稳定性良好。
- [1704] 猴PK方案
- [1705] 实验方案：
- [1706] (1)使用食蟹猴(雄性，四川格林豪斯生物科技有限公司提供)进行猴PK实验，每个化合物用6只猴，分成2组(iv和po组)，每组3只。
- [1707] (2)静脉组动物不禁食，不禁水。灌胃组给药前禁食(>12h)，不禁水，给药后4h给食。以10%DMSO、90%的30%HP- β -CD(v: v)为iv溶媒，柠檬酸钠缓冲液(pH=3)作为po溶媒，对本发明化合物进行溶解(或形成混悬液)。分别经静脉(iv, 1mg/kg)、灌胃(po, 3mg/kg)给药。
- [1708] (3)iv组于给药后5min、15min、0.5、1、2、4、8、24h时间点采血，po组于给药后15min、0.5、1、2、4、6、8、24h时间点采血，各时间点前肢静脉采血1mL(血样采集后放置冰浴)，使用EDTA-K2抗凝，4℃、3500rpm、离心10min后分离获得血浆。
- [1709] (4)采用LC-MS/MS法测定血浆中本发明化合物的浓度。
- [1710] (5)使用Certara公司的WinNonlin软件进行结果计算和拟合。
- [1711] 结果表明：本申请化合物具有良好的药代动力学特性。
- [1712] 本发明说明书对具体实施方案进行了详细描述，本领域技术人员应认识到，上述实施方案是示例性的，不能理解为对本发明的限制，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，通过对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰获得技术方案也落在本发明的权利要求书的保护范围内。

权利要求书

[权利要求 1]

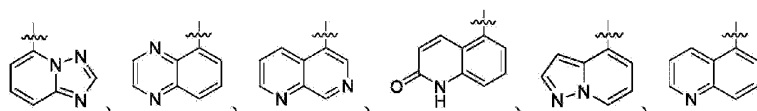
通式(I)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:



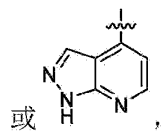
其中:

R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基任选地进一步被1个或多个卤素取代;

R_3 选自



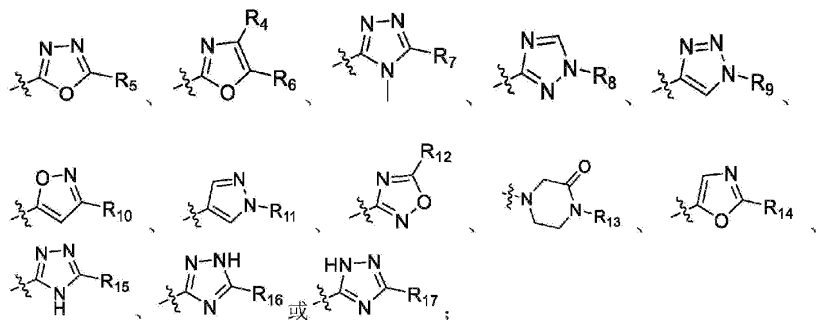
R_3 任选地进一步被一个或多个选自 C_{1-3} 卤代烷基、



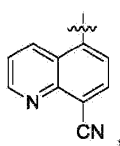
或

D、 C_{1-3} 烷基、卤素、 $-C_{1-3}$ 烷氧基、 $-O-C_{1-3}$ 卤代烷基、氰基或 $-NO_2$ 的取代基取代;

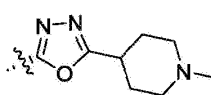
R_1 选自



且当 R_3 选自



R_1 选自



时, R_2 不为 $-CF_3$;

R₄选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或卤素；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆和R₁₇均独立地任选自H、C₁₋₆烷基、卤素、7-10元的桥环或螺环、3-10元的单环杂环、4-7元的单环碳环、2-6元杂烷基、炔基、-NH₂、-C₁₋₃烷基-NH₂、-O-3-10元的单环杂环、-C₁₋₃烷氧基-3-10元单环杂环、-NH-3-10元的单环杂环或-C₁₋₃烷基-3-10元的单环杂环；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的-NH-CHO、C₁₋₆烷基、2-6元杂烷基、-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、=O、卤素、3-10元环烷基、羟基或-NH₂取代。

[权利要求 2]

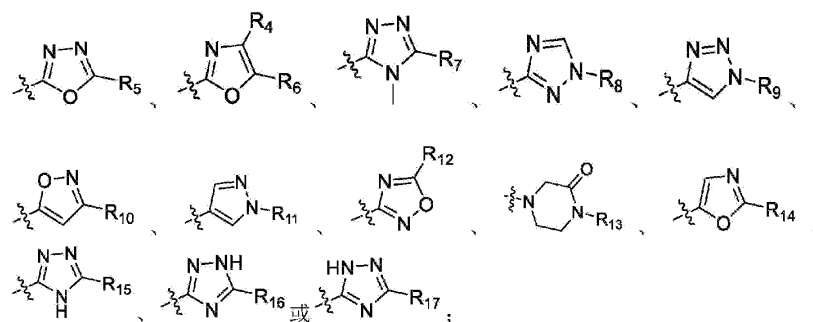
根据权利要求1所述的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

取代后的R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇进一步被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、C₁₋₆烷基、卤素或-N-(CH₃)₂的取代基取代。

[权利要求 3]

根据权利要求1或2所述的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

R₁选自



R₄选自H、C₁₋₆烷基或卤素；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 和 R_{17} 均独立地任选自 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、炔基、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- NH_2 、 $-O-3-10$ 元的单环杂环、 $-C_{1-3}$ 烷氧基-3-10元单环杂环、 $-NH-3-10$ 元的单环杂环或 $-C_{1-3}$ 烷基-3-10元的单环杂环；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 $-NH-CHO$ 、 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- $CO-NH_2$ 、 $=O$ 、卤素、3-10元环烷基、羟基或 $-NH_2$ 取代；

取代后的 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 或 R_{17} 任选的进一步再被一个或多个选自3-10元的碳环烷基、3-10元的杂环烷基、 C_{1-6} 烷基、卤素或 $-N-(CH_3)_2$ 的取代基取代。

[权利要求 4]

根据权利要求3所述的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

R_5 和 R_7 均独立地任选自 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基、炔基、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基- NH_2 、 $-O-3-10$ 元的单环杂环、 $-C_{1-3}$ 烷氧基-3-10元单环杂环、 $-NH-3-10$ 元的单环杂环或 $-C_{1-3}$ 烷基-3-10元的单环杂环；

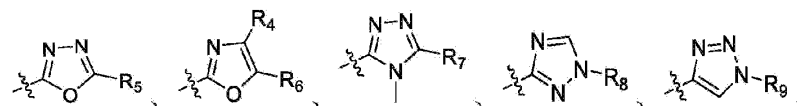
R_5 和 R_7 均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、2-6元杂烷基或 $-NH_2$ 取代；

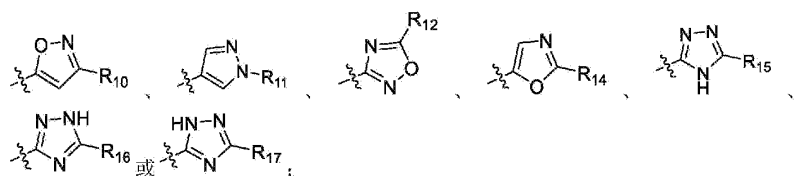
取代后的 R_5 或 R_7 任选的进一步再被一个或多个选自3-10元的杂环烷基、 C_{1-6} 烷基或 $-N-(CH_3)_2$ 的取代基取代。

[权利要求 5]

根据权利要求1或2所述的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

R_1 选自





R₄选自H或卤素；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆和R₁₇均独立地任选自7-8元的桥环、7-9元的杂螺环、4-6元的单环杂环或6元的单环碳环；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇均独立任选的进一步被一个或多个取代或未取代的-NH-CHO、C₁₋₆烷基、羟基、-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、=O、卤素、或-NH₂取代；

取代后的R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅、R₁₆或R₁₇进一步被一个或多个选自3-5元的碳环烷基、5-6元的杂环烷基或C₁₋₆烷基的取代基取代。

[权利要求 6]

根据权利要求5所述的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，其中：

R₅选自4-6元非芳香含氮单环杂环、6元非芳香单环碳环、8元碳桥环、7-8元含氮杂桥环或7-9元含氮杂螺环；

所述4-6元非芳香含氮单环杂环任选进一步被一个或多个选自卤素、C₁₋₃烷基、-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、=O、-NH₂、羟基和被环丙基取代的C₁₋₃烷基的取代基所取代；

所述8元碳桥环任选进一步被一个或多个选自-NH₂或-NH-CHO的取代基所取代，所述-NH₂或-NH-CHO任选的进一步被C₁₋₃烷基或6元含氮杂环基取代；

所述7-8元含氮杂桥环任选进一步被一个或多个C₁₋₃烷基取代；

所述7-9元含氮杂螺环任选进一步被一个或多个选自-C₁₋₃烷基-CO-NH₂、C₁₋₃烷基和被环丙基取代的C₁₋₃烷基的取代基所取代；

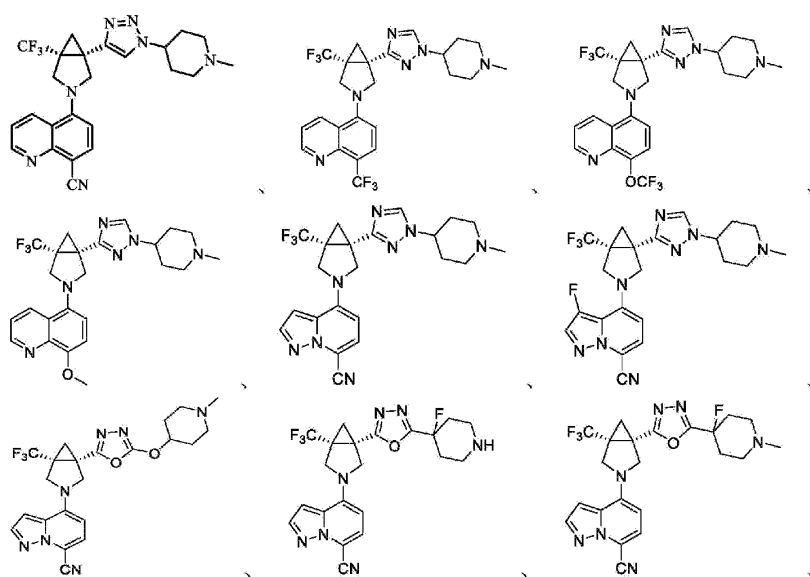
细则 26,
06.01.2025

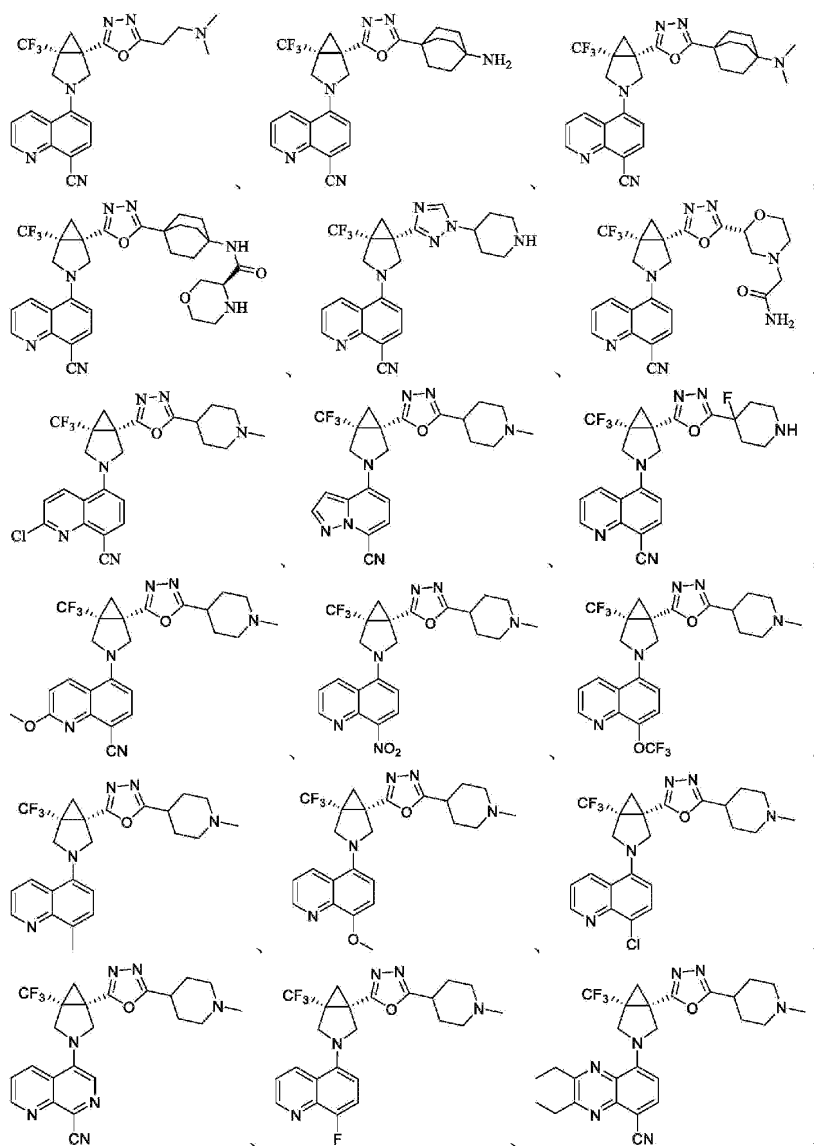
所述6元非芳香单环碳环任选进一步被一个或多个 $-\text{NH}_2$ 或 $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 取代；

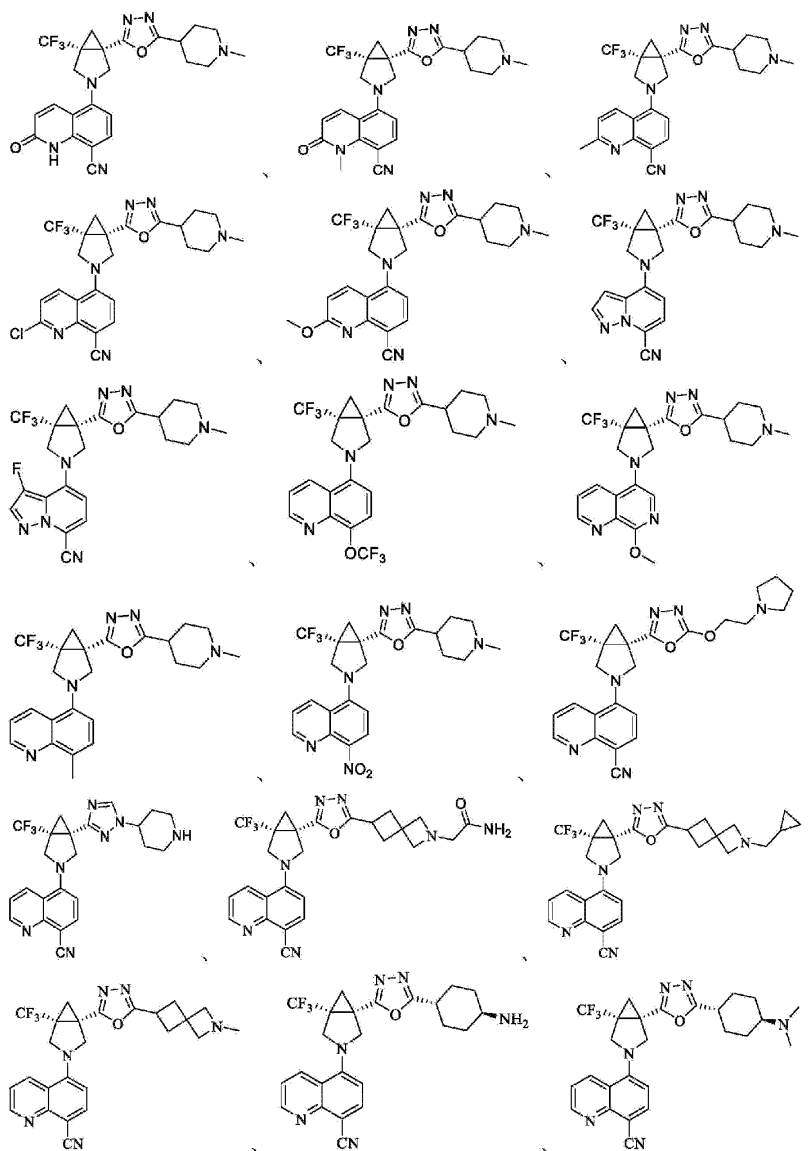
R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 均选自6元非芳香含氮单环杂环，所述6元非芳香含氮单环杂环任选进一步被1个或多个 C_{1-3} 烷基取代。

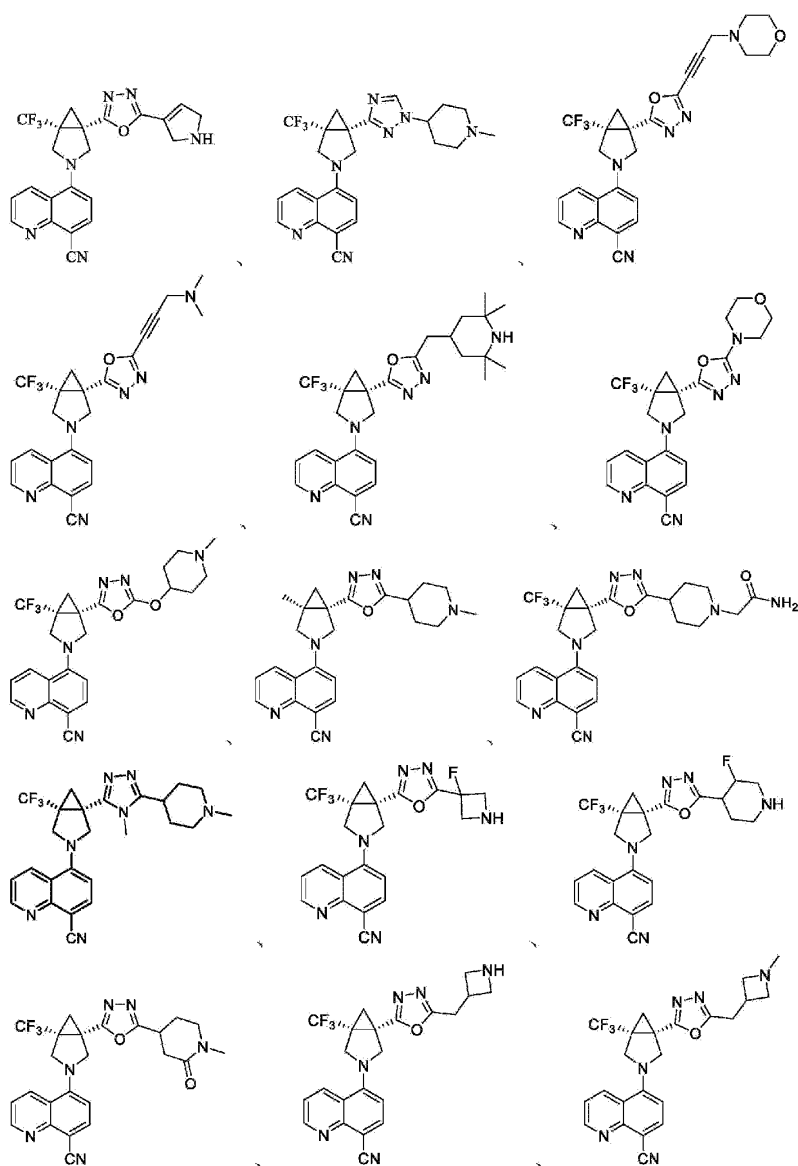
[权利要求 7]

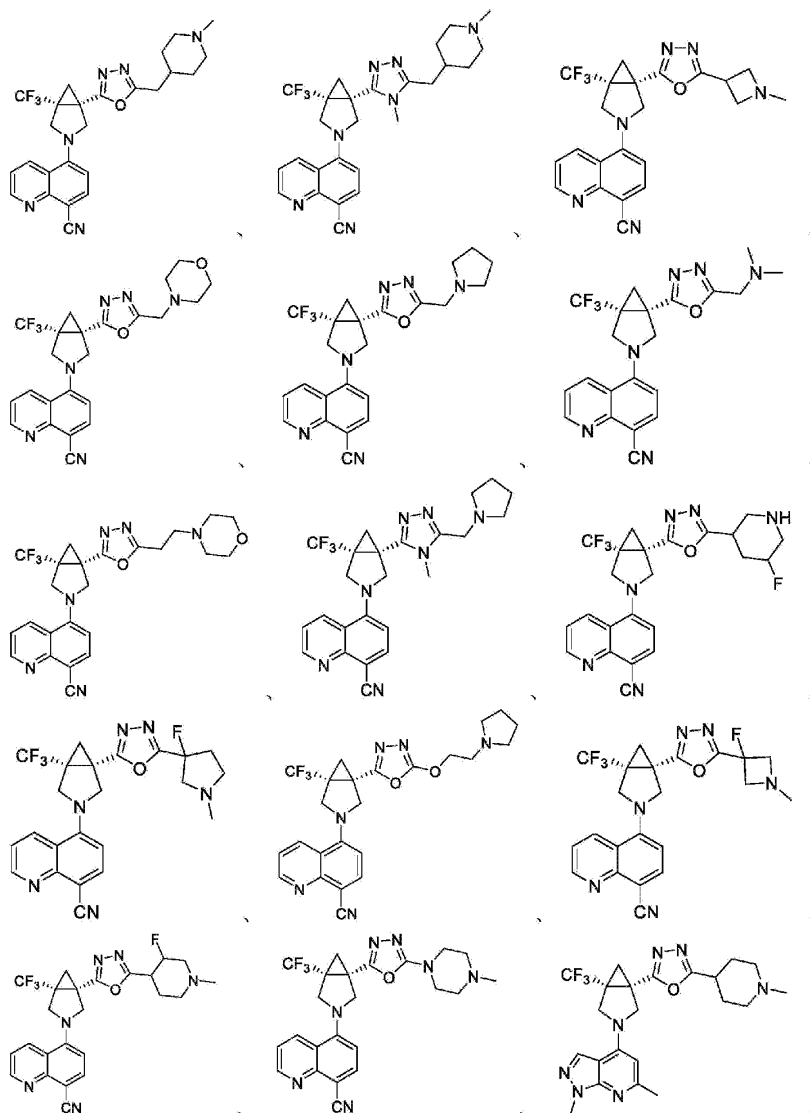
根据权利要求1-6任一项所述的化合物，或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物，所述化合物选自以下结构之一：

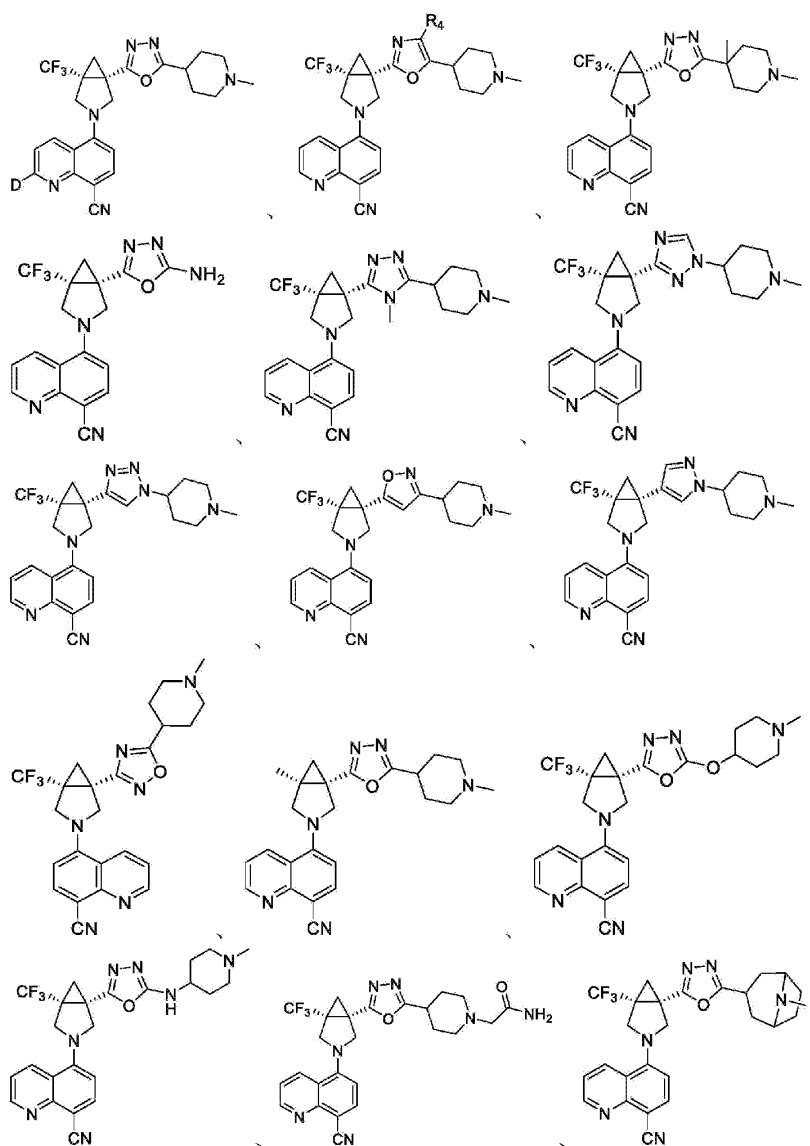


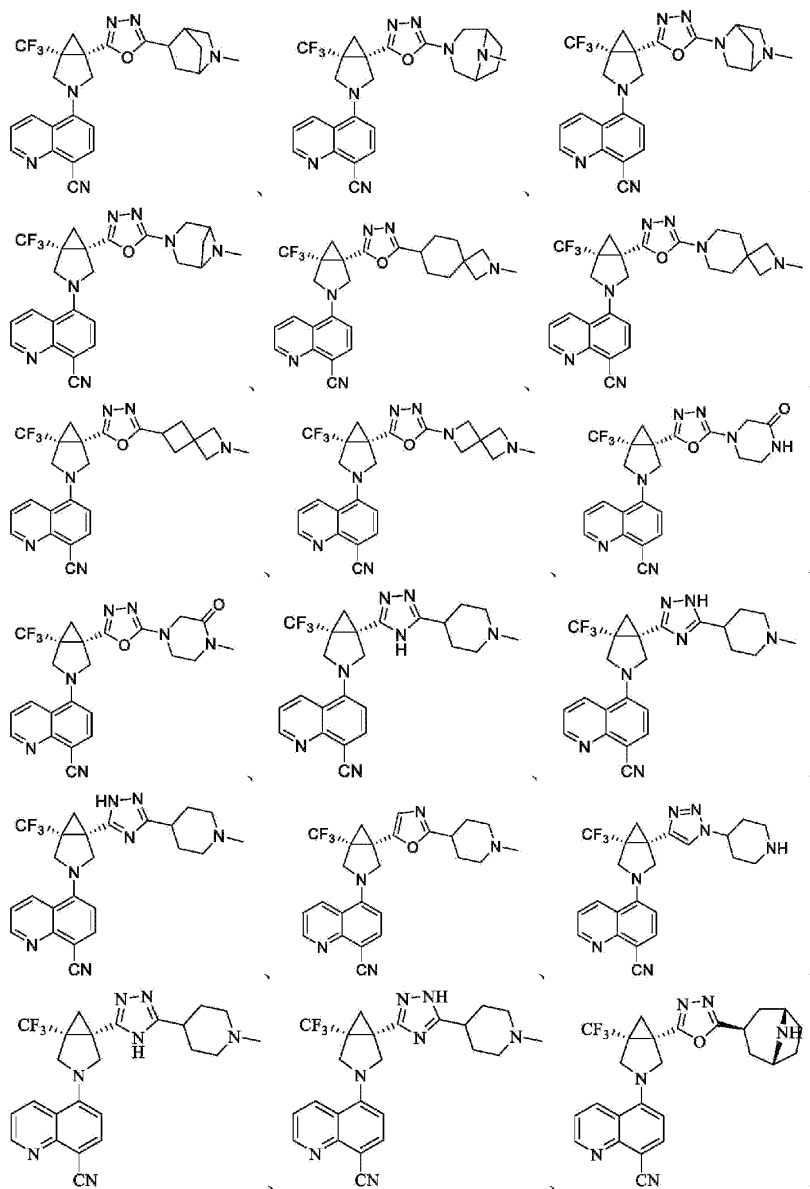


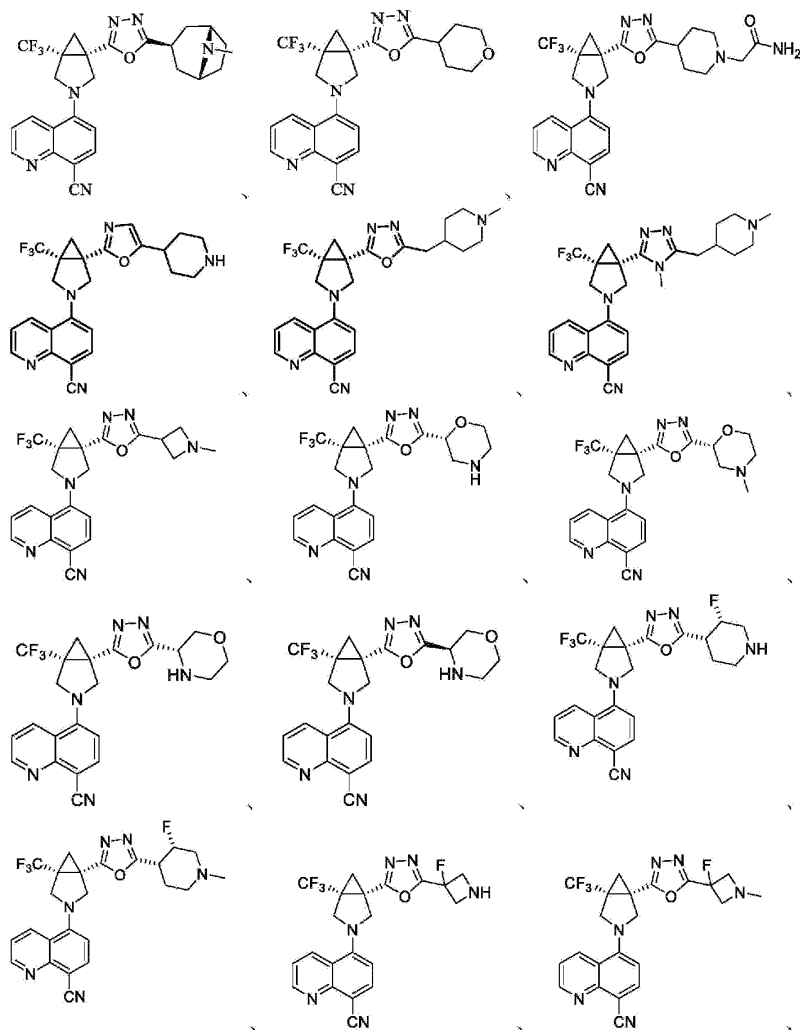


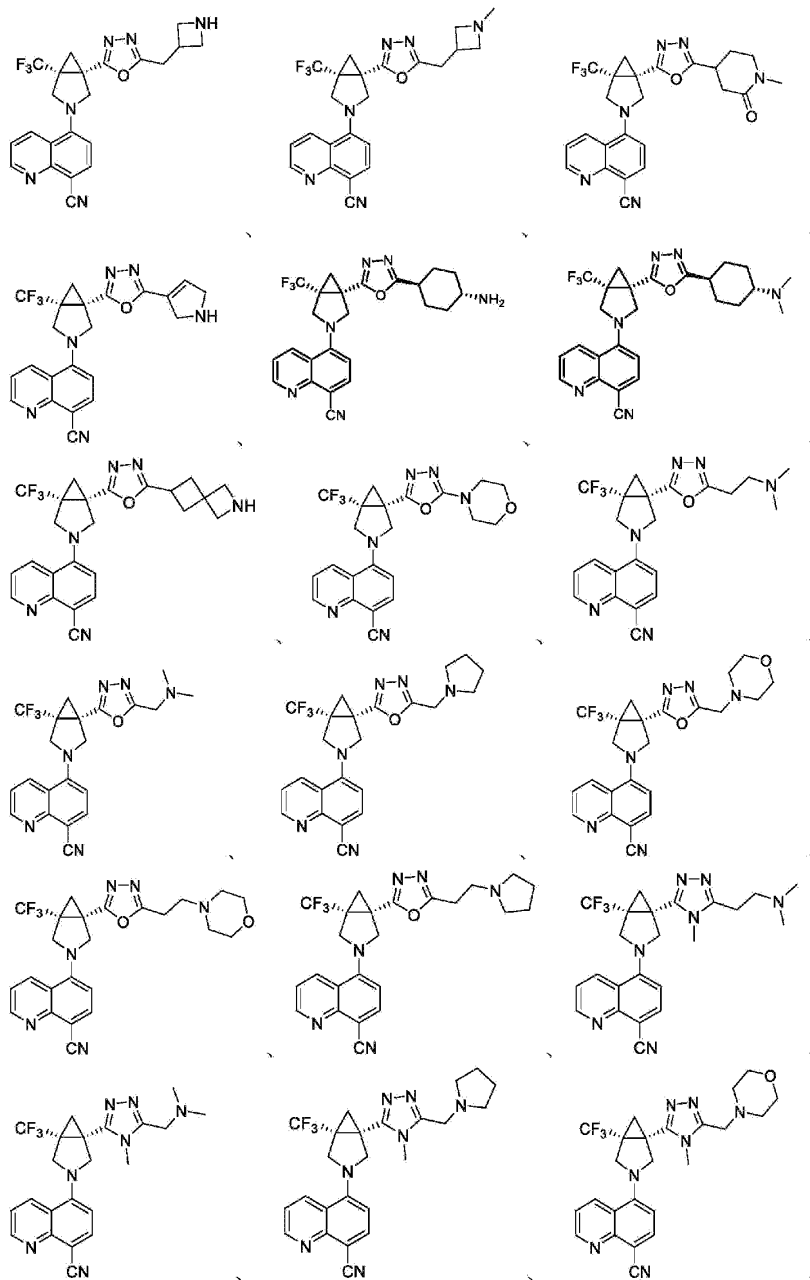


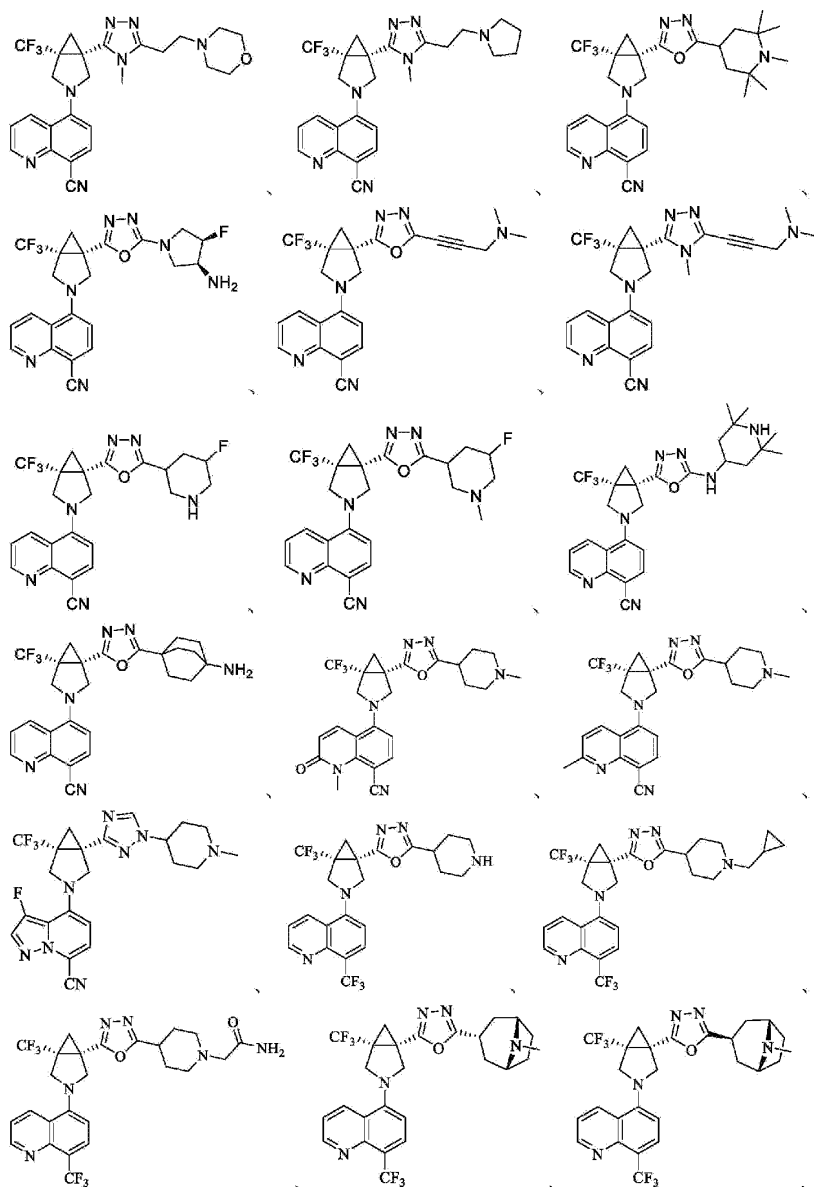


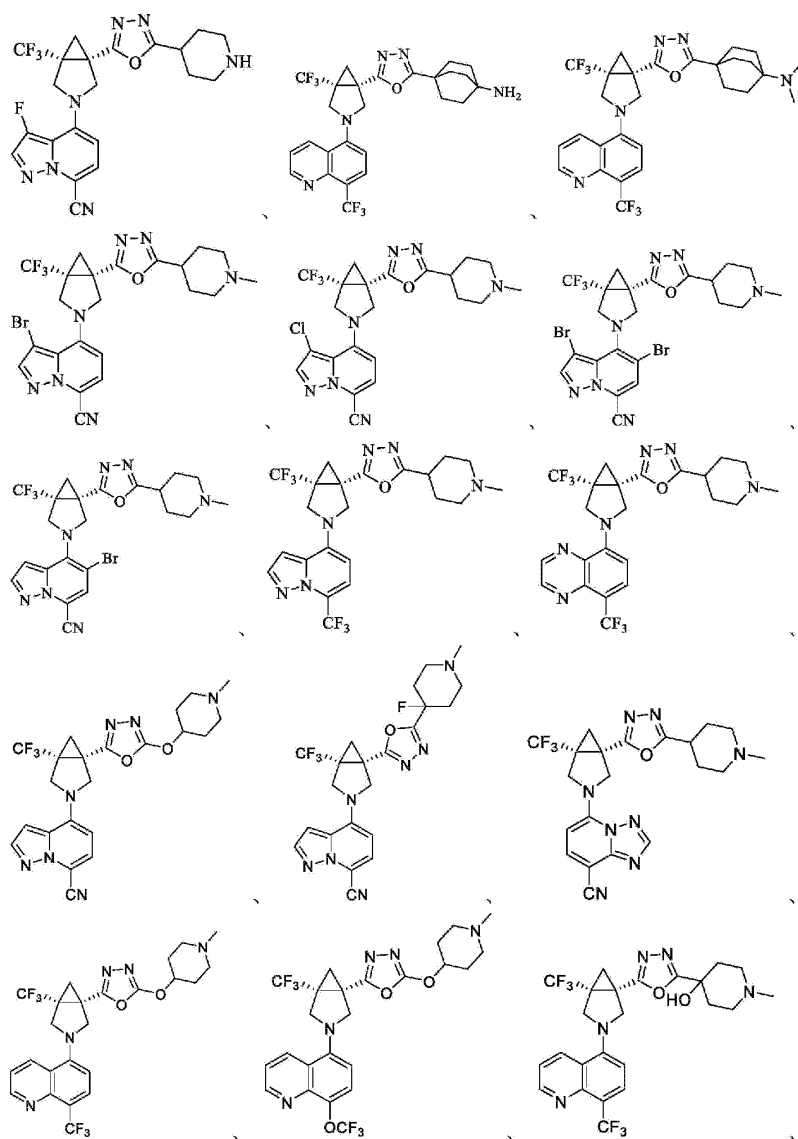


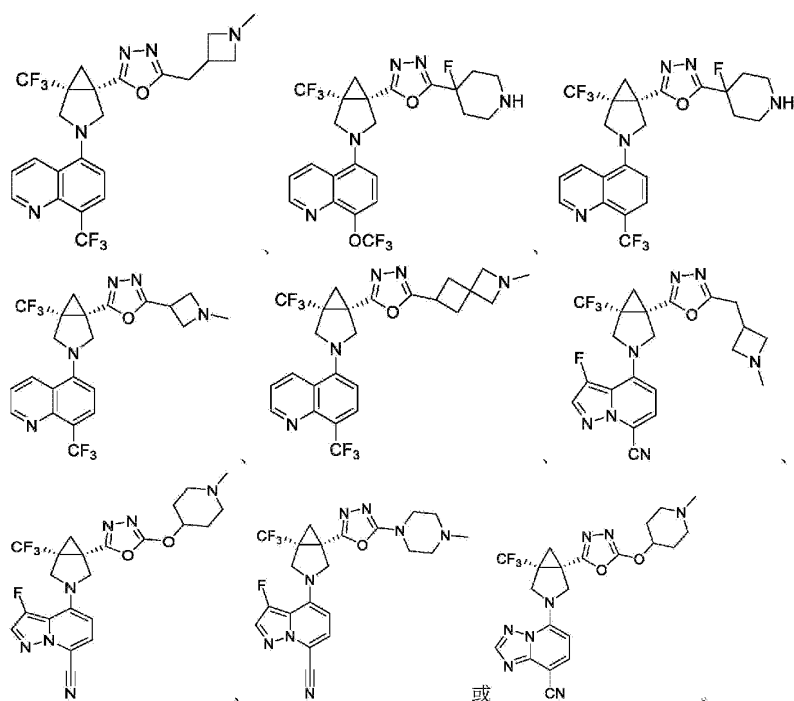






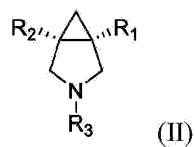






[权利要求 8]

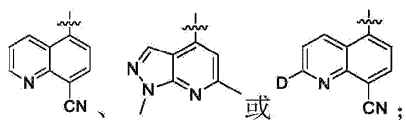
通式(II)所示的化合物, 或者其所有的立体异构体、药学上可接受的盐或者氘代物:



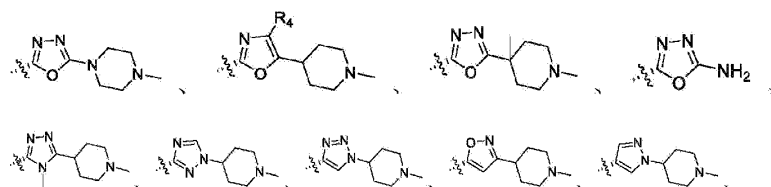
其中:

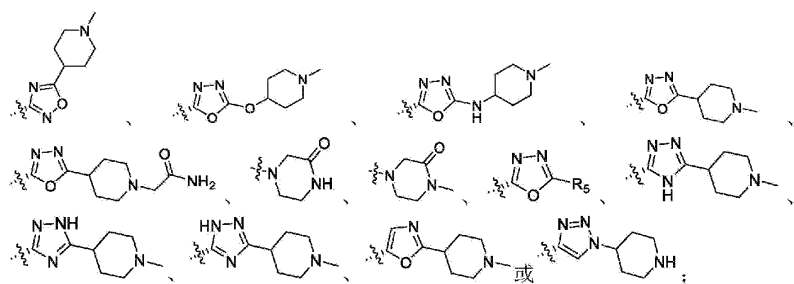
R_2 选自 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选地进一步被1至多个卤素取代;

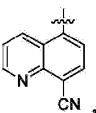
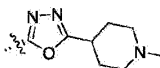
R_3 选自



R_1 选自





且当R₃选自 , R₁选自  时, R₂不为-CF₃;

R₄选自C₁₋₆烷基或卤素;

R₅选自7-10元的桥环或螺环, 且R₅至少含有1个N;

R₅选自:



置。

[权利要求 9]

一种药物组合物, 所述药物组合物包括:

权利要求1-8任一项所述的化合物或者其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物;

任选的一种或者多种其他活性成分; 以及

药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[权利要求 10]

权利要求1-8任一项所述的化合物或者其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代物、权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防自身免疫疾病的药物中的用途。