



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 116615417 B

(45) 授权公告日 2024.05.14

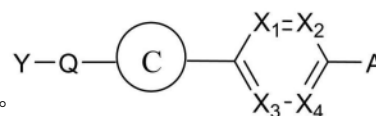
(21) 申请号 202380008840.X	C07D 417/14 (2006.01)
(22) 申请日 2023.03.28	C07D 401/10 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 116615417 A	C07D 405/14 (2006.01)
(43) 申请公布日 2023.08.18	C07D 403/14 (2006.01)
(66) 本国优先权数据 202210344552.9 2022.03.31 CN	C07D 403/12 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2023.04.28	C07D 487/10 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/CN2023/084352 2023.03.28	C07D 487/04 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02023/185821 ZH 2023.10.05	C07D 231/12 (2006.01)
(73) 专利权人 广州必贝特医药股份有限公司 地址 510660 广东省广州市高新技术产业 开发区科学城崖鹰石路25号A-3栋第 八层802房	A61P 3/04 (2006.01)
(72) 发明人 蔡雄 卿远辉 何其捷 刘怡婷 吴少槟 贺耀南 谭慧晨 翁运幄 刘斌 林明生 邓心兰 朱俊玲 封巧 钱长庚	A61P 3/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 广州广典知识产权代理事务 所(普通合伙) 44365 专利代理师 曾银凤	A61P 3/06 (2006.01)
(51) Int.Cl. C07D 401/14 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
	A61P 27/02 (2006.01)
	A61P 9/00 (2006.01)
	A61P 25/00 (2006.01)
	A61P 5/50 (2006.01)
	A61P 13/12 (2006.01)
	A61P 9/12 (2006.01)
	A61P 27/12 (2006.01)
	A61P 19/10 (2006.01)
	A61P 19/06 (2006.01)
	A61P 9/10 (2006.01)
	A61P 1/16 (2006.01)
	A61P 25/08 (2006.01)
	A61P 25/16 (2006.01)
	A61P 25/28 (2006.01)
	(续)
	(56) 对比文件
	CN 1809553 A, 2006.07.26 (续)
	审查员 徐赤
	权利要求书14页 说明书123页 附图13页

(54) 发明名称
1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物
及其应用

(57) 摘要
本发明公开了式(I)所示的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物,该化合物能够有效抑制20-HETE的生成,并且具有高活性、高选择性、

良好的药代动力学特性,通过抑制20-HETE的生成,可用于治疗与20-HETE相关的多种疾病,有较

大的应用价值。



(I)

CN 116615417 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2006040192 A1, 2006.04.20

WO 2020163689 A1, 2020.08.13

US 2006247228 A1, 2006.11.02

US 2008167382 A1, 2008.07.10

CN 111278825 A, 2020.06.12

WO 2023016518 A1, 2023.02.16

STN.CAS RN 2800763-82-

8.CHEMCATS.2022,Aurora Fine Chemicals
LLC.

STN.CAS RN 2060799-35-

9.CHEMCATS.2017,Aurora Fine Chemicals.

STN.CAS RN 2059029-54-

6.CHEMCATS.2017,Aurora Fine Chemicals.

STN.CAS RN 1896287-80-

1.CHEMCATS.2016,Aurora Fine Chemicals.

STN.CAS RN 1894437-32-1;1894437-24-

1.CHEMCATS.2016,Aurora Fine Chemicals.

STN.CAS RN 1893263-61-0;1893261-63-

6.CHEMCATS.2016,Aurora Fine Chemicals.

STN.CAS RN 1892630-08-

8.CHEMCATS.2016,Aurora Fine Chemicals.

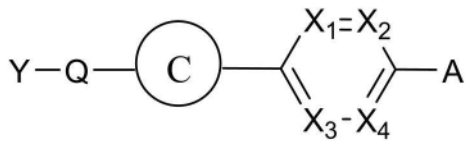
STN.CAS RN 1794223-95-

2.CHEMCATS.2015,Aurora Fine Chemicals.

STN.CAS RN 807320-17-

8.CASBIOACTIVI.2005,

1. 一种式(I)所示的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体:



(I)

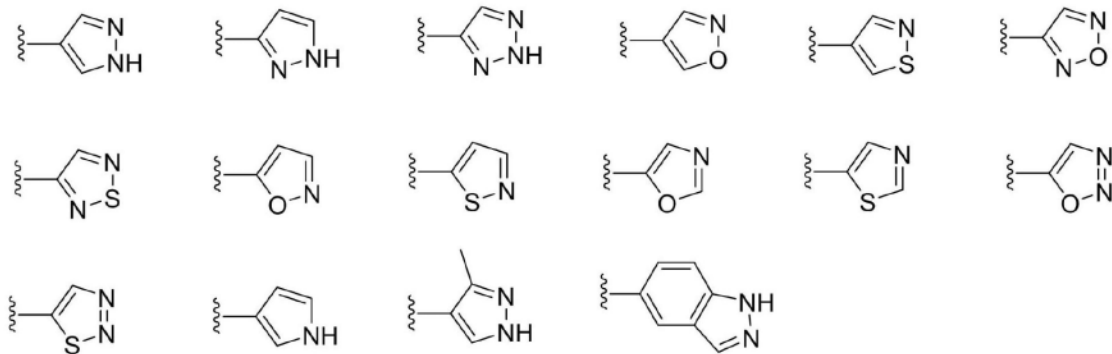
其中:

X_1, X_2, X_3, X_4 分别独立选自: N, CH, CR₁;

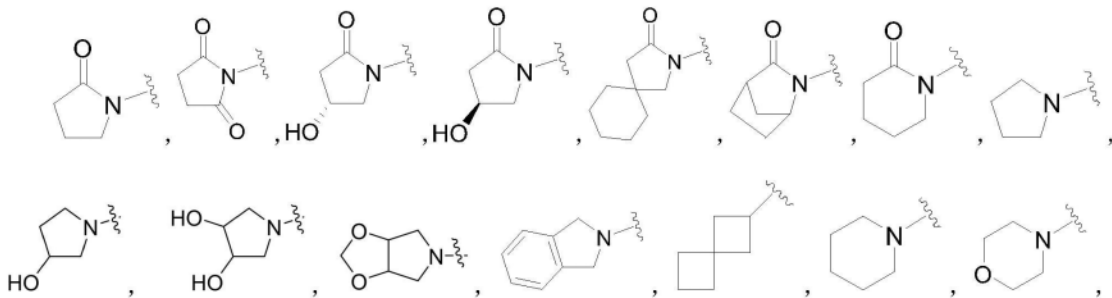
各R₁分别独立选自: 卤素, C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₂-C₆炔基, C₃-C₈环烷基, C₃-C₈环烷基甲基, 卤素取代的C₁-C₆烷基, 羟基取代的C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基, 氨基取代的C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷基胺基取代的C₁-C₆烷基, C₆-C₁₀芳基, 硝基, 氰基, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -N(R)C(O)R;

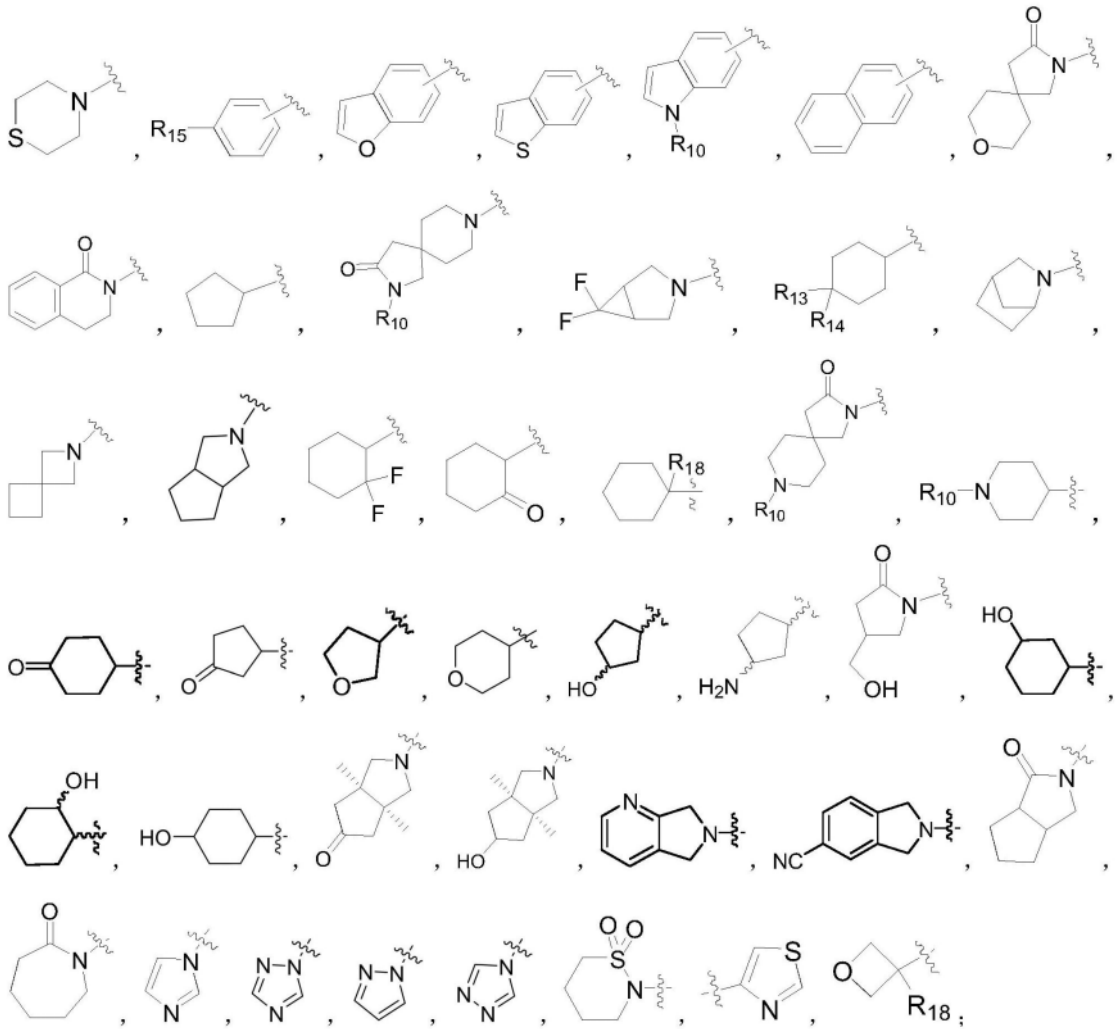
Q选自: -(CR₂R₃)_p-, -C(O)-, -S(O)₂-, -N(R₄)C(O)-, -C(O)N(R₄)-, -C(O)N(R₄)(CR₂R₃)-, -N(R₄)C(O)(CR₂R₃)-, 其中, p选自: 1或2; R₂, R₃和R₄分别独立选自: H, C₁-C₆烷基;

A选自:



Y选自: 己基, 戊基, 羟基取代的C₄-C₆烷基, 苯基取代的C₁-C₆烷基, 乙炔基取代的C₁-C₆烷基, 乙烯基取代的C₁-C₆烷基, C₅-C₆环烷基甲基; 或者Y选自:





各R₁₀分别独立选自:H,C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷基酰基;

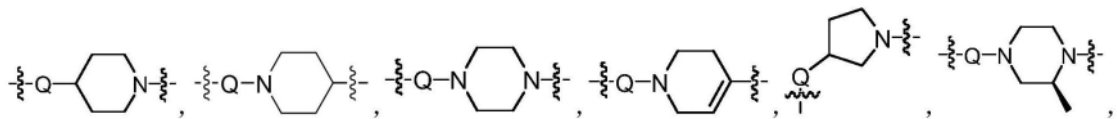
各R₁₃和R₁₄分别独立选自:H,卤素,C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基,羟基;

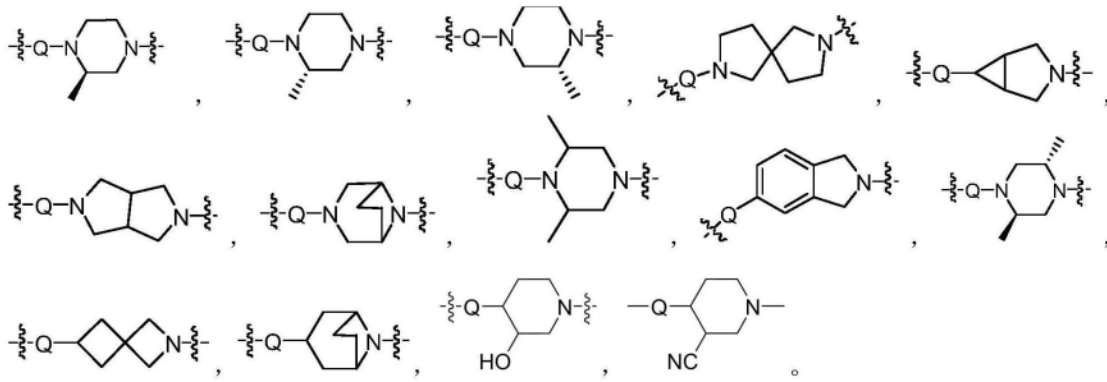
R₁₅选自:H,卤素,C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基;

各R₁₈分别独立选自:H,羟基,卤素,C₁-C₃烷氧基,C₁-C₃烷基;

各R分别独立选自:H,C₁-C₆烷基,C₂-C₆烯基,C₂-C₆炔基,C₃-C₈环烷基,C₃-C₈环烷基甲基,卤素取代的C₁-C₆烷基,羟基取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基,氨基取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷基胺基取代的C₁-C₆烷基,C₆-C₁₀芳基;

环C与Q形成如下基团:

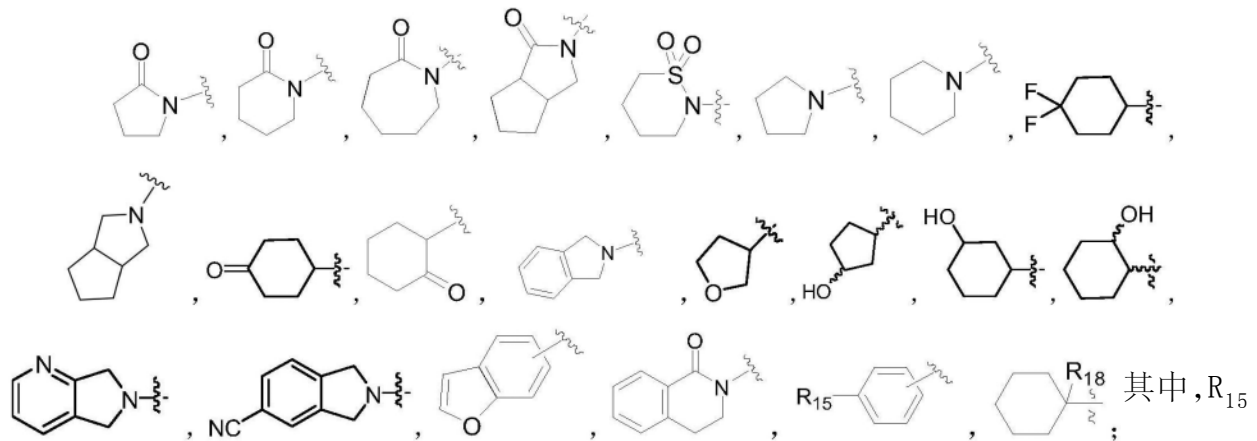




2. 根据权利要求1所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,A选自:



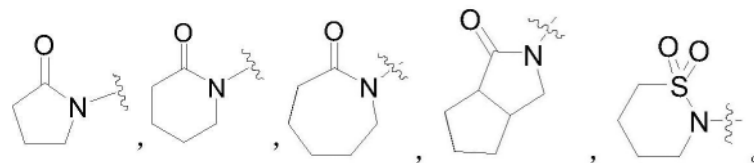
3. 根据权利要求1所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Y选自:己基,戊基,环戊基,萘基,羟基取代的C₄-C₆烷基,苯基取代的C₁-C₆烷基,乙炔基取代的C₄-C₆烷基,乙烯基取代的C₄-C₆烷基,C₅-C₆环烷基甲基;或者Y选自:



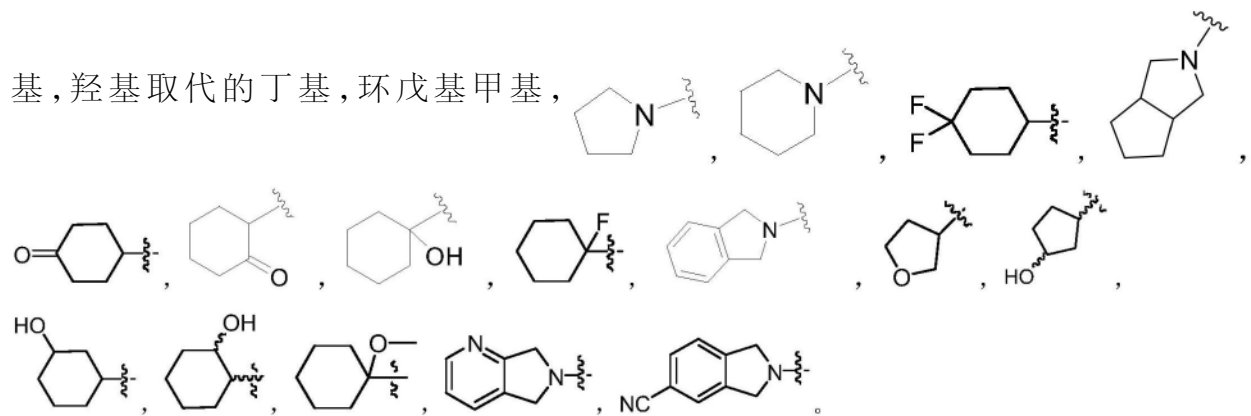
选自:H或者卤素;R₁₅选自:H,羟基,卤素,C₁-C₃烷氧基。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Q与Y形成如下基团:-Y-S(O)₂-, -Y-(CR₂R₃)_p-, -Y-C(O)-, -Y-N(R₄)C(O)-, -Y-C(O)N(R₄)-, -Y-C(O)N(R₄)(CR₂R₃)-, 或-Y-N(R₄)C(O)(CR₂R₃)-, 其中,p选自1或2;R₂,R₃和R₄均为H。

5. 根据权利要求4所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Q与Y形成-Y-CH₂-, 其中,Y选自:

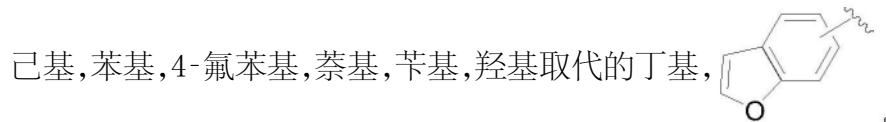


6. 根据权利要求4所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Q与Y形成-Y-C=O, 其中,Y选自:环戊基,环己基,苄

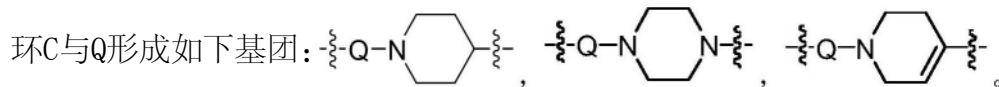


7. 根据权利要求4所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Q与Y形成 $Y-C(O)NHCH_2-$,其中,Y选自:己基,戊基,环戊基,苯基,苯基取代的正戊基,乙炔基取代的正戊基,乙烯基取代的正戊基。

8. 根据权利要求4所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Q与Y形成 $-Y-NHC(O)-$,其中,Y选自:环戊基甲基,环



9. 根据权利要求4所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Q与Y形成 $-Y-NHC(O)-$,其中,Y选自:环戊基,并且,



10. 根据权利要求4所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,Q与Y形成 $-Y-S(O)_2-$,其中,Y选自:环己基,4-氟苯基。

11. 根据权利要求1-3任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于, X_1, X_2, X_3 和 X_4 分别独立选自:CH,CR₁。

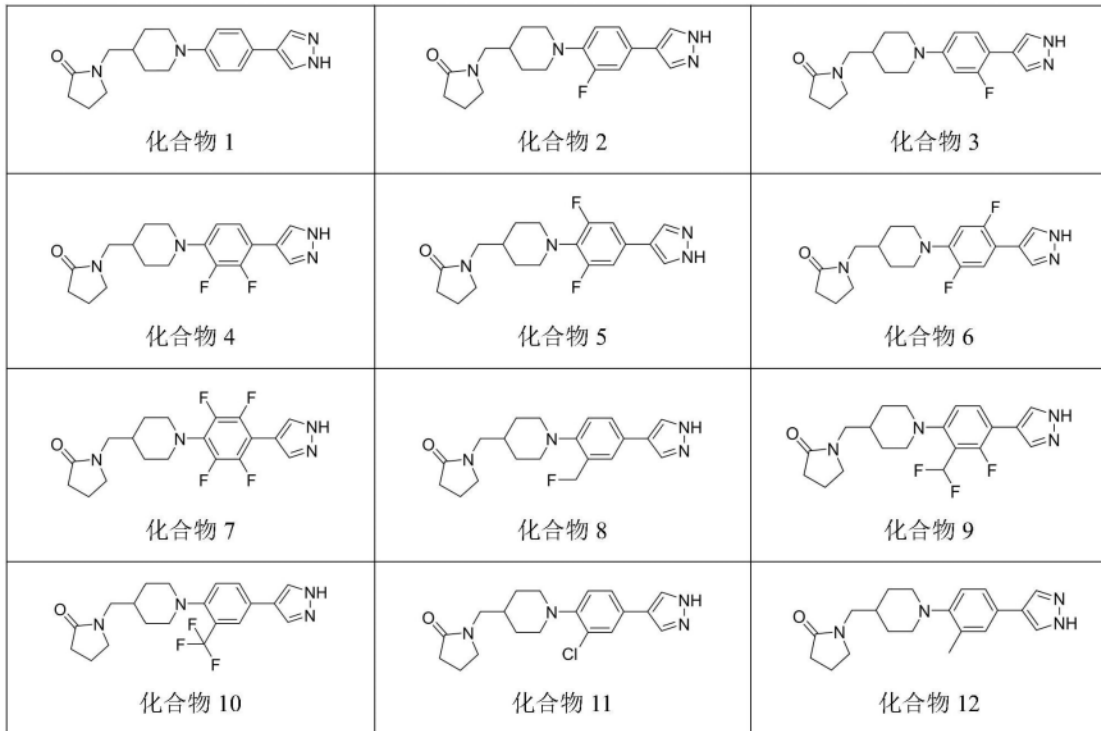
12. 根据权利要求11所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于, X_1 和 X_4 不同时为CR₁, X_2 和 X_3 不同时为CR₁。

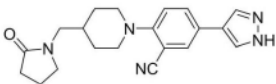
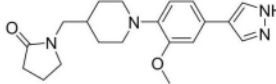
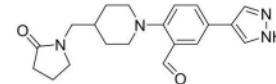
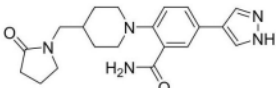
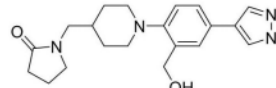
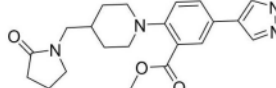
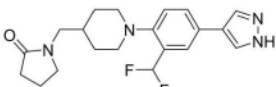
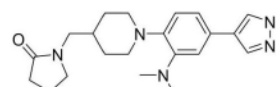
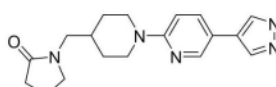
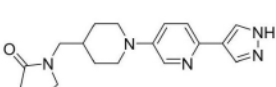
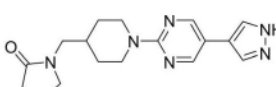
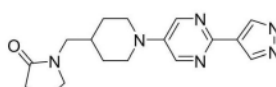
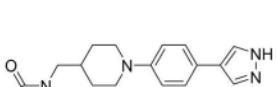
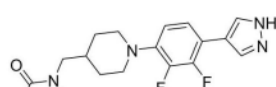
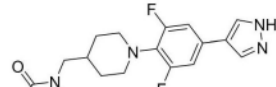
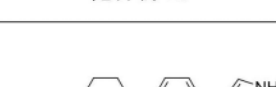
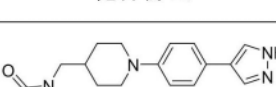
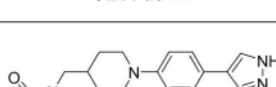
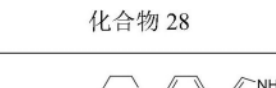
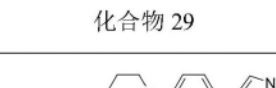
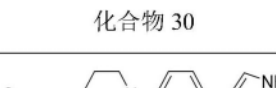
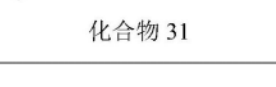
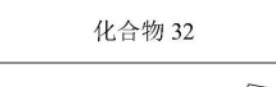
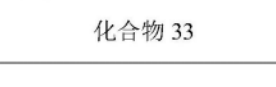
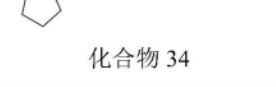
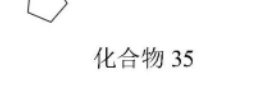
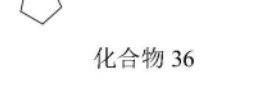
13. 根据权利要求1-3任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,R₁选自:卤素,C₁-C₆烷基,卤素取代的C₁-C₆烷基,羟基取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₃烷氧基取代的C₁-C₆烷基,氨基取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₃烷基胺基取代的C₁-C₆烷基,氰基,C₁-C₆烷氧基, $-N(C_1-C_3\text{烷基})_2$, $-C(O)OC_1-C_3\text{烷基}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_3\text{烷基})_2$, $-C(O)(C_1-C_3\text{烷基})_2$, $-C(O)H$ 。

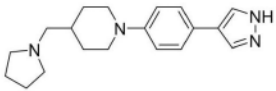
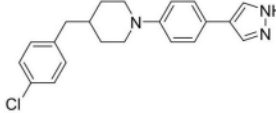
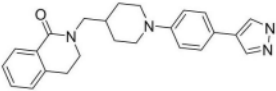
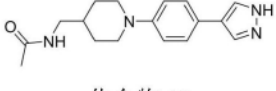
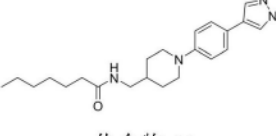
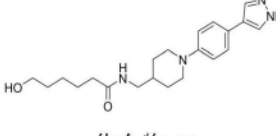
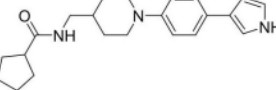
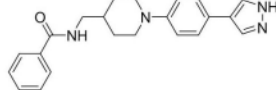
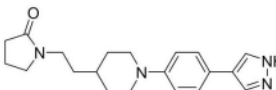
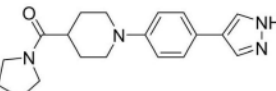
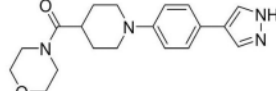
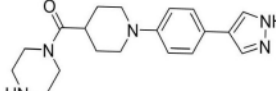
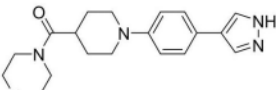
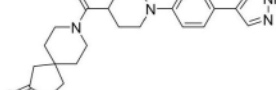
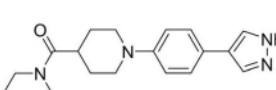
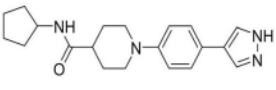
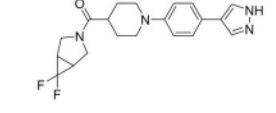
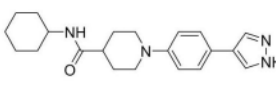
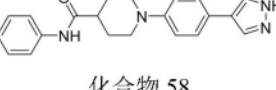
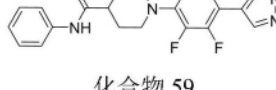
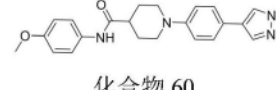
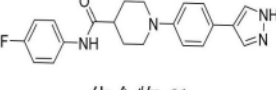
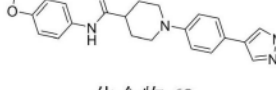
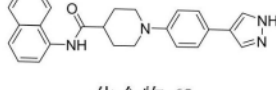
14. 根据权利要求13所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,R₁选自:卤素,C₁-C₃烷基,卤素取代的C₁-C₃烷基,氰基,甲醛基,羟基取代的C₁-C₃烷基。

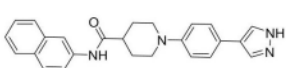
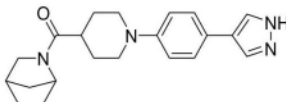
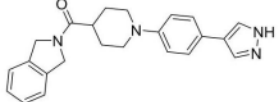
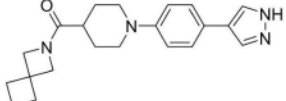
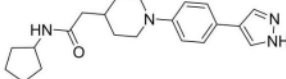
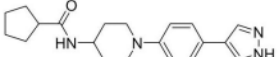
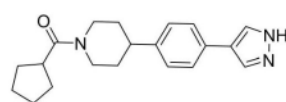
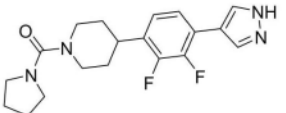
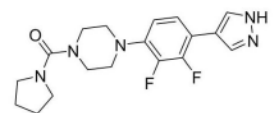
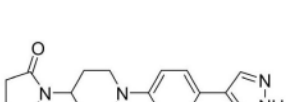
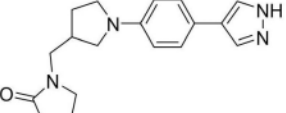
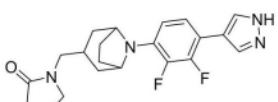
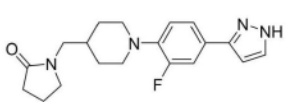
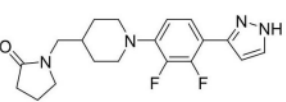
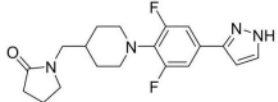
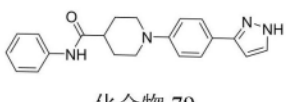
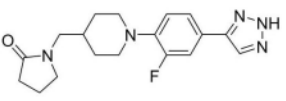
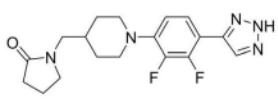
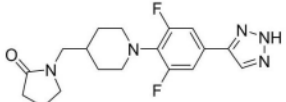
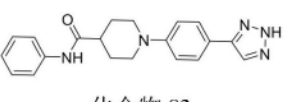
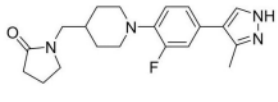
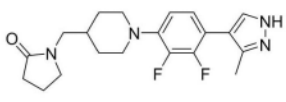
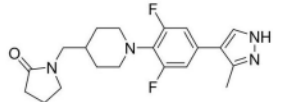
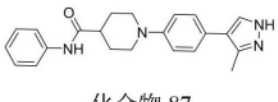
15. 根据权利要求14所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,R₁选自:氟,氯,一氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,甲基,氰基,甲氧基,甲醛基,氨基甲酰基,羟甲基,甲氧甲酰基,二甲胺基。

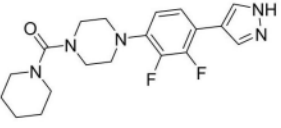
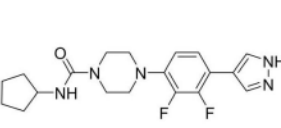
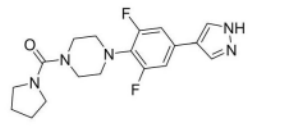
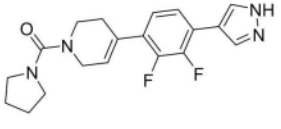
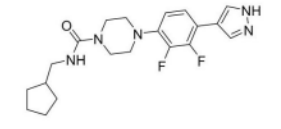
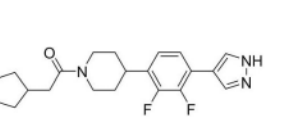
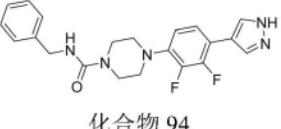
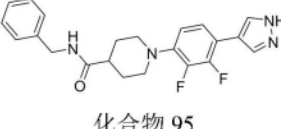
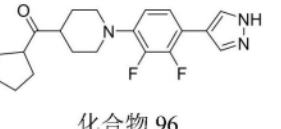

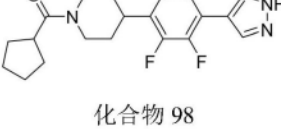
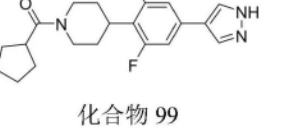
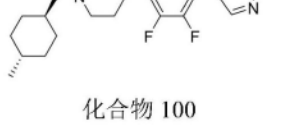
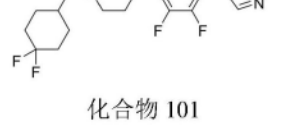
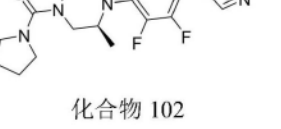
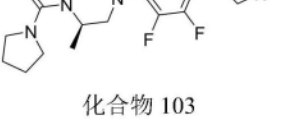
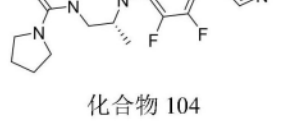
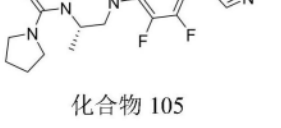
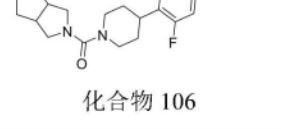
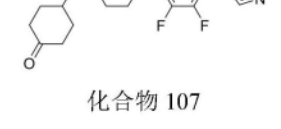
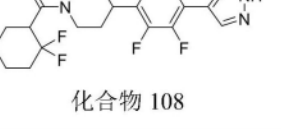
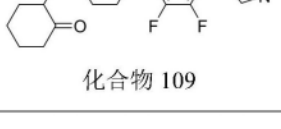
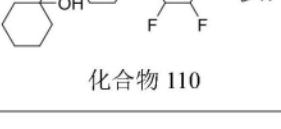
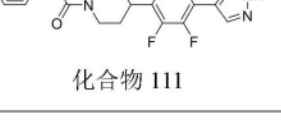
16. 根据权利要求1所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体,其特征在于,选自如下化合物:

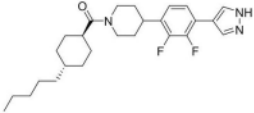
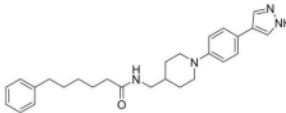
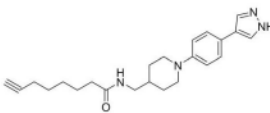
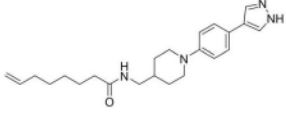
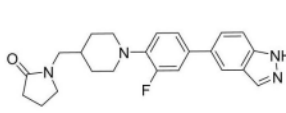

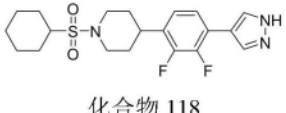
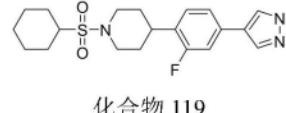
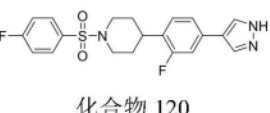
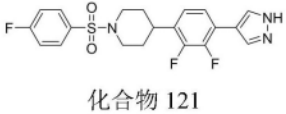
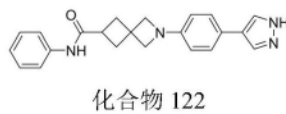
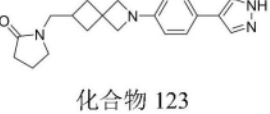
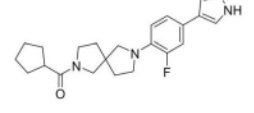
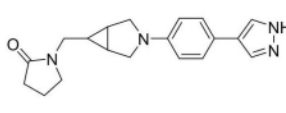
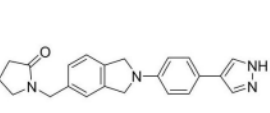
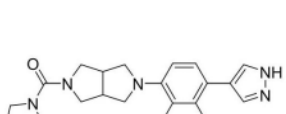
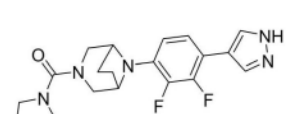
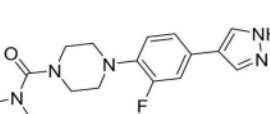
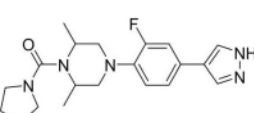
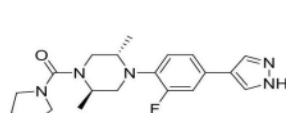
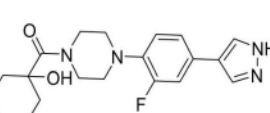
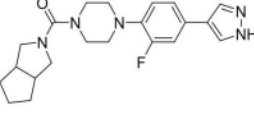
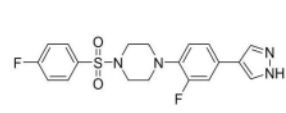
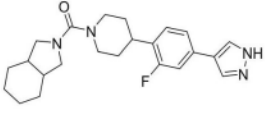


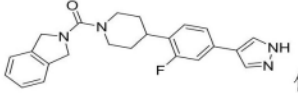
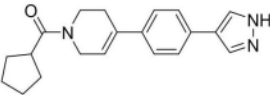
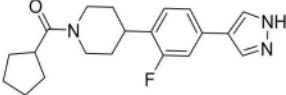
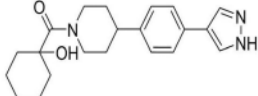
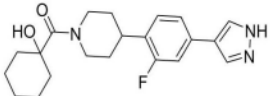
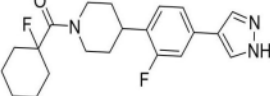
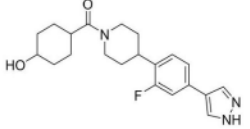
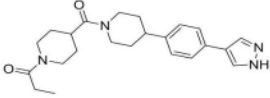
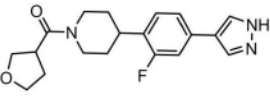
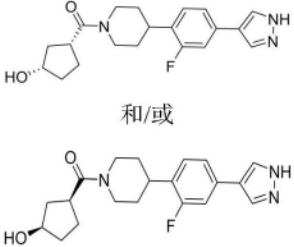
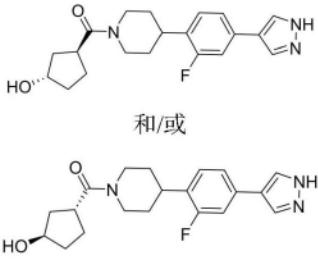
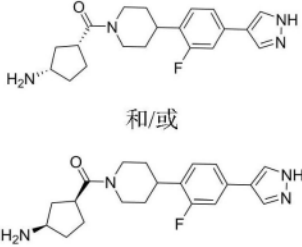
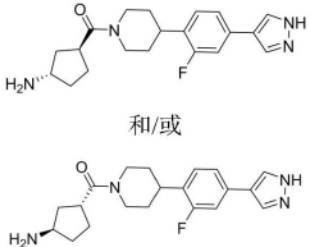
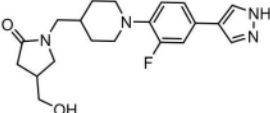
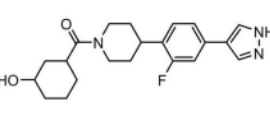
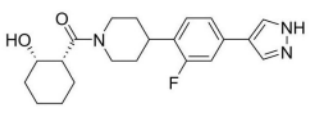
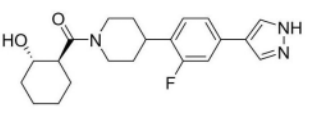
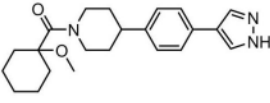
 化合物 13	 化合物 14	 化合物 15
 化合物 16	 化合物 17	 化合物 18
 化合物 19	 化合物 20	 化合物 21
 化合物 22	 化合物 23	 化合物 24
 化合物 25	 化合物 26	 化合物 27
 化合物 28	 化合物 29	 化合物 30
 化合物 31	 化合物 32	 化合物 33
 化合物 34	 化合物 35	 化合物 36
 化合物 37	 化合物 38	 化合物 39

 化合物 40	 化合物 41	 化合物 42
 化合物 43	 化合物 44	 化合物 45
 化合物 46	 化合物 47	 化合物 48
 化合物 49	 化合物 50	 化合物 51
 化合物 52	 化合物 53	 化合物 54
 化合物 55	 化合物 56	 化合物 57
 化合物 58	 化合物 59	 化合物 60
 化合物 61	 化合物 62	 化合物 63

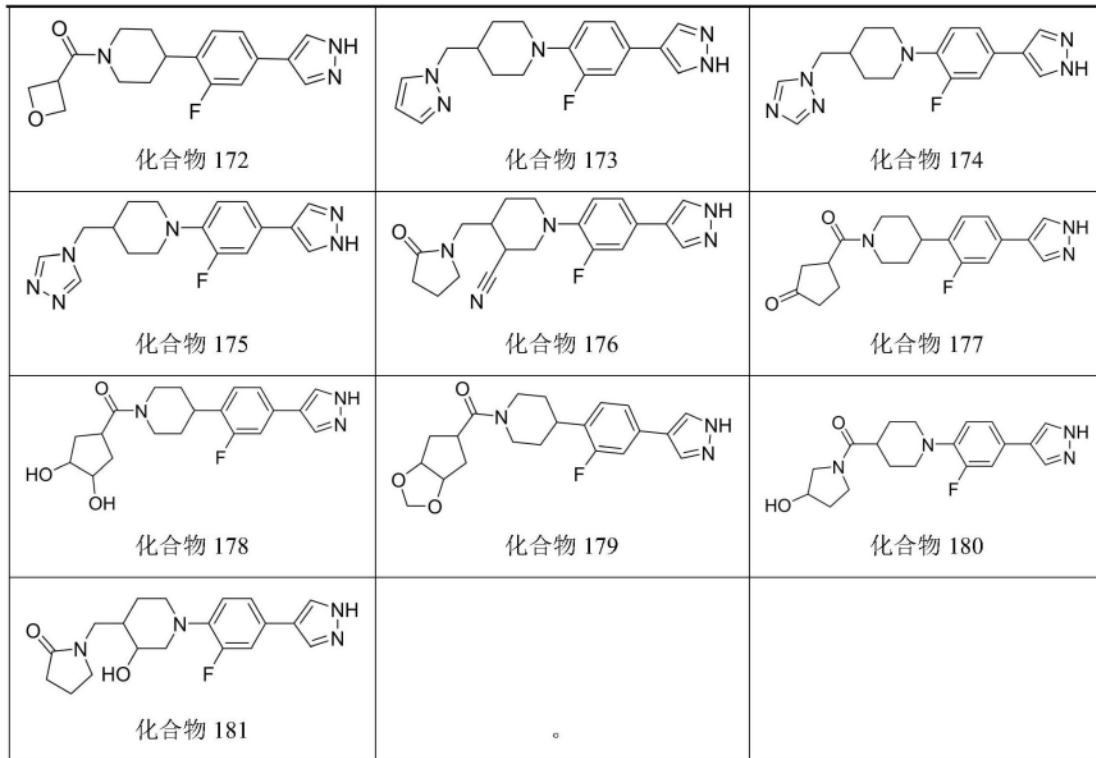
 <p>化合物 64</p>	 <p>化合物 65</p>	 <p>化合物 66</p>
 <p>化合物 67</p>	 <p>化合物 68</p>	 <p>化合物 69</p>
 <p>化合物 70</p>	 <p>化合物 71</p>	 <p>化合物 72</p>
 <p>化合物 73</p>	 <p>化合物 74</p>	 <p>化合物 75</p>
 <p>化合物 76</p>	 <p>化合物 77</p>	 <p>化合物 78</p>
 <p>化合物 79</p>	 <p>化合物 80</p>	 <p>化合物 81</p>
 <p>化合物 82</p>	 <p>化合物 83</p>	 <p>化合物 84</p>
 <p>化合物 85</p>	 <p>化合物 86</p>	 <p>化合物 87</p>

 化合物 88	 化合物 89	 化合物 90
 化合物 91	 化合物 92	 化合物 93
 化合物 94	 化合物 95	 化合物 96
 化合物 97	 化合物 98	 化合物 99
 化合物 100	 化合物 101	 化合物 102
 化合物 103	 化合物 104	 化合物 105
 化合物 106	 化合物 107	 化合物 108
 化合物 109	 化合物 110	 化合物 111

 <p>化合物 112</p>	 <p>化合物 113</p>	 <p>化合物 114</p>
 <p>化合物 115</p>	 <p>化合物 116</p>	 <p>化合物 117</p>
 <p>化合物 118</p>	 <p>化合物 119</p>	 <p>化合物 120</p>
 <p>化合物 121</p>	 <p>化合物 122</p>	 <p>化合物 123</p>
 <p>化合物 124</p>	 <p>化合物 125</p>	 <p>化合物 126</p>
 <p>化合物 127</p>	 <p>化合物 128</p>	 <p>化合物 129</p>
 <p>化合物 130</p>	 <p>化合物 131</p>	 <p>化合物 132</p>
 <p>化合物 133</p>	 <p>化合物 134</p>	 <p>化合物 135</p>

 <p>化合物 136</p>	 <p>化合物 137</p>	 <p>化合物 138</p>
 <p>化合物 139</p>	 <p>化合物 140</p>	 <p>化合物 141</p>
 <p>化合物 142</p>	 <p>化合物 143</p>	 <p>化合物 144</p>
 <p>和/或</p> <p>化合物 145 (顺式)</p>	 <p>和/或</p> <p>化合物 145 (反式)</p>	 <p>和/或</p> <p>化合物 146 (顺式)</p>
 <p>和/或</p> <p>化合物 146 (反式)</p>	 <p>化合物 147</p>	 <p>化合物 148</p>
 <p>和/或</p>	 <p>和/或</p>	 <p>化合物 150</p>

<p>化合物 149 (顺式)</p>	<p>化合物 149 (反式)</p>	
<p>化合物 151</p>	<p>化合物 152</p>	<p>化合物 153</p>
<p>化合物 154</p>	<p>化合物 155</p>	<p>化合物 156</p>
<p>化合物 157</p>	<p>化合物 158</p>	<p>化合物 159</p>
<p>化合物 160</p>	<p>化合物 161</p>	<p>化合物 162</p>
<p>化合物 163</p>	<p>化合物 164</p>	<p>化合物 165</p>
<p>化合物 166</p>	<p>化合物 167</p>	<p>化合物 168</p>
<p>化合物 169</p>	<p>化合物 170</p>	<p>化合物 171</p>



17. 权利要求1-16任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体在制备20-HETE生成抑制剂中的应用。

18. 权利要求1-16任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体在制备用于预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的药物中的应用。

19. GLP-1受体激动剂联合权利要求1-16任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体在制备用于预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的药物中的应用。

20. 根据权利要求19所述的应用,其特征在于,所述GLP-1受体激动剂为索马鲁肽。

21. 根据权利要求18-20任一项所述的应用,其特征在于,与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状选自:肥胖症、代谢综合征、血脂异常、糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病性脑血管病变、糖尿病性神经病变、胰岛素抵抗、高血糖症、高血脂症、糖尿病性肾病、高血压、白内障、骨质疏松症、高尿酸血症、糖尿病引起的多种感染、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、纤维化、心脏病、中风、肝硬化、代谢性酸中毒、酮病、心血管不适、癫痫、动脉粥样硬化、帕金森氏病、心肌梗死、急性肾衰竭、慢性肾病、多囊肾病、肿瘤、终末器官损伤、阿尔兹海默症。

22. 根据权利要求21所述的应用,其特征在于,所述糖尿病为1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、特发性T1D、早发型T2DM、青年人的成年型糖尿病、青少年发作的非典型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病。

23. 一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的药物组合物,其特征在于,包括活性成分以及药学上可接受的辅料和/或载体,所述活性成分包括有权利要求1-16任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或

者其立体异构体。

24. 一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的联合用药物,其特征 在于,其活性成分包括GLP-1受体激动剂,和权利要求1-16任一项所述的1,4-二杂环基取 代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体;其中,所述GLP-1受 体激动剂和权利要求1-16任一项所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其 药学上可接受的盐或者其立体异构体分别成为独立的给药单元,或共同形成组合的给药单 元。

25. 根据权利要求24所述的联合用药物,其特征在于,所述GLP-1受体激动剂为索马鲁 肽。

1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物及其应用

[0001] 本发明要求于2022年03月31日提交中国专利局、申请号为2022103445529,申请名称为“1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物及其应用”的中国专利申请的优先权,其全部内容通过引用结合在本发明中。

技术领域

[0002] 本发明涉及化学医药技术领域,具体涉及一种1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物及其应用。

背景技术

[0003] 20-羟基二十碳四烯酸(20-HETE)是由细胞色素P450(CYP)4A和4F家族酶产生的花生四烯酸的代谢物。在小鼠中Cyp4a12是20-HETE的主要生成酶,大鼠体内产生20-HETE的酶包括Cyp4a1、Cyp4a2和Cyp4a3。人体内产生20-HETE的主要酶是CYP4A11和CYP4F2(PNAS 2017,114-3181-3185;Oncotargets Ther.2013;6:243-255;Hypertension.2008;51:1393-1398)。

[0004] 20-HETE可促进血管平滑肌收缩、内皮功能障碍、炎症和细胞增殖(Curr Opin Nephrol Hypertens 26:74-82,2017.)。多项研究表明,在高血压、中风、冠状动脉疾病、心肌梗死、急性肾衰竭、慢性肾病、多囊肾病、以及肿瘤生长和转移,终末器官损伤和纤维化等多种疾病中,20-HETE的表达水平显著增加(J Lipid Res 54:786-793,2013.,Pharmacol Ther 125:446-463,2010.)。

[0005] 20-HETE在肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征的发生和进展中同样发挥了重要的作用。临床前动物模型表明20-HETE水平与体重增加和代谢综合征(包括高血糖、糖尿病、以及糖尿病相关视网膜病变和肾病)之间存在相关性[Am J Physiol Endocrinol Metab 302(5):E500-9,2012.,Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 315(5):R934-r44,2018.]。临床研究表明,尿和血浆中的20-HETE水平与身体质量指数(BMI)相关,并在肥胖、糖尿病和代谢综合征患者中升高(Other Lipid Mediat 100-101:15-21,2013.,Prostaglandins Other Lipid Mediat 123:68-77,2016.Free Radic Biol Med46(2):263-70,2009.)。

[0006] 2017年,Garcia等人发现GPR75是20-HETE受体,并报道了20-HETE导致高血压和血管功能障碍的近端信号机制(Circ Res 2017;120:1776-1788)。通过对近65万人进行测序,并识别出具有罕见保护性突变的个体,发现至少有一个G蛋白偶联受体75(GPR75)基因非活跃拷贝的个体的体重指数(BMI)较低,体重往往比没有突变的个体轻约12磅,肥胖风险降低54%,并显示出糖尿病参数的改善,包括降糖。

[0007] 在高脂饮食模型中,敲除小鼠的GPR75基因导致了对体重增加的抵抗和血糖控制的改善。抑制GPR75可能为肥胖提供了一种治疗策略(Science 373,eabf8683,2021.)。

[0008] 鉴于20-HETE/GPR75通路在上述疾病的发生发展中起着重要的作用,20-HETE配体生成抑制剂或GPR75受体拮抗剂可能提供治疗肥胖症、糖尿病等多种代谢性疾病的选择。

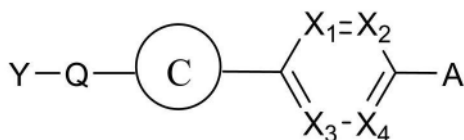
HET0016是一种高活性高选择性的20-HETE抑制剂,其抑制20-HETE的活性为8.9nM,同时对花生四烯酸代谢相关的其他酶如脂氧合酶(cyclooxygenase)和环氧合酶(lipoxygenase)等活性没有影响。但由于其溶解性差和半衰期短,并未进入临床开发(Drug Metabolism&Disposition 36:2324-2330,2008.)。近年来,水溶性更好的20-SOLA作为20-HETE拮抗剂作为工具药用于相关疾病的治疗的动物研究。20-SOLA可使Cyp4a14-/-高血压小鼠的血压恢复正常(J Pharmacol Exp Ther 363:412-418,2017.),同时20-SOLA可以减轻高脂肪饮食诱导的Cyp4a14-/-小鼠的体重增加,改善高血糖和高胰岛素血症(Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.315:934-944,2018)。

发明内容

[0009] 基于20-HETE与多种疾病的发生发展相关,但目前还没有有效的20-HETE抑制剂进入临床试验,本发明提供了一类1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物,该化合物能够有效抑制20-HETE的生成,并且具有高活性、高选择性、良好的药代动力学特性,通过抑制20-HETE的生成,可用于治疗与20-HETE相关的多种疾病。

[0010] 本发明包括如下技术方案。

[0011] 一种式(I)所示的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体:



[0012]

(I)

[0013] 其中:

[0014] X_1, X_2, X_3, X_4 分别独立选自:N, CH, CR_1 ;

[0015] 各 R_1 分别独立选自:卤素, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, C_3-C_8 环烷基甲基, 卤素取代的 C_1-C_6 烷基, 羟基取代的 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基, 氨基取代的 C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷基胺基取代的 C_1-C_6 烷基, C_6-C_{10} 芳基, 5-10元杂芳基, 硝基, 氰基, -OR, -N(R)₂, -SR, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -C(O)R, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂N(R)₂, -N(R)C(O)R;

[0016] Q选自:-(CR_2R_3)_p-, -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-, -N(R₄)C(O)-, -C(O)N(R₄)-, -C(O)N(R₄)(CR_2R_3)-, -N(R₄)C(O)(CR_2R_3)-, -C(O)(CR_2R_3)-, -O-, -N(R₄)-, -S-, 其中, p选自:0, 1或2; R_2, R_3 和 R_4 分别独立选自:H, C_1-C_6 烷基;

[0017] A选自:取代的或未取代的5-10元杂环基, 取代的或未取代的5-10元杂芳基;

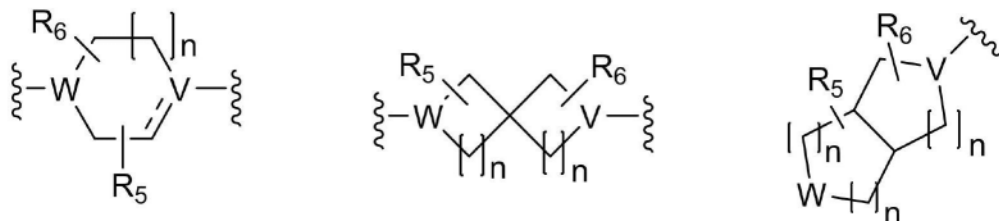
[0018] Y选自: C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_8 烯基, C_2-C_8 炔基, C_3-C_8 环烷基甲基, 卤素取代的 C_1-C_{12} 烷基, 羟基取代的 C_1-C_{12} 烷基, C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_{12} 烷基, 氨基取代的 C_1-C_{12} 烷基, C_1-C_6 烷基胺基取代的 C_1-C_{12} 烷基, C_6-C_{10} 芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基, 5-10元杂芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基, 乙炔基取代的 C_1-C_{12} 烷基, 乙烯基取代的 C_1-C_{12} 烷基, 5-10元杂芳基, -C(O)R, -C(O)OR;或者Y选自:取代的或未取代的4-12元单环或双环, 所述单环或双环为饱和、部分不饱和或芳香的单环、并环、桥环或螺环, 所述单环或双环的环上的原子选自C、O、N和S中的化学上可接受的一种或几种的组合;

[0019] 各R分别独立选自:H,C₁-C₆烷基,C₂-C₆烯基,C₂-C₆炔基,C₃-C₈环烷基,C₃-C₈环烷基甲基,卤素取代的C₁-C₆烷基,羟基取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基,氨基取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷基胺基取代的C₁-C₆烷基,C₆-C₁₀芳基;

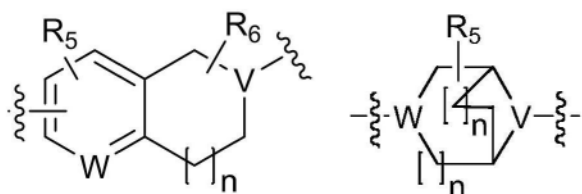
[0020] 环C选自:取代的或未取代的4-10元杂环基,取代的或未取代的5-10元杂芳基。

[0021] 在其中一些实施例中,环C选自:取代的或未取代的4-10元杂环基,所述杂环基中的杂原子为1-2个氮原子;所述杂环基中的取代基选自:H,卤素,C₁-C₆烷基,卤素取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基,氰基,羟基;或者两个取代基和与其相连的C原子一起组成取代或者未取代的4-8元碳环或4-8元杂环。

[0022] 在其中一些实施例中,环C选自:



[0023]



[0024] 其中:

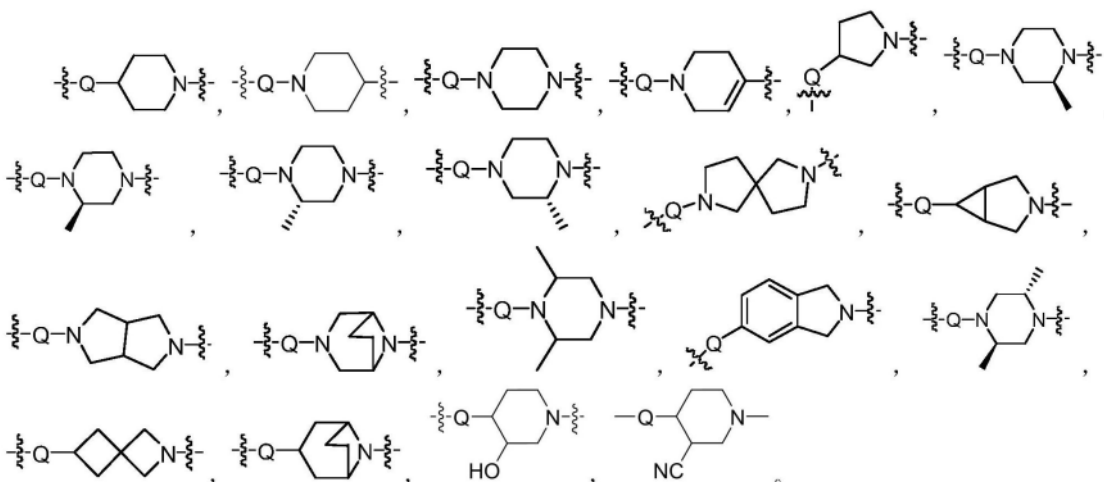
[0025] 含W和V环内的虚线表示其为一个单键或者没有;

[0026] 各R₅和R₆分别独立选自:H,卤素,C₁-C₆烷基,卤素取代的C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基取代的C₁-C₆烷基,氰基,羟基;或者R₅、R₆和与其相连的C原子一起组成取代或者未取代的4-8元碳环或4-8元杂环;

[0027] 各n分别独立选自:0,1,2;

[0028] V和W分别独立选自:CH,N,并且V和W不能同时为CH。

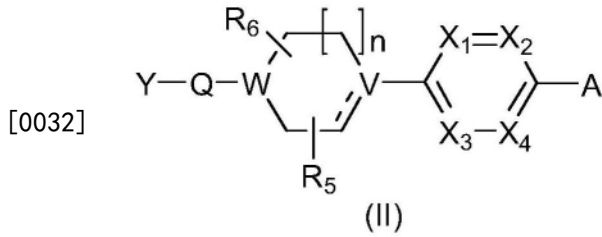
[0029] 在其中一些实施例中,环C与Q形成如下基团:



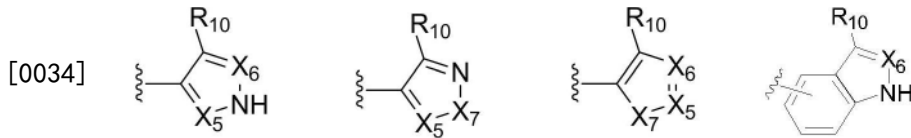
[0030]

[0031] 在其中一些实施例中,所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物具有式

(II)的结构:



[0033] 在其中一些实施例中,A选自:



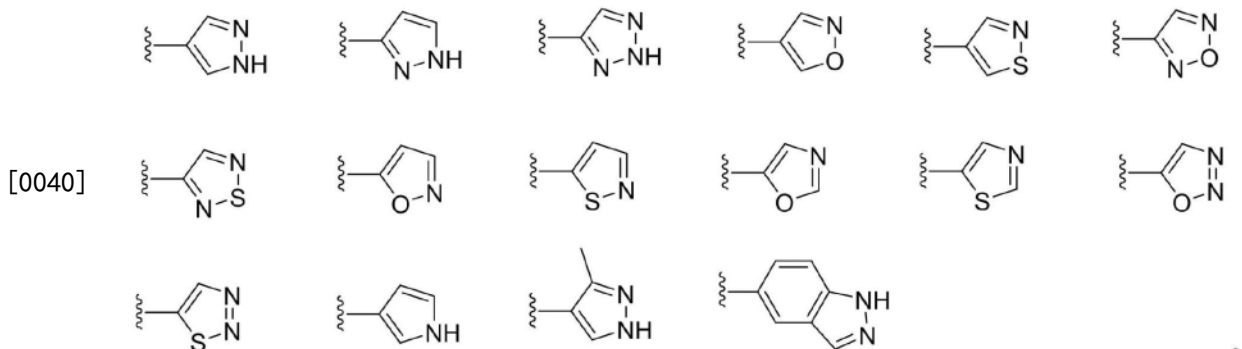
[0035] 其中:

[0036] X_5, X_6 分别独立选自:CH,N;

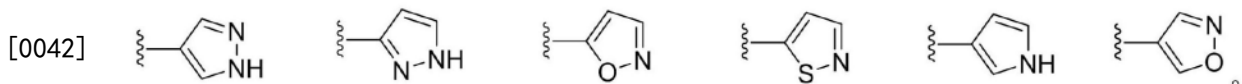
[0037] X_7 选自:O,S;

[0038] R_{10} 选自:H, C_1 - C_6 烷基。

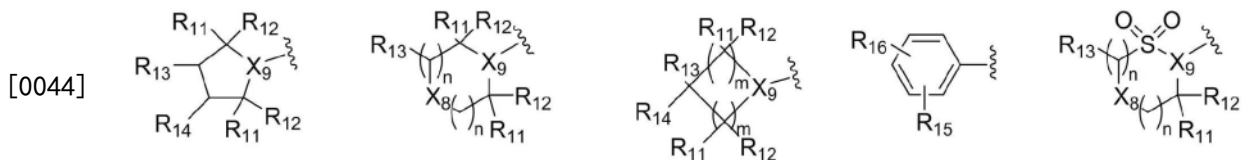
[0039] 在其中一些实施例中,A选自:



[0041] 在其中一些实施例中,A选自:



[0043] 在其中一些实施例中,Y选自: C_1 - C_{10} 烷基,卤素取代的 C_1 - C_6 烷基,羟基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基,苯基取代的 C_1 - C_6 烷基,乙炔基取代的 C_1 - C_6 烷基,乙烯基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基甲基,5-6元杂芳基;或Y选自:



[0045] 其中:各 X_8 分别独立选自:O,S, NR_{10} , CHR_{14} ;

[0046] 各 X_9 分别独立选自: CR_{18} ,N; R_{18} 选自:H,羟基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基,卤素;

[0047] 各m分别独立选自:1,2,3;

[0048] 各n分别独立选自:0,1,2;

[0049] 各 R_{10} 分别独立选自:H, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷基酰基;

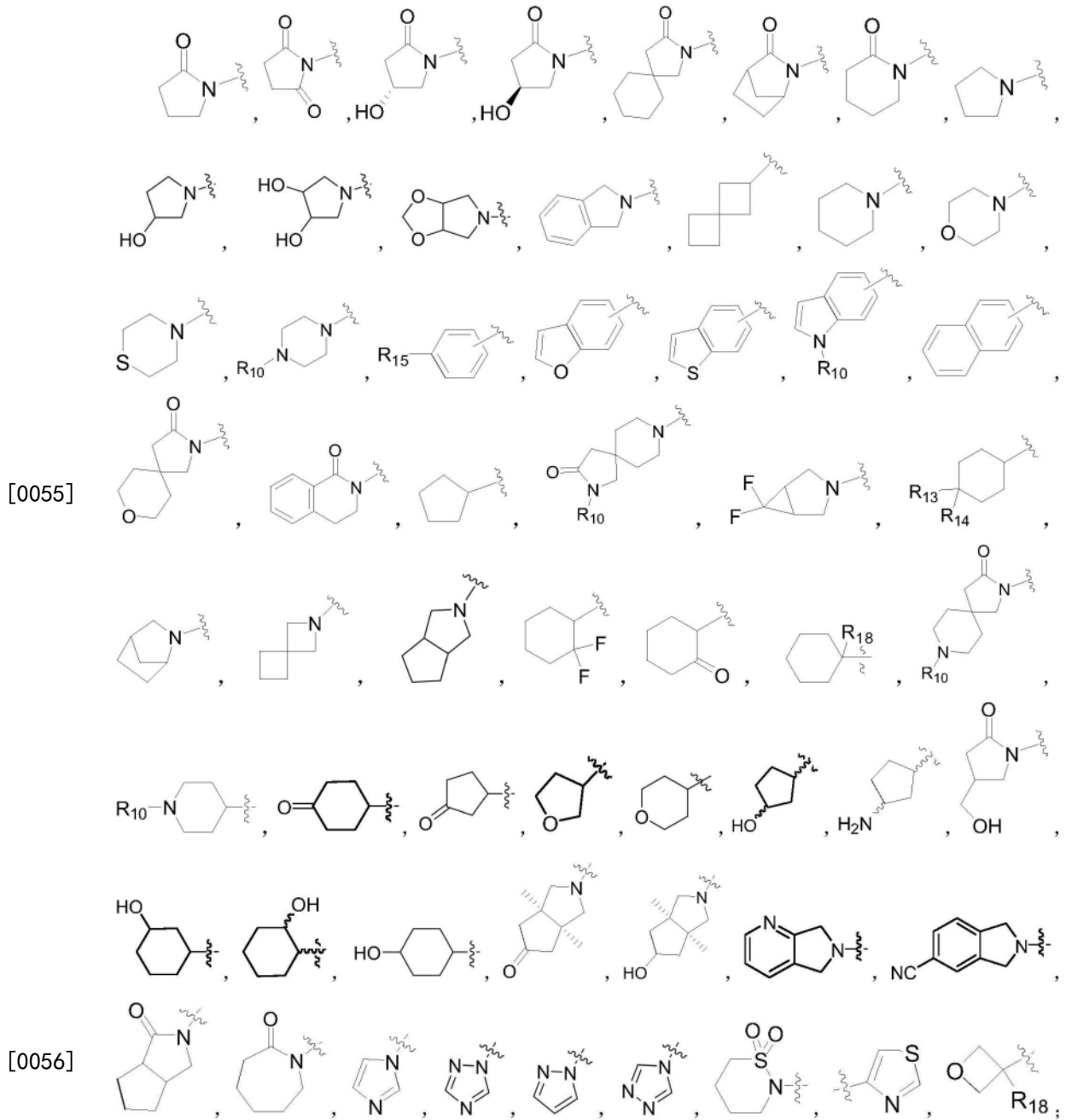
[0050] 各 R_{11} 和 R_{12} 分别独立选自:H, C_1 - C_6 烷基,羟基,卤素;或者每对 R_{11} 、 R_{12} 分别独立可选地和与其相连的碳原子一起形成 $C=O$;

[0051] 各 R_{13} 和 R_{14} 分别独立选自:H, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_3 - C_8 环烷基,3-8元杂环基,羟基取代的 C_1 - C_6 烷基,羟基,卤素,氨基, C_1 - C_6 烷酰基;或者同一碳上的 R_{13} 、 R_{14} 和与其相连的碳原子一起形成 $C=O$;或者 R_{13} 、 R_{14} 和与其相连的C原子一起组成一个或多个 R_{17} 取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基, C_6 - C_{10} 芳基,3-8元杂环基或者5-6元杂芳基;或者 R_{11} 、 R_{13} 和与其相连的C原子一起组成一个或多个 R_{17} 取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基或者3-8元杂环基;

[0052] R_{15} 和 R_{16} 分别独立选自:H,卤素, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_8 环烷基, C_3 - C_8 环烷基甲基,卤素取代的 C_1 - C_6 烷基,羟基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基,氨基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷基胺基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_6 - C_{10} 芳基,5-10元杂芳基,硝基,氰基, $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$;或者相邻的 R_{15} 、 R_{16} 和与其相连的C原子一起组成一个或多个 R_{17} 取代或者未取代的 C_3 - C_8 环烷基, C_6 - C_{10} 芳基,3-8元杂环基或者5-6元杂芳基;

[0053] 各 R_{17} 分别独立选自:卤素,羟基,氰基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 烷酰基,或者两个同一碳上的 R_{17} 和与其相连的碳原子一起形成 $C=O$ 。

[0054] 在其中一些实施例中,Y选自: C_1 - C_8 烷基,羟基取代的 C_1 - C_6 烷基,苯基取代的 C_1 - C_6 烷基,乙炔基取代的 C_1 - C_6 烷基,乙烯基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_5 - C_6 环烷基甲基;或者Y选自:



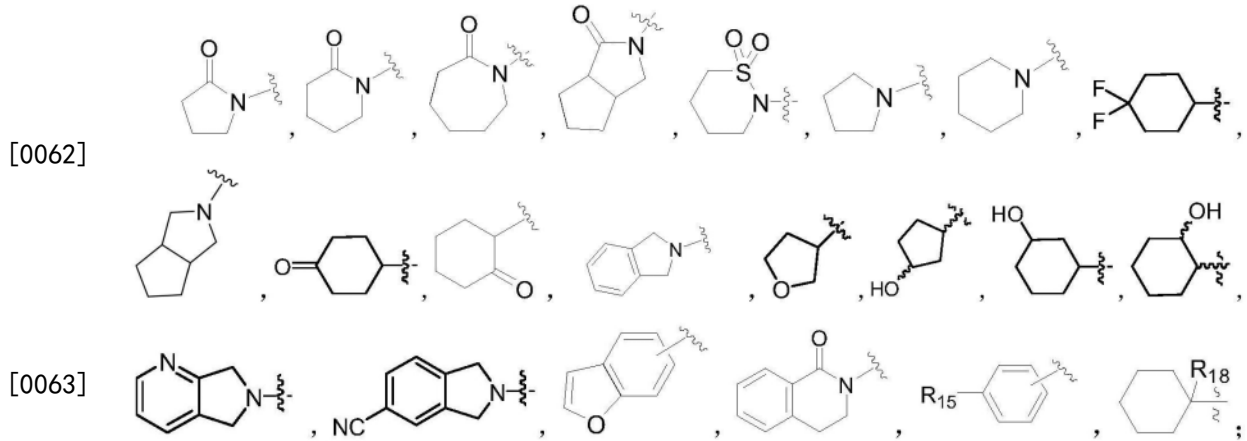
[0057] 其中,各 R_{10} 分别独立选自:H, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 烷基酰基;

[0058] 各 R_{13} 和 R_{14} 分别独立选自:H,卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基,羟基;

[0059] R_{15} 选自:H,卤素, C_1 - C_3 烷基, C_1 - C_3 烷氧基;

[0060] 各 R_{18} 分别独立选自:H,羟基,卤素, C_1 - C_3 烷氧基, C_1 - C_3 烷基。

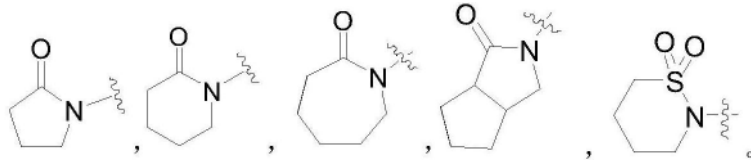
[0061] 在其中一些实施例中,Y选自: C_4 - C_7 烷基,环戊基,萘基,羟基取代的 C_4 - C_6 烷基,苯基取代的 C_1 - C_6 烷基,乙炔基取代的 C_4 - C_6 烷基,乙烯基取代的 C_4 - C_6 烷基, C_5 - C_6 环烷基甲基;或者Y选自:



其中, R_{15} 选自: H 或者卤素; R_{18} 选自: H, 羟基, 卤素, C_1-C_3 烷氧基。

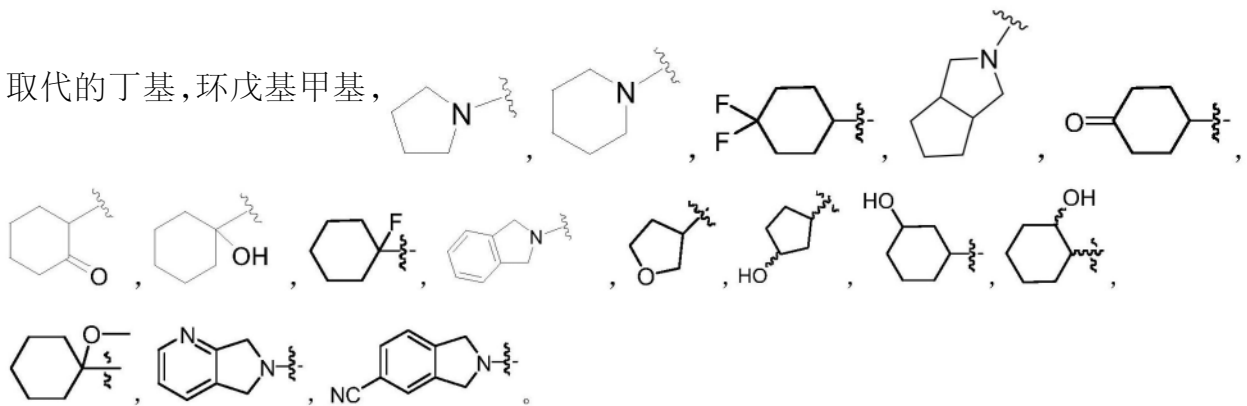
[0064] 在其中一些实施例中, Q 与 Y 形成如下基团: $-Y-S(O)_2-$, $-Y-(CR_2R_3)_p-$, $-Y-C(O)-$, $-Y-N(R_4)C(O)-$, $-Y-C(O)N(R_4)-$, $-Y-C(O)N(R_4)(CR_2R_3)-$, 或 $-Y-N(R_4)C(O)(CR_2R_3)-$, 其中, p 选自 0, 1 或 2; R_2 , R_3 和 R_4 均为 H。

[0065] 在其中一些实施例中, Q 与 Y 形成 $-Y-CH_2-$, 其中, Y 选自:



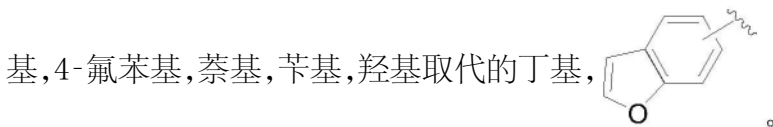
[0066] 在其中一些实施例中, Q 与 Y 形成 $-Y-C=O$, 其中, Y 选自: 环戊基, 环己基, 苄基, 羟基

取代的丁基, 环戊基甲基,

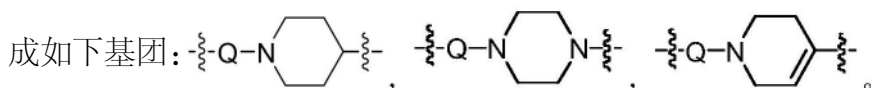


[0067] 在其中一些实施例中, Q 与 Y 形成 $Y-C(O)NHCH_2-$, 其中, Y 选自: 丁基, 戊基, 己基, 环戊基, 苄基, 苄基取代的正戊基, 乙炔基取代的正戊基, 乙烯基取代的正戊基。

[0068] 在其中一些实施例中, Q 与 Y 形成 $-Y-NHC(O)-$, 其中, Y 选自: 环戊基甲基, 环己基, 苄基, 4-氟苄基, 萘基, 苄基, 羟基取代的丁基,



[0069] 在其中一些实施例中, Q 与 Y 形成 $-Y-NHC(O)-$, 其中, Y 选自: 环戊基, 并且, 环 C 与 Q 形

成如下基团: 

[0070] 在其中一些实施例中, Q 与 Y 形成 $-Y-S(O)_2-$, 其中, Y 选自: 环己基, 4-氟苄基。

[0071] 在其中一些实施例中, X_1 , X_2 , X_3 和 X_4 分别独立选自: CH, CR_1 。

[0072] 在其中一些实施例中, X_1 和 X_4 不同时为 CR_1 , X_2 和 X_3 不同时为 CR_1 。

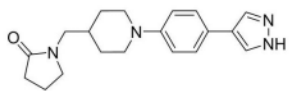
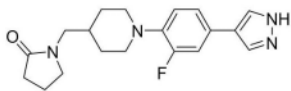
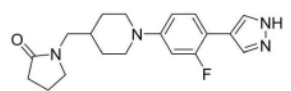
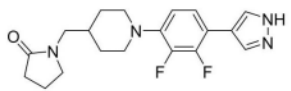
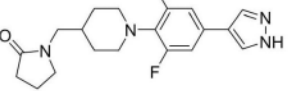
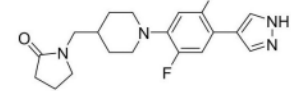
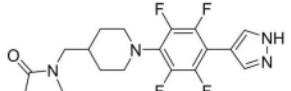
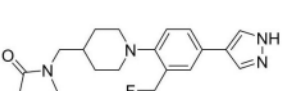
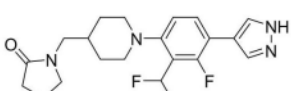
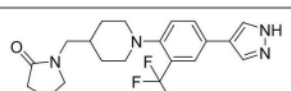
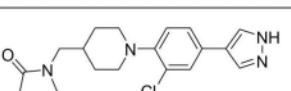
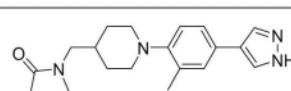
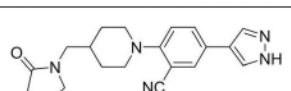
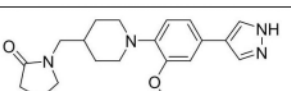
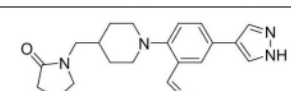
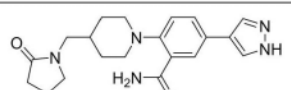
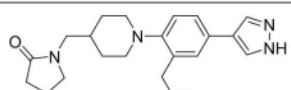
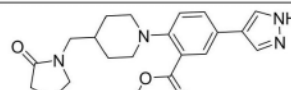
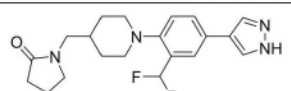
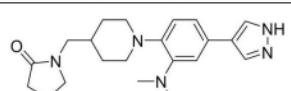
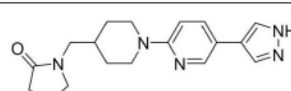
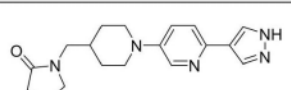
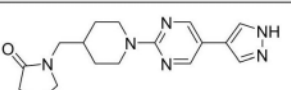
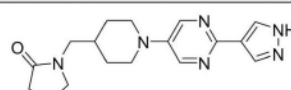
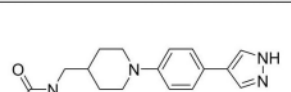
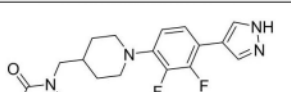
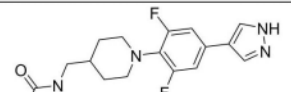
[0073] 在其中一些实施例中, R_1 选自: 卤素, C_1 - C_6 烷基, 卤素取代的 C_1 - C_6 烷基, 羟基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_3 烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基, 氨基取代的 C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_3 烷基胺基取代的 C_1 - C_6 烷基, 氰基, C_1 - C_6 烷氧基, $-N(C_1-C_3\text{烷基})_2$, $-C(O)OC_1-C_3\text{烷基}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_3\text{烷基})_2$, $-C(O)(C_1-C_3\text{烷基})_2$, $-C(O)H$ 。

[0074] 在其中一些实施例中, R_1 选自: 卤素, C_1 - C_3 烷基, 卤素取代的 C_1 - C_3 烷基, 氰基, 甲醛基, 羟基取代的 C_1 - C_3 烷基。

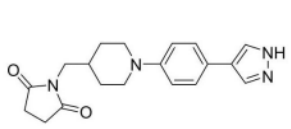
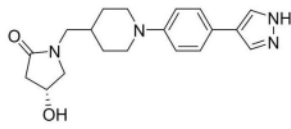
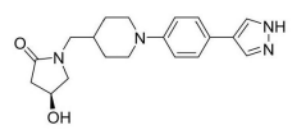
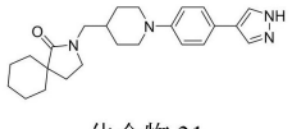
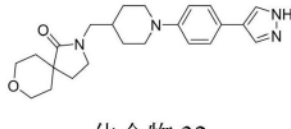
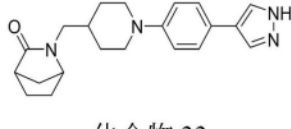
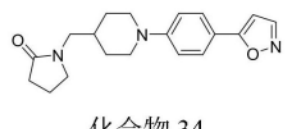
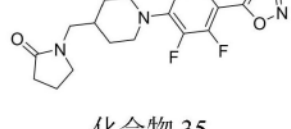
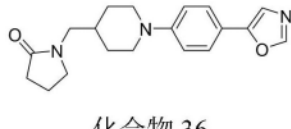
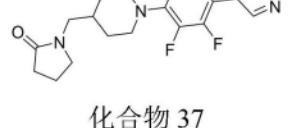
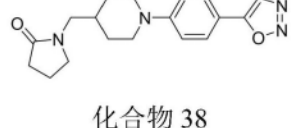
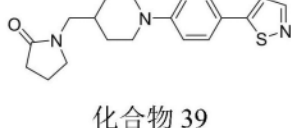
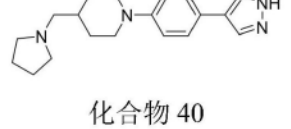

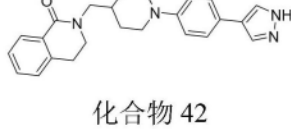
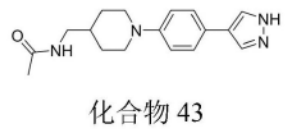
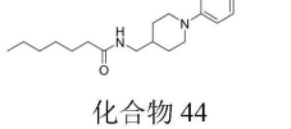
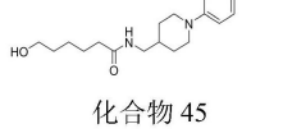


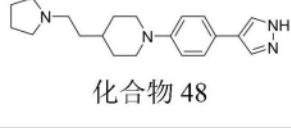



[0075] 在其中一些实施例中, R_1 选自: 氟, 氯, 一氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 甲基, 氰基, 甲氧基, 甲醛基, 氨基甲酰基, 羟甲基, 甲氧甲酰基, 二甲胺基。

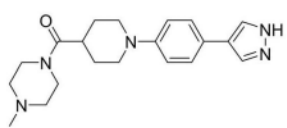
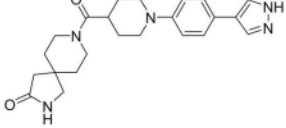
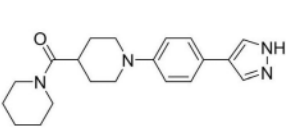
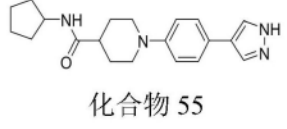
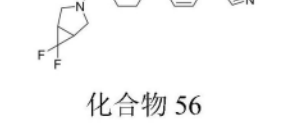
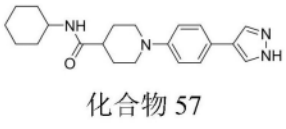
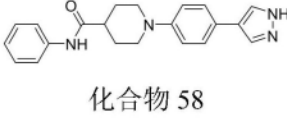
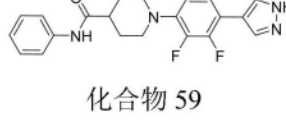
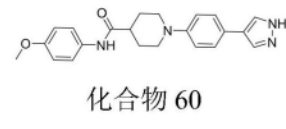
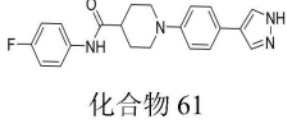
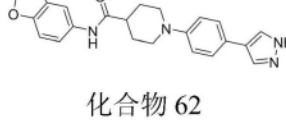
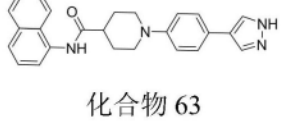
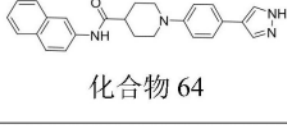


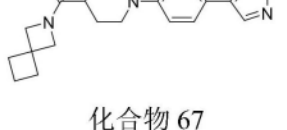
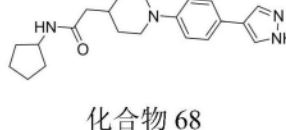
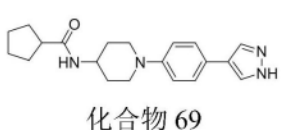
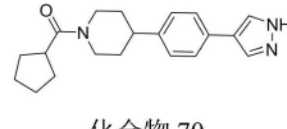
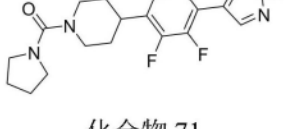
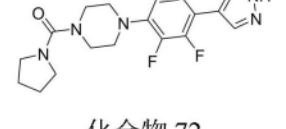
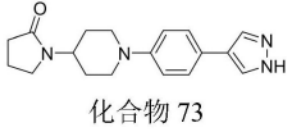

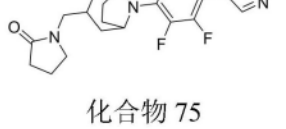
[0076] 在其中一些实施例中, 所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物选自如下化合物:

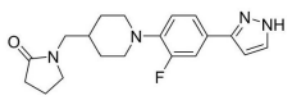
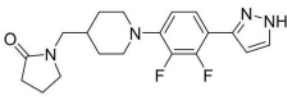
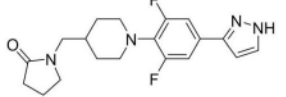
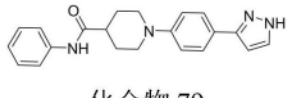
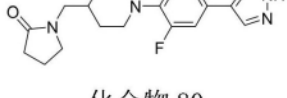
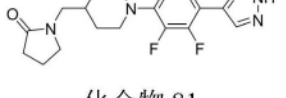
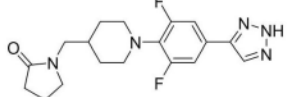
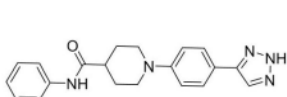
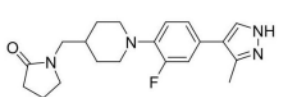
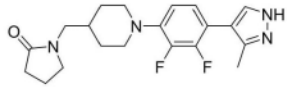
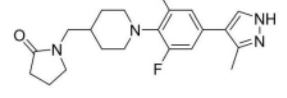
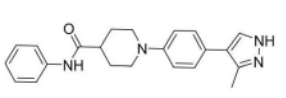
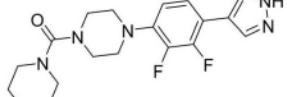
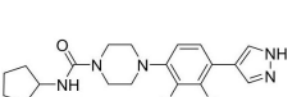
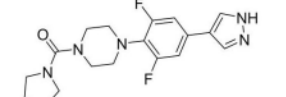
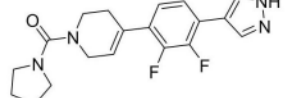
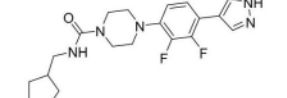
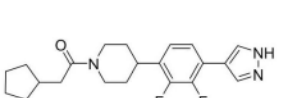
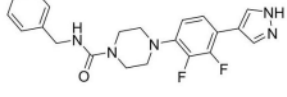
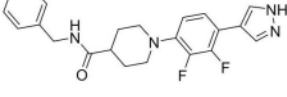
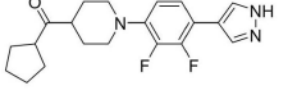
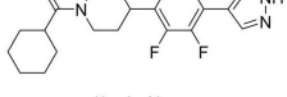
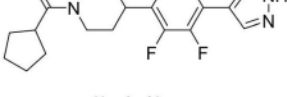
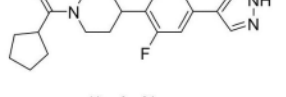
[0077]

		
化合物 1	化合物 2	化合物 3
		
化合物 4	化合物 5	化合物 6
		
化合物 7	化合物 8	化合物 9
		
化合物 10	化合物 11	化合物 12
		
化合物 13	化合物 14	化合物 15
		
化合物 16	化合物 17	化合物 18
		
化合物 19	化合物 20	化合物 21
		
化合物 22	化合物 23	化合物 24
		
化合物 25	化合物 26	化合物 27

[0078]

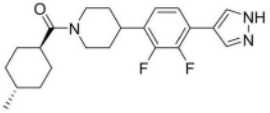
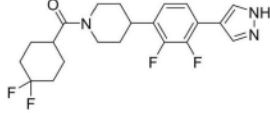
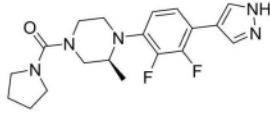
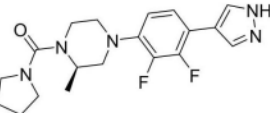
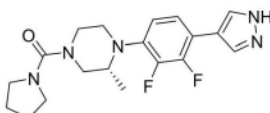
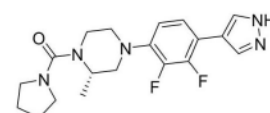
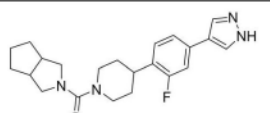
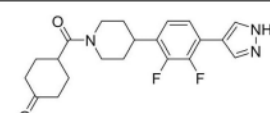
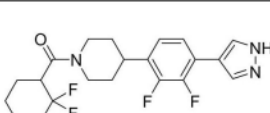
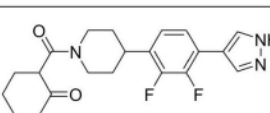
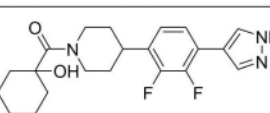
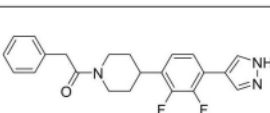
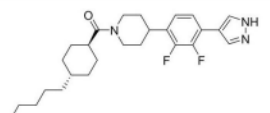
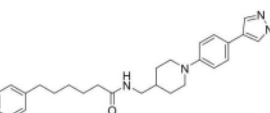
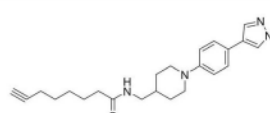
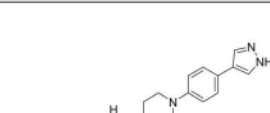
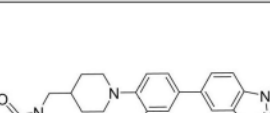
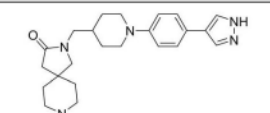
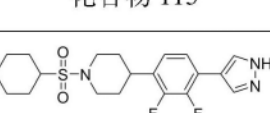
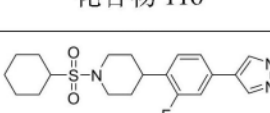
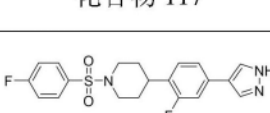
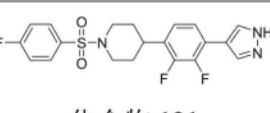
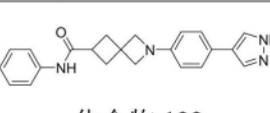
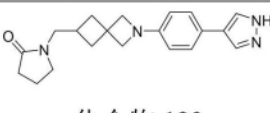
 化合物 28	 化合物 29	 化合物 30
 化合物 31	 化合物 32	 化合物 33
 化合物 34	 化合物 35	 化合物 36
 化合物 37	 化合物 38	 化合物 39
 化合物 40	 化合物 41	 化合物 42
 化合物 43	 化合物 44	 化合物 45
 化合物 46	 化合物 47	 化合物 48
 化合物 49	 化合物 50	 化合物 51

 化合物 52	 化合物 53	 化合物 54	
 化合物 55	 化合物 56	 化合物 57	
 化合物 58	 化合物 59	 化合物 60	
 化合物 61	 化合物 62	 化合物 63	
[0079]	 化合物 64	 化合物 65	 化合物 66
 化合物 67	 化合物 68	 化合物 69	
 化合物 70	 化合物 71	 化合物 72	
 化合物 73	 化合物 74	 化合物 75	

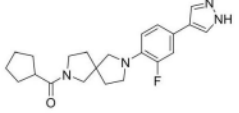
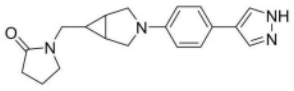
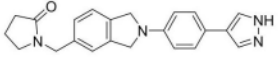
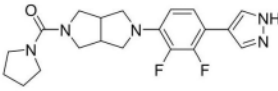
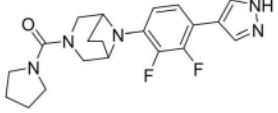
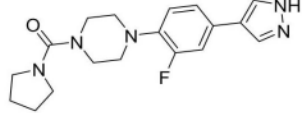
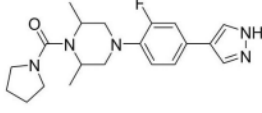
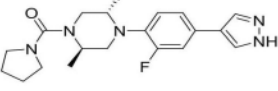
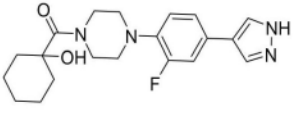
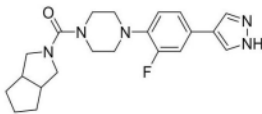
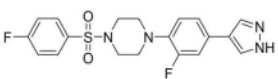
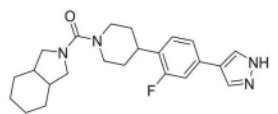
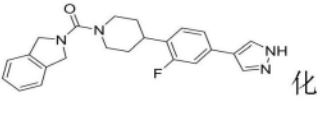
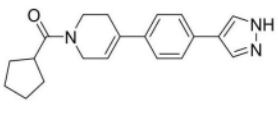
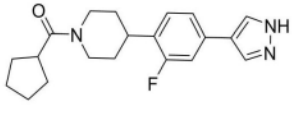
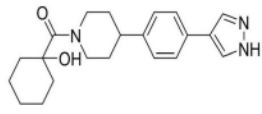
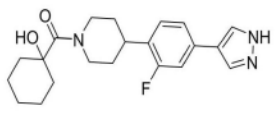
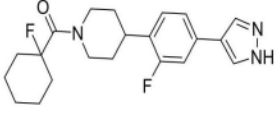
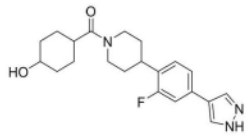
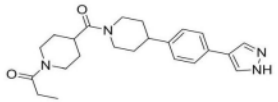
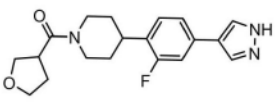
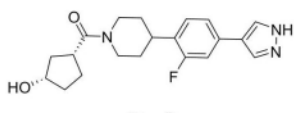
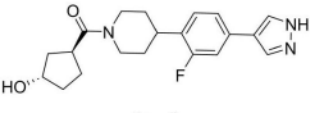
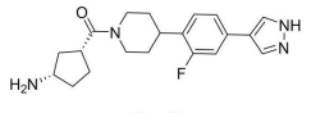
 化合物 76	 化合物 77	 化合物 78
 化合物 79	 化合物 80	 化合物 81
 化合物 82	 化合物 83	 化合物 84
 化合物 85	 化合物 86	 化合物 87
 化合物 88	 化合物 89	 化合物 90
 化合物 91	 化合物 92	 化合物 93
 化合物 94	 化合物 95	 化合物 96
 化合物 97	 化合物 98	 化合物 99

[0080]

[0081]

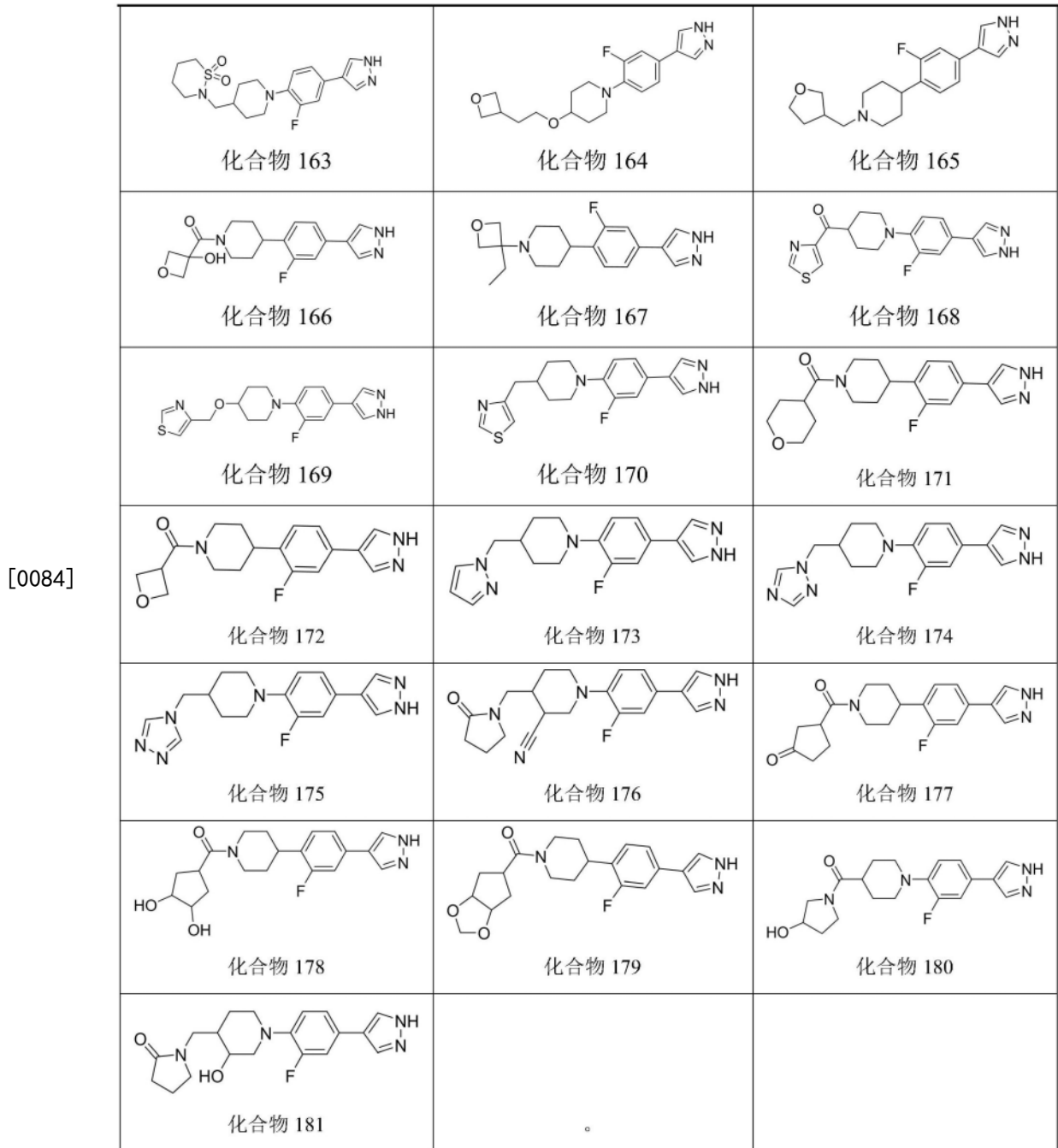
		
化合物 100	化合物 101	化合物 102
		
化合物 103	化合物 104	化合物 105
		
化合物 106	化合物 107	化合物 108
		
化合物 109	化合物 110	化合物 111
		
化合物 112	化合物 113	化合物 114
		
化合物 115	化合物 116	化合物 117
		
化合物 118	化合物 119	化合物 120
		
化合物 121	化合物 122	化合物 123

[0082]

 <p>化合物 124</p>	 <p>化合物 125</p>	 <p>化合物 126</p>
 <p>化合物 127</p>	 <p>化合物 128</p>	 <p>化合物 129</p>
 <p>化合物 130</p>	 <p>化合物 131</p>	 <p>化合物 132</p>
 <p>化合物 133</p>	 <p>化合物 134</p>	 <p>化合物 135</p>
 <p>化合物 136</p>	 <p>化合物 137</p>	 <p>化合物 138</p>
 <p>化合物 139</p>	 <p>化合物 140</p>	 <p>化合物 141</p>
 <p>化合物 142</p>	 <p>化合物 143</p>	 <p>化合物 144</p>
 <p>和/或</p>	 <p>和/或</p>	 <p>和/或</p>

[0083]

<p>化合物 145 (顺式)</p>	<p>化合物 145 (反式)</p>	<p>化合物 146 (顺式)</p>
<p>和/或</p> <p>化合物 146 (反式)</p>	<p>化合物 147</p>	<p>化合物 148</p>
<p>和/或</p> <p>化合物 149 (顺式)</p>	<p>和/或</p> <p>化合物 149 (反式)</p>	<p>化合物 150</p>
<p>化合物 151</p>	<p>化合物 152</p>	<p>化合物 153</p>
<p>化合物 154</p>	<p>化合物 155</p>	<p>化合物 156</p>
<p>化合物 157</p>	<p>化合物 158</p>	<p>化合物 159</p>
<p>化合物 160</p>	<p>化合物 161</p>	<p>化合物 162</p>



[0085] 本发明还提供了上述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体的应用,包括如下技术方案。

[0086] 上述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体在制备20-HETE生成抑制剂中的应用。

[0087] 上述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体在用于预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状中的应用。

[0088] GLP-1受体激动剂联合上述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体在用于预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状中的应用。

[0089] 在其中一些实施例中,所述GLP-1受体激动剂为索马鲁肽。

[0090] 在其中一些实施例中,与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状选自:肥胖症、代谢综合征、血脂异常、糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病性脑血管病变、糖尿病性神经病变、胰岛素抵抗、高血糖症、高血脂症、糖尿病性肾病、高血压、白内障、骨质疏松症、高尿酸血症、糖尿病引起的多种感染、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、纤维化、心脏病、中风、肝硬化、代谢性酸中毒、酮病、心血管不适、癫痫、动脉粥样硬化、帕金森氏病、心肌梗死、急性肾衰竭、慢性肾病、多囊肾病、肿瘤、终末器官损伤、阿尔兹海默症。

[0091] 在其中一些实施例中,所述糖尿病为1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、特发性T1D、早发型T2DM、青年人的成年型糖尿病、青少年发作的非典型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病。

[0092] 本发明还提供了一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的方法,包括如下技术方案。

[0093] 一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的方法,包括:施用有效量的所述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体。

[0094] 在其中一些实施例中,与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状选自:肥胖症、代谢综合征、血脂异常、糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病性脑血管病变、糖尿病性神经病变、胰岛素抵抗、高血糖症、高血脂症、糖尿病性肾病、高血压、白内障、骨质疏松症、高尿酸血症、糖尿病引起的多种感染、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、纤维化、心脏病、中风、肝硬化、代谢性酸中毒、酮病、心血管不适、癫痫、动脉粥样硬化、帕金森氏病、心肌梗死、急性肾衰竭、慢性肾病、多囊肾病、肿瘤、终末器官损伤、阿尔兹海默症。

[0095] 在其中一些实施例中,所述糖尿病为1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、特发性T1D、早发型T2DM、青年人的成年型糖尿病、青少年发作的非典型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病。

[0096] 本发明还提供了一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的药物组合物,包括如下技术方案。

[0097] 一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的药物组合物,包括活性成分以及药学上可接受的辅料和/或载体,所述活性成分包括上述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体。

[0098] 本发明还提供了一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的联合用药物,包括如下技术方案。

[0099] 一种预防和/或治疗与20-HETE信号通路相关的疾病和/或症状的联合用药物,其活性成分包括GLP-1受体激动剂,和上述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体;其中,所述括GLP-1受体激动剂和上述的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体分别成为独立的给药单元,或共同形成组合的给药单元。

[0100] 在其中一些实施例中,所述GLP-1受体激动剂为索马鲁肽。

[0101] 本发明具有以下有益效果:

[0102] 本发明提供的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物能够有效抑制20-HETE的生成,并且具有高活性、高选择性、良好的药代动力学特性,通过抑制20-HETE的生成,可用

于治疗与20-HETE相关的多种疾病,有较大的应用价值。

[0103] 说明书附图

[0104] 图1为化合物1、化合物2、化合物4、化合物5、化合物26、化合物66、化合物70和对照物83的大鼠灌胃给药(20mg/kg)的平均药时曲线图。

[0105] 图2为化合物71、化合物72、化合物91、化合物98、化合物113、化合物153、化合物163和对照物83的大鼠灌胃给药(20mg/kg)的平均药时曲线图。

[0106] 图3为化合物1在DIO小鼠模型中各组动物体重增长曲线图。

[0107] 图4为化合物1在DIO小鼠模型中各组动物体重变化曲线图。

[0108] 图5为化合物1在DIO小鼠模型中各组动物OGTT曲线图。

[0109] 图6为化合物2和化合物4在DIO小鼠模型中的体重增长曲线图。

[0110] 图7为化合物2和化合物4在DIO小鼠模型中的体重变化曲线图。

[0111] 图8为化合物2和化合物4在DIO小鼠模型中的OGTT-血糖浓度曲线图。

[0112] 图9为化合物2和化合物4在DIO小鼠模型中的OGTT-血糖AUC柱状图。

[0113] 图10为化合物2在DIO小鼠模型中各组动物体重增长曲线图。

[0114] 图11为化合物2在DIO小鼠模型中各组动物体重变化曲线图。

[0115] 图12为化合物2在DIO小鼠模型中各组动物食物摄入曲线图。

[0116] 图13为化合物2在DIO小鼠模型中各组动物OGTT曲线图。

[0117] 图14为化合物2和索马鲁肽在DIO小鼠模型中各组动物体重增长曲线图。

[0118] 图15为化合物2和索马鲁肽在DIO小鼠模型中各组动物体重变化曲线图。

[0119] 图16为化合物2和索马鲁肽在DIO小鼠模型中各组动物食物摄入曲线图。

[0120] 图17为化合物2在DIO小鼠模型中各器官20-HETE相对含量图。

[0121] 图18为化合物2在DIO大鼠模型中各器官20-HETE相对含量图。

具体实施方式

[0122] 本发明所述化合物中,当任何变量(例如R等)在任何组分中出现超过一次,则其每次出现的定义独立于其它每次出现的定义。同样,允许取代基及变量的组合,只要这种组合使化合物稳定。自取代基划入环系统的线表示所指的键可连接到任何能取代的环原子上。如果环系统为多环,其意味着这种键仅连接到邻近环的任何适当的碳原子上。要理解本领域普通技术人员可选择本发明化合物的取代基及取代型式而提供化学上稳定的并可通过本领域技术和下列提出的方法自可容易获得的原料容易的合成的化合物。如果取代基自身被超过一个基团取代,应理解这些基团可在相同碳原子上或不同碳原子上,只要使结构稳定。

[0123] 本文所用术语“烷基”意指包括具有特定碳原子数目的支链的和直链的饱和脂肪烃基。例如,“C₁-C₆烷基”中“C₁-C₆”的定义包括以直链或支链排列的具有1、2、3、4、5或6个碳原子的基团。例如,“C₁-C₆烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基。

[0124] 术语“环烷基”指具有特定碳原子数目的单环饱和脂肪烃基。例如“环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基或环己基等。

[0125] 术语“烷氧基”指烷基与氧直接连接的基团,即具有-O-烷基结构的基团,如-

OCH_3 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。

[0126] 术语“杂环基”为饱和或部分不饱和的单环或多环环状取代基(并环、桥环或螺环),其中一个或多个环原子选自N、O或S(O)_m(其中m是0-2的整数)的杂原子,其余环原子为碳,例如:吗啉基、哌啶基、四氢吡咯基、吡咯烷基、二氢咪唑基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基等,及其N-氧化物,杂环取代基的连接可通过碳原子或通过杂原子实现。

[0127] 术语“杂芳基”指含有1个或多个选自O、N或S的杂原子的芳香环,本发明范围内的杂芳基包括但不限于:喹啉基、吡唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三氮唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并恶唑、吲哚基等;“杂芳基”也理解为包括任何含有氮的杂芳基的N-氧化物衍生物。

[0128] 术语“取代的”是指用指定取代基的基团置换特定结构中的氢基。

[0129] 正如本领域技术人员所理解的,本文中“卤素”(“halo”)或“卤”意指氯、氟、溴和碘。

[0130] 除非另有定义,烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基取代基可为未被取代的或取代的。例如,C1-C6烷基可被一个、两个或三个选自OH、卤素、烷氧基、二烷基氨基或杂环基例如吗啉基、哌啶基等的取代基取代。

[0131] 本发明包括式(I)或者式(II)化合物的游离形式,也包括其药学上可接受的盐及立体异构体。术语“游离形式”指以非盐形式的胺类化合物。包括在内的药学上可接受盐不仅包括本文所述特定化合物的示例性盐,也包括所有式(I)或式(II)化合物游离形式的典型的药学上可接受的盐。可使用本领域已知技术分离所述化合物特定盐的游离形式。例如,可通过用适当的碱稀水溶液例如NaOH稀水溶液、碳酸钾稀水溶液、稀氨水及碳酸氢钠稀水溶液处理该盐使游离形式再生。游离形式在某些物理性质例如在极性溶剂中溶解度上与其各自盐形式多少有些区别,但是为发明的目的这种酸盐及碱盐在其它药学方面与其各自游离形式相当。

[0132] 可通过常规化学方法自含有碱性部分或酸性部分的本发明化合物合成本发明的药学上可接受的盐。通常,通过离子交换色谱或通过游离碱和化学计量或过量的所需盐形式的无机或有机酸在适当溶剂或多种溶剂的组合中反应制备碱性化合物的盐。类似的,通过和适当的无机或有机碱反应形成酸性化合物的盐。

[0133] 因此,本发明化合物的药学上可接受的盐包括通过碱性本发明化合物和无机或有机酸反应形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如,常规的无毒盐包括得自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐,也包括自有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羧乙基磺酸、三氟乙酸等制备的盐。

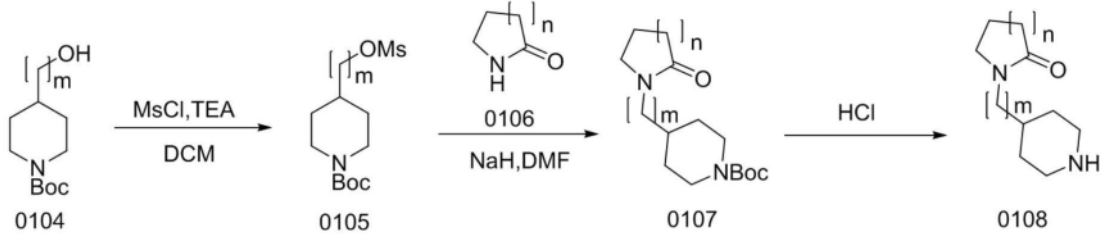
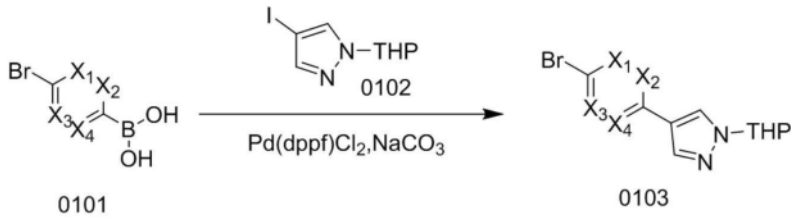
[0134] 如果本发明化合物为酸性的,则适当的“药学上可接受的盐”指通过药学上可接受的无毒碱包括无机碱及有机碱制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐

和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐,所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、羟钴胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪,哌啶、呱啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

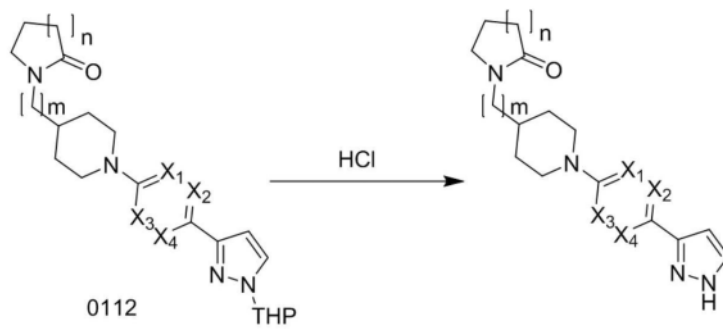
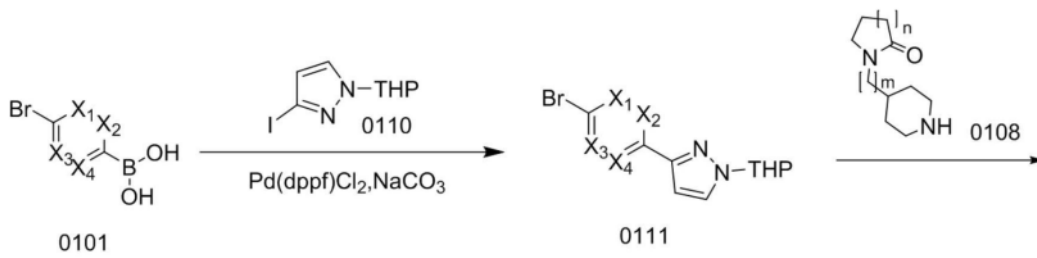
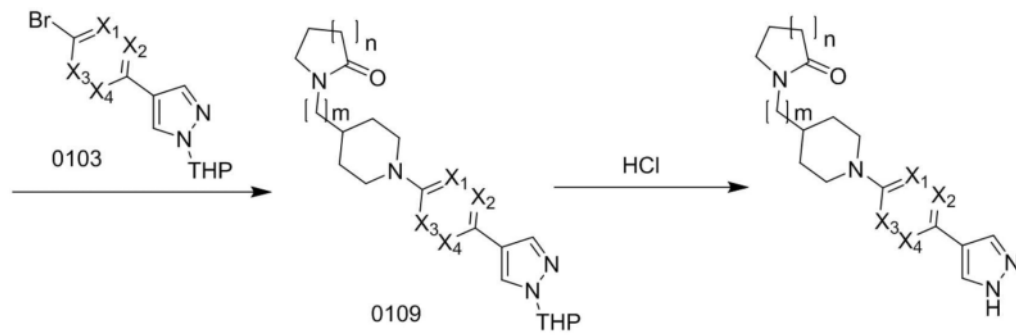
[0135] Berg等,“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.’1977:66:1-19更详细描述了上文所述药学上可接受的盐及其它典型的药学上可接受的盐的制备。

[0136] 由于在生理条件下化合物中脱质子化的酸性部分例如羧基可为阴离子的,而这种带有的电荷然后可被内部带有阳离子的质子化了的或烷基化的碱性部分例如四价氮原子平衡抵消,所以应注意本发明化合物是潜在的内盐或两性离子。

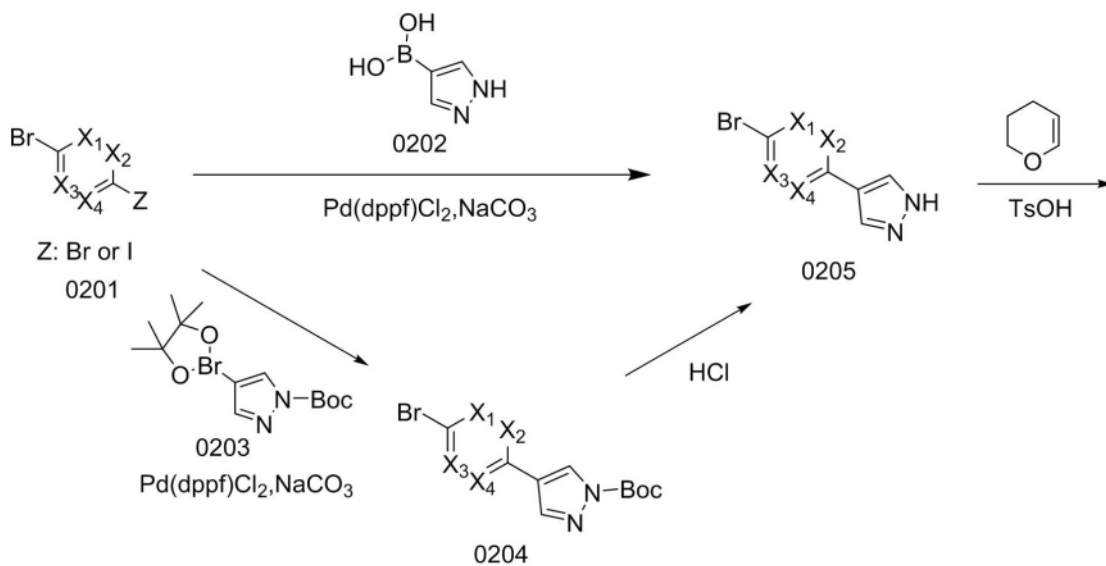
[0137] 合成方法:除在文献中已知的或在实验程序中例证的标准方法外,可采用如下合成方案(方案一-十三)中的方法制备本发明化合物。结合下述的合成方案,能够对本发明中所述的化合物以及合成方法进行更好的理解。所述的合成方案描述了可以用于制备本发明中所述的化合物的方法,所述的方法仅仅是为说明目的的说明性方案描述,并不构成对本发明所具有的范围的限制。



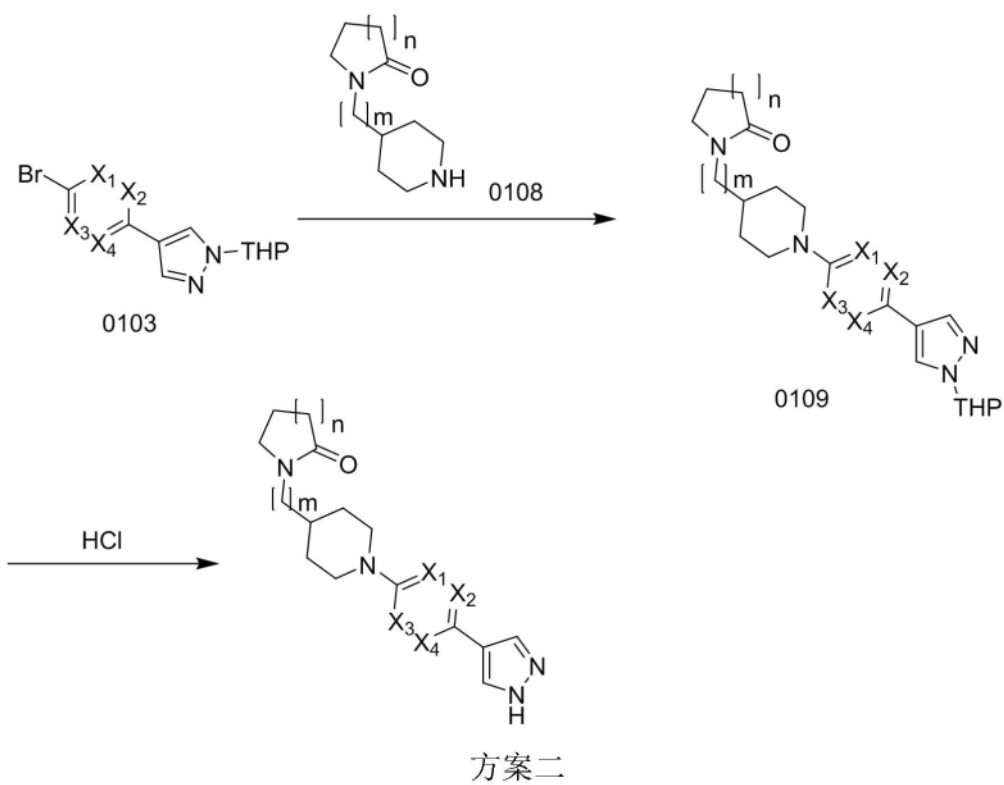
[0138]



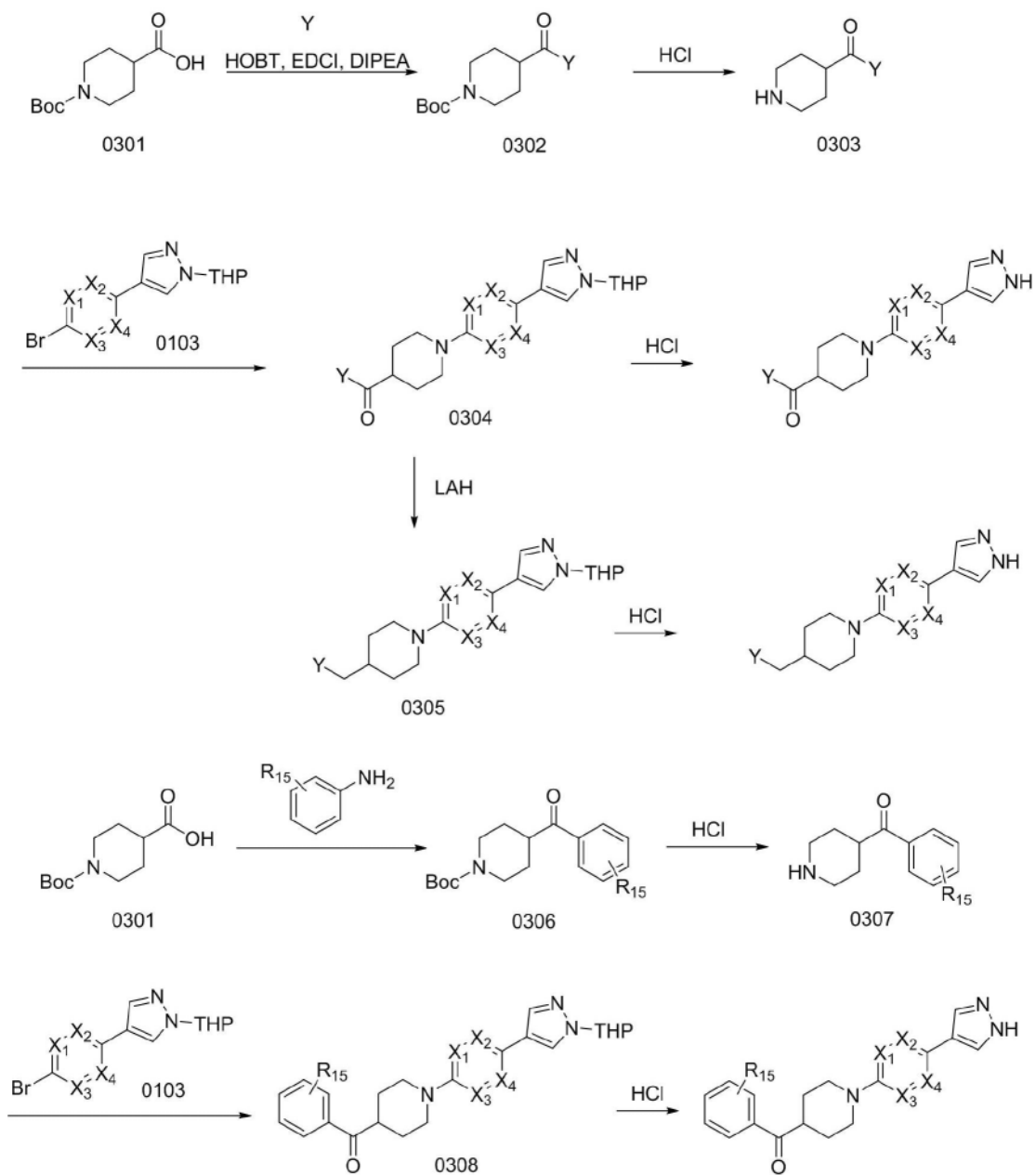
方案一



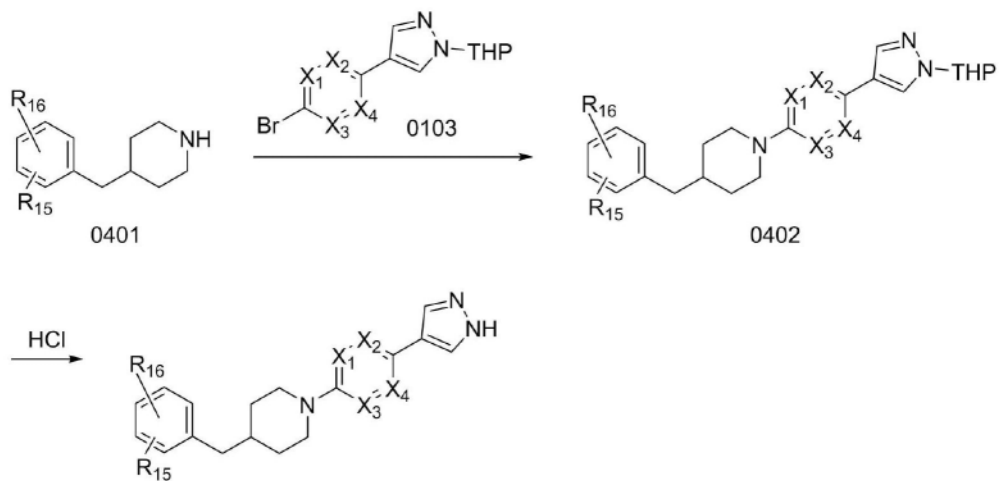
[0139]



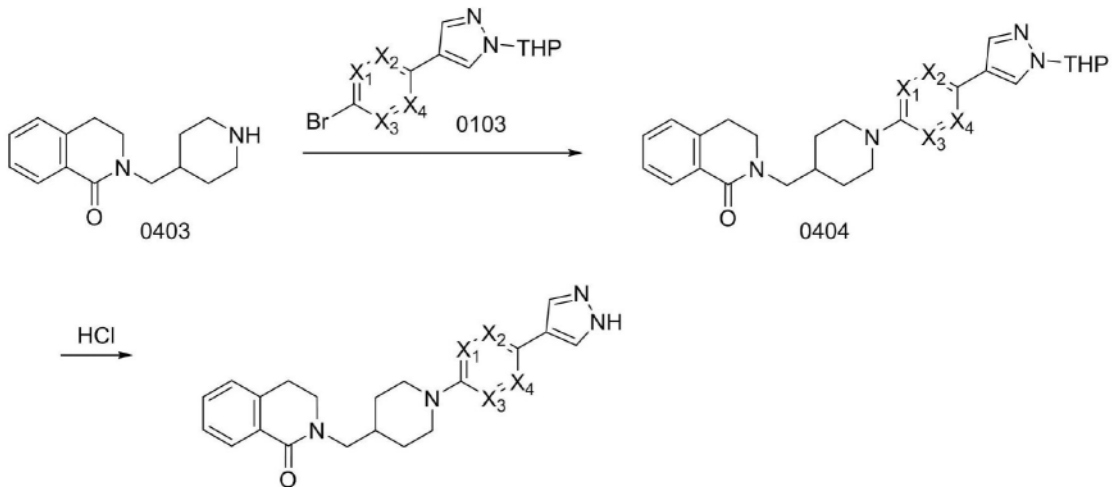
[0140]



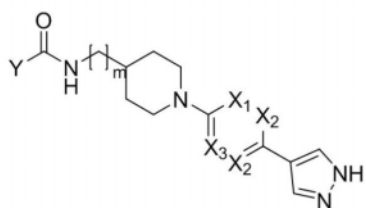
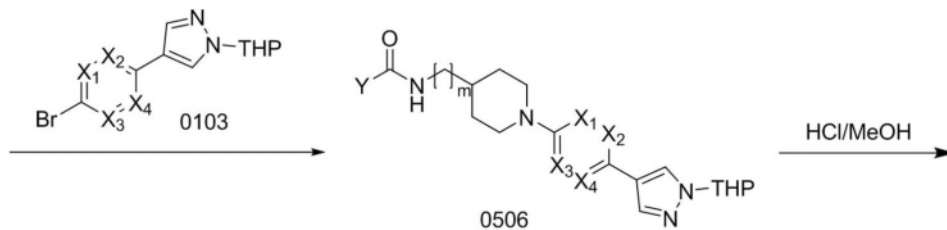
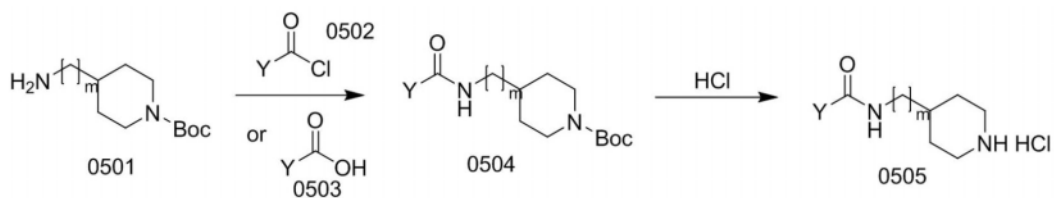
方案三



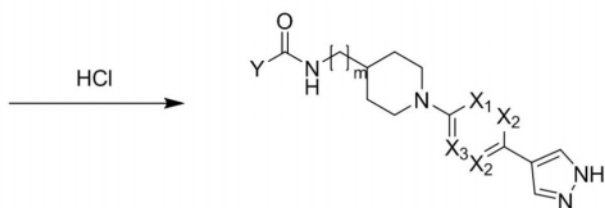
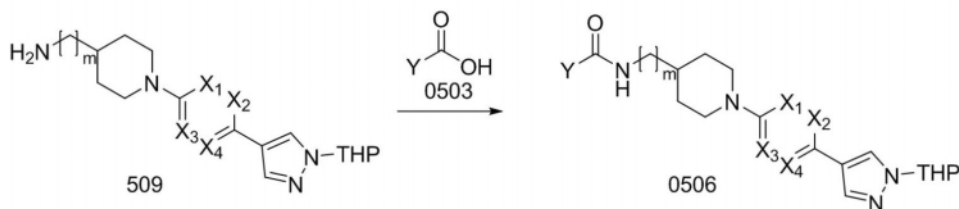
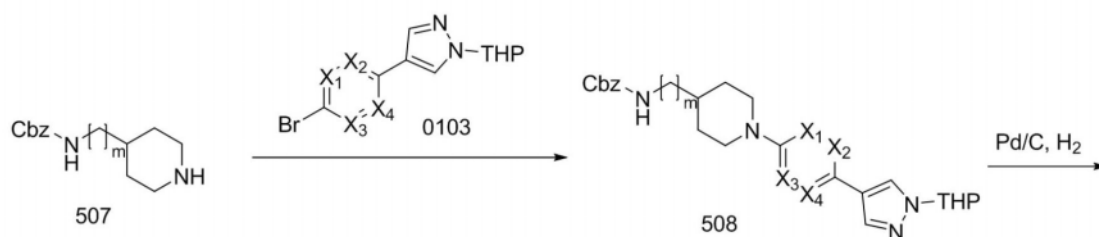
[0141]



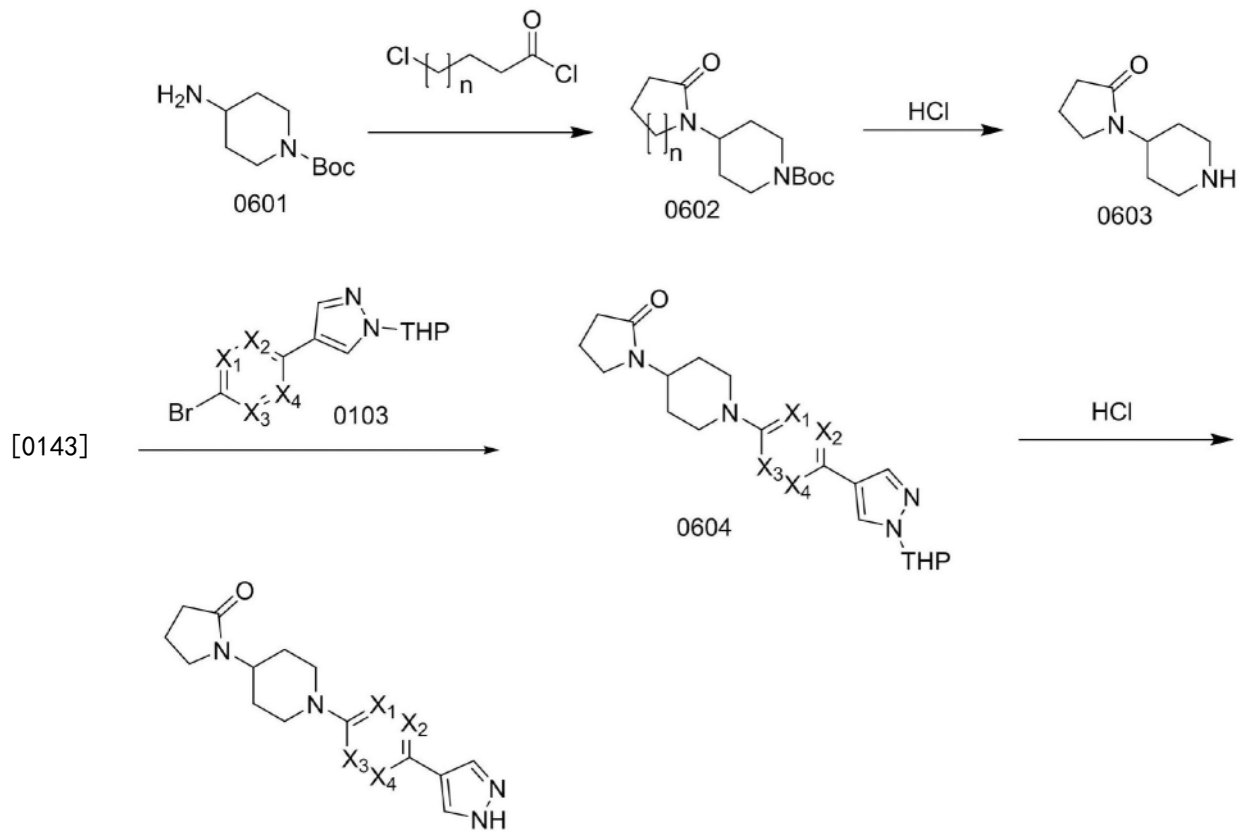
方案四



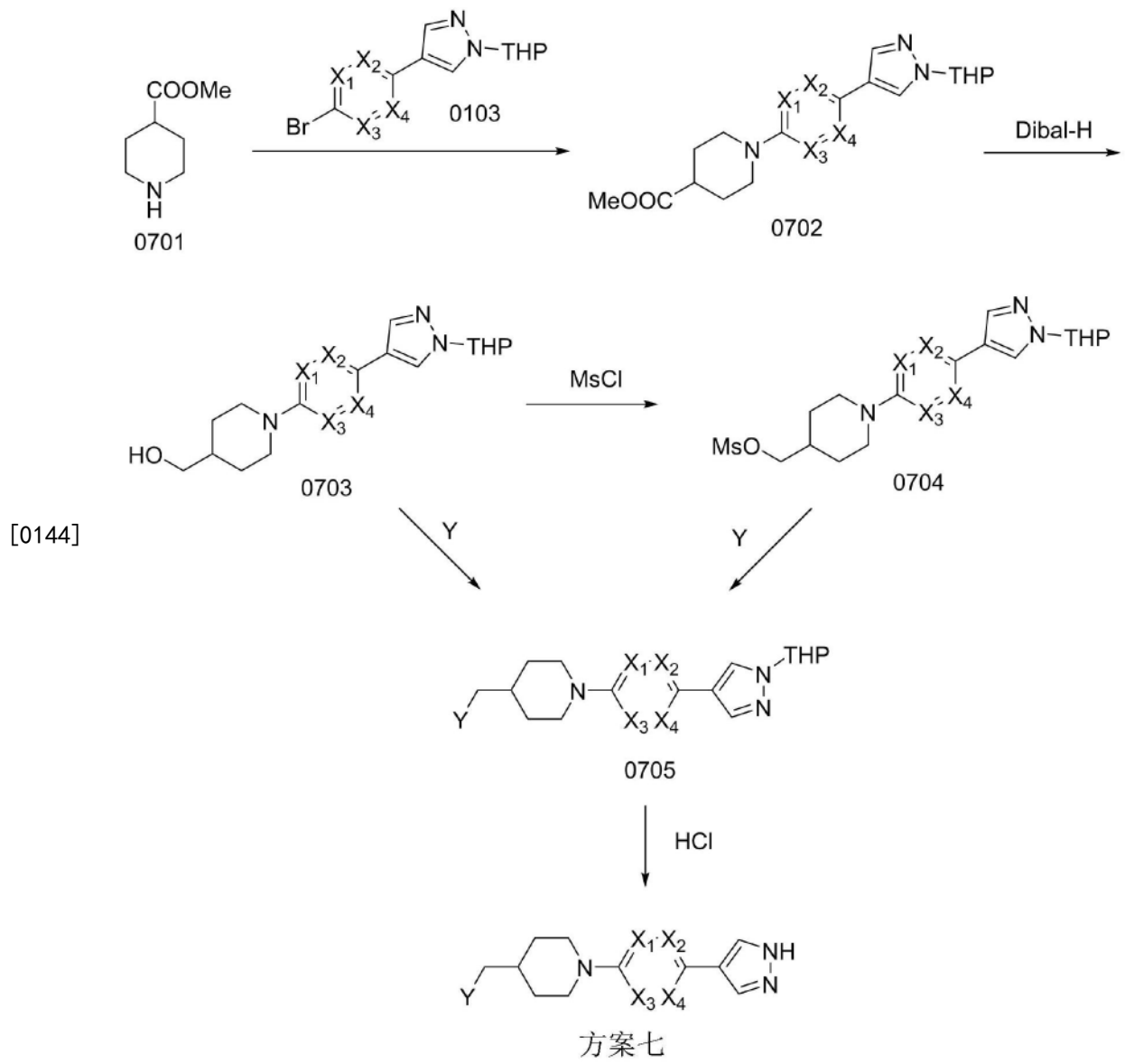
[0142]

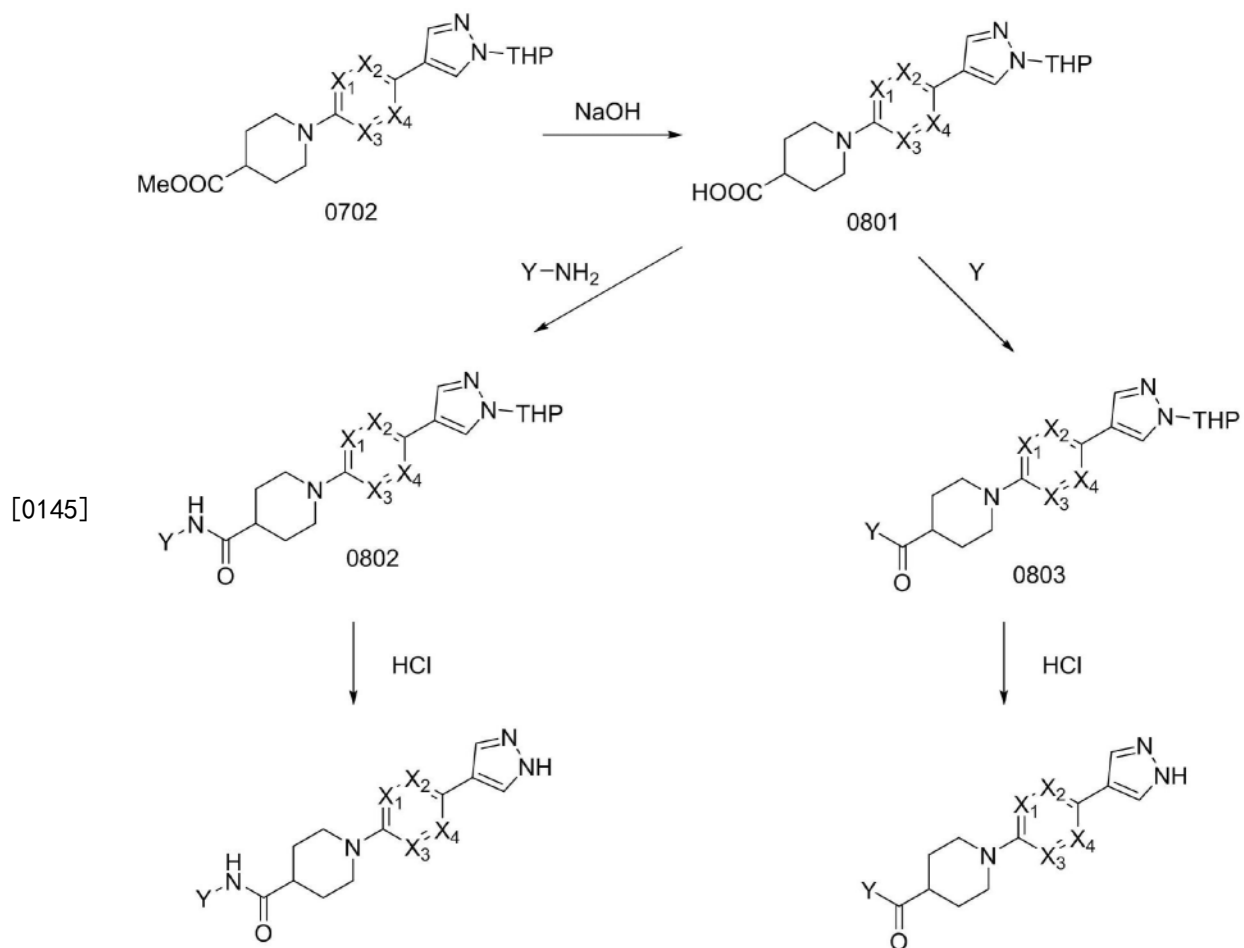


方案五

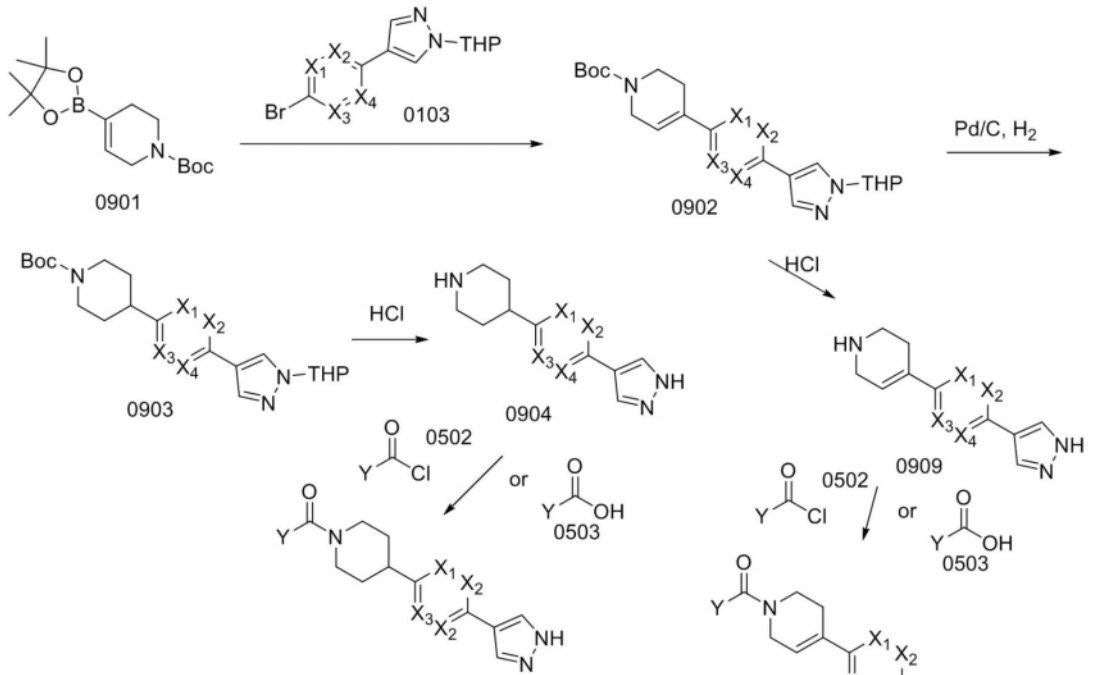


方案六

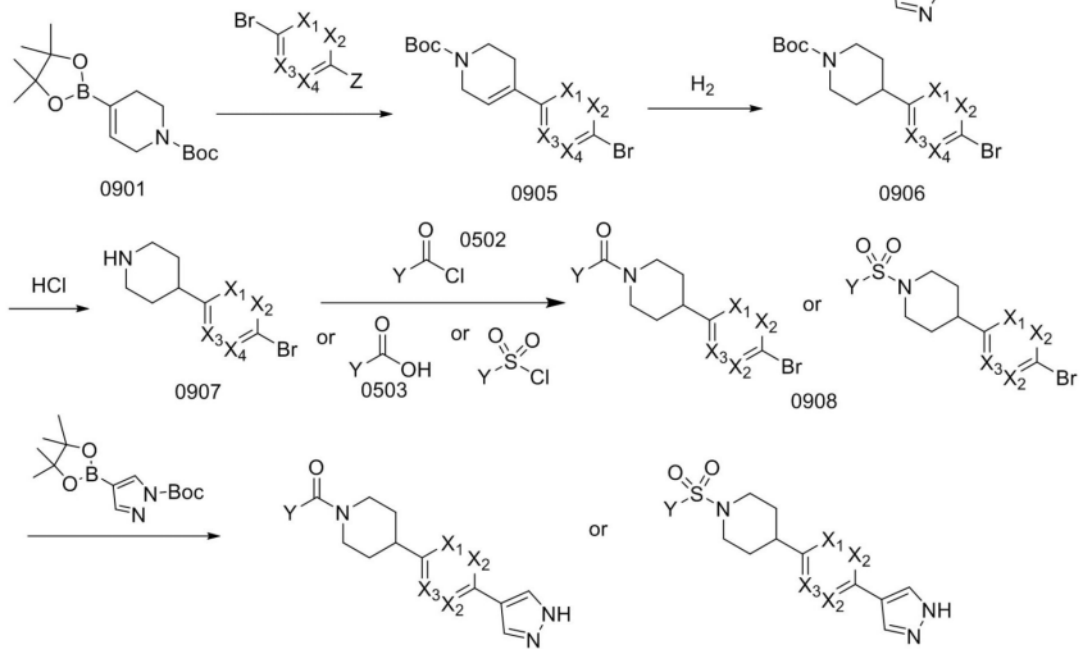




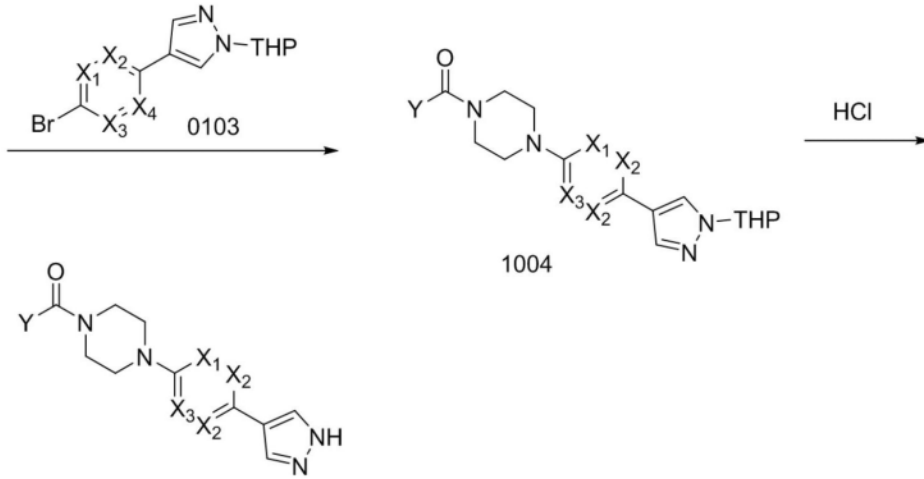
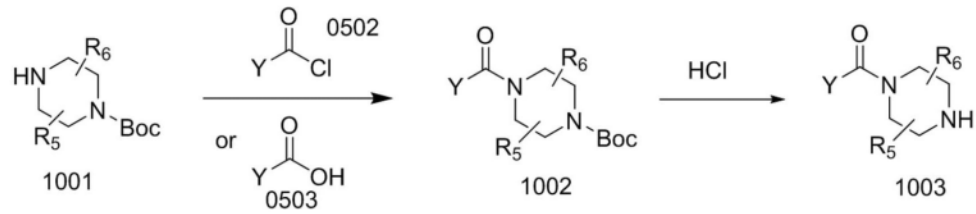
方案八



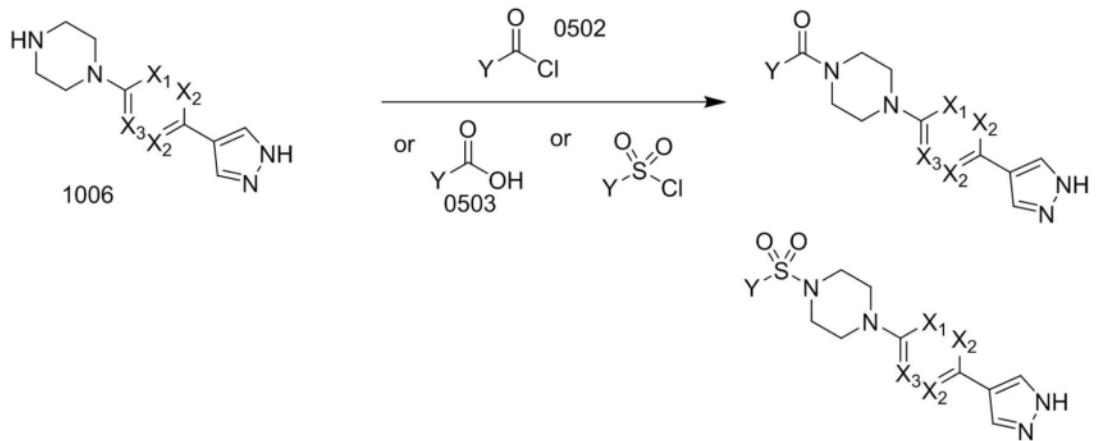
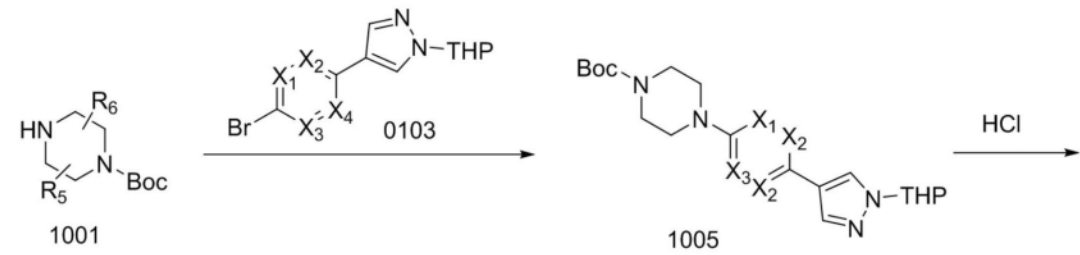
[0146]



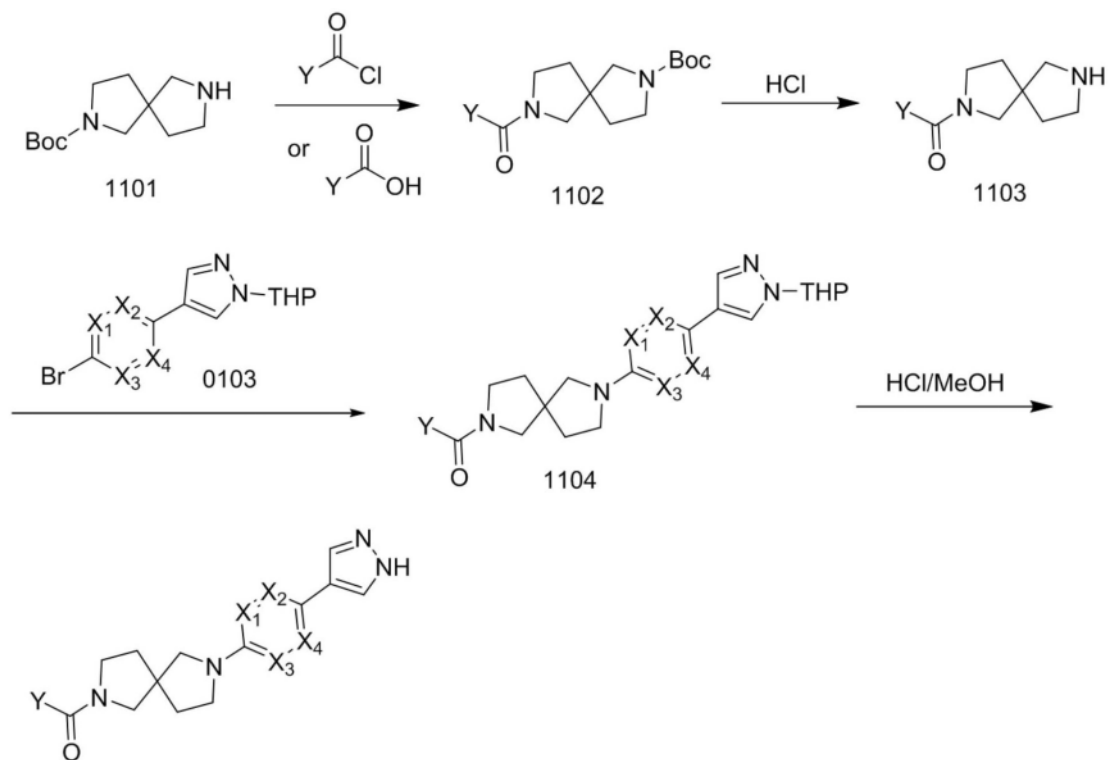
方案九



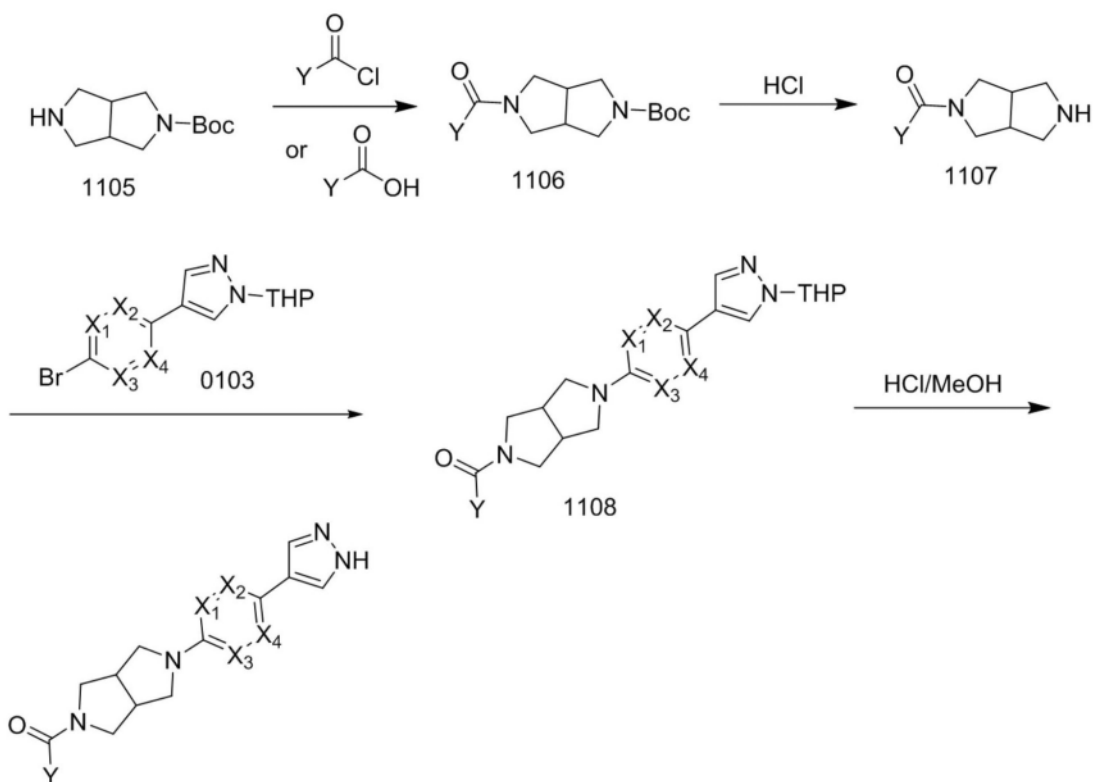
[0147]



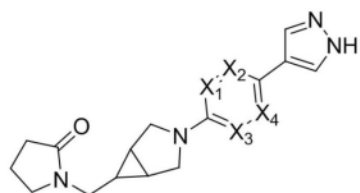
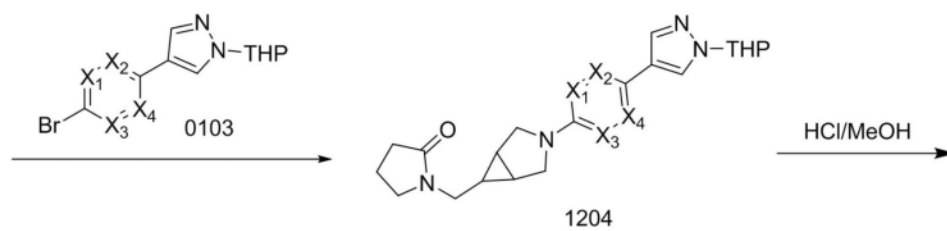
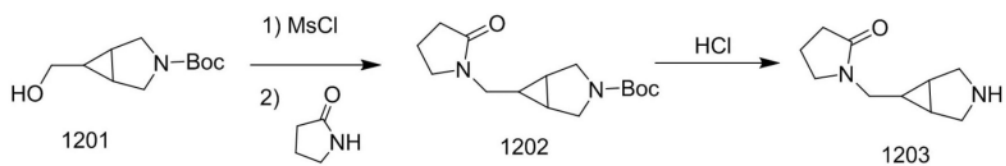
方案十



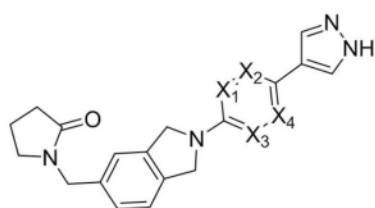
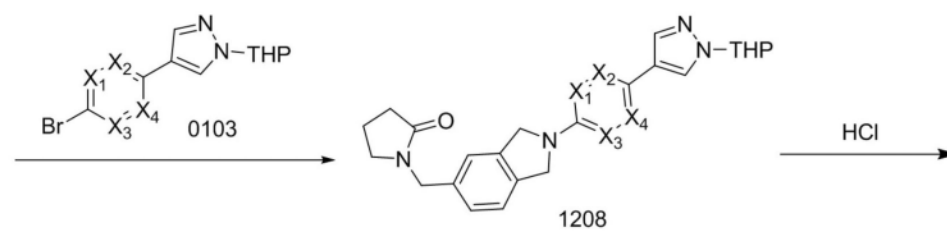
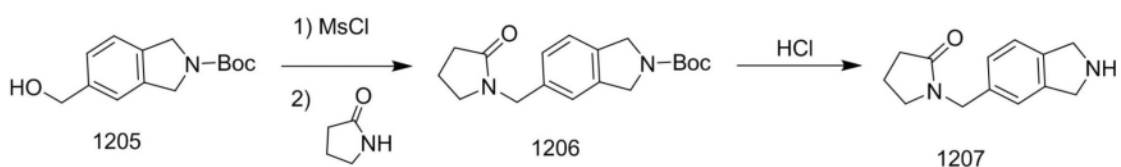
[0148]



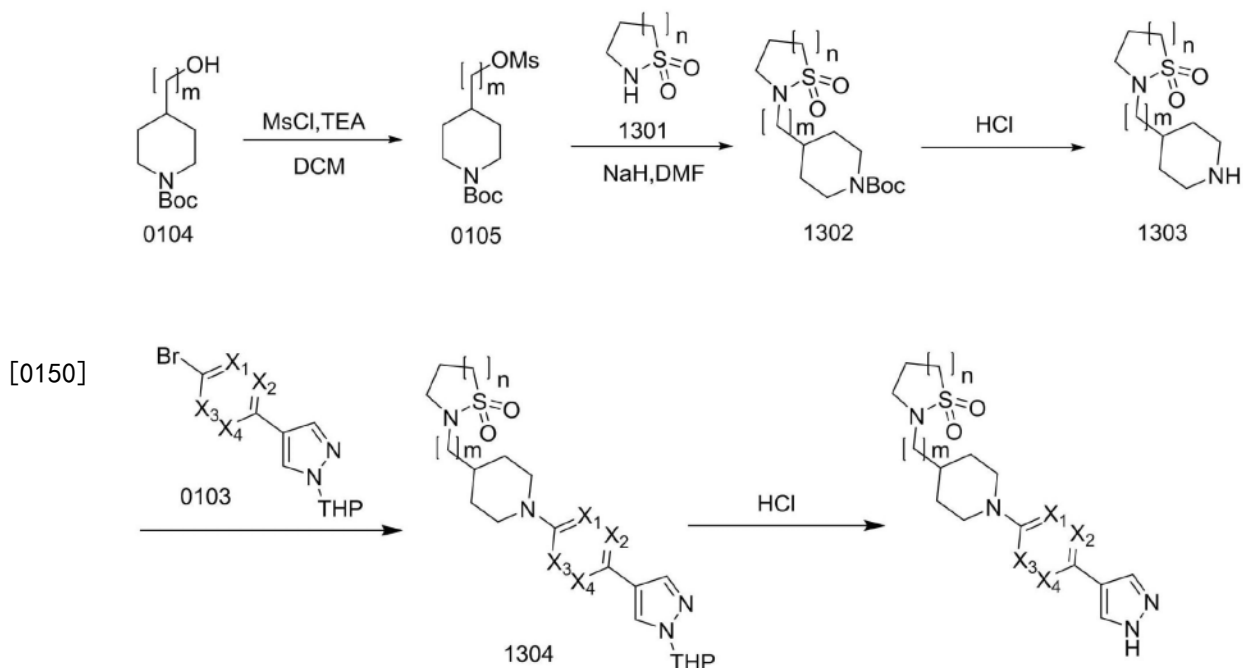
方案十一



[0149]



方案十二



方案十三

[0151] 实施例1:1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物1)的制备(按照方案一线路制备)

[0152] 步骤1a:4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0102-1)的制备:4-碘-1H-吡唑(15克,77.32毫摩尔,1.0当量),3,4-二氢-2H-吡喃(7.16克,85.11毫摩尔,1.1当量),对甲苯磺酸(1.46克,7.73毫摩尔,0.1当量)的二氯甲烷(100毫升)混合物在常温下搅拌3.0小时。反应液减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化,得到无色油状物4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(20.8克,收率:96.7%)。LCMS(ESI): $m/z=279[M+1]^+$ 。

[0153] 步骤1b:4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-1)的制备:氮气保护下,(4-溴苯基)硼酸(0101-1)(2.4克,11.95毫摩尔,1.0当量),4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0102-1)(5.0克,17.9毫摩尔,1.5当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(874毫克,1.19毫摩尔,0.1当量),碳酸钠(3.8克,35.85毫摩尔,3.0当量)的二氧六环/水(30毫升/3毫升)混合物在90℃搅拌1小时。然后冷却至室温,反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到黄色固体产物4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(1.52克,产率:41.59%)。LCMS(ESI): $m/z=308[M+1]^+$ 。

[0154] 步骤1c:4-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0105-1)的制备:氮气保护下,将4-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0104-1)(10克,46.45毫摩尔,1.0当量),甲磺酰氯(13.3克,116.13毫摩尔,2.5当量),三乙胺(18.76克,185.78毫摩尔,4.0当量)的二氯甲烷(120毫升)混合物在室温下搅拌4.0小时。加入碳酸钠溶液淬灭反应,加水稀释后用二氯甲烷萃取(50毫升x3)。有机层用饱和食盐水洗涤(100毫升),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/1)纯化得到黄色固体产物4-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(13.1克,收率:96.3%)。LCMS(ESI): $m/z=294[M+1]^+$ 。

[0155] 步骤1d:4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0107-1)的制备:氮气保护下,在0℃下往2-吡咯烷酮(0106-1)(4.5克,53.24毫摩尔,1.2当量)的N,N-二甲基甲酰胺混合物(15毫升)中加入氢化钠(60%,2.84克,70.97毫摩尔,1.6当量),然后在室温下搅拌半小时。往反应液里滴加4-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(13.1克,44.36毫摩尔,1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(10毫升),混合物在65℃下反应6个小时。反应液加水(120毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(25毫升x5)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(80毫升x3),再用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/2)纯化,得到淡黄色油状物4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.25克,收率:57.9%)。LCMS(ESI):m/z=283[M+1]⁺。

[0156] 步骤1e:1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0108-1)的制备:4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0107-1)(7.25克,25.71毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,30毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(50毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(10毫升x15)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到黄色固体1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(3.18克,收率:67.9%)。LCMS(ESI):m/z=183[M+1]⁺。

[0157] 步骤1f:1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-1)的制备:氮气保护下,将1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(2.03克,11.17毫摩尔,1.2当量),叔丁醇钠(2.24克,23.3毫摩尔,2.5当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(539毫克,0.932毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(427毫克,0.466毫摩尔,0.05当量)的甲苯(30毫升)混合物加热到120℃。往里面滴加4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(2.86克,9.32毫摩尔,1.0当量)的甲苯(15毫升)混合物,混合物在120℃下搅拌10小时。反应液加水(100毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(30毫升x3)。有机相用饱和食盐水洗涤(80毫升x1),再用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(乙酸乙酯/甲醇=200/1至100/1)纯化,得到黄色固体1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(2.09克,收率:54.8%)。LCMS(ESI):m/z=409[M+1]⁺。

[0158] 步骤1g:1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物1)的制备:1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-1)(2.09克,5.11毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,20毫升)混合物在室温下搅拌4.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(20毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(8毫升x5)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=20/1至15/1)纯化,得到白色固体1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(1.16克,收率:70.1%)。LCMS(ESI):m/z=325[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ12.75(s,1H),7.89(d,J=105.8Hz,2H),7.41(d,J=8.6Hz,2H),6.91(d,J=8.6Hz,2H),3.66(d,J=12.4Hz,2H),3.40-3.32(m,4H),3.08(d,J=7.3Hz,2H),2.63(t,J=11.1Hz,2H),2.23(t,J=8.0Hz,2H),2.00-1.89(m,2H),1.74(ddd,J=11.1,7.5,3.8Hz,1H),1.65(d,J=12.3Hz,2H)。

[0159] 实施例2:1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物2)的制备(按照方案一线路制备)

[0160] 步骤2a: 4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-2)的制备: 氮气保护下, 将(4-溴-3-氟苯基)硼酸(0101-2) (500毫克, 2.28毫摩尔, 1.0当量), 4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0102-1) (635毫克, 2.28毫摩尔, 1.0当量), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(166.7毫克, 0.228毫摩尔, 0.1当量), 碳酸钾(787毫克, 5.70毫摩尔, 2.5当量)的二氧六环/水(15毫升/3毫升)的混合物在70°C下搅拌3小时。冷却到室温后, 反应用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)纯化, 得到黄色油状物4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(550毫克, 产率: 74.22%)。MS (ES⁺): m/z=327[M+H]⁺。

[0161] 步骤2b: 1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-2)的制备: 氮气保护下, 将1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1) (84毫克, 0.46毫摩尔, 1.0当量), 4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-2) (150毫克, 0.46毫摩尔, 1.0当量)、叔丁醇钠(111毫克, 1.15毫摩尔, 2.5当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(27毫克, 0.05毫摩尔, 0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (22毫克, 0.023毫摩尔, 0.05当量)的甲苯(15毫升)混合物在120°C下搅拌过夜。冷却到室温后, 反应用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇=150/1至80/1)纯化, 得到橙色固体1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(75毫克, 收率: 38.27%)。MS (ES⁺): m/z=427[M+H]⁺。

[0162] 步骤2c: 1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物2)的制备: 将1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-2) (70毫克, 0.16毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-二氧六环溶液(4M, 5毫升)混合物在室温下搅拌1小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化, 得到黄色固体1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(35毫克, 收率: 62.42%)。MS (ES⁺): m/z=343[M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ12.86(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.34(ddd, J=11.2, 10.1, 1.8Hz, 2H), 6.99(t, J=8.9Hz, 1H), 3.35(dd, J=17.9, 10.8Hz, 4H), 3.11(d, J=7.1Hz, 2H), 2.62(t, J=10.9Hz, 2H), 2.23(t, J=8.1Hz, 2H), 2.02-1.90(m, 2H), 1.77-1.58(m, 3H), 1.40-1.26(m, 2H)。

[0163] 实施例3: 1-((1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物3)的制备(按照方案一线路制备)

[0164] 步骤3a: 4-(4-溴-2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-3)的制备: 氮气保护下, (4-溴-2-氟苯基)硼酸(0101-3) (500毫克, 2.28毫摩尔, 1.0当量), 4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0102-1) (760毫克, 2.74毫摩尔, 1.2当量), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(166.7毫克, 0.228毫摩尔, 0.1当量), 碳酸钠(725毫克, 6.84毫摩尔, 3.0当量)的二氧六环/水(10毫升/2毫升)混合物在70°C下搅拌2.0小时。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至4/1)纯化得到黄色固体产物4-(4-溴-2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡

唑(420毫克,产率:56.6%)。

[0165] 步骤3b:1-((1-(3-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-3)的制备:氮气保护下,1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(0108-1)(80毫克,0.44毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴-2-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-3)(171毫克,0.527毫摩尔,1.2当量)、叔丁醇钠(105.7毫克,1.10毫摩尔,2.5当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(25.5毫克,0.044毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(20毫克,0.022毫摩尔,0.05当量)的甲苯(12毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(乙酸乙酯/甲醇=150/1至80/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(3-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(97毫克,收率:51.7%)。LCMS(ESI): $m/z=427[M+1]^+$ 。

[0166] 步骤3c:1-((1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物3)的制备:1-((1-(3-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(97毫克,0.227毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌4.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(60毫克,收率:77.3%)。LCMS(ESI): $m/z=343[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.88(s,1H),7.97(s,1H),7.80(s,1H),7.49(t,J=9.1Hz,1H),6.75(dd,J=7.9,6.4Hz,2H),3.72(d,J=12.6Hz,2H),3.35(t,J=7.0Hz,2H),3.08(d,J=7.3Hz,2H),2.67(dd,J=22.9,12.4Hz,2H),2.23(t,J=8.0Hz,2H),2.00-1.89(m,2H),1.77(ddd,J=11.1,7.4,3.8Hz,1H),1.63(d,J=12.0Hz,2H),1.27-1.06(m,2H)。

[0167] 实施例4:1-((1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物4)的制备(按照方案二线路制备)

[0168] 步骤4a:4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-吡唑(化合物0205-4)的制备:氮气保护条件下,1,4-二溴-2,3-二氟苯(0201-4)(800毫克,2.94毫摩尔,1.0当量),(1H-吡唑-4-基)硼酸(0202-4)(346毫克,3.08毫摩尔,1.05当量),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(103.2毫克,0.147毫摩尔,0.05当量),碳酸钠(623毫克,5.88毫摩尔,2.0当量)的二氧六环/水(体积比为5/1,33毫升)混合物在80℃下搅拌8.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化得到黄色固体产物4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-吡唑(345毫克,产率:45.5%)。MS(ES⁺): $m/z=259(M+H)^+$

[0169] 步骤4b:4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-4)的制备:向4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1H-吡唑(0205-4)(305毫克,1.18毫摩尔,1.0当量),对甲苯磺酸(33毫克,0.177毫摩尔,0.15当量)的二氯甲烷(12毫升)混合物中滴加3,4-二氢-2H-吡喃(120毫克,1.41毫摩尔,1.2当量),然后将反应在室温搅拌8小时。加入水和二氯甲烷萃取,有机层用盐水洗涤并减压浓缩,得到黄色固体4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(220毫克,收率:54.4%)。MS(ES⁺): $m/z=343(M+H)^+$

[0170] 步骤4c:1-((1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌

啉-4-基)甲基)吡咯烷酮(化合物0109-4)的制备:氮气保护下,1-(哌啉-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(140毫克,0.76毫摩尔,1.3当量),4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(200毫克,0.588毫摩尔,1.0当量)、叔丁醇钠(157毫克,1.764毫摩尔,3.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(33.8毫克,0.058毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(53.8毫克,0.058毫摩尔,0.1当量)的甲苯(20毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=150/1至50/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-4-基)甲基)吡咯烷酮(90毫克,收率:34.4%)。LCMS(ESI): $m/z=445[M+1]^+$ 。

[0171] 步骤4d:1-((1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物4)的制备:1-((1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-4-基)甲基)吡咯烷酮(0109-4)(90毫克,0.202毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-4-基)甲基)吡咯烷酮(46毫克,收率:63.1%)。LCMS(ESI): $m/z=361[M+1]^+$ 。熔点:175~184℃。¹HNMR(500MHz,DMSO) δ 13.04(s,1H),8.08(s,1H),7.87(s,1H),7.38(td,J=8.5,1.8Hz,1H),6.84(t,J=8.4Hz,1H),3.42-3.32(m,4H),3.14-3.05(m,2H),2.68(dt,J=22.6,11.3Hz,2H),2.22(q,J=7.8Hz,2H),2.01-1.89(m,2H),1.80-1.62(m,3H),1.34-1.17(m,2H)。

[0172] 实施例5:1-((1-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物5)(按照方案二线路制备)

[0173] 步骤5a:4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-吡唑(化合物0205-5)的制备:氮气保护条件下,将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0203-5)(507毫克,1.72毫摩尔,1.1当量),2-溴-1,3-二氟-5-碘苯(0201-5)(500毫克,1.57毫摩尔,1.0当量),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(115毫克,0.157毫摩尔,0.15当量),碳酸钠(499毫克,4.71毫摩尔,3.0当量)的二氧六环/水(10毫升/2毫升)混合物在90℃下搅拌2.0小时。反应液加水(30毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(8毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(30毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化得到黄色固体4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-吡唑(268毫克,产率:66.1%)。LCMS(ESI): $m/z=259[M+1]^+$ 。

[0174] 步骤5b:4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-5)的制备:4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1H-吡唑(0205-5)(268毫克,1.04毫摩尔,1.0当量),3,4-二氢-2H-吡喃(96.2毫克,1.14毫摩尔,1.1当量),对甲苯磺酸(20毫克,0.104毫摩尔,0.1当量)的二氯甲烷(8毫升)混合物在常温下搅拌过夜。反应液减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1至2/1)纯化,得到黄色固体4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(259毫克,收率:72.6%)。LCMS(ESI): $m/z=343[M+1]^+$ 。

[0175] 步骤5c:1-((1-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-5)的制备:氮气保护下,4-(4-溴-3,5-二氟苯

基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-5)(209毫克,0.609毫摩尔,1.0当量),1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(122毫克,0.67毫摩尔,1.1当量),叔丁醇钠(146毫克,1.52毫摩尔,2.5当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(35毫克,0.0609毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(28毫克,0.0305毫摩尔,0.05当量)的甲苯(6毫升)混合物在120℃下搅拌10小时。反应液加水(20毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(8毫升x3)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),再用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(乙酸乙酯/甲醇=200/1至100/1)纯化,得到黄色固体1-((1-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(69毫克,收率:25.6%)。LCMS(ESI): $m/z=445[M+1]^+$ 。

[0176] 步骤5d:1-((1-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物5)的制备:1-((1-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-5)(54毫克,0.122毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,2毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(8毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(3毫升x5)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体产物1-((1-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(37.1毫克,收率:86.3%)。LCMS(ESI): $m/z=361[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.95(s,1H),8.22(s,1H),7.94(s,1H),7.30(t,J=8.0Hz,2H),3.35(t,J=7.0Hz,2H),3.19-3.05(m,4H),2.98(t,J=11.3Hz,2H),2.23(t,J=8.1Hz,2H),1.94(dd,J=14.9,7.4Hz,2H),1.76-1.67(m,1H),1.62(d,J=12.4Hz,2H),1.31-1.23(m,2H)。

[0177] 实施例6:1-((1-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物6)的制备(按照方案二线路制备)

[0178] 步骤6a:4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(化合物0205-6)的制备:氮气保护下,将1,4-二溴-2,5-二氟苯(0201-6)(653毫克,2.4毫摩尔,1.2当量)、4-(1H-吡唑-4-基)硼酸(224毫克,2.0毫摩尔,1.0当量)、碳酸钠(424毫克,4.0毫摩尔,2.0当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(81毫克,0.1毫摩尔,0.05当量)在20毫升二氧六环和2毫升水的混合溶剂中于90℃下搅拌过夜。冷却至室温后,用乙酸乙酯萃取反应液,有机相经过水洗和饱和食盐水洗,然后,有机相经过减压蒸馏,残留物经硅胶柱层析色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=200/1到30/1)得到黄色固体4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(119毫克,收率:22.8%)。MS(ES⁺): $m/z=259(M+H)^+$ 。

[0179] 步骤6b:4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-6)的制备:将4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1H-吡唑(0205-6)(119毫克,0.46毫摩尔,1.0当量)溶解于20毫升二氯甲烷中,加入3,4-二氢-2H-吡喃(78毫克,0.92毫摩尔,2.0当量)和一水合对甲苯磺酸(18毫克,0.092毫摩尔,0.2当量)。混合物在室温下搅拌2小时。用碳酸钠水溶液淬灭反应。加入二氯甲烷萃取,经过水和饱和食盐水洗。有机相减压浓缩,残留物经过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=10/1到4/1),得到黄色油状物4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(169毫克,粗品)。MS(ES⁺): $m/z=343(M+H)^+$ 。

[0180] 步骤6c:1-((1-(2,5-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌

啉-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-6)的制备:氮气保护下,将4-(4-溴-2,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-6)(134毫克,0.39毫摩尔,1.0当量)、1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)86毫克,0.47毫摩尔,1.2当量)、叔丁醇钠(154毫克,1.6毫摩尔,4.0当量)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(47毫克,0.08毫摩尔,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(37毫克,0.04毫摩尔,0.1当量)的甲苯(15毫升)的混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,残留物用制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=20/1)得到黄色固体1-((1-(2,5-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(33毫克,收率:18.9%)。MS(ES⁺):m/z=445(M+H)⁺。

[0181] 步骤6d:1-((1-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物6)的制备:将1-((1-(2,5-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-6)(33毫克,0.074毫摩尔,1.0当量)加入到5毫升4M氯化氢的甲醇溶液中,反应在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干。加入水,用饱和碳酸钠水溶液调pH至10。加入乙酸乙酯萃取,水洗,有机相经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物经制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)得到黄色固体1-((1-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(21毫克,收率:78.6%)。MS(ES⁺):m/z=361(M+H)⁺。熔点:220℃变棕色。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ13.00(s,1H),8.09(s,1H),7.89(s,1H),7.51(dd,J=13.7,7.3Hz,1H),6.87(dd,J=12.8,7.6Hz,1H),3.44-3.34(m,4H),3.10(d,J=7.2Hz,2H),2.64(t,J=11.1Hz,2H),2.23(t,J=8.0Hz,2H),2.01-1.88(m,2H),1.80-1.71(m,1H),1.67(d,J=13.2Hz,2H),1.26(dd,J=12.5,5.2Hz,2H)。

[0182] 实施例7:1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物10)的制备(按照方案二线路制备)

[0183] 步骤7a:4-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(化合物0205-10)的制备:往1-溴-4-碘-2-(三氟甲基)苯(0201-10)(0.5g,1.43毫摩尔,1.0当量),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(83毫克,0.11毫摩尔,0.08当量)和碳酸钠(453毫克,4.27毫摩尔,3.0当量)在二氧六环(10毫升)和水(1毫升)的混合物中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(524毫克,1.78毫摩尔,1.25当量)。混合物在氮气氛围下加热至85℃反应5小时。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇30:1),得到淡黄色油状物4-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(335毫克,收率:81%)。LCMS(ESI):m/z 291[M+1]⁺;TLC:Rf0.3(二氯甲烷:甲醇=30:1)。

[0184] 步骤7b:4-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-10)的制备:往4-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(0205-10)(335毫克,1.15毫摩尔,1.0当量)和对甲苯磺酸一水合物(23毫克,0.12毫摩尔,0.1当量)在二氯甲烷(5毫升)的混合物中加入3,4-二氢-2H-吡喃(193毫克,2.30毫摩尔,2.0当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯=6:1),得到淡黄色油状物4-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(430毫克,收率:100%)。LCMS(ESI):m/z 375[M+1]⁺;TLC:Rf0.3(石油醚:乙酸乙酯=6:1)。

[0185] 步骤7c:1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-10)的制备:往4-(4-溴-3-(三氟甲基)苯

基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-10)(135毫克,0.36毫摩尔,1.0当量),三(二亚苺基丙酮)二钼(0)(16.5毫克,0.018毫摩尔,0.05当量),2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(33.6毫克,0.072毫摩尔,0.2当量)和叔丁醇钠(104毫克,1.08毫摩尔,3.0当量)在二氧六环(6毫升)的混合物中加入1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(79毫克,0.43毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至110℃反应7小时。混合物用水(20毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=25:1)纯化,得到淡黄色固体1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(20毫克,收率:12%)。LCMS(ESI):m/z 477[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=25:1)。

[0186] 步骤7d:1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物10)的制备:1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-10)(20毫克,0.042毫摩尔,1.0当量)在氯化氢-甲醇溶液(4M,1.5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(15毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(15毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(13毫克,收率:79%)。LCMS(ESI):m/z 393[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹HNMR(500MHz,MeOD)δ7.97(s,2H),7.78(s,2H),7.46(s,1H),3.51(s,2H),3.24(s,2H),3.04(s,2H),2.76(s,2H),2.40(s,2H),2.07(s,2H),1.82(s,1H),1.70(s,2H),1.44(s,2H)。

[0187] 实施例8:1-((1-(2-氯-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物11)的制备(按照方案二线路制备)

[0188] 步骤8a:4-(4-溴-3-氯苯基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(化合物0204-11)的制备:氮气保护下,将1-溴-2-氯-4-碘苯(0201-11)(318毫克,1.0毫摩尔,1.0当量)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(353毫克,1.2毫摩尔,1.2当量)、碳酸钾(277毫克,2.0毫摩尔,2.0当量)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钪(II)(74毫克,0.1毫摩尔,0.1当量)的30毫升二氧六环和3毫升水的混合物于80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,用乙酸乙酯萃取反应液,有机相经过水洗和饱和食盐水洗,然后,有机相经过减压蒸馏,残留物经硅胶柱层析色谱纯化((洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=20/1到5/1)得到黄色固体4-(4-溴-3-氯苯基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(217毫克,收率:60.6%)。MS(ES⁺):m/z=357(M+H)⁺。

[0189] 步骤8b:4-(4-溴-3-氯苯基)-1H-吡唑(化合物0205-11)的制备:将4-(4-溴-3-氯苯基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0204-11)(200毫克,0.56毫摩尔,1.0当量)加入到5毫升4M氯化氢的二氧六环溶液中,混合物在室温下搅拌2小时。将混合物减压浓缩至干。加入水,用饱和碳酸钠水溶液调pH至8。加入乙酸乙酯萃取,水洗,有机相经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到黄色固体4-(4-溴-3-氯苯基)-1H-吡唑(113毫克,收率:78.5%)。MS(ES⁺):m/z=257(M+H)⁺。

[0190] 步骤8c:4-(4-溴-3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-11)

的制备:将4-(4-溴-3-氯苯基)-1H-吡唑(0205-11)(113毫克,0.44毫摩尔,1.0当量)溶解于10毫升二氯甲烷中,加入3,4-二氢-2H-吡喃(45毫克,0.53毫摩尔,1.2当量)和一水合对甲苯磺酸(8毫克,0.044毫摩尔,0.1当量)。混合物在室温下搅拌2小时。反应用碳酸钠水溶液淬灭。加入二氯甲烷萃取,经过水和饱和食盐水洗。有机相减压浓缩,残留物经过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=20/1到5/1),得到黄色油状物4-(4-溴-3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(125毫克,收率:83.1%)。MS(ES⁺):m/z=341(M+H)⁺。

[0191] 步骤8d:1-((1-(2-氯-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-11)的制备:氮气保护条件下,4-(4-溴-3-氯苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-11)(108毫克,0.32毫摩尔,1.0当量)、1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(64毫克,0.35毫摩尔,1.1当量)、叔丁醇钠(123毫克,1.28毫摩尔,4.0当量)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(37毫克,0.064毫摩尔,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(29毫克,0.032毫摩尔,0.1当量)的甲苯(40毫升)的混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液减压浓缩。残留物用制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=33/1)得到黄色固体1-((1-(2-氯-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(51毫克,收率:35.9%)。MS(ES⁺):m/z=443(M+H)⁺。

[0192] 步骤8e:1-((1-(2-氯-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物11)的制备:将1-((1-(2-氯-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-11)(51毫克,0.12毫摩尔,1.0当量)加入到2毫升4M氯化氢的甲醇溶液中,在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干。加入水,用饱和碳酸钠水溶液调pH至10。加入乙酸乙酯萃取,水洗,有机相经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物经制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)得到黄色固体1-((1-(2-氯-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(30毫克,收率:72.0%)。MS(ES⁺):m/z=359(M+H)⁺,熔点:188~190℃。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ12.89(s,1H),8.16(s,1H),7.89(s,1H),7.64(d,J=2.0Hz,1H),7.49(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),3.36(t,J=7.0Hz,2H),3.25(d,J=11.7Hz,2H),3.12(d,J=7.2Hz,2H),2.60(dd,J=11.6,9.9Hz,2H),2.23(t,J=8.1Hz,2H),1.98-1.87(m,2H),1.77-1.59(m,3H),1.37-1.27(m,2H)。

[0193] 实施例9:1-((1-(2-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物12)的制备(按照方案一线路制备)

[0194] 步骤9a:4-(4-溴-3-甲基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-12)的制备:氮气保护下,将4-溴-3-甲基苯硼酸(0101-12)(350毫克,1.63毫摩尔,1当量),4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0102-1)(453毫克,1.63毫摩尔,1当量),碳酸钾(674毫克,4.88毫摩尔,3当量),1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(60毫克,0.082毫摩尔,0.05当量),1,4-二氧六环(8毫升)和水(0.8毫升)的混合物在90℃下搅拌30分钟。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到黄色油状物4-(4-溴-3-甲基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(246毫克,产率:47.16%)。LCMS(ESI)[M+1]⁺:m/z=321。

[0195] 步骤9b:1-((1-(2-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-

4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-12)的制备:氮气保护下,在120℃下,将4-(4-溴-3-甲基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-12)(128毫克,0.40毫摩尔,1当量),1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(80毫克,0.44毫摩尔,1.1当量),叔丁醇钠(106毫克,4.88毫摩尔,3当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(23毫克,0.040毫摩尔,0.1当量),三(二亚苄基丙酮)二钨(18毫克,0.020毫摩尔,0.05当量),甲苯(5毫升)混合并搅拌8小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=40/1)纯化得到黄色固体1-((1-(2-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(60毫克,产率:35.55%)。LCMS(ESI) $[M+1]^+$: $m/z=422$ 。

[0196] 步骤9c:1-((1-(2-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物12)的制备:1-((1-(2-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-12)(60毫克,0.14毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,2毫升)混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体产物1-((1-(2-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(32毫克,收率:67.62%)。LCMS(ESI) $[M+1]^+$: $m/z=339$ 。¹HNMR(500MHz,DMSO) δ 12.81(s,1H),7.93(d,J=107.0Hz,2H),7.51-7.23(m,2H),6.98(d,J=7.5Hz,1H),3.36(s,2H),3.13(d,J=5.8Hz,2H),3.04(d,J=9.6Hz,2H),2.57(d,J=10.7Hz,2H),2.25(s,5H),1.95(d,J=6.0Hz,2H),1.67(d,J=11.9Hz,3H),1.30(d,J=10.1Hz,2H)。

[0197] 实施例10:2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯腈(化合物13)的制备(按照方案一线路制备)

[0198] 步骤10a:2-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(化合物0103-13):氮气保护下,(4-氟-3-甲酰基苯基)硼酸(0101-13)(1克,5.99毫摩尔,1.0当量),4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0102-1)(1.7克,5.99毫摩尔,1.0当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(657毫克,0.899毫摩尔,0.15当量),碳酸钾(2.5克,17.97毫摩尔,3.0当量)的二氧六环/水(20毫升/4毫升)混合物在70℃下搅拌2.0小时。反应液加水(50毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(10毫升x4)。有机层用饱和食盐水洗涤(40毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至5/1)纯化得到黄色油状物2-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(884毫克,产率:53.9%)。LCMS(ESI): $m/z=275[M+1]^+$ 。

[0199] 步骤10b:2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(化合物0109-13)的制备:氮气保护下,将1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(364毫克,2.0毫摩尔,1.1当量),2-氟-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(0103-13)(500毫克,1.82毫摩尔,1.0当量),碳酸钾(753毫克,5.46毫摩尔,3.0当量)的N-甲基吡咯烷酮(8毫升)混合物在130℃下搅拌过夜。反应液加水(40毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(8毫升x5)。有机相用饱和食盐水洗涤(30毫升x3)用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(乙酸乙酯/甲醇=250/1至100/1)纯化,得到黄色固体2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)

苯甲醛(409毫克,收率:51.6%)。LCMS(ESI): $m/z=437[M+1]^+$ 。

[0200] 步骤10c:2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯腈(化合物13)的制备:氮气保护下,2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(0109-13)(210毫克,0.482毫摩尔,1.0当量),盐酸羟胺(46.9毫克,0.675毫摩尔,1.4当量),乙醇钠(79.1毫克,0.964毫摩尔,2.0当量)的乙醇/水(5.1毫升/1.5毫升)混合物在常温下搅拌4.0小时。反应液加水(20毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(8毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(30毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=60/1至40/1)纯化得到黄色固体(Z)-2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(131毫克,产率:60.4%)。LCMS(ESI): $m/z=452[M+1]^+$ 。

[0201] 氮气保护下,将上述制备得到的(Z)-2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(131毫克,0.288毫摩尔,1.0当量),碳酸钾(79.6毫克,0.576毫摩尔,2.0当量),乙酸酐(59毫克,0.576毫摩尔,2.0当量)的二甲基亚砜(5毫升)的混合物在50℃下搅拌3.0小时。反应液加水(20毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(8毫升x4)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(30毫升x3)用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=60/1至40/1)纯化,得到黄色油状物2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯腈(105毫克,收率:84.7%)。LCMS(ESI): $m/z=434[M+1]^+$ 。

[0202] 将上述得到的2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯腈(105毫克,0.242毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(8毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到淡黄色固体产物2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯腈(72毫克,收率:85.7%)。LCMS(ESI): $m/z=350[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.92(s,1H),8.21(s,1H),7.94(d,J=2.1Hz,2H),7.80(dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.13(d,J=8.6Hz,1H),3.48(t,J=13.9Hz,2H),3.36(t,J=7.0Hz,2H),3.12(d,J=7.1Hz,2H),2.76(t,J=11.0Hz,2H),2.24(t,J=8.0Hz,2H),1.99-1.87(m,2H),1.75(ddd,J=24.9,14.4,8.3Hz,3H),1.32(qd,J=12.1,3.4Hz,2H)。

[0203] 实施例11:1-((1-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物14)的制备:(按照方案二线路制备)

[0204] 步骤11a:4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(化合物0204-14)的制备:氮气保护条件下,4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(1.0克,3.4毫摩尔,1.0当量),1-溴-4-碘-2-甲氧基苯(0201-14)(1.6克,5.1毫摩尔,1.5当量),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(249毫克,0.34毫摩尔,0.1当量),碳酸钠(1.08克,10.2毫摩尔,3.0当量)的二氧六环/水(30毫升/3毫升)混合物在85℃搅拌1.5小时。然后冷却至室温,反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到白色固体产物4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(564毫克,产率:47.11%)。LCMS(ESI): $m/z=353[M+1]^+$ 。

[0205] 步骤11b:4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑(化合物0205-14)制备:将4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0204-14)(564毫克,1.6毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩,残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS(ESI): $m/z=253[M+1]^+$ 。

[0206] 步骤11c:4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0103-14)的制备:将4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1H-吡唑(0205-14)(291毫克,1.15毫摩尔,1.0当量),3,4-二氢-2H-吡喃(106.2毫克,1.3毫摩尔,1.1当量)和一水合对甲苯磺酸(21.8毫克,0.1毫摩尔,0.1当量)的二氯甲烷(10毫升)混合物在常温搅拌下过夜。反应液加水稀释,用二氯甲烷萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到白色固体产物4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(200毫克,产率:51.59%)。LCMS(ESI): $m/z=338[M+1]^+$ 。

[0207] 步骤11d:1-((1-(2-甲氧基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-14)的制备:氮气保护下,将1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(200毫克,1.1毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-14)(407毫克,1.2毫摩尔,1.1当量)、叔丁醇钠(211毫克,2.2毫摩尔,2.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(63.19毫克,0.11毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(50.3毫克,0.055毫摩尔,0.05当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(2-甲氧基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(150毫克,收率:31.18%)。LCMS(ESI): $m/z=439[M+1]^+$ 。

[0208] 步骤11e:1-((1-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物14)的制备:1-((1-(2-甲氧基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-14)(96毫克,0.22毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(91毫克,收率:75.2%)。LCMS(ESI): $m/z=355[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.80(s,1H),8.08(s,1H),7.84(s,1H),7.14-7.04(m,2H),6.84(d,J=8.1Hz,1H),3.83(s,3H),3.34(dd,J=15.8,8.9Hz,4H),3.10(d,J=7.1Hz,2H),2.48(d,J=13.3Hz,2H),2.23(t,J=8.0Hz,2H),2.03-1.88(m,2H),1.88-1.55(m,3H),1.28(ddd,J=15.5,12.4,3.7Hz,2H)。

[0209] 实施例12:2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲醛(化合物15)的制备(按照方案一线路制备)

[0210] 2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(0109-13)(139毫克,0.32毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(8毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物

用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲醛(45.8克,收率:40.8%)。LCMS(ESI): $m/z=353[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.91(s,1H),10.20(s,1H),8.18(s,1H),8.03-7.78(m,3H),7.20(d,J=8.5Hz,1H),3.37(t,J=7.0Hz,2H),3.22(d,J=12.1Hz,2H),3.14(d,J=7.2Hz,2H),2.83(dd,J=11.7,10.3Hz,2H),2.24(t,J=8.1Hz,2H),2.02-1.88(m,2H),1.88-1.62(m,3H),1.40(td,J=12.0,3.2Hz,2H)。

[0211] 实施例13:2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺(化合物16)的制备

[0212] 2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯腈(化合物13)(30毫克,0.086毫摩尔,1.0当量),氢氧化钠(10.3毫克,0.258毫摩尔,3.0当量)的二甲亚砷/双氧水(2毫升/0.5毫升)混合物在30℃下搅拌2.0小时。反应液加水(10毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(5毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到白色固体产物2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺(25.5毫克,产率:80.7%)。LCMS(ESI): $m/z368[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.89(s,1H),8.72(s,1H),8.14(s,1H),7.95(d,J=2.0Hz,1H),7.85(s,1H),7.64(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.50(s,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),3.35(t,J=7.0Hz,2H),3.12(d,J=7.2Hz,4H),2.68(t,J=11.1Hz,2H),2.23(t,J=8.0Hz,2H),1.99-1.87(m,2H),1.78-1.62(m,3H),1.40-1.27(m,2H)。

[0213] 实施例14:1-((1-(2-(羟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物17)的制备

[0214] 氮气保护条件下,2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(0109-13)(120毫克,0.275毫摩尔,1.0当量),硼氢化钠(41.5毫克,1.1毫摩尔,4.0当量)在常温下搅拌1.5小时。反应液加水(20毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(8毫升x5)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(30毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩得到白色固体1-((1-(2-(羟甲基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(118毫克,产率:98.3%)。LCMS(ESI): $m/z 439[M+1]^+$ 。

[0215] 将上述制备得到的1-((1-(2-(羟甲基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(118毫克,0.269毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(8毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到白色固体产物1-((1-(2-(羟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(72毫克,收率:98.3%)。LCMS(ESI): $m/z=355[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.82(s,1H),7.92(d,J=94.0Hz,2H),7.62(d,J=1.9Hz,1H),7.40(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),7.01(d,J=8.3Hz,1H),5.04(t,J=5.4Hz,1H),4.54(d,J=5.1Hz,2H),3.36(t,J=7.0Hz,2H),3.12(d,J=7.2Hz,2H),3.02(d,J=11.8Hz,2H),2.58(t,J=10.9Hz,2H),2.23(t,J=8.0Hz,2H),1.99-1.86(m,2H),1.69(ddd,J=25.8,14.9,8.1Hz,3H),1.35-1.24(m,2H)。

[0216] 实施例15:2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(化合物18)的制备

[0217] 氮气保护下,将2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(0109-13)(80毫克,0.183毫摩尔,1.0当量),甲醇钠的甲醇溶液(2毫升),双氧水(2毫升)的甲醇(2毫升)混合物在45℃下搅拌3.0小时。反应液减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/1)纯化得到黄色固体产物2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(45毫克,产率:54.8%)。LCMS(ESI): $m/z=453[M+1]^+$ 。

[0218] 将上述得到的2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(45毫克,0.099毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,3毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=7,并用二氯甲烷萃取,将有机相干燥并减压浓缩得到黄色固体产物2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸(25毫克,收率:69.4%)。LCMS(ESI): $m/z=369[M+1]^+$ 。

[0219] 将上述得到的2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸(25毫克,0.068毫摩尔,1.0当量)和氯化亚砷(12毫克,0.101毫摩尔,1.5当量)的甲醇(2毫升)混合物在65℃下搅拌8.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(15毫克,收率:57.6%)。LCMS(ESI): $m/z=383[M+1]^+$ 。熔点:165~174℃。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.86(s,1H),7.98(d,J=100.0Hz,2H),7.79-7.59(m,2H),7.07(d,J=7.3Hz,1H),3.81(s,3H),3.35(s,2H),3.19(d,J=9.8Hz,2H),3.10(d,J=4.7Hz,2H),2.66(t,J=10.7Hz,2H),2.23(s,2H),1.93(s,2H),1.76-1.51(m,3H),1.25(d,J=9.9Hz,2H)。

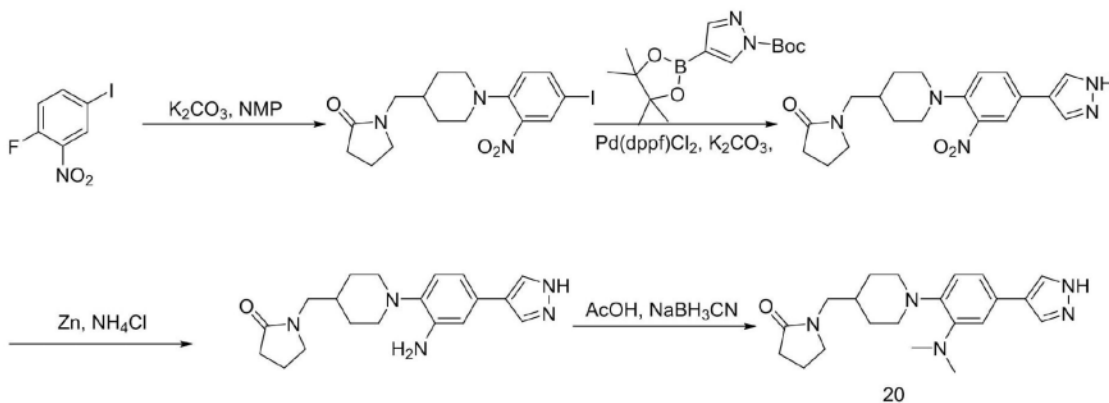
[0220] 实施例16:1-((1-(2-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物19)的制备

[0221] 氮气保护下,往2-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)哌啶-1-基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(0109-13)(120毫克,0.275毫摩尔,1.0当量)的二氯甲烷(5毫升)混合物,在0℃下往混合物里滴加(二乙氨基)三氟化硫(132毫克,0.825毫摩尔,3.0当量)。混合物在常温下搅拌5.0小时。反应液加水(20毫升)稀释后用二氯甲烷萃取(8毫升x3)。有机层用饱和食盐水洗涤(30毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到黄色固体1-((1-(2-(二氟甲基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(79毫克,产率:62.7%)。LCMS(ESI): $m/z=459[M+1]^+$ 。

[0222] 将上述得到的1-((1-(2-(二氟甲基)-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(79毫克,0.172毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,4毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(8毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体产物1-

((1-(2-(二氟甲基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(34.4毫克,收率:53.3%)。LCMS(ESI): $m/z=375[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.93(s,1H),8.21(s,1H),7.92(s,1H),7.81-7.59(m,2H),7.28(d, $J=8.3$ Hz,1H),7.12(t, $J=55.4$ Hz,1H),3.36(t, $J=7.0$ Hz,2H),3.12(d, $J=7.2$ Hz,2H),2.99(d, $J=11.7$ Hz,2H),2.70(dd, $J=11.6,9.9$ Hz,2H),2.23(t, $J=8.1$ Hz,2H),2.00-1.88(m,2H),1.80-1.60(m,3H),1.35(qd, $J=12.1,3.6$ Hz,2H)。

[0223] 实施例17:1-((1-(2-(二甲氨基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物20)的制备



[0225] 步骤17a:往1-氟-4-碘-2-硝基苯(0.13g,0.49毫摩尔,1.0当量)和碳酸钾(0.10g,0.73毫摩尔,1.5当量)在N-甲基吡咯烷酮(1.5毫升)的混合物中加入1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(97毫克,0.54毫摩尔,1.1当量)。混合物在氮气氛围下加热到105℃反应6小时。混合物用水(20毫升)稀释,然后用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到棕色油状物1-((1-(4-碘代-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0.21g,粗品)。LCMS(ESI): $m/z=430[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=30:1)。

[0226] 步骤17b:往上述制备得到的1-((1-(4-碘代-2-硝基苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0.21g,0.49毫摩尔,1.0当量),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(36毫克,0.05毫摩尔,0.1当量)和碳酸钾(202毫克,1.46毫摩尔,3.0当量)在二氧六环(5毫升)和水(1毫升)的混合物中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(172毫克,0.58毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至90℃反应过夜。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇25:1),得到棕色油状物1-((1-(2-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(150毫克,收率:83%)。LCMS(ESI): $m/z=370[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。

[0227] 步骤17c:往上述制备得到的1-((1-(2-硝基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(150毫克,0.41毫摩尔,1.0当量)和氯化铵(219毫克,4.1毫摩尔,10.0当量)在甲醇(5毫升)的混合物中加入锌粉(264毫克,4.1毫摩尔,10.0当量)。混合物在氮气氛围下加热到50℃反应1.5小时。混合物用水(20毫升)稀释,然后用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到淡黄色固体1-((1-(2-氨基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(75毫克,收率:54%)。LCMS(ESI): $m/z=340[M+1]^+$;TLC:Rf0.4(二氯甲烷:甲醇=10:1)。

[0228] 步骤17d:往上述的得到的1-((1-(2-氨基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(75毫克,0.22毫摩尔,1.0当量),多聚甲醛(159毫克,1.77毫摩尔,8.0当量)和乙酸(20毫克,0.33毫摩尔,1.5当量)在甲醇(4毫升)的混合物中加入氰基硼氢化钠(84毫克,1.33毫摩尔,6.0当量)。混合物在室温下搅拌过夜。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体1-((1-(2-(二甲氨基)-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(15毫克,收率:19%)。LCMS(ESI):m/z 368[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(乙酸乙酯:甲醇=10:1)。¹HNMR(500MHz,MeOD)δ7.83(s,2H),7.22-7.02(m,2H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),3.67-3.57(m,2H),3.50(t,J=7.0Hz,2H),3.23(d,J=7.2Hz,2H),2.86(s,6H),2.51(t,J=10.9Hz,2H),2.41(t,J=8.1Hz,2H),2.10-1.99(m,2H),1.76(dd,J=23.7,8.3Hz,3H),1.44(dd,J=11.9,3.1Hz,2H)。

[0229] 实施例18:1-((1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(化合物21)的制备(按照方案一线路制备)

[0230] 步骤18a:2-溴-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(化合物0103-21)的制备:氮气保护下,(6-溴吡啶-3-基)硼酸(0101-21)(500毫克,2.47毫摩尔,1.1当量),4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0102-1)(625毫克,2.25毫摩尔,1.0当量),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(82.4毫克,0.113毫摩尔,0.05当量),碳酸钾(931毫克,6.75毫摩尔,3.0当量)的二氧六环/水(20毫升/2毫升)的混合物在105℃下搅拌3.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化得到黄色固体产物2-溴-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(346毫克,产率:50.1%)。LCMS(ESI):m/z=308[M+1]⁺。

[0231] 步骤18b:1-((1-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-21)的制备:在氮气保护下,将1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(84毫克,0.458毫摩尔,1.0当量),2-溴-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(0103-21)(155毫克,0.504毫摩尔,1.1当量)、叔丁醇钠(122.5毫克,1.377毫摩尔,3.0当量)、N,N-二乙基亚磷酰胺二叔丁酯(11.4毫克,0.045毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(20毫克,0.023毫摩尔,0.05当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(乙酸乙酯/甲醇=100/1至50/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(68毫克,收率:36.3%)。LCMS(ESI):m/z=410[M+1]⁺。

[0232] 步骤18c:1-((1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(化合物21)的制备:1-((1-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-21)(68毫克,0.166毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(35毫克,收率:64.8%)。LCMS(ESI):m/z=326[M+1]⁺。熔点:125~

134°C。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ12.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.24 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.35 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.06 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.78 (t, J=12.4Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.94 (dd, J=14.1, 6.9Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.62 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.11 (q, J=12.2Hz, 2H)。

[0233] 实施例19:1-((1-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物22)的制备(按照方案二线路制备)

[0234] 步骤19a:5-溴-2-(1H-吡唑-4-基)吡啶(化合物0205-22)的制备:氮气保护下,将2,5-二溴吡啶(0201-22)(593毫克,2.5毫摩尔,1.0当量)、4-(1H-吡唑-4-基)硼酸(280毫克,2.5毫摩尔,1.0当量)、碳酸钠(530毫克,5.0毫摩尔,2.0当量)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II)(118毫克,0.16毫摩尔,0.065当量)在60毫升二氧六环和6毫升水的混合物于90°C下搅拌过夜。冷却至室温后,用乙酸乙酯萃取反应液,有机相经过水洗和饱和食盐水洗,然后,有机相经过减压蒸馏,残留物经硅胶柱层析色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=100/1到20/1)得到黄色固体5-溴-2-(1H-吡唑-4-基)吡啶(190毫克,收率:33.9%)。MS(ES⁺):m/z=224(M+H)⁺。

[0235] 步骤19b:5-溴-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(化合物0103-22)的制备:将5-溴-2-(1H-吡唑-4-基)吡啶(0205-22)(190毫克,0.85毫摩尔,1.0当量)溶解于20毫升二氯甲烷中,加入3,4-二氢-2H-吡喃(143毫克,1.70毫摩尔,2.0当量)和一水合对甲苯磺酸(16毫克,0.085毫摩尔,0.1当量)。混合物在室温下搅拌2小时。用碳酸钠水溶液淬灭反应。加入二氯甲烷萃取,经过水和饱和食盐水洗。有机相减压浓缩,残留物经过硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=10/1到4/1),得到黄色油状物5-溴-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(181毫克,收率:69.0%)。MS(ES⁺):m/z=308(M+H)⁺。

[0236] 步骤19c:1-((1-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-22)的制备:氮气保护条件下,5-溴-2-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶(0103-22)(150毫克,0.49毫摩尔,1.0当量)、1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1)(107毫克,0.58毫摩尔,1.2当量)、叔丁醇钠(187毫克,1.95毫摩尔,4.0当量)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(57毫克,0.098毫摩尔,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(45毫克,0.049毫摩尔,0.1当量)的甲苯(50毫升)的混合物在120°C下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,残留物用制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=30/1)得到棕色固体1-((1-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(23毫克,收率:11.5%)。MS(ES⁺):m/z=410(M+H)⁺。

[0237] 步骤19d:1-((1-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物22)的制备:将1-((1-(6-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-22)(23毫克,0.056毫摩尔,1.0当量)加入到2毫升4M氯化氢的甲醇溶液中,在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干。加入水,用饱和碳酸钠水溶液调pH至10。加入乙酸乙酯萃取,水洗,有机相经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物经制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)得到黄色固体1-((1-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(13毫克,收率:71.4%)。MS(ES⁺):m/z=326(M+H)⁺。熔点:187~189°C。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ12.84 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.18-

7.82(m, 2H), 7.49(d, J=8.7Hz, 1H), 7.31(dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 3.71(d, J=12.5Hz, 2H), 3.36(d, J=7.0Hz, 2H), 3.09(d, J=7.3Hz, 2H), 2.68(td, J=12.2, 2.3Hz, 2H), 2.23(t, J=8.1Hz, 2H), 2.00-1.87(m, 2H), 1.77(dtd, J=14.9, 7.4, 3.7Hz, 1H), 1.66(d, J=12.7Hz, 2H), 1.24(dd, J=9.2, 4.4Hz, 2H).

[0238] 实施例20: 1-((1-(5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(化合物23)的制备(按照方案一线路制备)

[0239] 步骤20a: 2-氯-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶(化合物0103-23)的制备: 氮气保护下, 将(2-氯嘧啶-5-基)硼酸(0101-23)(300毫克, 1.9毫摩尔, 1.0当量), 4-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0102-1)(580毫克, 2.09毫摩尔, 1.1当量), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(139毫克, 0.19毫摩尔, 0.1当量), 碳酸钾(650毫克, 4.75毫摩尔, 2.5当量)的二氧六环/水(5毫升/1毫升)的混合物在105℃下搅拌3.0小时。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化得到棕色固体产物2-氯-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶(220毫克, 产率: 43.7%)。LCMS(ESI): m/z=265[M+1]⁺。

[0240] 步骤20b: 1-((1-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(化合物0109-23)的制备: 在氮气保护下, 将1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷酮-2-酮(0108-1)(82.3毫克, 0.46毫摩尔, 1.1当量), 2-氯-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶(0103-23)(110毫克, 0.42毫摩尔, 1.0当量)和碳酸钾(116毫克, 0.84毫摩尔, 2.0当量)的氮氮二甲基甲酰胺(5毫升)混合物在80℃下搅拌1.5小时。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(乙酸乙酯/甲醇=100/1至30/1)纯化, 得到黄色固体产物1-((1-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(150毫克, 收率: 87.1%)。LCMS(ESI): m/z=411[M+1]⁺。

[0241] 步骤20c: 1-((1-(5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(化合物23)的制备: 1-((1-(5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(0109-23)(150毫克, 0.365毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M, 5毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化, 得到黄色固体产物1-((1-(5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷酮-2-酮(50毫克, 收率: 42.0%)。LCMS(ESI): m/z=327[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ12.92(s, 1H), 8.60(s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.85(s, 1H), 4.61(d, J=13.2Hz, 2H), 3.35(t, J=7.0Hz, 2H), 3.06(d, J=7.4Hz, 2H), 2.88(td, J=13.1, 2.4Hz, 2H), 2.22(t, J=8.1Hz, 2H), 2.00-1.82(m, 3H), 1.68-1.59(m, 2H), 1.06(qd, J=12.4, 4.1Hz, 2H)。

[0242] 实施例21: 1-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物25)的制备(按照方案一线路制备)

[0243] 步骤21a: 4-(2-氧代哌啶-1-基)甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0107-25)的制备: 氮气保护下, 冰浴下, 将氢化钠(136.5毫克, 3.4毫摩尔, 2.0当量)加入到哌啶-2-酮(0106-25)(338毫克, 3.4毫摩尔, 2.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)混合物中, 并将混合物在80℃下搅拌30分钟。将4-((甲磺酰基)氧基)甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0105-25)

(500毫克,1.7毫摩尔,1.0当量)加入混合液中,在85℃下搅拌过夜。冷却至室温后,反应液加氯化铵稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到黄色固体4-(2-氧代哌啶-1-基)甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(250毫克,产率:49.5%)。LCMS (ESI) : $m/z=241[M+1]^+$ 。

[0244] 步骤21b:1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-2-酮盐酸盐(化合物0108-25)制备:4-((2-氧代哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0107-25)(250毫克,0.84毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌一小时。减压除去溶剂,残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS (ESI) : $m/z=197[M+1]^+$ 。

[0245] 步骤21c:1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物0109-25)的制备:氮气保护下,将1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-2-酮盐酸盐(0108-25)(200毫克,1.02毫摩尔,1.0当量)和叔丁醇钠(587.7毫克,6.12毫摩尔,6.0当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌30分钟,然后,将4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(343.5毫克,1.12毫摩尔,1.1当量)、4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(58.7毫克,0.10毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(46.7毫克,0.051毫摩尔,0.05当量)加入到混合物中,并在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到黄色固体1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(170毫克,收率:39.5%)。LCMS (ESI) : $m/z=423[M+1]^+$ 。

[0246] 步骤21d:1-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物25)的制备:将1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(0109-25)(170毫克,0.4毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(4-1-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(70毫克,收率:52.94%)。LCMS (ESI) : $m/z=339[M+1]^+$ 。1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.66 (d, J=12.4Hz, 2H), 3.26 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.20 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.62 (dd, J=12.0, 10.2Hz, 2H), 2.22 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.87-1.59 (m, 7H), 1.34-1.20 (m, 2H)。

[0247] 实施例22:1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮(化合物28)的制备(按照方案七线路制备)

[0248] 步骤22a:1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯(化合物0702-28)的制备:往4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(200毫克,0.65毫摩尔,1.0当量),三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(30毫克,0.033毫摩尔,0.05当量),2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(61毫克,0.13毫摩尔,0.2当量)和碳酸铯(530毫克,1.63毫摩尔,2.5当量)的二氧六环(8毫升)的混合物中加入哌啶-4-甲酸甲酯(0701-28)(117毫克,0.81毫摩尔,1.25当量)。混合物在氮气氛围下加热至100℃并搅拌10小时。减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色固体1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯(186毫克,收率:78%)。LCMS (ESI) : $m/z=370[M+1]^+$; TLC: Rf 0.5 (石油醚:乙酸乙酯=1:1)。

[0249] 步骤22b: 1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(化合物0703-28)的制备: 0℃下往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酸甲酯(0702-28)(130毫克, 0.35毫摩尔, 1.0当量)的二氯甲烷(6毫升)的混合物中逐滴加入二异丁基氢化铝(1.5M的甲苯溶液, 0.59毫升, 0.88毫摩尔, 2.5当量)。混合物在0℃下搅拌1小时。加入饱和氯化铵溶液(20毫升)淬灭反应。水层用二氯甲烷(20毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到淡黄色固体1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(118毫克, 收率: 99%)。LCMS(ESI): m/z 342[M+1]⁺; TLC: Rf 0.3(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)。

[0250] 步骤22c: 1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮(化合物0705-28)的制备: 往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(0703-28)(119毫克, 0.35毫摩尔, 1.0当量), 丁二酰亚胺(69毫克, 0.70毫摩尔, 2.0当量)和三苯基膦(138毫克, 0.53毫摩尔, 1.5当量)的四氢呋喃(6毫升)混合物中加入偶氮二甲酸二异丙酯(107毫克, 0.53毫摩尔, 1.5当量)。混合物在氮气氛围下30℃搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物通过柱色谱纯化(乙酸乙酯: 甲醇=60:1), 得到淡黄色固体1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮(66毫克, 收率: 45%)。LCMS(ESI): m/z 423[M+1]⁺; TLC: Rf 0.5(二氯甲烷: 甲醇=20:1)。

[0251] 步骤22d: 1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮(化合物28)的制备: 将1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮(0705-28)(66毫克, 0.16毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M, 3毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10, 然后水层用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯: 二氯甲烷: 甲醇=10:10:1)纯化, 得到白色固体1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2,5-二酮(25毫克, 收率: 47%)。LCMS(ESI): m/z 339[M+1]⁺; TLC: Rf 0.5(二氯甲烷: 甲醇=10:1)。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.75(s, 1H), 7.89(s, 2H), 7.41(s, 2H), 6.91(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.33(s, 4H), 2.61(d, J=31.7Hz, 4H), 1.70(d, J=38.6Hz, 2H), 1.24(s, 3H)。

[0252] 实施例23: 2-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂螺环[4.5]癸烷-1-酮(化合物31)的制备(按照方案七线路制备)

[0253] 步骤23a: 甲磺酸(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(化合物0704-31)的制备: 0℃下, 往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲醇(0703-28)(294毫克, 0.86毫摩尔, 1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(222毫克, 1.72毫摩尔, 2.0当量)的二氯甲烷(6毫升)的混合物中加入甲磺酰氯(148毫克, 1.29毫摩尔, 1.5当量)。混合物升到室温然后搅拌0.5小时。减压下除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到白色固体甲磺酸(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(288毫克, 收率: 80%)。LCMS(ESI): m/z 420[M+1]⁺; TLC: Rf 0.5(二氯甲烷: 甲醇=20:1)。

[0254] 步骤23b: 2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂螺环[4.5]癸烷-1-酮(化合物0705-31)的制备: 往氢化钠(60%分散在矿物油

中,17毫克,0.43毫摩尔,2.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物中加入2-氮杂螺环[4.5]癸烷-1-酮(0704-31)(66毫克,0.43毫摩尔,2.0当量)。混合物在室温下搅拌10分钟,加入甲磺酸(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(90毫克,0.22毫摩尔,1.0当量)。然后将混合物在氮气氛围下加热至65℃反应3小时。混合物用水(20毫升)稀释,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(15毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=15:15:1)纯化,得到淡黄色油状物2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂螺环[4.5]癸烷-1-酮(52毫克,收率:51%)。LCMS(ESI):m/z477[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=20:1)。

[0255] 步骤23c:2-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂螺环[4.5]癸烷-1-酮(化合物31)的制备:将2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂螺环[4.5]癸烷-1-酮(0705-31)(52毫克,0.11毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(30毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体2-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂螺环[4.5]癸烷-1-酮(30毫克,收率:70%)。LCMS(ESI):m/z 393[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹H NMR(500MHz,MeOD)δ7.83(s,2H),7.43(d,J=8.6Hz,2H),6.98(d,J=8.6Hz,2H),3.66(t,J=10.6Hz,2H),3.40(t,J=7.0Hz,2H),3.21(d,J=7.3Hz,2H),2.69(t,J=11.3Hz,2H),2.01(t,J=6.9Hz,2H),1.93-1.78(m,1H),1.77-1.55(m,6H),1.39(dt,J=19.9,11.5Hz,6H),1.29(d,J=3.6Hz,2H)。

[0256] 实施例24:2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(化合物33)的制备(按照方案七线路制备)

[0257] 步骤24a:2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(化合物0705-33)的制备:往氢化钠(60%分散在矿物油中,15毫克,0.38毫摩尔,2.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(2.5毫升)的混合物中加入2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(0704-31)(42毫克,0.38毫摩尔,2.0当量)。混合物在室温下搅拌10分钟。加入甲磺酸(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基酯(80毫克,0.19毫摩尔,1.0当量),然后将混合物在氮气氛围下加热至65℃并反应3小时。混合物用水(20毫升)稀释,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=15:15:1)纯化,得到淡黄色油状物2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(40毫克,收率:48%)。LCMS(ESI):m/z435[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=20:1)。

[0258] 步骤24b:2-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(化合物33)的制备:将2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(0705-33)(40毫克,0.092毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,2.5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(15毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并

的有机层用饱和食盐水 (20毫升×1) 洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC (二氯甲烷:甲醇:氨水=10:1:0.1) 纯化,得到白色固体2-((1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-酮(17毫克,收率:53%)。LCMS (ESI):m/z 351[M+1]⁺;TLC:Rf0.5 (二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ7.83 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.68 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.28 (d, J=7.6Hz, 1H), 2.92-2.64 (m, 4H), 2.00-1.64 (m, 7H), 1.44 (ddd, J=28.4, 23.3, 13.1Hz, 4H)。

[0259] 实施例25:1-((1-(4-(异恶唑-5-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物34)的制备



[0261] 往4-碘苯乙酮(162毫克,0.66毫摩尔,1.0当量),醋酸钯(14.8毫克,0.066毫摩尔,0.1当量),2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(62毫克,0.132毫摩尔,0.2当量)和碳酸铯(430毫克,1.32毫摩尔,2.0当量)在甲苯(15毫升)的混合物中加入1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(120毫克,0.66毫摩尔,1.0当量)。混合物在氮气氛围下加热至100℃反应5小时。减压下除去溶剂。残余物通过柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇=30:1),得到淡黄色固体1-((1-(4-乙酰基苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(68毫克,收率:34%)。LCMS (ESI):m/z 301[M+1]⁺;TLC:Rf0.5 (二氯甲烷:甲醇=10:1)。

[0262] 往上述得到的1-((1-(4-乙酰基苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(68毫克,0.23毫摩尔,1.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(1毫升)的混合物中加入1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(0.5毫升)。混合物在氮气氛围下加热至125℃反应过夜。减压下除去溶剂,然后真空干燥,得到淡黄色固体(E)-1-((1-(4-(3-(二甲氨基)丙烯酰)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(85毫克,粗品)。LCMS (ESI):m/z 356[M+1]⁺;TLC:Rf0.3 (二氯甲烷:甲醇=20:1)。

[0263] 往上述得到的(E)-1-((1-(4-(3-(二甲氨基)丙烯酰)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(81毫克,0.23毫摩尔,1.0当量)在乙醇(3毫升)的混合物中加入盐酸羟胺(20.5毫克,0.30毫摩尔,1.3当量)。混合物在氮气氛围下加热至90℃反应1.5小时。混合物用水(15毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=15:15:2)纯化,得到淡黄色固体1-((1-(4-(异恶唑-5-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(28毫克,收率:38%)。LCMS (ESI):m/z 326[M+1]⁺;TLC:Rf0.5 (二氯甲烷:甲醇=15:1)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ8.33 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.67 (t, J=5.8Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.54 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.86 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.50 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.20 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.81 (td, J=12.5, 2.5Hz, 2H), 2.40 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.88 (ddd, J=11.3, 7.5, 3.8Hz, 1H), 1.75 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.36 (ddd, J=17.9, 12.1, 6.2Hz, 2H)。

[0264] 实施例26:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)哌啶(化合物40)的制备(按照方案三线路制备)

[0265] 步骤26a:4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0302-40)的制备:往1-

(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(0301-40)(350毫克,1.53毫摩尔,1.0当量),1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酸二亚胺盐酸盐(380毫克,1.98毫摩尔,1.3当量),1-羟基苯并三唑(267毫克,1.98毫摩尔,1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(592毫克,4.59毫摩尔,3.0当量)在二氯甲烷(10毫升)的混合物中加入四氢吡咯(141毫克,1.98毫摩尔,1.3当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇150:1),得到淡黄色油状物4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(420毫克,收率:97%)。LCMS(ESI):m/z 283[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=60:1)。

[0266] 步骤26b:哌啶-4-基(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物0303-40)的制备:4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0302-40)(300毫克,1.06毫摩尔,1.0当量)在氯化氢二氧六环溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用二氯甲烷(10毫升×8)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到淡黄色油状物哌啶-4-基(吡咯烷-1-基)甲酮(120毫克,收率:62%)。LCMS(ESI):m/z 183[M+1]⁺;TLC:Rf0.3(二氯甲烷:甲醇=5:1)。

[0267] 步骤26c:吡咯烷-1-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(化合物0304-40)的制备:往4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(50毫克,0.16毫摩尔,1.0当量),三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(7.5毫克,0.008毫摩尔,0.05当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(9.3毫克,0.016毫摩尔,0.1当量)和叔丁醇钠(39毫克,0.41毫摩尔,2.5当量)在甲苯(5毫升)的混合物中加入哌啶-4-基(吡咯烷-1-基)甲酮(0303-40)(36毫克,0.20毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至120℃反应过夜。减压下除去溶剂。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:甲醇=30:1)纯化,得到无色油状物吡咯烷-1-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(25毫克,收率:38%)。LCMS(ESI):m/z 409[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(乙酸乙酯:甲醇=30:1)。

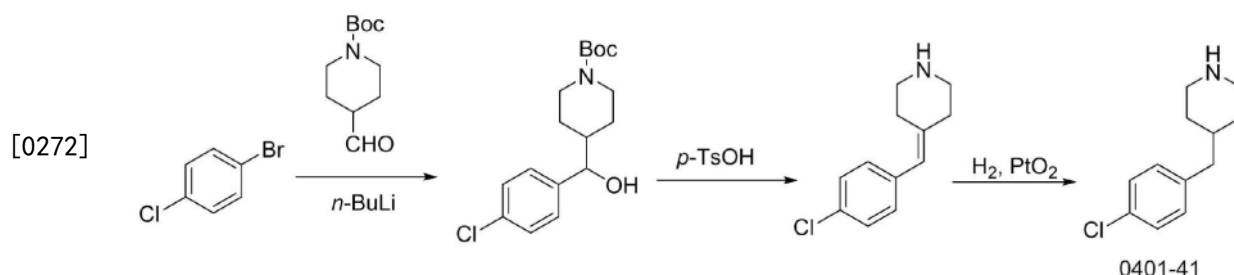
[0268] 步骤26d:4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(化合物0305-40)的制备:氮气保护条件下,0℃下,向吡咯烷-1-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(0304-40)(120毫克,0.294毫摩尔,1.0当量)的四氢呋喃溶液中(12毫升)加入氢化铝锂(0.88毫升,1摩尔/升四氢呋喃溶液,3.0当量),混合物在0℃下搅拌40分钟。反应液加水淬灭,然后加入15%氢氧化钠溶液,过滤后,滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化得到白色固体产物4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(84毫克,产率:73.0%)。LCMS(ESI):m/z=395[M+1]⁺。

[0269] 步骤26e:.1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)哌啶(化合物40)的制备:4-(吡咯烷-1-基甲基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(0305-40)(50毫克,0.118毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体产物1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)哌啶(40毫克,收率:60.6%)。LCMS(ESI):m/z=311[M+1]⁺.¹H NMR(500MHz,DMSO)δ12.76(s,1H),7.99(s,1H),7.78(s,1H),7.41(d,J=8.7Hz,2H),6.91(d,J=8.8Hz,2H),3.60(t,J=38.4Hz,2H),2.63(dd,J=12.0,10.1Hz,3H),2.43(d,J=65.9Hz,5H),1.75(dd,J=70.4,29.6Hz,7H),

1.26-1.17(m, 2H) .

[0270] 实施例27: 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(4-氯苄基)哌啶(化合物41)的制备(按照方案四线路制备)

[0271] 步骤27a: 4-(4-氯苄基)哌啶(化合物0401-41)的制备:



[0273] 氮气保护下,在 -70°C 下,将正丁基锂(2.5毫摩尔/L溶解于四氢呋喃)(6.8毫升,17.01毫摩尔,1.3当量)滴入4-溴氯苯(2.5g,13.09毫摩尔,1当量)的四氢呋喃(25毫升)溶液中。将混合物搅拌30分钟。将4-甲酰哌啶-1-羧酸叔丁酯缓慢滴入混合物中,将反应搅拌6小时。将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=6/1)纯化得到黄色油状物4-((4-氯苄基)(羟基)甲基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(2.01g,产率:47.21%)。LCMS(ESI) $[M+1]^+$: $m/z=326$ 。

[0274] 在 120°C 下,将上述得到的4-((4-氯苄基)(羟基)甲基)哌啶-1-碳酸叔丁酯(2.03g,6.25毫摩尔,1当量),对甲基苯磺酸一水合物(2.38g,12.50毫摩尔,2当量),甲苯(65毫升)混合并搅拌24小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用碱性氧化铝(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到黄色油状物4-(4-氯苄基)哌啶(810毫克,产率:62.61%)。LCMS(ESI) $[M+1]^+$: $m/z=208$ 。

[0275] 在氢气氛围下,将上述得到的4-(4-氯苄基)哌啶(443毫克,2.14毫摩尔,1.0当量),二氧化铂(48毫克,0.21毫摩尔,0.1当量),乙醇(2毫升)和乙酸(2毫升)在室温下搅拌2小时。混合物过滤,并将滤液减压浓缩。残留物用碳酸钠溶液调节 $\text{pH}=9$,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩得到淡黄色固体粗产物4-(4-氯苄基)哌啶(423毫克,收率:94.58%)。LCMS(ESI) $[M+1]^+$: $m/z=210$ 。

[0276] 步骤27b: 4-(4-氯苄基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(化合物0402-41)的制备: 氮气保护下,在 120°C 下,将4-(4-氯苄基)哌啶(0401-41)(100毫克,0.48毫摩尔,1当量),4-(4-溴苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(146毫克,0.48毫摩尔,1当量),叔丁醇钠(115毫克,1.2毫摩尔,2.5当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(28毫克,0.048毫摩尔,0.1当量),三(二苄基丙酮)二钯(22毫克,0.024毫摩尔,0.05当量),甲苯(4毫升)混合并搅拌过夜。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备硅胶板(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化得到白色固体4-(4-氯苄基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(47毫克,产率:22.56%)。LCMS(ESI) $[M+1]^+$: $m/z=436$ 。

[0277] 步骤27c: 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(4-氯苄基)哌啶(化合物41)的制备: 将4-(4-氯苄基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(0402-41)(47毫

克,0.11毫摩尔,1.0当量),氯化氢-甲醇溶液(4M,2毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到白色固体1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(4-氯苄基)哌啶(34毫克,收率:90.26%)。LCMS (ESI) $[M+1]^+$:m/z=352。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 7.88 (d, J=87.4Hz, 2H), 7.37 (dd, J=31.1, 8.2Hz, 4H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.92 (t, J=27.0Hz, 2H), 3.64 (d, J=12.2Hz, 2H), 2.57 (dd, J=24.9, 9.1Hz, 4H), 1.63 (d, J=11.5Hz, 3H), 1.31 (dd, J=20.8, 10.7Hz, 2H)。

[0278] 实施例28:2-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物42)制备(按照方案四线路制备)

[0279] 步骤28a:2-(哌啶-4-基甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(化合物0403-42)的制备:氮气保护下,冰浴下,将氢化钠(262.1毫克,5.46毫摩尔,2.0当量)加入到3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(803.6毫克,5.46毫摩尔,2.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)混合物中,并将混合物在65℃下搅拌30分钟。将4-((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(800毫克,2.73毫摩尔,1.0当量)加入混合物中,并在65℃下搅拌过夜。然后冷却至室温,反应液加氯化铵稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到黄色固体产物4-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(784毫克,产率:83.4%)。LCMS (ESI):m/z=289 $[M+1]^+$ 。

[0280] 将上述得到的4-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(784毫克,2.72毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌一小时。减压除去溶剂,残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS (ESI):m/z=233 $[M+1]^+$ 。

[0281] 步骤28b:2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物0404-42)的制备:氮气保护下,将2-(哌啶-4-基甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮盐酸盐(0403-42)(200毫克,0.5毫摩尔,1.0当量)和叔丁醇钠(334.8毫克,3.49毫摩尔,6.0当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌30分钟,然后将4-(4-溴苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(195.7毫克,0.64毫摩尔,1.1当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(33.4毫克,0.058毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(26.6毫克,0.029毫摩尔,0.05当量)加入到混合物中,并将混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到黄色固体产物2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(70.3毫克,收率:25.75%)。LCMS (ESI):m/z=471 $[M+1]^+$ 。

[0282] 步骤28d:2-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物42)制备:2-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(0404-42)(70.3毫克,0.15毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体产物2-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌

啉-4-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(35毫克,收率:60.64%)。LCMS(ESI): $m/z=387$ $[M+1]^+$ 。1H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.75(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.87(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.49-7.37(m, 3H), 7.39-7.22(m, 2H), 6.91(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.68(d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.57(t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.41(d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.98(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.64(t, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.87(s, 1H), 1.71(d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.33(dd, $J=20.8, 11.3$ Hz, 2H)。

[0283] 实施例29: N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(化合物43)的制备(按照方案五线路制备)

[0284] 步骤29a: 4-(乙酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0504-43)制备: 冰浴下, 将乙酰氯(322毫克, 5.13毫摩尔, 1.1当量)加入到4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0501-43)(800毫克, 4.67毫摩尔, 1.0当量)和二异丙基乙基胺(1.4克, 14.0毫摩尔, 3.0当量)的四氢呋喃混合物中, 然后将反应在室温下搅拌三小时。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到黄色固体产物4-(乙酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(554.6毫克, 产率:58.03%)CMS(ESI): $m/z=308$ $[M+1]^+$

[0285] 步骤29b: N-(哌啶-4-基甲基)乙酰胺(化合物0505-43)制备: 将4-(乙酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0504-43)(554.6毫克, 1.8毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌一小时。减压除去溶剂, 用少量饱和碳酸氢钠溶液调节pH至碱性并用二氯甲烷萃取, 减压浓缩。残留物不经过进一步纯化, 直接用于下一步。LCMS(ESI): $m/z=157$ $[M+1]^+$ 。

[0286] 步骤29c: N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(化合物0506-43)的制备: 氮气保护下, 将N-(哌啶-4-基甲基)乙酰胺(0505-43)(200毫克, 0.78毫摩尔, 1.0当量), 4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(263毫克, 0.86毫摩尔, 1.1当量)、叔丁醇钠(450毫克, 4.68毫摩尔, 6.0当量)、4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(45毫克, 0.039毫摩尔, 0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(35毫克, 0.039毫摩尔, 0.05当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到黄色固体产物N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(91毫克, 收率:36.46%)。LCMS(ESI): $m/z=383$ $[M+1]^+$ 。

[0287] 步骤29d: N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(化合物43)的制备: 将N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(0506-43)(91毫克, 0.238毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M, 5毫升)混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化, 得到黄色固体产物N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)乙酰胺(36.52毫克, 收率:51.49%)。LCMS(ESI): $m/z=299$ $[M+1]^+$ 。1H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.74(s, 1H), 7.87(dd, $J=44.2, 38.6$ Hz, 3H), 7.41(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.91(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.66(d, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.97(t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.74-2.52(m, 3H), 1.81(s, 3H), 1.71(d, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.53(ddt, $J=14.5, 7.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.27-1.23(m, 2H)。

[0288] 实施例30: N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-6-羟基己酰胺(化合物45)的制备(按照方案五线路制备)

[0289] 步骤30a: ((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸苄基酯(化合物0508-45)的制备:氮气保护下,将(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸苄基酯(0507-45)(400毫克,1.61毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(737毫克,2.41毫摩尔,1.5当量)、叔丁醇钠(459毫克,4.83毫摩尔,3.0当量)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(37.5毫克,0.08毫摩尔,0.05当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(73.7毫克,0.08毫摩尔,0.05当量)的甲苯(15毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=150/1至50/1)纯化,得到黄色固体产物((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸苄基酯(55毫克,收率:7.2%)。LCMS(ESI): $m/z=475[M+1]^+$ 。

[0290] 步骤30b: (1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(化合物0509-45)的制备:氮气保护下,将((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸苄基酯(0508-45)(55毫克,0.116毫摩尔,1.0当量),湿钯碳(6毫克,10%质量比)的甲醇(20毫升)混合物在室温下搅拌5.0小时。将混合物过滤并将滤液减压浓缩得到黄色油状产物(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(32毫克,产率:82.2%)。MS(ES⁺): $m/z=341(M+H)^+$

[0291] 步骤30c: 6-羟基-N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)己酰胺(化合物0506-45)的制备:将(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(0509-45)(32毫克,0.094毫摩尔,1.0当量),6-羟基己酸(0503-45)(18.6毫克,0.14毫摩尔,1.5当量),三乙胺(18.9毫克,0.188毫摩尔,2.0当量),HATU(46.4毫克,0.122毫摩尔,1.3当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)混合物在室温下搅拌6.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至3/1)纯化得到黄色油状产物6-羟基-N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)己酰胺(15毫克,产率:35.2%)。MS(ES⁺): $m/z=455(M+H)^+$

[0292] 步骤30d: N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-6-羟基己酰胺(化合物45)的制备:将6-羟基-N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)己酰胺(0506-45)(15毫克,0.032毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,3毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-6-羟基己酰胺(7毫克,收率:58.3%)。LCMS(ESI): $m/z=371[M+1]^+$ 。熔点:103~114℃。¹HNMR(500MHz,DMSO)δ12.74(s,1H),7.99(s,1H),7.77(s,2H),7.41(d,J=8.5Hz,2H),6.91(d,J=8.6Hz,2H),4.30(t,J=4.8Hz,1H),3.66(d,J=12.3Hz,2H),3.37(dd,J=11.7,6.3Hz,2H),2.97(t,J=6.1Hz,2H),2.60(t,J=11.6Hz,2H),2.07(t,J=7.4Hz,2H),1.71(d,J=11.8Hz,2H),1.48(dt,J=28.4,10.4Hz,3H),1.44-1.34(m,2H),1.26(dd,J=15.6,8.7Hz,4H)。

[0293] 实施例31: N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊烷甲酰胺(化合物46)的制备(按照方案五线路制备)

[0294] 步骤34a:4-(环戊烷甲酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0504-46)的制备:向环戊甲酸(0503-46)(548毫克,4.8毫摩尔,1.2当量),2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(1.98克,5.2毫摩尔,1.3当量)和三乙胺(1.01克,10.0毫摩尔,2.5当量)在10毫升N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0501-43)(856毫克,4.0毫摩尔,1.0当量)。混合物在室温下搅拌两小时。用乙酸乙酯稀释反应液,有机相经过水洗和饱和食盐水洗,然后,有机相经过减压蒸馏,残留物经硅胶柱层析色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=200/1到30/1)得到黄色油状物4-(环戊烷甲酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.63克,粗品)。MS(ES⁺):m/z=311(M+H)⁺。

[0295] 步骤31b:N-(哌啶-4-基甲基)环戊烷甲酰胺盐酸盐(化合物0505-46)的制备:将4-(环戊烷甲酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0504-46)(500毫克,1.61毫摩尔,1.0当量)加入到5毫升的4M氯化氢的甲醇溶液。混合物在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干,残留物无需进一步纯化,直接用于下一步(300毫克,粗品)。MS(ES⁺):m/z=211(M+H)⁺。

[0296] 步骤31c:N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊烷甲酰胺(化合物0506-46)的制备:氮气保护下,将4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(150毫克,0.49毫摩尔,1.0当量)、N-(哌啶-4-基甲基)环戊烷甲酰胺盐酸盐(0505-46)(242毫克,0.98毫摩尔,2.0当量)、叔丁醇钠(283毫克,2.94毫摩尔,6.0当量),4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(58毫克,0.1毫摩尔,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(46毫克,0.05毫摩尔,0.1当量)的甲苯(40毫升)的混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,残留物用制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊烷甲酰胺(51毫克,收率:23.8%)。MS(ES⁺):m/z=437(M+H)⁺。

[0297] 步骤31d:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊烷甲酰胺(化合物46)的制备:将N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊烷甲酰胺(0506-46)(51毫克,0.117毫摩尔,1.0当量)加入到10毫升4M氯化氢的甲醇溶液中,在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干。加入水,用饱和碳酸钠水溶液调pH至10。加入乙酸乙酯萃取,水洗,有机相经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物经制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)得到黄色固体N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊烷甲酰胺(23毫克,收率:54.7%)。MS(ES⁺):m/z=353(M+H)⁺。熔点:215~217℃。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ12.73(s,1H),7.86(d,J=7.5Hz,2H),7.74(t,J=5.5Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,2H),6.91(d,J=8.3Hz,2H),3.66(d,J=12.2Hz,2H),2.98(t,J=6.2Hz,2H),2.68-2.52(m,3H),1.71(dd,J=16.3,6.9Hz,4H),1.65-1.41(m,8H),1.25(s,1H)。

[0298] 实施例32:.N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物47)的制备(按照方案五线路制备)

[0299] 步骤32a:.4-(苯甲酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0504-47)的制备:氮气保护条件下,苯甲酸(300毫克,2.46毫摩尔,1.0当量),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0501-43)(707毫克,3.69毫摩尔,1.5当量),1-羟基苯并三唑(498毫克,3.69毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(952毫克,7.38毫摩尔,3.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(8

毫升)混合物在室温下搅拌15分钟。然后向反应液中加入4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(631毫克,2.95毫摩尔,1.2当量)的N,N-二甲基甲酰胺(8毫升)溶液,混合物在室温下搅拌3.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(乙酸乙酯)纯化得到黄色固体产物4-(苯甲酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(690毫克,产率:81.4%)。

[0300] 步骤32b:N-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺(化合物0505-47)的制备:将4-(苯甲酰胺甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0504-47)(510毫克,0.675毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,6毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS(ESI): $m/z=219[M+1]^+$ 。

[0301] 步骤32c:N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物0506-47)的制备:氮气保护下,将N-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺(0505-47)(250毫克,1.15毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(352毫克,1.15毫摩尔,1.0当量)、叔丁醇钠(275毫克,2.86毫摩尔,2.5当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(66.5毫克,0.115毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(52毫克,0.057毫摩尔,0.05当量)的甲苯(15毫升)混合物在120°C下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/2)纯化,得到黄色固体产物N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酰胺(120毫克,收率:23.57%)。LCMS(ESI): $m/z=445[M+1]^+$ 。

[0302] 步骤32d:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酰胺(化合物47)的制备:将N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酰胺(0506-47)(120毫克,0.270毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到粉色固体产物N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酰胺(40毫克,收率:33.61%)。LCMS(ESI): $m/z=361[M+1]^+$ 。

[0303] 实施例33:1-(2-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮(化合物48)的制备(按照方案一线路制备)

[0304] 步骤33a:4-(2-((甲磺酰基)氧基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0105-48)的制备:氮气保护条件下,在0°C下,往4-(2-羟乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0104-48)(300毫克,1.31毫摩尔,1.0当量),三乙胺(595毫克,5.89毫摩尔,4.5当量)的二氯甲烷(8毫升)的混合物中加入甲磺酰氯(275毫克,3.27毫摩尔,2.5当量)的二氯甲烷(2毫升)溶液。混合物在室温下搅拌3.0小时。反应液加水稀释,用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到白色固体产物4-(2-((甲磺酰基)氧基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(400毫克,产率:99.26%)。LCMS(ESI): $m/z=308[M+1]^+$ 。

[0305] 步骤33b:4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0107-48)的制备:氮气保护条件下,在0°C下,往吡咯烷酮(0106-1)(123毫克,1.44毫摩尔,1.2当量)的N,N-二甲基甲酰胺(8毫升)混合物中加入氢化钠(77毫克,1.92毫摩尔,1.6当量)。混合物

在室温下搅拌30分钟。然后往混合物中加入4-(2-((甲磺酰)氧基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0105-48)(370毫克,1.20毫摩尔,1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(2毫升)。混合物在65℃下搅拌3小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,并减压浓缩。残留物用硅胶柱纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1)得到白色油状物4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(320毫克,产率:90.14%)。LCMS(ESI): $m/z=297[M+1]^+$ 。

[0306] 步骤33c:1-(2-(哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(化合物0108-48)的制备:将4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0107-48)(320毫克,1.08毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,4毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂得到白色固体产物1-(2-(哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(270毫克,粗品)。LCMS(ESI): $m/z=197[M+1]^+$ 。

[0307] 步骤33d:1-(2-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-48)的制备:氮气保护下,将1-(2-(哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(0108-48)(100毫克,0.43毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(133毫克,0.43毫摩尔,1.0当量)、叔丁醇钠(166毫克,1.72毫摩尔,4.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(25毫克,0.043毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(20毫克,0.022毫摩尔,0.05当量)的甲苯(8毫升)的混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=10/1),得到黄色固体产物1-(2-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮(45毫克,收率:24.86%)。LCMS(ESI): $m/z=423[M+1]^+$ 。

[0308] 步骤33e:1-(2-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮(化合物48)的制备:将1-(2-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮(0109-48)(45毫克,0.107毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,2毫升)的混合物在室温下搅拌3.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体产物1-(2-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮(25毫克,收率:69.44%)。LCMS(ESI): $m/z=339[M+1]^+$ 。1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.75(s,1H),7.89(d,J=94.1Hz,2H),7.41(d,J=8.7Hz,2H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),3.64(d,J=12.4Hz,2H),3.32(t,J=7.0Hz,2H),3.23(t,J=7.2Hz,2H),2.66-2.53(m,2H),2.20(t,J=8.1Hz,2H),1.97-1.82(m,2H),1.77(d,J=11.2Hz,2H),1.48-1.37(m,2H),1.37-1.29(m,1H),1.29-1.23(m,2H)。

[0309] 实施例34:(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物49)的制备

[0310] 将吡咯烷-1-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(0304-40)(25毫克,0.061毫摩尔,1.0当量)在氯化氢-甲醇溶液(4M,2毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=10:10:2)纯化,得到白色固体(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(15毫克,收率:76%)。

LCMS (ESI) : m/z 325 $[M+1]^+$; TLC: Rf 0.5 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 2H), 7.44 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.74 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 3.60 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.42 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.76 (td, $J=12.1, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.00 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.78 (m, 6H)。

[0311] 实施例35: (1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮(化合物50)的制备(按照方案三线路制备)

[0312] 步骤38a: 4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备(化合物0302-50): 将吗啉(228毫克, 2.62毫摩尔, 1.2当量)、1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(0301-40)(500毫克, 2.18毫摩尔, 1.0当量)、三乙胺(550毫克, 5.45毫摩尔, 2.5当量)、1-羟基苯并三唑(412毫克, 3.05毫摩尔, 1.4当量)和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(586毫克, 3.05毫摩尔, 1.4当量)的N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)的混合物在室温下搅拌5小时。加入水和乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤并减压浓缩, 得到透明油状物4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(620毫克, 收率: 95.3%)。MS (ES⁺): $m/z=299$ (M+H)⁺

[0313] 步骤35b: 吗啉(哌啶-4-基)甲酮(化合物0303-50)的制备: 将4-(吗啉-4-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(600毫克, 2.01毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M, 10毫升)混合物在室温下搅拌3.0小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=40/1)纯化, 得到黄色固体产物吗啉(哌啶-4-基)甲酮(395毫克, 收率: 99.2%)。LCMS (ESI) : $m/z=199$ $[M+1]^+$ 。

[0314] 步骤35c: 吗啉(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(化合物0304-50)的制备: 在氮气保护下, 将吗啉(哌啶-4-基)甲酮(0303-50)(200毫克, 1.01毫摩尔, 1.0当量)、4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(401毫克, 1.31毫摩尔, 1.3当量)、叔丁醇钠(270毫克, 3.03毫摩尔, 3.0当量)、4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(58.1毫克, 0.1毫摩尔, 0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(91.6毫克, 0.1毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(15毫升)混合物在120°C下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=120/1至40/1)纯化, 得到黄色固体产物吗啉(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(65毫克, 收率: 15.1%)。LCMS (ESI) : $m/z=425$ $[M+1]^+$ 。

[0315] 步骤35d: (1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮(化合物50)的制备: 吗啉(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(50毫克, 0.117毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M, 5毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化, 得到黄色固体产物(1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(吗啉基)甲酮(15毫克, 收率: 37.5%)。LCMS (ESI) : $m/z=341$ $[M+1]^+$ 。熔点: 185~192°C。 ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 7.89 (d, $J=105.6\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.28 (m, 2H), 7.03-6.78 (m, 2H), 3.82-3.42 (m, 10H), 2.83-2.64 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 4H)。

[0316] 实施例36: (1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(哌嗪-1-基)甲酮(化合物51)的制备(按照方案三线路制备)

[0317] 步骤36a: 4-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物0302-51)的制备: 往1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸(0301-40)(350毫克, 1.53毫摩尔, 1.0当量), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(380毫克, 1.98毫摩尔, 1.3当量), 1-羟基苯并三唑(267毫克, 1.98毫摩尔, 1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(592毫克, 4.59毫摩尔, 3.0当量)在二氯甲烷(10毫升)的混合物中加入哌嗪-1-甲酸苄酯(403毫克, 1.83毫摩尔, 1.2当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯8:1), 得到淡黄色油状物4-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(615毫克, 收率:93%)。LCMS(ESI): m/z 432[M+1]⁺; TLC: Rf0.5(石油醚:乙酸乙酯=5:1)。

[0318] 步骤36b: 4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物0303-51)的制备: 4-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(0302-51)(615毫克, 1.43毫摩尔, 1.0当量)在氯化氢-二氧六环溶液(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10, 然后水层用二氯甲烷(20毫升×6)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到白色固体4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(0.47g, 收率:100%)。LCMS(ESI): m/z 332[M+1]⁺; TLC: Rf0.3(二氯甲烷:甲醇=10:1)。

[0319] 步骤36c: 4-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(化合物0304-51)的制备: 往4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(100毫克, 0.33毫摩尔, 1.0当量), 三(二苄基丙酮)二钨(0)(14.7毫克, 0.016毫摩尔, 0.05当量), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(18.8毫克, 0.033毫摩尔, 0.1当量)和碳酸铯(266毫克, 0.82毫摩尔, 2.5当量)在甲苯(8毫升)的混合物中加入4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(0303-51)(129毫克, 0.39毫摩尔, 1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至120℃反应9小时。减压下除去溶剂。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:甲醇=60:1)纯化, 得到淡黄色固体4-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(58毫克, 收率:32%)。LCMS(ESI): m/z 558[M+1]⁺; TLC: Rf0.5(乙酸乙酯:甲醇=60:1)。

[0320] 步骤36d: (1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(哌嗪-1-基)甲酮(化合物51)的制备: 4-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)哌嗪-1-甲酸苄酯(0304-51)(56毫克, 0.10毫摩尔, 1.0当量)在溴化氢乙酸溶液(33%溶液, 2毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。混合物用水(15毫升)稀释, 加入碳酸钠固体调节pH=10, 然后水层用二氯甲烷(15毫升×4)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇:氨水=60:10:1)纯化, 得到白色固体(1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(哌嗪-1-基)甲酮(18毫克, 收率:53%)。LCMS(ESI): m/z 340[M+1]⁺; TLC: Rf0.3(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ7.84(s, 2H), 7.45(d, J=8.6Hz, 2H), 7.01(d, J=8.6Hz, 2H), 3.88(d, J=23.5Hz, 4H), 3.73(d, J=12.4Hz, 2H), 3.29-3.18(m, 4H), 2.82(ddd, J=23.5, 11.1, 3.7Hz, 3H), 1.94-1.78(m, 4H)。

[0321] 实施例37: (1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(哌啶-1-基)甲酮(化合物54)的制备(按照方案三线路制备)

[0322] 步骤37a: 4-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0302-54)的制备: 氮气保

护下,1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(0301-40)(200毫克,0.87毫摩尔,1.0当量),哌啶盐酸盐(127毫克,1.05毫摩尔,1.2当量),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(250毫克,1.30毫摩尔,1.5当量),1-羟基苯并三唑(176毫克,1.30毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(562毫克,4.36毫摩尔,5.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)混合物在室温下搅拌4.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(乙酸乙酯)纯化得到白色固体产物4-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(210毫克,产率:81.4%)。

[0323] 步骤37b:哌啶-1-基(哌啶-4-基)甲酮盐酸盐(化合物0303-54)的制备:4-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0302-54)(200毫克,0.228毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,8毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS(ESI): $m/z=197[M+1]^+$ 。

[0324] 步骤37c:哌啶-1-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(化合物0304-54)的制备:氮气保护下,哌啶-1-基(哌啶-4-基)甲酮盐酸盐(0303-54)(150毫克,0.44毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(178毫克,0.580毫摩尔,0.9当量)、叔丁醇钠(248毫克,2.58毫摩尔,4.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(37毫克,0.064毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(29.5毫克,0.032毫摩尔,0.05当量)的甲苯(12毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/2)纯化,得到黄色固体产物哌啶-1-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(70毫克,收率:25.73%)。LCMS(ESI): $m/z=423[M+1]^+$ 。

[0325] 步骤37d:(1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(哌啶-1-基)甲酮(化合物54)的制备:将哌啶-1-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(0304-54)(50毫克,0.118毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体产物(1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(哌啶-1-基)甲酮(30毫克,收率:75.22%)。LCMS(ESI): $m/z=339[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.75(s,1H),7.89(d,J=109.1Hz,2H),7.42(d,J=8.7Hz,2H),6.91(d,J=8.8Hz,2H),3.69(d,J=12.3Hz,2H),3.47(t,J=20.6Hz,4H),2.75(ddt,J=15.1,12.3,7.7Hz,3H),1.72-1.63(m,4H),1.59(dt,J=11.2,5.6Hz,2H),1.51(s,2H),1.42(s,2H)。

[0326] 实施例38:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-环戊基哌啶-4-甲酰胺(化合物55)的制备(按照方案八线路制备)

[0327] 步骤38a:1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酸(化合物0801-55)的制备:往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酸甲酯(0702-28)(100毫克,0.27毫摩尔,1.0当量)在四氢呋喃(5毫升)和水(2毫升)的混合物中加入氢氧化钠(33毫克,0.81毫摩尔,3.0当量)。混合物在室温下搅拌3小时。混合物用水(15毫升)稀释。加入1N盐酸调节pH=4,然后水层用二氯甲烷(15毫升×4)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(15毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到白色固体1-(4-(1-

(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酸(90毫克,收率:94%)。LCMS (ESI): m/z 356[M+1]⁺;TLC:Rf0.4(二氯甲烷:甲醇乙酯=10:1)。

[0328] 步骤38b:N-环戊基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物0802-55)的制备:往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酸(0801-55)(45毫克,0.13毫摩尔,1.0当量),1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(32毫克,0.17毫摩尔,1.3当量),1-羟基苯并三唑(22毫克,0.17毫摩尔,1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(33毫克,0.25毫摩尔,2.0当量)的二氯甲烷(5毫升)的混合物中加入环戊胺(14毫克,0.17毫摩尔,1.3当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=15::15:1)纯化,得到白色固体N-环戊基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(37毫克,收率:69%)。LCMS (ESI): m/z 423[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=20:1)。

[0329] 步骤38c:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-环戊基哌啶-4-甲酰胺(化合物55)的制备:N-环戊基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0802-55)(37毫克,0.088毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(20毫升)稀释,加入碳酸钠固体调节pH=10。混合物过滤。固体用水洗涤然后在真空下干燥,得到白色固体1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-环戊基哌啶-4-甲酰胺(20毫克,收率:67%)。LCMS (ESI): m/z 339[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹HNMR(500MHz,DMSO) δ 12.72(s,1H),7.89(s,2H),7.70(d,J=5.9Hz,1H),7.41(d,J=7.8Hz,2H),6.91(d,J=7.7Hz,2H),3.98(d,J=6.4Hz,1H),3.69(d,J=11.2Hz,2H),2.63(t,J=10.9Hz,2H),2.23(s,1H),1.70(dd,J=40.1,24.5Hz,8H),1.49(s,2H),1.35(d,J=6.1Hz,2H)。

[0330] 实施例39:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-苯基哌啶-4-甲酰胺(化合物58)的制备(按照方案三线路制备)

[0331] 步骤39a:4-(苯氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0306-58)的制备:氮气保护条件下,1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(0301-40)(500毫克,2.18毫摩尔,1.0当量),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(628毫克,3.28毫摩尔,1.5当量),1-羟基苯并三唑(442毫克,3.28毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(845毫克,6.55毫摩尔,3.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)混合物在室温下搅拌15分钟。然后往混合物加入苯胺(203毫克,2.18毫摩尔,1.0当量)。混合物在常温下搅拌2小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到黄色固体产物4-(苯氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(395毫克,产率:59.31%)。LCMS (ESI): m/z =305[M+1]⁺。

[0332] 步骤39b:N-苯基哌啶-4-甲酰胺盐酸盐(化合物0307-58)的制备:将4-(苯氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0306-58)(370毫克,1.21毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,8毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS (ESI): m/z =205[M+1]⁺。

[0333] 步骤39c:N-苯基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物0307-58)的制备:氮气保护下,将N-苯基哌啶-4-甲酰胺盐酸盐(0306-58)(200毫克,0.98毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-

1) (300毫克, 0.98毫摩尔, 1.0当量)、叔丁醇钠(282毫克, 2.93毫摩尔, 3.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(57毫克, 0.098毫摩尔, 0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(45毫克, 0.049毫摩尔, 0.05当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/1)纯化, 得到黄色固体产物N-苯基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(45毫克, 收率: 11.46%)。LCMS (ESI): $m/z = 431 [M+1]^+$ 。

[0334] 步骤39d: 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-苯基哌啶-4-甲酰胺(化合物58)的制备: 将N-苯基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0308-58)(45毫克, 0.102毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释。用碳酸钠溶液调节pH到9, 并用二氯甲烷萃取混合物。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化, 得到黄色固体产物1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-苯基哌啶-4-甲酰胺(20毫克, 收率: 55.56%)。LCMS (ESI): $m/z = 347 [M+1]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.02 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.76 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.71 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.52 (d, J=15.0Hz, 1H), 1.88 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H)。

[0335] 实施例40: (1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮(化合物65)的制备(按照方案八线路制备)

[0336] 步骤40a: (2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(化合物0803-65)的制备: 往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0801-55)(58毫克, 0.16毫摩尔, 1.0当量), HATU(92毫克, 0.25毫摩尔, 1.5当量)和N,N-二异丙基乙胺(42毫克, 0.32毫摩尔, 2.0当量)的二氯甲烷(5毫升)的混合物中加入2-氮杂双环[2.2.1]庚烷(20毫克, 0.21毫摩尔, 1.3当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化, 得到淡黄色油状物(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(50毫克, 收率: 70%)。LCMS (ESI): $m/z = 435 [M+1]^+$; TLC: Rf 0.5 (二氯甲烷:甲醇=20:1)。

[0337] 步骤40b: (1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮(化合物65)的制备: (2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(15毫克, 0.035毫摩尔, 1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M, 2毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(15毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10, 然后水层用乙酸乙酯(10毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(15毫升×1)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化, 得到白色固体(1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲酮(10毫克, 收率: 83%)。LCMS (ESI): $m/z = 351 [M+1]^+$; TLC: Rf 0.5 (乙酸乙酯:甲醇=10:1)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.12-7.67 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.01-6.78 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.68 (t, J=21.0Hz, 2H), 3.43 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.75-2.55 (m, 3H), 1.79-1.27 (m, 11H)。

[0338] 实施例41: (1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(化合

物66)的制备(按照方案三线路制备)

[0339] 步骤41a:4-(异吲哚啉-2-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0302-66)的制备:氮气保护条件下,在氮气保护下,将异吲哚啉盐酸盐(220毫克,1.40毫摩尔,1.0当量),1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(356毫克,1.55毫摩尔,1.1当量),N,N-二异丙基乙胺(547毫克,4.24毫摩尔,3.0当量),2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(591毫克,1.55毫摩尔,1.1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)中搅拌3小时。反应液加水稀释后,用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物经硅胶柱(洗脱剂:乙酸乙酯)纯化,得到黄色固体产物4-(异吲哚啉-2-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(408毫克,产率:88.04%)。LCMS(ESI): $m/z=331[M+H]^+$ 。

[0340] 步骤41b:异吲哚啉-2-基(哌啶-4-基)甲酮(化合物0303-66)的制备:4-(异吲哚啉-2-羰基)哌啶-1-羧酸酯(0302-66)(408毫克,1.24毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,6毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,然后残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS(ESI): $m/z=231[M+H]^+$ 。

[0341] 步骤41c:异吲哚啉-2-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(化合物0304-66)的制备:氮气保护条件下,将异吲哚啉-2-基(哌啶-4-基)甲酮(0303-66)(260毫克,0.98毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(360毫克,1.18毫摩尔,1.2当量)、叔丁醇钠(282毫克,2.94毫摩尔,2.5当量)、2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(45毫克,0.10毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(46毫克,0.05毫摩尔,0.05当量)的甲苯(15毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释后,用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物经硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=50/1至20/1)纯化,得到粉色固体产物异吲哚啉-2-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(290毫克,收率:64.89%)。LCMS(ESI): $m/z=457[M+H]^+$ 。

[0342] 步骤41d:(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(化合物66)的制备:将异吲哚啉-2-基(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(0304-66)(60毫克,0.132毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到黄色固体产物(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(37毫克,收率:75.43%)。LCMS(ESI): $m/z=373[M+H]^+$ 。1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.76(s,1H),8.01(s,1H),7.79(s,1H),7.43(d,J=8.6Hz,2H),7.33(dd,J=21.8,8.1Hz,4H),6.95(d,J=8.6Hz,2H),4.96(s,2H),4.65(s,2H),3.76(d,J=12.2Hz,2H),2.74(dd,J=26.1,13.9Hz,3H),1.84(d,J=12.1Hz,2H),1.81-1.66(m,2H)。

[0343] 实施例42:(1-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶-4-基)(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)甲酮(化合物67)的制备(按照方案三线路制备)

[0344] 步骤42a:4-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0302-67)的制备:将2-氮杂螺环[3.3]庚烷盐酸盐(100毫克,0.75毫摩尔,1.0当量),1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-羧酸(0301-40)(188.7毫克,0.8232毫摩尔,1.1当量),N,N-二异丙基乙胺

(289.6克, 2.2毫摩尔, 3.0当量) 和HATU(312.8毫克, 0.8232毫摩尔, 1.1当量) 溶解于10毫升N,N-二甲基甲酰胺中。混合物室温下搅拌两小时。用乙酸乙酯稀释反应液, 有机相经过水洗和饱和食盐水洗。然后, 有机相经硅胶柱层析色谱纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/1到1/2) 得到黄色油状物4-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-羰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(295.4毫克, 粗品)。MS(ES⁺): m/z=309(M+H)⁺。

[0345] 步骤42b: 哌啶-4-基(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基) 甲酮盐酸盐(化合物0303-67) 的制备: 将4-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-羰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(0302-67) (295.4毫克, 0.95毫摩尔, 1.0当量) 加入到5毫升的4M氯化氢-二氧六环溶液中。混合物在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干, 残留物无需进一步纯化, 直接用于下一步(289.5毫克, 粗品)。MS(ES⁺): m/z=244(M+H)⁺。

[0346] 步骤42c: (2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基) 苯基) 哌啶-4-基) 甲酮(化合物0304-67) 的制备: 氮气保护条件下, 哌啶-4-基(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基) 甲酮盐酸盐(0303-67) (236.4毫克, 0.96毫摩尔, 2.0当量), 4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(0103-1) (147.3毫克, 0.48毫摩尔, 1.0当量)、叔丁醇钠(556毫克, 5.76毫摩尔, 12.0当量), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(55.8毫克, 0.096毫摩尔, 0.2当量) 和三(二亚苄基丙酮) 二钯(0) (44毫克, 0.048毫摩尔, 0.1当量) 的甲苯(16毫升) 的混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 将反应液通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液减压浓缩, 残留物用制备薄层色谱纯化(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到黄色固体(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基) 苯基) 哌啶-4-基) 甲酮(47.9毫克, 收率: 23.0%)。MS(ES⁺): m/z=435(M+H)⁺。

[0347] 步骤42d: (1-(4-(1H-吡啶基-4-基) 苯基) 哌啶-4-基)(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基) 甲酮(化合物67) 的制备: 将(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基)(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基) 苯基) 哌啶-4-基) 甲酮(0304-67) (47.9毫克, 0.110毫摩尔, 1.0当量) 加入到10毫升4M氯化氢的甲醇溶液中, 并在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干。加入水, 用饱和碳酸钠水溶液调pH至10。加入乙酸乙酯萃取, 水洗, 有机相经过无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经制备薄层色谱纯化(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=20/1) 得到白色固体(1-(4-(1H-吡啶基-4-基) 苯基) 哌啶-4-基)(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-基) 甲酮(10.5毫克, 收率: 27.0%)。MS(ES⁺): m/z=351(M+H)⁺。熔点: 229~231℃。¹HNMR(500MHz, DMSO) δ12.76(s, 1H), 7.89(d, J=103.5Hz, 2H), 7.41(d, J=8.6Hz, 2H), 6.91(d, J=8.7Hz, 2H), 4.14(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.68(d, J=12.4Hz, 2H), 2.68(dd, J=11.9, 10.0Hz, 2H), 2.39-2.27(m, 1H), 2.19-2.05(m, 4H), 1.77(p, J=7.2Hz, 2H), 1.71-1.54(m, 4H)。

[0348] 实施例43: 1-(1-(4-(1H-吡啶-4-基) 苯基) 哌啶-4-基) 吡咯烷-2-酮(化合物73) 的制备(按照方案六线路制备)

[0349] 步骤43a: 4-(2-氧代吡咯烷-1-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备(化合物0603-73) 的制备: 氮气保护下, 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0601-73) (2克, 9.99毫摩尔, 1.0当量), 4-氯丁酰氯(1.55克, 10.99毫摩尔, 1.1当量), N,N-二异丙基乙胺(1.94克, 14.99毫摩尔, 1.5当量) 的二氯甲烷(20毫升) 混合物在室温下搅拌2.0小时。加入碳酸钠溶液淬灭反应。反应液用水稀释, 用二氯甲烷萃取(10毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(40毫升x1), 用无

水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残留物溶于四氢呋喃(20毫升)并冷却到在0℃。在氮气保护下加入NaH(60%,799毫克,19.98毫摩尔,2.0当量)并将反应在室温搅拌0.5h。然后将混合物在85℃搅拌6h。添加饱和氯化铵溶液(10毫升)以淬灭反应。混合物用水(50毫升)稀释并用乙酸乙酯(20毫升x3)萃取。合并的有机层用盐水(50毫升×1)洗涤,经无水无水硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物经硅胶柱纯化(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=3/1至1/4),得到白色固体4-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.46g,产率:54.2%)。

[0350] 步骤43b:1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(化合物0603-73)的制备:4-(2-氧代吡咯烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0602-73)(1.46克,5.45毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,15毫升)混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水(15毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(10毫升x15)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到黄色固体产物1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(830毫克,收率:90.7%)。LCMS(ESI):m/z=169[M+1]⁺。

[0351] 步骤43c:1-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(化合物0604-73)的制备:氮气保护下,将1-(哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(0603-73)(98.6毫克,0.587毫摩尔,1.2当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(150克,0.489毫摩尔,1.0当量),叔丁醇钠(117.5毫克,1.22毫摩尔,2.5当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(28.3毫克,0.0489毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(22.4毫克,0.025毫摩尔,0.05当量)的甲苯(5毫升)混合物在120℃下搅拌10.0小时。反应液加水(25毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(10毫升x3)。有机相用饱和食盐水洗涤(30毫升x1)用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=60/1至30/1)纯化,得到黄色固体1-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(138毫克,收率:71.8%)。LCMS(ESI):m/z=395[M+1]⁺。

[0352] 步骤43d:1-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(化合物73)的制备:将1-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(0604-73)(138毫克,0.35毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水(8毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取,将有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体产物1-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮(45.8克,收率:42.4%)。LCMS(ESI):m/z=311[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ12.76(s,1H),8.00(s,1H),7.79(s,1H),7.42(d,J=8.7Hz,2H),6.93(d,J=8.8Hz,2H),3.90(tt,J=12.0,4.0Hz,1H),3.75(d,J=12.6Hz,2H),3.32(d,J=6.9Hz,2H),2.82-2.63(m,2H),2.23(dd,J=10.4,5.8Hz,2H),1.91(dd,J=15.0,7.4Hz,2H),1.89-1.72(m,2H),1.62(d,J=9.9Hz,2H)。

[0353] 实施例44:1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物74)的制备(按照方案一线路制备)

[0354] 步骤44a:3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(化合物0105-74)的制备:氮气保护条件下,0℃下,往3-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0105-74)(1.0克,4.97毫摩尔,1.0当量)和三乙胺(1.0克,9.94毫摩尔,2.0当量)的二氯甲烷(20毫升)混合物中滴加甲基磺酰氯(740毫克,6.46毫摩尔,1.3当量)。混合物在室温下搅拌4.0小时。反应液

加水稀释,用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化得到黄色油状产物3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.32克,产率:95.2%)。MS (ES⁺):m/z=280(M+H)⁺

[0355] 步骤44b:3-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备(化合物0107-74):氮气保护条件下,向2-吡咯烷酮(0106-1)(201毫克,2.36毫摩尔,1.1当量)的N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)混合物中加入氢化钠(130毫克,3.23毫摩尔,1.5当量)。混合物在0℃下搅拌1小时。然后在0℃下滴加3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0105-74)(600毫克,2.15毫摩尔,1.0当量),然后将反应在65℃搅拌8小时。加入水和乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤并减压浓缩,得到黄色油状物3-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(395毫克,收率:68.5%)。MS (ES⁺):m/z=269(M+H)⁺。

[0356] 步骤44c:1-(吡咯烷-3-基甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0108-74)的制备:3-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0107-74)(390毫克,1.45毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,8毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩得到黄色油状物1-(吡咯烷-3-基甲基)吡咯烷-2-酮(240毫克,收率:98.3%)。LCMS (ESI):m/z=169[M+1]⁺。

[0357] 步骤44d:1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0109-74)的制备:氮气保护下,将1-(吡咯烷-3-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-74)(174毫克,0.849毫摩尔,1.3当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(200毫克,0.653毫摩尔,1.0当量)、叔丁醇钠(186毫克,1.959毫摩尔,3.0当量)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(14.9毫克,0.032毫摩尔,0.05当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(29.3毫克,0.032毫摩尔,0.05当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=150/1至50/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮(105毫克,收率:40.8%)。LCMS (ESI):m/z=395[M+1]⁺。

[0358] 步骤44e:1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物74)的制备:将1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-74)(105毫克,0.266毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物1-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮(36毫克,收率:43.9%)。LCMS (ESI):m/z=311[M+1]⁺。熔点:95~104℃。¹HNMR (500MHz, DMSO) δ12.70(s, 1H), 7.84(d, J=82.1Hz, 2H), 7.38(d, J=8.5Hz, 2H), 6.51(d, J=8.5Hz, 2H), 3.40(t, J=6.9Hz, 2H), 3.35(d, J=9.1Hz, 1H), 3.28-3.16(m, 4H), 2.94(dd, J=9.1, 6.6Hz, 1H), 2.59(dt, J=14.2, 7.1Hz, 1H), 2.24(t, J=8.0Hz, 2H), 2.04(td, J=12.3, 7.2Hz, 1H), 2.00-1.85(m, 2H), 1.76-1.61(m, 1H)。

[0359] 实施例45:1-((1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物26)的制备(按照方案一线路制备)

[0360] 步骤45a:1-(1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌

啉-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物0109-26)的制备:氮气保护条件下,4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(170毫克,0.50毫摩尔,1.0当量),1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-2-酮(0108-26)(147毫克,0.75毫摩尔,1.5当量)、叔丁醇钠(209毫克,2.25毫摩尔,4.5当量)、2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(24毫克,0.05毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(23毫克,0.025毫摩尔,0.05当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后,用水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=50/1至20/1)纯化,得到黄色固体1-((1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃))-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(198毫克,收率:86.46%)。MS(ES⁺):m/z=459[M+H]⁺。

[0361] 步骤45b:1-((1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物26)的制备:1-((1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃))-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(0109-26)(50毫克,0.11毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,用碳酸钠溶液将残留物的pH调节至9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到黄色固体1-((1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(27毫克,收率:65.55%)。MS(ES⁺):m/z=375[M+H]⁺。1H NMR(500MHz,DMSO)δ13.04(s,1H),8.08(s,1H),7.86(s,1H),7.38(t,J=7.8Hz,1H),6.84(t,J=8.2Hz,1H),3.39(s,2H),3.28-3.25(m,2H),3.22(d,J=7.4Hz,2H),2.67(t,J=11.4Hz,2H),2.22(t,J=6.0Hz,2H),1.81(s,1H),1.69(dd,J=21.3,9.0Hz,6H),1.32(dd,J=21.1,11.4Hz,2H)。

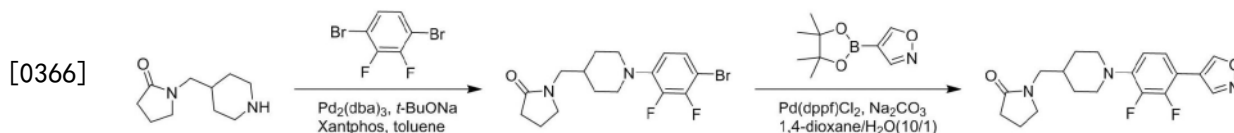
[0362] 实施例46:1-((1-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物27)的制备(按照方案一线路制备)

[0363] 步骤46a:1-((1-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物0109-27)的制备:氮气保护条件下,4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-5)(173毫克,0.88毫摩尔,1.0当量),1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-2-酮(0108-26)(173毫克,0.88毫摩尔,1.5当量),叔丁醇钠(198毫克,2.07毫摩尔,3.5当量),4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(35毫克,0.06毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(27毫克,0.03毫摩尔,0.05当量)的甲苯(10毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后,用水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=50/1至20/1)纯化,得到黄色固体1-((1-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃))-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(35毫克,收率:12.92%)。MS(ES⁺):m/z=459[M+H]⁺。

[0364] 步骤46b:1-((1-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(化合物27)的制备:1-((1-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃))-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(0109-27)(35毫克,0.076毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,用碳酸钠溶液将残留物的pH调节至9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:

二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化, 得到黄色固体1-((1-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-2-酮(22毫克, 收率:77.40%)。MS (ES⁺): m/z=375 [M+H]⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.29 (d, J=10.4Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.21 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.14 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.97 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.22 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.74 (dd, J=30.6, 7.6Hz, 5H), 1.61 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H)。

[0365] 实施例47:1-((1-(2,3-二氟-4-(异恶唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物37)的制备:



[0367] 步骤47a:1-((1-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮的制备:氮气保护下,在120℃下,将1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(0108-1) (500毫克,2.75毫摩尔,1当量),1,4-二溴-2,3-二氟苯(0201-4) (822毫克,3.02毫摩尔,1.1当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(162毫克,0.28毫摩尔,0.1当量),三(二亚苄基丙酮)二钯(44毫克,0.12毫摩尔,0.05当量),叔丁醇钠(660毫克,6.87毫摩尔,2.5当量),甲苯(20毫升)混合搅拌2小时。过滤反应液,滤液减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化得到黄色固体1-((1-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(689毫克,收率:67.4%)。LCMS (ESI) [M+1]⁺: m/z=373。

[0368] 步骤47b:1-((1-(2,3-二氟-4-(异恶唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物37)的制备:氮气保护下,在90℃下,将1-((1-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(120毫克,0.32毫摩尔,1当量),4-异恶唑硼酸频哪酯(125毫克,0.64毫摩尔,2当量),碳酸钠(68毫克,0.64毫摩尔,2当量),1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (24毫克,0.032毫摩尔,0.1当量),1,4-二氧六环(5毫升),水(0.5毫升)混合并搅拌6.5小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用制备板(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化得到黄色固体粗1-((1-(2,3-二氟-4-(异恶唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(38毫克,纯度:88%)。粗产物经HPLC纯化得到白色固体1-((1-(2,3-二氟-4-(异恶唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(22.2毫克,收率:19.3%)。LCMS (ESI) [M+1]⁺: m/z=362。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.47 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.92 (t, J=8.1Hz, 1H), 3.44 (d, J=11.9Hz, 2H), 3.36 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.11 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.73 (t, J=11.5Hz, 2H), 2.23 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.68 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H)。

[0369] 实施例48:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)庚酰胺(化合物44)的制备(按照方案五线路制备)

[0370] 步骤48a:N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)庚酰胺(化合物0506-44)的制备:氮气保护下,(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(0509-45) (60毫克,0.176毫摩尔,1.0当量),庚酸(25毫克,0.194毫摩尔,1.1当量),HATU(100毫克,0.264毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(68

毫克,0.528毫摩尔,3.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3.5毫升)中的混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:二氯甲烷/甲醇=14/1)纯化得到黄色固体产物N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)庚酰胺(56毫克,收率:70.4%)。

[0371] 步骤48b:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)庚酰胺(化合物44)的制备:将N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)庚酰胺(0506-44)(56毫克,0.124毫摩尔,1.0当量)在氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)中的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释。溶液pH用碳酸钠溶液调节至9,将溶液用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体产物N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)庚酰胺(37毫克,收率:81.1%)。LCMS(ESI): $m/z=369[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.75(s, 1H), 7.88(d, $J=106.5$ Hz, 3H), 7.41(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.91(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.66(d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.97(t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.60(t, $J=11.4$ Hz, 2H), 2.07(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.70(d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.49(s, 3H), 1.24(s, 8H), 0.86(t, $J=6.6$ Hz, 3H)。

[0372] 实施例49:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-环己基哌啶-4-甲酰胺(化合物57)的制备(按照方案八线路制备)

[0373] 步骤49a:N-环己基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物0802-57)的制备:往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酸(0801-55)(45毫克,0.13毫摩尔,1.0当量),HATU(63毫克,0.17毫摩尔,1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(33毫克,0.25毫摩尔,2.0当量)和二氯甲烷(5毫升)的混合物中加入环己胺(16毫克,0.17毫摩尔,1.3当量)。混合物在室温下搅拌2小时。减压下除去溶剂。残余物通过Pre-TLC(乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇=15::15:1)纯化,得到白色固体N-环己基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(36毫克,收率:65%)。LCMS(ESI): $m/z=437[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=20:1)。

[0374] 步骤49b:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-环己基哌啶-4-甲酰胺(化合物57)的制备:N-环己基-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0802-57)(36毫克,0.083毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10。混合物过滤。固体用水洗涤然后在真空下干燥,得到白色固体1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-环己基哌啶-4-甲酰胺(21毫克,收率:72%)。LCMS(ESI): $m/z=353[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。 1H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.75(s, 1H), 7.89(s, 2H), 7.60(s, 1H), 7.42(s, 2H), 6.92(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.51(s, 1H), 2.64(s, 2H), 2.23(s, 1H), 1.62(d, $J=74.0$ Hz, 10H), 1.13(s, 4H)。

[0375] 实施例50:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物61)的制备(按照方案八线路制备)

[0376] 步骤50a:N-(4-氟苯基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物0802-61)的制备:氮气保护下,将1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸(0801-55)(60毫克,0.17毫摩尔,1.0当量),4-氟苯胺(23毫克,0.20毫摩尔,1.2当量),HATU(97毫克,0.25毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(66毫克,0.51毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。反应

液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到黄色固体产物N-(4-氟苯基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(45毫克,收率:59.30%)。LCMS (ESI): $m/z=449[M+1]^+$ 。

[0377] 步骤50b:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物61)的制备:(4-氟苯基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0802-61)(45毫克,0.10毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,2毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=8,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体产物1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(4-氟苯基)哌啶-4-甲酰胺(25毫克,收率:69.44%)。LCMS (ESI): $m/z=365[M+1]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 5.1Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.76 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.71 (t, J=11.5Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.84 (dd, J=38.3, 7.4Hz, 2H), 1.76 (dd, J=12.0, 2.8Hz, 2H)。

[0378] 实施例51:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(苯并呋喃-5-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物62)的制备(按照方案八线路制备)

[0379] 步骤51a:N-(苯并呋喃-5-基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物0802-62)的制备:往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0801-55)(55毫克,0.16毫摩尔,1.0当量),HATU(77毫克,0.20毫摩尔,1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(60毫克,0.47毫摩尔,3.0当量)和二氯甲烷(3毫升)的混合物中加入苯并呋喃-5-胺(25毫克,0.19毫摩尔,1.2当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到白色固体N-(苯并呋喃-5-基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(41毫克,收率:56%)。LCMS (ESI): $m/z=471[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=30:1)。

[0380] 步骤51b:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(苯并呋喃-5-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物62)的制备:将N-(苯并呋喃-5-基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(41毫克,0.087毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,2.5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10。混合物过滤。固体用水洗涤然后在真空下干燥,得到白色固体1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(苯并呋喃-5-基)哌啶-4-甲酰胺(27毫克,收率:80%)。LCMS (ESI): $m/z=387[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹HNMR (500MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (dd, J=33.0, 7.8Hz, 4H), 7.09-6.81 (m, 3H), 3.77 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.72 (t, J=11.6Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.97-1.74 (m, 4H)。

[0381] 实施例52:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(萘-2-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物64)的制备(按照方案八线路制备)

[0382] 步骤52a:N-(萘-2-基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物0802-64)的制备:往1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0801-55)(55毫克,0.16毫摩尔,1.0当量),HATU(77毫克,0.20毫摩尔,1.3当量)和N,N-二异丙基乙胺(60毫克,0.47毫摩尔,3.0当量)和二氯甲烷(3毫升)的混合物中加入萘-2-胺(27毫克,0.19毫摩尔,1.2当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去

溶剂。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到白色固体N-(萘-2-基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(41毫克,收率:55%)。LCMS(ESI): $m/z=481[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=30:1)。

[0383] 步骤52b:1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(萘-2-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物64)的制备:N-(萘-2-基)-1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(41毫克,0.085毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,2.5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10。混合物过滤。固体用水洗涤然后在真空下干燥,得到白色固体1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(萘-2-基)哌啶-4-甲酰胺(26毫克,收率:77%)。LCMS(ESI): $m/z=397[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO) δ 12.77(s,1H),10.12(s,1H),8.33(s,1H),8.12-7.70(m,5H),7.61(d,J=8.7Hz,1H),7.54-7.31(m,4H),6.97(d,J=8.5Hz,2H),3.78(d,J=12.3Hz,2H),2.73(t,J=11.6Hz,2H),2.58(t,J=11.5Hz,1H),1.99-1.74(m,4H)。

[0384] 实施例53:N-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)环戊甲酰胺(化合物69)的制备(按照方案五线路制备)

[0385] 步骤53a:4-(环戊甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0504-69)的制备:向环戊烷羧酸(188毫克,1.6毫摩尔,1.1当量),4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0601-73)(300毫克,1.5毫摩尔,1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(579.7毫克,4.49毫摩尔,3.0当量)和10毫升N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(626毫克,1.6毫摩尔,1.1当量)。混合物在室温下搅拌两小时。用乙酸乙酯稀释反应液,有机相经过水洗和饱和食盐水洗。然后,有机相经过减压蒸馏,残留物经硅胶柱层析色谱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=1/1到1/3)得到白色固体4-(环戊甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(420毫克,收率:94.6%)。LCMS(ESI): $m/z=297(M+H)^+$ 。

[0386] 步骤53b:N-(哌啶-4-基)环戊甲酰胺盐酸盐(化合物0505-69)的制备:将4-(环戊甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0504-69)(420毫克,1.4毫摩尔,1.0当量)加入到5毫升的4M氯化氢的二氧化六环溶液中。混合物在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干,残留物无需进一步纯化,直接用于下一步。LCMS(ESI): $m/z=197(M+H)^+$ 。

[0387] 步骤53c:N-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)环戊甲酰胺(化合物0506-69)的制备:氮气保护下,将N-(哌啶-4-基)环戊甲酰胺盐酸盐(0505-69)(200毫克,0.67毫摩尔,1.0当量)和叔丁醇钠(389.2毫克,4.05毫摩尔,6.0当量)的甲苯(10毫升)混合物在120°C下搅拌30分钟,然后将4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(227.4毫克,0.74毫摩尔,1.1当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(38.8毫克,0.068毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(30.9毫克,0.034毫摩尔,0.05当量)加入到混合溶液并在120°C下搅拌过夜。冷却至室温后,将反应液通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液减压浓缩,残留物用制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)得到黄色固体N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊甲酰胺(78.9毫克,收率:27.7%)。LCMS(ESI): $m/z=423(M+H)^+$ 。

[0388] 步骤53d:N-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)环戊甲酰胺(化合物69)的制备:将N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)环戊烷甲酰胺(0506-69)(78.9毫克,0.19毫摩尔,1.0当量)加入到10毫升4M氯化氢的甲醇溶液中,

在室温下搅拌2小时。混合物减压浓缩至干。加入水,用饱和碳酸钠水溶液调pH至10。加入乙酸乙酯萃取,水洗,有机相经过无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物经制备薄层色谱纯化(展开剂:二氯甲烷/甲醇=10/1)得到黄色固体N-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)环戊甲酰胺(25毫克,收率:39.8%)。LCMS (ESI): $m/z=339(M+H)^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.67 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.62 (d, J=12.6Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.76 (t, J=11.3Hz, 2H), 1.79 (d, J=10.9Hz, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.60 (d, J=11.6Hz, 4H), 1.48 (q, J=11.8Hz, 4H)。

[0389] 实施例54:(4-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(环戊基)甲酮(化合物70)的制备(按照方案九线路制备)

[0390] 步骤54a:4-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物0902-70)的制备:氮气保护下,将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0901-70)(500毫克,1.62毫摩尔,1.0当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(544.3毫克,1.78毫摩尔,1.1当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(118.3毫克,0.16毫摩尔,0.1当量),碳酸钠(514毫克,4.85毫摩尔,3.0当量)加入二氧六环/水(30/3)的混合溶剂中,在85℃搅拌过夜。然后冷却至室温,反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1~5/1)纯化得到白色固体产物4-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(416.8毫克,收率:62.9%)。LCMS (ESI): $m/z=410[M+1]^+$ 。

[0391] 步骤54b:4-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0903-70)的制备:在氢气的氛围下,4-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0902-70)(416.8毫克,1.0毫摩尔,1.0当量)和钨/碳(64.2毫克,15%质量比)的甲醇溶液(5毫升)在常温下搅拌过夜。将反应液过滤并减压浓缩至干,残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到白色固体4-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(284.9毫克,收率:66.3%)。LCMS (ESI): $m/z=412(M+H)^+$ 。

[0392] 步骤54c:4-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(化合物0904-70)制备:4-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(284毫克,0.69毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌一小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取,将有机相干燥并减压浓缩,残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS (ESI): $m/z=228[M+1]^+$ 。

[0393] 步骤54d:(4-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(环戊基)甲酮(化合物70)的制备:向环戊烷羧酸(25毫克,0.2毫摩尔,1.1当量),4-(4-(1H-吡唑基-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-70)(62毫克,0.2毫摩尔,1.0当量)、N,N-二异丙基乙胺(77.04毫克,0.60毫摩尔,3.0当量)和10毫升N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(83.2毫克,0.22毫摩尔,1.1当量)。混合物在室温下搅拌两小时。用乙酸乙酯稀释反应液,有机相经过水洗和饱和食盐水洗,然后,有机相经过减压蒸馏,残留物经制备薄层色谱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=1/3)得到白色固体(4-(4-(1H-吡唑-4-

基) 苯基) 哌啶-1-基) (环戊基) 甲酮(28毫克, 收率: 31.9%)。LCMS (ESI) : $m/z = 324 (M+H)^+$ 。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.01 (p, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.83-1.43 (m, 12H)。

[0394] 实施例55: (4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮(化合物71)的制备(按照方案九线路制备)

[0395] 步骤55a: 4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物0905-71)的制备: 氮气保护下, 在90℃下, 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0901-70) (378毫克, 1.22毫摩尔, 1当量), 1,4-二溴-2,3-二氟苯(400毫克, 1.44毫摩尔, 1.2当量), 碳酸钠(256毫克, 2.4毫摩尔, 2当量), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II) (44毫克, 0.12毫摩尔, 0.05当量), 1,4-二氧六环(8毫升), 水(0.8毫升)混合搅拌5小时。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到黄色固体4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(240毫克, 收率: 52.7%)。LCMS (ESI) $[M+1]^+$: $m/z = 374$ 。

[0396] 步骤55b: 4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0906-71)的制备: 在氢气氛围下, 将4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0905-71) (212毫克, 0.57毫摩尔, 1.0当量), 二氧化铂(13毫克, 0.057毫摩尔, 0.1当量), 乙醇(2毫升)和乙酸(2毫升)在室温下搅拌1小时。过滤混合物, 减压除去滤液, 残留物用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥并减压浓缩得到淡黄色固体粗产物4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(212毫克, 收率: 99.1%) LCMS (ESI) : $m/z = 376 [M+1]^+$ 。

[0397] 步骤55c: 4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶(化合物0907-71)的制备: 将4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0906-71) (212毫克, 0.57毫摩尔, 1.0当量), 氯化氢-甲醇溶液(4M, 4毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取, 将有机相干燥并减压浓缩黄色固体粗产物4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶(150毫克, 收率: 95.7%)。LCMS (ESI) : $m/z = 276 [M+1]^+$ 。

[0398] 步骤55d: (4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-1-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮(化合物0908-71)的制备: 室温下, 将1-吡咯烷羧酰氯(88毫克, 0.65毫摩尔, 1.5当量)滴入4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶(0907-71) (120毫克, 0.44毫摩尔, 1当量), 三乙胺(178毫克, 1.76毫摩尔, 4当量)和二氯甲烷(2毫升)的混合物中, 混合物搅拌1小时。反应液加水稀释, 用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=60/1)纯化得到无色油状物(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-1-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮(137毫克, 收率: 83.7%)。LCMS (ESI) : $m/z = 373 [M+1]^+$ 。

[0399] 步骤55e: (4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮(化合物71)的制备: 氮气保护下, 在90℃下, 将(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-1-基) (吡咯烷-1-基) 甲酮(0908-71) (137毫克, 0.37毫摩尔, 1当量), 1-甲基吡唑-4-硼酸频哪酯(162毫克, 0.55毫摩尔, 1.5当量), 碳酸钠(78毫克, 0.74毫摩尔, 2当量), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II) (26毫克, 0.037毫摩尔, 0.1当量), 乙腈(4毫升), 水(0.8毫升)混合搅拌6小

时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备板(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化得到黄色固体(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(69毫克,收率:52.2%)。LCMS(ESI): $m/z=361[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.17(s,1H),7.94(s,1H),7.48(t,J=7.1Hz,1H),7.13(t,J=6.9Hz,1H),3.78(d,J=12.6Hz,2H),3.29-3.22(m,4H),3.00(t,J=11.6Hz,1H),2.80(t,J=12.2Hz,2H),1.89-1.57(m,8H)。

[0400] 实施例56:(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物72)的制备(按照方案十线路制备)

[0401] 步骤56a:4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物1002-72)的制备:氮气保护下,在0℃下,将哌啶-1-羧酸叔丁酯(500毫克,2.7毫摩尔,1当量),N,N-羰基二咪唑(650毫克,4.0毫摩尔,1.5当量),吡啶(2.1mL,22.7毫摩尔,10当量)与四氢呋喃(8毫升)混合搅拌30分钟。随后加入吡咯烷(960毫克,13.5毫摩尔,5当量),将反应液升至室温混合搅拌2小时。将反应液用水淬灭,用盐酸水溶液洗去吡啶,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到白色固体4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(167毫克,收率:21.9%)。LCMS(ESI)[M+1]⁺: $m/z=284$ 。

[0402] 步骤56b:哌啶-1-基(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1003-72)的制备:在室温下,将4-(吡咯烷-1-羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1002-72)(167毫克,0.59毫摩尔,1当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,4毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取,将无水硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到黄色固体(89毫克,收率:82.4%)。LCMS(ESI): $m/z=184[M+1]^+$ 。

[0403] 步骤56c:(4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1004-72)的制备:氮气保护下,在120℃下,将哌啶-1-基(吡咯烷-1-基)甲酮(1003-72)(69毫克,0.31毫摩尔,1当量),4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(0103-4)(161毫克,0.47毫摩尔,1.5当量),叔丁醇钠(119毫克,1.24毫摩尔,4当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(36毫克,0.062毫摩尔,0.2当量),三(二亚苄基丙酮)二钯(28毫克,0.031毫摩尔,0.1当量),甲苯(4毫升)混合搅拌过夜。过滤反应液,滤液减压浓缩。残留物用厚制备硅胶板(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化得到黄色固体(4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(77毫克,收率:55.8%)。LCMS(ESI): $m/z=446[M+1]^+$ 。

[0404] 步骤56d:(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物72)的制备:将(4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(1004-72)(77毫克,0.17毫摩尔,1.0当量),氯化氢-甲醇溶液(4M,2毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到白色固体产物(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(45毫克,收率:73.3%)。LCMS(ESI): $m/z=362[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.06(s,1H),8.10(s,1H),7.89(s,1H),7.41(t,J=7.8Hz,1H),6.87(t,J=8.1Hz,1H),3.32(d,J=4.7Hz,6H),3.04(s,4H),2.50(s,2H),1.76(s,4H)。

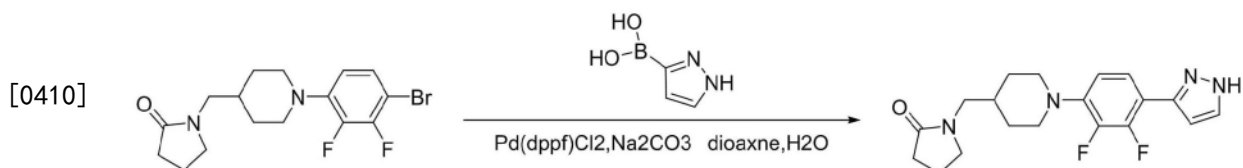
[0405] 实施例57:1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物76)的制备(按照方案一线路制备)

[0406] 步骤57a:3-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(化合物0111-76)的制备:往3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(318毫克,1.14毫摩尔,1.0当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(65毫克,0.08毫摩尔,0.07当量)、碳酸钠(363毫克,3.42毫摩尔,3.0当量)、二氧六环(5毫升)和水(1毫升)的混合物中加入(4-溴-3-氟苯基)硼酸(250毫克,1.14毫摩尔,1.0当量)。混合物在氮气氛围下加热至85℃反应3小时。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯10:1到8:1),得到淡黄色油状物3-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(340毫克,收率:92%)。LCMS(ESI): $m/z=325[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(石油醚:乙酸乙酯=5:1)。

[0407] 步骤57b:1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物0112-76)的制备:往3-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0111-76)(150毫克,0.46毫摩尔,1.0当量),三(二亚苄基丙酮)二钨(21毫克,0.023毫摩尔,0.05当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(26.6毫克,0.046毫摩尔,0.12当量)、叔丁醇钠(111毫克,1.15毫摩尔,2.5当量)和甲苯(6毫升)的混合物中加入1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-2-酮(101毫克,0.55毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至120℃反应过夜。混合物用水(20毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化,得到淡黄色固体1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(30毫克,收率:15%)。LCMS(ESI): $m/z=427[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=15:1)。

[0408] 步骤57c:1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物76)的制备:1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0112-76)(30毫克,0.07毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,2.5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。混合物用水(15毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用二氯甲烷(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(15毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(17毫克,收率:71%)。LCMS(ESI): $m/z=343[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹H NMR(500MHz,MeOD)δ7.61(s,1H),7.43(d,J=15.2Hz,2H),7.05(t,J=8.6Hz,1H),6.58(s,1H),3.48(dd,J=18.1,10.9Hz,4H),3.22(t,J=8.9Hz,2H),2.69(t,J=11.3Hz,2H),2.39(t,J=8.1Hz,2H),2.13-1.95(m,2H),1.79(ddd,J=31.7,17.6,8.5Hz,3H),1.50-1.36(m,2H)。

[0409] 实施例58:1-((1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物77)的制备



[0411] 氮气保护下,在90℃下,将1-((1-(4-溴-2,3-二氟苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-

2-酮(100毫克,0.27毫摩尔,1.0当量), (1H-吡唑-3-基) 硼酸(61毫克,0.54毫摩尔,2.0当量), 碳酸钠(86毫克,0.81毫摩尔,2.0当量), 1,1'-二(二苯膦基) 二茂铁二氯化钪(II) (14毫克,0.016毫摩尔,0.06当量), 1,4-二氧六环(5毫升) 和水(1毫升) 混合搅拌过夜。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用经厚制备板纯化(二氯甲烷/甲醇=15/1) 得到白色固体1-((1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-3-基) 苯基) 哌啶-4-基) 甲基) 吡咯烷-2-酮(26毫克,收率:26.8%)。LCMS (ESI) $[M+1]^+$: $m/z=361$ 。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.43 (d, J=10.7Hz, 2H), 3.36 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.11 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.72 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.23 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.39-1.27 (m, 2H)。

[0412] 实施例59: (4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (哌啶-1-基) 甲酮(化合物88)的制备(按照方案十线路制备)

[0413] 步骤59a: 4-(哌啶-1-羰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物1002-88)的制备: 氮气保护下, 将哌啶-1-羧酸叔丁酯(200毫克, 1.36毫摩尔, 1.0当量), 哌啶-1-碳酰氯(278毫克, 1.49毫摩尔, 1.1当量), 三乙胺(206毫克, 2.03毫摩尔, 1.5当量) 和二氯甲烷(5毫升) 的混合物在室温下搅拌1小时。反应液加水稀释, 用二氯甲烷萃取。有机层干燥, 并减压浓缩得到白色固体产物4-(哌啶-1-羰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(380毫克, 粗品)。LCMS (ESI) : $m/z=298$ $[M+1]^+$ 。

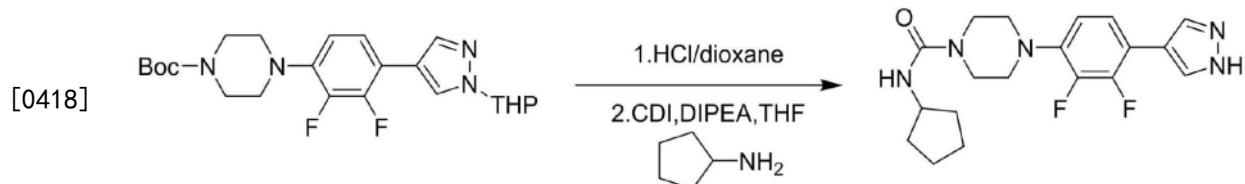
[0414] 步骤59b: 哌啶-1-基(哌啶-1-基) 甲酮(化合物1003-88)的制备: 将4-(哌啶-1-羰基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(1002-88) (380毫克, 1.28毫摩尔, 1.0当量) 和氯化氢-甲醇溶液(4M, 5毫升) 的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂, 残留物用水稀释并用碳酸钠溶液调节pH=8。混合物用二氯甲烷萃取。将有机层干燥并减压浓缩得到产物黄色固体哌啶-1-基(哌啶-1-基) 甲酮(173毫克, 粗品)。LCMS (ESI) : $m/z=198$ $[M+1]^+$ 。

[0415] 步骤59c: (4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (哌啶-1-基) 甲酮(化合物1004-88)的制备: 氮气保护下, 哌啶-1-基(哌啶-1-基) 甲酮(1003-88) (80毫克, 0.404毫摩尔, 1.0当量), 4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4) (139毫克, 0.404毫摩尔, 1.0当量)、叔丁醇钠(117毫克, 1.21毫摩尔, 3.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(24毫克, 0.04毫摩尔, 0.1当量)、三(二亚苄基丙酮) 二钪(19毫克, 0.02毫摩尔, 0.05当量) 和甲苯(5毫升) 的混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 得到黄色固体产物(4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (哌啶-1-基) 甲酮(70毫克, 收率:37.63%)。LCMS (ESI) : $m/z=460$ $[M+1]^+$ 。

[0416] 步骤59d: (4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (哌啶-1-基) 甲酮(化合物88)的制备: 将(4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (哌啶-1-基) 甲酮(1004-88) (70毫克, 0.15毫摩尔, 1.0当量) 和氯化氢-甲醇溶液(4M, 3毫升) 的混合物在室温下搅拌1小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1) 纯化, 得到黄色固体产物(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 哌啶-1-基) (哌啶-1-基) 甲酮(30毫克, 收率:52.63%)。LCMS (ESI) : $m/z=376$ $[M+1]^+$ 。 1H NMR

(500MHz, DMSO) δ 13.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.87 (t, J=8.2Hz, 1H), 3.27 (s, 4H), 3.15 (d, J=5.0Hz, 4H), 3.04 (d, J=4.3Hz, 4H), 1.51 (dd, J=25.7, 3.8Hz, 6H).

[0417] 实施例60: N-环戊基-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物89)的制备



[0419] 4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(156毫克, 0.35毫摩尔, 1.0当量)和氯化氢-二氧六环(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。混合物浓缩, 得浓缩物备用。往环戊胺(30毫克, 0.35毫摩尔, 1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(225毫克, 1.75毫摩尔, 5.0当量)的四氢呋喃混合物中加入N,N-羰基二咪唑(68毫克, 0.42毫摩尔, 1.2当量), 在室温搅拌一小时, 再加入之前的浓缩物, 在室温下继续搅拌一个小时。用水淬灭反应。所得反应混合物用乙酸乙酯萃取, 并用饱和食盐水洗涤。有机相浓缩, 残留物用厚制备薄层硅胶板(展开剂: 二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到白色固体产物N-环戊基-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(35毫克, 收率: 26.51%)。LCMS (ESI): $m/z = 376 [M+1]^+$ 。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.06 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.30 (d, J=6.7Hz, 1H), 3.92 (dd, J=14.1, 7.1Hz, 1H), 3.44 (d, J=4.5Hz, 4H), 2.99 (s, 4H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.51-1.33 (m, 4H).

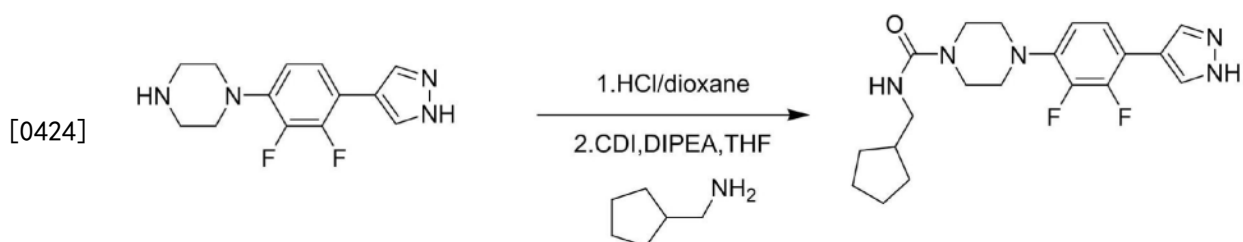
[0420] 实施例61: (4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物91)的制备(按照方案九线路制备)

[0421] 步骤61a: 4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物0902-91)的制备: 在氮气的氛围下, 将4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(340毫克, 1毫摩尔, 1.0当量), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(340毫克, 1.1毫摩尔, 1.1当量), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(73毫克, 0.1毫摩尔, 0.1当量)和碳酸钠(318毫克, 3毫摩尔, 3.0当量)加入二氧六环/水=10/1(11毫升)的混合溶剂中, 混合物在90℃下搅拌3小时。反应液用水淬灭, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1~2/1)纯化得到黄色油状产物4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(350毫克, 收率: 79.18%)。LCMS (ESI): $m/z = 446 [M+1]^+$ 。

[0422] 步骤61b: (4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物91)的制备: 4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0902-91)(88毫克, 0.2毫摩尔, 1.0当量)和氯化氢-二氧六环(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。混合物浓缩后用四氢呋喃溶解。往溶液中加入吡咯烷-1-羰基氯(20毫克, 0.15毫摩尔, 0.8当量)和N,N-二异丙基乙胺(98毫克, 0.76毫摩尔, 4.0当量)。混合物在室温搅拌一小时。用水淬灭反应。混合物用乙酸

乙酯萃取,并用饱和食盐水洗涤。有机相浓缩,残留物用厚制备薄层硅胶板(展开剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到白色固体产物(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(30毫克,收率:42.25%)。LCMS (ESI): $m/z=359[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.16(s,1H),8.21(s,1H),7.97(s,1H),7.52(t,J=7.6Hz,1H),7.17(t,J=7.7Hz,1H),6.10(s,1H),3.90(s,2H),3.39(t,J=5.3Hz,2H),3.30(s,4H),2.49-2.46(m,2H),1.77(s,4H)。

[0423] 实施例62:N-(环戊基甲基)-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物92)的制备



[0425] 将环戊基甲胺(36.8毫克,0.273毫摩尔,1.2当量),1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪(60毫克,0.227毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(146毫克,1.135毫摩尔,5.0当量),N,N'-羰基二咪唑(44毫克,0.272毫摩尔,1.2当量)的N,N-二甲基甲酰胺(6毫升)混合物在室温下搅拌6.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=50/1至10/1)纯化得到白色固体产物N-(环戊基甲基)-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(11毫克,收率:12.5%)。LCMS (ESI): $m/z=390(M+H)^+$ 熔点:155~162°C。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.06(s,1H),8.10(s,1H),7.88(s,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),6.87(t,J=8.2Hz,1H),6.55(s,1H),3.45(s,4H),2.97(dd,J=14.4,5.7Hz,6H),2.02(dd,J=14.7,7.4Hz,1H),1.70-1.38(m,6H),1.19(dd,J=12.1,6.6Hz,2H)。

[0426] 实施例63:2-环戊基-1-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮(化合物93)的制备(按照方案九线路制备)

[0427] 2-环戊基乙酸(16.1毫克,0.13毫摩尔,1.05当量),4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(40毫克,0.12毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(93毫克,0.72毫摩尔,6.0当量),HATU(51毫克,0.13毫摩尔,1.1当量)的N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)混合物在室温下搅拌反应1小时。反应溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到白色固体产物2-环戊基-1-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮(31毫克,收率:69.17%)。LCMS (ESI): $m/z=374[M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.17(s,1H),7.93(s,1H),7.48(t,J=7.3Hz,1H),7.12(t,J=7.3Hz,1H),4.57(d,J=12.3Hz,1H),4.01(d,J=12.9Hz,1H),3.19-3.01(m,2H),2.61(t,J=12.3Hz,1H),2.36(d,J=7.1Hz,2H),2.20-2.06(m,1H),1.77(d,J=11.1Hz,4H),1.59(s,3H),1.54-1.42(m,3H),1.14(s,2H)。

[0428] 实施例64:N-苄基-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物94)的制备(按照方案十线路制备)

[0429] 步骤64a:4-(苄基氨基甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物1002-94)的制备:往苄

胺(300毫克,2.80毫摩尔,1.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物中加入碳基二咪唑(499毫克,3.08毫摩尔,1.1当量)。混合物在室温下搅拌1.5小时后,再加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(626毫克,3.36毫摩尔,1.2当量),在室温下继续搅拌过夜。混合物用水(30毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×4)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇50:1),得到白色固体4-(苄基氨基甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(701毫克,收率:78%)。LCMS (ESI) :m/z=320[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=30:1)。

[0430] 步骤64b:N-苄基哌嗪-1-甲酰胺(化合物1003-94)的制备:4-(苄基氨基甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1002-94)(701毫克,2.19毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(25毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用二氯甲烷(10毫升×6)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到白色固体N-苄基哌嗪-1-甲酰胺(392毫克,收率:82%)。LCMS (ESI) :m/z=220[M+1]⁺;TLC:Rf0.3(二氯甲烷:甲醇=10:1)。

[0431] 步骤64c:N-苄基-4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物1004-94)的制备:往4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(150毫克,0.44毫摩尔,1.0当量),三(二亚苄基丙酮)二钨(20毫克,0.022毫摩尔,0.05当量),4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(25毫克,0.044毫摩尔,0.1当量)和叔丁醇钠(105毫克,1.09毫摩尔,2.5当量)和甲苯(6毫升)的混合物中加入N-苄基哌嗪-1-甲酰胺(1003-94)(15毫克,0.53毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至120℃反应过夜。混合物用水(30毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化,得到淡黄色油状物N-苄基-4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(41毫克,收率:20%)。LCMS (ESI) :m/z=482[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=20:1)。

[0432] 步骤64d:N-苄基-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(化合物94)的制备:N-苄基-4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(1004-94)(41毫克,0.085毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,2.5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。混合物用水(20毫升)稀释。加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体N-苄基-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(23毫克,收率:68%)。LCMS (ESI) :m/z=398[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ13.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.30 (dd, J=15.1, 7.9Hz, 4H), 7.19 (dt, J=11.1, 6.3Hz, 2H), 6.88 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.27 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.02 (d, J=4.2Hz, 4H)。

[0433] 实施例65:N-苄基-1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物95)的制备(按照方案三线路制备)

[0434] 步骤65a:4-(苄基氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0302-95)的制备:将苯甲胺(225毫克,2.09毫摩尔,1.2当量),1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(0301)(400毫克,

1.74毫摩尔,1.0当量),三乙胺(440毫克,4.35毫摩尔,2.5当量),HATU(860毫克,2.27毫摩尔,1.3当量)的N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)混合物在室温下搅拌4.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化得到黄色油状产物4-(苄基氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(450毫克,收率:81.3%)。LCMS(ESI):m/z=319(M+H)⁺

[0435] 步骤65b:N-苄基哌啶-4-甲酰胺(化合物0303-95)的制备:将4-(苄基氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0302-95)(450毫克,1.41毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇(4M,4毫升)混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取,将有机相干燥并减压浓缩得到黄色油状物N-苄基哌啶-4-甲酰胺(256毫克,收率:83.1%)。LCMS(ESI):m/z=219[M+1]⁺。

[0436] 步骤65c:N-苄基-1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物0304-95)的制备,氮气保护下,将N-苄基哌啶-4-甲酰胺(0303-95)(123毫克,0.564毫摩尔,1.6当量),4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(120毫克,0.353毫摩尔,1.0当量)、叔丁醇钠(101毫克,1.059毫摩尔,3.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(20.4毫克,0.035毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(16.2毫克,0.018毫摩尔,0.05当量)的甲苯(8毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=150/1至50/1)纯化,得到黄色固体产物N-苄基-1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(120毫克,收率:70.8%)。LCMS(ESI):m/z=481[M+1]⁺。

[0437] 步骤65d:N-苄基-1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(化合物95)的制备:将N-苄基-1-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(0304-95)(120毫克,0.25毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物N-苄基-1-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-甲酰胺(49毫克,收率:49.5%)。LCMS(ESI):m/z=397[M+1]⁺。熔点:165~173℃。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ13.05(s,1H),8.34(s,1H),7.98(s,2H),7.43-7.28(m,3H),7.24(d,J=7.5Hz,3H),6.87(t,J=8.2Hz,1H),4.29(d,J=5.5Hz,2H),3.43(d,J=11.5Hz,2H),2.74(t,J=11.1Hz,2H),2.36(s,1H),1.91-1.68(m,4H)。

[0438] 实施例66:环己基(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(化合物97)的制备(按照方案九线路制备)

[0439] 步骤66a:4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0903-97)的制备:在氮气保护下,将锌粉(0.63克,9.65毫摩尔,3.0当量)在高温下(500℃)烘烤15分钟并让它自然冷却。在冷却后的锌粉中加入N,N-二甲基乙酰胺(8毫升)和1,2-二溴乙烷(60毫克,0.32毫摩尔,0.1当量),然后在50℃下引发反应。当它的反应温度变成35℃时,往混合物中加入三甲基氯硅烷(35毫克,0.32毫摩尔,0.1当量)。将混合物在35℃下反应5分钟。然后向混合物中缓慢加入4-碘哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0克,3.22毫摩尔,1.0当量),并保持温度在40℃。混合物在40℃下反应30分钟。将混合物过滤并

将滤液马上用于下一步反应。在氮气保护下,将混合物4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(200毫克,0.588毫摩尔,1.0当量),上一步的滤液,碘化亚铜(23毫克,0.118毫摩尔,1.0当量),1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨二氯甲烷络合物(48毫克,0.059毫摩尔,0.1当量)在85℃下搅拌过夜。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化得到黄色固体产物4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(130毫克,收率:49.43%)。LCMS(ESI): $m/z=448[M+1]^+$ 。

[0440] 步骤66b:4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(化合物0904-97)的制备:将4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0903-97)(130毫克,0.29毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,4毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂。残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS(ESI): $m/z=264[M+1]^+$ 。

[0441] 步骤66c:环己基(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(化合物97)的制备:氮气保护下,将4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-97)(40毫克,0.134毫摩尔,1.0当量),环己甲酸(20.6毫克,0.161毫摩尔,1.2当量),HATU(76.4毫克,0.201毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(51.8毫克,0.402毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:乙酸乙酯)纯化得到黄色固体产物环己基(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(11毫克,收率:22.1%)。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.17(s,1H),7.94(s,1H),7.47(t,J=7.3Hz,1H),7.13(t,J=7.4Hz,1H),4.57(d,J=11.5Hz,1H),4.06(d,J=12.1Hz,1H),3.11(dt,J=24.3,12.2Hz,2H),2.61(d,J=8.2Hz,2H),1.87-1.75(m,2H),1.58(dd,J=91.4,16.8Hz,8H),1.39-1.28(m,4H)。

[0442] 实施例67:环戊基(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(化合物98)的制备(按照方案九线路制备)

[0443] 氮气保护下,4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-97)(40毫克,0.119毫摩尔,1.0当量),环戊烷甲酸(17毫克,0.143毫摩尔,1.2当量),HATU(69毫克,0.179毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(47毫克,0.358毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到白色固体产物环戊基(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(38毫克,收率:88.37%)。LCMS(ESI): $m/z=360[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.17(s,1H),7.93(s,1H),7.47(t,J=7.3Hz,1H),7.13(t,J=7.3Hz,1H),4.57(d,J=11.9Hz,1H),4.11(d,J=12.4Hz,1H),3.07(ddd,J=39.6,20.1,10.5Hz,3H),2.63(t,J=12.2Hz,1H),1.69(ddd,J=76.8,51.7,34.0Hz,12H)。

[0444] 实施例68:环戊基(4-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(化合物99)的制备(按照方案九线路制备)

[0445] 步骤68a:4-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物0902-99)的制备:往4-(4-溴-3,5-二氟苯基)-1-(四

氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-5)(0.2g,0.58毫摩尔,1.0当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁氯化钡(II)(33毫克,0.041毫摩尔,0.07当量)和碳酸钠(185毫克,1.75毫摩尔,3.0当量)在二氧六环(5毫升)和水(1毫升)的混合物中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(216毫克,0.70毫摩尔,1.25当量)。混合物在氮气氛围下加热至100℃反应过夜。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到淡黄色油状物4-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(259毫克,收率:100%)。LCMS(ESI): $m/z=446[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(石油醚:乙酸乙酯=1:1)。

[0446] 步骤68b:4-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0903-99)的制备:往4-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0902-99)(230毫克,0.52毫摩尔,1.0当量)和乙醇(8毫升)的混合物中加入氢氧化钡/碳(60mg)。混合物在氢气球压力下加热到65℃反应过夜。混合物过滤。滤液减压浓缩,得到无色油状物4-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(220毫克,收率:95%)。LCMS(ESI): $m/z=448[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(石油醚:乙酸乙酯=1:1)。

[0447] 步骤68c:4-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(化合物0904-99)的制备:4-(2,6-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0903-99)(220毫克,0.49毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂。残余物在真空下干燥得到白色固体4-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(161毫克,粗品)。LCMS(ESI): $m/z=264[M+1]^+$;TLC:Rf0.2(二氯甲烷:甲醇=10:1)。

[0448] 步骤68d:环戊基(4-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(化合物99)的制备:往4-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-99)(61毫克,0.20毫摩尔,1.0当量),环戊基甲酸(28毫克,0.24毫摩尔,1.2当量)和N,N-二异丙基乙胺(79毫克,0.60毫摩尔,3.0当量)在二氯甲烷(5毫升)的混合物中加入HATU(100毫克,0.26毫摩尔,1.3当量)。混合物在室温下搅拌1小时。减压下除去溶剂。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到白色固体环戊基(4-(2,6-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(36毫克,收率:49%)。LCMS(ESI): $m/z=360[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1)。¹H NMR(500MHz,MeOD)δ7.98(d,J=56.7Hz,2H),7.17(d,J=10.0Hz,2H),4.70(d,J=13.2Hz,1H),4.23(d,J=13.2Hz,1H),3.20(t,J=13.1Hz,1H),3.15-3.02(m,1H),2.70(t,J=12.6Hz,1H),1.85(dddd,J=74.2,68.0,42.5,7.0Hz,13H)。

[0449] 实施例69:(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(4,4-二氟环己基)甲酮(化合物101)的制备(按照方案九线路制备)

[0450] 4,4-二氟环己烷-1-羧酸(21毫克,0.13毫摩尔,1.3当量),4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-97)(34毫克,0.10毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(75毫克,0.604毫摩尔,6.0当量),HATU(42毫克,0.11毫摩尔,1.1当量)的N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)混合物在室温下搅拌反应2小时。反应溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到黄色固体产物(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌

啉-1-基)(4,4-二氟环己基)甲酮(35毫克,收率:85.48%),LCMS(ESI): $m/z=410[M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.18(s,1H),7.93(s,1H),7.48(t,J=7.5Hz,1H),7.14(t,J=7.5Hz,1H),4.57(d,J=12.3Hz,1H),4.12(d,J=12.8Hz,1H),3.14(dt,J=24.3,12.4Hz,2H),2.84(t,J=11.1Hz,1H),2.63(t,J=12.3Hz,1H),2.14-1.51(m,12H)。

[0451] 实施例70:(S)-(4-(2,3-二氟-4-吡唑-4-基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物102)的制备(按照方案十线路制备)

[0452] 步骤70a:(S)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物1002-102)的制备:氮气保护下,将1,4-二溴-2,3-二氟苯(600毫克,2.21毫摩尔,1.0当量),(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(530毫克,2.65毫摩尔,1.2当量),叔丁醇钠(531毫克,5.53毫摩尔,2.5当量),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(138毫克,0.221毫摩尔,0.1当量)和醋酸钯(50毫克,0.221毫摩尔,0.1当量)和甲苯(25毫升)的混合物在120℃下搅拌1.5小时。反应液加水(30毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(12毫升x4)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(40毫升x1),再用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=20/1至15/1)纯化,得到黄色油状产物(S)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(93毫克,收率:10.7%)。LCMS(ESI): $m/z=391[M+1]^+$ 。

[0453] 步骤70b:(S)-1-(4-溴-2,3-二氟苯基)-2-甲基哌嗪盐酸盐(化合物1003-102)的制备:将(S)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1002-102)(93毫克,0.238毫摩尔,1.0当量)的氯化氢-甲醇(4M,5毫升)混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂得到黄色固体(S)-1-(4-溴-2,3-二氟苯基)-2-甲基哌嗪盐酸盐(73毫克,收率:94.2%)。LCMS(ESI): $m/z=291[M+1]^+$ 。

[0454] 步骤70c:(S)-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮的制备:氮气保护下,将(S)-1-(4-溴-2,3-二氟苯基)-2-甲基哌嗪盐酸盐(1003-102)(73毫克,0.223毫摩尔,1.0当量),吡咯烷-1-甲酰氯(32.7毫克,0.245毫摩尔,1.1当量),三乙胺(56毫克,0.558毫摩尔,2.5当量)的二氯甲烷(2毫升)混合物在室温下搅拌1.5小时。加入碳酸钠溶液淬灭反应,加水(10毫升)稀释后用二氯甲烷萃取(6毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化得到黄色油状产物(S)-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(77毫克,收率:89.5%)。LCMS(ESI): $m/z=388[M+1]^+$ 。

[0455] 步骤70d:(S)-(4-(2,3-二氟-4-吡唑-4-基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物102):氮气保护下,将(S)-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(77毫克,0.199毫摩尔,1.0当量),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(70毫克,0.239毫摩尔,1.2当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(16毫克,0.0199毫摩尔,0.1当量),碳酸钠(63毫克,0.597毫摩尔,3.0当量)溶于二氧六环/水=5/1(3毫升/0.6毫升)的混合溶剂中,混合物在90℃下搅拌过夜。反应液加水(10毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(6毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化得到白色固体产物(S)-(4-(2,3-二氟-4-吡唑-4-基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(12毫克,收率:16.2%)。LCMS(ESI): $m/z=376[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.08(s,1H),8.12(s,1H),7.90(s,1H),7.43(t,J=7.9Hz,1H),

6.94(t, J=8.1Hz, 1H), 3.51(s, 1H), 3.37(dd, J=12.7, 2.8Hz, 2H), 3.31(s, 4H), 3.25-3.07(m, 3H), 2.89(dd, J=9.9, 5.3Hz, 1H), 1.76(s, 4H), 0.94(d, J=6.3Hz, 3H).

[0456] 实施例71: (R)-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物103)的制备(按照方案十线路制备)

[0457] 步骤71a: (R)-(2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1002-103)的制备在氮气的氛围下, (S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500毫克, 2.5毫摩尔, 1.0当量)溶解于10毫升四氢呋喃中, 加入三乙胺(505毫克, 5.0毫摩尔, 2.0当量)。反应体系置于冰水浴中冷却。吡咯烷-1-碳酰氯(350毫克, 2.625毫摩尔, 1.05当量)溶解于1毫升四氢呋喃中, 滴加到上述混合物中, 混合物在室温下搅拌2小时。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物的氯化氢-二氧六环(4M, 6毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。混合物浓缩, 残留物的pH值用碳酸钠溶液调节至9。混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物不经过进一步纯化, 直接用于下一步。LCMS(ESI): m/z=198[M+1]⁺。

[0458] 步骤71b: (R)-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物103)的制备: 在氮气氛围下, 4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(100毫克, 0.294毫摩尔, 1.0当量), (R)-(2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(1002-103)(103毫克, 0.441毫摩尔, 1.5当量), 三(二亚苄基丙酮)二钨(26毫克, 0.029毫摩尔, 0.1当量), 2-二环己基磷-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯(27毫克, 0.058毫摩尔, 0.2当量), 和叔丁醇钠(226毫克, 0.235毫摩尔, 4.0当量)的甲苯(6毫升)混合物在125℃下搅拌过夜。反应液冷却至室温, 并用水淬灭。混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到黄色固体。黄色固体用氯化氢-二氧六环(4M, 6毫升)溶解。混合物在室温下搅拌1.0小时。混合物浓缩, 残留物的pH值用碳酸钠溶液调节至9。混合物用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到(R)-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮黄色固体(32毫克, 收率: 29.09%)。LCMS(ESI): m/z=376[M+1]⁺。1H NMR(500MHz, DMSO) δ 13.06(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.41(t, J=7.9Hz, 1H), 6.84(t, J=8.2Hz, 1H), 4.05-3.84(m, 1H), 3.56-3.40(m, 1H), 3.29-3.08(m, 7H), 2.94-2.71(m, 2H), 1.76(s, 4H), 1.35-1.23(m, 3H)。

[0459] 实施例72: (R)-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物104)的制备(按照方案十线路制备)

[0460] 步骤72a: (R)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物1002-104)的制备: 往1, 4-二溴-2,3-二氟苯(500毫克, 1.84毫摩尔, 1.0当量), 醋酸钨(41毫克, 0.18毫摩尔, 0.1当量), 1, 1'-联萘-2, 2'-双二苯膦(115毫克, 0.18毫摩尔, 0.1当量)和叔丁醇钠(442毫克, 4.60毫摩尔, 2.5当量)和甲苯(25毫升)的混合物中加入(R)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(368毫克, 1.84毫摩尔, 1.0当量)。混合物在氮气氛围下加热至120℃反应1.5小时。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯30:1), 得到淡黄色油状物(R)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(75毫克, 收率: 10%)。LCMS(ESI): m/z=391[M+1]⁺; TLC: Rf 0.5(石油醚:乙酸乙酯=10:1)。

[0461] 步骤72b: (R)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮的制备: (R)-4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1002-104)(75毫克,

0.19毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,2.5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压下除去溶剂。残余物溶于二氯甲烷(5毫升),加入N,N-二异丙基乙胺(124毫克,0.96毫摩尔,5.0当量)和吡咯烷-1-羰基氯(28毫克,0.21毫摩尔,1.1当量)。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯1:2),得到淡黄色油状物(R)-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(60毫克,收率:81%)。LCMS(ESI): $m/z=388[M+1]^+$;TLC:Rf0.3(石油醚:乙酸乙酯=1:1)。

[0462] 步骤72c:(R)-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物104)的制备:往(R)-(4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(60毫克,0.16毫摩尔,1.0当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(13毫克,0.016毫摩尔,0.1当量)、碳酸钠(49毫克,0.48毫摩尔,3.0当量)、二氧六环(5毫升)和水(1毫升)的混合物中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(55毫克,0.19毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至102℃反应过夜。混合物用水(20毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体(R)-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(15毫克,收率:26%)。LCMS(ESI): $m/z=376[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹HNMR(500MHz,DMSO)δ13.09(s,1H),8.13(s,1H),7.90(s,1H),7.43(s,1H),6.94(s,1H),3.51(s,4H),2.90(s,7H),1.76(s,4H),0.94(d,J=4.8Hz,3H)。

[0463] 实施例73:(S)-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物105)的制备(按照方案十线路制备)

[0464] 步骤73a:(S)-3-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物1002-105)的制备:氮气保护条件下,在(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(500毫克,2.50毫摩尔,1.0当量),三乙胺(506毫克,5.00毫摩尔,2.0当量)和二氯甲烷的混合溶液中加入吡咯烷-1-碳酰氯(400毫克,3.00毫摩尔,1.2当量)。将混合物在室温下搅拌2小时。加水淬灭反应并用二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/1)纯化,得到白色固体产物(S)-3-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(402毫克,收率:54.14%)。MS(ES⁺): $m/z=298[M+H]^+$ 。

[0465] 步骤73b:(S)-(2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1003-105)的制备:(S)-3-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1002-105)(402毫克,1.35毫摩尔,1.0当量)的三氟乙酸/二氯甲烷(1/2)混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,用两摩尔每升的氢氧化钠溶液将残留物的pH调节至9,并用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。MS(ES⁺): $m/z=198[M+H]^+$ 。

[0466] 步骤73c:((2S)-4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1004-105)的制备:氮气保护条件下,(S)-(2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(1003-105)(75毫克,0.38毫摩尔,1.3当量),4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(100毫克,0.29毫摩尔,,1.0当量)、叔丁醇钠(78毫克,0.81毫摩尔,,2.5当量)、2-双环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯(13.5毫克,0.03毫摩尔,0.1当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(14毫克,0.015毫摩尔,0.05当量)和甲苯(6毫升)的混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后,用水淬灭反应并用乙酸

乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化,得到黄色油状产物((2S)-4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(70毫克,收率:52.58%)。MS(ES⁺):m/z=460[M+H]⁺。

[0467] 步骤73d: (S)-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物105)的制备: ((2S)-4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(1004-105)(70毫克,0.15毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,用碳酸钠溶液将残留物的pH调节至9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到白色固体产物(S)-4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-甲基哌嗪-1-基(吡咯烷-1-基)甲酮(43毫克,收率:76.36%),MS(ES⁺):m/z=376[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ13.06(s,1H),8.10(s,1H),7.88(s,1H),7.41(t,J=7.9Hz,1H),6.84(t,J=8.2Hz,1H),3.97(d,J=6.1Hz,1H),3.49(d,J=13.1Hz,1H),3.30(s,2H),3.28-3.26(m,2H),3.26-3.06(m,3H),2.92-2.72(m,2H),1.76(s,4H),1.31(t,J=11.0Hz,3H)。

[0468] 实施例74: (4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(化合物106)的制备(按照方案九线路制备)

[0469] 在氮气氛围和冰浴条件下,往八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐(16毫克,0.106毫摩尔,1.0当量)和吡啶(17毫克,0.212毫摩尔,2.0当量)的二氯甲烷混合物中加入BTC(16毫克,0.053毫摩尔,0.5当量)。混合物在室温下搅拌3小时。反应液用2N盐酸淬灭,并用二氯甲烷萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。有机相减压浓缩。残留物用四氢呋喃溶解。往4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(30毫克,0.106毫摩尔,1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(41毫克,0.318毫摩尔,3.0当量)的四氢呋喃混合物中加入残留物的四氢呋喃溶液。混合物在室温下搅拌3小时。反应液用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。有机相浓缩,残留物用厚制备薄层硅胶板(展开剂:二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到黄色固体产物(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(14毫克,收率:32.78%)。LCMS(ESI):m/z=383[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ12.93(s,1H),8.20(s,1H),7.93(s,1H),7.39(t,J=8.5Hz,2H),7.28(t,J=8.2Hz,1H),3.77(d,J=12.9Hz,2H),3.55-3.41(m,2H),3.03(dd,J=10.9,3.6Hz,2H),2.94(t,J=11.9Hz,1H),2.80(t,J=12.1Hz,2H),2.55(d,J=3.0Hz,2H),1.77-1.56(m,7H),1.51(dt,J=12.7,6.4Hz,1H),1.42-1.30(m,2H)。

[0470] 实施例75: 4-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羰基)环己烷-1-酮(化合物107)的制备(按照方案九线路制备)

[0471] 4-氧代环己烷-1-羧酸(19毫克,0.13毫摩尔,1.3当量),4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-97)(34毫克,0.10毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(75毫克,0.604毫摩尔,6.0当量),HATU(42毫克,0.11毫摩尔,1.1当量)的N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)混合物在室温下搅拌反应2小时。反应溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到白色固体产物4-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌

啉-1-羰基)环己烷-1-酮(30毫克,收率:77.43%),LCMS(ESI): $m/z=379[M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.14(s,1H),8.18(s,1H),7.94(s,1H),7.48(t,J=7.3Hz,1H),7.15(t,J=7.4Hz,1H),4.59(d,J=11.5Hz,1H),4.20(d,J=12.4Hz,1H),3.25-3.05(m,3H),2.64(d,J=11.0Hz,1H),2.49-2.42(m,2H),2.27(s,2H),1.98(s,2H),1.88-1.51(m,6H)。

[0472] 实施例76:2-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-1-羰基)环己烷-1-酮(化合物109)的制备(按照方案九线路制备)

[0473] 2-氧代环己烷-1-甲酸乙酯(170毫克,1毫摩尔,1.0当量),氢氧化钠(80毫克,2毫摩尔,2.0当量)和水(5毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。混合物的pH值用浓盐酸调节至3。混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,浓缩。残留物溶解于N,N-二甲基甲酰胺。往溶液中加入4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉(0904-97)(30毫克,0.09毫摩尔,1.0当量),HATU(37毫克,0.1毫摩尔,1.1当量)和三乙胺(45毫克,0.45毫摩尔,5.0当量)。混合物在室温下搅拌1.0小时。反应液用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到黄色固体产物2-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-1-羰基)环己烷-1-酮(16毫克,收率:45.71%)。LCMS(ESI): $m/z=389[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.17(s,1H),7.93(s,1H),7.49(dd,J=16.6,8.3Hz,1H),7.09(dt,J=30.5,7.3Hz,1H),4.73-4.43(m,1H),4.05-3.86(m,1H),3.80(s,1H),3.15-2.91(m,2H),2.75-2.52(m,2H),2.28(t,J=14.3Hz,1H),2.05-1.88(m,3H),1.86-1.55(m,7H)。

[0474] 实施例77:(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(化合物110)的制备(按照方案九线路制备)

[0475] 1-羟基环己烷-1-羧酸(14毫克,0.13毫摩尔,1.05当量),4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉盐酸盐(0904-97)(40毫克,0.12毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(93毫克,0.72毫摩尔,6.0当量),HATU(51毫克,0.13毫摩尔,1.1当量)的N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)混合物在室温下搅拌反应1小时。反应溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到白色固体产物(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(23毫克,收率:49.21%)。LCMS(ESI): $m/z=390[M+H]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.17(s,1H),7.93(s,1H),7.48(t,J=7.4Hz,1H),7.10(t,J=7.4Hz,1H),5.19(s,1H),4.82(s,2H),3.11(t,J=12.0Hz,1H),2.79(d,J=30.0Hz,2H),1.86-1.39(m,14H)。

[0476] 实施例78:1-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-1-基)-2-苯基乙烷-1-酮(化合物111)的制备(按照方案九线路制备)

[0477] 步骤78a:2-苯乙酸的制备:将2-苯基乙酸甲酯(500毫克,3.3毫摩尔,1.0当量),氢氧化钠(340毫克,8.3毫摩尔,2.5当量)和四氢呋喃(15毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用盐酸溶液调节pH至4,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=80/1)纯化,得到黄色固体产物2-苯乙酸(420毫克,收率:92.9%)。LCMS(ESI): $m/z=137[M+1]^+$ 。

[0478] 步骤78b:1-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉-1-基)-2-苯基乙烷-1-酮(化合物111)的制备:将4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啉(0904-97)(32毫克,

0.1毫摩尔,1.0当量),2-苯乙酸(18毫克,0.12毫摩尔,1.2当量),三乙胺(30.3毫克,0.3毫摩尔,3.0当量),HATU(49.4毫克,0.12毫摩尔,1.2当量)和N,N-二甲基甲酰胺(4毫升)混合物在室温下搅拌4.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至1/2)纯化得到黄色油状产物1-(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)-2-苯基乙烷-1-酮(15毫克,收率:39.2%)。LCMS(ESI): $m/z=382(M+H)^+$ 熔点:141~152°C。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.07(s,1H),8.05(s,2H),7.47(t,J=7.4Hz,1H),7.32-7.11(m,5H),7.03(t,J=7.3Hz,1H),4.57(d,J=12.7Hz,1H),4.07(d,J=13.0Hz,1H),3.75(s,2H),3.09(dt,J=24.1,12.1Hz,2H),2.66(t,J=12.2Hz,1H),1.73(dd,J=30.3,12.4Hz,2H),1.55-1.39(m,2H)。

[0479] 实施例79:(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)((1s,4r)-4-戊基环己基)甲酮(化合物112)的制备(按照方案九线路制备)

[0480] 氮气保护下,4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-97)(33毫克,0.099毫摩尔,1.0当量),(1s,4r)-4-戊基环己烷-1-羧酸(24毫克,0.119毫摩尔,1.2当量),HATU(57毫克,0.148毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(39毫克,0.296毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到黄色固体产物(4-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)((1s,4r)-4-戊基环己基)甲酮(20毫克,收率:46.51%)。LCMS(ESI): $m/z=444[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 13.13(s,1H),8.17(s,1H),7.93(s,1H),7.47(t,J=7.2Hz,1H),7.13(t,J=7.1Hz,1H),4.57(d,J=11.2Hz,1H),4.06(d,J=11.3Hz,1H),3.10(dd,J=24.4,12.3Hz,2H),2.77-2.53(m,2H),1.84-1.12(m,21H),0.86(t,J=6.8Hz,3H)。

[0481] 实施例80:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-6-苯基己酰胺(化合物113)的制备(按照方案五线路制备)

[0482] 步骤80a:6-苯基-N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)己酰胺(化合物0506-113)的制备:将6-苯基己酸(38毫克,0.19毫摩尔,1.1当量),(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(0509-45)(60毫克,0.18毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(70毫克,0.54毫摩尔,3.0当量),HATU(74毫克,0.19毫摩尔,1.1当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物在室温下搅拌反应2小时。反应溶液用水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化,得到黄色固体6-苯基-N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H)-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)己酰胺(68毫克,收率:73.35%),LCMS(ESI): $m/z=515[M+H]^+$ 。

[0483] 步骤80b:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-6-苯基己酰胺(化合物113)的制备:往6-苯基-N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H)-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)己酰胺(0506-113)(68毫克,0.132毫摩尔,1.0当量)和二氯甲烷(5毫升)的混合溶液中加入三氟乙酸(2毫升)。混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,用碳酸钠溶液将残留物的pH调节至9,并用二氯甲烷萃取。有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物用厚制备薄层色谱(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到白色固体N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-6-苯基己酰胺(53毫克,收率:93.25%)。LCMS(ESI): m/z

$z = 431 [M+H]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 99.8$ Hz, 3H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz, 3H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 21.2, 9.7$ Hz, 4H), 2.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.55 (dt, $J = 15.8, 7.6$ Hz, 5H), 1.26 (dd, $J = 17.4, 10.1$ Hz, 4H)。

[0484] 实施例81:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-炔酰胺(化合物114)的制备(按照方案五线路制备)

[0485] 步骤81a:N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-炔酰胺(化合物0506-114)的制备:(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(0509-45)(50毫克,0.14毫摩尔,1.0当量),辛-7-炔酸(25毫克,0.17毫摩尔,1.2当量),HATU(73毫克,0.19毫摩尔,1.3当量),和三乙胺(30毫克,0.29毫摩尔,2.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)混合物在室温下搅拌1.0小时。反应液用水淬灭和用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化得到黄色固体产物N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-炔酰胺(58毫克,收率:85.42%)。LCMS(ESI): $m/z = 463 [M+1]^+$ 。

[0486] 步骤81b:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-炔酰胺(化合物114)的制备:N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-炔酰胺(0506-114)(58毫克,0.125毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-二氧六环(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。混合物浓缩,残留物的pH值用碳酸钠溶液调节至9。混合物过滤并用甲醇打浆。混合物过滤并干燥得到白色固体产物N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-炔酰胺(21毫克,收率:44.21%)。LCMS(ESI): $m/z = 380 [M+1]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.60 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.14 (td, $J = 7.0, 2.5$ Hz, 2H), 2.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.57-1.38 (m, 6H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H)。

[0487] 实施例82:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-烯酰胺(化合物115)的制备(按照方案五线路制备)

[0488] 步骤82a:N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-烯酰胺(化合物0506-115)的制备:氮气保护下,将(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(50毫克,0.147毫摩尔,1.0当量),辛-7-烯酸(21毫克,0.147毫摩尔,1.0当量),HATU(84毫克,0.221毫摩尔,1.5当量),N,N-二异丙基乙胺(57毫克,0.441毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到黄色固体产物N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-烯酰胺(35毫克,收率:51.47%)。LCMS(ESI): $m/z = 465 [M+1]^+$ 。

[0489] 步骤82b:N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-烯酰胺(化合物115)的制备:将N-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲

基)辛-7-烯酰胺(0509-45)(35毫克,0.075毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=8,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到黄色固体产物N-((1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)辛-7-烯酰胺(20毫克,收率:71.43%)。LCMS(ESI): $m/z=381[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.75(s,1H),7.77(s,3H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),6.91(d,J=8.0Hz,2H),5.85-5.61(m,1H),4.97(dd,J=29.8,13.6Hz,2H),3.66(d,J=11.8Hz,2H),2.97(t,J=5.9Hz,2H),2.60(t,J=11.4Hz,2H),2.07(t,J=7.3Hz,2H),2.01(d,J=6.8Hz,2H),1.70(d,J=12.0Hz,2H),1.50(dt,J=14.6,7.3Hz,3H),1.40-1.32(m,2H),1.24(t,J=10.3Hz,4H)。

[0490] 实施例83:1-(环己基磺酰基)-4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(化合物119)的制备(按照方案九线路制备)

[0491] 步骤83a:4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物0902-119)的制备:往4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-2)(0.3g,0.92毫摩尔,1.0当量),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(53毫克,0.065毫摩尔,0.07当量)、碳酸钠(294毫克,2.77毫摩尔,3.0当量)、二氧六环(7.5毫升)和水(1.5毫升)的混合物中加入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(343毫克,1.11毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至100℃反应过夜。减压下除去溶剂。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯4:1),得到淡黄色油状物4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(408毫克,收率:100%)。LCMS(ESI): $m/z=428[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(石油醚:乙酸乙酯=2:1)。

[0492] 步骤83b:4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0903-119)的制备:往4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0902-119)(394毫克,0.92毫摩尔,1.0当量)和乙醇(10毫升)的混合物中加入氢氧化钡/碳(80mg)。混合物在氢气球压力下加热到65℃反应过夜。混合物过滤。滤液减压浓缩,得到淡黄色油状物4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(375毫克,收率:95%)。LCMS(ESI): $m/z=430[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(石油醚:乙酸乙酯=2:1)。

[0493] 步骤83c:4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(化合物0904-119)的制备:4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0903-119)(375毫克,0.87毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌3小时。减压除去溶剂。残余物在真空下干燥得到白色固体4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(258毫克,粗品)。LCMS(ESI): $m/z=246[M+1]^+$;TLC:Rf0.2(二氯甲烷:甲醇=10:1)。

[0494] 步骤83d:1-(环己基磺酰基)-4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(化合物119)的制备:往4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(60毫克,0.21毫摩尔,1.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(82毫克,0.63毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)的混合物中加入环己基磺酰氯(39毫克,0.21毫摩尔,1.0当量)。混合物在室温下搅拌过夜。混合物用水(20毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食

盐水(15毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体1-(环己基磺酰基)-4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶(11毫克,收率:13%)。LCMS(ESI): $m/z=392[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.94(s,1H),8.21(s,1H),7.93(s,1H),7.46-7.34(m,2H),7.29(t,J=8.1Hz,1H),3.76(d,J=12.4Hz,2H),3.11(t,J=11.6Hz,1H),2.99(dt,J=36.5,11.9Hz,3H),2.02(d,J=11.1Hz,2H),1.79(d,J=11.6Hz,4H),1.66(dd,J=22.6,12.7Hz,3H),1.34(ddd,J=27.7,17.8,10.3Hz,5H)。

[0495] 实施例84:4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶(化合物120)的制备(按照方案九线路制备)

[0496] 往4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(50毫克,0.18毫摩尔,1.0当量)、N,N-二异丙基乙胺(68毫克,0.54毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)的混合物中加入4-氟苯磺酰氯(35毫克,0.18毫摩尔,1.0当量)。混合物在室温下搅拌3小时。混合物用水(30毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶(35毫克,收率:49%)。LCMS(ESI): $m/z=404[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=10:1)。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.93(s,1H),8.20(s,1H),7.92(s,1H),7.85(dd,J=8.0,5.3Hz,2H),7.51(t,J=8.6Hz,2H),7.38(d,J=9.9Hz,2H),7.25(t,J=7.9Hz,1H),3.79(d,J=11.4Hz,2H),2.75(d,J=12.6Hz,1H),2.39(t,J=11.3Hz,2H),1.76(dd,J=33.4,10.7Hz,4H)。

[0497] 实施例85:环戊基(7-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(化合物124)的制备(按照方案十一线路制备)

[0498] 步骤85a:7-(环戊烷羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯(化合物1102-124)的制备:将2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯(1101-124)(400毫克,1.77毫摩尔,1.0当量),环戊甲酸(200毫克,1.77毫摩尔,1.0当量),三乙胺(536毫克,5.31毫摩尔,3.0当量),HATU(874毫克,2.3毫摩尔,1.3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)混合物在室温下搅拌4.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化得到黄色油状产物7-(环戊烷羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯(400毫克,收率:70.3%)。LCMS(ESI): $m/z=323(M+H)^+$

[0499] 步骤85b:环戊基(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(化合物1103-124)的制备:将7-(环戊烷羰基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯(1102-124)(400毫克,1.24毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH至9。并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩得到黄色油状物环戊基(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(270毫克,收率:97.4%)。LCMS(ESI): $m/z=223[M+1]^+$ 。

[0500] 步骤85c:环戊基(7-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(化合物1104-124)的制备:氮气保护下,将环戊基(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(1103-124)(173毫克,0.782毫摩尔,1.5当量),4-(4-溴-3-

氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(170毫克,0.521毫摩尔,1.0当量)、叔丁醇钠(124毫克,1.3毫摩尔,2.5当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(43.2毫克,0.074毫摩尔,0.05当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(67.7毫克,0.074毫摩尔,0.05当量)和甲苯(6毫升)混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=150/1至50/1)纯化,得到黄色固体产物环戊基(7-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(120毫克,收率:49.5%)。LCMS (ESI): $m/z=467[M+1]^+$ 。

[0501] 步骤85d:环戊基(7-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(化合物124)的制备:将环戊基(7-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(1104-124)(70毫克,0.15毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,4毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH至9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到黄色固体产物环戊基(7-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)甲酮(51毫克,收率:89.4%)。LCMS (ESI): $m/z=383[M+1]^+$ 。熔点:122~130℃。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.79(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.32(d, J=15.3Hz, 1H), 7.24(d, J=8.1Hz, 1H), 6.70(td, J=9.3, 3.9Hz, 1H), 3.59(t, J=6.9Hz, 1H), 3.44(ddd, J=31.3, 16.1, 8.7Hz, 4H), 3.28(s, 3H), 2.88-2.72(m, 1H), 2.02-1.85(m, 4H), 1.77(s, 2H), 1.62(d, J=5.9Hz, 4H), 1.51(d, J=4.9Hz, 2H)。

[0502] 实施例86:1-((3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物125)的制备(按照方案十二线路制备)

[0503] 步骤86a:6-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(化合物1202-125)的制备:氮气保护条件下,将6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(1201-125)(900毫克,4.23毫摩尔,1.0当量),甲基磺酰氯(810毫克,6.77毫摩尔,1.6当量),三乙胺(936毫克,8.46毫摩尔,2.0当量)和二氯甲烷(15毫升)混合物在室温下搅拌4.0小时。反应液加水稀释,用二氯甲烷萃取。有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=50/1至10/1)纯化得到黄色油状产物6-(((甲磺酰基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(1.15克,收率:93.2%)。LCMS (ESI): $m/z=292(M+H)^+$ 。氮气保护条件下,向2-吡咯烷酮(350毫克,4.12毫摩尔,2.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(15毫升)的混合物中分批加入氢化钠(165毫克,4.12毫摩尔,2.0当量),将混合物在0℃下搅拌1小时。然后在冰浴下滴加6-(((甲磺酰基)氧基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(600毫克,2.06毫摩尔,1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(1毫升)溶液。反应物在65℃搅拌6小时。加入水和乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤并减压浓缩,得到黄色油状物6-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(550毫克)。LCMS (ESI): $m/z=281(M+H)^+$ 。

[0504] 步骤86b:1-((3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物1203-125)的制备:将6-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(1202-125)(550毫克,1.96毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,8毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩得到黄色油状物1-((3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲

基)吡咯烷-2-酮(260毫克,收率:73.4%)。LCMS(ESI): $m/z=181[M+1]^+$ 。

[0505] 步骤86c:1-((3-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物1204-125)的制备:氮气保护下,将1-((3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(1203-125)(100毫克,0.556毫摩尔,1.5当量),4-(4-溴苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-1)(114毫克,0.37毫摩尔,1.0当量)、叔丁醇钠(105毫克,1.11毫摩尔,3.0当量)、2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(8.6毫克,0.019毫摩尔,0.05当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(17.4毫克,0.019毫摩尔,0.05当量)的甲苯(5毫升)溶液在120℃下搅拌过夜。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=150/1至50/1)纯化,得到黄色固体产物1-((3-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(110毫克,收率:73.3%)。LCMS(ESI): $m/z=407[M+1]^+$ 。

[0506] 步骤86d:1-((3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物125)的制备:将1-((3-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(1204-125)(110毫克,0.27毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到黄色固体产物1-((3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)甲基)吡咯烷-2-酮(60毫克,收率:68.9%)。LCMS(ESI): $m/z=323[M+1]^+$ 。熔点:185~194℃。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.70(s,1H),7.95(s,1H),7.74(s,1H),7.36(d,J=8.5Hz,2H),6.52(d,J=8.6Hz,2H),3.52(d,J=9.2Hz,2H),3.43(t,J=7.0Hz,2H),3.13(t,J=8.7Hz,4H),2.22(t,J=8.1Hz,2H),2.00-1.88(m,2H),1.64(s,2H),0.91-0.78(m,1H)。

[0507] 实施例87:1-(2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-5-基甲基)吡咯烷-2-酮(化合物126)的制备(按照方案十二线路制备)

[0508] 步骤87a:5-(羟甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(化合物1205-126)的制备:在一氧化碳氛围下(50psi),将5-溴异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(2.0克,6.71毫摩尔,1.0当量),1,3-双(二苄基膦)丙烷(554毫克,1.34毫摩尔,0.2当量)醋酸钯(301毫克,1.34毫摩尔,0.2当量),三乙胺(6.78克,67.1毫摩尔,10.0当量),N,N-二甲基甲酰胺(4毫升)和甲醇(20毫升)的混合物置于密封反应瓶中,在80℃下搅拌12.0小时。反应液用乙酸乙酯和水萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=4:1)纯化,得到黄色固体产物2-(叔丁基)5-甲基异吲哚啉-2,5-二羧酸酯(1.55克,收率:83.7%)。在氮气保护下,在0℃下,向2-(叔丁基)5-甲基异吲哚啉-2,5-二羧酸酯(1.5克,5.41毫摩尔,1.0当量)的四氢吡喃(60毫升)溶液中加入氢化铝锂(205.8毫克,5.41毫摩尔,1.0当量),混合物在室温下搅拌1.5小时。反应液用水和15%氢氧化钠溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=5:1至2/1)纯化,得到白色固体产物5-(羟甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1.2克,收率:88.9%)。

[0509] 步骤87b:5-(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(化合物1206-126)的制备:在氮气保护下,0℃下,向5-(羟甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1205-126)(1.2

克,4.82毫摩尔,1.0当量)和三乙胺(1.46毫克,14.46毫摩尔,3.0当量)的二氯甲烷(20毫升)溶液中加入甲磺酰氯(1.1克,9.64毫摩尔,2.0当量),混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液用二氯甲烷和水萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=10:1至5/1)纯化,得到白色固体产物5-(氯甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(640毫克,收率:49.7%)。在氮气保护下,0℃下,向吡咯烷-2-酮(397毫克,2.34毫摩尔,1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(20毫升)溶液中分批加入钠氢(187毫克,4.67毫摩尔,1.0当量),混合物在60℃搅拌1.0小时。将5-(氯甲基)异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(624毫克,2.34毫摩尔,0.5当量)溶解于3.0毫升N,N-二甲基甲酰胺中,滴加到上述反应液中。混合物在60℃下搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯和水萃取,将有机相干燥并减压浓缩。所得残留物通过硅胶柱(洗脱剂:石油醚:乙酸乙酯=3:1至乙酸乙酯)纯化得到白色固体5-(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(670毫克,收率:45.4%)。LCMS (ESI) :m/z=317 (M+H)⁺。

[0510] 步骤87c:1-(异吲哚啉-5-基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(化合物1207-126)的制备:5-(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基异吲哚啉-2-羧酸叔丁酯(1206-126)(670毫克,2.12毫摩尔,1.0当量)溶解于1毫升甲醇中,滴加氯化氢-二氧六环(4M,5毫升)溶液,混合物在室温下搅拌1.0小时。反应液减压浓缩至干,所得残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。LCMS (ESI) :m/z=217 (M+H)⁺。

[0511] 步骤87d:1-(2-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮(化合物1208-126)的制备:氮气保护下,将4-(4-溴苯基)-1-四氢吡喃-2-基吡喃-1H-吡唑(0103-1)(213毫克,0.694毫摩尔,1.0当量),1-(异吲哚啉-5-基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(1207-126)(150毫克,0.694毫摩尔,1.0当量),叔丁醇钠(166.7毫克,1.73毫摩尔,2.5当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(65毫克,0.139毫摩尔,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(63.6毫克,0.069毫摩尔,0.1当量)和甲苯(10毫升)的混合物在120℃下搅拌12小时。反应液加水稀释,并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/1)纯化,得到黄色固体产物1-(2-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮(86毫克,收率:28.1%)。LCMS (ESI) :m/z=443 [M+1]⁺。

[0512] 步骤87e:1-(2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-5-基甲基)吡咯烷-2-酮(化合物126)的制备:1-(2-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-5-基)甲基)吡咯烷-2-酮(1208-126)(86毫克,0.19毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-二氧六环(4M,4毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH至9,并用二氯甲烷萃取溶液。将有机相干燥并减压浓缩。残留物通过甲醇打浆纯化,得到白色固体产物1-(2-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)异吲哚啉-5-基甲基)吡咯烷-2-酮(21毫克,收率:30.2%)。LCMS (ESI) :m/z=359 [M+1]⁺。1H NMR (500MHz, DMSO) δ12.72 (s, 1H), 8.07-7.69 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.30 (t, J=8.1Hz, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H)。

[0513] 实施例88:(5-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物127)的制备(按照方案十一线路制备)

[0514] 步骤88a:5-(吡咯烷-1-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯的制备

(化合物1106-127):氮气保护下,六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(500毫克,2.36毫摩尔,1.0当量),吡咯烷-1-碳酰氯(350毫克,2.59毫摩尔,1.1当量),三乙胺(360毫克,3.54毫摩尔,1.5当量)和二氯甲烷(5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。加入碳酸钠溶液淬灭反应,加水(15毫升)稀释后用二氯甲烷萃取(8毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=30/1至15/1)纯化得到黄色油状产物5-(吡咯烷-1-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(701毫克,收率:96.1%)。LCMS(ESI): $m/z=310[M+1]^+$ 。

[0515] 步骤88b:六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1107-127)的制备:将5-(吡咯烷-1-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1106-127)(701毫克,2.26毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水(10毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(6毫升x10)萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到黄色油状产物六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(452毫克,收率:95.7%)。LCMS(ESI): $m/z=210[M+1]^+$ 。

[0516] 步骤88c:(5-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1108-127)的制备:氮气保护下,(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(1107-127)(88毫克,0.42毫摩尔,1.2当量),4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4)(120毫克,0.35毫摩尔,1.0当量),叔丁醇钠(84毫克,0.875毫摩尔,2.5当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(40毫克,0.07毫摩尔,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(32毫克,0.035毫摩尔,0.1当量)和甲苯(10毫升)的混合物在120℃下搅拌过夜。反应液加水(20毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(10毫升x3)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15:1)纯化,得到黄色油状产物(5-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(65毫克,收率:39.6%)。LCMS(ESI): $m/z=472[M+1]^+$ 。

[0517] 步骤88d:(5-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物127)的制备:(5-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(1108-127)(65毫克,0.168毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌1.5小时。减压除去溶剂,残留物加水(10毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取,将有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体产物(5-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基(吡咯烷-1-基)甲酮(31毫克,收率:47.7%)。LCMS(ESI): $m/z=388[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ12.97(s,1H),8.02(s,1H),7.81(d,J=10.9Hz,1H),7.30(t,J=8.3Hz,1H),6.56(t,J=8.5Hz,1H),3.55(dt,J=24.2,12.3Hz,4H),3.25(d,J=6.0Hz,8H),2.91(s,2H),1.74(s,4H)。

[0518] 实施例89:(8-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物128)的制备(按照方案十线路制备)

[0519] 步骤89a: 8-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(化合物1005-128)的制备: 氮气保护条件下, 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(1001-128) (225毫克, 1.06毫摩尔, 1.2当量), 4-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-4) (300毫克, 0.87毫摩尔, 1.0当量)、叔丁醇钠(210毫克, 2.19毫摩尔, 2.5当量)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(51毫克, 0.087毫摩尔, 0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (40毫克, 0.044毫摩尔, 0.05当量)和甲苯(12毫升)的混合物在120℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 用水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物用硅胶柱色谱(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=4/1至2/1)纯化, 得到黄色油状物8-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(140毫克, 收率: 33.56%)。MS(ES⁺): m/z=475[M+H]⁺。

[0520] 步骤89b: 8-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(化合物1006-128)的制备: 8-(2,3-二氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯(1005-128) (140毫克, 0.28毫摩尔, 1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂, 残留物不经过进一步纯化直接用于下一步。MS(ES⁺): m/z=291[M+H]⁺。

[0521] 步骤89c: (8-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物128)的制备: 将8-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1006-128) (104毫克, 0.28毫摩尔, 1.0当量), N,N-二异丙基乙胺(224毫克, 1.74毫摩尔, 6.0当量)和吡咯烷-1-碳酰氯(58毫克, 0.43毫摩尔, 1.5eq)和二氯甲烷的混合物在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应并用二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化, 得到黄色固体产物(8-(2,3-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮。(80毫克, 收率: 71.20%) MS(ES⁺): m/z=388[M+H]⁺. 1H NMR(500MHz, DMSO) δ13.01(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.33(t, J=7.9Hz, 1H), 6.85(t, J=8.3Hz, 1H), 4.18(s, 2H), 3.51(d, J=11.8Hz, 2H), 3.24(t, J=6.1Hz, 4H), 3.14(d, J=12.4Hz, 2H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.82-1.75(m, 2H), 1.73(s, 4H)。

[0522] 实施例90: 4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酮(化合物129)的制备(按照方案十线路制备)

[0523] 步骤90a: 4-(2-氟-4-(1-四氢吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物1005-129)的制备: 在氮气保护下, 将哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1001) (274毫克, 1.47毫摩尔, 1.2当量), 4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-2) (398毫克, 1.22毫摩尔, 1.0当量), 叔丁醇钠(235毫克, 2.45毫摩尔, 2.0当量), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(127毫克, 0.24毫摩尔, 0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(110毫克, 0.12毫摩尔, 0.1当量)的甲苯(18毫升)溶液在120℃下搅拌过夜。反应液用水(50毫升)稀释, 并用乙酸乙酯(15mLx2)萃取。合并的有机层用盐水(40mLx2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 真空浓缩。残余物用硅胶柱(洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯=50/1至2/1)纯化, 得到4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(380毫克, 收率: 70.38%)。LCMS(ESI): m/z=431[M+1]⁺。

[0524] 步骤90b: 1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪盐酸盐(化合物1006-129)的制备: 将4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1005-129) (150毫克, 0.348毫摩尔, 1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M, 3毫升)的混合物在室温下搅拌4小时。减压除去溶剂, 得1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪盐酸盐(105毫克, 收率: 95.45%)。LCMS (ESI) : $m/z = 247 [M+1]^+$ 。

[0525] 步骤90c: 4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)吡咯烷-1-甲酮的制备(化合物129): 在氮气保护下, 将1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪(1006-129) (65毫克, 0.264毫摩尔, 1.0当量), 吡咯烷-1-甲酰氯(28毫克, 0.211毫摩尔, 0.8当量), N,N-二异丙基乙胺(68毫克, 0.528毫摩尔, 2.0当量)和四氢呋喃(3毫升)的混合物在30℃搅拌过夜。反应液用水(20毫升)稀释, 用乙酸乙酯(8mLx2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20mLx1)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。残余物经Prep-TLC(二氯甲烷/甲醇=10:1)纯化, 得到白色固体(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮(74毫克, 收率: 89.16%)。LCMS (ESI) : $m/z = 344 [M+1]^+$ 。¹HNMR (500MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (dd, J=33.8, 11.2Hz, 2H), 7.01 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.32 (d, J=5.1Hz, 8H), 3.00 (d, J=4.3Hz, 4H), 1.76 (s, 4H)。

[0526] 实施例91: (4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物130)的制备(按照方案十线路制备)

[0527] 步骤91a: 3,5-二甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物1002-130)的制备: 氮气保护下, 将3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1001) (500毫克, 2.345毫摩尔, 1.0当量), 哌啶-1-碳酰氯(342毫克, 2.57毫摩尔, 1.1当量), 三乙胺(590毫克, 5.84毫摩尔, 2.5当量)的四氢呋喃(10毫升)溶液在70℃下搅拌三天。反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机层干燥, 并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化, 得到黄色油状产物3,5-二甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(520毫克, 收率: 71.33%)。LCMS (ESI) : $m/z = 312 [M+1]^+$ 。

[0528] 步骤91b: (2,6-二甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(化合物1003-130)的制备: 将3,5-二甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1002-130) (520毫克, 1.67毫摩尔, 1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。将反应液减压浓缩得到产物黄色固体产物(2,6-二甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(400毫克, 粗品)。LCMS (ESI) : $m/z = 212 [M+1]^+$ 。

[0529] 步骤91c: ((4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1004-130)的制备: 氮气保护下, 将(2,6-二甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(1003-130) (200毫克, 0.94毫摩尔, 1.0当量), 4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-2) (307毫克, 0.94毫摩尔, 1.0当量)、叔丁醇钠(272毫克, 2.82毫摩尔, 3.0当量)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(9毫克, 0.018毫摩尔, 0.02当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(9毫克, 0.009毫摩尔, 0.01当量)和甲苯(5毫升)的混合物在120℃下搅拌3小时。反应液加水稀释并用乙酸乙酯萃取, 将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化, 得到棕色固体产物((4-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)吡咯烷-1-基)甲酮(520毫克, 粗品)。LCMS (ESI) : $m/z = 456 [M+1]^+$ 。

[0530] 步骤91d: (4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(化合物130)的制备:将(4-(2,3-二氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)(哌啶-1-基)甲酮(1004-130)(80毫克,0.168毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂。残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到黄色固体产物(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(40毫克,收率:62.50%)。LCMS(ESI): $m/z=372[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.87(s,1H),8.14(s,1H),7.88(s,1H),7.40(d,J=13.8Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=8.7Hz,1H),3.57(s,2H),3.34(s,4H),3.01(d,J=9.6Hz,2H),2.90-2.79(m,2H),1.78(s,4H),1.20(d,J=6.3Hz,6H)。

[0531] 实施例92:(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(化合物132)的制备(按照方案十线路制备)

[0532] 氮气保护下,将1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪(1006-129)(110毫克,0.39毫摩尔,1.0当量),1-羟基环己烷-1-甲酸(67毫克,0.47毫摩尔,1.2当量),HATU(178.6毫克,0.47毫摩尔,1.2当量),N,N-二异丙基乙胺(301毫克,2.34毫摩尔,6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:乙酸乙酯)纯化得到黄色固体产物(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(40毫克,收率:40.4%)。LCMS(ESI): $m/z=373[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.91(s,1H),8.17(s,1H),7.90(s,1H),7.43(d,J=14.1Hz,1H),7.35(d,J=8.2Hz,1H),7.01(t,J=8.9Hz,1H),5.29(s,1H),4.11(d,J=5.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.98(s,4H),1.85-1.35(m,9H),1.20(dd,J=24.1,12.3Hz,1H)。

[0533] 实施例93:(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)(六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(化合物133)的制备(按照方案十线路制备)

[0534] 氮气保护下,在0℃下,往八氢环戊并[c]吡咯盐酸盐(50毫克,0.339毫摩尔,1.0当量),吡啶(40毫克,0.508毫摩尔,1.5当量)和二氯甲烷(2毫升)的混合物中滴加三光气(50毫克,0.170毫摩尔,0.5当量)的二氯甲烷(1毫升)溶液。混合物在常温下搅拌5小时。往反应液中滴加1摩尔/升的盐酸溶液(8毫升)。水相用二氯甲烷萃取(8毫升x3)。合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和食盐水洗涤(10毫升x2),然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物溶解于二氧六环(2毫升)中,然后加入1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪盐酸盐(1006-129)(30毫克,0.094毫摩尔,0.3当量)和三乙胺(28毫克,0.282毫摩尔,0.9当量),混合物在常温下搅拌过夜。反应液加水(10毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(6毫升x4)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化,得到白色固体(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪-1-基)(六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(27毫克,收率:75%)。LCMS(ESI): $m/z=384[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.87(s,1H),8.14(s,1H),7.88(s,1H),7.41(d,J=14.2Hz,1H),7.34(d,J=8.2Hz,1H),7.01(t,J=8.9Hz,1H),3.49(dd,J=10.9,7.7Hz,2H),3.31(d,J=4.5Hz,4H),3.06(dd,J=11.0,3.6Hz,2H),2.98(d,J=4.3Hz,4H),2.55(d,J=3.2Hz,2H),1.81-1.60(m,3H),1.51(dt,J=12.6,6.4Hz,1H),1.42-1.28(m,2H)。

[0535] 实施例94:1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-((4-氟苯基)磺酰基)哌嗪(化合物134)的制备(按照方案十线路制备)

[0536] 氮气保护下,在0℃,向1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌嗪盐酸盐(1006-129)(50毫克,0.157毫摩尔,1.0当量),三乙胺(39.6毫克,0.392毫摩尔,2.5当量)和二氯甲烷(2毫升)的混合物中滴加4-氟苯磺酰氯(37毫克,0.188毫摩尔,1.2当量)的二氯甲烷(1毫升)溶液。混合物在常温下搅拌1小时。反应液加水(10毫升)稀释后用二氯甲烷萃取(6毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化,得到白色固体产物1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-((4-氟苯基)磺酰基)哌嗪(39毫克,收率:61.9%)。LCMS(ESI): $m/z=405[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.87(s,1H),8.13(s,1H),7.86(dd,J=8.4,5.2Hz,3H),7.52(t,J=8.7Hz,2H),7.39(d,J=14.0Hz,1H),7.33(d,J=8.2Hz,1H),7.00(t,J=8.8Hz,1H),3.07(s,8H)。

[0537] 实施例95:(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(化合物136)的制备(按照方案九线路制备)

[0538] 在冰盐浴下,往含有异吲哚啉(100毫克,0.84毫摩尔,1.0当量)和吡啶(132.3毫克,1.7毫摩尔,2.0当量)的二氯甲烷溶液中滴加三光气(372.2毫克,1.25毫摩尔,1.5当量)。将混合物在5℃下半搅拌30分钟。氮气保护下,减压除去溶剂,残留物不经过进一步纯化,直接用于下一步。向4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(30毫克,0.12毫摩尔,1.0当量)、N,N-二异丙基乙胺(47.5毫克,0.37毫摩尔,3.0当量)和10毫升四氢呋喃的混合物中加入上一步所得产品(粗品,溶于四氢呋喃)。混合物在室温下搅拌一小时。用乙酸乙酯稀释反应液,有机相经过水洗和饱和食盐水洗,然后,有机相经过减压蒸馏,残留物经制备薄层色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=10/1)得到白色固体(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(34.7毫克,收率:72.7%)。LCMS(ESI): $m/z=391(M+H)^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.94(s,1H),8.18(s,1H),7.95(s,1H),7.45-7.39(m,2H),7.36-7.30(m,3H),7.27(dd,J=5.5,3.2Hz,2H),4.74(s,4H),3.88(d,J=12.9Hz,2H),3.00(t,J=11.7Hz,1H),2.90(t,J=11.6Hz,2H),1.83-1.64(m,4H)。

[0539] 实施例96:环戊基(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(化合物138)的制备(按照方案九线路制备)

[0540] 往4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(60毫克,0.21毫摩尔,1.0当量),环戊基甲酸(27毫克,0.23毫摩尔,1.1当量)、N,N-二异丙基乙胺(82毫克,0.63毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(1.5毫升)的混合物中加入HATU(97毫克,0.26毫摩尔,1.2当量)。混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物用水(20毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升x3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升x1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=15:1)纯化,得到白色固体环戊基(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(46毫克,收率:63%)。LCMS(ESI): $m/z=342[M+1]^+$;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=15:1)。¹H NMR(500MHz,MeOD) δ 7.86(s,2H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.18(dd,J=18.7,10.6Hz,2H),4.63(d,J=13.2Hz,1H),4.15(d,J=13.2Hz,1H),3.14(t,J=12.4Hz,1H),3.10-2.96(m,2H),2.65(t,J=12.0Hz,1H),1.92-1.49(m,12H)。

[0541] 实施例97: (4-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(化合物139)的制备(按照方案九线路制备)

[0542] 氮气保护下,向4-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-70)(100毫克,0.337毫摩尔,1.0当量),1-羟基环己烷-1-羧酸(49毫克,0.337毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(261毫克,2.02毫摩尔,6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(4毫升)的混合物中加入HATU(154毫克,0.404毫摩尔,1.2当量)。混合物在常温下搅拌2小时。反应液加水(20毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(10毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x3),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化,得到白色固体产物(4-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(51毫克,收率:42.9%)。LCMS(ESI): $m/z=354[M+1]^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.86(s,1H),8.11(s,1H),7.86(s,1H),7.51(d,J=8.1Hz,2H),7.20(d,J=8.1Hz,2H),5.17(s,1H),4.81(s,2H),3.04-2.53(m,3H),1.88-1.37(m,14H)。

[0543] 实施例98: (4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(化合物140)的制备(按照方案九线路制备)

[0544] 向1-羟基环己烷-1-甲酸(30毫克,0.2毫摩尔,1.0当量),4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(50毫克,0.2毫摩尔,1.0当量)、N,N-二异丙基乙胺(78.7毫克,0.6毫摩尔,3.0当量)和5毫升N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(85毫克,0.22毫摩尔,1.1当量)。混合物在室温下搅拌两小时。用乙酸乙酯稀释反应液。有机相经过水洗和饱和食盐水洗后减压浓缩,残留物经硅胶柱层析色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=10/1)得到白色固体(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(1-羟基环己基)甲酮(34.8毫克,收率:45.2%)。LCMS(ESI): $m/z=372(M+H)^+$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.94(s,1H),8.19(s,1H),7.94(s,1H),7.40(dd,J=8.7,6.6Hz,2H),7.25(t,J=8.1Hz,1H),5.18(s,1H),4.74(d,J=83.8Hz,2H),2.87(dt,J=76.7,13.9Hz,3H),1.81-1.39(m,14H)。

[0545] 实施例99: (4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(1-氟环己基)甲酮(化合物141)的制备(按照方案九线路制备)

[0546] 将HATU(72毫克,0.188毫摩尔,1.2当量)加入到4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(50毫克,0.157毫摩尔,1.0当量),1-氟环己烷-1-甲酸(23毫克,0.157毫摩尔,1.0当量),二异丙基乙胺(71毫克,0.55毫摩尔,3.5当量)和2毫升N,N-二甲基甲酰胺的混合物中。混合物在室温下搅拌半小时,用乙酸乙酯稀释。有机相经水洗和饱和食盐水洗后减压浓缩,残留物经制备薄层色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=20/1)得到白色固体(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(1-氟环己基)甲酮(47毫克,收率:79.6%)。LCMS(ESI): $m/z=374(M+H)^+$ 。熔点:163~165 $^{\circ}C$ 。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.93(s,1H),8.20(s,1H),7.94(s,1H),7.40(t,J=10.5Hz,2H),7.28(t,J=8.0Hz,1H),4.48(s,2H),3.10(dd,J=30.6,18.5Hz,2H),2.73(s,1H),1.86(dd,J=58.0,10.9Hz,6H),1.67-1.52(m,7H),1.29(d,J=12.3Hz,1H)。

[0547] 实施例100: (4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(四氢咪喃-3-基)甲酮(化合物144)的制备(按照方案九线路制备)

[0548] 向4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(85毫克,0.269毫摩

尔,1.0当量),3-四氢呋喃甲酸(31毫克,0.269毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(207毫克,1.60毫摩尔,6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物中加入HATU(123毫克,0.323毫摩尔,1.2当量)。混合物在常温下搅拌2小时。反应液加水(15毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(10毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x3),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到白色固体产物(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮(52毫克,收率:55.9%)。LCMS(ESI): $m/z=344[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.94(s,1H),8.21(s,1H),7.93(s,1H),7.40(t,J=9.9Hz,2H),7.28(t,J=8.0Hz,1H),4.56(d,J=12.4Hz,1H),4.08(d,J=12.8Hz,1H),3.89(dd,J=18.3,8.4Hz,1H),3.79-3.60(m,3H),3.37(dt,J=10.7,5.9Hz,1H),3.22-2.97(m,2H),2.66(t,J=12.3Hz,1H),2.16-1.84(m,2H),1.78(t,J=15.5Hz,2H),1.66-1.40(m,2H)。

[0549] 实施例101:4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基(3-羟基环戊基)甲酮(化合物145)的制备(按照方案九线路制备)

[0550] 向4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(80毫克,0.254毫摩尔,1.0当量),3-羟基环戊烷-1-羧酸(33毫克,0.254毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(197毫克,1.52毫摩尔,6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物中加入1-羟基苯并三唑(41毫克,0.305毫摩尔,1.2当量),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(58毫克,0.305毫摩尔,1.2当量)。混合物在常温下搅拌过夜。反应液加水(15毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(10毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x3),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化,得到上点白色固体产物(化合物145a(顺式或反式))(10毫克,收率:22.2%)。LCMS(ESI): $m/z=358[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.93(s,1H),8.20(s,1H),7.93(s,1H),7.40(t,J=10.4Hz,2H),7.27(t,J=7.9Hz,1H),4.58(d,J=5.1Hz,2H),4.08(d,J=4.8Hz,2H),3.20-2.86(m,3H),2.64(t,J=12.2Hz,1H),1.70(dddd,J=60.1,54.7,46.3,39.8Hz,10H)。下点黄色固体产物(化合物145b(反式或顺式))(10毫克,收率:22.2%)。LCMS(ESI): $m/z=358[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.93(s,1H),8.20(s,1H),7.93(s,1H),7.39(t,J=10.1Hz,2H),7.27(t,J=8.0Hz,1H),4.56(d,J=12.8Hz,1H),4.44(d,J=3.6Hz,1H),4.18(s,1H),4.07(d,J=11.4Hz,1H),3.24-2.95(m,3H),2.62(t,J=12.2Hz,1H),1.95-1.38(m,10H)。

[0551] 实施例102:4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基(3-羟基环己基)甲酮(化合物148)的制备(按照方案九线路制备)

[0552] 向4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(80毫克,0.254毫摩尔,1.0当量),3-羟基环己烷-1-羧酸(36毫克,0.254毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(197毫克,1.52毫摩尔,6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)的混合物中加入HATU(116毫克,0.305毫摩尔,1.2当量)。混合物在常温下搅拌2小时。反应液加水(10毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(8毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x3),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化,得到白色固体产物(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)(3-羟基环己基)甲酮(54.4毫克,收率:57.3%)。LCMS(ESI): $m/z=372[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz,DMSO) δ 12.94(s,1H),8.20(s,1H),7.93(s,1H),7.40(t,J=10.3Hz,2H),7.27(t,J=7.9Hz,1H),4.69-4.37(m,2H),3.74(dd,J

=259.5, 37.9Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.84 (ddd, J=49.1, 31.0, 18.9Hz, 3H), 1.85-1.18 (m, 12H).

[0553] 实施例103: 4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基(2-羟基环己基)甲酮(化合物149)的制备(按照方案九线路制备)

[0554] 向4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(化合物0904-119)(80毫克, 0.254毫摩尔, 1.0当量), 2-羟基环己烷-1-羧酸(36毫克, 0.254毫摩尔, 1.0当量), N,N-二异丙基乙胺(197毫克, 1.52毫摩尔, 6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)的混合物中加入HATU(116毫克, 0.305毫摩尔, 1.2当量)。混合物在常温下搅拌2小时。反应液加水(10毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(8毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x3), 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化, 得到上点白色固体产物(化合物149a(顺式或反式))(43.3毫克, 收率:46.1%)。LCMS(ESI): m/z=372[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ12.94(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.40(t, J=10.0Hz, 2H), 7.28(t, J=8.0Hz, 1H), 5.06(s, 1H), 4.58(s, 1H), 4.00(d, J=37.1Hz, 2H), 3.23-2.98(m, 2H), 2.80-2.54(m, 2H), 1.88-1.33(m, 12H)。下点白色固体产物(化合物149b(反式或顺式))(10毫克, 收率:10.6%)。LCMS(ESI): m/z=372[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ12.93(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.39(t, J=9.7Hz, 2H), 7.33-7.12(m, 1H), 4.57(dd, J=42.7, 32.7Hz, 2H), 4.19(d, J=11.3Hz, 1H), 3.54(d, J=30.1Hz, 1H), 3.06(dd, J=26.8, 14.5Hz, 2H), 2.59(dd, J=25.5, 13.9Hz, 2H), 1.86-1.23(m, 12H)。

[0555] 实施例104: 4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基(1-甲氧基环己基)甲酮(化合物150)的制备(按照方案九线路制备)

[0556] 氮气保护下, 4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(120毫克, 0.378毫摩尔, 1.2当量), 1-甲氧基环己烷-1-羧酸(50毫克, 0.315毫摩尔, 1.0当量), HATU(144毫克, 0.378毫摩尔, 1.2当量), N,N-二异丙基乙胺(244毫克, 1.89毫摩尔, 6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(3毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液加水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(乙酸乙酯)纯化得到黄色固体产物4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基(1-甲氧基环己基)甲酮(94毫克, 收率:77.4%)。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ12.94(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.39(t, J=10.3Hz, 2H), 7.27(t, J=8.0Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 4.61(s, 1H), 3.19-2.96(m, 5H), 2.81(d, J=79.4Hz, 1H), 2.69(s, 1H), 1.90(d, J=13.5Hz, 2H), 1.80(d, J=12.6Hz, 2H), 1.71-1.41(m, 9H)。

[0557] 实施例105: 1-(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)-3-羟基-3-甲基丁-1-酮(化合物151)的制备(按照方案九线路制备)

[0558] 向4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(80毫克, 0.254毫摩尔, 1.0当量), 3-羟基-3-甲基丁酸(30毫克, 0.254毫摩尔, 1.0当量), N,N-二异丙基乙胺(197毫克, 1.52毫摩尔, 6.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(2毫升)混合物中加入HATU(116毫克, 0.305毫摩尔, 1.2当量)。混合物在常温下搅拌2小时。反应液加水(10毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(8毫升x4)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(20毫升x3), 用无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化, 得到黄色固体产物1-(4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-1-基)-3-羟基-3-甲基丁-1-酮(56.4毫克, 收率:

64.1%)。LCMS (ESI) : $m/z=346[M+1]^+$ 。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.62 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.08 (dt, $J=24.1, 12.3$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.77 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 1.51 (dd, $J=12.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.19 (s, 6H)。

[0559] 实施例106: 4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酰胺(化合物152)的制备(按照方案九线路制备)

[0560] 氮气保护下,在0℃下,向4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶盐酸盐(0904-119)(50毫克,0.159毫摩尔,1.0当量),吡啶(63毫克,0.795毫摩尔,5.0当量)和二氯甲烷(2毫升)混合物中滴加三光气(142毫克,0.477毫摩尔,3.0当量)的二氯甲烷(1毫升)溶液。混合物升温至常温并搅拌4小时。向反应液中滴加6毫升1摩尔/升的盐酸水溶液。水相用二氯甲烷萃取(6毫升x3)。合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤(10毫升x2),然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物溶解于二氯甲烷(2毫升)中,往里面加入1-氨基-2-甲基丙-2-醇(20毫克,0.224毫摩尔,1.4当量),三乙胺(48毫克,0.477毫摩尔,3.0当量)。混合物在常温下搅拌2小时。向反应液中加入2摩尔/升的氢氧化钠溶液并在常温下搅拌2小时。反应液加水(10毫升)稀释,并用二氯甲烷萃取(6毫升x4)。有机相用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体产物4-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-1-甲酰胺(21.3毫克,收率:37.2%)。LCMS (ESI) : $m/z=361[M+1]^+$ 。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.12 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 3.12-2.87 (m, 3H), 2.80 (t, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.56 (dd, $J=21.8, 12.3$ Hz, 2H), 1.05 (s, 6H)。

[0561] 实施例107: 1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(化合物153)的制备(按照方案八线路制备)

[0562] 步骤107a: 1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸甲酯(化合物0702-153): 氮气保护下,将4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-2)(5克,15.38毫摩尔,1.0当量),哌啶-4-羧酸甲酯(3.3克,23.08毫摩尔,1.5当量),碳酸铯(12克,38.45毫摩尔,2.5当量),2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(718毫克,1.54毫摩尔,0.1当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(704毫克,0.769毫摩尔,0.05当量)和二氧六环(60毫升)混合物在115℃下搅拌两天。反应液加水(120毫升)稀释后用乙酸乙酯萃取(50毫升x3)。合并的有机层用饱和食盐水洗涤(150毫升x1),用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1)纯化得到黄色油状产物1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸甲酯(3.5克,收率:59%)。LCMS (ESI) : $m/z=388[M+1]^+$ 。

[0563] 步骤107b: 1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸(化合物0801-153)的制备: 将1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸甲酯(0702-153)(1.2克,0.842毫摩尔,1.0当量)加入2摩尔/升氢氧化钠溶液和四氢呋喃的混合溶液(8毫升+4毫升)中,混合物在55℃下搅拌过夜。反应液调节pH到1,并用二氯甲烷(10毫升x5)萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(50毫升x1),再用无水硫酸

钠干燥,减压浓缩得到黄色固体产物1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸(1.03克,收率:88.9%)。LCMS (ESI) : $m/z=375[M+1]^+$ 。

[0564] 步骤107c: (1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(化合物0803-153)的制备:将1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸(0801-153)(80毫克,0.214毫摩尔,1.0当量),八氢环戊烷[c]吡咯盐酸盐(38毫克,0.257毫摩尔,1.2当量),HATU(98毫克,0.257毫摩尔,1.2当量),N,N-二异丙基乙胺(83毫克,0.643毫摩尔,3.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(5毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层干燥,并减压浓缩得到黄色固体产物(1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(130毫克,粗品)。LCMS (ESI) : $m/z=467[M+1]^+$ 。

[0565] 步骤107d: (1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(化合物153)的制备:将(1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(0803-153)(130毫克,0.278毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,4毫升)的混合物在室温下搅拌1小时。减压除去溶剂,残留物加水稀释,用碳酸钠溶液调节 $pH=8$,并用二氯甲烷萃取,将有机相干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化,得到白色固体产物(1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(六氢环戊烷[c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(50毫克,收率:47.17%)。LCMS (ESI) : $m/z=383[M+1]^+$ 。1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.87(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.45-7.35(m, 1H), 7.32(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.99(t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.77-3.63(m, 1H), 3.51(dd, $J=11.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.36(d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.27(s, 1H), 3.12(dd, $J=12.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.75-2.63(m, 3H), 2.56(dd, $J=10.1, 6.3$ Hz, 2H), 1.87-1.61(m, 7H), 1.61-1.47(m, 1H), 1.41(ddt, $J=18.0, 11.9, 6.0$ Hz, 2H)。

[0566] 实施例108: (1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(化合物156)的制备(按照方案八线路制备)

[0567] 步骤108a: (1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(化合物0803-156)的制备:氮气保护下,往1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸(0801-153)(50毫克,0.134毫摩尔,1.0当量),异吲哚啉(16毫克,0.134毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(35毫克,0.268毫摩尔,2.0当量)和二氯甲烷(2毫升)的混合物中加入HATU(61毫克,0.161毫摩尔,1.2eq)。混合物在常温下搅拌3小时。反应液加水稀释(10毫升),并用二氯甲烷萃取(6毫升x4)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到白色固体产物(1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(48毫克,收率:75.5%)。LCMS (ESI) : $m/z=475[M+1]^+$ 。

[0568] 步骤108b: (1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(化合物156):将(1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(0803-156)(48毫克,0.101毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压浓缩反应液,残留物加水(10毫升)稀释,

用碳酸钠溶液调节pH=10,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化,得到白色固体产物(1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(异吲哚啉-2-基)甲酮(15毫克,收率:38.1%)。LCMS(ESI): $m/z=391[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.87(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.43-7.22(m, 6H), 7.03(t, J=8.8Hz, 1H), 4.96(s, 2H), 4.66(s, 2H), 3.41(d, J=11.6Hz, 2H), 2.80-2.66(m, 3H), 1.90-1.73(m, 4H)。

[0569] 实施例109: (1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)甲酮(化合物157)(按照方案八线路制备)

[0570] 步骤109a: (5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)(1-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(化合物0803-157)的制备:氮气保护下,往1-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸(0801-55)(100毫克,0.282毫摩尔,1.0当量),6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶盐酸盐(16毫克,0.282毫摩尔,1.0当量),N,N-二异丙基乙胺(73毫克,0.564毫摩尔,2.0当量)和二氯甲烷(2毫升)的混合物中加入HATU(129毫克,0.338毫摩尔,1.2eq)。混合物在常温下搅拌3小时。反应液加水稀释(10毫升),并用二氯甲烷萃取(6毫升x4)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(20毫升x1),然后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(二氯甲烷/甲醇=16/1)纯化,得到白色固体(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)(1-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(78毫克,收率:60.9%)。LCMS(ESI): $m/z=458[M+1]^+$ 。

[0571] 步骤109b: (1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)甲酮(化合物157):将(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)(1-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲酮(0803-157)(78毫克,0.171毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。反应液减压浓缩,残留物加水(10毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=10,并用二氯甲烷(4毫升x5)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到黄色固体(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)(5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基)甲酮(36毫克,收率:56.4%)。LCMS(ESI): $m/z=374[M+1]^+$ 。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.76(s, 1H), 8.48(d, J=4.5Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.79(t, J=7.5Hz, 2H), 7.43(d, J=8.5Hz, 2H), 7.32(dd, J=7.5, 4.5Hz, 1H), 6.94(d, J=7.8Hz, 2H), 4.99(d, J=28.7Hz, 2H), 4.65(d, J=32.8Hz, 2H), 3.75(d, J=6.3Hz, 2H), 2.76(dd, J=25.0, 12.5Hz, 3H), 1.84(d, J=12.2Hz, 2H), 1.74(dd, J=11.9, 6.8Hz, 2H)。

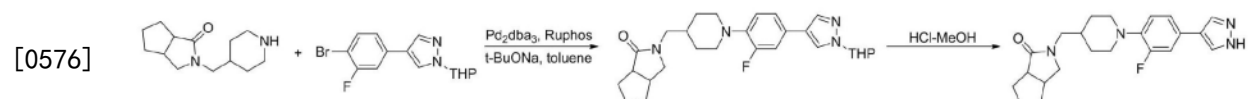
[0572] 实施例110: 2-(1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)异吲哚啉-5-腈(化合物158)的制备(按照方案八线路制备)

[0573] 步骤110a: 2-(1-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)异吲哚啉-5-腈(化合物0803-158)的制备:1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-羧酸(0801-55)(250毫克,0.704毫摩尔,1.0当量),异吲哚啉-5-腈盐酸盐(153毫克,0.845毫摩尔,1.2当量),HATU(321毫克,0.845毫摩尔,1.2当量),N,N-二异丙基乙胺(454毫克,3.52毫摩尔,5.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(6毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层干燥,并减压浓缩。残留物用硅胶柱(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得到黄色固体产物2-(1-(4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-

4-基)苯基)哌啶-4-羰基)异吲哚啉-5-腈(260毫克,收率:76.9%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.06-7.69 (m, 4H), 7.57 (dd, $J=10.8, 8.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J=19.8$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J=16.9$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.85-2.59 (m, 3H), 1.83 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H)。

[0574] 步骤110b: 2-(1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)异吲哚啉-5-腈(化合物158)的制备: 将2-(1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)异吲哚啉-5-腈(0803-158)(260毫克, 0.54毫摩尔, 1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M, 6毫升)的混合物在室温下搅拌1.0小时。减压除去溶剂, 残留物加水稀释, 用碳酸钠溶液调节pH=9, 并用二氯甲烷萃取。将有机相干燥并减压浓缩。残留物通过甲醇打浆纯化, 得到紫色固体产物2-(1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-羰基)异吲哚啉-5-腈(60毫克, 收率: 28.0%)。LCMS (ESI): $m/z=398[M+1]^+$ 。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.06-7.69 (m, 4H), 7.57 (dd, $J=10.8, 8.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J=19.8$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J=16.9$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 2.85-2.59 (m, 3H), 1.83 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H)。

[0575] 实施例111: 2-((1-(2-氟-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢环戊烷[c]吡咯-1(2H)-酮(化合物160)的制备



[0577] 步骤111a: 2-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢环戊烷[c]吡咯-1(2H)-酮的制备: 往4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(0103-2)(200毫克, 0.62毫摩尔, 1.0当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(28毫克, 0.031毫摩尔, 0.05当量), 2-二环己基磷-2', 6'-二异丙氧基-1, 1'-联苯(29毫克, 0.062毫摩尔, 0.1当量), 叔丁醇钠(148毫克, 1.54毫摩尔, 2.5当量)和甲苯(8毫升)的混合物中加入2-(哌啶-4-基甲基)六氢环戊烷[c]吡咯-1(2H)-酮(150毫克, 0.68毫摩尔, 1.1当量)。混合物在氮气氛围下加热至120°C反应过夜。混合物用水(15毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷: 甲醇=20:1)纯化, 得到淡黄色油状物2-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢环戊烷[c]吡咯-1(2H)-酮(267毫克, 收率: 93%)。LCMS (ESI): $m/z=467[M+1]^+$; TLC: Rf 0.5(二氯甲烷: 甲醇=20:1)。

[0578] 步骤111b: 2-((1-(2-氟-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢环戊烷[c]吡咯-1(2H)-酮(化合物160)的制备: 2-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢环戊烷[c]吡咯-1(2H)-酮(267毫克, 0.57毫摩尔, 1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M, 5毫升)的混合物在室温下搅拌4小时。混合物用水(20毫升)稀释, 加入碳酸钠固体调节pH=10。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物用甲醇(3毫升)稀释然后过滤。固体用甲醇洗涤然后在真空下干燥, 得到白色固体2-((1-(2-氟-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)六氢环戊烷[c]吡咯-1(2H)-酮(123毫克, 收率: 56%)。LCMS (ESI): $m/z=383[M+1]^+$; TLC: Rf 0.5(二氯甲烷: 甲醇=10:1)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 12.86 (s, 1H),

8.12(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.34(dd, J=29.1, 11.2Hz, 2H), 6.98(t, J=8.9Hz, 1H), 3.56(t, J=9.2Hz, 1H), 3.33(s, 2H), 3.18-3.12(m, 1H), 3.00(dd, J=12.8, 7.1Hz, 2H), 2.78(dd, J=8.7, 7.1Hz, 1H), 2.63(dd, J=21.6, 10.5Hz, 3H), 1.83-1.55(m, 7H), 1.44-1.09(m, 4H).

[0579] 实施例112:1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环庚-2-酮(化合物161)的制备(按照方案一线路制备)

[0580] 步骤112a:4-((2-氧代氮杂环庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物0107-161)的制备:氮气保护下,在0℃下,往己内酰胺(251毫克,2.22毫摩尔,1.3当量)和N,N-二甲基甲酰胺的混合物(10毫升)中加入氢化钠(60%,89毫克,2.22毫摩尔,1.3当量),将反应液在室温下搅拌半小时。往反应液里滴加4-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(500毫克,1.71毫摩尔,1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(5毫升)。反应在65℃下搅拌过夜。反应液加水(60毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(30毫升x4)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(100毫升x3),用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/2)纯化,得到淡黄色油状产物4-((2-氧代氮杂环庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(102毫克,收率:19.2%)。LCMS(ESI):m/z=311[M+1]⁺。

[0581] 步骤112b.:1-(哌啶-4-基甲基)氮杂环庚-2-酮(化合物0108-161)的制备:将4-((2-氧代氮杂环庚烷-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0107-161)(102毫克,0.329毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,6毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液减压浓缩,残留物加水(5毫升)稀释,用氢氧化钠溶液调节pH至13,并用二氯甲烷(5毫升x4)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到黄色油状产物1-(哌啶-4-基甲基)氮杂环庚-2-酮(71.9毫克,收率:100%)。LCMS(ESI):m/z=211[M+1]⁺。

[0582] 步骤112c:1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环庚-2-酮(化合物0109-161)的制备:氮气保护下,将4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(0103-2)(93毫克,0.285毫摩尔,1.0当量),1-(哌啶-4-基甲基)氮杂环庚-2-酮(0108-161)(71.9毫克,0.342毫摩尔,1.2当量),叔丁醇钠(68.5毫克,0.713毫摩尔,2.5当量),2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(26毫克,0.057毫摩尔,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钨(26毫克,0.0285毫摩尔,0.1当量)的甲苯(4毫升)溶液在120℃下搅拌过夜。反应液加水(15毫升)稀释,并用乙酸乙酯萃取(10毫升x3)。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(30毫升x1),用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(乙酸乙酯/甲醇=20/1)纯化,得到黄色固体1-((1-(2-氟-4-(1-(四氢2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环庚-2-酮(71毫克,收率:54.9%)。LCMS(ESI):m/z=455[M+1]⁺。

[0583] 步骤112d:1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环庚-2-酮(化合物161):将1-((1-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-酮(0109-161)(71毫克,0.156毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,4毫升)的混合物在室温下搅拌2.0小时。反应液减压浓缩,残留物加水(5毫升)稀释,用碳酸钠溶液调节pH=9,并用二氯甲烷(5毫升x4)萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。残留物用厚制备薄层色谱(展开剂:二氯甲烷/甲醇=12/1)纯化,得到白色固体1-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)氮杂环庚-2-酮(36毫克,收率:62.4%)。LCMS(ESI):m/z=371[M+1]⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ12.85(s, 1H), 8.09(d, J=

24.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.34 (dd, J=29.0, 11.8Hz, 2H), 6.99 (t, J=8.9Hz, 1H), 3.38 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.22 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.61 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 1.67 (d, J=10.7Hz, 5H), 1.56 (s, 4H), 1.37-1.28 (m, 2H).

[0584] 实施例113:2-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(化合物163)的制备(按照方案十三线路制备)

[0585] 步骤113a:4-((1,1-二氧化-1,2-噻嗪-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物1302-163)的制备:往氢化钠(60%分散在矿物油中,80毫克,2.0毫摩尔,1.3当量)和N,N-二甲基甲酰胺(10毫升)的混合物中加入1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(1301-163)(270毫克,2.0毫摩尔,1.3当量)。混合物在室温下搅拌0.5小时。加入4-((甲基磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0105-1)(450毫克,1.54毫摩尔,1.0当量),然后将混合物在氮气氛围下加热至65℃反应3小时。加入饱和氯化铵水溶液(30毫升)淬灭反应。水层用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物在硅胶上进行柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯2:1),得到淡黄色油状物4-((1,1-二氧化-1,2-噻嗪-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(512毫克,收率:100%)。LCMS(ESI):m/z=333[M+1]⁺;TLC:Rf0.3(石油醚:乙酸乙酯=2:1)。

[0586] 步骤113b:2-(哌啶-4-基甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(化合物1303-163)的制备:4-((1,1-二氧化-1,2-噻嗪-2-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1302-163)(512毫克,1.54毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,5毫升)的混合物在室温下搅拌3小时。减压下除去溶剂,残余物溶于甲醇(5毫升)和水(1毫升)中。加入氢氧化钠(74毫克,1.85毫摩尔,1.2当量)。混合物在减压下浓缩。残余物用二氯甲烷(30毫升)稀释,然后过滤。滤液经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到白色固体2-(哌啶-4-基甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(342毫克,收率:96%)。LCMS(ESI):m/z=233[M+1]⁺;TLC:Rf0.3(二氯甲烷:甲醇=10:1)。

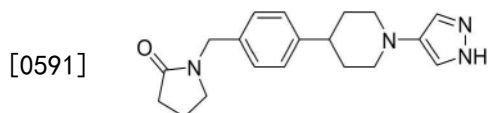
[0587] 步骤113c:2-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(化合物1304-163)的制备:往4-(4-溴-3-氟苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(1303-163)(130毫克,0.40毫摩尔,1.0当量),三(二亚苄基丙酮)二钯(18毫克,0.02毫摩尔,0.05当量),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(23毫克,0.04毫摩尔,0.1当量)和叔丁醇钠(96毫克,1.0毫摩尔,2.5当量)和甲苯(8毫升)的混合物中加入2-(哌啶-4-基甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(79毫克,0.43毫摩尔,1.2当量)。混合物在氮气氛围下加热至120℃反应过夜。混合物用水(20毫升)稀释。水层用乙酸乙酯(15毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲烷:甲醇=40:1)纯化,得到淡黄色油状物2-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(86毫克,收率:45%)。LCMS(ESI):m/z=477[M+1]⁺;TLC:Rf0.5(二氯甲烷:甲醇=40:1)。

[0588] 步骤113d:2-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(化合物163)的制备:2-((1-(2-氟-4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(1304-163)(86毫克,0.18毫摩尔,1.0当量)和氯化氢-甲醇溶液(4M,3毫升)的混合物在室温下搅拌3小时。混合物用水(20毫升)稀释,加入碳酸钠固体调节pH=10,然后水层用乙酸乙酯(20毫升×3)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(20毫升×1)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过Pre-TLC(二氯甲

烷:甲醇=10:1)纯化,得到白色固体2-((1-(2-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-1,2-噻嗪烷1,1-二氧化物(23毫克,收率:32%)。LCMS (ESI) :m/z=393[M+1]⁺;TLC: Rf0.5 (二氯甲烷:甲醇=10:1)。¹HNMR (500MHz, DMSO) δ12.85 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.37 (d, J=14.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.98 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.63 (t, J=11.3Hz, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.77 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.29 (dd, J=21.3, 11.3Hz, 2H)。

[0589] 实施例114生物活性试验

[0590] 本发明所用的对照化合物为W0 2020163689中的化合物83,结构如下:



[0592] 一、20-HETE抑制活性

[0593] 1、实验材料

[0594]	人肝微粒体	BDgenest#452161
	大鼠肝微粒体	BDgenest#452591
	底物(花生四烯酸)	TMstandard#70067
	NADpH	Millipore#481973
	K ⁺ buffer	实验室自配(批20210826)
	96孔板	Coring#3599

[0595] 2、实验方法

[0596] 实验原理:抑制20-HETE生成活性是通过测试化合物对人肝微粒体(HLM)或大鼠肝微粒体(RLM)或小鼠肝微粒体(MLM)以及CYP4亚型酶特异性底物(CYP4F2)的抑制活性来评价的。本试验利用HLM、RLM或MLM以及CYP4亚型酶特异性底物重组CYP4F2(rCYP4F2)和重组CYP4A11(rCYP4A11)来检测受试化合物在不同浓度下对酶特异性底物的代谢速度的影响,以此来确定受试化合物对HLM、RLM或MLM内CYP酶的抑制作用。

[0597] 实验方法:将待测化合物用DMSO溶解后用乙腈与DMSO混合溶液(3:1)稀释,96孔板中加入2μl不同浓度的待测化合物及100ul含肝微粒体或重组酶的磷酸钾缓冲液,混匀后,移取30μL至另一孔中(两份),向其中加入15μL 400μM底物溶液,混匀,37℃预热10分钟后,加入15ul 6mM NADpH 37℃孵育25分钟25分钟后加入160μL乙腈(含0.1ug/ml内标)溶液终止反应,混匀后,3500g离心15分钟,取上清进行LC-MS/MS分析。

[0598] 以化合物浓度为横坐标,抑制率为横纵坐标,绘制曲线,使用Graphpadprism5软件拟合曲线并计算IC₅₀。 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{HillSlope}})$ 。X代表抑制剂的对数浓度,Y为在某抑制剂浓度下酶的相对活性(相对于无抑制剂的条件下)。

[0599] 3、实验结果

[0600] 计算出上述实验中测试化合物在1000nM、500nM或100nM浓度时的抑制百分率及半数抑制浓度(IC₅₀),结果如表1和表2所示。

[0601] 表1. 化合物对20-HETE生成的抑制活性(HLM、RLM或MLM)

[0602]

化合物	HLM (% inh @ 500 nM)	HLM (% inh @ 100 nM)	HLM (IC50 nM)	RLM (% inh @ 500nM)	RLM (IC50 nM)	MLM (% inh @ 1000 nM)	MLM (IC50 nM)
1	79.83			54.99	223.5		1222
2	79.50		28.68	59.38	102.6		1337
3	75.59				321.6		
4	85.53		25.80	72.00	89.49		1348

[0603]

5	81.03		28.14	66.71	44.19		945.7
6	67.30			23.02			
10			46.10		541.7		
11	80.98				157.2		
12	76.91			17.99			
13	58.98			-4.72			
14	41.24						
15	64.22			12.62			
16	41.22						
17	65.27			17.66			
18	47.87			8.61			
19	87.01			59.42	434.1		
20	36.16						
21	40.01						
22	53.10			34.61			
23	-24.84						
25	80.65		29.27	61.49	159.1		765.9
26	89.67			63.62	123.9		1671
27	88.87		26.01		23.33		1154
28	55.98			16.98			
31	68.02			14.73			
33	61.47			8.80			
34	71.06			83.75			
37	82.89			59.01			
40	52.40			26.22			
41	57.77			15.76			
42			32.76	25.96	604.9		
43	61.30			31.42			
44	85.05		25.17		33.84		
45	57.83			26.43			
46			43.16	35.54	942.2		
47			42.66	35.64			
48	73.42			39.97			
49	79.80			44.31	520.8		

[0604]

50	57.59			14.48			
51	30.17						
54	81.26			32.02	994.7		
55	62.73			21.92			
57	81.76			49.97			
58			16.56	44.45			1567
61	85.27		17.59		60.51		
62	85.05		19.57	50.28			
64	81.86		19.96		86.39		
65	52.63			2.30			
66	69.53			64.35			
67	55.57			30.84			
69	76.97			43.82			
70	89.89		19.44		4.90		135.3
71	95.89		19.71	75.13			
72	89.73		19.14		5.36		1329
73	65.78			29.56			
74	72.44			47.19			
76	80.70			40.73			
77	86.12			62.98			
88	78.05			68.94			
89	94.11			55.76			
91	96.45		19.13		9.09		734.6
92	94.83		26.44	77.48			
93	91.77			80.86			295.7
94	92.79			73.06	147.8		
95	94.96		19.45	61.73	340.7		
97	95.80		25.65		25.35		
98	96.23		21.99		9.68		
99	96.13			74.05			
101	78.37			69.34			
102	84.23			76.10			
103	80.55		11.97	74.73			743.1
104	78.18			73.19			

[0605]

105	79.54		11.07		9.78		1521
106	91.17		23.23	84.57	10.73		2811
107			23.64	69.55	33.36		720.4
109	74.67			68.22			
110	92.92		16.05	77.32	29.49		173.8
111	82.17			84.99			
112	70.73			71.58			
113	87.72		20.55	57.83	15.50		
114	85.59			54.89			
115	85.21		20.84		26.19		
119	87.83			75.79	115.8		
120	93.40		16.09	71.20	107.1		
124	88.29		32.80	74.61			1850
125	94.93			34.82			
126	64.15						
127			18.34	74.10	17.89		1905
128	89.99			62.11			
129	89.94			74.89			
130			7.62		22.84		413.6
132			25.61				2424
133		87.90					
134			21.87				
136		87.34	19.42				663.5
138	92.84			77.16			
139		88.13					
140			17.62				1521
141		88.15				59.36	
144		87.74				60.66	
145a		86.67				60.45	
145b		88.49				48.10	
148		85.60					
149a		84.74					
149b		83.42				47.54	
150		84.56				40.18	

[0606]

151		82.28					
152		88.49				48.10	
153		74.69	32.35		360.6		
156			26.17				
157			17.56				
158			11.71				
160			23.25				
161		86.45				59.36	
163	90.91		9.53	64.17	221.8		1008
对照物 83	79.09		51.79	38.16	598.3		>10000

[0607] 从表1中可以看出,本发明的化合物可有效地抑制人肝微粒体 (HLM) 或大鼠肝微粒体 (RLM) 或小鼠肝微粒体 (MLM) 内CYP酶的活性,从而抑制20-HETE的生成。

[0608] 表2. 化合物对20-HETE生成的抑制活性 (rCYP4F2和rCYP4A11)

[0609]

化合物	rCYP4F2 (% inh @ 100 nM)	rCYP4F2 (IC50 nM)	rCYP4A11 (% inh @ 100nM)	rCYP4A11 (IC50 nM)
1	59.47	24.04	35.41	
2		15.76		33.16
3	64.21		27.80	
4	61.72	18.77		53.69
5	71.14	24.93		39.59
11	59.70		46.34	
19	61.36		58.70	
25	55.95		30.59	
26	77.96		53.91	
27	78.38		52.27	
34	49.68		1.59	
47	65.96		41.15	
49	42.35		23.30	
57	61.69		8.98	
62	79.17		25.75	

[0610]	64	73.83		40.60	
	66	70.49		9.25	
	70	79.16		65.45	
	72	70.08		50.65	
	74	52.75		17.47	
	对照物 83	54.63		35.60	

[0611] 从表2中可以看出,本发明的化合物可有效地抑制人体内生成20-HETE的主要酶CYP4F2和CYP4A11的活性,从而抑制20-HETE的生成。

[0612] 二、药代动力学 (PK) 实验

[0613] 1. 实验方法

[0614] 雄性SD大鼠,体重180-250克,试验前过夜禁食。待测化合物溶解在30%磺丁基-倍他-环糊精中,以20mg/kg灌胃给药。给药后15分钟、30分钟和1、2、4、6、8及24小时尾端断口取血,每时间点约0.3ml,置于含K2-EDTA的离心管中,离心处理(2000g,10分钟,4℃)取血浆,储存在-70℃以下的超低温冰箱中。50μL的血浆样品用135μL乙腈(含内标0.5μg/mL)涡旋混合进行蛋白沉淀,离心,取上清进行LC-MS/MS分析。

[0615] 2. 实验结果

[0616] 本发明提供的化合物1、化合物2、化合物4、化合物5、化合物26、化合物66、化合物70、化合物71、化合物72、化合物91、化合物98、化合物113、化合物153和化合物163在大鼠经口服给药后,吸收良好,血液暴露量较高。结果见图1-图2和表3,本发明的1,4-二杂环基取代芳环或芳杂环类化合物 T_{max} 为1.33-3.33小时, C_{max} 为2416.7-75233.3ng/ml, AUC_{0-24} 为10103.6-557523.7hr*ng/mL,与对照化合物83相比,本发明的化合物具有更好的药代动力学特性。 C_{max} 是指最大血药浓度, $T_{1/2}$ 为半衰期, AUC_{0-24} 是指0-24小时时间-浓度曲线下面积, AUC_{0-inf} 是指0-Inf时间-浓度曲线下面积。

[0617] 表3. 大鼠灌胃给药(20mg/kg) 药代动力学参数

化合物	PK 参数				
	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{0-24} (hr*ng/mL)	AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)
[0618] 1	7.23	1.5	9985	113054.8	124909.5
2	5.20	3.33	10070	115068.2	120153.7
4	3.90	1.33	7256.7	58052.8	58969.3
5	8.11	2.67	9273.3	103272.8	124029.2

	26	2.93	1.67	7150.0	40348.9	40460.3
	66	12.46	3.33	26766.7	363970.8	485795.5
	70	2.57	3	7325.0	68798.0	68972.0
	71	2.41	2	8726.7	57913.0	57990.0
	72	2.51	2.33	7877.0	85820.0	86014.7
[0619]	91	2.22	2.5	11450.0	106504.0	106650.0
	98	2.38	3	8700.0	98444.0	98630.0
	113	2.93	1.33	2416.7	10103.6	10125.4
	153	3.26	2	75233.3	557523.7	566184.6
	163	4.03	1.67	6683.3	44116.5	44704.3
	对照物 83	3.53	1.50	562.5	2625.4	2643.8

[0620] 三、药效学实验

[0621] 1. 实验方法

[0622] 实验一,研究化合物1在饮食诱导的肥胖(DIO,diet-induced obsisity)小鼠模型中的减体重及降血糖作用。C57BL/6J雄性小鼠购买于珠海百试通生物科技有限公司,饲养于屏障系统动物房。动物随机分成3组,分别为正常对照组、DIO模型对照组和DIO模型化合物1治疗组,每组6只动物。治疗组在饲喂高脂饲料(HFD,high fat diet)的第一天同时开始给药化合物1,剂量100mg/kg,口服,每天1次,连续给药32天。每周称量动物体重并在第33天禁食不禁水过夜,测量口服葡萄糖耐量试验(OGTT,oral glucose tolerance test)。

[0623] 实验二,研究化合物2和化合物4在DIO小鼠模型中的降体重及降血糖作用。C57BL/6J雄性小鼠购买于珠海百试通生物科技有限公司,饲养于屏障系统动物房。动物随机分成4组,分别为正常对照组、DIO模型对照组、DIO模型化合物2治疗组、DIO模型化合物4治疗组,每组4-5只动物。模型对照组和治疗组先HFD造模9周(第63天)后,治疗组分别给药化合物2或化合物4,剂量均为50mg/kg,口服,每天1次,连续给药4周,给药的同时继续给HFD,每周称量动物体重并在给药最后一天禁食不禁水过夜,测量OGTT。

[0624] 实验三,研究化合物2在DIO小鼠模型中的降体重及降血糖作用。C57BL/6J雄性小鼠购买于珠海百试通生物科技有限公司,饲养于屏障系统动物房。动物随机分成3组,分别为正常对照组、DIO模型对照组、DIO模型化合物2治疗组,每组6-8只动物。模型对照组和治疗组先HFD造模9周(第63天)后,治疗组给药化合物2,剂量30mg/kg,口服,每天1次,连续给药8周,给药期间继续喂食HFD,每周称量动物体重并在给药最后一天禁食不禁水过夜,测量OGTT。

[0625] 实验四,研究在DIO小鼠模型中化合物2与索马鲁肽的降体重作用比较。C57BL/6J雄性小鼠购买于维通利华上海分公司,饲养于屏障系统动物房。动物随机分成4组,分别为正常对照组、DIO模型对照组、化合物2治疗组、索马鲁肽治疗组,每组6只动物。模型对照组和治疗组先HFD造模18周后,治疗组分别给药化合物2或索马鲁肽。化合物2的剂量为30mg/kg,口服,每天1次,连续给药14周;索马鲁肽的剂量为30nmol/kg,皮下注射,每天1次。索马鲁肽治疗组在连续给药7周后改用化合物2继续给药7周。

[0626] 实验五,研究化合物2在DIO小鼠模型中调节20-HETE水平的作用。C57BL/6J雄性小鼠购于广东维通利华实验动物技术有限公司,饲养于屏障系统动物房,HFD诱导24周,化合物2以剂量50mg/kg单次给药8小时后采集样本检测20-HETE水平,同时设定溶媒对照组,每组3只动物。

[0627] 实验六,研究化合物2在DIO大鼠模型中调节20-HETE水平的作用。SD雄性大鼠购于广东维通利华实验动物技术有限公司,饲养于屏障系统动物房,HFD诱导14周,化合物2剂量以25mg/kg单次给药8小时后采集样本检测20-HETE水平,同时设定溶媒对照组,每组3只动物。

[0628] 2. 实验结果

[0629] 实验一,在实验的前3天,治疗组动物体重有快速的下降,但在第4天开始恢复。根据数据所示:治疗组动物在1周后体重稳定到初始体重左右并一直维持;正常对照组动物的体重呈小幅度持续稳定上长;DIO模型对照组动物的体重以高于正常对照组动物体重增长幅度持续上长(图3、图4);化合物1长期给药能抑制DIO小鼠的空腹血糖升高并能增强对葡萄糖的代谢(图5)。

[0630] 实验二,给药前各组动物体重持续上长,DIO小鼠增长幅度明显大于正常饮食小鼠,在第63天开始给药,给药的第一周两给药组动物体重快速下降达到给药前的12%-16%,第二周开始动物体重趋于稳定并一直维持(图6、图7);化合物2和化合物4长期给药能抑制DIO小鼠的空腹血糖升高,化合物2和化合物4长期给药能增强对葡萄糖的代谢(图8、图9)。

[0631] 实验三,给药前各组动物体重持续上长,DIO小鼠增长幅度明显大于正常饮食小鼠(DIO小鼠与正常小鼠体重差为28.9%),在第63天开始给药,连续给药8周。结果显示,化合物2连续给药8周后,小鼠体重与药前比下降了20.8%,与DIO模型对照组比体重增长差值47.1%。化合物2给药期前2周动物摄食量有减少,2周后摄食量与DIO模型对照组未见有差异。化合物2长期给药能抑制DIO小鼠的空腹血糖升高并能增强其对葡萄糖的代谢(图10、图11、图12、图13)。

[0632] 实验四,索马鲁肽在给药2周后降体重达到最大作用,与给药前体重比约下降了20%,在随后的5周动物体重一直维持。第8周开始把该组动物改用化合物2给药治疗,化合物2给药3周后动物体重呈现下降趋势并在化合物2给药7周后动物体重与给药前比下降了33.6%。索马鲁肽给药的前2周动物摄食量严重减少(约为模型对照组的1/3-1/2),随后有恢复,但一直没有恢复到对照组水平。化合物2给药6周后降体重达到最大作用,与给药前体重比约下降了36%,在随后的8周给药期体重基本维持,此时动物体重到正常对照组动物体重水平。化合物2给药后动物摄食量略有减少,在给药第6周(共给药14周)恢复至对照组水平(图14、图15、图16)。在这个实验中,化合物2在DIO小鼠模型的降体重作用大于索马鲁肽,且在索马鲁肽耐药后改用化合物2能促使动物体重继续下降。

[0633] 实验五,单剂量口服给予化合物2的DIO小鼠,与溶媒对照组相比,肝脏、肾脏及脑组织中20-HETE的含量都发生了不同程度的降低,其中肝脏和肾脏降低得更明显(图17)。

[0634] 实验六,单剂量口服给予化合物2的DIO大鼠,与溶媒对照组相比,肝脏、肾脏及脑组织中20-HETE的含量都发生了不同程度的降低,其中肾脏中含量降低的更明显(图18)。

[0635] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对以下实

施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0636] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

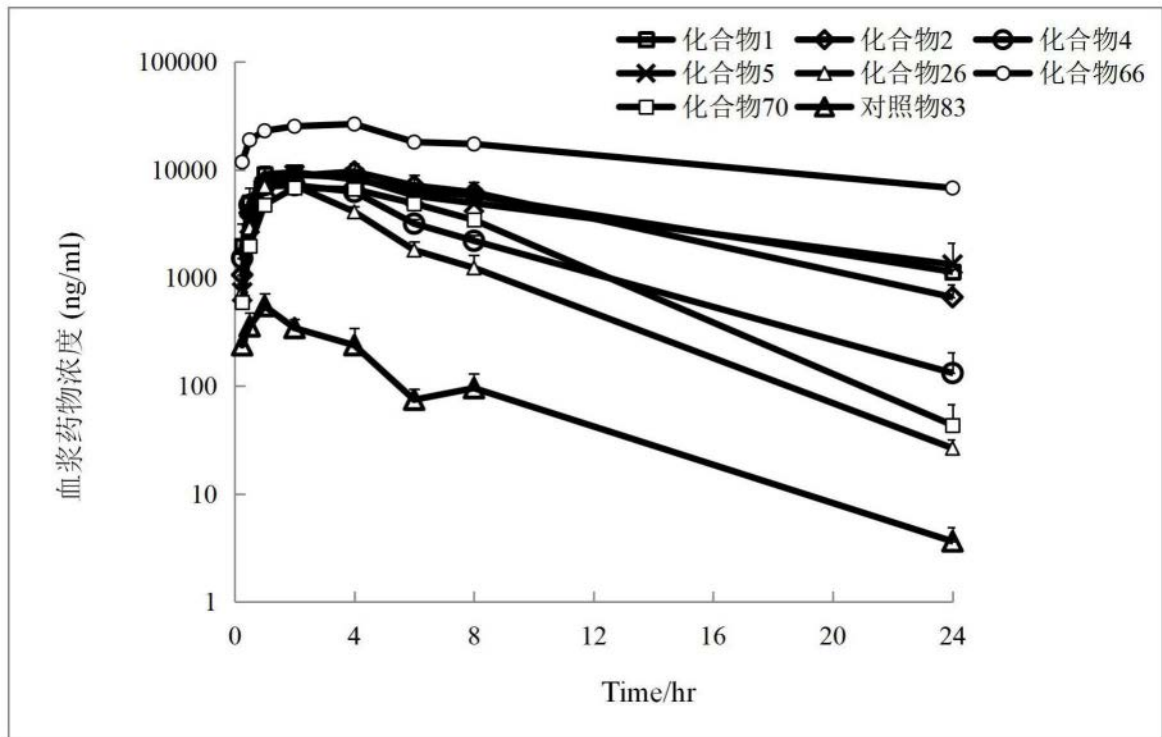


图1

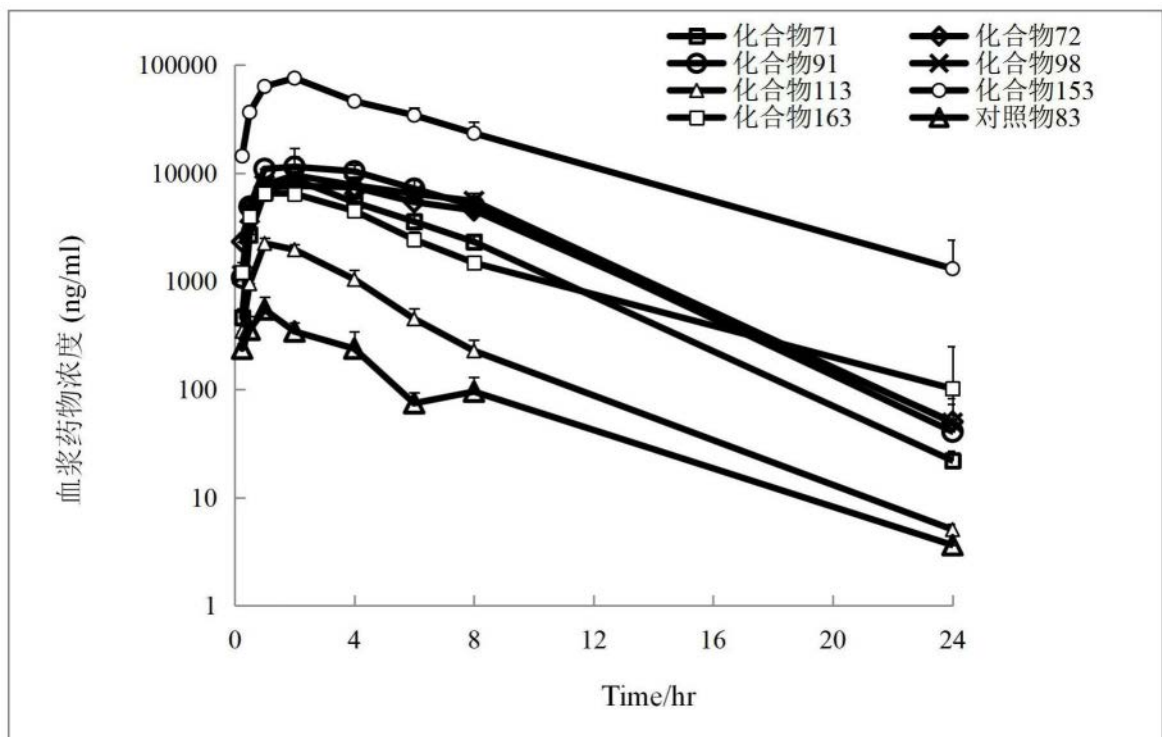


图2

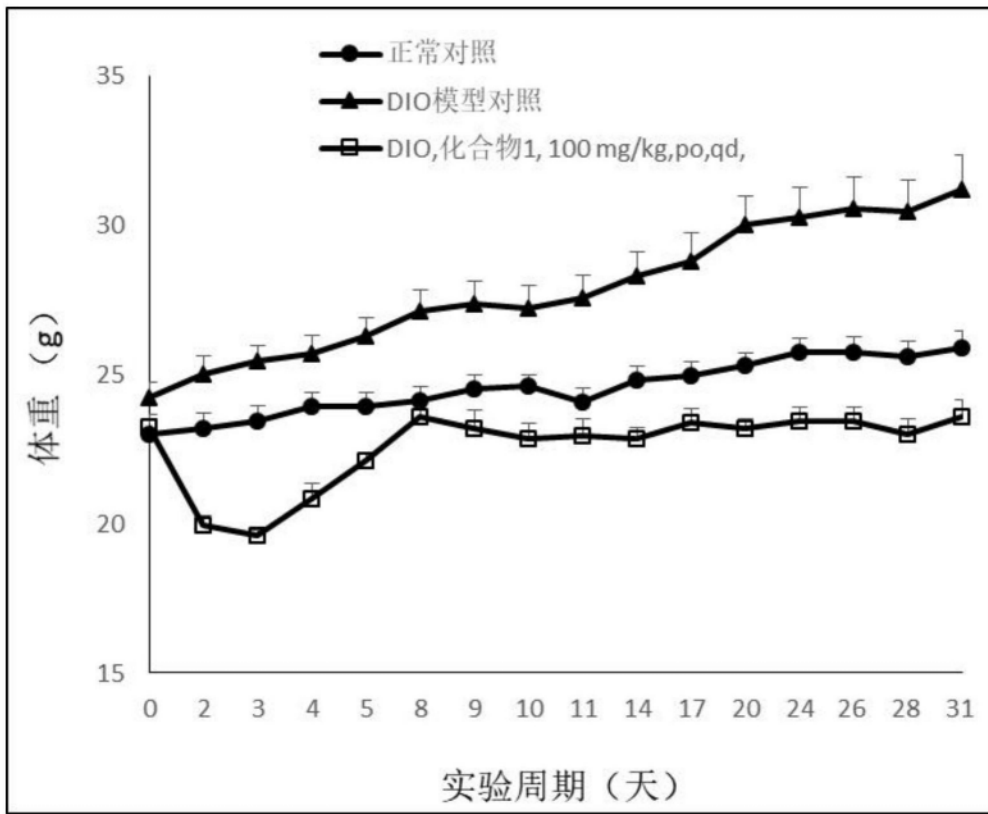


图3

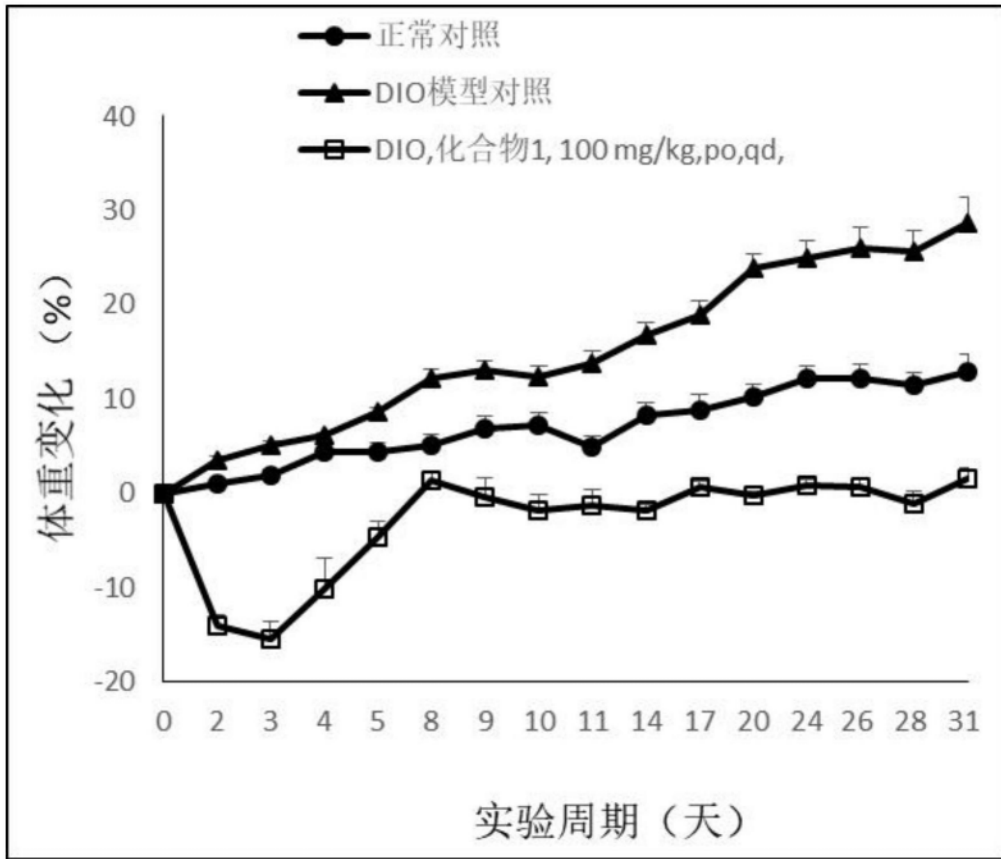


图4

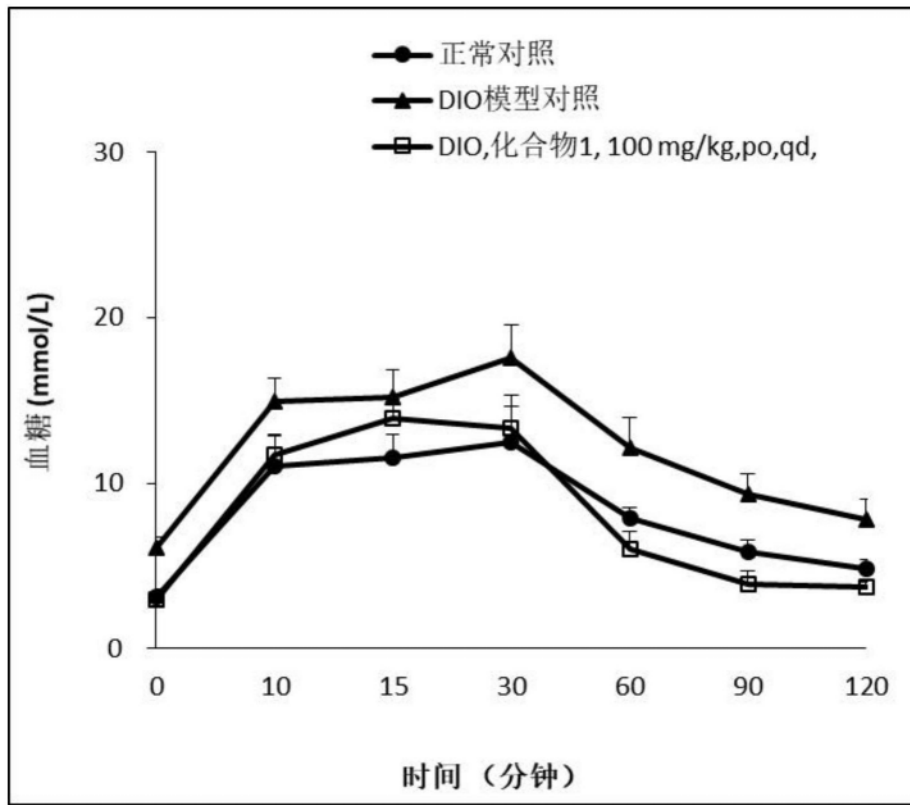


图5

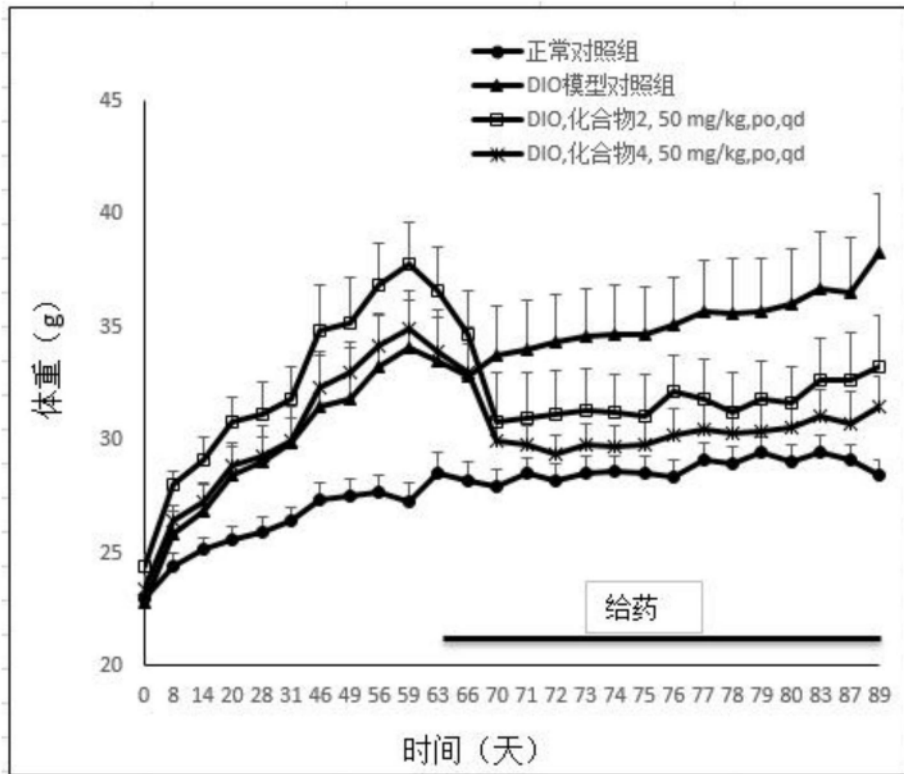


图6

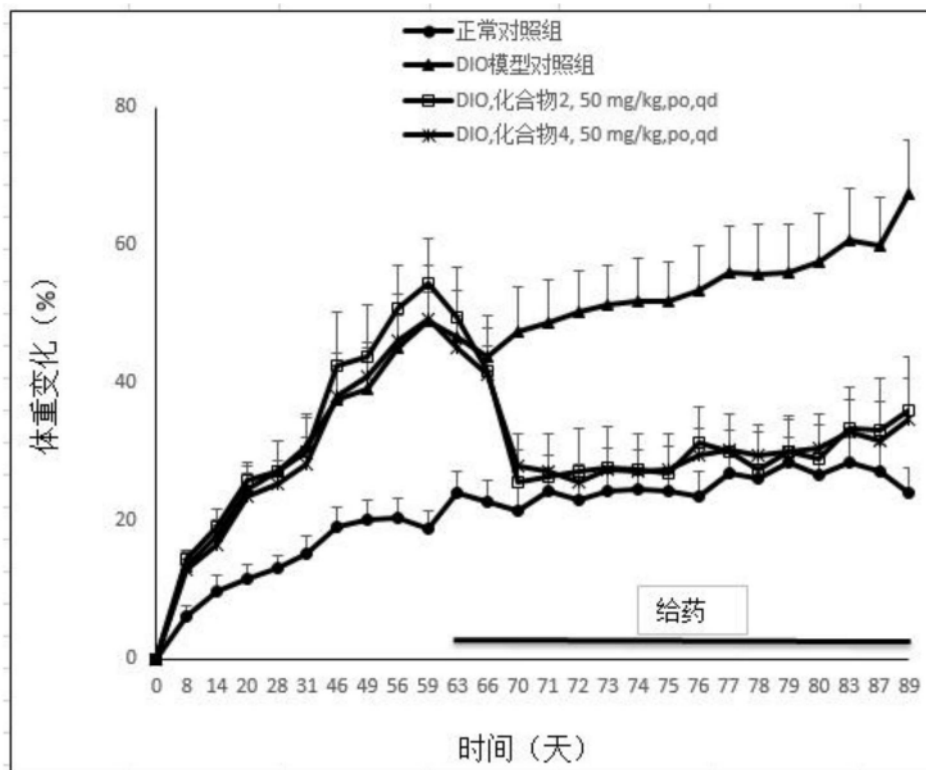


图7

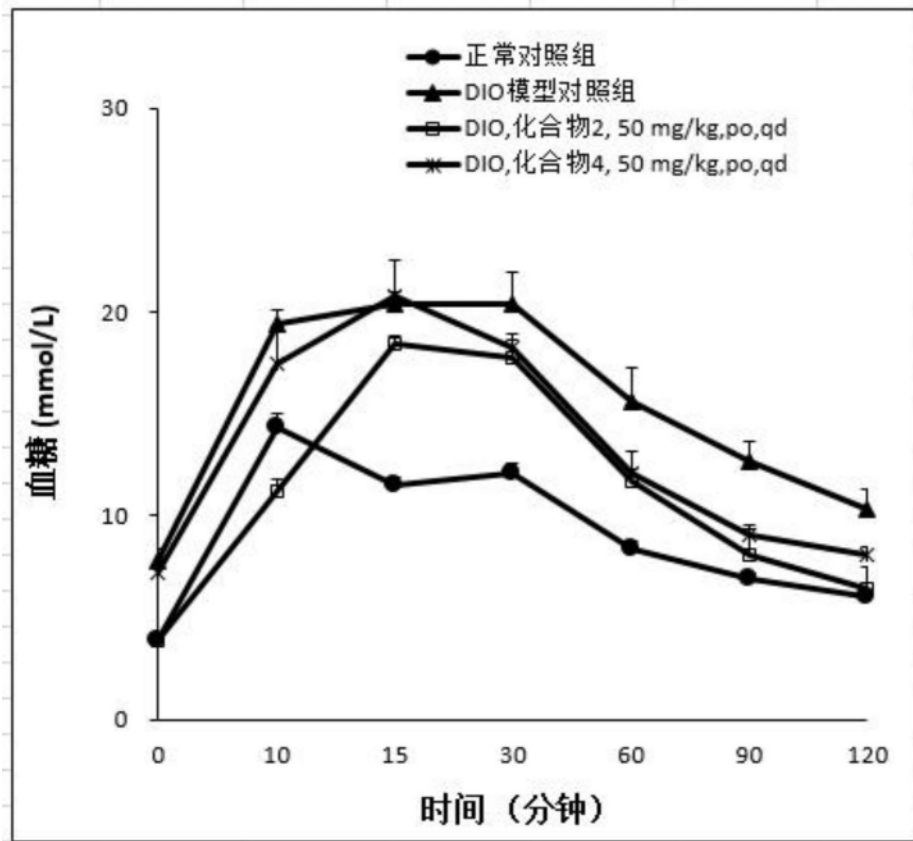


图8

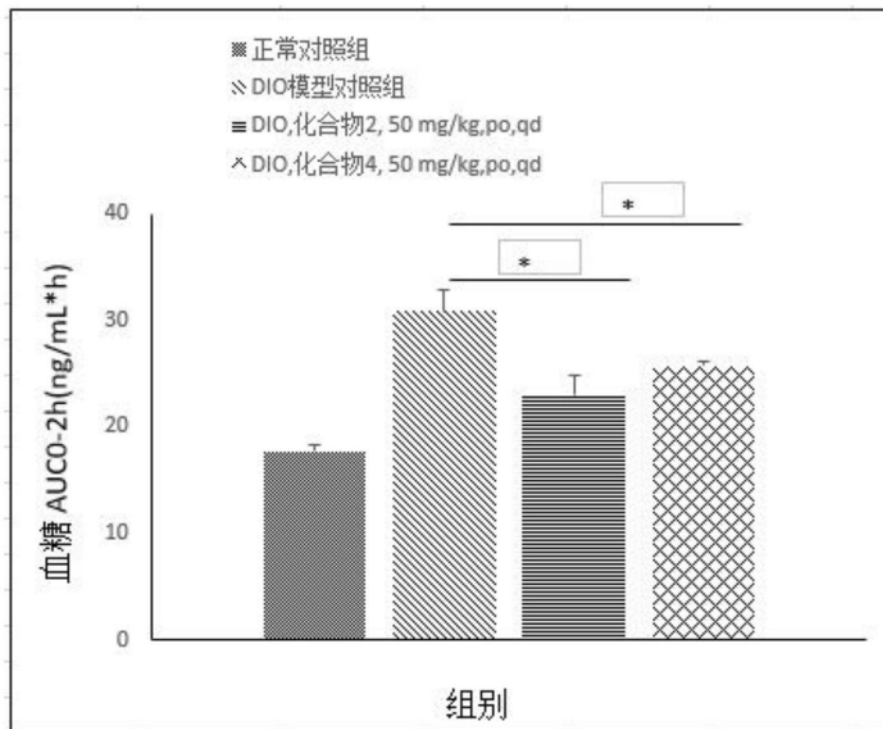


图9

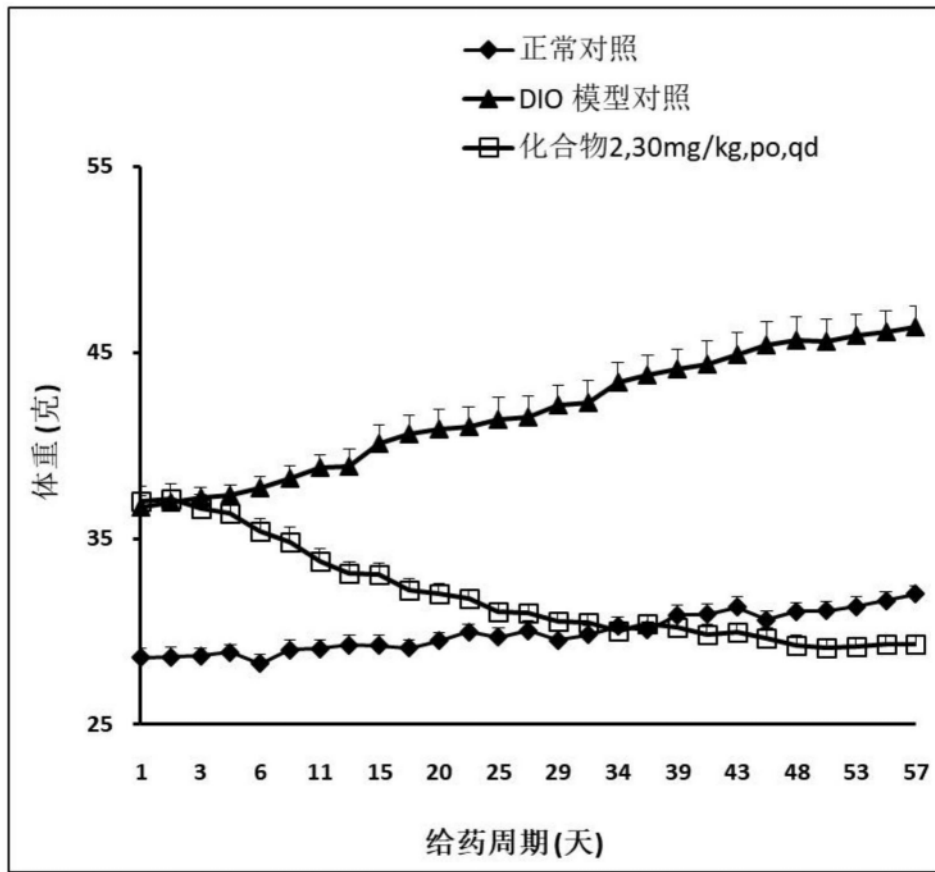


图10

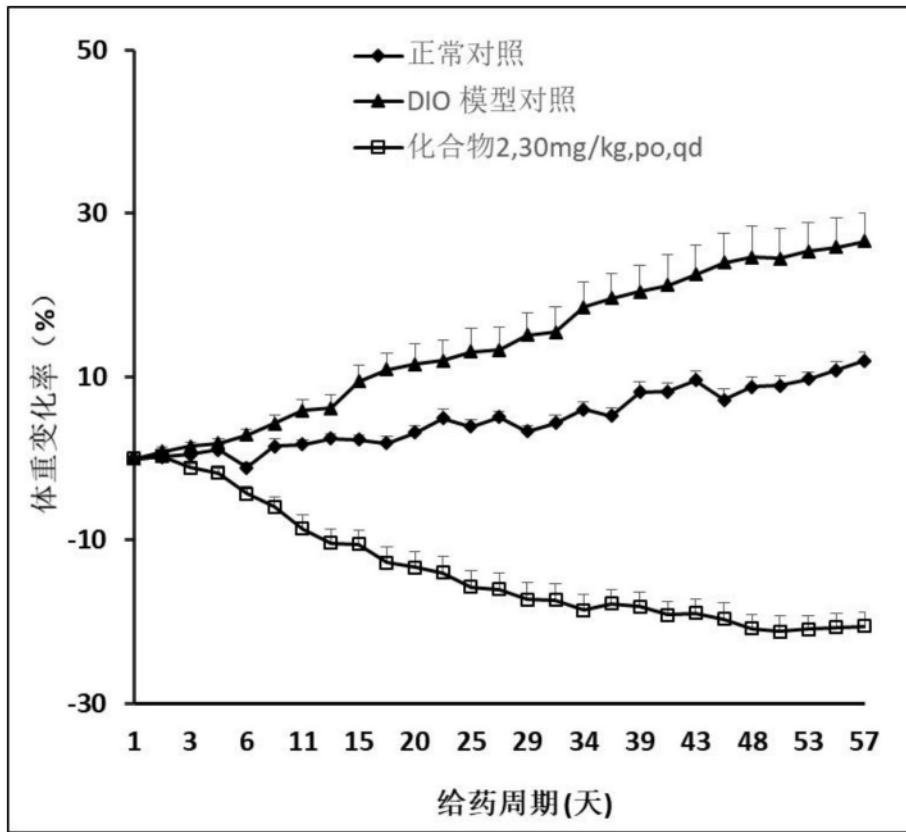


图11

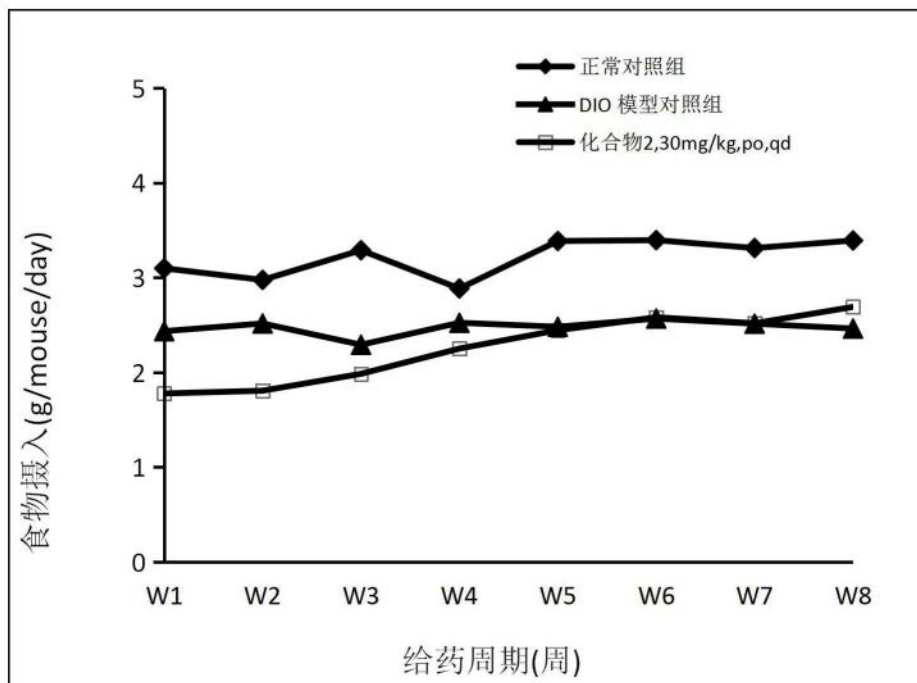


图12

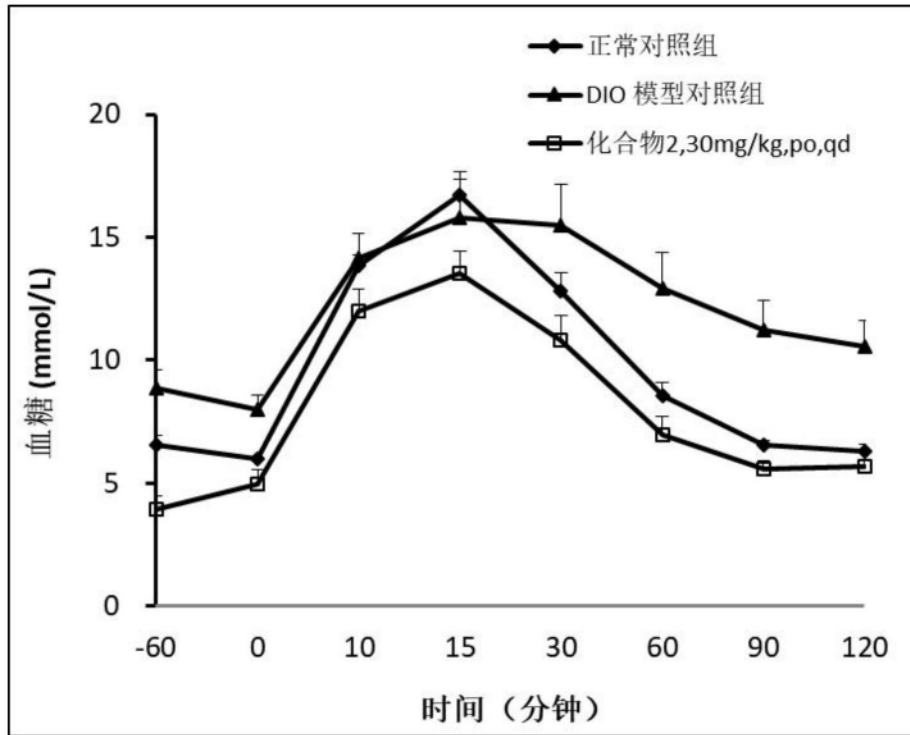


图13

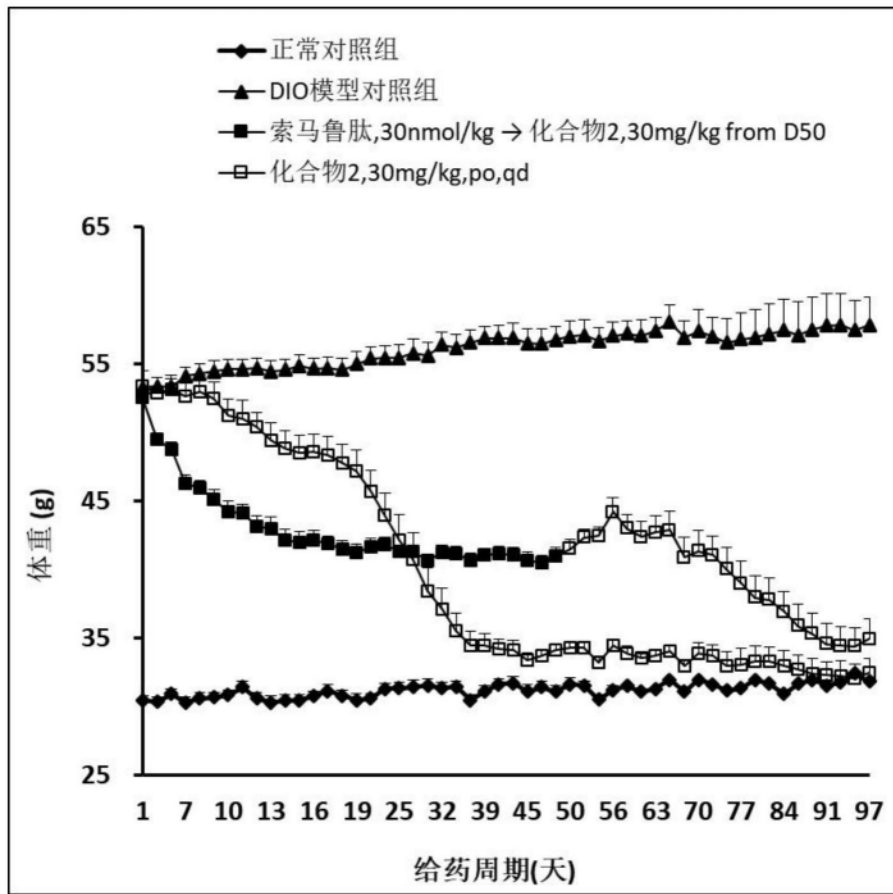


图14

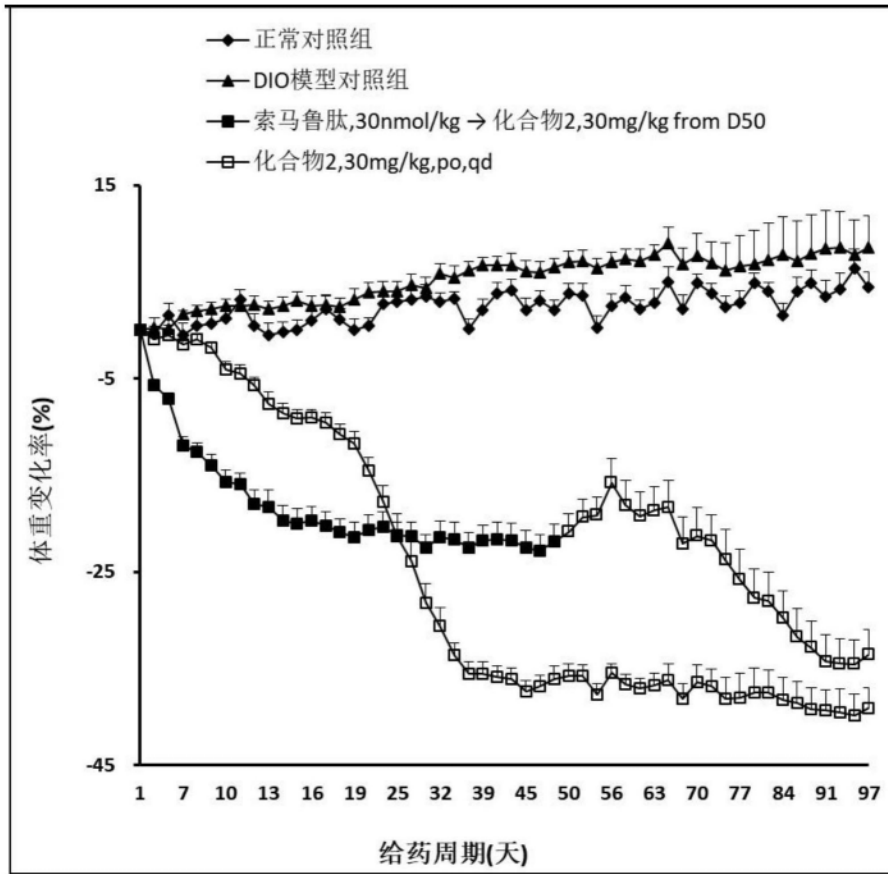


图15

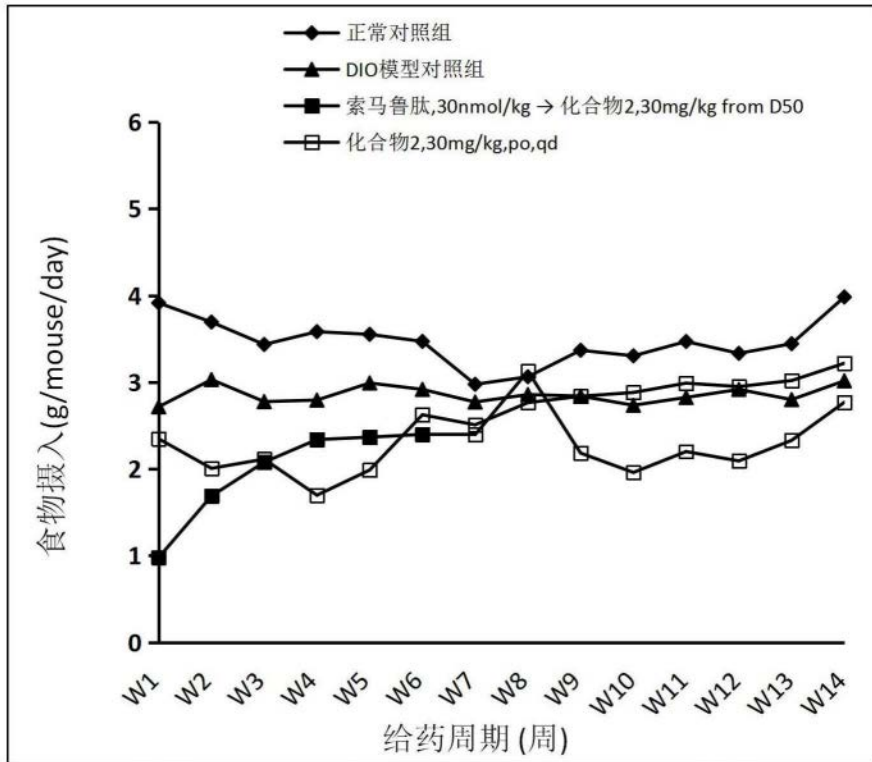


图16

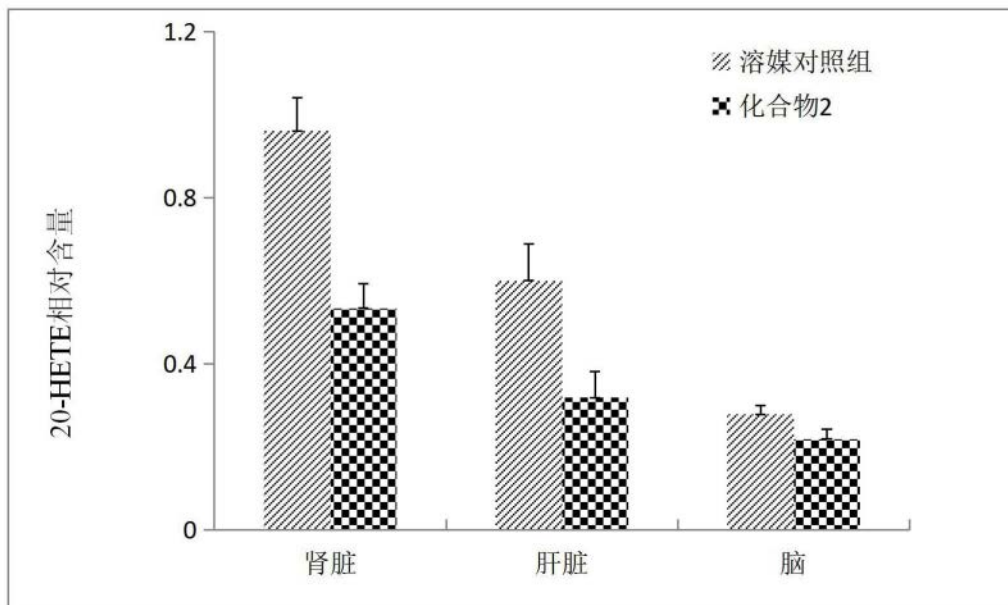


图17

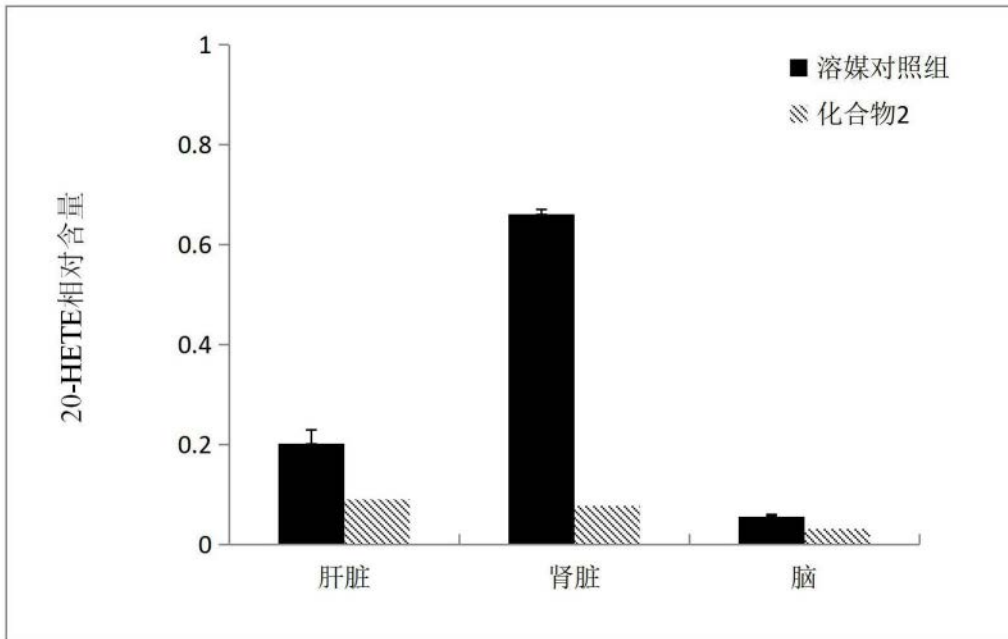


图18