



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112135825 A

(43) 申请公布日 2020.12.25

(21) 申请号 201980032031.6

J·M·特拉维斯 D·E·埃曼

(22) 申请日 2019.03.12

A·雷 J·M·埃拉德

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限
责任公司 11287

62/642,376 2018.03.13 US

62/757,728 2018.11.08 US

代理人 蒋林清

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2020.11.12

G07D 471/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/437 (2006.01)

PCT/US2019/021897 2019.03.12

A61P 29/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

G07D 519/00 (2006.01)

W02019/178129 EN 2019.09.19

A61P 9/00 (2006.01)

(71) 申请人 夏尔人类遗传性治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N·帕帕约安努 S·J·芬克

T·A·米勒 G·W·小希普斯

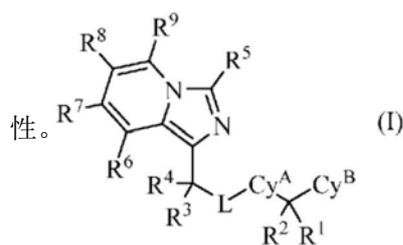
权利要求书11页 说明书423页

(54) 发明名称

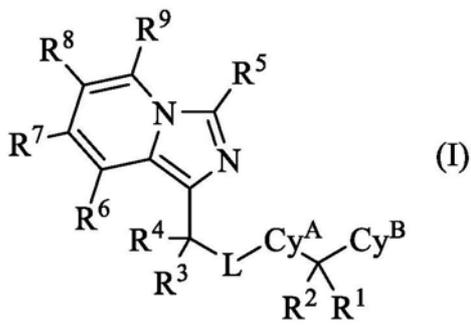
血浆激肽释放酶抑制剂及其用途

(57) 摘要

本发明提供了化合物及其组合物,所述化合物及其组合物可用作血浆激肽释放酶的抑制剂并且表现出血浆激肽释放酶的抑制剂的所需特



1. 一种式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

Cy^A选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环亚杂环基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环亚杂环基,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个R^A基团取代;

每个R^A独立地选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

Cy^B选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基,以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基,其中Cy^B被0-5个R^B基团取代;

每个R^B独立地选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

L选自-QC(R)₂-,-C(R)₂Q-,-QC(Q)-,-C(Q)Q-,-C(R)₂QC(O)-和-C(O)QC(R)₂-,其中每个Q在化合价允许的情况下独立地为选自自由O、N(R)或(S)组成的组的单价或二价基团;

R¹、R²、R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₆脂族;

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地选自氢,卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分

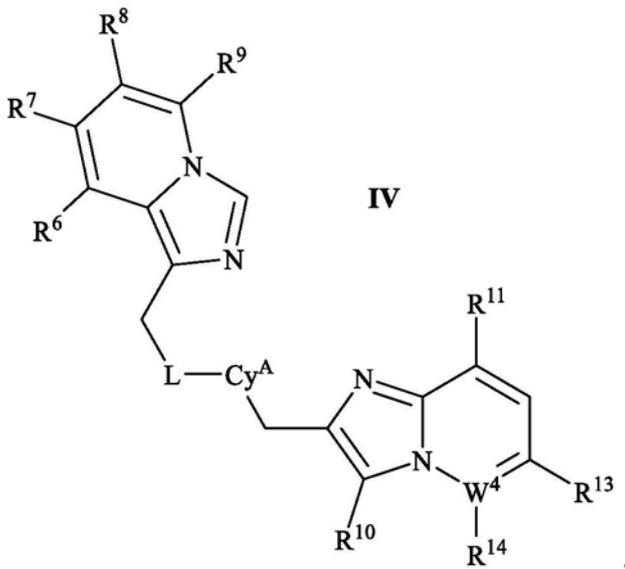
不饱和的单环杂环基;并且

每个R独立地为氢,-CN,或选自以下的任取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环,所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基;

条件是所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(IV):



或其药学上可接受的盐,

其中:

Cy^A是具有1-4个选自氧或氮的杂原子的5元亚杂芳基,其中Cy^A被0-3个R^A基团取代;

L选自-NC(O)-和-C(O)N-;

R⁶、R⁸和R⁹独立地选自氢,卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

R⁷为-F、-Cl或-Br;

W⁴为碳或氮;

R¹⁰和R¹¹各自任选地存在,并且如果存在,则独立地选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的

杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

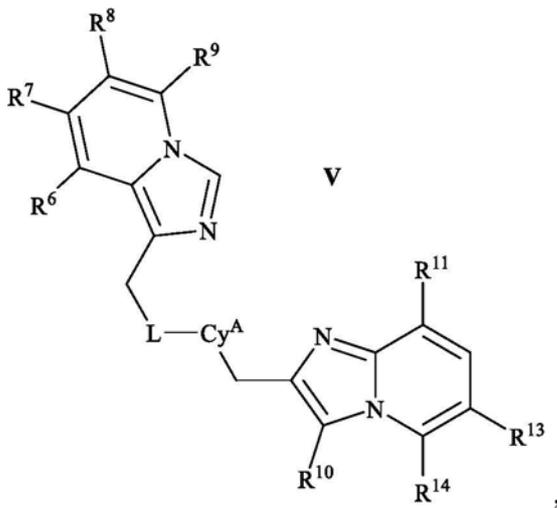
R^{13} 选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{2-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

R^{14} 任选地存在, 并且如果存在, 则选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{3-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；并且

每个R独立地为氢, $-CN$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

3. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式(V):



或其药学上可接受的盐,

其中:

Cy^A 是具有1-4个氮的5元亚杂芳基, 其中当 Cy^A 包含3个氮时, Cy^A 不是 ;

L选自 $-NC(O)-$ 和 $-C(O)N-$;

R^6 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢, 卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)$

R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

R⁷为-F、-Cl或-Br;

R¹⁰任选地存在, 并且如果存在, 则选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

R¹¹任选地存在, 并且如果存在, 则选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

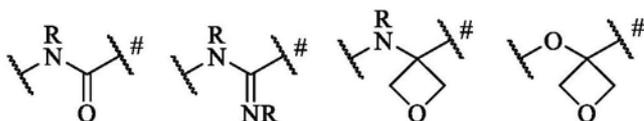
R¹³选自-CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3或5-7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

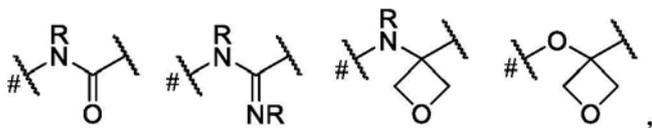
R¹⁴任选地存在, 并且如果存在, 则选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₃₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

每个R独立地为氢, -CN, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

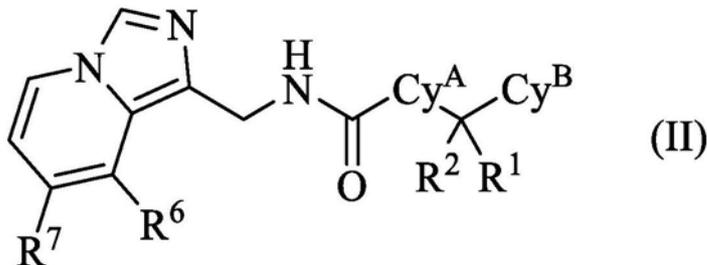
4. 如前述权利要求中任一项所述的化合物, 其中L选自由以下组成的组:





其中#代表与CyA的连接点。

5. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II):



或其药学上可接受的盐,

其中:

Cy^A选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环亚杂环基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环亚杂环基,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个R^A基团取代;

每个R^A独立地选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

Cy^B选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基,以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基,其中Cy^B被0-5个R^B基团取代;

每个R^B独立地选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

R¹和R²独立地选自氢和C₁₋₆脂族;

R⁶和R⁷独立地选自氢,卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱

和的单环杂环基;并且

每个R独立地为氢,-CN,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

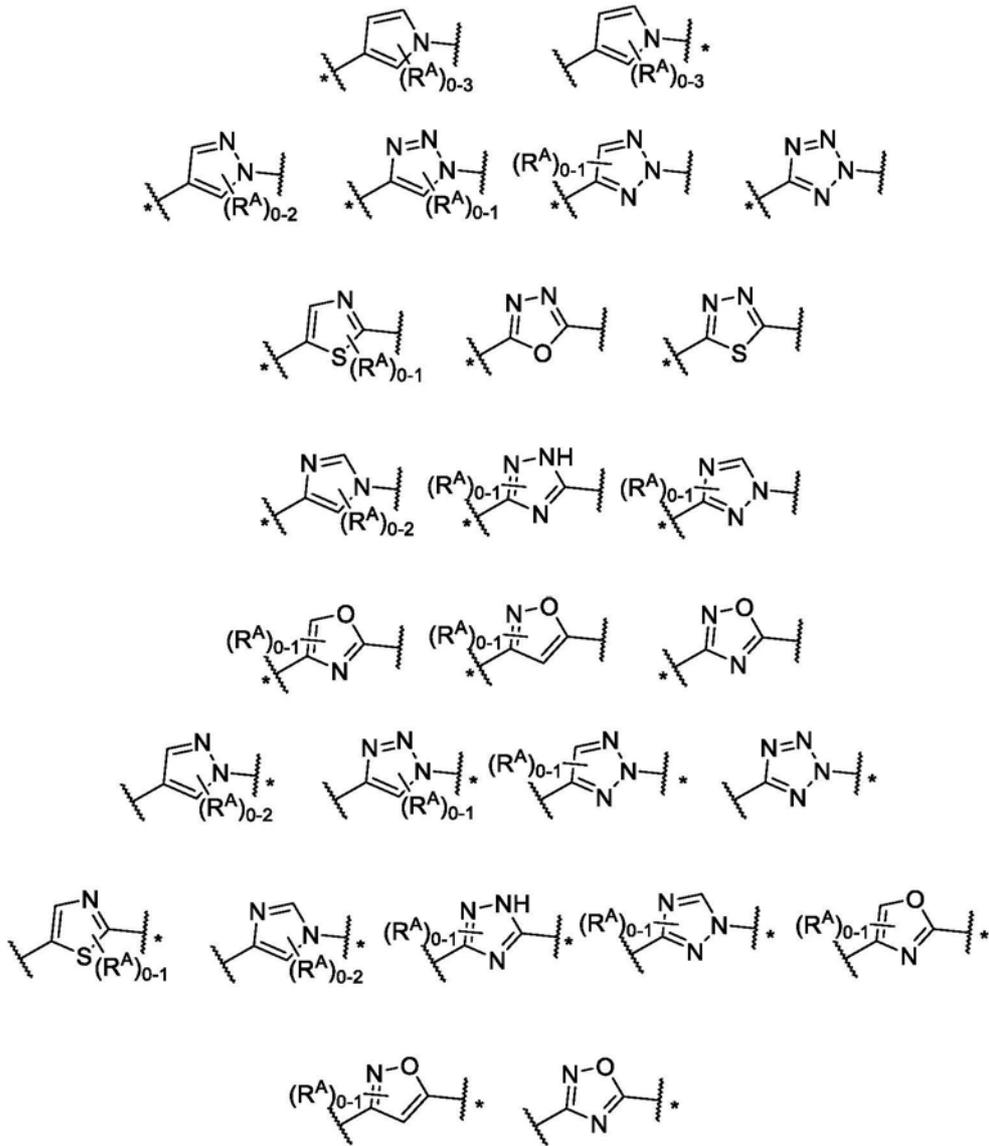
或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环,所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基;

条件是所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

6.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^A选自具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基,其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。

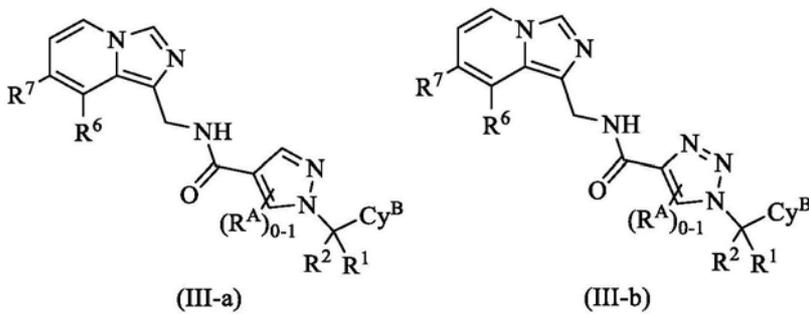
7.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5元亚杂芳基,其中Cy^A被0-2个R^A基团取代。

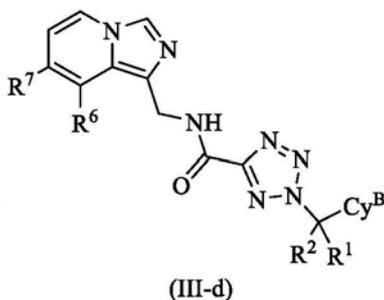
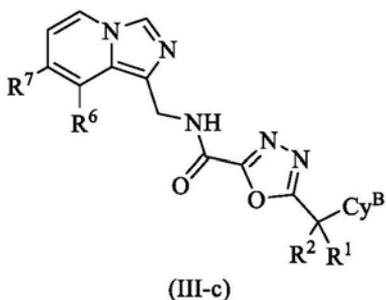
8.如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^A选自由以下组成的组:



其中*代表与L的连接点。

9. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-a)至式(III-d):





或其药学上可接受的盐，

其中：

每个 R^A 独立地选自卤素， $-\text{CN}$ ， $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{OR}$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{SR}$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

Cy^B 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基，以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基，其中 Cy^B 被0-5个 R^B 基团取代；

每个 R^B 独立地选自卤素， $-\text{CN}$ ， $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{OR}$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{SR}$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

R^1 和 R^2 独立地选自氢和 C_{1-6} 脂族；

R^6 和 R^7 独立地选自氢，卤素， $-\text{CN}$ ， $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{OR}$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{SR}$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；并且

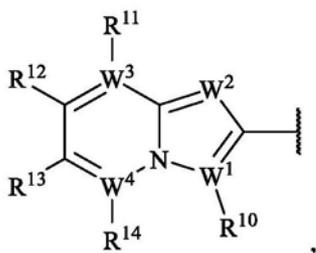
每个 R 独立地为氢， $-\text{CN}$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

或者在同一碳或氮上的两个 R 基团连同其居间原子一起形成环，所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环，以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

10. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中 Cy^B 是具有1-5个选自氧、氮或硫的杂

原子的7至10元双环杂芳基,其中Cy^B被0-5个R^B基团取代。

11. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^B为



其中:

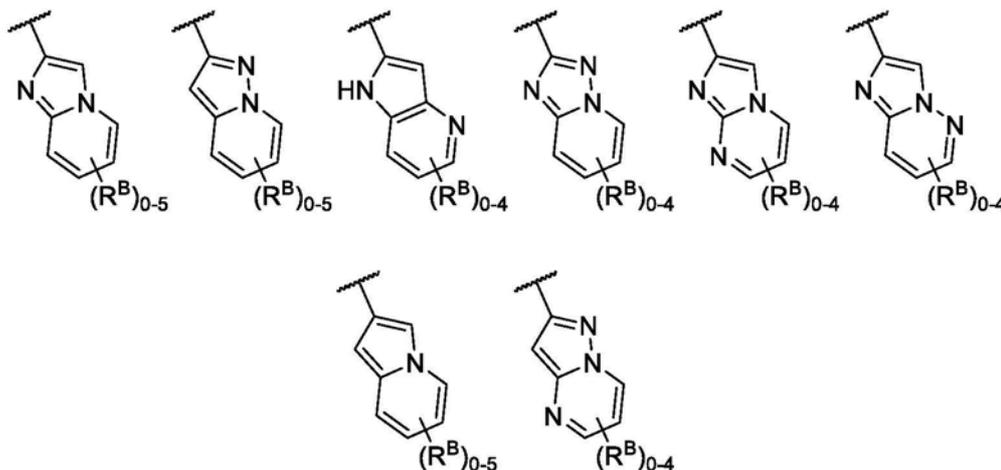
W¹、W²、W³和W⁴独立地选自碳和氮;

当连接于碳原子时,R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴各自任选地存在,并且如果存在,则对应于R^B的出现独立地选自:卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;并且

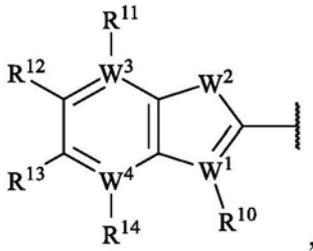
每个R独立地为氢,-CN,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环,所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

12. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的组:



13. 如前述权利要求中任一项所述的化合物,其中Cy^B为



其中：

W^2 选自碳、氮、氧和硫；

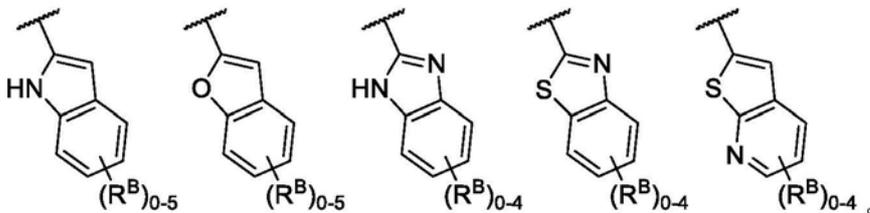
W^1 、 W^3 和 W^4 独立地选自碳和氮；

当连接于碳原子时， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自任选地存在，并且如果存在，则对应于 R^B 的出现独立地选自：卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；并且

每个R独立地为氢， $-CN$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环，所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环，以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

14. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中 Cy^B 选自由以下组成的组：



15. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢，卤素， $-CN$ ， $-N(R)_2$ ， $-OR$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，其中每个R独立地为氢或 C_{1-6} 脂族。

16. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中 R^6 选自氢或卤素。

17. 如前述权利要求中任一项所述的化合物，其中所述化合物为如表1所示的化合物I-1至I-303中的任一种，或其药学上可接受的盐。

18. 一种包含前述化合物中的任一种的药物组合物，所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

19. 一种治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法，所述方法使用如前述权利要求中任一项所述的化合物或组合物。

20. 一种治疗遗传性血管水肿或糖尿病性黄斑水肿的方法，所述方法包括向对其有需

要的患者施用如前述权利要求中任一项所述的化合物。

血浆激肽释放酶抑制剂及其用途

I. 背景技术

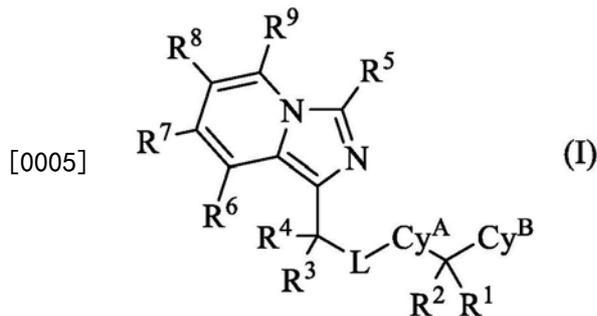
[0001] 血浆激肽释放酶 (pKa1) 是血液中的丝氨酸蛋白酶酶原, 其通过凝血因子XIIa转化为其催化活性形式, 并且有助于先天性炎症反应和固有的凝血级联反应。导致此途径体内活化的机制包括与活化血小板释放的多磷酸盐的相互作用以及pKa1的主要生理抑制剂C1抑制剂 (C1-INH) 的缺乏。pKa1介导的高分子量激肽原的裂解生成强效血管扩张剂和促炎性九肽缓激肽 (BK), 从而活化缓激肽2受体。随后由羧肽酶裂解BK生成des-Arg9-BK, 其活化B1受体。B1和B2受体均通过血管、神经胶质和神经元细胞类型表达, 其中在神经节细胞层以及内外核层中检测到最高水平的视网膜表达。B1和B2受体的活化引起血管舒张并增加血管通透性。

[0002] pKa1还与多种病症相关联, 诸如遗传性血管水肿 (HAE), 一种常染色体显性疾病, 其特征在于疼痛的不可预测的反复发作的炎症, 所述炎症影响手、脚、脸、腹部、泌尿生殖道和喉。HAE的患病率不确定, 但估计为约每50,000人中1例, 其中种族之间无已知差异。HAE是由C1-INH水平的缺乏 (I型) 或功能失调 (II型) 引起的, 其抑制血液中的pKa1、缓激肽和其他丝氨酸蛋白酶。患有遗传性血管水肿 (HAE) 的个体缺乏C1-INH, 并因此产生过量缓激肽, 其继而引起疼痛、衰弱和潜在致命的肿胀发作。如果不治疗, 则HAE可主要由于上呼吸道阻塞而导致高达40%的死亡率。

II. 发明内容

[0003] 本公开至少部分地基于与血浆激肽释放酶结合并且有效抑制其活性的多种化合物的开发。因此, 本文提供了用于靶向pKa1和/或治疗pKa1介导的疾病和病症的化合物及其用途。

[0004] 在一些实施方案中, 本发明提供一种式 (I) 化合物:



[0006] 或其药学上可接受的盐, 其中Cy^A、Cy^B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹中的每个在本文的类和亚类中定义和描述。在某些实施方案中, 本发明提供了在本文的类和亚类中定义和描述的式 (I) - (V) 的化合物。

[0007] 在一些实施方案中, 本发明还提供了使用式 (I) - (V) 的化合物的方法。

III. 具体实施方式

[0008] A. 定义

基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文所用,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳族环稠合到一个或多个芳基环、脂环族环或杂环基环的基团,其中连接的基团或点在杂芳族环上。非限制性实例包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、4H-喹啉基、咪唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基基团可为单环或二环。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基基团”或“杂芳族”互换使用,这些术语中的任一者包括任选取代的环。

[0018] 如本文所用,术语“杂环基”、“杂环基基团”和“杂环”可互换使用,并且指稳定的5至7元单环或7-10元双环杂环部分,所述杂环部分可为饱和或部分不饱和的,并且除了碳原子以外具有如上所定义的一个或多个(优选一至四个)杂原子。当在上下文中用于指环原子时,术语“氮”包括取代的氮。作为实例,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和的环中,氮可为N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0019] 杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接于其侧基且环原子的任一者可任选地被取代。此类饱和或部分不饱和的杂环基团的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢硫苯基、吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮杂萘基、氧氮杂萘基、硫氮杂萘基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团(heterocyclic radical)”在本文中可互换使用,并且还包括其中杂环基环稠合于一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环的基团,诸如二氢吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢吡啶基、菲啶基或四氢喹啉基,其中连接的基团或点在杂环基环上。杂环基基团可为单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基基团,其中烷基部分和杂环基部分独立地为任选取代的。

[0020] 如本文所用,术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0021] 如本文所用并且除非另外说明,否则前缀“亚”用于描述二价基团。因此,上述术语的任一个可用前缀“亚”修饰,以描述该部分的二价型式。例如,二价碳环为“亚碳环基”,二价芳环为“亚芳基”,二价苯环为“亚苯基”,二价杂环为“亚杂环基”,二价杂芳环为“亚杂芳基”,二价烷基链为“亚烷基”,二价烯基链为“亚烯基”,二价炔基链为“亚炔基”等等。

[0022] 如本文所述,本发明的化合物可在说明时含有“任选取代的”部分。通常,无论前面有无术语“任选地”,术语“取代的”都意指指定部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。除非另外指出,否则“任选取代的”基团可在基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可被选自指定组的多于一个取代基取代时,每一位置上的取代基都可相同或不同。由本发明所设想的取代基组合优选为使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些。本文所用术语“稳定”是指当经受允许化合物制备、检测及在某些实施方案中其回收、纯化和用于本文所公开的一个或多个目的的条件时基本未改变的化合物。

[0023] 在“任选取代的”基团的取代碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素;- $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; - $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; - $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; - $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; - $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}$

(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄Ph, 其可被R°取代; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph, 其可被R°取代; -CH=CHPh, 其可被R°取代; -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-吡啶基, 其可被R°取代; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR°; -SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -C(S)NR°₂; -C(S)SR°; -SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH₂C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH₂)₀₋₄SSR°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°; -S(O)₂NR°₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R°; -N(R°)S(O)₂NR°₂; -N(R°)S(O)₂R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°₂; -P(O)₂R°; -P(O)R°₂; -OP(O)R°₂; -OP(O)(OR°)₂; SiR°₃; -(C₁₋₄直链或支链的亚烷基)O-N(R°)₂; 或-(C₁₋₄直链或支链的亚烷基)C(O)O-N(R°)₂, 其中每个R°可被如下定义所取代且独立地为氢, C₁₋₆脂族, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂- (5-6元杂芳基环), 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环, 或虽然上文所定义, 但两个独立出现的R°连同其一个或多个居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或双环, 其可如下定义被取代。

[0024] 在R° (或两个独立出现的R°连同其居间原子一起形成的环) 上的合适的单价取代基独立地为卤素、-(CH₂)₀₋₂R*、-(卤代R*)、-(CH₂)₀₋₂OH、-(CH₂)₀₋₂OR*、-(CH₂)₀₋₂CH(OR*)₂、-(卤代R*)、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₂C(O)R*、-(CH₂)₀₋₂C(O)OH、-(CH₂)₀₋₂C(O)OR*、-(CH₂)₀₋₂SR*、-(CH₂)₀₋₂SH、-(CH₂)₀₋₂NH₂、-(CH₂)₀₋₂NHR*、-(CH₂)₀₋₂NR*₂、-NO₂、-SiR*₃、-OSiR*₃、-C(O)SR*、-(C₁₋₄直链或支链的亚烷基)C(O)OR*或-SSR*, 其中每个R*为未取代的或在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自C₁₋₄脂族, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。在R°的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括=O和=S。

[0025] 在“任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适的二价取代基包括以下: =O、=S、=NNR*₂、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)₂R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R*₂))₂₋₃O-或-S(C(R*₂))₂₋₃S-, 其中每个独立出现的R*选自氢, 可如下定义被取代的C₁₋₆脂族, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。结合至“任选取代的”基团的邻近可取代碳的合适的二价取代基包括: -O(CR*₂)₂₋₃O-, 其中每个独立出现的R*选自氢, 可如下定义被取代的C₁₋₆脂族, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0026] R*的脂族基团上的合适的取代基包括卤素、-R*、-(卤代R*)、-OH、-OR*、-O(卤代R*)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR*、-NH₂、-NHR*、-NR*₂或-NO₂, 其中每个R*为未取代的或在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地为C₁₋₄脂族, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0027] 在“任选取代的”基团的可取代氮上合适的取代基包括-R[†]、-NR[†]₂、-C(O)R[†]、-C(O)OR[†]、-C(O)C(O)R[†]、-C(O)CH₂C(O)R[†]、-S(O)₂R[†]、-S(O)₂NR[†]₂、-C(S)NR[†]₂、-C(NH)NR[†]₂或-N(R[†])S(O)₂R[†]; 其中每个R[†]独立地为氢, 可如下定义被取代的C₁₋₆脂族, 未取代的-OPh, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不

饱和的或芳基环,或者虽然上文所定义,但两个独立出现的R[†]连同其一个或多个居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或双环。

[0028] R[†]的脂族基团上的合适的取代基独立地为卤素、-R^{*}、-(卤代R^{*})、-OH、-OR^{*}、-O(卤代R^{*})、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR^{*}、-NH₂、-NHR^{*}、-NR^{*}₂或-NO₂,其中每个R^{*}为未取代的或在前面有“卤代”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C₁₋₄脂族,-CH₂Ph,-O(CH₂)₀₋₁Ph,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0029] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触地使用而没有不当毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的。例如,S.M.Berge等人在以引用的方式并入本文的J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。

[0030] 在某些实施方案中,化合物的中性形式通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。在一些实施方案中,化合物的母体形式在某些物理特性诸如在极性溶剂中的溶解度上不同于各种盐形式。

[0031] 除非另外说明,否则本文所描绘的结构还意在包括结构的所有异构(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象))形式;例如,每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。除非另外说明,否则本发明的化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。此外,除非另外说明,否则本文所描绘的结构也意在包括这样的化合物,其不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集的原子。例如,具有包括氘被氘或氚替代或碳被富含¹³C-或¹⁴C-的碳替代的本发明结构的化合物在本发明的范围内。此类化合物例如可用作分析工具、用作生物学测定中的探针或用作根据本发明的治疗剂。

[0032] 如本文所用,术语“氧代基”意指双键键合至碳原子从而形成羰基的氧。

[0033] 符号“~”,除了在使用键来描绘未知或混合的立体化学时,都代表化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0034] 冠词“一个”和“一种”在本文中用于指冠词的语法宾语中的一个或多于一个(即,至少一个)。以举例的方式,“一种元素”意指一种元素或多于一种元素。

[0035] 如本文所用的术语“给药方案”(或“治疗方案”)是通常以时间段间隔单独施用于受试者的一组单位剂量(通常多于一个剂量)。在一些实施方案中,给定的治疗剂具有推荐的给药方案,其可涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量,每个剂量彼此间隔相同长度的时间段;在一些实施方案中,给药方案包含多个剂量和至少两个分隔单个剂量的不同的时间段。

[0036] 从上下文中可以理解,“参考”样品或受试者是与受关注的特定样品或受试者足够相似以允许进行相关比较的样品或受试者。在一些实施方案中,关于参考样品的信息与关于特定样品的信息同时获得。在一些实施方案中,关于参考样品的信息是历史的。在一些实施方案中,关于参考样品的信息被存储在例如计算机可读介质中。在一些实施方案中,受关注的特定样品与参考样品的比较建立了受关注的特定样品相对于参考样品的同一性、相似性或差异性。

[0037] 如本文所用,术语“样品”是指如本文所述从受关注的来源获得的或由其衍生的生物样品。在一些实施方案中,受关注的来源包括生物体,诸如动物或人。在一些实施方案中,生物样品包括生物组织或流体。在一些实施方案中,生物样品可为或包括骨髓;血液,例如全血;血细胞;腹水;组织或细针活检样品;含细胞的体液;游离的浮动核酸;痰;唾液;尿液;脑脊液;腹膜液;胸水;粪便;淋巴液;妇科液;棉签;阴道拭子;口腔拭子;鼻拭子;冲洗液或灌洗液,诸如导管灌洗液或支气管肺泡灌洗液;抽吸物;刮片;骨髓标本;组织活检标本;手术标本;粪便;其他体液、分泌物和/或排泄物;和/或来自其的细胞等。在一些实施方案中,生物样品为或包括从受试者获得的细胞。在一些实施方案中,获得的细胞为或包括来自从其获得样品的受试者的细胞。在一些实施方案中,样品是通过任何适当手段直接从受关注的来源获得的“原始样品”。例如,在一些实施方案中,通过选自由以下组成的组的方法获得原始生物样品:活检(例如,细针穿刺或组织活检)、手术、体液(例如,血液(例如,全血)、淋巴液、粪便等)收集等。在一些实施方案中,如将从上下文中清楚的,术语“样品”是指通过处理原始样品(例如,通过去除原始样品的一种或多种组分和/或通过向原始样品中添加一种或多种剂)获得的制品。例如,使用半透膜过滤。此种“经处理的样品”可包含例如从样品中提取的核酸或蛋白质,或者通过使原始样品经受诸如mRNA的扩增或逆转录、某些组分的分离和/或纯化等技术获得的核酸或蛋白质。

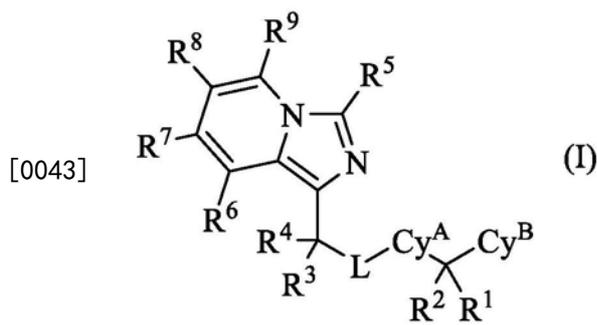
[0038] 如本文所用,短语“治疗剂”是指当施用于受试者时具有治疗作用和/或引起所需的生物和/或药理作用的任何剂。

[0039] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指以适用于任何医学治疗的合理效益/风险比率对治疗的受试者产生治疗作用的治疗剂的量。治疗作用可以是客观的(即,可通过某种测试或标记物进行测量)或主观的(即,受试者给出对作用的指示或感觉)。具体地,“治疗有效量”是指诸如通过改善与疾病相关联的症状、预防或延迟疾病的发作、和/或还通过减轻疾病症状的严重程度或频率,有效治疗、改善或预防所需疾病或病状,或表现出可检测的治疗或预防作用的治疗剂的量。治疗有效量通常以可包含多个单位剂量的给药方案来施用。对于任何特定的治疗剂,治疗有效量(和/或在有效给药方案内的适当单位剂量)可例如根据施用途径、与其他药剂的组合而变化。此外,对于任何特定的受试者,指定的治疗有效量(和/或单位剂量)可取决于多种因素,所述因素包括正在治疗的病症和所述病症的严重程度;采用的指定治疗剂的活性;采用的指定组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间、施用途径和/或采用的指定治疗剂的排泄或代谢速率;治疗持续时间;以及医药领域中众所周知的类似因素。

[0040] 如本文所用,术语“治疗(treatment)”(也称为“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指对物质(例如,所提供的组合物)的任何施用,其部分或完全减轻,改善,缓解,抑制特定疾病、病症和/或病状,延迟其发作,降低其严重程度和/或减少其一种或多种症状、特征和/或诱因的发生率。此类治疗可针对未表现出相关疾病、病症和/或病状的体征的受试者,和/或针对仅表现出疾病、病症和/或病状的早期体征的受试者。可替代地或除此之外,此类治疗可针对表现出相关疾病、病症和/或病状的一种或多种确定体征的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对已被诊断为罹患相关疾病、病症和/或病状的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对已知具有一种或多种易感因素的受试者,所述易感因素在统计学上与相关疾病、病症和/或病状的发展风险的增加有关。

[0041] B. 化合物

[0042] 在一些实施方案中,所提供的化合物具有式(I):



[0044] 或其药学上可接受的盐,

[0045] 其中:

[0046] Cy^A 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环亚杂环基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环亚杂环基,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-4个 R^A 基团取代;

[0047] 每个 R^A 独立地选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0048] Cy^B 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基, 以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被0-5个 R^B 基团取代;

[0049] 每个 R^B 独立地选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0050] L选自 $-QC(R)_2-$, $-C(R)_2Q-$, $-QC(Q)-$, $-C(Q)Q-$, $-C(R)_2QC(O)-$ 和 $-C(O)QC(R)_2-$, 其中每个Q在化合价允许的情况下独立地为选自O、N(R)或(S)组成的组的单价或二价基团;

[0051] R^1 , R^2 , R^3 和 R^4 独立地选自氢和 C_{1-6} 脂族;

[0052] R^5 , R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 独立地选自氢, 卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元

饱和或部分不饱和的单环杂环基；并且

[0053] 每个R独立地为氢，-CN，或选自以下的任选取代的基团：C₁₋₆脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0054] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环，所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环，以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基；

[0055] 条件是所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

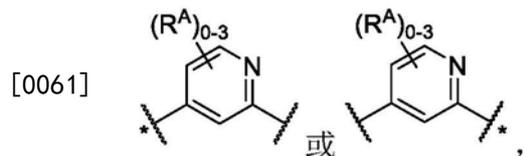
[0056] 在一些实施方案中，所提供的化合物或其药学上可接受的盐具有式(I)的结构，条件是Cy^A是除吡啶二基以外的基团，并且所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

[0057] 在一些实施方案中，Cy^A选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环亚杂环基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环亚杂环基，以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。

[0058] 在一些实施方案中，Cy^A选自具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基，以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。

[0059] 在一些实施方案中，Cy^A是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基。

[0060] 在一些实施方案中，Cy^A是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的6元亚杂芳基，其中Cy^A被0-3个R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有1个氮的6元亚杂芳基，其中Cy^A被0-3个R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A为吡啶二基。在一些实施方案中，Cy^A选自：



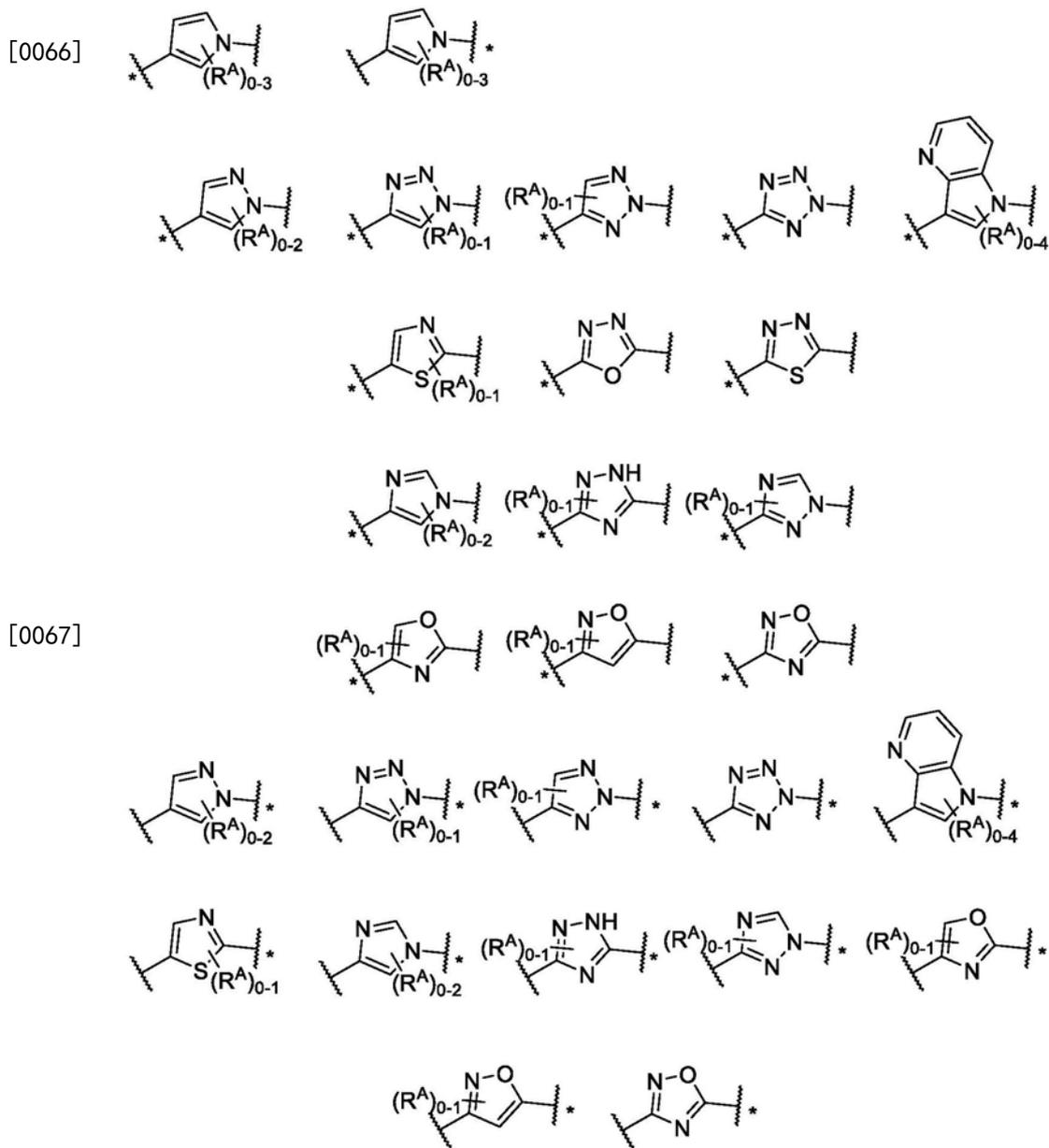
[0062] 其中*代表与L的连接点。

[0063] 在一些实施方案中，Cy^A是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5元亚杂芳基，其中Cy^A被0-2个R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是被0-3个R^A基团取代的吡咯二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-2个R^A基团取代的吡唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-1个R^A基团取代的三唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-1个R^A基团取代的噁唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的四唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的噁二唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是未取代的噻二唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-2个R^A基团取代的咪唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-1个R^A基团取代的噁唑二基。在一些实施方案中，Cy^A是被0-1个R^A基团取代的异噁唑二基。

[0064] 在一些实施方案中，Cy^A是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的9元双环亚杂芳基，其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。在一些实施方案中，Cy^A是具有2个氮

的9元双环亚杂芳基,其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。在一些实施方案中,Cy^A是被0-4个R^A基团取代的吡咯并吡啶二基。

[0065] 在一些实施方案中,Cy^A选自由以下组成的组:



[0068] 其中*代表与L的连接点。

[0069] 在一些实施方案中,每个R^A独立地选自任选取代的基团,所述任选取代的基团选自C₁₋₆脂族,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基。

[0070] 在一些实施方案中,任选取代的R^A基团上的取代基独立地为卤素、(CH₂)₀₋₄R^o、-(CH₂)₀₋₄OR^o以及-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o,其中每个R^o独立地为氢,C₁₋₆脂族或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0071] 在一些实施方案中,R^A的单个例子是被卤素取代的C₁₋₆脂族。

[0072] 在一些实施方案中,R^A的单个例子是被-(CH₂)₀₋₄OR^o取代的C₁₋₆脂族,其中R^o为氢或C₁₋₆脂族。

[0073] 在一些实施方案中, R^A 的单个例子是被 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 取代的 C_{1-6} 脂族, 其中 R° 为氢或 C_{1-6} 脂族。

[0074] 在一些实施方案中, R^A 的单个例子是被具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元饱和、部分不饱和或芳基环取代的 C_{1-6} 脂族。

[0075] 在一些实施方案中, R^A 的单个例子是任选取代的 3 至 7 元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^A 的单个例子是任选取代的环丙基。在一些实施方案中, R^A 的单个例子是被 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 取代的环丙基, 并且 R° 为氢或 C_{1-6} 脂族。

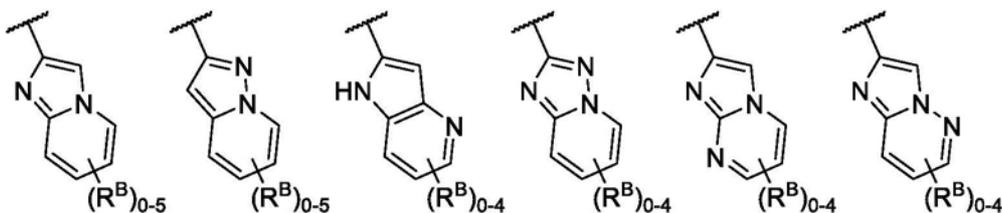
[0076] 在一些实施方案中, Cy^B 选自苯基, 具有 1-5 个选自氧、氮或硫的杂原子的 7 至 10 元饱和或部分不饱和的双环杂环基, 以及具有 1-5 个选自氧、氮或硫的杂原子的 7 至 10 元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被 0-5 个 R^B 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 选自苯基, 以及具有 1-5 个选自氧、氮或硫的杂原子的 7 至 10 元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被 0-5 个 R^B 基团取代。

[0077] 在一些实施方案中, Cy^B 是具有 1-5 个选自氧、氮或硫的杂原子的 7 至 10 元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被 0-5 个 R^B 基团取代。

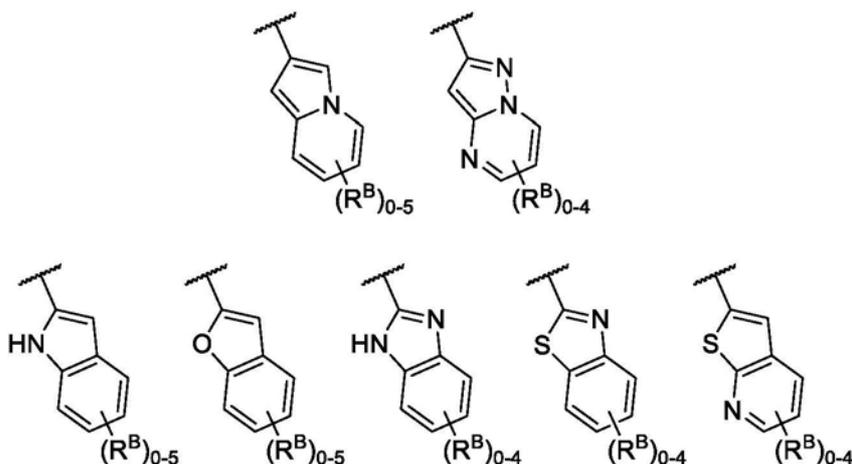
[0078] 在一些实施方案中, Cy^B 是具有 1-5 个选自氧、氮或硫的杂原子的 9 元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被 0-5 个 R^B 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是具有 2-3 个氮的 9 元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被 0-5 个 R^B 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-5 个 R^B 基团取代的咪唑并吡啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-5 个 R^B 基团取代的吡唑并吡啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的吡咯并吡啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的三唑并吡啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的咪唑并嘧啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的咪唑并哒嗪基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-5 个 R^B 基团取代的吡啶并嘧啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的吡唑并嘧啶基基团。

[0079] 在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-5 个 R^B 基团取代的吡啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-5 个 R^B 基团取代的苯并咪唑基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的吡唑并嘧啶基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的苯并咪唑基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-4 个 R^B 基团取代的噻吩并吡啶基基团。

[0080] 在一些实施方案中, Cy^B 选自由以下组成的组:

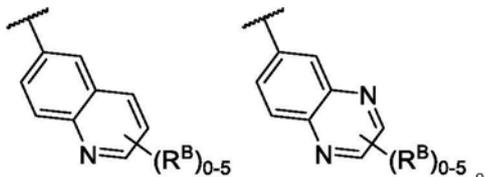


[0081]



[0082] 在一些实施方案中, Cy^B 是具有 1-5 个选自氧、氮或硫的杂原子的 10 元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被 0-5 个 R^B 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是具有 1 个氮的 10 元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被 0-5 个 R^B 基团取代。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-5 个 R^B 基团取代的喹诺酮基基团。在一些实施方案中, Cy^B 是被 0-5 个 R^B 基团取代的喹啉基基团。在一些实施方案中, Cy^B 选自由以下组成的组:

[0083]



[0084] 在一些实施方案中, 每个 R^B 独立地选自卤素, $-CN$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-N(R)_2$, $-OR$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 3 至 7 元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有 1-2 个选自氧、氮或硫的杂原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和的单环杂环基, 其中每个 R 独立地为氢或 C_{1-6} 脂族。

[0085] 在一些实施方案中, 任选取代的 R^B 基团上的取代基独立地选自卤素、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-O(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 和 $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, 其中每个 R° 独立地为氢, C_{1-6} 脂族, 或者两个独立出现的 R° 连同其一个或多个居间原子一起形成具有 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环, 所述单环或双环可被进一步取代。

[0086] 在一些实施方案中, R^B 的单个例子是卤素。在一些实施方案中, R^B 的单个例子是 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^B 的单个例子是 $-C(O)R$, 其中 R 为氢或 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, R^B 的单个例子是 $-C(O)_2R$, 其中 R 为氢或 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, R^B 的单个例子是 $-N(R)_2$, 其中 R 为氢或 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, R^B 的单个例子是 $-OR$, 其中 R 为氢或 C_{1-6} 脂族。

[0087] 在一些实施方案中, R^B 的单个例子是被 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 取代的 C_{1-6} 脂族, 其中 R° 为氢或

C₁₋₆脂族。

[0088] 在一些实施方案中, R^B的单个例子是被-O(CH₂)₀₋₄OR[°]取代的C₁₋₆脂族, 其中R[°]为氢或C₁₋₆脂族。

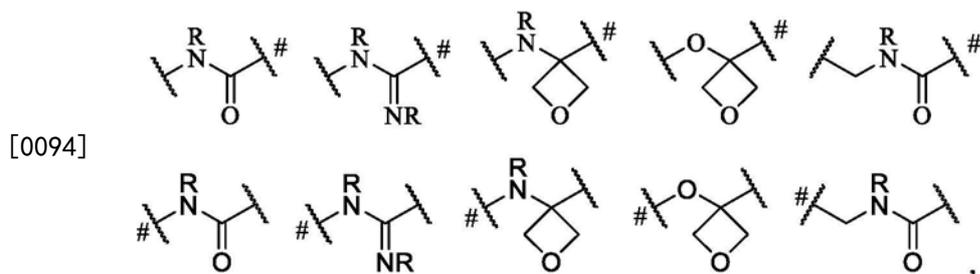
[0089] 在一些实施方案中, R^B的单个例子是被-(CH₂)₀₋₄C(O)OR[°]取代的C₁₋₆脂族, 其中R[°]为氢或C₁₋₆脂族。

[0090] 在一些实施方案中, R^B的单个例子是任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^B的单个例子是任选取代的环丙基。在一些实施方案中, R^B的单个例子是被-(CH₂)₀₋₄OR[°]取代的环丙基, 并且R[°]为氢或C₁₋₆脂族。在一些实施方案中, R^B的单个例子是被-(CH₂)₀₋₄C(O)OR[°]取代的环丙基, 并且R[°]为氢或C₁₋₆脂族。

[0091] 在一些实施方案中, R^B的单个例子是具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基。在一些实施方案中, R^B的单个例子是具有1个氧的任选取代的4元饱和单环杂环基。在一些实施方案中, R^B的单个例子是具有1个氧并被-(CH₂)₀₋₄OR[°]取代的4元饱和单环杂环基, 其中R[°]为氢或C₁₋₆脂族。

[0092] 在一些实施方案中, R^B的单个例子是被-(CH₂)₀₋₄N(R[°])₂取代的C₁₋₆脂族, 其中两个独立出现的R[°]连同其一个或多个居间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环, 所述单环或双环可被进一步取代。在一些实施方案中, R^B的单个例子是被-(CH₂)₀₋₄N(R[°])₂取代的C₁₋₆脂族, 其中两个独立出现的R[°]连同其一个或多个居间原子一起形成任选取代的5元饱和单环, 所述单环被=O进一步取代。

[0093] 在一些实施方案中, L选自-QC(R)₂-、-C(R)₂Q-、-C(Q)Q-或-C(R)₂QC(O)-, 其中Q在化合价允许的情况下独立地为选自O、N(R)或(S)的单价或二价基团。在一些实施方案中, L选自-QC(R)₂-、-C(R)₂Q-、-C(Q)Q-或-C(R)₂QC(O)-, 其中Q在化合价允许的情况下独立地为选自O或N(R)的单价或二价基团。在一些实施方案中, L选自由以下组成的组:



[0095] 其中#代表与CyA的连接点。

[0096] 在一些实施方案中, L为-N(H)C(O)-。在一些实施方案中, L为-C(O)N(H)-。

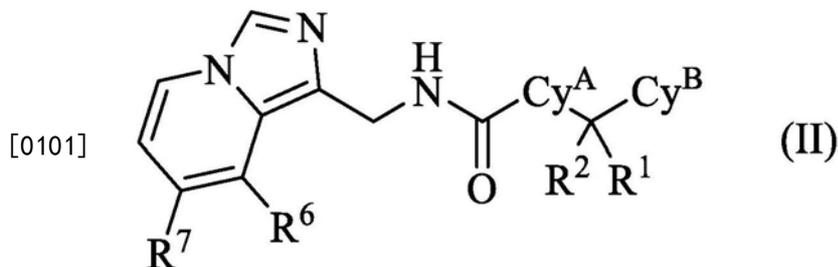
[0097] 在一些实施方案中, R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地选自氢, 卤素, -CN, -N(R)₂, -OR, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 其中每个R独立地为氢或C₁₋₆脂族。在一些实施方案中, R⁵、R⁸和R⁹为氢。

[0098] 在一些实施方案中, R⁶选自氢或卤素。在一些实施方案中, R⁶为氢。在一些实施方案中, R⁶为卤素。在一些实施方案中, R⁶为F。在一些实施方案中, R⁶为Cl。在一些实施方案中, R⁶为Br。在一些实施方案中, R⁶为I。

[0099] 在一些实施方案中, R⁷选自卤素或任选取代的C₁₋₆脂族。在一些实施方案中, R⁷为卤素。在一些实施方案中, R⁷为F。在一些实施方案中, R⁷为Cl。在一些实施方案中, R⁷为Br。在一

些实施方案中, R^7 为 I。在一些实施方案中, R^7 为任选取代的 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, R^7 为任选取代的 C_{1-5} 脂族。在一些实施方案中, R^7 为任选取代的 C_{1-4} 脂族。在一些实施方案中, R^7 为任选取代的 C_{1-3} 脂族。在一些实施方案中, R^7 为任选取代的 C_{1-2} 脂族。在一些实施方案中, R^7 为炔基。

[0100] 在一些实施方案中, 所提供的化合物具有式 (II):



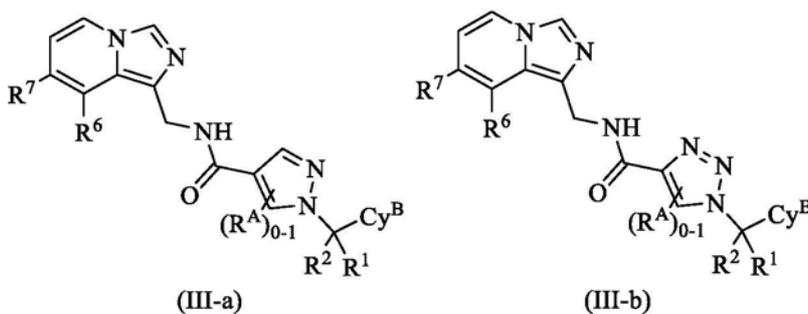
[0102] 或其药学上可接受的盐, 其中 Cy^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^7 中的每个在本文的类和亚类中定义和描述;

[0103] 条件是所述化合物不是 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

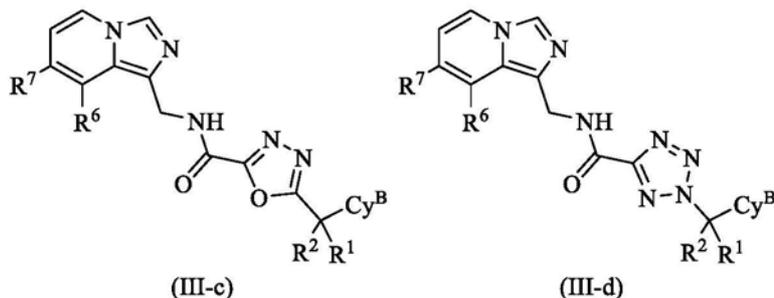
[0104] 应当理解, 除非由式 (II) 的前述定义另外说明或禁止, 否则如上所定义且如本文的类和亚类中所述的变量 Cy^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^7 的实施方案也单独和组合地适用于式 (II) 的化合物。

[0105] 在一些实施方案中, 所提供的化合物或其药学上可接受的盐具有式 (II) 的结构, 条件是 Cy^A 是除吡啶二基以外的基团, 并且所述化合物不是 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

[0106] 在一些实施方案中, 所提供的化合物或其药学上可接受的盐具有式 (III-a)、式 (III-b)、式 (III-c)、式 (III-d) 的结构,



[0107]

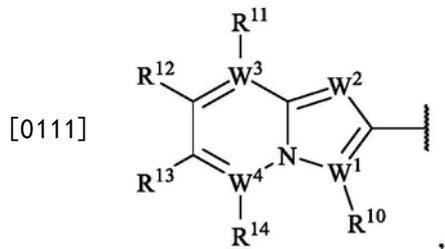


[0108] 其中 R^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^7 中的每个在本文的类和亚类中定义和描述。

[0109] 应当理解, 除非由式 (III) 的前述定义另外说明或禁止, 否则如上所定义且如本文

的类和亚类中所述的变量 R^A 、 Cy^B 、 R^1 、 R^2 、 R^6 和 R^7 的实施方案也单独和组合地适用于式(III-a)、式(III-b)、式(III-c)和式(III-d)的化合物。

[0110] 在式(I)、(II)、(III-a)、(III-b)、(III-c)和(III-d)的一些实施方案中, Cy^B 为



[0112] 其中:

[0113] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地选自碳和氮;

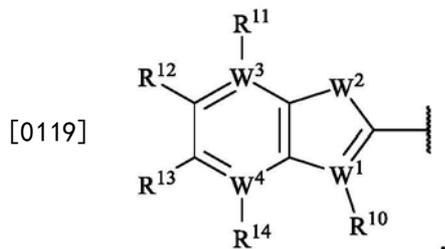
[0114] 当连接于碳原子时, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自任选地存在,并且如果存在,则对应于 R^B 的出现独立地选自:卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0115] 每个R独立地为氢, $-CN$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0116] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0117] 在一些实施方案中, W^1 为氮, 并且 W^2 、 W^3 和 W^4 为碳。在一些实施方案中, W^2 为氮, 并且 W^1 、 W^3 和 W^4 为碳。在一些实施方案中, W^2 和 W^3 为氮, 并且 W^1 和 W^4 为碳。在一些实施方案中, W^2 和 W^4 为氮, 并且 W^1 和 W^3 为碳。

[0118] 在式(I)、(II)、(III-a)、(III-b)、(III-c)和(III-d)的一些实施方案中, Cy^B 为



[0120] 其中:

[0121] W^2 选自碳、氮、氧和硫;

[0122] W^1 、 W^3 和 W^4 独立地选自碳和氮;

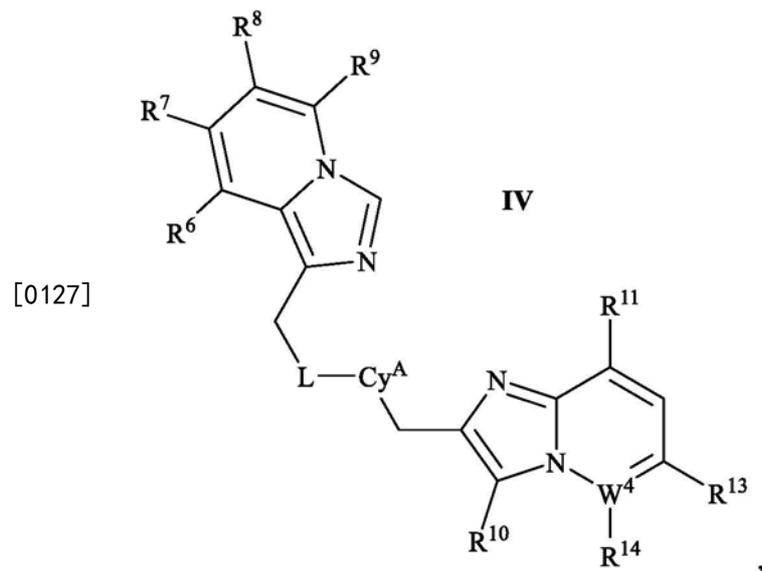
[0123] 当连接于碳原子时, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自任选地存在, 并且如果存在, 则对应于 R^B 的出现独立地选自: 卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)$

R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0124] 每个R独立地为氢, -CN, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0125] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0126] 在一些实施方案中, 所提供的化合物具有式(IV):



[0128] 或其药学上可接受的盐,

[0129] 其中:

[0130] Cy^A是具有1-4个选自氧或氮的杂原子的5元亚杂芳基, 其中Cy^A被0-3个R^A基团取代;

[0131] 每个R^A独立地选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0132] L选自-NC(O)-和-C(O)N-;

[0133] R⁶、R⁸和R⁹独立地选自氢, 卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和

或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0134] R^7 为-F、-Cl或-Br;

[0135] W^4 为碳或氮;

[0136] R^{10} 和 R^{11} 各自任选地存在,并且如果存在,则独立地选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0137] R^{13} 选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₂₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

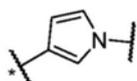
[0138] R^{14} 任选地存在, 并且如果存在, 则选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₃₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0139] 每个R独立地为氢, -CN, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

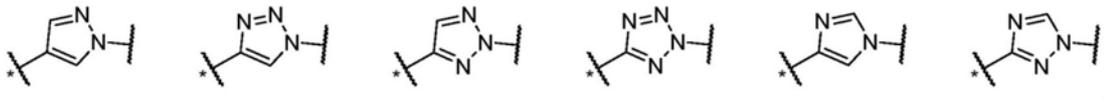
[0140] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0141] 在一些实施方案中, Cy^A 是具有1-4个选自氧或氮的杂原子的5元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有1-4个氮的5元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有1-4个氮的5元亚杂芳基, 其中当 Cy^A 包含3个氮时, 它不是1, 2, 4-三唑二基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有1-3个氮的5元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有1-2个氮的5元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有1个氮的5元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有2个氮的5元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有3个氮的5元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy^A 是具有4个氮的5元亚杂芳基。

[0142] 在一些实施方案中, Cy^A 选自由以下组成的组:



[0143]



[0144] 其中*代表与L的连接点。

[0145] 在一些实施方案中, W^4 为碳。在一些实施方案中, W^4 为氮。

[0146] 在一些实施方案中, R^{11} 任选地存在, 并且如果存在, 则独立地选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基。

[0147] 在一些实施方案中, R^{13} 选自 $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基。

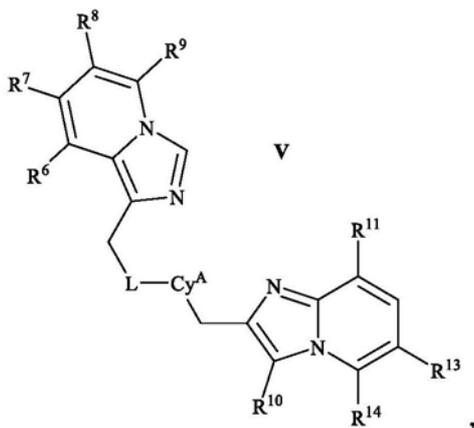
[0148] 在一些实施方案中, R^{13} 选自卤素、任选取代的 C_{1-6} 脂族和任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。

[0149] 在一些实施方案中, R^{13} 为卤素。在一些实施方案中, R^{13} 为 $-F$ 。在一些实施方案中, R^{13} 为 $-Cl$ 。在一些实施方案中, R^{13} 为 $-Br$ 。在一些实施方案中, R^{13} 为 $-I$ 。

[0150] 在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的 C_{1-6} 脂族。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的 C_{1-5} 脂族。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的 C_{1-4} 脂族。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的 C_{1-3} 脂族。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的 C_{1-2} 脂族。

[0151] 在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的3或5至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的6元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的5元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的4元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的3元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^{13} 为任选取代的环丙基。

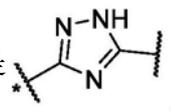
[0152] 在一些实施方案中, 所提供的化合物具有式 (V):



[0153]

[0154] 或其药学上可接受的盐,

[0155] 其中:

[0156] Cy^A 是具有1-4个氮的5元亚杂芳基,其中当 Cy^A 包含3个氮时,其不是

[0157] L选自-NC(O)-和-C(O)N-;

[0158] R^6 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢,卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0159] R^7 为-F、-Cl或-Br;

[0160] R^{10} 任选地存在,并且如果存在,则选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0161] R^{11} 任选地存在,并且如果存在,则选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0162] R^{13} 选自-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3或5-7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0163] R^{14} 任选地存在, 并且如果存在, 则选自卤素, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R})=\text{N}(\text{R})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R})-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{3-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0164] 每个R独立地为氢, $-\text{CN}$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0165] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0166] 在一些实施方案中, 所提供的化合物选自由以下组成的组: $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((3\text{-氯喹啉-6-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-2-((3\text{-氯喹啉-6-基})\text{甲基})\text{异烟酰胺}$ 、 $1-((6\text{-环丙基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-\text{N}-((7\text{-甲基咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-溴咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基-}[1,2,4]\text{三唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $1-((6\text{-氯-5-甲基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-异丙基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((5\text{-甲基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-}(1\text{-甲基环丙基})\text{咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基咪唑并}[1,2\text{-b}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $1-((7\text{-环丙基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-\text{N}-((6\text{-甲氧基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基-5-甲基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-溴咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基-5-甲基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基咪唑并}[1,2\text{-b}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基-7-甲基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-溴咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基-7-甲基咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-}(三氟甲基)\text{咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-溴咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-}(三氟甲基)\text{咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-溴咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-}(三氟甲基)\text{咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基-7-氟咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-1\text{H-吡唑-4-甲酰胺}$ 、 $\text{N}-((7\text{-氯咪唑并}[1,5\text{-a}]\text{吡啶-1-基})\text{甲基})-1-((6\text{-环丙基-7-氟咪唑并}[1,2\text{-a}]\text{吡啶-2-基})$

甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-甲酰胺、1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、(Z)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-

(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、N-((6-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙酸甲酯、1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯、2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸、3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙酸、N-(1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪唑啉-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、2-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-

a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸甲酯、3-(4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-5-基)丙酸甲酯、N-(7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-环丙基-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基-8-(羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-(5-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-d2)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、3-(4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙酸乙酯、N-(2-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸、N-(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)甲基)-N-(7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙烯酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基-8-(吗啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基-8-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、1-(8-乙酰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(6-环丙基-8-(2-羟基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、2-(2-((4-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸

乙酯、2-(2-((4-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-羟基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、2-(4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸乙酯、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、1-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯、1-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙烯基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、2-(4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N'-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-N-氰基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰亚胺酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、3-((2H-四唑-5-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、以及N-((7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺、2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并

[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、2-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯、2-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-

((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺、3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯、2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-氟氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((8-(3-氨基-3-氧代丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡

啉-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸、1-((8-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-氯苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((8-((1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸、2-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯、2-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基吡啶并[1,5-a]噻啶-2-基)甲基)-1H-1,

2,3-三唑-4-甲酰胺、5-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯、1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、2-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基苯并[b]噁吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1H-吡啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸甲酯、1-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸、1-((2-((4-((7-氯-8-乙氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸、1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、2-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-氟丙酸甲酯、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-氟丙酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-咪唑-4-羧酸、3-(4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯、3-(4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸、

N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-吡啶-4-羧酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基-2-甲基丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲基-2-(2H-四唑-5-基)丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧代-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺、2-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)乙酸、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-甲基丙酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-甲基丙酸、2-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(5,6-二氧代-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、4-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯、3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-

三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)丙酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、4-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)苯甲酸甲酯、1-((5-氯-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、4-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)苯甲酸、4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯、4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、4-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸、1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯、1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-基)氮杂环丁烷-3-羧酸、1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-基)吡咯烷-3-羧酸甲酯、1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-8-基)吡咯烷-3-羧酸、2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯、4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺、2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-

(8-氟基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-咪唑-3-羧酸、6-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-环丙基喹啉-8-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-甲酰胺、N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺、1-((8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(吡咯烷-1-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺、1-((8-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((3,3,3-三氟-2-羟基丙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

胺、N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-羟基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、1-((8-((2-氨基乙氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0167] C. 药物组合物

[0168] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,所述药物组合物包含式(I)-(V)的化合物或式(I)-(V)的化合物与药学上可接受的赋形剂(例如,载剂)的组合。

[0169] 药物组合物包括本文所公开的抑制剂的旋光异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐。包含在药学组合物中的式(I)-(III-d)的化合物可共价连接至载剂部分,如上文所述。可替代地,包含在药物组合物中的式(I)-(V)的化合物不共价键接至载剂部分。

[0170] 如本文所用,“药学上可接受的载剂”是指药物赋形剂,例如,不与活性剂发生有害反应的适于肠内或肠胃外应用的药学上、生理上可接受的有机或无机载剂物质。合适的药学上可接受的载剂包括水、盐溶液(诸如林格氏溶液(Ringer's solution))、醇、油、明胶以及碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷。可将此类制品杀菌并在需要时与助剂混合,所述助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色物质和/或芳香物质等,这些助剂与本发明的化合物不发生有害反应。

[0171] 本发明的化合物可单独施用或可共同施用于受试者。共同施用意在包括单独或组合地(多于一种化合物)同时或顺序地施用化合物。在需要时,制品也可与其他活性物质组合(例如,以减少代谢降解)。

[0172] 在一些实施方案中,可将本文所述的测试剂掺入通过本领域技术人员已知和本文针对所提供的化合物描述的方法施用的药物组合物中。

[0173] D. 制剂

[0174] 本发明的化合物可以各种各样的口服剂型、肠胃外剂型和局部剂型制备和施用。因此,本发明的化合物可通过注射(例如,静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内注射)施用。此外,本文所述的化合物可通过吸入例如鼻内施用。另外,本发明的化合物可经皮施用。还预期可使用多种施用途径(例如,肌内、口服、经皮)来施用本发明的化合物。因此,本发明还提供了包含药学上可接受的载剂或赋形剂以及本发明的一种或多种化合物的药物组合物。

[0175] 为了由本发明的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载剂可为固体或液体。固体形式制品包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载剂可为一种或多种物质,其也可充当稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0176] 在散剂中,载剂为处于与精细分散的活性组分形成的混合物中的精细分散的固体。在片剂中,活性组分以合适的比例与具有必要粘合特性的载剂混合并且压制成所需的形状和大小。

[0177] 散剂和片剂优选地含有5%至70%的活性化合物。合适的载剂为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制品”旨在包含活性化合物与作为提供胶囊的载剂的包封材料的制剂,

其中具有或没有其他载剂的活性组分被载剂包围,所述载剂因此与其缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适用于口服施用的固体剂型。

[0178] 为了制备栓剂,首先使低熔点蜡诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并且如通过搅拌使活性组分均匀分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倾倒入适宜大小的模具中,使其冷却并且从而固化。

[0179] 液体形式制品包括溶液、悬浮液以及乳液,例如水或水/丙二醇溶液。针对肠胃外注射,可以在水性聚乙二醇溶液中以溶液形式配制液体制品。

[0180] 当需要或希望肠胃外应用时,本发明的化合物的特别合适的掺混物为可注射的无菌溶液,优选地为油性或水性溶液,以及悬浮液、乳液或植入物,包括栓剂。具体地,用于肠胃外施用的载剂包括葡萄糖的水性溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚乙烯-嵌段聚合物等。安瓿是适宜的单位剂量。本发明的化合物还可掺入脂质体中或者通过经皮泵或贴剂施用。适用于本发明的药物掺混物包括描述于例如其教义以引用的方式并入本文的Pharmaceutical Sciences (第17版, Mack Pub.Co., Easton, PA) 和WO 96/05309中的那些。

[0181] 适用于口服使用的水性溶液可通过将活性组分溶解在水中并且根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。可通过将精细分散的活性组分与粘性材料(诸如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他众所周知的助悬剂)分散在水中来制成适用于口服使用的水性悬浮液。

[0182] 还包括固体形式制品,其意欲在即将使用前转化成用于口服施用的液体形式制品。此类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。这些制品除了活性组分以外可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0183] 药物制品优选地呈单位剂型。在此种形式中,制品被再分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可为包装制品,所述包装含有离散量的制品,诸如在小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊剂和散剂。此外,单位剂型可为胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可为适当数目的呈包装形式的任何这些单位剂型。

[0184] 根据活性组分的具体应用和效力,单位剂量制品中活性组分的量可为变化的或在0.1mg至10000mg、更典型地1.0mg至1000mg、最典型地10mg至500mg调节。如果需要,组合物还可含有其他相容的治疗剂。

[0185] 一些化合物在水中可具有有限的溶解度,并且因此在组合物中可能需要表面活性剂或其他适当的共溶剂。此类共溶剂包括:聚山梨酯20、60和80;Pluronic F-68、F-84和P-103;环糊精;以及聚氧乙烯35蓖麻油。此类共溶剂通常以约0.01重量%与约2重量%之间的水平采用。

[0186] 可希望粘性大于简单水性溶液的粘性,以减小在分散制剂时的可变性,以减小制剂的悬浮液或乳液的组分的物理分离和/或以其他方式改善制剂。此类粘度构建剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐以及前述物质的组合。此类剂通常以约0.01重量%与约2重量%之间的水平采用。

[0187] 本发明的组合物可另外包括用以提供持续释放和/或舒适度的组分。此类组分包括高分子量的阴离子高渗透性聚合物、凝胶多糖和精细分散的药物载剂基质。这些组分更

详细地论述于美国专利号4,911,920;5,403,841;5,212,162;和4,861,760中。这些专利的全部内容出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0188] E. 有效剂量

[0189] 本发明提供的药物组合物包含其中包含治疗有效量(即,有效实现其预期目的的量)的活性成分的组合物。对于具体应用有效的实际量将尤其取决于正在治疗的病状。例如,当在治疗HAE的方法中施用,此类组合物将含有一定量的有效实现所需结果(例如,在受试者体内抑制pKa1和/或降低缓激肽的量)的活性成分。

[0190] 施用化合物的剂量和频率(单次或多次剂量)可根据多种因素而变化,包括施用途径;接受者的体型、年龄、性别、健康、体重、身体质量指数以及饮食;所治疗疾病(例如,对pKa1抑制产生反应的疾病)的症状的性质和程度;其他疾病或其他健康相关问题的存在;同期治疗的种类;以及来自任何疾病或治疗方案的并发症。其他治疗方案或剂可与本发明的方法和化合物结合使用。

[0191] 对于任何所提供的化合物或测试剂,可由细胞培养测定来初始确定治疗有效量。目标浓度将是能够降低pKa1酶活性的一种或多种活性化合物的浓度,例如使用所述方法测量的。

[0192] 用于人的治疗有效量可由动物模型确定。例如,用于人的剂量可被配制成实现已发现在动物中有效的浓度。可通过监测pKa1抑制和向上或向下调节剂量来调节对于人的剂量,如上文所述。

[0193] 剂量可根据患者的需要和所采用的化合物而变化。在本发明的上下文中,施用于患者的剂量应足以随着时间的推移在患者中实现有益的治疗反应。剂量的大小还将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。一般来说,治疗以低于化合物最佳剂量的较小剂量开始。此后,小幅度增加剂量,直至在环境下达达到最佳效果。在一些实施方案中,剂量范围为0.001%至10% (w/v)。在一些实施方案中,剂量范围为0.1%至5% (w/v)。

[0194] 剂量的量和间隔可逐渐调节以提供对正在治疗的特定临床指征有效的所施用的化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相应的治疗方案。

[0195] F. 治疗方法

[0196] 本公开提供了用于医学的化合物。本公开还提供了本文所述的任何化合物用于抑制pKa1的活性的用途,这将有利于pKa1介导的疾病和病状的治疗。示例性pKa1介导的病状包括水肿,其是指当小血管渗漏并将流体释放到附近组织中时,由于炎症或损伤导致受试者的全身或其一部分肿胀。在一些实例中,水肿为HAE。在其他实例中,水肿发生在眼睛中,例如,糖尿病性黄斑水肿(DME)。本公开提供了抑制pKa1的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了一种通过使本文所述的化合物中的任一种与样品(诸如生物样品)中的pKa1分子接触以在体外抑制pKa1的活性的方法。在某些实施方案中,本申请提供了一种通过将有效量的本文所述的化合物中的任一种通过合适的途径递送至需要治疗的受试者以在体内抑制pKa1的活性的方法。

[0197] 在某些实施方案中,所述方法包括将本文所述的化合物中的任一种或其药学上可接受的盐施用于对其有需要的受试者(例如,诸如患有水肿的人类患者的受试者)。在某些实施方案中,所述方法包括将式(I)-(V)的化合物或其药学上可接受的盐或组合物施用于对其有需要的受试者。在一些实施方案中,所述方法包括将包含式(I)-(V)的化合物或药学

上可接受的盐的药物组合物施用于对其有需要的受试者。

[0198] 在某些实施方案中,待通过本文所述的方法中的任一种治疗的受试者为患有水肿(例如,HAE或糖尿病性黄斑水肿(DME))、疑似患有水肿或有水肿风险的人类患者。可通过常规医学检查,例如实验室测试来鉴定患有水肿的受试者。疑似患有水肿的受试者可能表现出疾病/病症的一种或多种症状。有水肿风险的受试者可为具有与疾病相关联的一种或多种风险因素(例如,对于HAE为C1-INH缺乏)的受试者。

[0199] 在某些实施方案中,本文提供了减轻罹患HAE发作的人类患者中HAE的一种或多种症状的方法。此种患者可通过常规医疗程序来鉴定。可通过例如本文所述的那些合适的途径来将有效量的一种或多种所提供的化合物给予人类患者。本文所述的化合物可单独使用,或者可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如,C1酯酶抑制剂(例如,Cinryze[®]或Berinert[®])、pKa1抑制剂(例如,艾卡拉肽(ecallantide)或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如,Firazyr[®])。

[0200] 在其他实施方案中,本文提供了降低处于静止期的人类HAE患者中HAE发作的风险的方法。此种患者可基于各种因素(包括HAE发作史)来鉴定。可通过例如本文所述的那些合适的途径来将有效量的一种或多种化合物给予人类患者。本文所述的化合物可单独使用,或者可与其他抗HAE剂组合使用,所述抗HAE剂例如,C1酯酶抑制剂(例如,Cinryze[®]或Berinert[®])、pKa1抑制剂(例如,艾卡拉肽(ecallantide)或拉那芦人单抗(lanadelumab))或缓激肽B2受体拮抗剂(例如,Firazyr[®])。

[0201] 在其他实施方案中,本文提供了用一种或多种本文所述的化合物对具有HAE发作的风险的人类患者中的HAE进行的预防性治疗。适于此种预防性治疗的患者可为具有HAE发作史的人类受试者(例如,每月经历多于2次发作的人类受试者)。可替代地,适于预防性治疗的患者可为没有HAE发作史但携带一种或多种HAE危险因素(例如,家族史、C1-INH基因的遗传缺陷等)的人类受试者。此种预防性治疗可涉及本文描述为唯一活性剂的化合物,或者涉及另外的抗-HAE剂,诸如本文所述的那些。

[0202] 在某些实施方案中,本文提供了用于预防或减轻受试者(例如,人类患者)眼睛中的水肿的方法。在一些实例中,人类患者为患有、疑似患有糖尿病性黄斑水肿(DME)或有糖尿病性黄斑水肿(DME)风险的糖尿病患者。DME为糖尿病性视网膜病变的增殖形式,其特征在于由于黄斑内血管中的流体渗漏而导致的糖尿病中的视网膜层肿胀、新生血管化、血管渗漏和视网膜增厚。为了实施此方法,可将有效量的一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐递送至需要治疗的受试者的眼睛中。例如,所述化合物可通过眼内注射或玻璃体内注射来递送。可用本文所述的化合物作为唯一活性剂或与DME的另一种治疗组合治疗受试者。治疗DME的非限制性实例包括激光光凝、类固醇、VEGF途径靶向剂(例如,Lucentis[®](兰尼单抗(ranibizumab))或Eylea[®](阿柏西普(aflibercept))和/或抗PDGF剂。

[0203] 在某些实施方案中,本文所公开的方法包括向受试者施用有效量的式(I)-(V)的化合物,或其药学上可接受的盐或组合物。在一些实施方案中,有效量为治疗有效量。在一些实施方案中,有效量为预防有效量。

[0204] 在某些实施方案中,所治疗的受试者为动物。所述动物可为任一性别,并且可处于任何发育阶段。在某些实施方案中,受试者为哺乳动物。在某些实施方案中,所治疗的受试

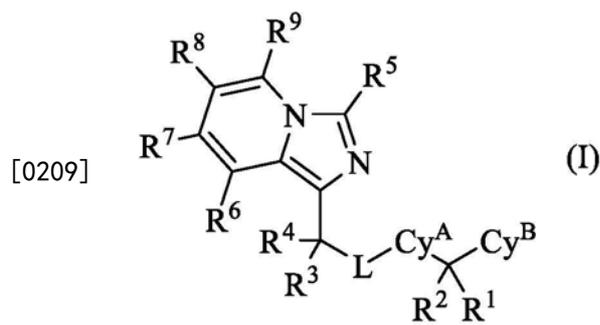
者为人。在某些实施方案中,受试者为家养动物,诸如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者为伴侣动物,诸如狗或猫。在某些实施方案中,受试者为牲畜动物,诸如牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者为动物园动物。在另一个实施方案中,受试者为研究动物,诸如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪或非人灵长类动物。在某些实施方案中,动物为遗传工程动物。在某些实施方案中,动物为转基因动物。

[0205] 本文所述的某些方法可包括施用一种或多种另外的药剂与本文所述的化合物的组合。一种或多种另外的药剂可与式(I)-(V)的化合物同时施用或在与式(I)-(V)的化合物不同的时间施用。例如,式(I)-(V)的化合物和任何一种或多种另外的药剂可处于相同的给药计划或不同的给药计划。可在另外的药剂的所有或一些剂量之前、在另外的药剂的所有或一些剂量之后、在另外的药剂的给药计划内或以其组合施用式(I)-(V)的化合物的所有或一些剂量。对于不同的另外的药剂,式(I)-(V)的化合物和另外的药剂的施用时间可不同。

[0206] 在某些实施方案中,另外的药剂包括可用于治疗水肿(诸如HAE或DME)的剂。本文提供了此类剂的实例。

[0207] 以下编号的实施方案虽然是非限制性的,但是本公开的某些方面的示例:

[0208] 1.一种式(I)的化合物:



[0210] 或其药学上可接受的盐,

[0211] 其中:

[0212] Cy^A 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环亚杂环基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环亚杂环基,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-4个 R^A 基团取代;

[0213] 每个 R^A 独立地选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0214] Cy^B 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基,以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基,其中 Cy^B 被0-5个 R^B 基团取代;

[0215] 每个 R^B 独立地选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0216] L选自 $-QC(R)_2-$, $-C(R)_2Q-$, $-QC(Q)-$, $-C(Q)Q-$, $-C(R)_2QC(O)-$ 和 $-C(O)QC(R)_2-$, 其中每个Q在化合价允许的情况下独立地为选自由O、N(R)或(S)组成的组的单价或二价基团;

[0217] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自氢和 C_{1-6} 脂族;

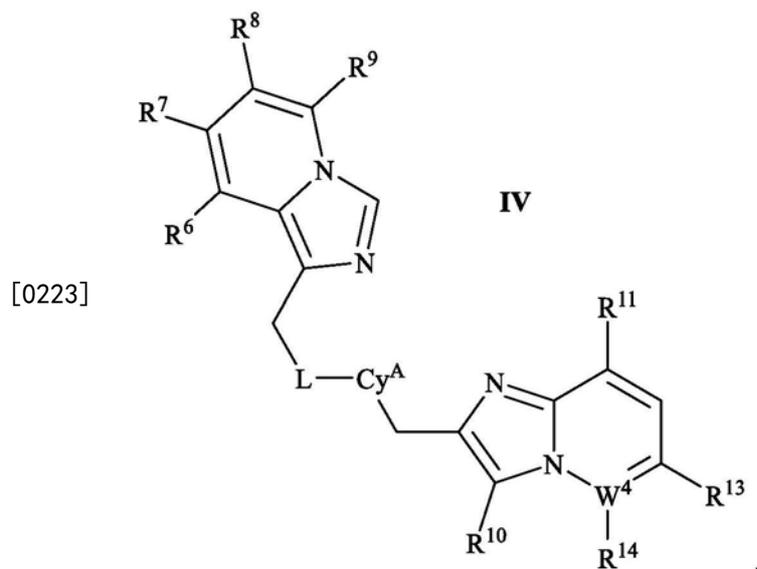
[0218] R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢, 卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0219] 每个R独立地为氢, $-CN$, 或选自以下的任取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0220] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[0221] 条件是所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

[0222] 2. 如实施方案1所述的化合物, 其中所述化合物具有式(IV):



[0224] 或其药学上可接受的盐,

[0225] 其中:

[0226] Cy^A 是具有1-4个选自氧或氮的杂原子的5元亚杂芳基, 其中 Cy^A 被0-3个 R^A 基团取

代;

[0227] L选自-NC(O)-和-C(O)N-;

[0228] R^6 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢,卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0229] R^7 为-F,-Cl或-Br;

[0230] W^4 为碳或氮;

[0231] R^{10} 和 R^{11} 各自任选地存在,并且如果存在,则独立地选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

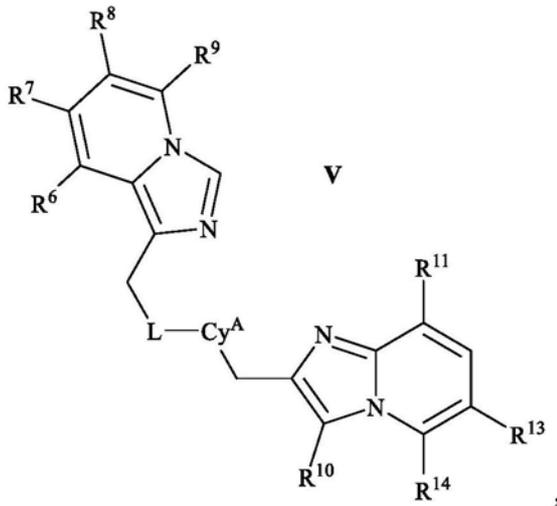
[0232] R^{13} 选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₂₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0233] R^{14} 任选地存在,并且如果存在,则选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₃₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;并且

[0234] 每个R独立地为氢,-CN,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0235] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环,所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

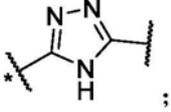
[0236] 3.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(V):



[0237]

[0238] 或其药学上可接受的盐，

[0239] 其中：

[0240] Cy^A 是具有1-4个氮的5元亚杂芳基，其中当 Cy^A 包含3个氮时， Cy^A 不是  ；

[0241] L选自-NC(O)-和-C(O)N-；

[0242] R^6 、 R^8 和 R^9 独立地选自氢，卤素，-CN，-C(R)=N(R)，-C(O)R，-C(O)₂R，-C(O)N(R)₂，-NO₂，-N(R)-N(R)₂，-N(R)₂，-N(R)C(O)R，-N(R)C(O)₂R，-N(R)C(O)N(R)₂，-N(R)S(O)₂R，-OR，-OC(O)R，-OC(O)N(R)₂，-SR，-S(O)R，-S(O)₂R，-S(O)N(R)₂，-S(O)₂N(R)₂，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0243] R^7 为-F、-Cl或-Br；

[0244] R^{10} 任选地存在，并且如果存在，则选自卤素，-CN，-C(R)=N(R)，-C(O)R，-C(O)₂R，-C(O)N(R)₂，-NO₂，-N(R)-N(R)₂，-N(R)₂，-N(R)C(O)R，-N(R)C(O)₂R，-N(R)C(O)N(R)₂，-N(R)S(O)₂R，-OR，-OC(O)R，-OC(O)N(R)₂，-SR，-S(O)R，-S(O)₂R，-S(O)N(R)₂，-S(O)₂N(R)₂，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0245] R^{11} 任选地存在，并且如果存在，则选自卤素，-CN，-C(R)=N(R)，-C(O)R，-C(O)N(R)₂，-NO₂，-N(R)-N(R)₂，-N(R)₂，-N(R)C(O)R，-N(R)C(O)₂R，-N(R)C(O)N(R)₂，-N(R)S(O)₂R，-OR，-OC(O)R，-OC(O)N(R)₂，-SR，-S(O)R，-S(O)₂R，-S(O)N(R)₂，-S(O)₂N(R)₂，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0246] R^{13} 选自-CN，-C(R)=N(R)，-C(O)R，-C(O)₂R，-C(O)N(R)₂，-NO₂，-N(R)-N(R)₂，-N(R)₂，-N(R)C(O)R，-N(R)C(O)₂R，-N(R)C(O)N(R)₂，-N(R)S(O)₂R，-OR，-OC(O)R，-OC(O)N(R)₂，-SR，-S(O)R，-S(O)₂R，-S(O)N(R)₂，-S(O)₂N(R)₂，或选自以下的任选取代的基团：苯基，

具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3或5-7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0247] R^{14} 任选地存在,并且如果存在,则选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{3-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

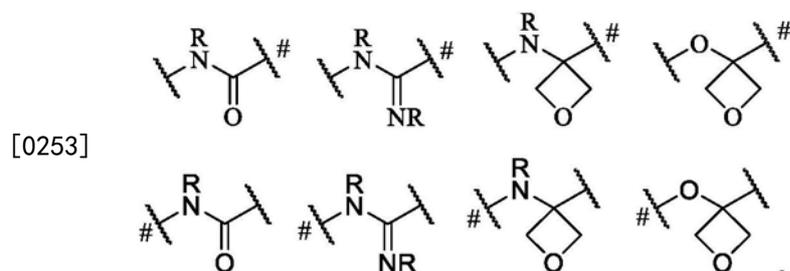
[0248] 每个R独立地为氢, $-CN$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0249] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0250] 4. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L选自 $-QC(R)_2-$, $-C(R)_2Q-$, $-C(Q)Q-$ 或 $-C(R)_2QC(O)-$, 其中Q在化合价允许的情况下独立地为选自O或N(R)的单价或二价基团。

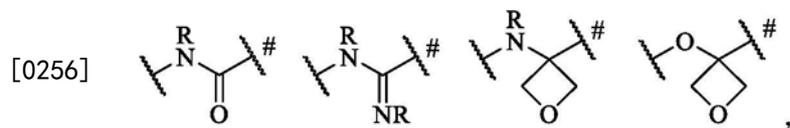
[0251] 5. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L为 $-N(H)C(O)-$ 。

[0252] 6. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, L为 $-C(O)N(H)-$ 。如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L选自由以下组成的组:



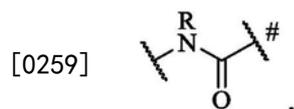
[0254] 其中#代表与CyA的连接点。

[0255] 7. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L选自由以下组成的组:



[0257] 其中#代表与CyA的连接点。

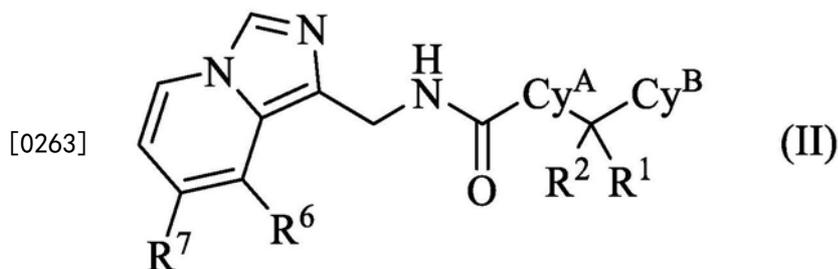
[0258] 8. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L为:



[0260] 其中#代表与CyA的连接点。

[0261] 9. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^3 和 R^4 为氢。

[0262] 10. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有式(II):



[0264] 或其药学上可接受的盐，

[0265] 其中：

[0266] Cy^A 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环亚杂环基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环亚杂环基，以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基，其中 Cy^A 被0-4个 R^A 基团取代；

[0267] 每个 R^A 独立地选自卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0268] Cy^B 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基，以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基，其中 Cy^B 被0-5个 R^B 基团取代；

[0269] 每个 R^B 独立地选自卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0270] R^1 和 R^2 独立地选自氢和 C_{1-6} 脂族；

[0271] R^6 和 R^7 独立地选自氢，卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；并且

[0272] 每个 R 独立地为氢， $-CN$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0273] 或者在同一碳或氮上的两个 R 基团连同其居间原子一起形成环，所述环选自具有

0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[0274] 条件是所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

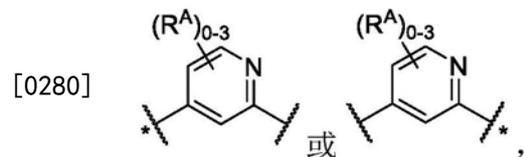
[0275] 11.如前述实施方案中任一项所述的化合物,条件是 Cy^A 是除吡啶二基以外的基团,并且所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

[0276] 12.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 选自具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基,其中 Cy^A 被0-4个 R^A 基团取代。

[0277] 13.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的6元亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-3个 R^A 基团取代。

[0278] 14.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 是具有1个氮的6元亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-3个 R^A 基团取代。

[0279] 15.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 选自:



[0281] 其中*代表与L的连接点。

[0282] 16.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-4个 R^A 基团取代。

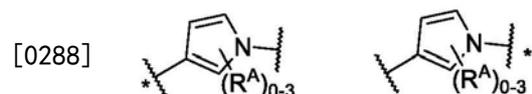
[0283] 17.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 是具有2个氮的9元双环亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-4个 R^A 基团取代。

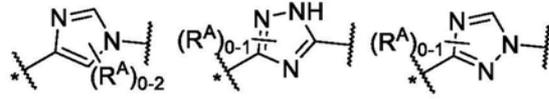
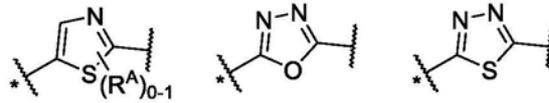
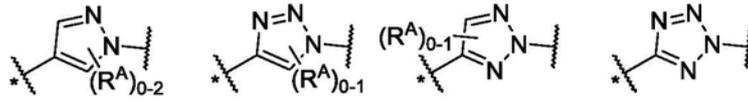
[0284] 18.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 是被0-4个 R^A 基团取代的吡咯并吡啶二基。

[0285] 19.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 是具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5元亚杂芳基,其中 Cy^A 被0-2个 R^A 基团取代。

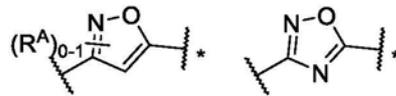
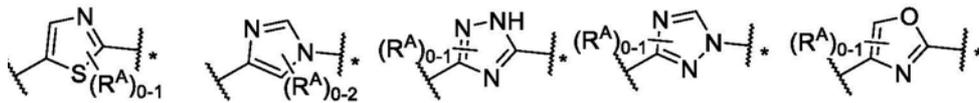
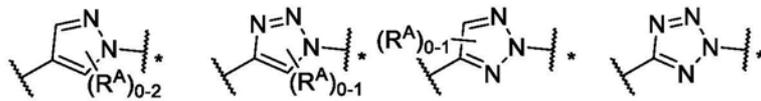
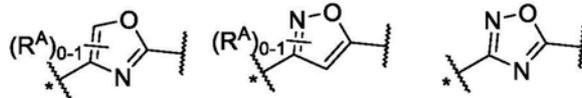
[0286] 20.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 选自由以下组成的组:被0-3个 R^A 基团取代的吡咯二基、被0-2个 R^A 基团取代的吡啶二基、被0-1个 R^A 基团取代的三唑二基、被0-1个 R^A 基团取代的噻唑二基、被0-2个 R^A 基团取代的咪唑二基、被0-1个 R^A 基团取代的噁唑二基、被0-1个 R^A 基团取代的异噁唑二基、未取代的四唑二基、未取代的噁二唑二基和未取代的噻二唑二基。

[0287] 21.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中 Cy^A 选自由以下组成的组:

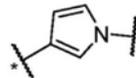




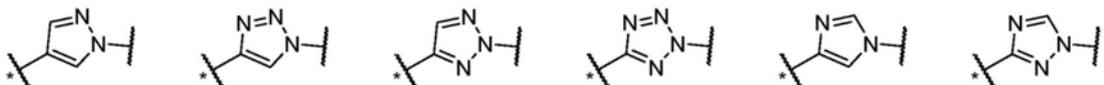
[0289]



[0290] 其中*代表与L的连接点。

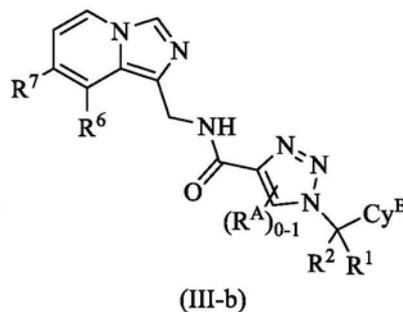
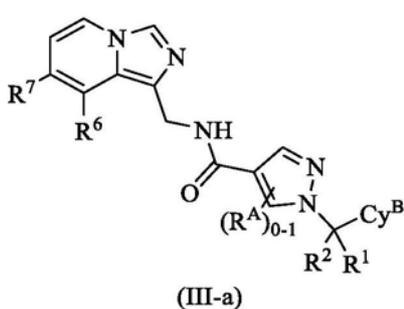
[0291] 22. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-4个选自氧或氮的杂原子的5元亚杂芳基。[0292] 23. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-4个氮的5元亚杂芳基。[0293] 24. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A是具有1-4个氮的5元亚杂芳基,其中当Cy^A包含3个氮时,它不是1,2,4-三唑二基。[0294] 25. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^A选自由以下组成的组:

[0295]

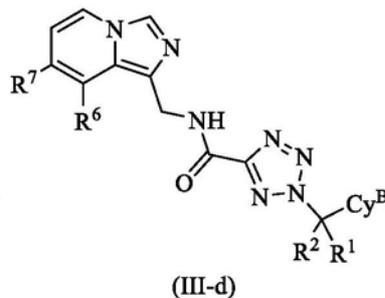
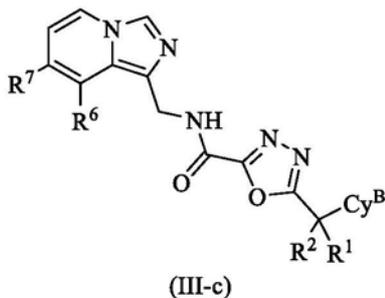


[0296] 其中*代表与L的连接点。

[0297] 26. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-a)至式(III-d):



[0298]



[0299] 或其药学上可接受的盐，

[0300] 其中：

[0301] 每个 R^A 独立地选自卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0302] Cy^B 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基，以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基，其中 Cy^B 被0-5个 R^B 基团取代；

[0303] 每个 R^B 独立地选自卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0304] R^1 和 R^2 独立地选自氢和 C_{1-6} 脂族；

[0305] R^6 和 R^7 独立地选自氢，卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；并且

[0306] 每个R独立地为氢, -CN, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0307] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0308] 27. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B选自苯基, 具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基, 以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基, 其中Cy^B被0-5个R^B基团取代。

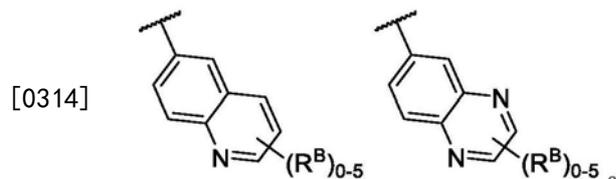
[0309] 28. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B是具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基, 其中Cy^B被0-5个R^B基团取代。

[0310] 29. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B是具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的10元双环杂芳基, 其中Cy^B被0-5个R^B基团取代。

[0311] 30. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B是具有1个氮的10元双环杂芳基, 其中Cy^B被0-5个R^B基团取代。

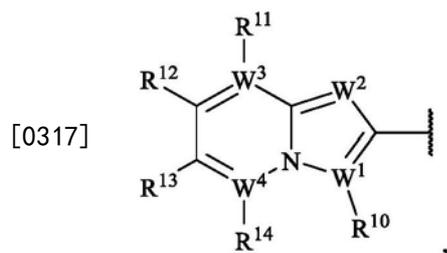
[0312] 31. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B选自由以下组成的组: 被0-5个R^B基团取代的喹诺酮基团和被0-5个R^B基团取代的喹啉基团。

[0313] 32. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B选自由以下组成的组:



[0315] 33. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B是具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的9元双环杂芳基, 其中Cy^B被0-5个R^B基团取代。

[0316] 34. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^B为



[0318] 其中:

[0319] W¹、W²、W³和W⁴独立地选自碳和氮;

[0320] 当连接于碳原子时, R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴各自任选地存在, 并且如果存在, 则对应于R^B的出现独立地选自: 卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱

和的单环杂环基;并且

[0321] 每个R独立地为氢,-CN,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0322] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环,所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环,以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0323] 35.如前述实施方案中任一项所述的化合物,W⁴为碳。

[0324] 36.如前述实施方案中任一项所述的化合物,W⁴为氮。

[0325] 37.如前述实施方案中任一项所述的化合物,W¹为氮,并且W²、W³和W⁴为碳。

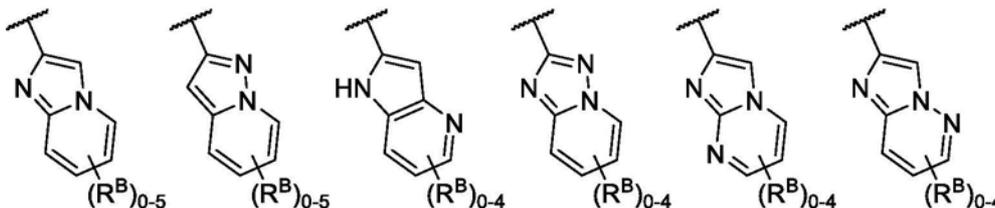
[0326] 38.如前述实施方案中任一项所述的化合物,W²为氮,并且W¹、W³和W⁴为碳。

[0327] 39.如前述实施方案中任一项所述的化合物,氮,并且W¹和W⁴为碳。

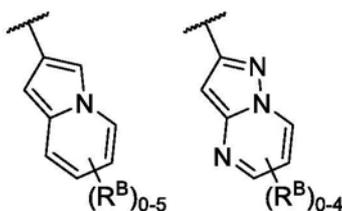
[0328] 40.如前述实施方案中任一项所述的化合物,W²和W⁴为氮,并且W¹和W³为碳。

[0329] 41.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的组:被0-5个R^B基团取代的咪唑并吡啶基、被0-5个R^B基团取代的吡唑并吡啶基、被0-4个R^B基团取代的吡咯并吡啶基、被0-4个R^B基团取代的三唑并吡啶基、被0-4个R^B基团取代的咪唑并嘧啶基、被0-4个R^B基团取代的咪唑并哒嗪基、被0-5个R^B基团取代的吡啶并咪唑基和被0-4个R^B基团取代的吡啶并嘧啶基。

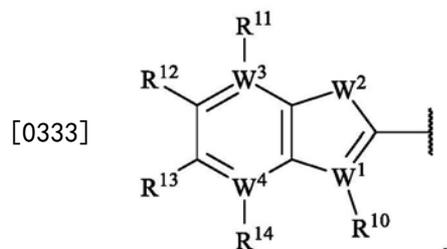
[0330] 42.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B选自由以下组成的组:



[0331]



[0332] 43.如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中Cy^B为



[0334] 其中:

[0335] W²选自碳、氮、氧和硫;

[0336] W¹、W³和W⁴独立地选自碳和氮;

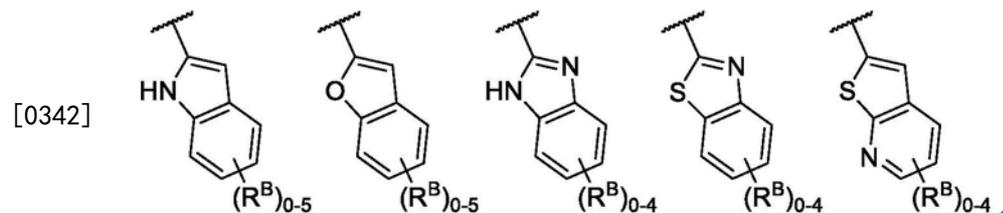
[0337] 当连接于碳原子时, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自任选地存在, 并且如果存在, 则对应于 R^B 的出现独立地选自: 卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0338] 每个R独立地为氢, $-CN$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0339] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0340] 44. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 选自由以下组成的组: 被0-5个 R^B 基团取代的吡啶基、被0-5个 R^B 基团取代的苯并咪唑基、被0-4个 R^B 基团取代的苯并咪唑基和被0-4个 R^B 基团取代的噻吩并吡啶基。

[0341] 45. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 选自由以下组成的组:



[0343] 46. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中每个 R^A 独立地选自任选取代的基团, 所述任选取代的基团选自 C_{1-6} 脂族, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基。

[0344] 47. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中任选取代的 R^A 基团上的取代基独立地为卤素、 $(CH_2)_{0-4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 以及 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, 其中每个 R° 独立地为氢, C_{1-6} 脂族, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0345] 48. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^A 的单个例子是被卤素取代的 C_{1-6} 脂族。

[0346] 49. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^A 的单个例子是被 $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ 取代的 C_{1-6} 脂族, 其中 R° 为氢或 C_{1-6} 脂族。

[0347] 50. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^A 的单个例子是被 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 取代的 C_{1-6} 脂族, 其中 R° 为氢或 C_{1-6} 脂族。

[0348] 51. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^A 的单个例子是被具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5至6元饱和、部分不饱和或芳基环取代的 C_{1-6} 脂族。

[0349] 52. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 R^A 的单个例子是任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。在一些实施方案中, R^A 的单个例子是任选取代的环丙基。在一些实施方案中, R^A 的单个例子是被 $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ 取代的环丙基, 并且 R° 为氢或

C₁₋₆脂族。

[0350] 53. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地选自氢,卤素,-CN,-N(R)₂,-OR,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,其中每个R独立地为氢或C₁₋₆脂族。

[0351] 54. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁵、R⁸和R⁹为氢。

[0352] 55. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁶选自氢或卤素。

[0353] 56. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁶为氢。

[0354] 57. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁶为卤素。

[0355] 58. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁶为-F。

[0356] 59. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁶为-Cl。

[0357] 60. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁶为-Br。

[0358] 61. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁷选自卤素或任选取代的C₁₋₆脂族。

[0359] 62. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁷为卤素。

[0360] 63. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁷为-F。

[0361] 64. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁷为-Cl。

[0362] 65. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁷为-Br。

[0363] 66. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R⁷为任选取代的C₁₋₆脂族。

[0364] 67. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹¹任选地存在,并且如果存在,则独立地选自卤素,-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:C₁₋₆脂族,苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基。

[0365] 68. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹³选自-CN,-C(R)=N(R),-C(O)R,-C(O)₂R,-C(O)N(R)₂,-NO₂,-N(R)-N(R)₂,-N(R)₂,-N(R)C(O)R,-N(R)C(O)₂R,-N(R)C(O)N(R)₂,-N(R)S(O)₂R,-OR,-OC(O)R,-OC(O)N(R)₂,-SR,-S(O)R,-S(O)₂R,-S(O)N(R)₂,-S(O)₂N(R)₂,或选自以下的任选取代的基团:苯基,具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基,3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基,以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基。

[0366] 69. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹³选自卤素、任选取代的C₁₋₆脂族和任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。

[0367] 70. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹³为卤素。

[0368] 71. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹³为任选取代的C₁₋₆脂族。

[0369] 72. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹³为任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。

[0370] 73. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹³为任选取代的3或5-7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。

[0371] 74. 如前述实施方案中任一项所述的化合物,其中R¹³为任选取代的环丙基。

[0372] 75. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物为化合物I-1至I-303中的任一种, 或其药学上可接受的盐。

[0373] 76. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含前述化合物中的任一种。

[0374] 77. 包含前述化合物中的任一种的药物组合物, 所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[0375] 78. 如实施方案76-77中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物适于口服施用。

[0376] 79. 如实施方案76-77中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物适于通过注射施用。

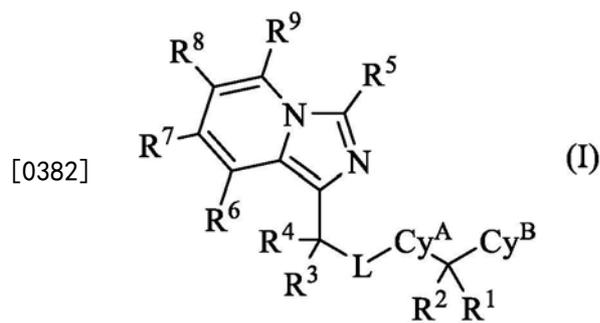
[0377] 80. 一种治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法, 所述方法使用前述实施方案中任一项所述的化合物或组合物。

[0378] 81. 如实施方案80所述的方法, 其中所述疾病或病症为遗传性血管水肿或糖尿病性黄斑水肿。

[0379] 82. 一种治疗遗传性血管水肿或糖尿病性黄斑水肿的方法, 所述方法包括向对其有需要的患者施用如前述实施方案中任一项所述的化合物。

[0380] 以下编号的实施方案虽然是非限制性的, 但也是本公开的某些方面的示例:

[0381] 83. 一种式(I)的化合物:



[0383] 或其药学上可接受的盐,

[0384] 其中:

[0385] Cy^A 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环亚杂环基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元亚杂芳基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环亚杂环基, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环亚杂芳基, 其中 Cy^A 被0-4个 R^A 基团取代;

[0386] 每个 R^A 独立地选自卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任取代基: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0387] Cy^B 选自具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元饱和或部分不饱和的双环杂环基, 以及具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子

的7至10元双环杂芳基,其中Cy^B被0-5个R^B基团取代;

[0388] 每个R^B独立地选自卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0389] L选自-QC(R)₂-, -C(R)₂Q-, -QC(Q)-, -C(Q)Q-, -C(R)₂QC(O)-和-C(O)QC(R)₂-, 其中每个Q在化合价允许的情况下独立地为选自由O、N(R)或(S)组成的组的单价或二价基团;

[0390] R¹、R²、R³和R⁴独立地选自氢和C₁₋₆脂族;

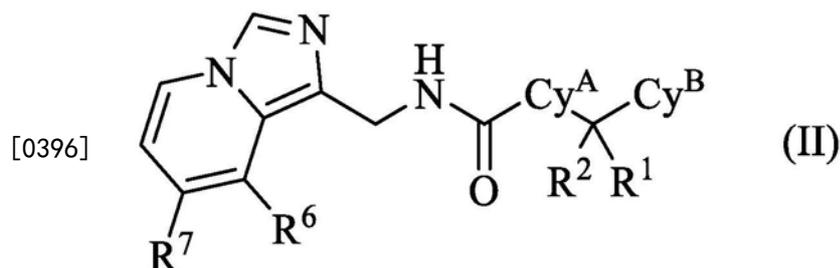
[0391] R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地选自氢, 卤素, -CN, -C(R)=N(R), -C(O)R, -C(O)₂R, -C(O)N(R)₂, -NO₂, -N(R)-N(R)₂, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)₂R, -N(R)C(O)N(R)₂, -N(R)S(O)₂R, -OR, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)N(R)₂, -S(O)₂N(R)₂, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0392] 每个R独立地为氢, -CN, 或选自以下的任选取代的基团: C₁₋₆脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

[0393] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基;

[0394] 条件是所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

[0395] 84. 如实施方案83所述的化合物, 其中所述化合物具有式(II):



[0397] 或其药学上可接受的盐。

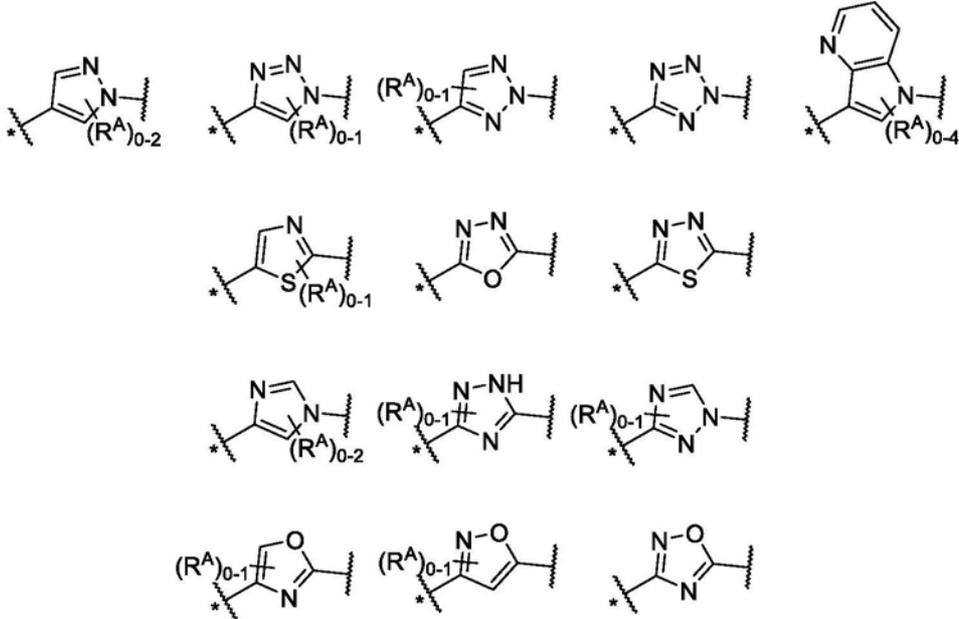
[0398] 85. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 条件是Cy^A是除吡啶二基以外的基团, 并且所述化合物不是N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺。

[0399] 86. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^A选自具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基, 其中Cy^A被0-4个R^A基团取代。

[0400] 87. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中Cy^A选自由以下组成的组: 被0-4

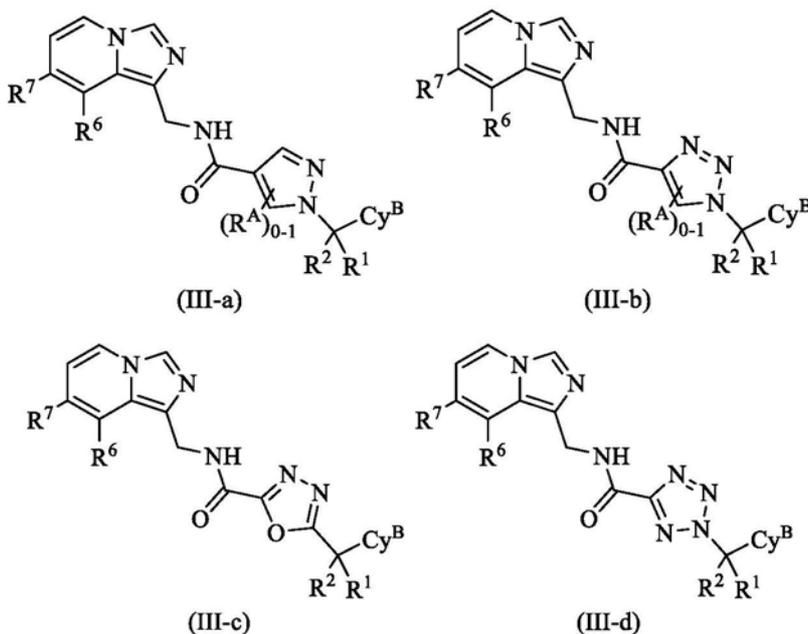
个 R^A 取代的吡咯并吡啶二基、被0-2个 R^A 基团取代的吡唑二基、被0-1个 R^A 基团取代的三唑二基、被0-1个 R^A 基团取代的噻唑二基、被0-2个 R^A 基团取代的咪唑二基、被0-1个 R^A 基团取代的噁唑二基、被0-1个 R^A 基团取代的异噁唑二基、未取代的四唑二基、未取代的噁二唑二基和未取代的噻二唑二基。

[0401] 88. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^A 选自由以下组成的组:



[0403] 其中*代表与L的连接点。

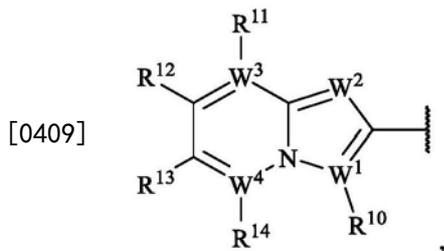
[0404] 89. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有选自由以下组成的组的结构:



[0406] 或其药学上可接受的盐。

[0407] 90. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 是具有1-5个选自氧、氮或硫的杂原子的7至10元双环杂芳基, 其中 Cy^B 被0-5个 R^B 基团取代。

[0408] 91. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 为



[0410] 其中:

[0411] W^1 、 W^2 、 W^3 和 W^4 独立地选自碳和氮;

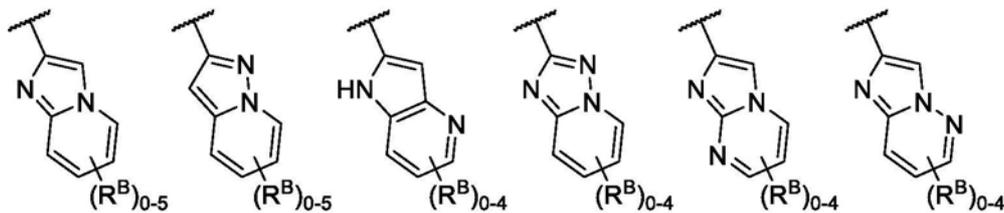
[0412] 当连接于碳原子时, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自任选地存在, 并且如果存在, 则对应于 R^B 的出现独立地选自: 卤素, $-CN$, $-C(R)=N(R)$, $-C(O)R$, $-C(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-NO_2$, $-N(R)-N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)N(R)_2$, $-S(O)_2N(R)_2$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基; 并且

[0413] 每个R独立地为氢, $-CN$, 或选自以下的任选取代的基团: C_{1-6} 脂族, 苯基, 具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基, 3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基, 以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基;

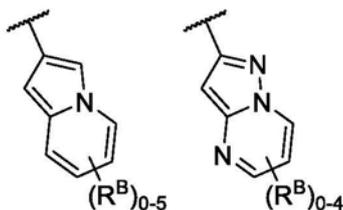
[0414] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环, 所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环, 以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

[0415] 92. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 选自由以下组成的组: 被0-5个 R^B 基团取代的咪唑并吡啶基、被0-5个 R^B 基团取代的吡唑并吡啶基、被0-4个 R^B 基团取代的吡咯并吡啶基、被0-4个 R^B 基团取代的三唑并吡啶基、被0-4个 R^B 基团取代的咪唑并嘧啶基、被0-4个 R^B 基团取代的咪唑并哒嗪基、被0-5个 R^B 基团取代的吡啶并咪唑基和被0-4个 R^B 基团取代的吡啶并嘧啶基。

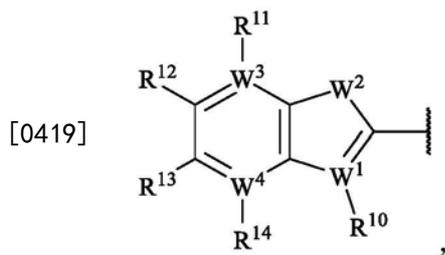
[0416] 93. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 选自由以下组成的组:



[0417]



[0418] 94. 如实施方案83-90中任一项所述的化合物, 其中 Cy^B 为



[0420] 其中：

[0421] W^2 选自碳、氮、氧和硫；

[0422] W^1 、 W^3 和 W^4 独立地选自碳和氮；

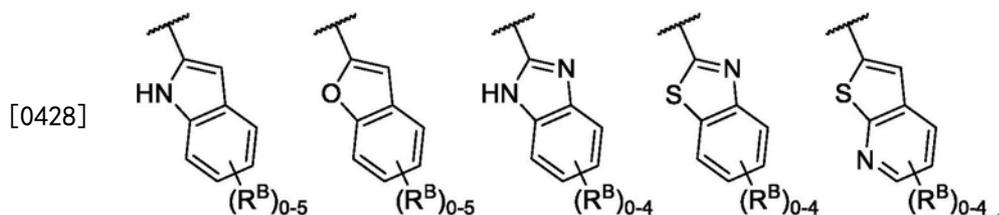
[0423] 当连接于碳原子时， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自任选地存在，并且如果存在，则对应于 R^B 的出现独立地选自：卤素， $-CN$ ， $-C(R)=N(R)$ ， $-C(O)R$ ， $-C(O)_2R$ ， $-C(O)N(R)_2$ ， $-NO_2$ ， $-N(R)-N(R)_2$ ， $-N(R)_2$ ， $-N(R)C(O)R$ ， $-N(R)C(O)_2R$ ， $-N(R)C(O)N(R)_2$ ， $-N(R)S(O)_2R$ ， $-OR$ ， $-OC(O)R$ ， $-OC(O)N(R)_2$ ， $-SR$ ， $-S(O)R$ ， $-S(O)_2R$ ， $-S(O)N(R)_2$ ， $-S(O)_2N(R)_2$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；并且

[0424] 每个R独立地为氢， $-CN$ ，或选自以下的任选取代的基团： C_{1-6} 脂族，苯基，具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基，3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基，以及具有1-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环杂环基；

[0425] 或者在同一碳或氮上的两个R基团连同其居间原子一起形成环，所述环选自具有0-2个选自氧、氮或硫的杂原子的3至7元饱和或部分不饱和的单环，以及具有1-4个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元杂芳基。

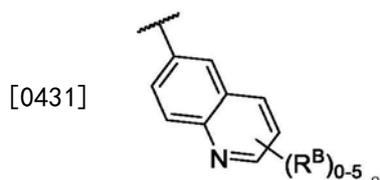
[0426] 95. 如实施方案83-90和94中任一项所述的化合物，其中 Cy^B 选自由以下组成的组：被0-5个 R^B 基团取代的吲哚基、被0-5个 R^B 基团取代的苯并呋喃基、被0-4个 R^B 基团取代的吡啶并嘧啶基、被0-4个 R^B 基团取代的苯并咪唑基和被0-4个 R^B 基团取代的噻吩并吡啶基。

[0427] 96. 如实施方案83-90和94-95中任一项所述的化合物，其中 Cy^B 选自由以下组成的组：



[0429] 97. 如实施方案83-90中任一项所述的化合物，其中 Cy^B 是被0-5个 R^B 基团取代的喹诺酮二基基团。

[0430] 98. 如实施方案83-90和97中任一项所述的化合物，其中 Cy^B 为



[0432] 99. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中L为-N(H)C(O)-, 或实施方案, L为-C(O)N(H)-。

[0433] 100. 如前述实施方案中任一项所述的化合物, 其中R⁶为卤素。

[0434] 101. 如实施方案91或94所述的化合物, 其中R¹³选自卤素、任选取代的C₁₋₆脂族和任选取代的3至7元饱和或部分不饱和的单环碳环基。

[0435] 102. 如实施方案91或94所述的化合物, 其中R¹³为任选取代的环丙基。

[0436] 103. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含前述化合物中的任一种。

[0437] 104. 如实施方案103所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。

[0438] 105. 如实施方案103-104中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物适于口服施用。

[0439] 106. 如实施方案103-104中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物适于通过注射施用。

[0440] 107. 一种治疗血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法, 所述方法使用如实施方案83-102中任一项所述的化合物或根据实施方案103-106中任一项所述的组合物。

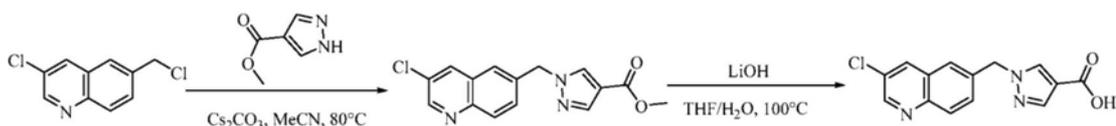
[0441] 108. 如实施方案27所述的方法, 其中所述疾病或病症为遗传性血管水肿或糖尿病性黄斑水肿。

[0442] 109. 一种治疗遗传性血管水肿或糖尿病性黄斑水肿的方法, 所述方法包括向对其有需要的患者施用如实施方案83-102中任一项所述的化合物或根据实施方案103-106中任一项所述的组合物。

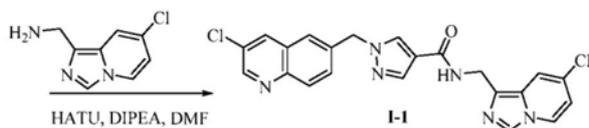
[0443] IV. 实施例

[0444] 实施例1

[0445] 方案1



[0446]



[0447] 1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。将在MeCN(5mL)中的3-氯-6-(氯甲基)喹啉(200mg, 0.95mmol)、1H-吡唑-4-羧酸甲酯(1.2g, 0.95mmol)和Cs₂CO₃(930mg, 2.85mmol)的混合物在70℃下搅拌1h。添加水并用EtOAc萃取, 将合并的有机层浓缩并通过硅胶柱(EA/PE=1/10)纯化, 以得到呈白色固体的1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(200mg, 产率: 78%)。ESI-MS[M+H]⁺: 302.1。

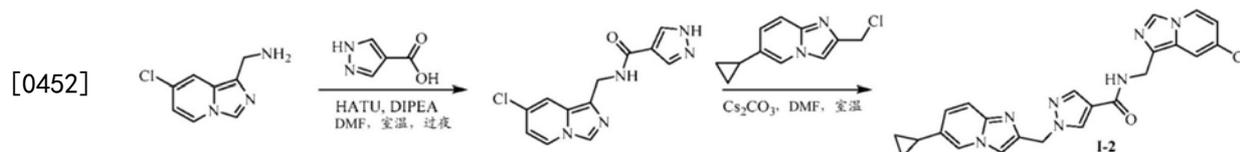
[0448] 1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF(10mL)和H₂O(5mL)中的1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(200mg, 0.66mmol)和LiOH(158mg, 6.6mmol)的混合物在100℃下搅拌过夜。添加水, 并通过添加1M HCl溶液将混合物的pH值调

节至4-5。然后,将混合物用EtOAc (20mL×3) 萃取,将合并的有机层浓缩,以得到呈白色固体的1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(150mg,产率:72%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:288.0。

[0449] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-1)的合成。将在DMF(2mL)中的1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(50mg,0.17mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲酰胺(37mg,0.17mmol)以及HATU(98mg,0.06mmol)和DIPEA(66mg,0.51mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。添加水(10mL)并用EtOAc(20mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((3-氯喹啉-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(17.3mg,产率:20%)。ESI-MS[M+H]⁺:451.1。纯度:99.49%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.88(d,J=2.2Hz,1H),8.64-8.58(m,2H),8.36-8.31(m,3H),8.03(d,J=8.7Hz,1H),7.94(s,1H),7.80(d,J=8.7Hz,2H),7.65(d,J=8.7Hz,1H),6.67(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),5.56(s,2H),4.57(d,J=5.4Hz,2H)。

[0450] 实施例2

[0451] 方案2

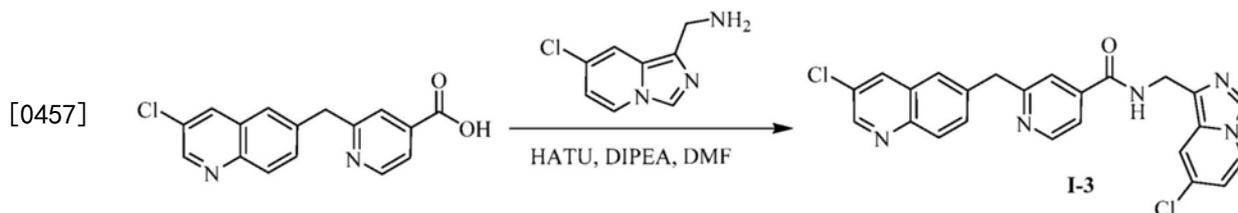


[0453] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺的合成。向在DMF(300mL)中的(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲酰胺盐酸盐(2.5g,11.52mmol)、1H-吡啶-4-羧酸(920mg,8.23mmol)、HATU(3.9g,10.29mmol)的混合物中添加DIPEA(7.3mL,41.14mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌14h。然后,将反应物浓缩以除去大部分DMF,并且将残余物倒入H₂O(150mL)中且沉淀出棕色固体。将沉淀物过滤,并且将滤饼用DCM研磨并干燥,以得到N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(2g,产率:88%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:276.2。

[0454] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-2)的合成。将在DMF(50mL)中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(2g,7.27mmol)、2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.96g,9.45mmol)和Cs₂CO₃(7.1g,21.81mmol)的混合物在50℃下搅拌14h。添加H₂O(200mL),用EtOAc(300mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(1.5g,产率:46%)。LCMS m/z:446.1[M+H]⁺,t_R=1.040min,纯度:98.6%(214nm),97.4%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.58(t,J=5.7Hz,1H),8.32-8.29(m,3H),8.20(s,1H),7.85(s,1H),7.78(s,1H),7.71(s,1H),7.39(d,J=9.3Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),6.64(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),5.38(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),1.91(ddd,J=13.5,8.4,5.1Hz,1H),0.99-0.87(m,2H),0.77-0.61(m,2H)。

[0455] 实施例3

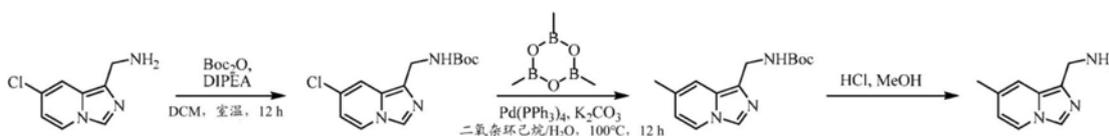
[0456] 方案3



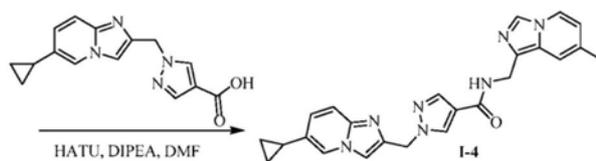
[0458] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺 (I-3) 的合成。向在DMF (8mL) 中的2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酸 (60mg, 0.20mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (44mg, 0.24mmol) 和HATU (115mg, 0.30mmol) 的溶液中添加DIPEA (77mg, 0.60mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。添加H₂O (20mL), 用EtOAc (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((3-氯喹啉-6-基)甲基)异烟酰胺 (20mg, 产率: 22%)。ESI-MS [M+H]⁺: 462.0。纯度: 98.3%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.27-9.24 (m, 1H), 8.84-8.81 (m, 1H), 8.62 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.90-7.69 (m, 4H), 7.62 (d, J=4.7Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.64 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.35 (s, 2H)。

[0459] 实施例4

[0460] 方案4



[0461]



[0462] ((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成。将在DCM (40mL) 中的(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (300mg, 1.65mmol)、Boc₂O (537mg, 2.4mmol) 和DIPEA (1.06g, 8.25mmol) 的混合物在室温下搅拌12h。将反应物用H₂O (50mL) 淬灭, 用DCM (50mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (PE/EA=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (210mg, 产率: 45%)。ESI-MS [M+H]⁺: 282.2。

[0463] ((7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成。将在密封管中的在二氧杂环己烷/H₂O (10mL/1mL) 中的((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 (210mg, 0.75mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷 (188mg, 1.5mmol)、Pd(PPh₃)₄ (87mg, 0.075mmol) 和K₂CO₃ (310mg, 2.25mmol) 的混合物在100°C下搅拌12h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化, 以得到呈浅黄色固体

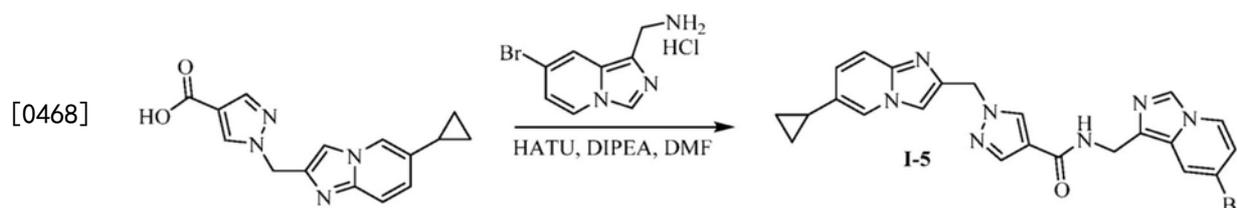
的((7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,产率:77%)。ESI-MS $[M+H]^+$:262.3。

[0464] (7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐的合成。向在MeOH(3mL)中的((7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.57mmol)的溶液中添加HCl(在MeOH中的4M溶液,3mL)。将所得反应物在室温下搅拌2h。将反应物在真空中浓缩,以得到(7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(95mg,产率:85%)。ESI-MS $[M+H]^+$:162.2。

[0465] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-4)的合成。向在DMF(15mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(136mg,0.48mmol)、(7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(95mg,0.48mmol)和HATU(238mg,0.63mmol)的溶液中添加DIPEA(310mg,2.4mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O(25mL)添加到反应物中,用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(21mg,产率:10%)。ESI-MS $[M+H]^+$:426.2。纯度:96.4%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.47(s,1H),8.39-8.04(m,5H),7.86(s,1H),7.71(s,1H),7.40-7.35(m,2H),6.99(d,J=9.1Hz,1H),6.45(d,J=7.0Hz,1H),5.38(s,2H),4.54(d,J=4.5Hz,2H),2.20(s,3H),1.95-1.88(m,1H),0.93-0.90(m,2H),0.68-0.63(m,2H)。

[0466] 实施例5

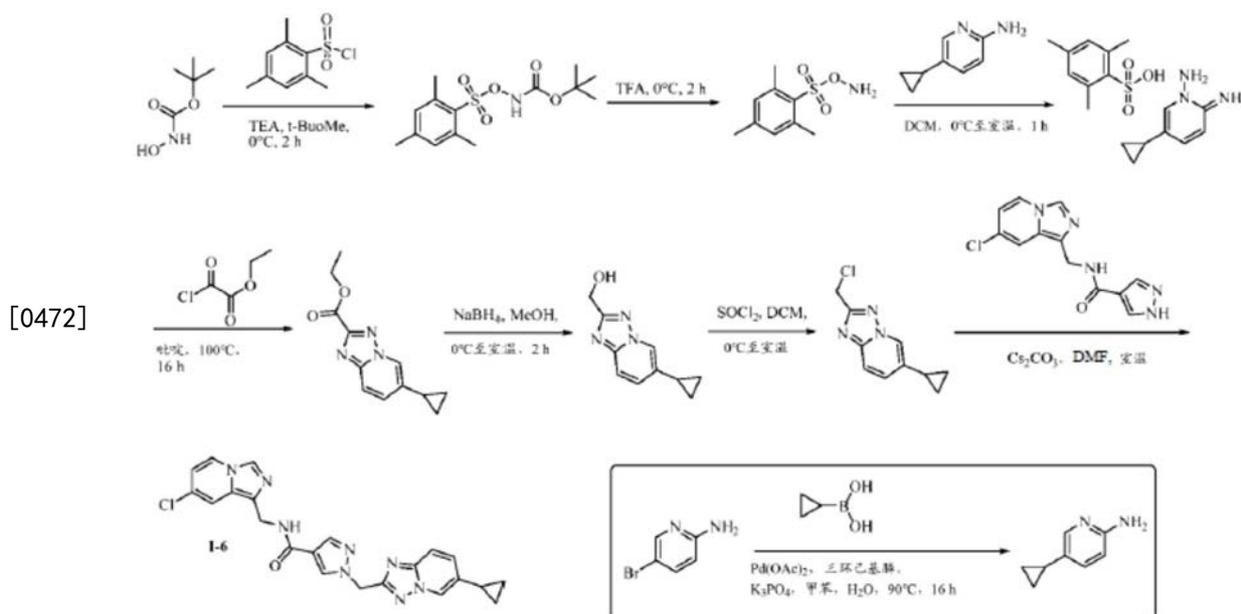
[0467] 方案5



[0469] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-5)的合成。向在DMF(4mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(154mg,0.54mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(120mg,0.54mmol)和HATU(310mg,0.82mmol)的溶液中添加DIPEA(210mg,1.63mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。添加H₂O(20mL),用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(24mg,产率:9%)。ESI-MS $[M+H]^+$:490.1。纯度:98.24%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.57(t,J=8.0Hz,1H),8.32(d,J=4.2Hz,2H),8.24(d,J=7.5Hz,1H),8.20(s,1H),7.95(s,1H),7.85(s,1H),7.71(s,1H),7.39(d,J=9.4Hz,1H),6.99(d,J=9.3Hz,1H),6.72(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),5.38(s,2H),4.54(d,J=5.7Hz,2H),1.98-1.87(m,1H),1.01-0.76(m,2H),0.76-0.55(m,2H)。

[0470] 实施例6

[0471] 方案6



[0473] ((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯的合成。在0℃下,向在MTBE (100mL) 中的羟基氨基甲酸叔丁酯 (3g, 22.5mmol) 和2,4,6-三甲基苯磺酰氯 (4.9g, 22.5mmol) 的混合物中添加Et₃N (2.43g, 24.0mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物过滤,并且用MTBE洗涤。将滤液浓缩,以得到呈浅黄色固体的((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯 (7.1g, 产率:100%)。ESI-MS[M+Na]⁺:338.1。

[0474] O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺的合成。将在TFA (20mL) 中的((均三甲苯基磺酰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯 (5.9g, 18.71mmol) 的混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物倒入H₂O (150mL) 中并搅拌30min。收集沉淀物并干燥,以得到呈白色固体的O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺 (2.2g, 产率:55%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 216.2。

[0475] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成。将在甲苯 (100mL) 和H₂O (10mL) 中的5-溴吡啶-2-胺 (4g, 23.12mmol)、环丙基硼酸 (2.98g, 34.68mmol)、Pd(OAc)₂ (130mg, 0.578mmol)、三环己基膦 (324mg, 1.16mmol) 和K₃PO₄ (17.18g, 80.92mmol) 的混合物在90℃下搅拌16h。将反应混合物过滤,并且用EtOAc冲洗。将合并的滤液用H₂O (150mL×1) 和盐水 (150mL×1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化,以得到呈黄色固体的5-环丙基吡啶-2-胺 (2.76g, 产率:89%)。ESI-MS[M+H]⁺:135.2。

[0476] 5-环丙基-2-亚胺吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸酯的合成。在0℃下,向在DCM (40mL) 中的O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺 (2.2g, 10.22mmol) 的搅拌溶液中分四份添加5-环丙基吡啶-2-胺 (1.37g, 10.22mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min,并且升温至室温并搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩并干燥,以得到呈浅棕色浆液的5-环丙基-2-亚胺吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸酯 (3.57g, 产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:150.2。

[0477] 6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在吡啶 (30mL) 中的5-环丙基-2-亚胺吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸酯 (3.57g, 10.22mmol) 的搅拌溶液中添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (2.79g, 20.44mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩。将残余物溶解于EtOAc (100mL) 中并且用H₂O (100mL×1)、盐水 (100mL×1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化,以得到呈黄色固体的6-

环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯(1.1g,产率:47%)。ESI-MS[M+H]⁺:232.1。

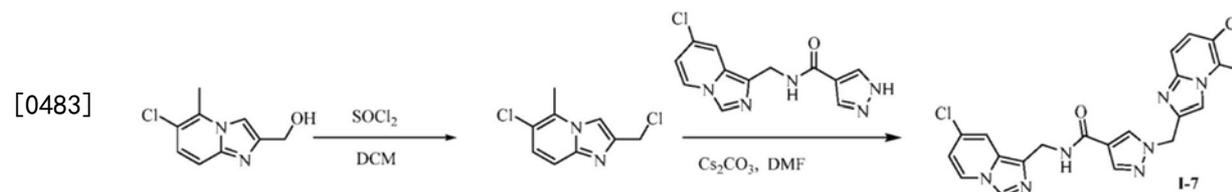
[0478] (6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在MeOH(10mL)中的6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯(300mg,1.30mmol)的搅拌溶液中分批添加NaBH₄(246mg,6.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。然后将反应混合物以NH₄Cl水性溶液淬灭。去除MeOH,并且将反应物用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EA/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(210mg,产率:85%)。ESI-MS[M+H]⁺:190.2。

[0479] 2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成。在0℃下,向在DCM(5mL)中的(6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(110mg,0.58mmol)的搅拌溶液中添加SOCl₂(690mg,5.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。然后将反应混合物浓缩,将残余物溶解于EtOAc(60mL)中并用NaHCO₃(50mL×1)、盐水(50mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(115mg,产率:96%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:208.1。

[0480] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-6)的合成。将在DMF(3mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(15.8mg,0.0762mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(20mg,0.0725mmol)和Cs₂CO₃(35mg,0.109mmol)的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入H₂O(30mL)中并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL×3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=5/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(15mg,产率:47%)。ESI-MS[M+H]⁺:447.1。纯度99%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.73(s,1H),8.62(t,J=5.7Hz,1H),8.31(d,J=7.9Hz,3H),7.86(s,1H),7.80(d,J=0.9Hz,1H),7.66(d,J=9.2Hz,1H),7.42(dd,J=9.2,1.7Hz,1H),6.65(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),5.56(s,2H),4.57(d,J=5.7Hz,2H),2.03(m,1H),0.97(m,2H),0.78(m,2H)。

[0481] 实施例7

[0482] 方案7



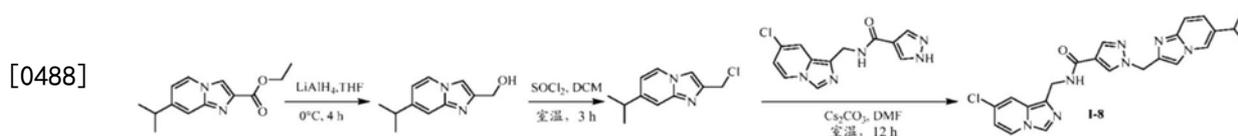
[0484] 6-氯-2-(氯甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下,向在DCM(10mL)中的(6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(60mg,0.31mmol)的溶液中添加SOCl₂(1mL)。将所得反应物在45℃下搅拌2h。将溶液蒸发,以得到呈浅黄色固体的6-氯-2-(氯甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(50mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:215.2。

[0485] 1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡

啉-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-7)的合成。在室温下,向在DMF(10mL)中的6-氯-2-(氯甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(50mg,0.23mmol)的溶液中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(41mg,0.15mmol)和Cs₂CO₃(146mg,0.45mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O(30mL)添加到反应物中,然后用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(40mg,产率:58%)。ESI-MS[M+H]⁺:454.1。纯度:100%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.59(t,J=5.5Hz,1H),8.31-8.29(m,2H),8.23(s,1H),7.92(s,1H),7.86(s,1H),7.78(s,1H),7.47(d,J=9.5Hz,1H),7.34(d,J=9.5Hz,1H),6.65(d,J=7.4Hz,1H),5.44(s,2H),4.55(d,J=5.6Hz,2H),2.66(s,3H)。

[0486] 实施例8

[0487] 方案8



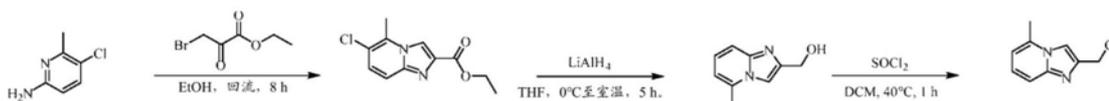
[0489] (7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成。向在THF(4mL)中的7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(200mg,0.86mmol)的溶液中添加LiAlH₄(65.5mg,1.72mmol)。将所得反应物在室温下搅拌4h。将反应物用饱和Na₂SO₄(水性溶液)淬灭,过滤并浓缩,并且通过硅胶柱(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈棕色液体的(7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(130mg,80%)。ESI-MS[M+H]⁺:191.2。

[0490] 2-(氯甲基)-7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DCM(10mL)中的(7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(190mg,1mmol)的溶液中添加SOCl₂(2mL)。将所得反应物在50°C下搅拌2h。将反应物在真空中浓缩,以得到2-(氯甲基)-7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(220mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:209.2。

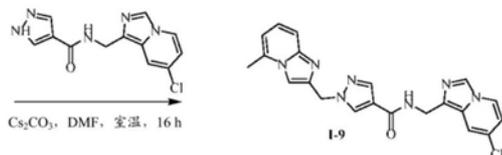
[0491] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-8)的合成。将在DMF(8mL)中的2-(氯甲基)-7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(46mg,0.22mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(38mg,0.14mmol)和Cs₂CO₃(142mg,0.44mmol)的混合物在80°C下搅拌12h。将H₂O(15mL)添加到反应物中,用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(15mg,24%)。ESI-MS[M+H]⁺:448.2。纯度:100%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.58(t,J=5.6Hz,1H),8.32(m,3H),8.20(s,1H),7.85(s,1H),7.77(m,2H),7.43(d,J=9.3Hz,1H),7.21(d,J=9.3Hz,1H),6.64(dd,J=7.4,1.9Hz,1H),5.39(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),2.96-2.80(m,1H),1.22(d,J=6.9Hz,6H)。

[0492] 实施例9

[0493] 方案9



[0494]



[0495] (5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇的合成。将在干EtOH(10mL)中的5-氯-6-甲基吡啶-2-胺(568mg,4.0mmol)、3-溴-2-氧代丙酸乙酯(1.2g,6.0mmol)的溶液在80°C下搅拌8h。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(800mg,产率:84.0%)。ESI-MS[M+H]⁺:239.1。

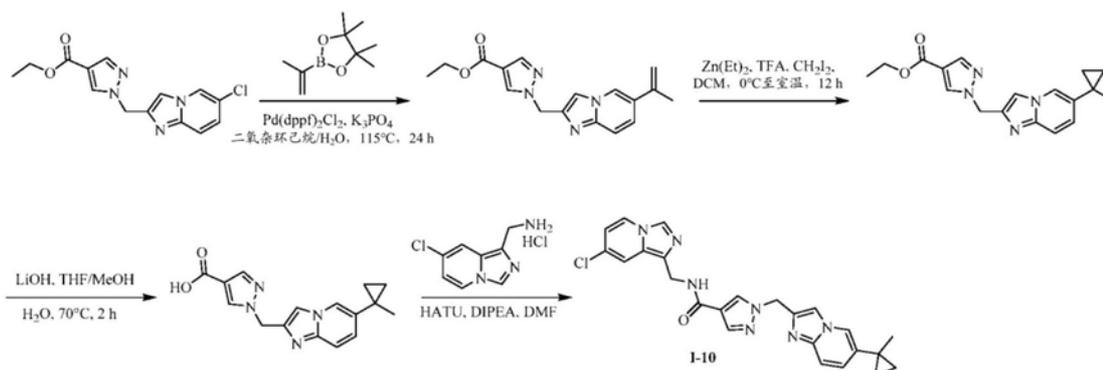
[0496] (5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇的合成。在0°C下,向在干THF(10mL)中的6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(240mg,1.0mmol)的溶液中缓慢添加LiAlH₄(115mg,3.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5h,然后用Na₂SO₄·10H₂O淬灭。将混合物过滤,并且用EtOAc(20mL)洗涤滤液。浓缩滤液以得到呈黄色油状物的(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇(150mg,产率:92%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:163.1。

[0497] 2-(氯甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下,向在干DCM(5mL)中的(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇(150mg,0.925mmol)的溶液中添加SOCl₂(0.5mL)。将混合物在40°C下搅拌1h。浓缩混合物,以得到呈黄色固体的粗品2-(氯甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(140mg,产率:94.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:181.2。

[0498] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-9)的合成。将在DMF(3mL)中的2-(氯甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(30mg,0.16mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(30mg,0.11mmol)和Cs₂CO₃(110mg,0.33mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(30mL),并且将反应物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(11.5mg,产率:25%)。ESI-MS[M+H]⁺:420.1。纯度:97.4%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.58(t,J=5.4Hz,1H),8.31-8.29(m,2H),8.23(s,1H),7.86(s,1H),7.78(s,2H),7.41(d,J=9.1Hz,1H),7.24-7.20(m,1H),6.78(d,J=6.8Hz,1H),6.64(dd,J=7.5,1.9Hz,1H),5.43(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),2.56(s,3H)。

[0499] 实施例10

[0500] 方案10



[0501]

[0502] 1-((6-(丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在二氧杂环己烷/H₂O (20mL/2mL) 中的1-((6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (600mg, 1.97mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (662mg, 3.94mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (160mg, 0.2mmol) 和K₃PO₄ (1.25g, 5.91mmol) 的混合物在115℃下搅拌24h。将H₂O (50mL) 添加到反应物中,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC (色谱柱:Gemini-C18 150×21.2mm, 5μm, 流动相:乙腈-H₂O (0.1%FA), 梯度:10-20) 纯化,以得到呈白色固体的1-((6-(丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (450mg, 产率:73%)。ESI-MS [M+H]⁺:311.2。

[0503] 1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在DCM (4mL) 中的Zn (Et)₂ (1.9mL, 在己烷中的1M溶液, 1.9mmol) 溶液中逐滴添加TFA (220mg, 1.9mmol, 在1mL DCM中)。将所得反应物在0℃下搅拌20min。然后在0℃下添加CH₂I₂ (509mg, 1.9mmol, 在2mL DCM中) 的溶液。再搅拌20min后,添加在DCM (1mL) 中的1-((6-(丙-1-烯-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (50mg, 0.16mmol) 的溶液。将所得反应物升温至室温并搅拌16h。将反应物用H₂O (20mL) 淬灭并用DCM (25mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (17mg, 产率:33%)。ESI-MS [M+H]⁺:325.1。

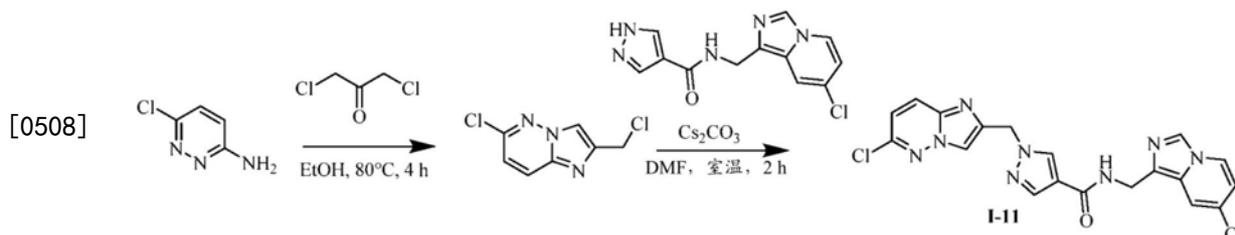
[0504] 1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF/MeOH/H₂O (2mL/2mL/1mL) 中的1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (17mg, 0.052mmol) 和LiOH (4mg, 0.16mmol) 的混合物在70℃下搅拌2h。将反应物的pH调节至4,并且添加H₂O (5mL) 并将混合物用EtOAc (20mL×3) 萃取。然后将合并的有机层在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (15mg, 产率:98%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:297.1。

[0505] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-10) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (15mg, 0.05mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (13g, 0.06mmol) 和HATU (28mg, 0.075mmol) 的溶液中添加DIPEA (32mg, 0.25mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (15mL) 添加到反应物中,然

后用EtOAc (25mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (7.5mg, 收率:33%)。ESI-MS [M+H]⁺:460.2。纯度:93.5%。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ8.27-8.25 (m, 2H), 8.16 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73-7.72 (m, 2H), 7.40 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.90-0.87 (m, 2H), 0.78-0.76 (m, 2H)。

[0506] 实施例11

[0507] 方案11

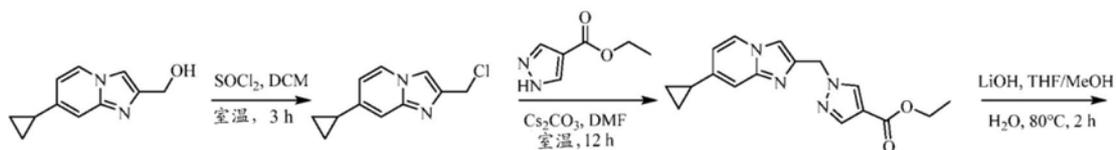


[0509] 6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成。将在EtOH (50mL) 中的6-氯吡嗪-3-胺 (5g, 39mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (20g, 156mmol) 的溶液在90°C下搅拌4h。然后将反应混合物用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法 (PE/EA=5/1) 纯化,以得到呈黄色固体的所需产物6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪 (2.6g, 产率:33%)。ESI-MS [M+H]⁺:202.2。

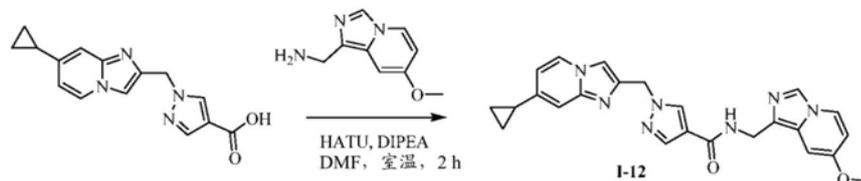
[0510] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-11) 的合成。将在DMF (3mL) 中的6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪 (50mg, 0.25mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (66mg, 0.24mmol)、Cs₂CO₃ (160mg, 0.5mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的所需化合物N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (29.5mg, 产率:27%)。ESI-MS [M+H]⁺:441.1。纯度:98%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.58 (s, 1H), 8.31 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.1Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.0Hz, 2H)。

[0511] 实施例12

[0512] 方案12



[0513]



[0514] 2-(氯甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DCM(10mL)中的(7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(126mg,0.67mmol)的溶液中添加SOCl₂(2mL)。将所得反应物在45℃下搅拌4h。将反应物在真空中浓缩,以得到2-(氯甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(150mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:207.2。

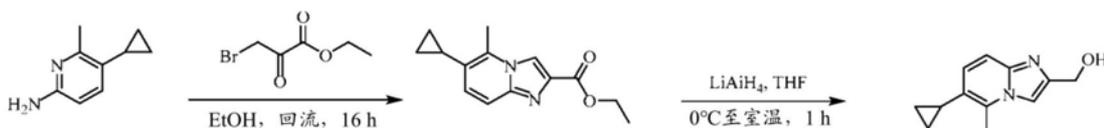
[0515] 1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(8mL)中的2-(氯甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(来自上一步骤中的0.15g粗品)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯(126mg,0.9mmol)和Cs₂CO₃(1.17g,3.6mmol)的混合物在80℃下搅拌12h。将H₂O(15mL)添加到反应物中,然后用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(100mg,36%)。ESI-MS[M+H]⁺:311.2。

[0516] 1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O(6mL/6mL/4mL)中的1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(600mg,1.94mmol)和LiOH(270mg,11.6mmol)的混合物在80℃下搅拌2h。将反应物的pH调节至约5,并且沉淀出黄色固体。将混合物过滤并将固体干燥,以得到呈棕色固体的1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(550mg,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:283.1。

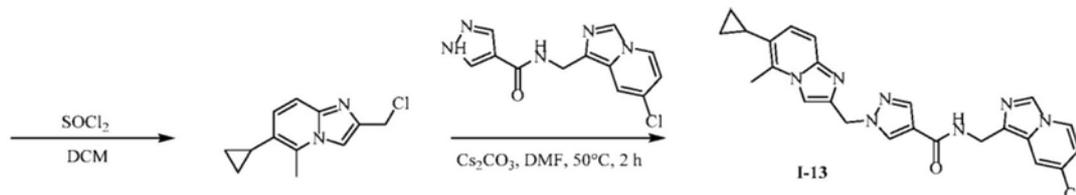
[0517] 1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-12)的合成。向在DMF(3mL)中的1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(23mg,0.08mmol)、(7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(14mg,0.08mmol)和HATU(45.6mg,0.12mmol)的溶液中添加DIPEA(30mg,0.24mmol)。将所得反应物在室温下搅拌过夜。将H₂O(20mL)添加到反应物中,然后用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到1-((7-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(30mg,产率:85%)。ESI-MS[M+H]⁺:442.1。纯度:98.3%。¹H NMR(400MHz,MeOD):δ8.22(s,1H),8.15(s,1H),8.12(s,1H),8.06(d,J=7.6Hz,1H),7.94(s,1H),7.73(s,1H),7.41(d,J=9.4Hz,1H),7.14(d,J=9.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.41(dd,J=7.6,2.2Hz,1H),5.46(s,2H),4.69(s,2H),3.81(s,3H),2.05-1.83(m,1H),1.07-0.92(m,2H),0.86-0.63(m,2H)。

[0518] 实施例13

[0519] 方案13



[0520]



[0521] 6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在EtOH (30mL) 中的5-环丙基-6-甲基吡啶-2-胺 (1.3g, 8.78mmol)、3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (3.5g, 17.57mmol) 的混合物在90°C下搅拌16h。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (150mg, 产率: 7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 245.1。

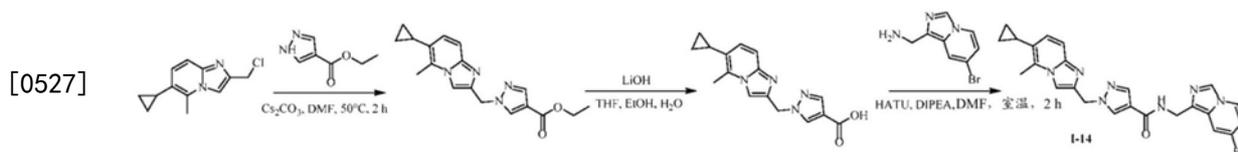
[0522] (6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇的合成。在0°C下, 向在干THF (5mL) 中的6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (110mg, 0.45mmol) 的溶液中缓慢添加LiAlH₄ (50mg, 1.12mmol)。将混合物在室温下搅拌1h后, 用Na₂SO₄ · 10H₂O淬灭。将混合物过滤, 并且用EtOAc (20mL) 洗涤滤液。将滤液浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的(6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇 (50mg, 产率: 55%)。ESI-MS [M+H]⁺: 203.1。

[0523] 2-(氯甲基)-6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下, 向在干DCM (2.5mL) 中的(6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇 (50mg, 0.25mmol) 的溶液中添加SOCl₂ (0.5mL)。将混合物在40°C下搅拌1h。将混合物浓缩, 以得到呈黄色油状物的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (50mg, 产率: 90.9%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 221.2。

[0524] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-13) 的合成。将在DMF (3mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (25mg, 0.11mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (30mg, 0.11mmol) 和Cs₂CO₃ (110mg, 0.33mmol) 的混合物在50°C下搅拌2h。添加水 (20mL) 并用EtOAc (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (17mg, 产率: 33.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 460.2。纯度: 99.5%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 1H), 8.30 (d, J=7.1Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.33 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 0.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 0.64 (s, 2H)。

[0525] 实施例14

[0526] 方案14



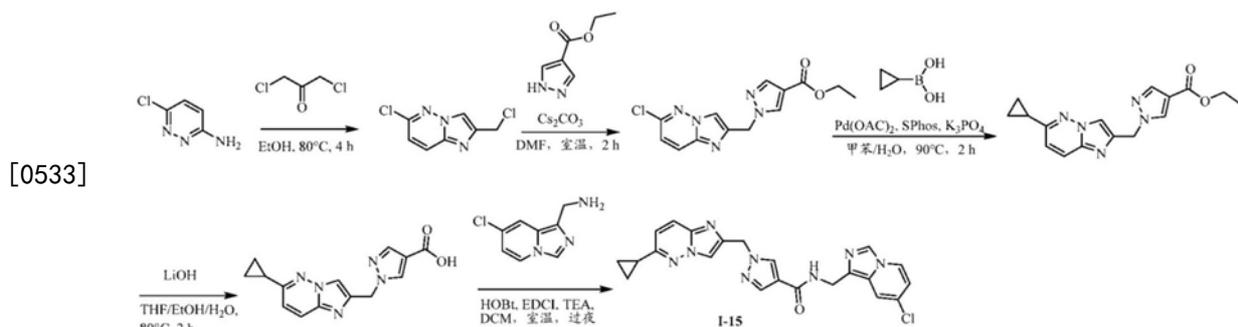
[0528] 1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (65mg, 0.30mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (45mg, 0.32mmol) 和Cs₂CO₃ (245mg, 0.75mmol) 的混合物在50°C下搅拌2h。添加水 (20mL) 并用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (65mg, 产率:67%)。ESI-MS[M+H]⁺:325.1。

[0529] 1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF/MeOH/H₂O (1mL/1mL/0.5mL) 中的1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (65mg, 0.2mmol) 和LiOH·H₂O (25mg, 0.6mmol) 的溶液在80°C下搅拌1h。通过添加1M HCl溶液将混合物的pH调节至4。添加水 (10mL), 并且将反应物用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (59mg, 产率:99.7%), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:297.1。

[0530] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-14) 的合成。将在DMF (4mL) 中的1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (59mg, 0.2mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (70mg, 0.25mmol)、HATU (120mg, 0.3mmol) 和DIPEA (0.1mL, 0.6mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。添加水 (20mL), 并且将反应物用EtOAc (30mL×3) 萃取。将有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (42.2mg, 产率:41.9%)。ESI-MS[M+H]⁺:504.1。纯度:93.5%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.57 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.71 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 0.94 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 2H), 0.74-0.58 (m, 2H)。

[0531] 实施例15

[0532] 方案15



[0534] 6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成。将在EtOH (200mL) 中的6-氯哒嗪-3-

胺 (20.0g, 155.0mmol) 和 1,3-二氯丙-2-酮 (49.2g, 387.5mmol) 的溶液在 80℃ 下搅拌 4h。然后将反应混合物浓缩, 并且用 H₂O (300mL × 3) 稀释并用 EtOAc (500mL × 3) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的所需产物 6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 (17.0g, 产率:54%)。ESI-MS [M+H]⁺:202.1。

[0535] 1-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在 DMF (200mL) 中的 6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 (10.0g, 49.5mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (6.2g, 44.5mmol)、Cs₂CO₃ (48.4g, 148.5mmol) 的溶液在室温下搅拌 2h。将大部分 DMF 浓缩, 将残余物用 H₂O (300mL) 稀释并用 EtOAc (500mL × 3) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (EtOAc:PE=2:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的所需化合物 1-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (10.0g, 产率:65%), ESI-MS [M+H]⁺:306.1。

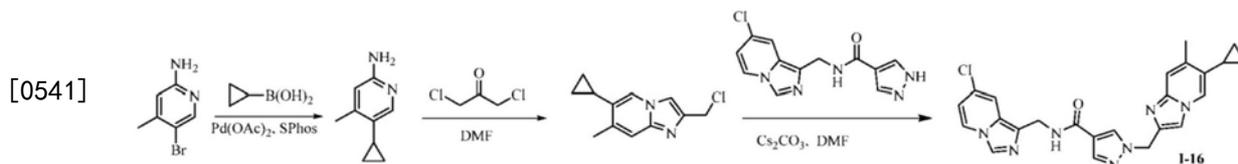
[0536] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。将在 Tol/H₂O (100mL/10mL) 中的 1-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (10.0g, 32mmol)、环丙基硼酸 (4.2g, 49mmol)、Pd(OAc)₂ (718.4mg, 3.2mmol)、SPhos (1.3g, 3.2mmol) 和 K₃PO₄ (21.0g, 96mmol) 的溶液在室温下搅拌 2h。然后将反应混合物用 H₂O (100mL) 稀释并用 EtOAc (300mL × 3) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (EtOAc:PE=2:1) 纯化, 以得到呈白色固体的所需化合物 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (9.8g, 产率:100%)。ESI-MS [M+H]⁺:312.2。

[0537] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在 THF/EtOH/H₂O (80mL/80mL/80mL) 中的 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (9.8g, 32.0mmol) 和 LiOH (1.5g, 64.0mmol) 的溶液在 80℃ 下搅拌 2h。然后将反应混合物浓缩并用 H₂O (50mL) 稀释。通过添加 1M HCl 溶液将溶液的 pH 调节至 5。将固体沉淀并过滤, 以得到呈白色固体的所需化合物 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (9.5g, 产率:104.6%)。ESI-MS [M+H]⁺:284.1。

[0538] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-15) 的合成。将在干 DCM (800mL) 中的 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (9.5g, 33.5mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (9.5g, 43.5mmol)、EDCI (7.7g, 40.2mmol)、HOBT (5.4g, 40.2mmol) 和 TEA (10.1g, 13.9mL, 100.5mmol) 的溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用 H₂O (500mL × 3) 稀释并用 DCM (1L × 3) 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 以得到呈白色固体的所需化合物 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (6.1g, 产率:40.9%)。ESI-MS [M+H]⁺:447.1。纯度:99.05%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58-8.55 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, J=7.5, 0.6Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.08 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.63 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.50-2.14 (m, J=9.0, 4.1Hz, 1H), 1.07-1.03 (m, J=6.0, 4.1Hz, 2H), 0.97-0.93 (m, 2H)。

[0539] 实施例16

[0540] 方案16



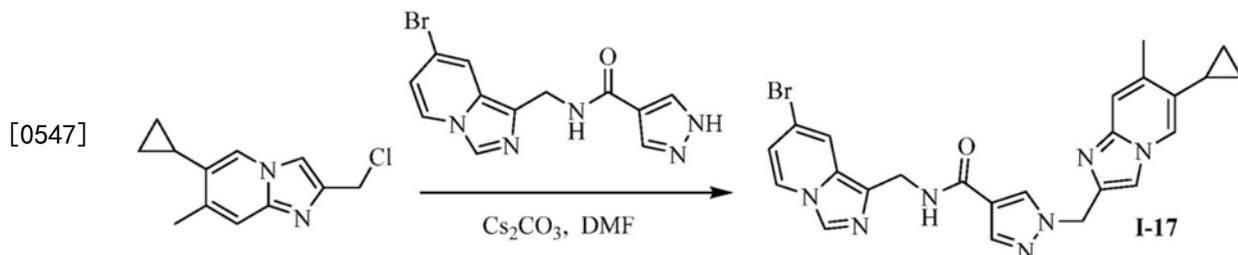
[0542] 5-环丙基-4-甲基吡啶-2-胺的合成。向在甲苯/H₂O (50mL/5mL) 中的5-溴-4-甲基吡啶-2-胺 (2g, 10.7mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (1.36g, 16.0mmol)、Pd(OAc)₂ (240mg, 1.07mmol)、SPhos (439mg, 1.07mmol) 和K₃PO₄ (6.8g, 32.1mmol)。将反应混合物在95℃下在氮气下搅拌12h, 然后用DCM (200mL) 稀释, 用H₂O和盐水洗涤, 并且浓缩以得到粗残余物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基-4-甲基吡啶-2-胺 (4g, 产率: 90%)。ESI-MS [M+H]⁺: 149.2。

[0543] 2-(氯甲基)-6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下, 向在DMF (10mL) 中的5-环丙基-4-甲基吡啶-2-胺 (200mg, 1.35mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (514mg, 4.05mmol)。将所得反应物在85℃下搅拌2h。将溶液用H₂O (30mL) 淬灭, 通过添加饱和NaHCO₃调节至pH 8, 然后用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈浅黄色油状物的2-(氯甲基)-6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (150mg, 产率: 51%)。ESI-MS [M+H]⁺: 221.2。

[0544] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-17) 的合成。在室温下, 向在DMF (4mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (55mg, 0.25mmol) 的溶液中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (45mg, 0.16mmol) 和Cs₂CO₃ (156mg, 0.48mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (20mL) 添加到反应物中并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 27%)。ESI-MS [M+H]⁺: 460.1。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.35-8.27 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.7Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.62-0.54 (m, 2H)。

[0545] 实施例17

[0546] 方案17

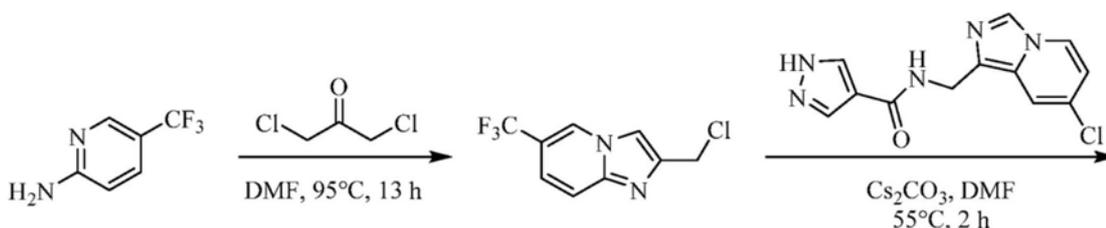


[0548] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-17) 的合成。在室温下, 向在DMF (4mL) 中的2-(氯甲

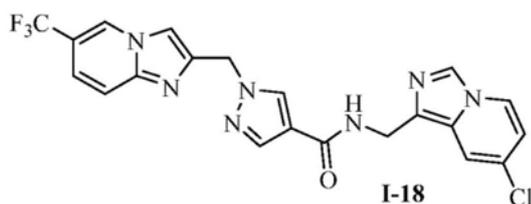
基)-6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(50mg,0.23mmol)的溶液中添加N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(48mg,0.15mmol)和 Cs_2CO_3 (147mg,0.45mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将反应物用 H_2O (20mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(22mg,产率:29%)。ESI-MS[M+H]⁺:506.1。纯度:91.6%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.58-8.55(m,1H),8.31(s,1H),8.24(d,J=7.4Hz,1H),8.19-8.17(m,2H),7.95(s,1H),7.84(s,1H),7.62(s,1H),7.26(s,1H),6.73-6.70(m,1H),5.35(s,2H),4.54(d,J=5.7Hz,2H),2.40(s,3H),1.85-1.81(m,1H),0.89-0.87(m,2H),0.58-0.56(m,2H)。

[0549] 实施例18

[0550] 方案18



[0551]



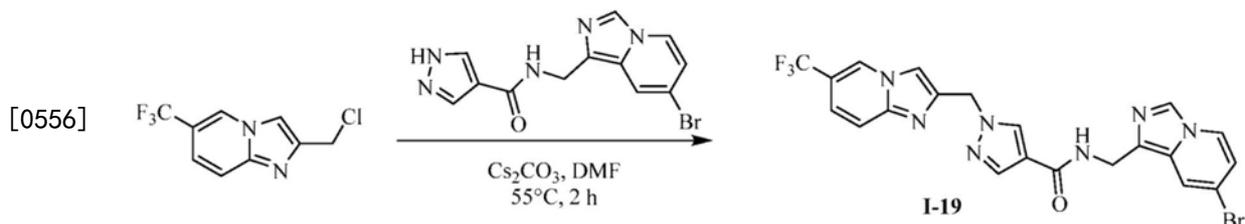
[0552] 2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF(15mL)中的5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500mg,3.1mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(1.2g,9.3mmol)的溶液在95°C下搅拌13h。将反应物用 NaHCO_3 水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶色谱法(PE/EA=1/2)纯化,以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(350mg,产率:48%)。ESI-MS[M+H]⁺:235.2。

[0553] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-18)的合成。将在DMF(10mL)中的2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(200mg,0.85mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(234mg,0.85mmol)和 Cs_2CO_3 (831mg,2.55mmol)的混合物在55°C下搅拌2h。将 H_2O (30mL)添加到反应物中并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(25mg,产率:6.2%)。ESI-MS[M+H]⁺:474.2。纯度:99.7%。¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 8.99(s,1H),8.27(s,1H),8.19-8.17(m,2H),7.93(s,2H),7.75(s,1H),7.66(d,J=9.5Hz,1H),7.50(dd,J=9.5,1.5Hz,1H),6.63(dd,J=

7.5, 1.9Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)。

[0554] 实施例19

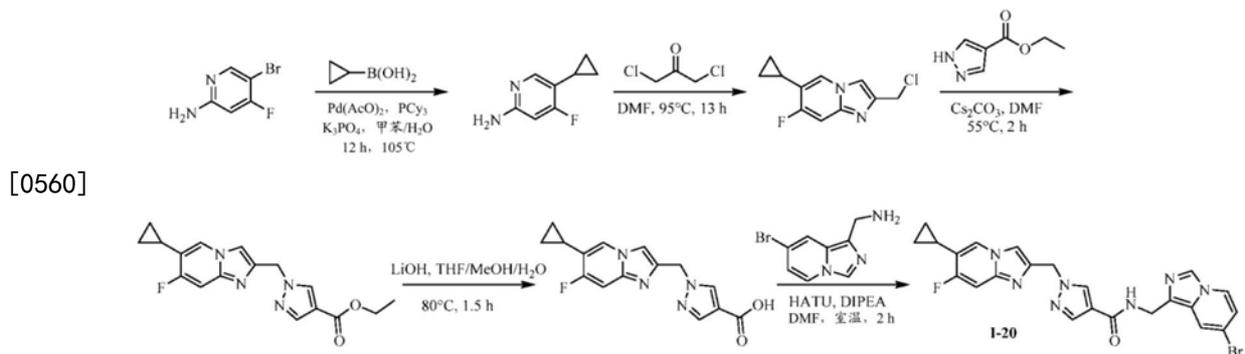
[0555] 方案19



[0557] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-19) 的合成。将在DMF (10mL) 中的2-(氯甲基)-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (200mg, 0.85mmol)、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (271mg, 0.85mmol) 和Cs₂CO₃ (831mg, 2.55mmol) 的混合物在55°C下搅拌2h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (40mg, 产率: 9%)。ESI-MS [M+H]⁺: 518.0。纯度: 94.14%。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.66 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)。

[0558] 实施例20

[0559] 方案20



[0561] 5-环丙基-4-氟吡啶-2-胺的合成。将在甲苯/H₂O (50mL/5mL) 中的5-溴-4-氟吡啶-2-胺 (1g, 5.2mmol)、环丙基硼酸 (675mg, 7.9mmol)、Pd(AcO)₂ (116mg, 0.52mmol)、PCy₃ (280mg, 1mmol) 和K₃PO₄ (3.3g, 15.6mmol) 的混合物在105°C下在N₂下在密封管中搅拌12h。将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/1) 纯化, 以得到呈白色固体的5-环丙基-4-氟吡啶-2-胺 (500mg, 产率: 64%)。ESI-MS [M+H]⁺: 153.2。

[0562] 2-(氯甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (30mL) 中的5-环丙基-4-氟吡啶-2-胺 (500mg, 3.3mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (1.25g, 9.9mmol) 的混合物在95°C下搅拌13h。通过添加水性NaHCO₃将反应物的pH调节至9, 然后用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (PE/EA=3/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶

(150mg, 产率: 20%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 225.1。

[0563] 1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (150mg, 0.67mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (103mg, 0.74mmol) 和 CS_2CO_3 (655mg, 2.01mmol) 的混合物在55°C下搅拌2h。将 H_2O (30mL) 添加到反应物中并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (100mg, 产率: 45%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 329.2。

[0564] 1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/ H_2O (4mL/4mL/2mL) 中的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (100mg, 0.31mmol) 的溶液中添加LiOH (22mg, 0.91mmol)。将所得反应物在80°C下搅拌1.5h。将大部分溶剂去除。将残余物的pH调节至约5, 并且沉淀出黄色固体。将混合物过滤并将固体干燥, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (75mg, 产率: 81%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 301.1。

[0565] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-20) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (35mg, 0.12mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (35mg, 0.15mmol) 和HATU (68mg, 0.18mmol) 的溶液中添加DIPEA (77mg, 0.6mmol)。将所得反应物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (19mg, 产率: 32%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 508.1。纯度: 90.5%。 1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.12 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H)。

[0566] 实施例21

[0567] 方案21

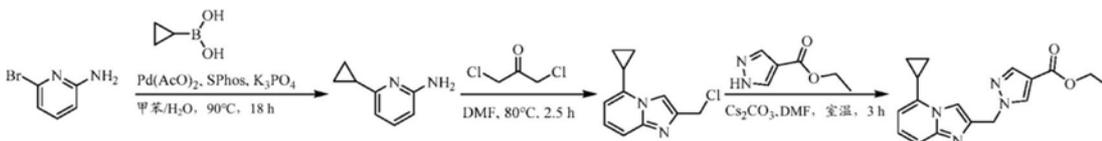


[0569] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-21) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (35mg, 0.12mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (28mg, 0.15mmol) 和HATU (68mg, 0.18mmol) 的溶液中添加DIPEA (77mg, 0.6mmol)。将所得反应物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/

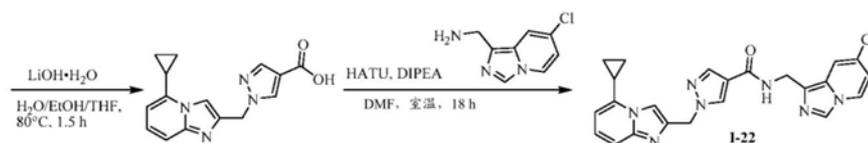
MeOH=10/1) 纯化, 以得到N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 32%)。ESI-MS [M+H]⁺: 464.1。纯度: 94.8%。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.25 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.13 (d, J=10.3Hz, 2H), 6.62 (dd, J=7.5, 1.9Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 1.37 (dd, J=6.7, 3.3Hz, 1H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H)。

[0570] 实施例22

[0571] 方案22



[0572]



[0573] 6-环丙基吡啶-2-胺的合成。向在甲苯/H₂O (15mL/3mL) 中的2-氨基-6-溴吡啶 (1.0g, 5.75mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (1.98g, 23mmol)、二乙酸钡 (134mg, 0.63mmol)、2-二环己基膦基-2',6-二甲氧基联苯基 (240mg, 0.6mmol) 和磷酸钾 (4.24g, 20.12mmol)。将所得混合物在90°C下搅拌16h。将反应物用H₂O (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到6-环丙基吡啶-2-胺 (621mg, 产率: 81%)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.2。

[0574] 2-(氯甲基)-5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在N,N-二甲基甲胺 (2mL) 中的5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺 (600mg, 4.5mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (2.2g, 18.0mmol)。将所得混合物在80°C下搅拌2.5h。将反应混合物用H₂O (50mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到2-(氯甲基)-5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (300mg, 产率: 33%)。ESI-MS [M+H]⁺: 207.1。

[0575] 1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。向在N,N-二甲基甲胺 (2mL) 中的2-(氯甲基)-5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (150mg, 0.73mmol) 的溶液中添加碳酸铯 (949mg, 2.92mmol) 和1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (102mg, 0.73mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。添加水 (50mL) 并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (220mg, 产率: 80%)。ESI-MS [M+H]⁺: 311.2。

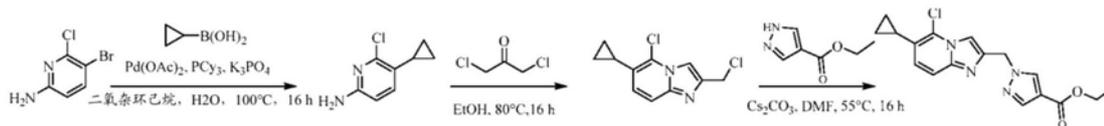
[0576] 1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O (3mL/3mL/1.5mL) 的混合溶剂中的1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (210mg, 0.68mmol) 的溶液中添加氢氧化锂 (82mg, 3.39mmol)。将所得混合物在80°C下搅拌1.5h。添加水 (50mL), 并通过添加HCl溶液将混合物的pH调节至4-5。然后将混合物用DCM (3×30mL) 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩,

以得到1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(140mg,产率:60%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:283.1。

[0577] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-22)的合成。在室温下,向在干DMF(3mL)中的1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(67mg,0.21mmol)的溶液中添加HATU(116mg,0.305mmol)、DIPEA(16mg,0.125mmol)和(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(44mg,0.24mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。添加水(30mL)并将混合物用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(36mg,产率:30%)。ESI-MS[M+H]⁺:446.2。纯度:98.74。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.59(t,J=5.6Hz,1H),8.34-8.26(m,2H),8.25(s,1H),8.02(s,1H),7.86(s,1H),7.78(s,1H),7.41(d,J=9.0Hz,1H),7.24-7.14(m,1H),6.72-6.61(m,2H),5.45(s,2H),4.55(d,J=5.8Hz,2H),2.18(s,1H),1.13-1.102(m,2H),0.83-0.74(m,2H)。

[0578] 实施例23

[0579] 方案23



[0580]



[0581] 6-氯-5-环丙基吡啶-2-胺的合成。将在二氧杂环己烷/H₂O(20mL/20mL)中的5-溴-6-氯吡啶-2-胺(3g,14mmol)和环丙基硼酸(2.4g,28mmol)、Pd(OAc)₂(313.6mg,1.4mmol)、三环己基膦(784mg,2.8mmol)和K₃PO₄(5.9g,28mmol)的混合物在100℃下在N₂下在密封管中搅拌16h。将反应物浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1)纯化,以得到呈白色固体的6-氯-5-环丙基吡啶-2-胺(2.4g,产率:98%)。ESI-MS[M+H]⁺:169.2。

[0582] 5-氯-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在乙醇(30mL)中的6-氯-5-环丙基吡啶-2-胺(2.4g,14.2mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(7.16g,56.8mmol)的混合物在78℃下搅拌16h。将混合物用饱和NaHCO₃(50mL)淬灭并用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过快速柱硅胶色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-氯-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.8g,产率:53%)。ESI-MS[M+H]⁺:241.1。

[0583] 1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。向在干DMF(10mL)中的5-氯-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(800mg,3.33mmol)的溶液中添加1H-吡唑-4-羧酸乙酯(512.4mg,3.66mmol)和Cs₂CO₃(3.25g,10mmol)。然后将反应混合物在N₂气氛下在55℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,用H₂O(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得

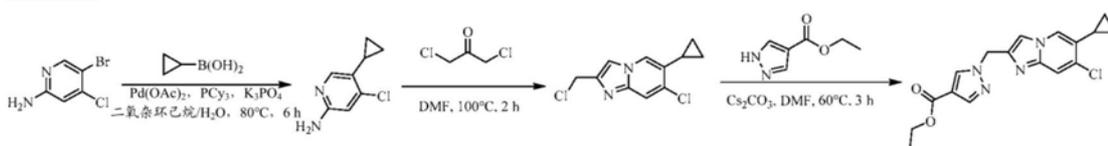
到呈白色固体的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(870mg,产率:76%)。ESI-MS[M+H]⁺:345.2。

[0584] 1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在THF(5mL)和H₂O(5mL)中的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(300mg,0.87mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(110mg,2.62mmol),然后将反应混合物在50℃下搅拌16h。将溶剂去除,并且通过添加1M HCl溶液将残余物的pH调节至约5,从而沉淀出黄色固体。将混合物过滤并将固体干燥,以得到呈白色固体的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(175mg,产率:64%)。ESI-MS[M+H]⁺:317.1。

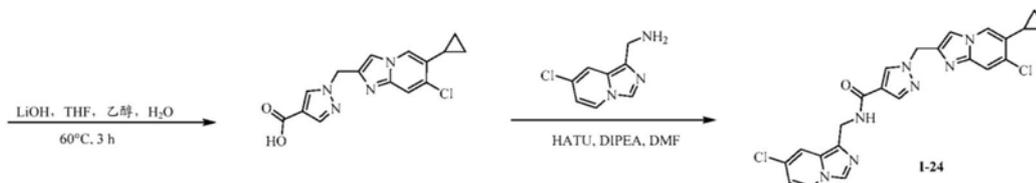
[0585] 1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-23)的合成。向在干DMF(3mL)中的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(100mg,0.32mmol)的溶液中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(69.4mg,0.32mmol)、HATU(182mg,0.48mmol)和DIPEA(124mg,0.96mmol),将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(15mg,产率:9.8%)。ESI-MS[M+H]⁺:480.1。纯度:90.37%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.58(t,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=6.8Hz,2H),8.24(s,1H),7.92(s,1H),7.86(s,1H),7.78(s,1H),7.50(d,J=9.3Hz,1H),6.98(d,J=9.3Hz,1H),6.64(d,J=7.5,1.9Hz,1H),5.46(d,J=9.6Hz,2H),4.55(d,J=5.6Hz,2H),2.19-2.06(m,1H),1.03(m,2H),0.78(m,2H)。

[0586] 实施例24

[0587] 方案24



[0588]



[0589] 4-氯-5-环丙基吡啶-2-胺的合成。将在甲苯(40mL)和H₂O(5mL)中的5-溴-4-氯吡啶-2-胺(3.24g,15.6mmol)、环丙基硼酸(2.01g,23.4mmol)、Pd(OAc)₂(350mg,1.56mmol)、K₃PO₄(6.62g,31.2mmol)和PCy₃(875mg,3.12mmol)的混合物在80℃下搅拌过夜。添加水(100mL)并将混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机物浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=2:3至10:1)纯化,以得到呈黄色固体的4-氯-5-环丙基吡啶-2-胺(1.89g,产率:18.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:169.1。

[0590] 7-氯-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下,向在DMF

(20mL) 中的4-氯-5-环丙基吡啶-2-胺 (1.2g, 7.1mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (1.8g, 14.2mmol)。将混合物在100℃下搅拌2h后, 添加H₂O (50mL) 并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1:10至3:7) 纯化, 以得到呈黄色固体的7-氯-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (674mg, 产率:38%)。ESI-MS [M+H]⁺: 241.1。

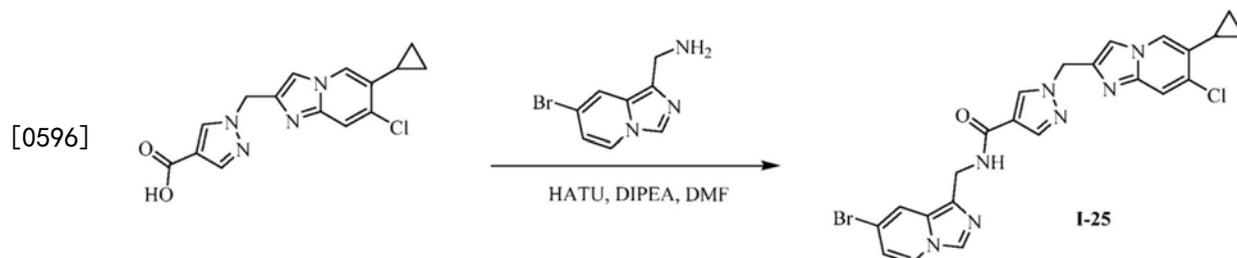
[0591] 1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的7-氯-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (480mg, 2.0mmol)、1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (689mg, 4.92mmol) 和Cs₂CO₃ (2.4g, 7.38mmol) 的混合物在60℃下搅拌3h。添加水 (50mL) 并将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (EA/PE=7:3至10:1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (390mg, 产率:57%)。ESI-MS [M+H]⁺: 345.1。

[0592] 1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在乙醇/THF/H₂O (3mL/3mL/1.5mL) 中的1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (200mg, 0.58mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O (97mg, 2.32mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌3h。然后将混合物浓缩, 然后用H₂O (20mL) 稀释。通过添加1M HCl 溶液将水层的pH调节至4, 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈白色固体的粗品1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (230mg), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 317.1。

[0593] 1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-24) 的合成。将在DMF (5mL) 中的粗品1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (230mg, 0.73mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (65.1mg, 0.3mmol)、HATU (278mg, 0.73mmol) 和DIPEA (375mg, 2.9mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水 (30mL) 并将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (11.1mg, 产率:7.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 480.0。纯度:98.15%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.58 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.65 (dd, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 0.95-0.94 (m, 2H), 0.66-0.65 (m, 2H)。

[0594] 实施例25

[0595] 方案25

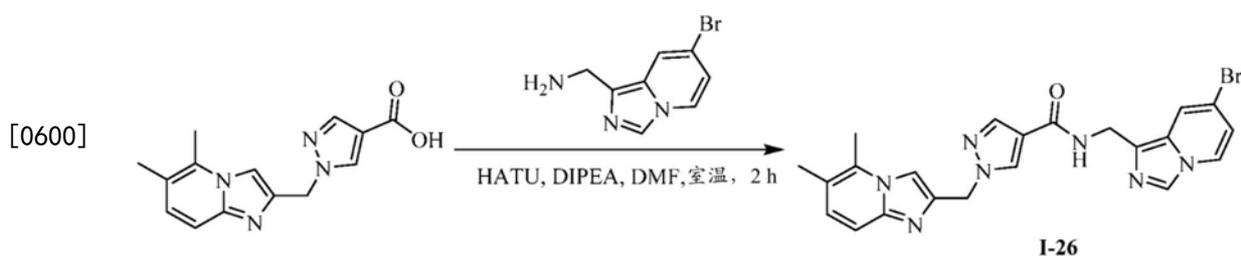


[0597] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡

啉-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-25)的合成。将在DMF(5mL)中的粗品1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(230mg,0.73mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(67.8mg,0.3mmol)、HATU(278mg,0.73mmol)和DIPEA(375mg,2.9mmol)的混合物在室温下搅拌3h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM:MeOH=8:1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(31.5mg,产率:20%)。ESI-MS[M+H]⁺:524.0。纯度:97%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.58-8.57(m,1H),8.39(s,1H),8.31(s,1H),8.23-8.20(m,2H),7.94(s,1H),7.85(s,1H),7.69(d,J=13.8Hz,2H),6.72-6.71(m,1H),5.39(s,2H),4.54(s,2H),1.95-1.93(m,1H),0.94-0.93(m,2H),0.65-0.64(m,2H)。

[0598] 实施例26

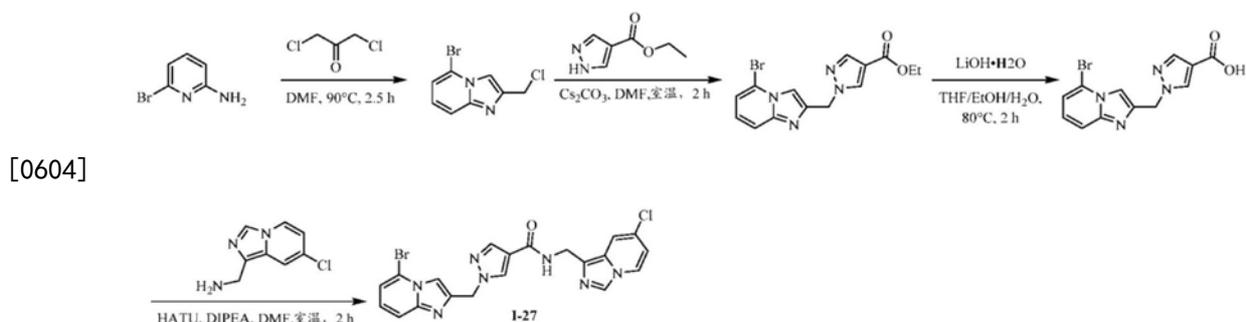
[0599] 方案26



[0601] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-26)的合成。在室温下,向在干DMF(3mL)中的1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(54mg,0.2mmol)的溶液中添加HATU(114mg,0.3mmol)、DIPEA(129mg,1.0mmol)和(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(52.4mg,0.2mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。添加水(30mL)并将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(9.7mg,产率:10.2%)。ESI-MS[M+H]⁺:478.1。纯度:90.33%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.58(t,J=5.6Hz,1H),8.31(s,1H),8.28-8.18(m,2H),7.95(s,1H),7.85(s,1H),7.76(s,1H),7.33(d,J=9.1Hz,1H),7.14(d,J=9.2Hz,1H),6.76-6.67(m,1H),5.40(s,2H),4.54(d,J=5.7Hz,2H),2.49(s,3H),2.29(s,3H)。

[0602] 实施例27

[0603] 方案27



[0605] 5-溴-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在N,N-二甲基甲胺(5mL)中的6-

溴吡啶-2-胺 (800mg, 4.6mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (3.05g, 24.0mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌2.5h。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到5-溴-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (600mg, 产率: 53%)。ESI-MS [M+H]⁺: 245.0。

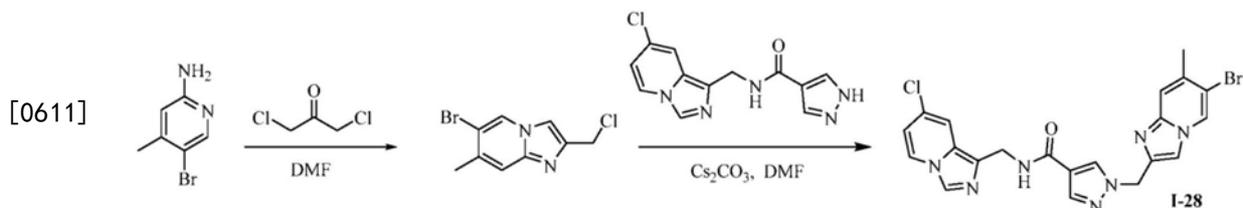
[0606] 1-(5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。向在N,N-二甲基甲胺 (3mL) 中的5-溴-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (200mg, 0.82mmol) 的溶液中添加碳酸铯 (1.1g, 3.28mmol) 和1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (115mg, 0.82mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h, 然后用H₂O (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到1-(5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (236mg, 产率: 83%)。ESI-MS [M+H]⁺: 349.0。

[0607] 1-(5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (3mL/3mL) 的混合物中的1-(5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (236mg, 0.68mmol) 的溶液中添加氢氧化锂 (82mg, 3.4mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌2h。将THF蒸发, 并通过添加1M HCl溶液将H₂O相的pH调节至5。将所得固体沉淀物过滤, 以得到1-(5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (131mg, 产率: 60%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 321.0。

[0608] 1-(5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-27) 的合成。在室温下, 向在干DMF (3mL) 中的1-(5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (65mg, 0.20mmol) 的溶液中添加HATU (116mg, 0.305mmol)、DIPEA (131mg, 1.02mmol) 和(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (44mg, 0.20mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到1-(5-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (41mg, 产率: 37%)。ESI-MS [M+H]⁺: 484.0。纯度: 100%。¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 8.60 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, J=8.7, 7.4Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.57 (d, J=5.7Hz, 2H)。

[0609] 实施例28

[0610] 方案28



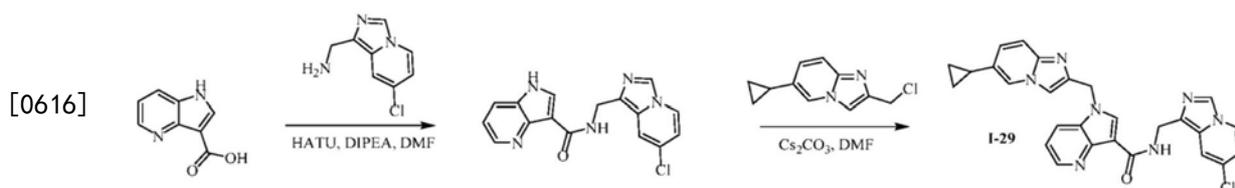
[0612] 6-溴-2-(氯甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下, 向在DMF (15mL) 中的5-溴-4-甲基吡啶-2-胺 (1000mg, 5.37mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (2.04g, 16.1mmol)。将所得反应物在85℃下搅拌2h。将溶液用H₂O (40mL) 淬灭, 并通过添加饱和

NaHCO₃溶液将混合物的pH调节至8。然后将所得混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶柱(PE/EtOAc=1/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的6-溴-2-(氯甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(500mg,产率:36%)。ESI-MS[M+H]⁺:259.2。

[0613] 1-((6-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-28)的合成。在室温下,向在DMF(3mL)中的6-溴-2-(氯甲基)-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(56mg,0.22mmol)的溶液中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(40mg,0.14mmol)和Cs₂CO₃(140mg,0.43mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O(30mL)添加到反应物中并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-溴-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(22mg,产率:32%)。ESI-MS[M+H]⁺:498.0。纯度:98.7%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.89(s,1H),8.60-8.57(m,1H),8.31-8.29(m,2H),8.22(s,1H),7.87(s,1H),7.78(s,1H),7.72(s,1H),7.51(s,1H),6.65(d,J=7.4Hz,1H),5.40(s,2H),4.55(d,J=5.6Hz,2H),2.36(s,3H)。

[0614] 实施例29

[0615] 方案29



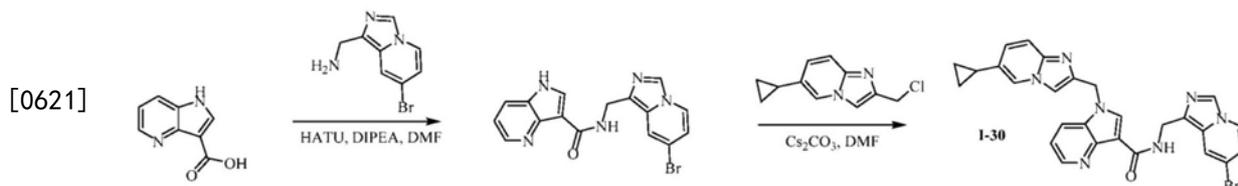
[0617] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺的合成。将在DMF(5mL)中的1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸(100mg,0.62mmol)、7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(160mg,0.74mmol)、HATU(290mg,0.78mmol)和DIPEA(0.32mL,1.86mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(30mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(60mg,产率:30%)。ESI-MS[M+H]⁺:326.1。

[0618] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺(I-29)的合成。将在DMF(5mL)中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.15mmol)、2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(40mg,0.19mmol)和Cs₂CO₃(125mg,0.39mmol)的混合物在室温下搅拌4h。添加水(30mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺(9.1mg,产率:12%)。ESI-MS[M+H]⁺:496.1。纯度:86.0%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 9.06(t,J=5.8Hz,1H),8.43(d,J=4.7Hz,1H),8.40-8.25(m,4H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.73(s,1H),7.37(d,J=9.4Hz,1H),7.26(dd,J=8.3,4.7Hz,1H),6.97(d,J=9.4Hz,1H),6.66(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),5.59(s,2H),4.77(d,J=5.7Hz,2H),1.96-1.81(m,1H),0.96-0.83(m,

2H), 0.73-0.56 (m, 2H)。

[0619] 实施例30

[0620] 方案30

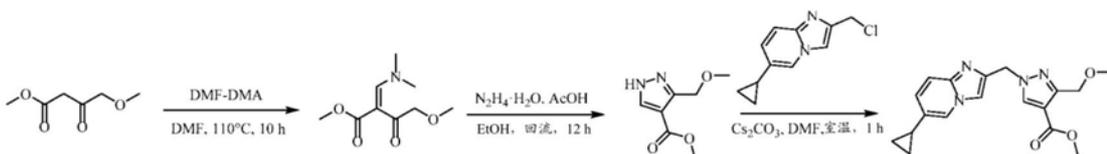


[0622] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺的合成。将在DMF (5mL) 中的1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸(100mg, 0.62mmol)、7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(190mg, 0.74mmol)、HATU(350mg, 0.93mmol)和DIPEA(0.32mL, 1.86mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺(60mg, 产率:20%)。ESI-MS[M+H]⁺:370.1。

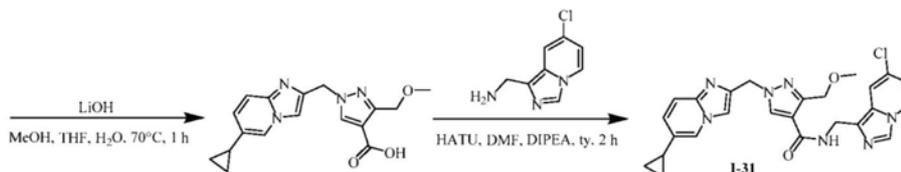
[0623] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺(I-30)的合成。将在DMF(5mL)中的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺(60mg, 0.16mmol)、2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(40mg, 0.19mmol)和Cs₂CO₃(125mg, 0.39mmol)的混合物在室温下搅拌4h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-甲酰胺(13.0mg, 产率:15%)。ESI-MS[M+H]⁺:540.1。纯度:89.1%。¹H NMR(400MHz, DMSO):δ9.06(t, J=6.0Hz, 1H), 8.43(d, J=3.7Hz, 1H), 8.36(d, J=5.4Hz, 2H), 8.31-8.22(m, 2H), 8.14(d, J=8.0Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.37(d, J=9.2Hz, 1H), 7.26(dd, J=8.3, 4.7Hz, 1H), 6.97(d, J=9.5Hz, 1H), 6.81-6.67(m, 1H), 5.59(s, 2H), 4.77(d, J=5.8Hz, 2H), 1.89(d, J=5.1Hz, 1H), 0.96-0.84(m, 2H), 0.64(d, J=5.1Hz, 2H)。

[0624] 实施例31

[0625] 方案31



[0626]



[0627] 2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯的合成。将在干DMF(5mL)中的4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯(500mg, 3.42mmol)和DMF-DMA(410mg, 3.42mmol)的混合物在

110℃下搅拌10h。将混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯(600mg,产率:87%)。ESI-MS[M+H]⁺:202.1。

[0628] 3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。将在干EtOH(10mL)中的2-((二甲基氨基)亚甲基)-4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯(600mg,3.0mmol)、N₂H₄·H₂O(0.15mL,3.0mmol)和AcOH(0.21mL,3.6mmol)的溶液回流搅拌12h。将混合物浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈棕色固体的3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(400mg,产率:78%)。ESI-MS[M+H]⁺:171.1。

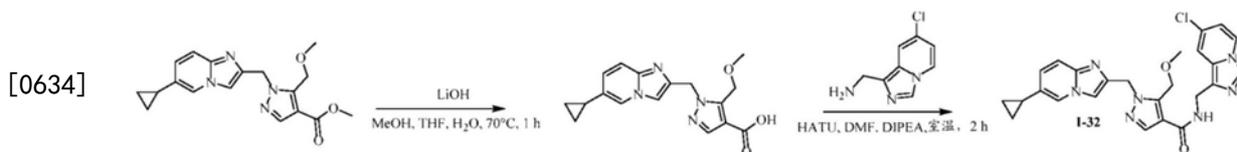
[0629] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯和1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。将在DMF(5mL)中的3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(100mg,0.59mmol)、2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(150mg,0.70mmol)和Cs₂CO₃(480mg,1.48mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(50mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈浅黄色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(100mg,产率:50.0%)。ESI-MS[M+H]⁺:341.1,并且呈浅黄色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(50mg,产率:25.0%)。ESI-MS[M+H]⁺:341.1。

[0630] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF/MeOH/H₂O(2mL/2mL/1mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(100mg,0.29mmol)和LiOH·H₂O(40mg,0.88mmol)的溶液在70℃下搅拌1h。将溶剂蒸发,并通过添加1M HCl溶液将残余物的pH值调节至5。将所得固体沉淀物过滤,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(90mg,产率:94.7%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:327.1。

[0631] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-31)的合成。将在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(45mg,0.14mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(36mg,0.17mmol)、HATU(105mg,0.28mmol)和DIPEA(0.1mL,0.41mmol)的混合物在室温下搅拌2h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(19.6mg,产率:29%)。ESI-MS[M+H]⁺:490.1。纯度:97.6%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.49(s,1H),8.41-8.28(m,3H),8.23(s,1H),7.90(s,1H),7.79(s,1H),7.55(d,J=9.0Hz,1H),7.29(s,1H),6.66(d,J=6.3Hz,1H),5.46(s,2H),4.57(d,J=5.2Hz,2H),4.53(s,2H),3.20(s,3H),1.99(s,1H),0.97(d,J=7.5Hz,2H),0.71(d,J=5.4Hz,2H)。

[0632] 实施例32

[0633] 方案32

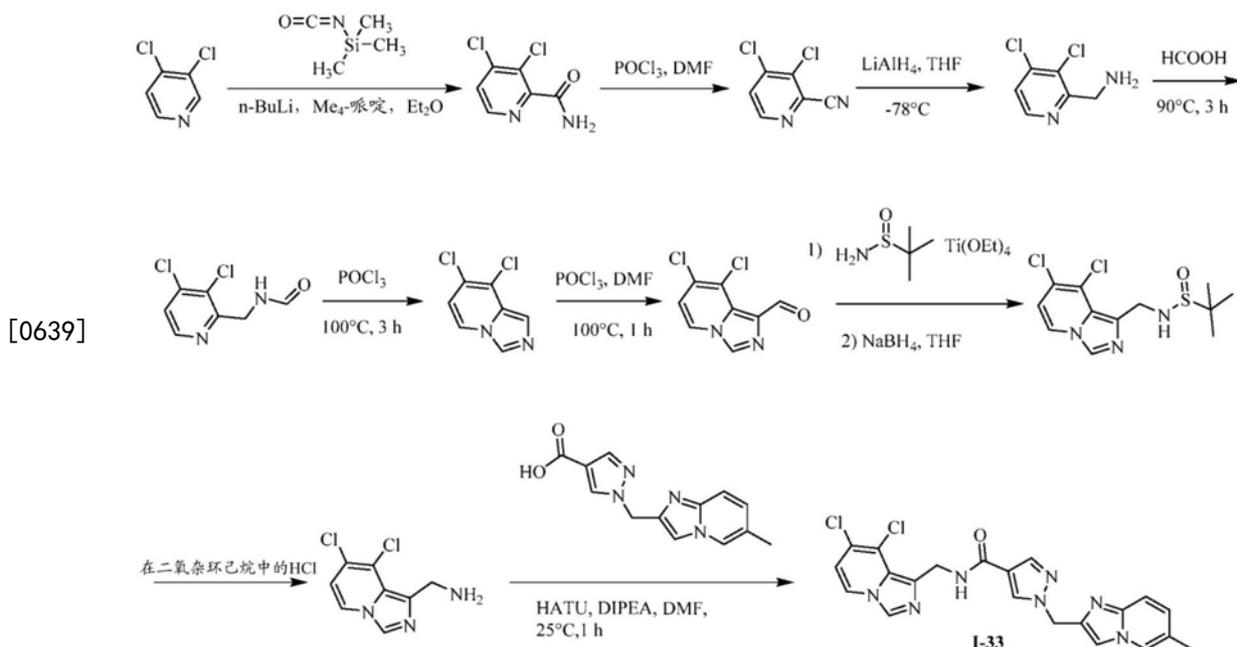


[0635] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF/MeOH/H₂O (2mL/2mL/1mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯 (50mg, 0.15mmol) 和LiOH·H₂O (20mg, 0.44mmol) 的溶液在70℃下搅拌1h。将溶剂蒸发, 并通过添加1M HCl溶液将残余物的pH调节至5。将固体沉淀并过滤, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (45mg, 产率: 94.7%)。ESI-MS[M+H]⁺: 327.1。

[0636] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-32) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (45mg, 0.14mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (36mg, 0.17mmol)、HATU (105mg, 0.28mmol) 和DIPEA (0.1mL, 0.41mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并将混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (40.0mg, 产率: 59%)。ESI-MS[M+H]⁺: 490.1。纯度: 99.2%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44-8.27 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.05 (d, J=16.1Hz, 1H), 1.04 (t, J=18.0Hz, 2H), 0.74 (s, 2H)。

[0637] 实施例33

[0638] 方案33



[0640] 3,4-二氯吡啶甲酰胺的合成。在0℃下, 向在乙醚 (80mL) 中的2,2,6,6-四甲基哌啶

(5.2g, 37.2mmol) 的溶液中逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (2.4M, 15.5mL, 37.2mmol)。将所得溶液在 0°C 下搅拌 0.5h 并在 -78°C 下搅拌 0.5h。然后向此混合物中缓慢逐滴添加在乙醚 (10mL) 中的 3,4-二氯吡啶 (5g, 33.8mmol) 溶液。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 2h, 之后添加异氰基三甲基硅烷 (5.83g, 50.7mmol)。添加后, 将冷却浴移除, 并在 1h 内使反应混合物升温至室温。将反应混合物在 25°C 下搅拌 16h, 添加 H_2O (100mL), 用乙酸乙酯 (100mL \times 3) 萃取, 用盐水 (30mL) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将残余物悬浮于 20mL 的乙醚中并进行超声处理。通过过滤收集固体并以最少量的乙醚洗涤, 以得到呈黄色固体的 3,4-二氯吡啶甲酰胺 (2.3g, 产率: 35%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 191.1。

[0641] 3,4-二氯吡啶甲腈的合成。在 0°C 下, 向在 DMF (20mL) 中的 3,4-二氯吡啶甲酰胺 (500mg, 2.63mmol) 的溶液中逐滴添加 POCl_3 (2.4g, 15.79mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌 16h, 然后添加饱和 NaHCO_3 (水性溶液, 120mL), 并将反应混合物用 EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 以得到呈棕色固体的 3,4-二氯吡啶甲腈 (420mg, 产率: 93%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 173.0。

[0642] (3,4-二氯吡啶-2-基) 甲胺的合成。在 -78°C 下, 向在干 THF (3mL) 中的 LiAlH_4 (110mg, 2.9mmol) 的混合物中添加在 THF 中的 3,4-二氯吡啶甲腈 (200mg, 1.16mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌 30min, 然后在 -40°C 下搅拌 30min。将混合物用 H_2O (10mL) 淬灭, 用 EtOAc (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 以得到呈黄色油状物的 (3,4-二氯吡啶-2-基) 甲胺 (100mg, 产率: 49%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 177.0。

[0643] N-((3,4-二氯吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺的合成。将在 HCOOH (2mL) 中的 (3,4-二氯吡啶-2-基) 甲胺 (100mg, 0.57mmol) 的混合物在 90°C 下搅拌 3h, 然后浓缩以得到粗品。将粗品通过制备型 TLC (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的 N-((3,4-二氯吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (70mg, 产率: 60%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205.1。

[0644] 7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶的合成。将在 POCl_3 (2mL) 中的 N-((3,4-二氯吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (70mg, 0.34mmol) 的混合物在 100°C 下搅拌 3h。然后将 POCl_3 浓缩, 添加 H_2O (10mL), 之后添加饱和 Na_2CO_3 (20mL)。将混合物用 EtOAc (50mL \times 3) 萃取并将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到粗品, 将其通过制备型 TLC (PE/EA = 1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的 7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶 (40mg, 产率: 63%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 187.0。

[0645] 7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-甲醛的合成。在 0°C 下, 向在干 DMF (0.2mL) 中的 7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶 (100mg, 0.54mmol) 的溶液中添加 POCl_3 (123mg, 0.81mmol)。将混合物在 100°C 下搅拌 1h, 然后冷却, 并倒入冰 H_2O 中。将混合物用 NH_4OH 碱化, 用 DCM (50mL \times 3) 萃取, 并浓缩以得到粗品, 将其通过制备型 TLC (DCM/MeOH = 20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的 7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-甲醛 (25mg, 产率: 22%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.0。

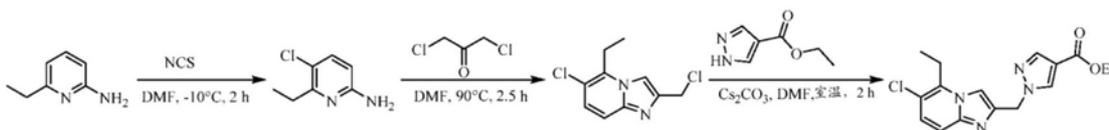
[0646] N-((7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在干 THF (2mL) 中的 7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-甲醛 (25mg, 0.12mmol) 和 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (17mg, 0.14mmol) 的混合物中添加四乙氧基钛 (80mg, 0.35mmol)。将混合物在 75°C 下搅拌 16h, 然后冷却至 25°C 。添加 NaBH_4 (18mg, 0.47mmol), 并在 25°C 下搅拌 3h。将反应物用 H_2O (10mL) 淬灭并用 EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 以得到呈黄色固体的 N-((7,8-二氯咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (37mg, 产率: 100%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.0。

[0647] (7,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。将在二氧杂环己烷(1mL,4M)中的N-((7,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(37mg,0.12mmol)和HCl的混合物在25℃下搅拌3h。将所得混合物浓缩,以得到呈黄色固体的(7,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(25mg,产率:84%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M-16]:199.0。

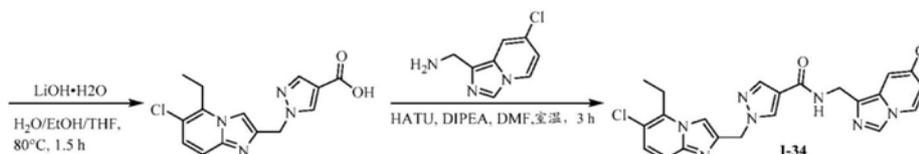
[0648] N-((7,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-33)的合成。向在干DMF(2mL)中的(7,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(25mg,0.1mmol)和1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(25mg,0.1mmol)的混合物中添加DIPEA(64mg,0.5mmol)和HATU(76mg,0.2mmol)。将混合物在25℃下搅拌1h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7,8-二氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(13.3mg,产率:30%)。ESI-MS[M+H]⁺:454.1。纯度:96.7%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.44(s,1H),8.35(d,J=7.4Hz,1H),8.32-8.27(m,2H),8.22(s,1H),7.85(s,1H),7.76(s,1H),7.41(d,J=9.2Hz,1H),7.11(d,J=9.2Hz,1H),6.83(d,J=7.4Hz,1H),5.39(s,2H),4.80(d,J=4.9Hz,2H),2.25(s,3H)。

[0649] 实施例34

[0650] 方案34



[0651]



[0652] 5-氯-6-乙基吡啶-2-胺的合成。在-10℃下,向在干DMF(16mL)中的6-乙基吡啶-2-胺(1.0g,8.20mmol)的溶液中添加NCS(1.09g,8.2mmol),并在-10℃下搅拌2h。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到5-氯-6-乙基吡啶-2-胺(500mg,产率:39%)。ESI-MS[M+H]⁺:157.1。

[0653] 6-氯-2-(氯甲基)-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在N,N-二甲基甲胺(3mL)中的5-氯-6-乙基吡啶-2-胺(500mg,3.2mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(1.62g,12.8mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌2.5h。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,通过添加饱和NaHCO₃溶液调节至约pH 9,然后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到6-氯-2-(氯甲基)-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶(390mg,产率:37%)。ESI-MS[M+H]⁺:229.1。

[0654] 1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。向在N,N-二甲基甲胺(3mL)中的6-氯-2-(氯甲基)-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶(250mg,

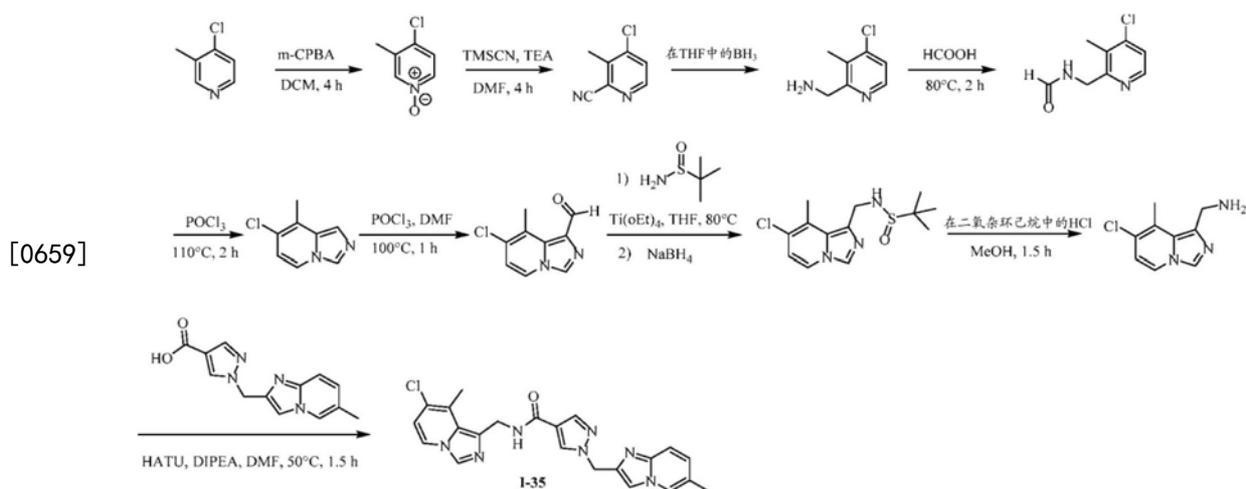
1.11mmol) 的溶液中添加碳酸铯 (1.80g, 3.33mmol) 和 1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (155mg, 1.11mmol)。将所得混合物用 H₂O (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 以得到 1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (360mg, 产率: 87%)。ESI-MS [M+H]⁺: 333.1。

[0655] 1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在 THF/EtOH/H₂O (3mL/3mL/1mL) 的混合溶剂中的 1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (436mg, 1.3mmol) 的溶液中添加氢氧化锂 (126mg, 5.3mmol)。将所得混合物在 85℃ 下搅拌 1.5h 并用 H₂O (15mL) 稀释。然后通过添加 1M HCl 将混合物的 pH 调节至 5, 然后用 DCM/MeOH (5/1, 3×50mL) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到 1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (200mg, 产率: 50%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 305.1。

[0656] 1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-34) 的合成。在室温下, 向在干 DMF (3mL) 中的 1-((6-氯-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (65mg, 0.21mmol) 的溶液中添加 HATU (120mg, 0.32mmol)、DIPEA (135mg, 1.05mmol) 和 (7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (46mg, 0.21mmol)。将反应物在室温下搅拌 2h。添加水 (30mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (41mg, 产率: 38%)。ESI-MS [M+H]⁺: 468.0。纯度: 100%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.34-8.26 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0657] 实施例 35

[0658] 方案 35



[0660] 4-氯-3-甲基吡啶 1-氧化物的合成。向在干 DMF (100mL) 中的 4-氯-3-甲基吡啶 (5g, 30.6mmol) 的溶液中添加间氯过氧苯甲酸 (m-CPBA) (10.8g, 58.9mmol)。将反应物在室温下

搅拌3h。将混合物用DCM(300mL)稀释,之后用饱和NaHCO₃(300mL)稀释。然后将混合物用DCM(300mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈白色固体的4-氯-3-甲基吡啶1-氧化物(2.43g,产率:55.4%)。ESI-MS[M+H]⁺:144.2。

[0661] 4-氯-3-甲基吡啶甲腈的合成。向在干DMF(45mL)中的4-氯-3-甲基吡啶1-氧化物(2.43g,17.0mmol)、二甲基氨基甲酰氯(1.92g,17.9mmol)和TMSCN(2.02g,20.4mmol)的溶液中添加Et₃N(4.7mL,34mmol),将混合物在100℃下搅拌3h。然后在0℃下,将反应混合物用饱和NaHCO₃(200mL)溶液淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/10)纯化,以得到呈黄色油状物的4-氯-3-甲基吡啶甲腈(1.87g,产率:72%)。ESI-MS[M+H]⁺:153.1。

[0662] (4-氯-3-甲基吡啶-2-基)甲胺的合成。在0℃下,向在干THF(6mL)中的4-氯-3-甲基吡啶甲腈(1.7g,11mmol)的溶液中添加BH₃-THF(1M,27.5mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在室温下搅拌过夜。将混合物用MeOH淬灭并在室温下搅拌1h,然后浓缩以得到呈黄色固体的(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)甲胺(2.1g,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:185.1。

[0663] N-((4-氯-3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺的合成。将4-氯-3-甲基吡啶甲腈(2.1g,13.5mmol)和甲酸(20mL)的溶液在80℃下搅拌3h。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以得到呈棕色油状物的N-((4-氯-3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(1.3g,产率:54%)。ESI-MS[M+H]⁺:185.1。

[0664] 7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。将N-((4-氯-3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(1.3g,7mmol)和POCl₃(22mL)的溶液在110℃下搅拌2h。将POCl₃在真空中去除。添加水,之后添加饱和Na₂CO₃(水性溶液)。将混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈棕色固体的7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶(700mg,产率:60%)。ESI-MS[M+H]⁺:167.1。

[0665] 7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在POCl₃(5mL)中的7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶(660mg,3.96mmol)、DMF(289.4mg,3.96mmol)的混合物在100℃下搅拌1h。然后将反应混合物倒入冰H₂O中。添加NH₄OH溶液以将pH调节至约8,然后将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以得到呈白色固体的7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(165mg,产率:21%)。ESI-MS[M+H]⁺:195.1。

[0666] N-((7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。将在THF(10mL)中的7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(154mg,0.8mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(116.35mg,0.96mmol)和Ti(OEt)₄(0.58mL,2.8mmol)的混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,添加NaBH₄(151.32mg,4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O(20mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/CH₃OH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(87mg,产率:36%)。ESI-MS[M+H]⁺:300,不并且呈黄色固体(131mg,产率:36%)。ESI-MS[M+13]⁺:312。

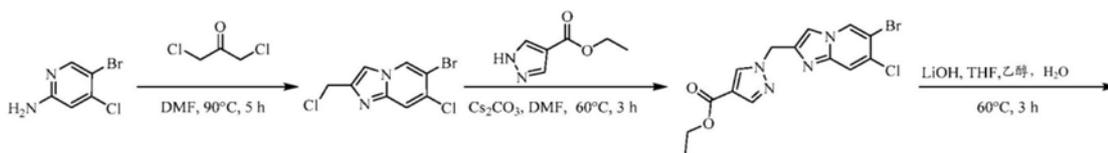
[0667] (7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。向在CH₃OH(8mL)中的N-((7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(187mg,

0.62mmol) 的溶液中添加HCl (在二氧杂环己烷中4M, 8mL)。将混合物在室温下搅拌1.5h。然后浓缩以得到呈白色固体的(7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(168mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M-16]^+$: 179.1。

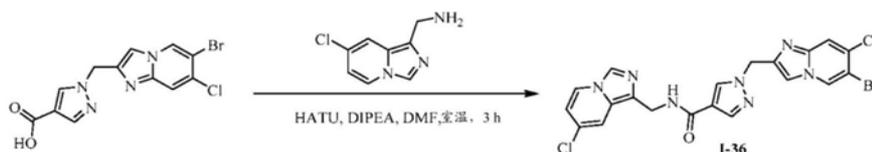
[0668] N-((7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-35) 的合成。将在DMF (5mL) 中的(7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(44mg, 0.22mmol)、1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(57mg, 0.22mmol)、HATU(167.2mg, 0.44mmol)和DIPEA(113.5mg, 0.88mmol)的混合物在室温下搅拌1.5h。添加水(30mL), 用EtOAc (30mL \times 3) 萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并且浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10:1)纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(27mg, 产率: 28%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 434.1。纯度: 99.42%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.33 (t, J=4.7Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.62 (d, J=4.9Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

[0669] 实施例36

[0670] 方案36



[0671]



[0672] 6-溴-7-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (15mL) 中的5-溴-4-氯吡啶-2-胺(1.67g, 9.9mmol)、1,3-二氯丙-2-酮(2.5g, 19.8mmol)的混合物在90°C下搅拌5h。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释, 通过添加饱和NaHCO₃溶液调节至约pH 9, 并且用乙酸乙酯(3 \times 30mL) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=7:1)纯化, 以得到呈黄色固体的6-溴-7-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(900mg, 产率: 32%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 278.9。

[0673] 1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的6-溴-7-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(560mg, 2.0mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯(560mg, 4.0mmol)和Cs₂CO₃(1.95g, 6.0mmol)的混合物在60°C下搅拌3h。将所得混合物用H₂O (30mL) 稀释并用乙酸乙酯(3 \times 30mL) 萃取, 将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=10:1至7:13)纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(400mg, 产率: 52%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 383.0。

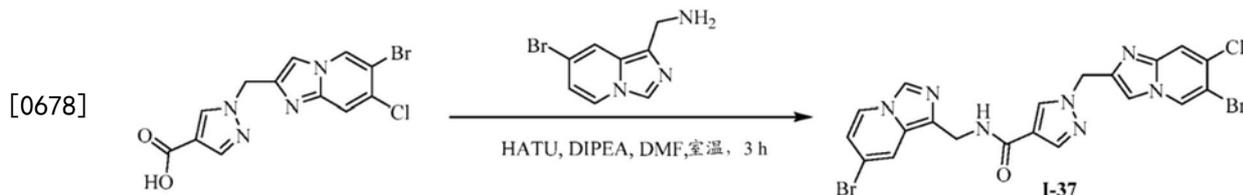
[0674] 1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在乙醇(3mL)、THF(3mL)和H₂O(1.5mL)中的1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-

吡唑-4-羧酸乙酯 (216mg, 0.56mmol) 的溶液中添加LiOH.H₂O (95mg, 2.25mmol)。将混合物在65℃下搅拌3h。将大部分溶剂浓缩,并通过添加1M HCl溶液将残余物的pH调节至4。将所得沉淀物过滤,以得到呈白色固体的1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (190mg, 产率:95%)。ESI-MS[M+H]⁺:355.0。

[0675] 1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-36) 的合成。将在DMF (4mL) 中的1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (95mg, 0.27mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (55mg, 0.25mmol)、HATU (190mg, 0.5mmol) 和DIPEA (97mg, 0.75mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水 (30mL) 并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化,以得到呈白色固体的1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (49.2mg, 产率:38%)。ESI-MS[M+H]⁺:517.9。纯度:96.34%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.06 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 3H), 7.92-7.77 (m, 4H), 6.64 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.54 (s, 2H)。

[0676] 实施例37

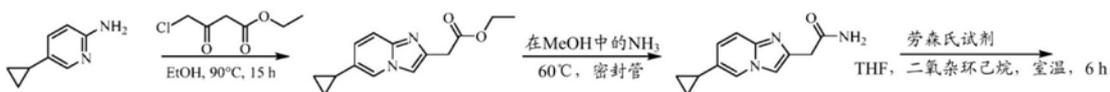
[0677] 方案37



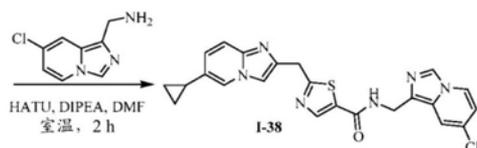
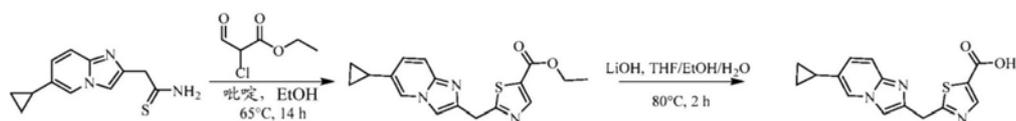
[0679] 1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-37) 的合成。将在DMF (4mL) 中的1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (95mg, 0.27mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (56mg, 0.25mmol)、HATU (190mg, 0.5mmol) 和DIPEA (97mg, 0.75mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水 (30mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化,以得到呈白色固体的1-((6-溴-7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (43.3mg, 产率:31%)。ESI-MS[M+H]⁺:561.9。纯度:90%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.06 (s, 1H), 8.58 (t, J=4.9Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 2H), 7.94-7.93 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.71 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.3Hz, 2H)。

[0680] 实施例38

[0681] 方案38



[0682]



[0683] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯的合成。将在EtOH(150mL)中的5-环丙基吡啶-2-胺(3g,22.4mmol)和4-氯-3-氧代丁酸乙酯(11g,67.2mmol)的混合物在90℃下搅拌15h。用NaHCO₃(4M,50mL)将反应物的pH调节至8-9,并用EtOAc(70mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黑色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯(3.6g,产率:72%)。ESI-MS[M+H]⁺:225.2。

[0684] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺的合成。将在NH₃(在MeOH中的7M溶液,50mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯(3.6g,16mmol)的溶液在密封管中在60℃下搅拌12h。将反应物浓缩,以得到呈黄色油状物的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺(3.4g,产率:99%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:216.2。

[0685] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)硫代乙酰胺的合成。在0℃下,向在二氧杂环己烷(50mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺(3.4g,15.8mmol)的溶液中添加劳森氏试剂(Lawesson's reagent)(6.3g,15.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌6h。将反应物用H₂O(70mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)硫代乙酰胺(3g,产率:82%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:232.2。

[0686] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-羧酸乙酯的合成。将在EtOH(25mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)硫代乙酰胺(700mg,3.1mmol)、吡啶(480mg,6.2mmol)和2-氯-3-氧代丙酸乙酯(678mg,4.65mmol)的混合物在65℃下搅拌14h。将反应物浓缩以得到粗品,将其用硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-羧酸乙酯(105mg,产率:10.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:327.1。

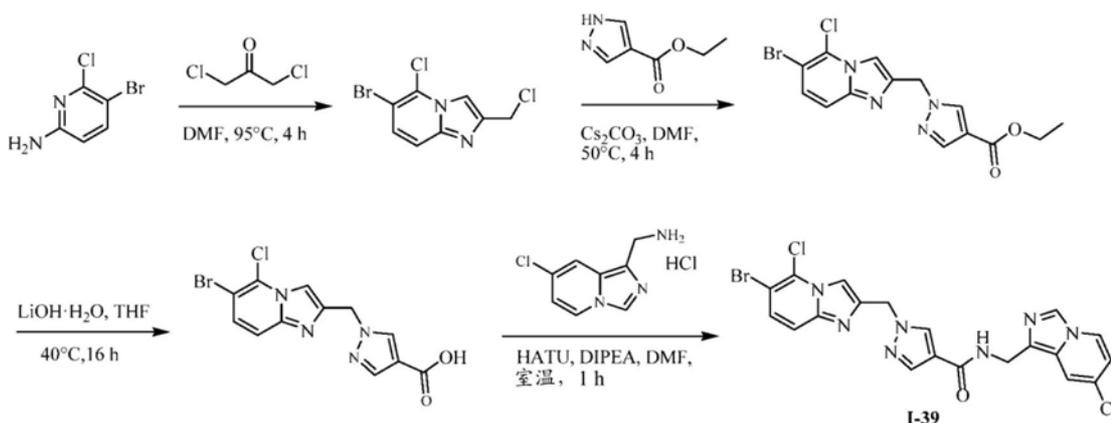
[0687] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O(2mL/2mL/1mL)中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-羧酸乙酯(105mg,0.32mmol)和LiOH(23mg,0.96mmol)的混合物在80℃下搅拌2h。通过添加1M

HCl溶液将反应物的pH值调节至4,然后浓缩以得到粗品(105mg,粗品产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:300.2。

[0688] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-甲酰胺(I-38)的合成。向在DMF(5mL)中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-羧酸(105mg,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加HATU(160mg,0.42mmol)和DIPEA(226mg,1.75mmol)。将混合反应物搅拌30min,然后添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(99mg,0.45mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。加水(25mL)并将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噻唑-5-甲酰胺(15mg,产率:9.3%)。ESI-MS[M+H]⁺:463.1。纯度:98.5%。¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 8.30-8.27(m,2H),8.19-8.16(m,2H),7.81(s,1H),7.73(s,1H),7.49(d,J=9.4Hz,1H),7.30(dd,J=9.4,1.5Hz,1H),6.63(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),4.70(s,2H),4.53(s,2H),1.99-1.97(m,1H),1.11-1.00(m,2H),0.77-0.74(m,2H)。

[0689] 实施例39

[0690] 方案39



[0691] 6-溴-5-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF(20mL)中的5-溴-6-氯吡啶-2-胺(1.38g,6.65mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(3.35g,26.61mmol)的混合物在95°C下搅拌4h。将反应混合物用H₂O(150mL)淬灭,之后添加饱和NaHCO₃(20mL)溶液,然后将混合物用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过用EtOAc研磨纯化,以得到呈浅棕色固体的6-溴-5-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(480mg,26%)。ESI-MS[M+H]⁺:279.0。

[0693] 1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(10mL)中的6-溴-5-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(380mg,1.36mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯(190mg,1.36mmol)和CsCO₃(663mg,2.04mmol)的混合物在50°C下搅拌4h。将反应混合物用H₂O(80mL)稀释并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/4)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(400mg,产率:77%)。ESI-MS[M+H]⁺:383.0。

[0694] 1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在

THF (10mL) 和H₂O (2mL) 中的1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(350mg, 0.912mmol) 和LiOH·H₂O (307mg, 7.30mmol) 的混合物在40℃下搅拌16h。将大部分溶剂去除, 并将残余物用H₂O (10mL) 稀释。通过添加HCl (1M) 将混合物的pH值调节至4-5。收集沉淀物并干燥, 以得到呈白色固体的1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(285mg, 产率: 88%)。ESI-MS[M+H]⁺: 354.9。

[0695] 1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-39)的合成。将在DMF (3mL) 中的1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(80mg, 0.22mmol)、HATU (92mg, 0.242mmol) 和DIPEA (85mg, 0.66mmol) 的混合物在室温下搅拌10min。添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(48mg, 0.22mmol) 并在室温下搅拌1h。将反应混合物用H₂O (50mL) 淬灭并用EtOAc/THF (40mL×3, 5/1 (v/v)) 萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=7/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(50mg, 产率: 43%)。ESI-MS[M+H]⁺: 518.0。纯度: 99.23%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.33-8.28 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H)。

[0696] 实施例40

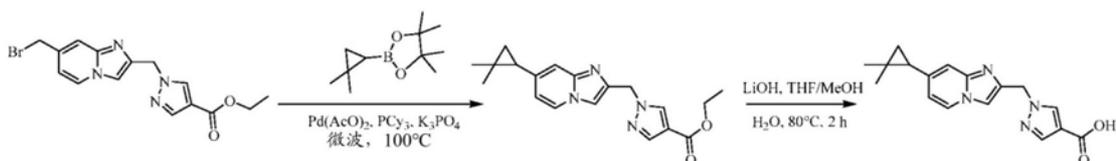
[0697] 方案40



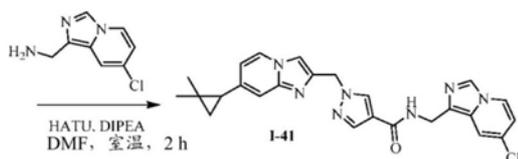
[0699] 1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-40)的合成。将在DMF (3mL) 中的1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(70mg, 0.20mmol)、HATU (82mg, 0.217mmol) 和DIPEA (76mg, 0.591mmol) 的混合物在室温下搅拌10min。添加(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(52mg, 0.20mmol) 并在室温下搅拌1h。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc/THF (40mL×3, 5/1 (v/v)) 萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=7/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(40mg, 产率: 36%)。ESI-MS[M+H]⁺: 561.9。纯度: 92.54%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.58 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.6Hz, 2H)。

[0700] 实施例41

[0701] 方案41



[0702]



[0703] 1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在1,4-二氧杂环己烷(3mL)和H₂O(1mL)中的1-((7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(120mg,0.34mmol)、2-(2,2-二甲基环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.33g,1.7mmol)、Pd(OAc)₂(8mg,0.034)、PCy₃(10mg,0.034mmol)和K₃PO₄(220mg,1.3mmol)的混合物在100℃下于微波中搅拌7h。将反应物通过硅藻土过滤并用DCM/MeOH(10/1,30mL)洗涤。将滤液浓缩并通过硅胶(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(60mg,70%)。ESI-MS[M+H]⁺:339.1。

[0704] 1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在THF/EtOH/H₂O(3mL/3mL/2mL)中的1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(61mg,0.18mmol)和LiOH(27.6mg,1.2mmol)的混合物在80℃下搅拌2h。将反应物的pH值调节至约5,并且沉淀出黄色固体。将固体过滤并将滤饼干燥,以得到呈黄色固体的1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(50mg,产率:89%)。ESI-MS[M+H]⁺:311.1。

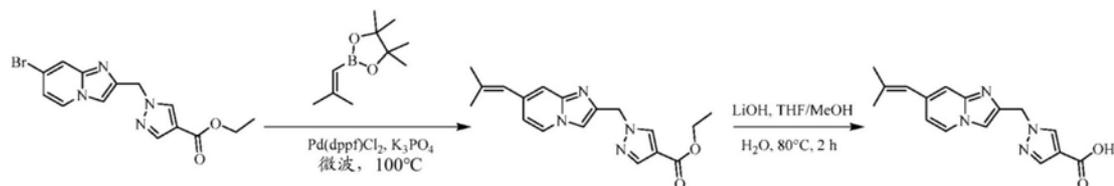
[0705] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-41)的合成。向在DMF(15mL)中的1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(55mg,0.18mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(38mg,0.21mmol)和HATU(101mg,0.27mmol)的溶液中添加DIPEA(187mg,1.55mmol)。将所得反应物在室温下搅拌2h。将H₂O(30mL)添加到反应物中并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(12.3mg,产率:10%)。ESI-MS[M+H]⁺:474.1。纯度:94.0%。¹H NMR(400MHz,MeOD):δ8.27(d,J=2.7Hz,2H),8.20-8.15(m,2H),7.93(s,1H),7.85(s,1H),7.74(m,1H),7.52-7.47(m,2H),6.68-6.60(m,1H),5.52(s,2H),4.69(s,2H),1.95-1.88(m,1H),1.26(s,3H),0.89(s,1H),0.88(d,J=2.5Hz,1H),0.83(s,3H)。

[0706] 2-(2,2-二甲基环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷的合成。在0℃下,向在甲苯(5mL)中的4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(100mg,0.55mmol)的溶液中逐滴添加CH₂I₂(0.42g,1.54mmol)。将所得反应物在55℃下搅拌过夜。将反应物过滤并用DCM(10mL)洗涤。将粗产物用H₂O(10mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到2-(2,2-二甲基环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(200mg粗品),其

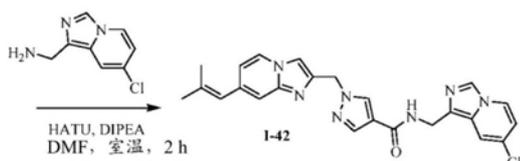
在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$:197.1。

[0707] 实施例42

[0708] 方案42



[0709]



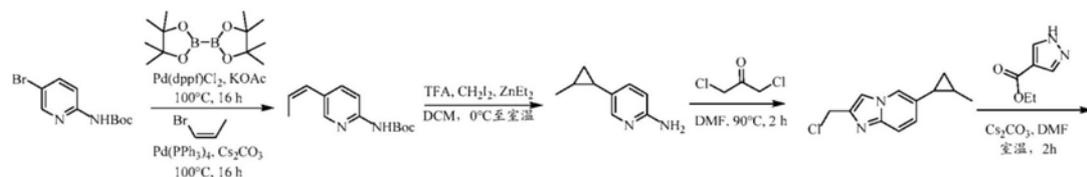
[0710] 1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在1,4-二氧杂环己烷(10mL)和H₂O(1mL)中的1-((7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(200mg,0.57mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(207mg,1.14mmol)、Pd(dppf)Cl₂(42,0.057mg)和K₃PO₄(364mg,1.72mmol)的溶液在密封管中在100℃下于微波中搅拌3h。将反应物通过硅藻土过滤并用EtOAc洗涤。将滤液浓缩并通过硅胶(PE/EA=1:2)纯化,以得到呈棕色固体的1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(200mg,90%)。ESI-MS $[M+H]^+$:325.1。

[0711] 1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O(3mL/3mL/2mL)中的1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(60mg,0.18mmol)和LiOH(27mg,1.2mmol)的混合物在80℃下搅拌2h。通过添加1M HCl溶液将反应物的pH值调节至约5,并且沉淀出固体。将固体过滤并将滤饼干燥,以得到呈棕色固体的1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(50mg,产率:89%)。ESI-MS $[M+H]^+$:297.1。

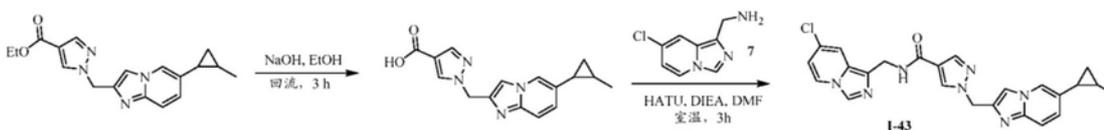
[0712] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-42)的合成。向在DMF(15mL)中的1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(53mg,0.18mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(38mg,0.21mmol)和HATU(101mg,0.27mmol)的溶液中添加DIPEA(200mg,1.55mmol)。将所得反应物在室温下搅拌2h。添加H₂O(30mL),并将反应混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2-甲基丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(30mg,产率:36%)。ESI-MS $[M+H]^+$:460.1。纯度:95.2%。¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 8.35(s,1H),8.28(s,1H),8.18-8.46(m,2H),7.94(s,1H),7.90(s,1H),7.74(s,1H),7.54(d,J=9.3Hz,1H),7.49-7.38(m,1H),6.63(dd,J=7.5,1.9Hz,1H),6.22(s,1H),5.54(s,2H),4.69(s,2H),1.95(s,3H),1.88(s,3H)。

[0713] 实施例43

[0714] 方案43



[0715]



[0716] (Z)-(5-(丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。向在二氧杂环己烷(30mL)中的(5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.73g, 10mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(3.81g, 15mmol)和KOAc(3.0g, 30mmol)的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂(881mg, 1mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h。冷却后,添加(Z)-1-溴丙-1-烯(3.6g, 30mmol)、Cs₂CO₃(6.4g, 20mmol)和Pd(PPh₃)₄(500mg, 0.5mmol)。将混合物在100℃下再搅拌16h。添加水(100mL)并将混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈白色固体的(Z)-(5-(丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(230mg, 产率:10%)。ESI-MS[M+H]⁺:235.1。

[0717] 5-(2-甲基环丙基)吡啶-2-胺的合成。向在DCM(20mL)中的ZnEt₂(1M, 10mL)的溶液中添加TFA(1.14g, 10mmol),之后添加CH₂I₂(2.68g, 10mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌10min后,添加(Z)-(5-(丙-1-烯-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(230mg, 1.0mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加水(50mL)并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色油状物的5-(2-甲基环丙基)吡啶-2-胺(60mg, 产率:12%)。ESI-MS[M+H]⁺:149.1。

[0718] 2-(氯甲基)-6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DMF(5mL)中的5-(2-甲基环丙基)吡啶-2-胺(600mg, 0.4mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(206mg, 1.6mmol)。将混合物在90℃下搅拌2h。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色油状物的2-(氯甲基)-6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶(40mg, 产率:79%)。ESI-MS[M+H]⁺:221.1。

[0719] 1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在DMF(3mL)中的2-(氯甲基)-6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶(40mg, 0.18mmol)和1H-吡啶-4-羧酸乙酯(30mg, 0.22mmol)的溶液中添加CsCO₃(118mg, 0.36mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H₂O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC(MeOH/DCM=1/10)纯化,以得到呈黄色油状物的1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(30mg, 产率:50%)。ESI-MS[M+H]⁺:325.1。

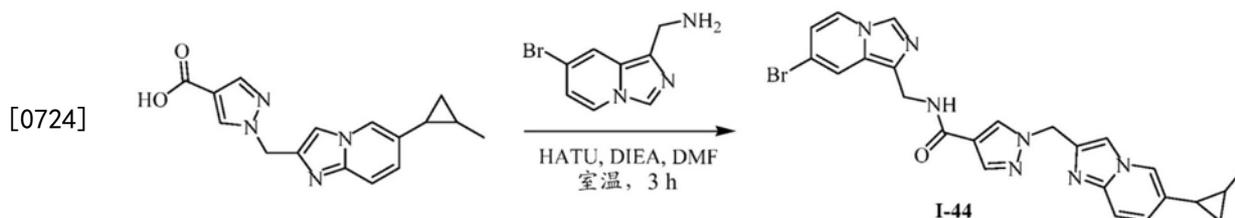
[0720] 1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O(2mL/2mL/1mL)的混合溶剂中的1-((6-((1S,2R)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(30mg, 0.1mmol)的溶液中添加NaOH

(4M, 0.1mL, 0.4mmol)。将混合物回流搅拌3h。将大部分溶剂去除,并将残余物用H₂O (3mL) 稀释,并通过添加HCl水性溶液 (1M) 将混合物的pH值调节至4-5。将混合物冷冻干燥,以得到呈黄色固体的1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(粗品, 40mg), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 297.1。

[0721] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-43) 的合成。在室温下,向在干DMF (1mL) 中的1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (40mg, 来自上一步骤中的粗品) 和 (7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (44mg, 0.2mmol) 的溶液中添加 HATU (106mg, 0.28mmol) 和 DIPEA (90mg, 0.7mmol)。将反应物在室温下搅拌3h。添加水 (20mL) 并将混合物用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (25mg, 产率: 两步54%)。ESI-MS [M+H]⁺: 460.1。纯度: 91%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.5, 1.9Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.02 (dd, J=14.3, 8.6Hz, 1H), 1.18-1.07 (m, 1H), 1.04-0.88 (m, 1H), 0.75 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.60 (dd, J=10.5, 5.2Hz, 1H)。

[0722] 实施例44

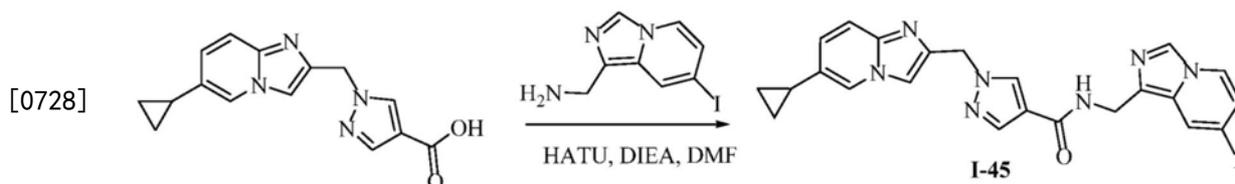
[0723] 方案44



[0725] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-44) 的合成。向在干DMF (3mL) 中的1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (40mg, 0.1mmol) 和 (7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (52mg, 0.2mmol) 的溶液中添加 HATU (106mg, 0.28mmol) 和 DIPEA (90mg, 0.7mmol)。将反应物在室温下搅拌3h。添加水 (20mL) 并将混合物用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (25.5mg, 产率: 37%)。ESI-MS [M+H]⁺: 504.1。纯度: 91.53%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.15 (dd, J=9.3, 1.6Hz, 1H), 6.72 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.02 (dd, J=14.4, 8.4Hz, 1H), 1.18-1.11 (m, 1H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.75 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.60 (dd, J=10.7, 5.5Hz, 1H)。

[0726] 实施例45

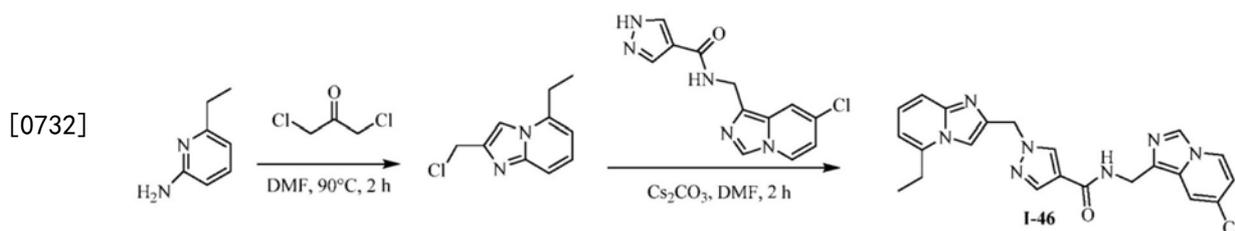
[0727] 方案45



[0729] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-45) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (60mg, 0.21mmol)、(7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (99mg, 0.32mmol) 和HATU (120mg, 0.31mmol) 的溶液中添加DIPEA (81mg, 0.63mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (25mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 18%)。ESI-MS [M+H]⁺: 538.0。纯度: 97.4%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.56 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 6.78 (dd, J=7.3, 1.6Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.7Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.71-0.58 (m, 2H)。

[0730] 实施例46

[0731] 方案46



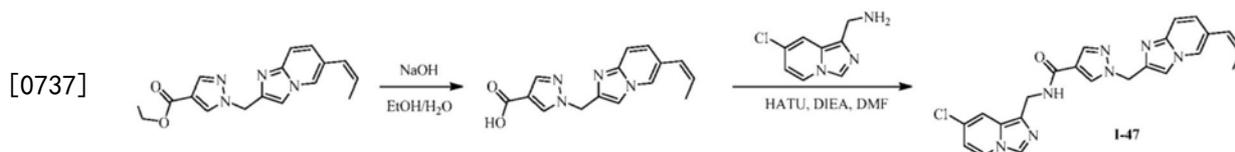
[0733] 2-(氯甲基)-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (10mL) 中的6-乙基吡啶-2-胺 (1g, 8.2mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (4.7g, 36.9mmol) 的溶液在90°C下搅拌3h。然后将反应混合物用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (CH₂Cl₂:MeOH=20:1) 纯化, 以得到呈白色固体的所需产物2-(氯甲基)-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (450mg, 产率: 28%)。ESI-MS [M+H]⁺: 195.1。

[0734] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-46) 的合成。将在DMF (3mL) 中的2-(氯甲基)-5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (60mg, 0.31mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺和Cs₂CO₃ (303mg, 0.93mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的所需化合物N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (16mg, 产率: 12%)。ESI-MS [M+H]⁺: 434.1。纯度: 98.90%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J=5.8Hz, 2H), 8.33-8.27 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.42 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.55 (d, J=

5.8Hz, 2H), 2.95-2.86m, 2H), 1.36-1.27 (m, 3H)。

[0735] 实施例47

[0736] 方案47

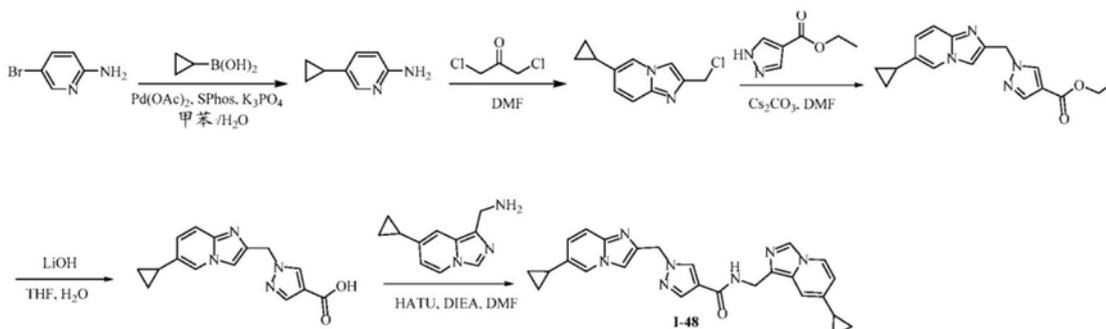


[0738] (Z)-1-((6-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在EtOH/H₂O (2mL/1mL) 中的(Z)-1-((6-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(150mg, 0.48mmol) 和NaOH (40mg, 1.6mmol) 的混合物在50℃下搅拌3h。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。通过添加1M水性HCl溶液将混合物的pH值调节至2-3, 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈白色固体的(Z)-1-((6-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(65mg, 48%产率)。ESI-MS[M+H]⁺: 283.0。

[0739] (Z)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-47)的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(65mg, 0.23mmol) 的混合物中添加(5-氯-2H-咪唑-3-基)甲胺盐酸盐(100mg, 0.46mmol)、DIPEA (150mg, 1.15mmol) 和HATU (133mg, 0.35mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (30mL) 淬灭并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (EA/PE=1/5) 纯化, 以得到呈白色固体的(Z)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(9.3mg, 产率: 6.2%)。ESI-MS[M+H]⁺: 446.1。纯度: 95.3%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.60 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J=14.2Hz, 2H), 7.48 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.65 (dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=11.5Hz, 1H), 5.84 (td, J=14.4, 7.1Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H), 1.87 (dd, J=7.2, 1.6Hz, 3H)。

[0740] 实施例48

[0741] 方案48



[0743] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成。将在甲苯/H₂O (100mL/10mL) 中的5-溴吡啶-2-胺(5g, 29.1mmol)、环丙基硼酸(3.75g, 43.6mmol)、Pd(OAc)₂ (651mg, 2.91mmol)、SPhos (1.19g, 2.91mmol) 和K₃PO₄ (18.5g, 87.3mmol) 的溶液在95℃下在氮气下搅拌12h。然后将反应混合物

用H₂O (50mL) 淬灭并用DCM (200mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗残余物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基吡啶-2-胺 (3.8g, 97.4% 产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.2。

[0744] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下, 向在DMF (10mL) 中的5-环丙基-4-甲基吡啶-2-胺 (500mg, 3.70mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (1409mg, 11.1mmol)。将所得反应物在85℃下搅拌2h。将溶液用H₂O (60mL) 淬灭, 通过添加饱和NaHCO₃ 调节至pH 8, 并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈浅黄色油状物的2-(氯甲基)-6-环丙基-7-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (300mg, 产率: 39%)。ESI-MS [M+H]⁺: 207.2。

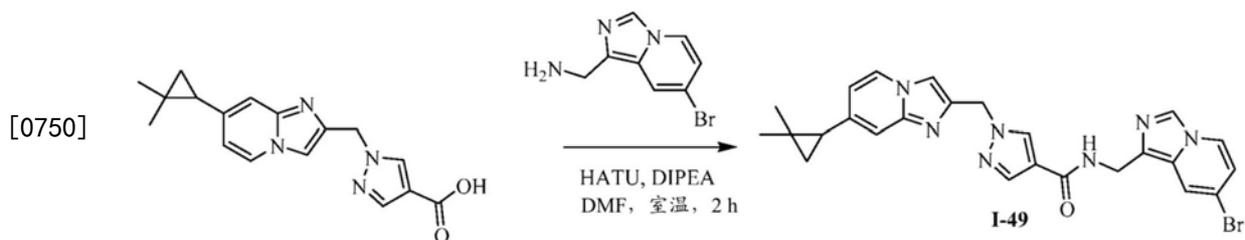
[0745] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。在室温下, 向在DMF (20mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (2g, 9.70mmol) 的溶液中添加1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (906mg, 6.46mmol) 和Cs₂CO₃ (6.32g, 19.38mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (150mL) 添加到反应物中, 然后将混合物用EtOAc (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (1.5g, 产率: 75%)。ESI-MS [M+H]⁺: 311.2。

[0746] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在THF (20mL) 和H₂O (10mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (1.2g, 3.87mmol) 的溶液中添加LiOH (464mg, 19.35mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将大部分THF去除, 并通过添加HCl (1M) 将pH调节至4~5。收集所得沉淀物并干燥, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (1.0g, 产率: 91%)。ESI-MS [M+H]⁺: 283.2。

[0747] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-48) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (60mg, 0.21mmol)、(7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (59mg, 0.32mmol) 和HATU (120mg, 0.31mmol) 的溶液中添加DIPEA (81mg, 0.63mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 21%)。ESI-MS [M+H]⁺: 452.2。纯度: 99.8%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.47 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J = 5.6Hz, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 4H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

[0748] 实施例49

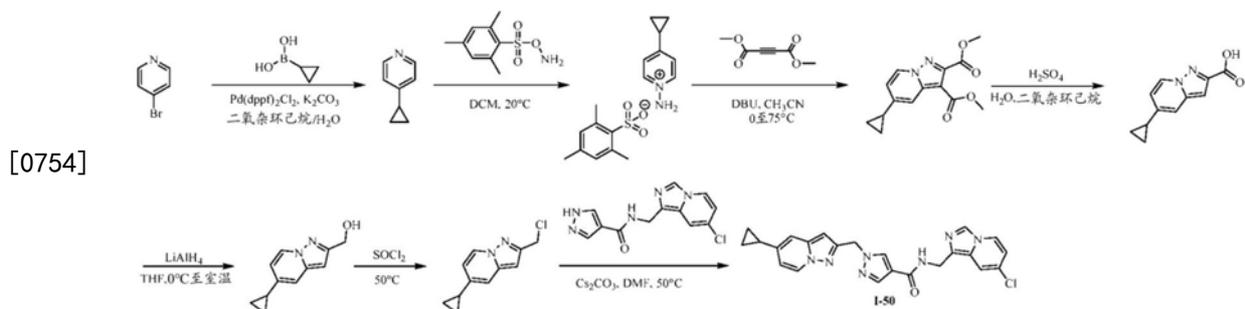
[0749] 方案49



[0751] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-49) 的合成。向在DMF (10mL) 中的1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 (56mg, 0.18mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (55mg, 0.21mmol) 和HATU (102mg, 0.27mmol) 的溶液中添加DIPEA (199mg, 1.55mmol)。将所得反应物在室温下搅拌2h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-(2,2-二甲基环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (17.5mg, 产率:18.8%)。ESI-MS [M+H]⁺: 518.1。纯度:91.25%。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ8.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, J=9.3, 1.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.5, 1.4Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.85 (s, 3H)。

[0752] 实施例50

[0753] 方案50



[0755] 4-环丙基吡啶的合成。将在二氧杂环己烷 (80mL) 和H₂O (16mL) 中的4-溴吡啶 (5g, 25.71mmol)、环丙基硼酸 (2.5g, 28.28mmol)、K₂CO₃ (10.6g, 77.13mmol) 和Pd (dppf)₂Cl₂ (2.1g, 2.57mmol) 的混合物在N₂下回流16h。将反应混合物通过硅藻土过滤并用EtOAc (20mL) 洗涤。将溶剂蒸发,将残余物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到黄色油状物,将其通过硅胶色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的4-环丙基吡啶 (2.774g, 产率:91.5%)。ESI-MS [M+H]⁺: 120.1。

[0756] 1-氨基-4-环丙基吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成。在0°C下,向在DCM (5mL) 中的4-环丙基吡啶 (1.5g, 12.61mmol) 的溶液中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺 (2.7g, 12.61mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的1-氨基-4-环丙基吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐 (4.2g, 产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 135.1。

[0757] 5-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯的合成。在0°C下,向在CH₃CN

(60mL) 中的1-氨基-4-环丙基吡啶-1-鎓2,6-二甲基苯磺酸盐(4.2g, 12.6mmol) 和丁炔二酸二甲酯(3.6g, 25.22mmol) 的溶液中添加DBU(3.8g, 25.22mmol) 持续30min。然后将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法(PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(2.5g, 产率: 72.4%)。ESI-MS[M+H]⁺: 275.1。

[0758] 5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸的合成。将在二氧杂环己烷(8mL) 的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(1.5g, 5.47mmol) 和50% H₂SO₄中的混合物在85°C 下加热5h。添加水(20mL) 并将混合物用EtOAc(50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1) 纯化, 以得到呈白色固体的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(600mg, 产率: 54.0%)。ESI-MS[M+H]⁺: 203.1。

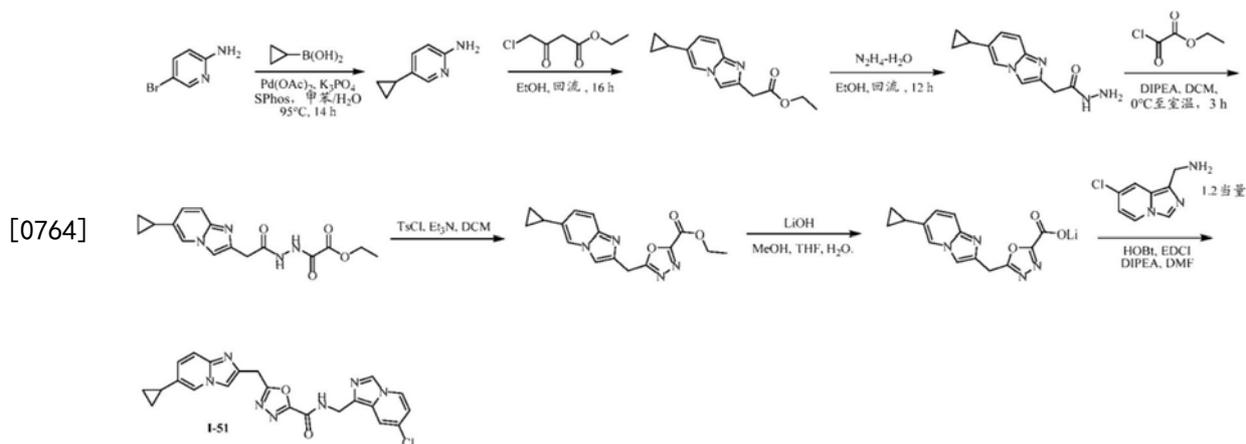
[0759] (5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲醇的合成。在0°C 下, 向在THF(10mL) 中的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(202mg, 1.0mmol) 的溶液中添加LiAlH₄(1.5mL, 1M), 将反应混合物在0°C 下搅拌30min, 然后升温至室温并搅拌4h。将反应物通过H₂O(10mL) 淬灭, 从而产生沉淀物。将滤液浓缩, 以得到呈黄色油状物的(5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲醇(140mg, 产率: 74.5%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 189.1。

[0760] 2-(氯甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶的合成。将(5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲醇(140mg, 0.74mmol) 和SOCl₂(3mL) 的混合物在50°C 下搅拌1h。将反应混合物浓缩, 以得到呈黑色油状物的粗产物2-(氯甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶(200mg, 粗品), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 207.1。

[0761] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-50) 的合成。将在DMF(3mL) 中的2-(氯甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶(30mg, 0.15mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(42mg, 0.15mmol)、Cs₂CO₃(200mg, 0.61mmol) 的混合物在50°C 下搅拌16h。添加水(30mL) 并用EtOAc(30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以获得呈白色固体的产物(2.2mg, 产率: 3.3%)。ESI-MS[M+H]⁺: 446.7。纯度: 100%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ8.62-8.50(m, 2H), 8.47(d, J=8.0Hz, 1H), 8.32(s, 2H), 8.30(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.32(s, 1H), 6.65(d, J=8.0Hz, 1H), 6.57(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 5.45(s, 2H), 4.55(d, J=4.0Hz, 2H), 1.99-1.93(m, 1H), 1.02-0.95(m, 2H), 0.78-0.70(m, 2H)。

[0762] 实施例51

[0763] 方案51



[0765] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成。向在甲苯/H₂O (700mL/70mL) 中的5-溴吡啶-2-胺 (50g, 290mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (37.4g, 435mmol)、Pd(OAc)₂ (6.49g, 29.0mmol)、SPhos (12.8g, 29.0mmol) 和K₃PO₄ (184.4g, 870mmol)。将反应混合物在95°C下在氮气下搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (400mL) 并将混合物用DCM (500mL × 2) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基吡啶-2-胺 (38g, 产率: 97%)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.2。

[0766] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酸乙酯的合成。在室温下, 向在EtOH (400mL) 中的5-环丙基-4-甲基吡啶-2-胺 (30g, 223.9mmol) 的溶液中添加4-氯-3-氧代丁酸乙酯 (110g, 671.7mmol)。将所得混合物在90°C下搅拌16h, 然后在真空中浓缩。添加H₂O (500mL), 通过添加饱和NaHCO₃溶液将混合物的pH值调节至8, 然后将混合物用EtOAc (400mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 以得到呈黑色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酸乙酯 (40g, 不纯的)。ESI-MS [M+H]⁺: 245.2。

[0767] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰肼的合成。将在EtOH (300mL) 中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酸乙酯 (40g, 不纯的) 和N₂H₄·H₂O (50mL) 的混合物在85°C下搅拌12h。然后将混合物浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰肼 (17.1g, 产率: 2步中31.5%)。ESI-MS [M+H]⁺: 231.1。

[0768] 2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰基) 肼基)-2-氧代乙酸乙酯的合成。在0°C下, 向在DCM (300mL) 中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰肼 (17g, 73.9mmol) 和DIPEA (38mL, 222mmol) 的溶液中缓慢添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (15g, 111mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。添加水 (200mL) 并将混合物用DCM (200mL × 2) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的(2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰基) 肼基)-2-氧代乙酸乙酯 (17g, 产率: 70%)。ESI-MS [M+H]⁺: 331.1。

[0769] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯的合成。在室温下, 向在DCM (300mL) 中的2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙烯基) 肼基)-2-氧代乙酸乙酯 (17g, 51.5mmol) 和Et₃N (14mL, 2mmol) 的溶液中添加在DCM (50mL) 中的TsCl (11.8g, 61.8mmol) 的溶液。将反应混合物在此温度下搅拌16h。添加水 (200mL) 并将

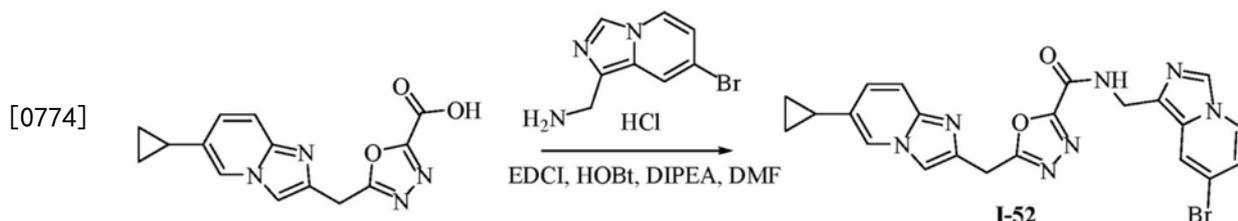
混合物用DCM (200mL×2) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色油状物的2-(氯甲基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (8.2g,产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:313.2。

[0770] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂的合成。将在THF/MeOH/H₂O (50mL/50mL/50mL) 的混合溶剂中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (8.0g,25.6mmol) 和LiOH·H₂O (2.1g,51.2mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。在20℃下将THF和甲醇在真空中去除,并将剩余的H₂O相冻干,以得到呈黄色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (7.4g,产率:100%)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:285.1。

[0771] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (I-51) 的合成。将在DMF (100mL) 中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (7g,24mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (6.28g,28.8mmol)、EDCI (9.2g,48mmol)、HOBT (6.48g,48mmol) 和DIPEA (12mL,72mmol) 的混合物在20℃下搅拌48h。将混合物浓缩以除去DMF,用DCM/MeOH (300mL,10/1 (v/v)) 稀释并用H₂O (100mL×2) 洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化,然后用甲醇研磨,以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (3.1g,产率:28.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:448.2。纯度:99%。¹H NMR (400MHz,DMSO):δ9.73 (t,J=5.8Hz,1H),8.32-8.29 (m,3H),7.83 (d,J=1.0Hz,1H),7.79 (s,1H),7.37 (d,J=9.3Hz,1H),6.98 (dd,J=9.4,1.7Hz,1H),6.67 (dd,J=7.4,2.1Hz,1H),4.62 (d,J=5.9Hz,2H),4.42 (s,2H),1.98-1.85 (m,1H),0.97-0.85 (m,2H),0.75-0.59 (m,2H)。

[0772] 实施例52

[0773] 方案52

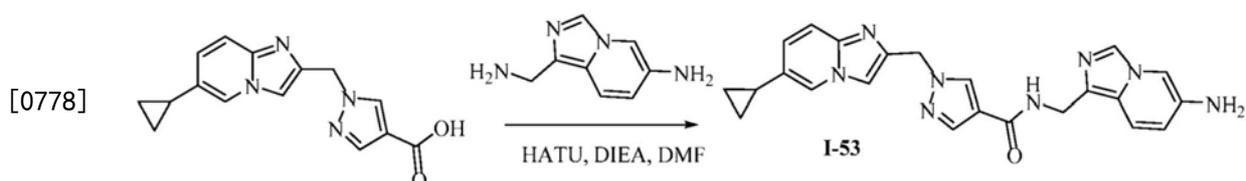


[0775] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (I-52) 的合成。将在DMF (3mL) 中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸 (50mg,0.18mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (55mg,0.21mmol)、EDCI (70mg,0.35mmol)、HOBT (50mg,0.35mmol) 和DIPEA (0.1mL,0.53mmol) 的混合物在50℃下搅拌16h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅黄色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (3.0mg,产率:3.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:492.1。纯度:96.8%。¹H NMR (400MHz,DMSO):δ9.73 (t,J=5.9Hz,1H),8.32 (s,2H),8.25 (d,J=7.4Hz,1H),8.00 (s,1H),7.79 (s,1H),

7.37 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=9.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=7.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 0.99-0.82 (m, 2H), 0.68-0.66 (m, 2H)。

[0776] 实施例53

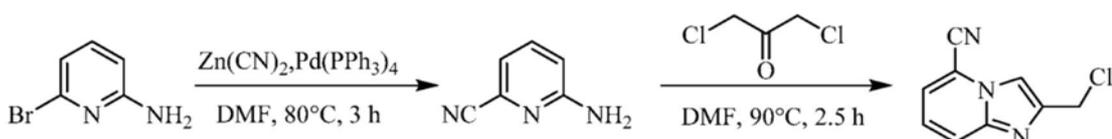
[0777] 方案53



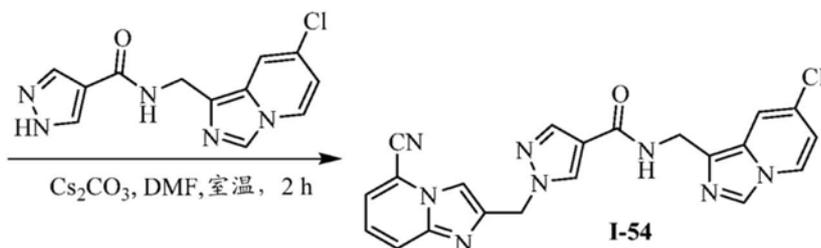
[0779] N-((6-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-53) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (60mg, 0.21mmol)、1-(氨基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-胺 (51mg, 0.32mmol) 和HATU (120mg, 0.31mmol) 的溶液中添加DIPEA (81mg, 0.63mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。添加H₂O (25mL) 并将反应物用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((6-氨基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (10mg, 产率: 11%)。ESI-MS [M+H]⁺: 427.2。纯度: 92.3%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.47 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.32-6.30 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 0.95-0.83 (m, 4H), 0.70-0.60 (m, 4H)。

[0780] 实施例54

[0781] 方案54



[0782]



[0783] 6-氨基吡啶甲腈的合成。向在DMF (10mL) 中的6-溴吡啶-2-胺 (500mg, 2.9mmol) 的溶液中添加Zn(CN)₂ (480mg, 4.1mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (335mg, 0.29mmol)。将所得混合物在80°C下在氮气下搅拌3h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将滤液用H₂O (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3 × 50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到6-氨基吡啶甲腈 (250mg, 产率: 72%)。ESI-MS [M+H]⁺: 120.1。

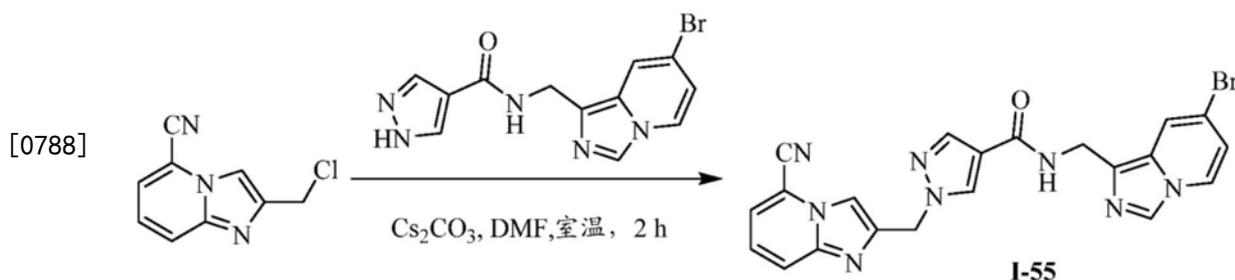
[0784] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈的合成。向在DMF (3mL) 中的6-氨基吡啶甲

腈(200mg, 1.67mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(1.0g, 8.33mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌2.5h。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈(150mg,产率:47%)。ESI-MS[M+H]⁺:192.0。

[0785] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-54)的合成。向在DMF(3mL)中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈(44mg, 0.23mmol)的溶液中添加碳酸铯(224mg, 0.69mmol)和N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(63mg, 0.23mmol)。将所得混合物用H₂O(30mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(12.7mg,产率:12.8%)。ESI-MS[M+H]⁺:431.1。纯度:99.08%。¹H NMR(400MHz, DMSO):δ8.59(t, J=5.8Hz, 1H), 8.34-8.26(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.94(d, J=9.1Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 7.79-7.77(m, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 6.67-6.62(m, 1H), 5.50(s, 2H), 4.56(d, J=5.7Hz, 2H)。

[0786] 实施例55

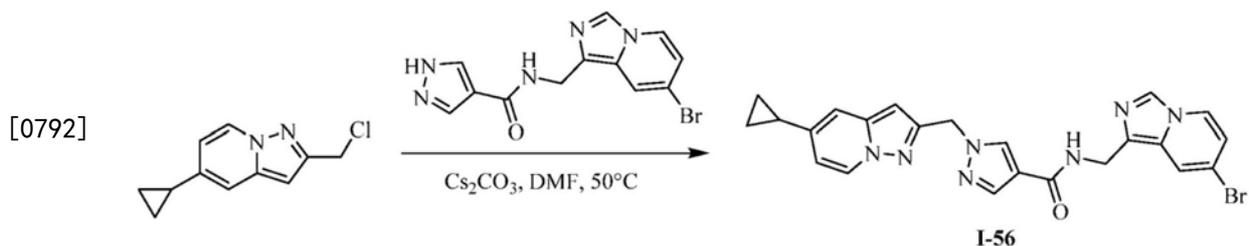
[0787] 方案55



[0789] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-75)的合成。向在DMF(3mL)中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈(49mg, 0.26mmol)的溶液中添加碳酸铯(250mg, 0.77mmol)和N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(83mg, 0.26mmol)。将所得混合物用H₂O(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(21mg,产率17%)。ESI-MS[M+H]⁺:475.1。纯度:97.73%。¹H NMR(400MHz, DMSO):δ8.59(t, J=5.6Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.26-8.22(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.97-7.92(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 6.74-6.70(m, 1H), 5.50(s, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H)。

[0790] 实施例56

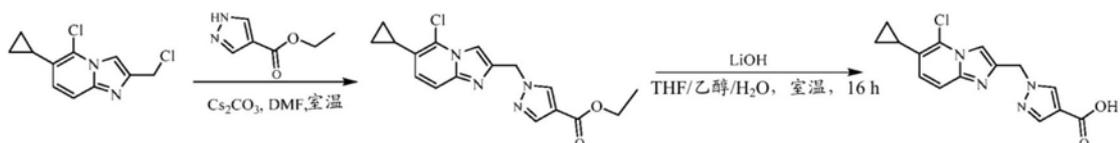
[0791] 方案56



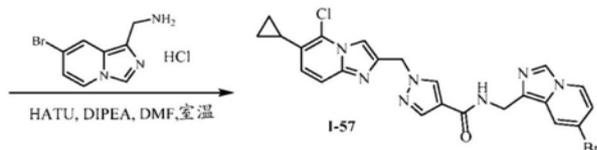
[0793] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-56) 的合成。将在DMF (3mL) 中的2-(氯甲基)-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶 (30mg, 0.15mmol)、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (48mg, 0.15mmol) 和Cs₂CO₃ (200mg, 0.61mmol) 的混合物在50℃下搅拌16h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (10mg, 产率: 13%)。ESI-MS [M+H]⁺: 490.0。纯度: 86.77%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.62-8.55 (m, 1H), 8.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.72 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.55 (d, J=4.0Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H)。

[0794] 实施例57

[0795] 方案57



[0796]



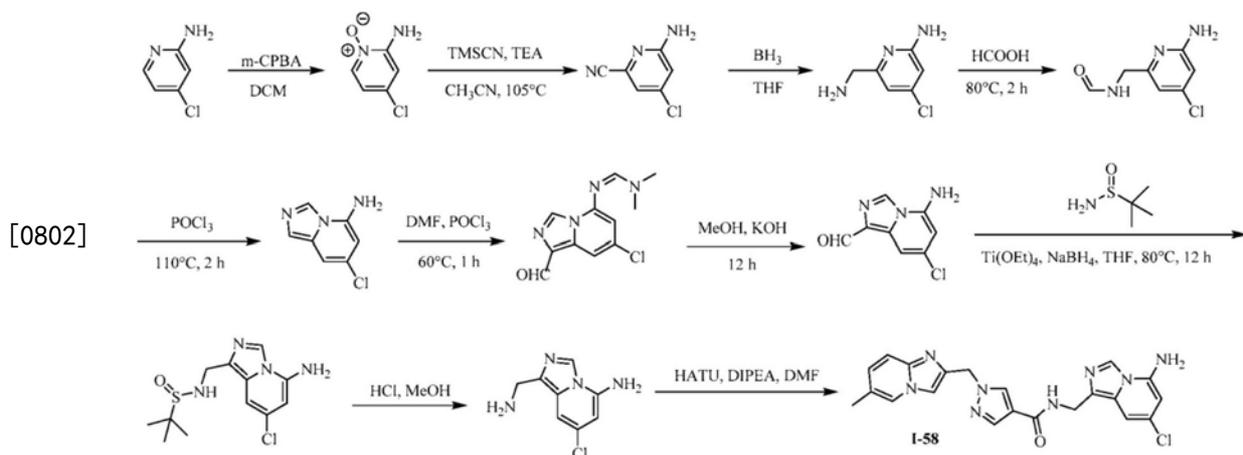
[0797] 1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (6mL) 中的5-氯-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (190mg, 0.79mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (221mg, 1.58mmol) 和Cs₂CO₃ (769mg, 2.36mmol) 的混合物在60℃下搅拌3h。添加水 (50mL) 并将混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=2:3至10:1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (220mg, 产率: 64%)。ESI-MS [M+H]⁺: 345.2。

[0798] 1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在乙醇/THF/H₂O (3mL/3mL/1.5mL) 的混合溶剂中的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 (220mg, 0.64mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O (107mg, 2.55mmol)。将混合物在60℃下搅拌3h。将大部分溶剂去除, 并将残余物用H₂O (10mL) 稀释, 通过添加水性HCl (1M) 将混合物的pH值调节至4-5。将溶液用EtOAc (50mL×4) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈白色固体的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (160mg, 产率: 80%)。ESI-MS [M+H]⁺: 317.2。

[0799] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-57) 的合成。将在DMF (3mL) 中的1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (63.2mg, 0.2mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (52.4mg, 0.2mmol)、HATU (190mg, 0.5mmol) 和DIPEA (77.5mg, 0.6mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水 (30mL) 并将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-氯-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (19.9mg, 产率:19%)。ESI-MS [M+H]⁺:524.1。纯度:92.44%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24-8.22 (m, 2H), 7.94-7.86 (m, 3H), 7.49 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.71 (dd, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.03-1.0 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H)。

[0800] 实施例58

[0801] 方案58



[0803] 2-氨基-4-氯吡啶1-氧化物的合成。在0°C下, 向在DCM (200mL) 中的4-氯吡啶-2-胺 (5.14g, 40mmol) 的溶液中缓慢添加间氯过氧苯甲酸。将反应混合物在室温下搅拌4h。添加水 (100mL), 并通过添加饱和NaHCO₃溶液将混合物的pH调节至8。然后将H₂O层用DCM/CH₃OH (10:1, 100mL×5) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈黄色固体的2-氨基-4-氯吡啶1-氧化物 (3.4g, 产率:61%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:145.1。

[0804] 6-氨基-4-氯吡啶甲腈的合成。将在CH₃CN (20mL) 中的2-氨基-4-氯吡啶1-氧化物 (1.74g, 12mmol)、TMSCN (24mL, 192mmol) 和TEA (26mL, 192mmol) 的混合物在105°C下在密封管中搅拌过夜。添加饱和水性NaHCO₃以将pH调节至8, 然后用DCM (100mL×2) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/4) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-氨基-4-氯吡啶甲腈 (1.16g, 产率:63%)。ESI-MS [M+H]⁺:154.1。

[0805] 6-(氨基甲基)-4-氯吡啶-2-胺的合成。向在干THF (10mL) 中的6-氨基-4-氯吡啶甲腈 (1.16g, 7.6mmol) 的溶液中逐滴添加BH₃ (在THF中1M, 19mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用CH₃OH淬灭并在室温下搅拌1h。然后将所得混合物浓缩, 以得到呈黄色固体的6-(氨基甲基)-4-氯吡啶-2-胺 (1.18g, 产率:99%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:158.1。

[0806] N-((6-氨基-4-氯吡啶-2-基)甲基)甲酰胺的合成。将6-(氨基甲基)-4-氯吡啶-2-胺(1.18g, 7.5mmol)、HCOOH(20mL)和EtOH(20mL)的溶液在80℃下搅拌2h。将溶剂浓缩,添加H₂O(20mL),并通过添加饱和水性NaHCO₃溶液将混合物的pH调节至8。然后将混合物用EtOAc(50mL×5)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈白色固体的N-((6-氨基-4-氯吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(1.05g,产率:75%)。ESI-MS[M+H]⁺:186.1。

[0807] 7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺的合成。将在POCl₃(15mL)中的N-((6-氨基-4-氯吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(1.6g, 8.6mmol)的溶液在120℃下搅拌2h。将溶剂浓缩,并将残余物用H₂O(20mL)稀释。通过添加饱和NaHCO₃溶液将混合物的pH调节至8,然后用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机物浓缩并通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂/CH₃OH=10/1)纯化,以得到呈灰色固体的7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺(3.4g,产率:61%)。ESI-MS[M+H]⁺:168.1

[0808] N'-(7-氯-1-甲酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒的合成。将7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺(155mg, 0.92mmol)、DMF(203mg, 2.76mmol)和POCl₃(3mL)的混合物在60℃下搅拌1h。然后将反应混合物倒入冰H₂O中,并添加NH₄OH以将pH调节至约8。将所得混合物用EtOAc(30mL×5)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色固体的N'-(7-氯-1-甲酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒(220mg,产率:96%)。ESI-MS[M+H]⁺:251.1。

[0809] 5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将N'-(7-氯-1-甲酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒(220mg, 0.88mmol)、CH₃OH(5mL)和水性KOH(5M, 1mL)的混合物在室温下搅拌过夜。添加水(20mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂/CH₃OH=9/1)纯化,以得到呈橙色固体的5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(50mg,产率:29%)。ESI-MS[M+H]⁺:196.1。

[0810] N-((5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。将在THF(0.2mL)中的5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(22mg, 0.11mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(15.7mg, 0.13mmol)和Ti(OEt)₄(0.12mL, 0.55mmol)的混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,添加NaBH₄(20.8mg, 0.55mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。添加水(10mL)和EtOAc(10mL),并将混合物过滤。将滤液用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂/CH₃OH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(10mg,产率:30%)。ESI-MS[M+H]⁺:313.1。

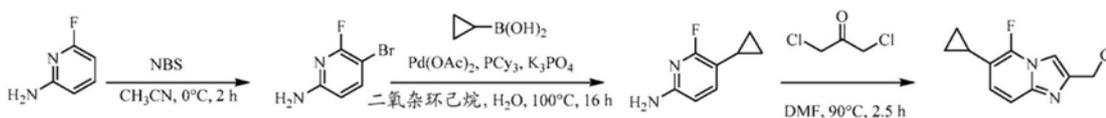
[0811] 1-(氨基甲基)-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺的合成。向在CH₃OH(2mL)中的N-((5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(48mg, 0.16mmol)的溶液中添加HCl(在二氧杂环己烷中4M, 0.25mL)。将混合物在室温下搅拌1h,然后浓缩以得到呈黄色固体的1-(氨基甲基)-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺(31mg,产率:99%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M-16]⁺:180.1。

[0812] N-((5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-58)的合成。将在DMF(2mL)中的1-(氨基甲基)-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-5-胺(22mg, 0.11mmol)、1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(28mg, 0.11mmol)、HATU(84mg, 0.22mmol)和DIPEA(43mg, 0.33mmol)的混合物在室温下搅拌2h。添加水(10mL)并用DCM/MeOH(30mL×3, 10/1, (v/v))萃取。将合并的有

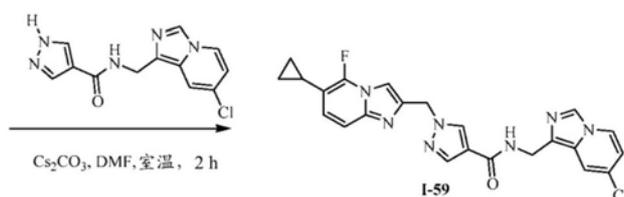
机层浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/CH₃OH=6/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((5-氨基-7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (9mg, 产率:9%)。ESI-MS [M+H]⁺:435.2。纯度:100%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.50 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J=9.2, 1.3Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.64 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)。

[0813] 实施例59

[0814] 方案59



[0815]



[0816] 6-氟吡啶-2-胺的合成。将在干CH₃CN (20mL) 中的6-氟吡啶-2-胺 (3g, 26.8mmol) 和N-溴代丁二酰亚胺 (5.25g, 29.5mmol) 的混合物在0°C下搅拌2h。添加水 (100mL) 并将混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化, 以得到呈白色固体的5-溴-6-氟吡啶-2-胺 (4.31g, 产率:84.2%)。ESI-MS [M+H]⁺:191.0。

[0817] 5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺的合成。将在二氧杂环己烷/H₂O (30mL/3mL) 中的5-溴-6-氟吡啶-2-胺 (3.0g, 15.8mmol)、环丙基硼酸 (2.04mg, 23.7mmol)、Pd(OAc)₂ (354mg, 1.58mmol)、PCy₃ (886.2mg, 3.16mmol) 和K₃PO₄ (6.7g, 31.6mmol) 的溶液在100°C下搅拌16h。然后将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到所需化合物5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺 (黄色油状物, 2.2g)。ESI-MS [M+H]⁺:153.2。

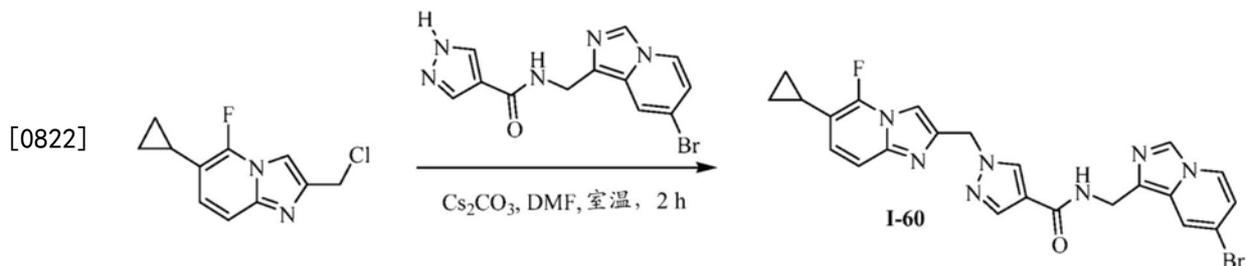
[0818] 2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在干DMF (15mL) 中的5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺 (1.5g, 10mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (3.8g, 30mmol) 的溶液在90°C下搅拌2.5h。然后将反应混合物用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (PE:EA=5:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的所需产物2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (325mg, 产率:15%)。ESI-MS [M+H]⁺:225.1。

[0819] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-59) 的合成。将在干DMF (2mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (22mg, 0.1mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (28mg, 0.1mmol) 和Cs₂CO₃ (98mg, 0.3mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的所需化合物N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (17mg, 产率:33%), ESI-MS [M+H]⁺:446.2; [M/2+H]⁺:232.7。纯度:

97.80%。¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 8.57 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.3Hz, 2H), 7.76-7.76 (m, 1H), 7.33 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.63 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.54 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H)。

[0820] 实施例60

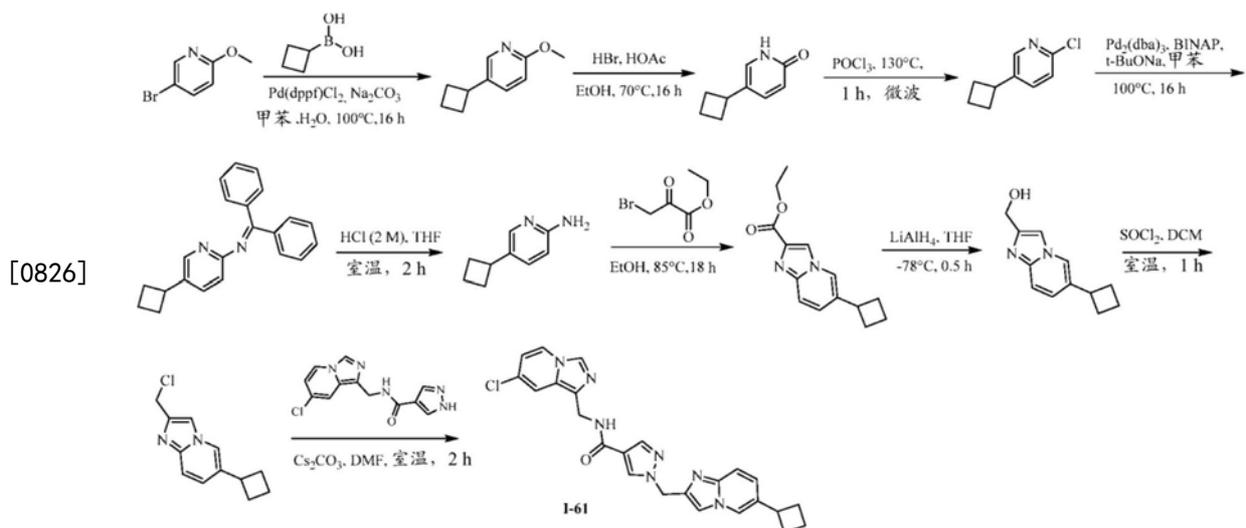
[0821] 方案60



[0823] N-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-60) 的合成。向在干DMF (2mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (22mg, 0.1mmol)、N-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (32mg, 0.1mmol) 和Cs₂CO₃ (98mg, 0.3mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (10mL) 稀释并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的所需化合物N-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (11mg, 产率: 22%)。ESI-MS [M+H]⁺: 508.1; [M/2+H]⁺: 254.7。纯度: 91.63%。¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ 8.58 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J=3.8Hz, 2H), 7.34 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.72 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.82-0.65 (m, 2H)。

[0824] 实施例61

[0825] 方案61



[0827] 5-环丁基-2-甲氧基吡啶的合成。将在甲苯 (100mL) 和H₂O (20mL) 中的5-溴-2-甲氧

基吡啶 (4.0g, 21.27mmol)、环丁基硼酸 (2.34g, 23.40mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.55g, 2.13mmol) 和 Na₂CO₃ (2.93g, 27.65mmol) 的混合物在 100℃ 下搅拌 16h。将反应混合物浓缩, 用 EtOAc (100mL) 稀释并过滤。将滤液用 H₂O (100mL × 1) 和盐水 (100mL × 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE = 1/60) 纯化, 以得到呈黄色油状物的 5-环丁基-2-甲氧基吡啶 (1.5g, 产率: 43%)。ESI-MS [M+H]⁺: 164.2。

[0828] 5-环丁基吡啶-2(1H)-酮的合成。将在 EtOH (6mL) 中的 5-环丁基-2-甲氧基吡啶 (1.5g, 9.19mmol) 和 HBr (15mL, 在 H₂O 中 40% (v/v)) 的混合物在 80℃ 下搅拌 48h。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 用 NaHCO₃ 水性溶液中和以将 pH 调节至 7, 并用 DCM/MeOH (60mL × 3, 10/1 (v/v)) 萃取。将合并的有机物用盐水 (150mL × 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA) 纯化, 以得到呈黄色浆液的 5-环丁基吡啶-2(1H)-酮 (260mg, 产率: 19%)。ESI-MS [M+H]⁺: 150.2。

[0829] 2-氯-5-环丁基吡啶的合成。将在 POCl₃ (3mL) 中的 5-环丁基吡啶-2(1H)-酮 (260mg, 1.74mmol) 溶液在 130℃ 下于微波中搅拌 1h。将反应混合物浓缩, 并将残余物溶解于 EtOAc (100mL) 中, 用 NaHCO₃ 水性溶液 (50mL × 1) 和盐水 (50mL × 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 然后通过硅胶色谱法 (EA/PE = 1/50) 纯化, 以得到呈黄色油状物的 2-氯-5-环丁基吡啶 (250mg, 产率: 86%)。ESI-MS [M+H]⁺: 168.1。

[0830] N-(5-环丁基吡啶-2-基)-1,1-二苯甲亚胺的合成。将在甲苯 (8mL) 中的 2-氯-5-环丁基吡啶 (220mg, 1.31mmol)、二苯甲亚胺 (357mg, 1.97mmol)、Pd₂(dba)₃ (120mg, 0.131mmol)、BINAP (163mg, 0.262mmol) 和 t-BuONa (315mg, 3.28mmol) 的混合物在 100℃ 下搅拌 16h。然后将反应混合物在 EtOAc (100mL) 中稀释并过滤。将滤液用 H₂O (50mL × 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE = 1/8) 纯化, 以得到呈黄色固体的 N-(5-环丁基吡啶-2-基)-1,1-二苯甲亚胺 (130mg, 产率: 32%)。ESI-MS [M+H]⁺: 313.2。

[0831] 5-环丁基吡啶-2-胺的合成。将在 THF (4mL) 中的 N-(5-环丁基吡啶-2-基)-1,1-二苯甲亚胺 (130mg, 0.41mmol) 和 HCl (2mL, 2M) 的混合物在室温下搅拌 2h。将反应混合物浓缩。添加水 (20mL), 并通过添加饱和水性 NaHCO₃ 溶液将混合物的 pH 调节至 9。将此所得混合物用 DCM/MeOH (50mL × 3, 10/1 (v/v)) 萃取。将合并的有机物用盐水 (100mL × 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过制备型 TLC (EA) 纯化, 以得到呈黄色浆液的 5-环丁基吡啶-2-胺 (35mg, 产率: 57%)。ESI-MS [M+H]⁺: 149.2。

[0832] 6-环丁基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在 EtOH (5mL) 中的 5-环丁基吡啶-2-胺 (28mg, 0.19mmol) 和 3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (41mg, 0.20mmol) 的混合物加热至回流, 并搅拌 18h。将反应混合物浓缩, 并将残余物溶解于 EtOAc (20mL) 中, 用 NaHCO₃ 水性溶液 (20mL × 1) 和盐水 (20mL × 1) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA) 纯化, 以得到呈黄色固体的 6-环丁基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-羧酸乙酯 (15mg, 产率: 33%)。ESI-MS [M+H]⁺: 245.2。

[0833] (6-环丁基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲醇的合成。在 -78℃ 下, 向在 THF (2mL) 中的 LiAlH₄ (19mg, 0.49mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加在 THF (1mL) 中的 6-环丁基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-羧酸酯 (15mg, 0.061mmol) 的溶液。将混合物在 -78℃ 下搅拌 30min。然后将反应混合物用 Na₂SO₄ · 10H₂O 淬灭并过滤。将滤液用 THF (10mL) 洗涤并浓缩, 以得到呈黄色固体的 (6-环丁基咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲醇 (8mg, 产率: 64%), 其在没有纯化的情况下用于下一

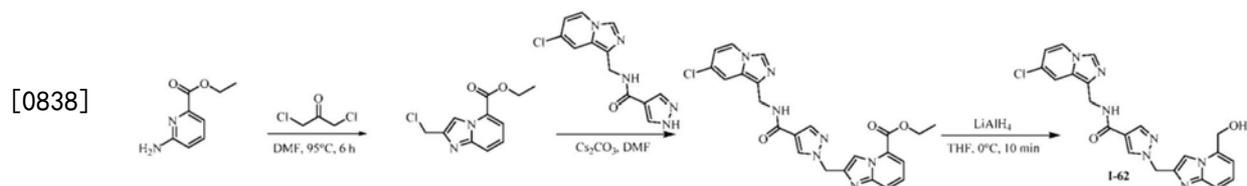
步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 203.2。

[0834] 2-(氯甲基)-6-环丁基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DCM(1mL)中的(6-环丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(8mg, 0.039mmol)的搅拌溶液中添加在DCM(0.5mL)中的SOCl₂(47mg, 0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩,以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丁基咪唑并[1,2-a]吡啶(10mg, 产率:100%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 221.1。

[0835] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-61)的合成。将在DMF(2mL)中的2-(氯甲基)-6-环丁基咪唑并[1,2-a]吡啶(10mg, 0.045mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(12mg, 0.045mmol)和Cs₂CO₃(30mg, 0.09mmol)的混合物在室温下搅拌2h。添加水(10mL)并将混合物用EtOAc/THF(15mL×3, 5/1(v/v))萃取。将合并的有机层用盐水(40mL×3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丁基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(8mg, 产率:38%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 460.2。纯度:95.58%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.57(t, J=5.7Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.30(m, 2H), 8.20(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.44(d, J=9.3Hz, 1H), 7.18(dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 6.64(dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.55(d, J=5.8Hz, 2H), 3.50(m, 1H), 2.28(m, 2H), 2.04(m, 3H), 1.83(m, 1H)。

[0836] 实施例62

[0837] 方案62



[0839] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸乙酯的合成。将在干DMF(10mL)中的6-氨基吡啶羧酸乙酯(166mg, 1.0mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(630mg, 5.0mmol)的混合物在95°C下搅拌6h。添加水(100mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色油状物的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸乙酯(70mg, 产率:29%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 239.1。

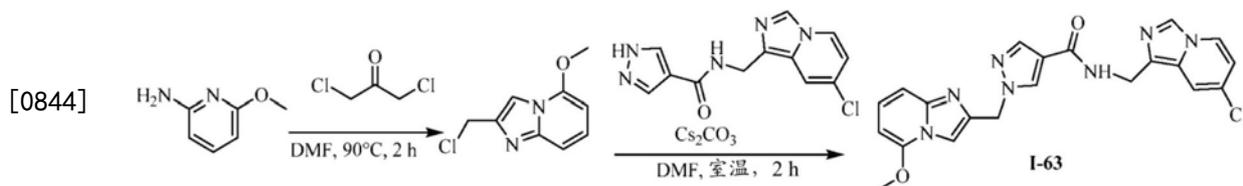
[0840] 2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸乙酯的合成。将在DMF(5mL)中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸乙酯(70mg, 0.29mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(80mg, 0.29mmol)和Cs₂CO₃(270mg, 0.87mmol)的混合物在室温下搅拌4h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸乙酯(90mg, 产率:65%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 478.1。

[0841] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-62)的合成。在0°C下,向在干THF(5mL)中的2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]

吡啶-5-羧酸乙酯 (30mg, 0.06mmol) 的溶液中添加 LiAlH_4 (7mg, 0.18mmol), 并将混合物在 0°C 下搅拌 10min。添加水 (10mL) 以将反应物淬灭并用 EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$) 纯化, 以得到呈浅黄色固体的 N -((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (16.5mg, 产率: 63.5%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1。纯度: 95.3%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.20 (m, 1H), 6.91 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J=7.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.67 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 4.55 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H)。

[0842] 实施例63

[0843] 方案63

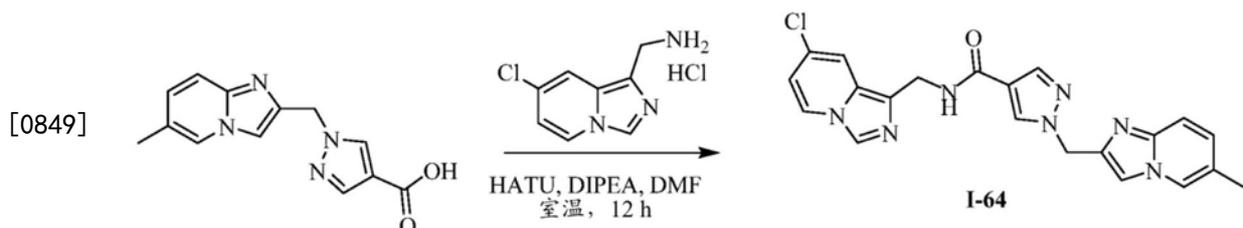


[0845] 2-(氯甲基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在 DMF (10mL) 中的 6-甲氧基吡啶-2-胺 (500mg, 4.1mmol) 和 1,3-二氯丙-2-酮 (2.58g, 20.5mmol) 的溶液在 90°C 下搅拌 2h。然后将反应混合物用 H_2O (100mL) 稀释并用 EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=3/1$) 纯化, 以得到呈棕色油状物的所需产物 2-(氯甲基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶 (200mg, 产率: 25%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 197.1。

[0846] N -((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-63) 的合成。向在 DMF (3mL) 中 2-(氯甲基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶 (36mg, 0.18mmol)、 N -((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (50mg, 0.18mmol) 和 Cs_2CO_3 (235mg, 0.72mmol) 的溶液在室温下搅拌 2h。添加水 (30mL) 并用 EtOAc (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过柱色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$) 纯化, 以得到呈白色固体的所需化合物 N -((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 28%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1。纯度: 96.0%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.14 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.35 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 3H)。

[0847] 实施例64

[0848] 方案64

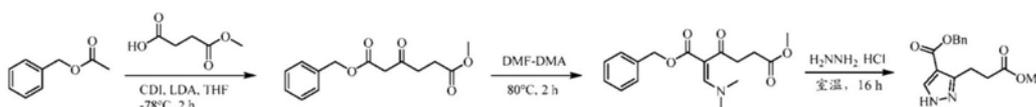


[0850] N -((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

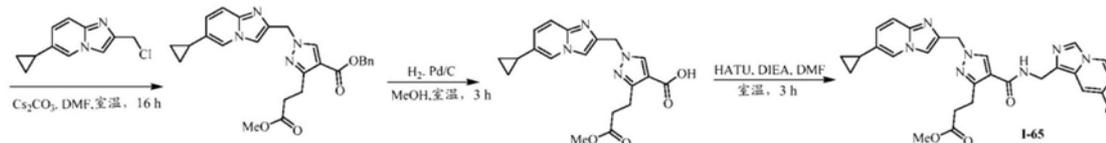
基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-64)的合成。向在DMF(10mL)中的1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(128mg,0.5mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(141mg,0.65mmol)和HATU(285mg,0.75mmol)的溶液中添加DIPEA(323mg,2.5mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O(25mL)添加到反应物中并用EtOAc(25mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(55mg,产率:26%)。ESI-MS[M+H]⁺:420.1。纯度:96.6%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.59(s,1H),8.35-8.30(m,4H),8.22(s,1H),7.89(s,1H),7.78-7.76(m,2H),7.41(d,J=9.0Hz,1H),7.11(d,J=9.0Hz,1H),6.65(d,J=6.8Hz,1H),5.39(s,2H),4.55(d,J=5.2Hz,2H),2.25(s,3H)。

[0851] 实施例65

[0852] 方案65



[0853]



[0854] 3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯的合成。在-78℃下,向在THF(10mL)中的乙酸苄酯(1.5g,10mmol)的溶液中添加LDA(1M,15mmol)并搅拌1h(溶液A)。向在THF(10mL)中的4-甲氧基-4-氧代丁酸(1.58g,12mmol)的溶液中添加CDI(1.94g,12mmol)并在室温下搅拌30min(溶液B)。在-78℃下将溶液B添加到溶液A中,并再搅拌2h。添加饱和NH₄Cl(100mL)以将反应物淬灭,并将反应混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机物浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/10)纯化,以得到呈无色油状物的3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯(500mg,产率:19%)。ESI-MS[M+H]⁺:265.1。

[0855] (E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯的合成。将在DMFDMA(443mg,3.72mmol)中的3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯(490mg,1.86mmol)的溶液在80℃下加热2h。将所得混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯(600mg,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:320.1。

[0856] 3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。向在MeOH(6mL)中的(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯(600mg,1.86mmol)的溶液中添加盐酸胍(255mg,3.72mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色油状物的3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯(384mg,产率:两步64%)。ESI-MS[M+H]⁺:289.1。

[0857] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。在室温下,向在DMF(5mL)中的3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯(90mg,0.31mmol)和2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(78mg,

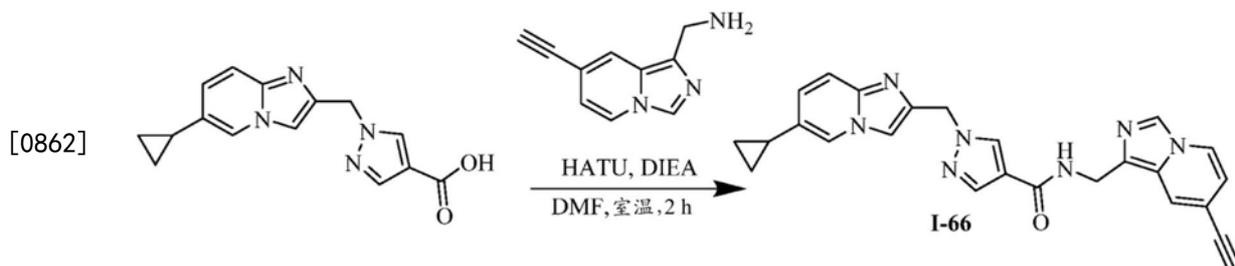
0.38mmol) 的溶液中添加CsCO₃ (302mg, 0.93mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物用H₂O (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC (MeOH/DCM=1/15) 纯化, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯 (70mg, 产率: 50%)。ESI-MS [M+H]⁺: 459.1。

[0858] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在MeOH (10mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯 (100mg, 0.22mmol) 的溶液中添加Pd/C (10%, 30mg)。将混合物在室温下在H₂下搅拌3h。将混合物过滤并浓缩, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸 (67mg, 83%)。ESI-MS [M+H]⁺: 369.1。

[0859] 3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-3-基) 丙酸甲酯 (I-65) 的合成。在室温下, 向在干DMF (4mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸 (80mg, 0.22mmol) 和 (7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (56mg, 0.26mmol) 的溶液中添加HATU (125mg, 0.33mmol) 和DIPEA (114mg, 0.88mmol)。将反应物在室温下搅拌3h。添加水 (20mL) 并将混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗残余物通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-3-基) 丙酸甲酯 (70mg, 产率: 61%)。ESI-MS [M+H]⁺: 532.2。纯度: 95.2%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.53 (t, J=5.7Hz, 0.3H), 8.43-8.38 (m, 0.7H), 8.36-8.27 (m, 3H), 8.15 (s, 0.7H), 7.92 (s, 0.3H), 7.84-7.67 (m, 1.75H), 7.58 (s, 0.3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 5.42 (s, 0.6H), 5.28 (s, 1.4H), 4.64-4.47 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 3H), 3.29-3.19 (m, 0.6H), 3.17-2.99 (m, 1.4H), 2.74-2.55 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

[0860] 实施例66

[0861] 方案66

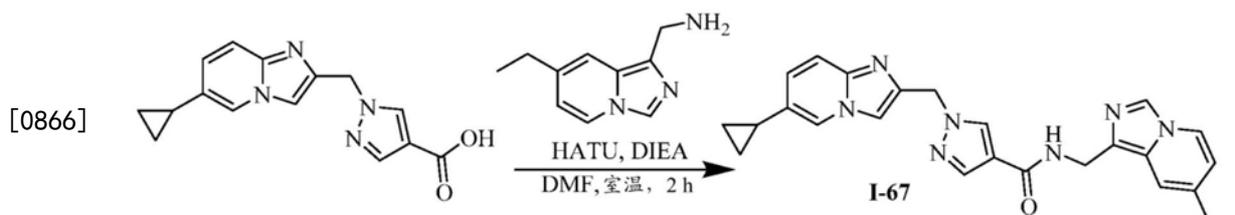


[0863] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-66) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (68mg, 0.24mmol)、(7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺 (50mg, 0.24mmol)、HATU (183mg, 0.48mmol) 和DIPEA (93mg, 0.72mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体

的所需化合物1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(40mg,产率:38%)。ESI-MS[M+H]⁺:436.2。纯度:100%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.59(t,J=5.7Hz,1H),8.34-8.31(m,2H),8.26-8.22(m,1H),8.20(s,1H),7.88(s,1H),7.86(s,1H),7.71(s,1H),7.39(d,J=9.4Hz,1H),7.01-6.97(m,1H),6.59-6.55(m,1H),5.38(s,2H),4.58(d,J=5.8Hz,2H),4.26(s,1H),1.95-1.88(m,1H),0.93-0.88(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[0864] 实施例67

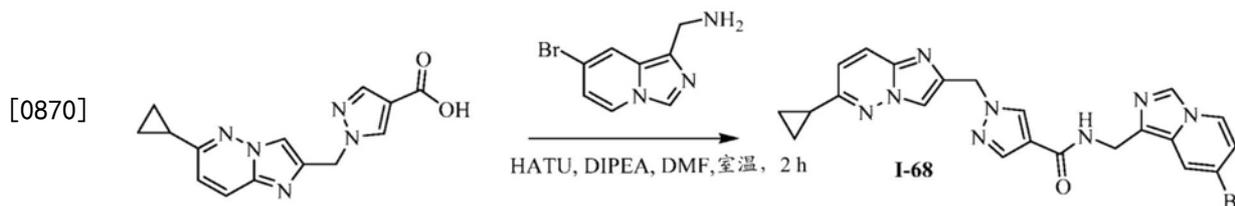
[0865] 方案67



[0867] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-67)的合成。向在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(64mg,0.23mmol)、(7-乙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(49mg,0.23mmol)、HATU(175mg,0.46mmol)和DIPEA(90mg,0.69mmol)的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的所需化合物1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(50mg,产率:49%)。ESI-MS[M+H]⁺:440.2。纯度:97%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.47(t,J=5.5Hz,1H),8.32(s,1H),8.22-8.16(m,3H),7.86(s,1H),7.71(s,1H),7.42-7.32(m,2H),7.01-6.96(m,1H),6.52-6.48(m,1H),5.38(s,2H),4.56(d,J=5.6Hz,2H),3.33-3.29(m,2H),1.94-1.88(m,1H),1.14(t,J=7.5Hz,3H),0.93-0.88(m,2H),0.69-0.63(m,2H)。

[0868] 实施例68

[0869] 方案68

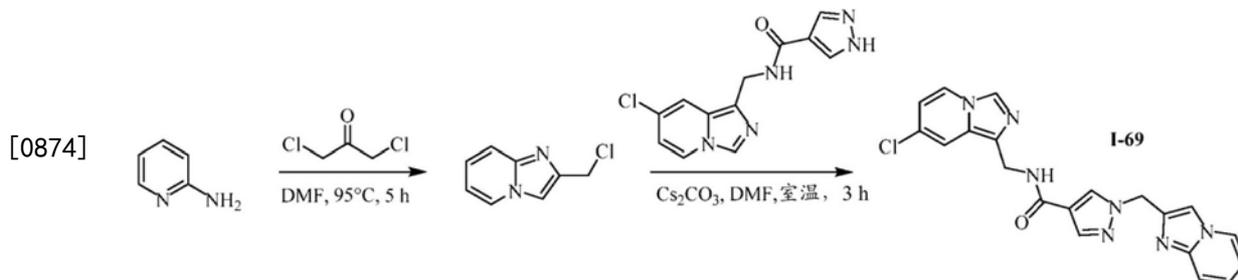


[0871] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-68)的合成。向在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(48mg,0.17mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(45mg,0.17mmol)、HATU(134mg,0.35mmol)和DIPEA(65mg,0.53mmol)的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(CH₂Cl₂/MeOH=8/1)纯化,以得到呈白色固体的所需化合物N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]喹啉-2-

基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 24%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 491.1。纯度: 93%。 1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.56 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.09 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.54 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 2H)。

[0872] 实施例69

[0873] 方案69

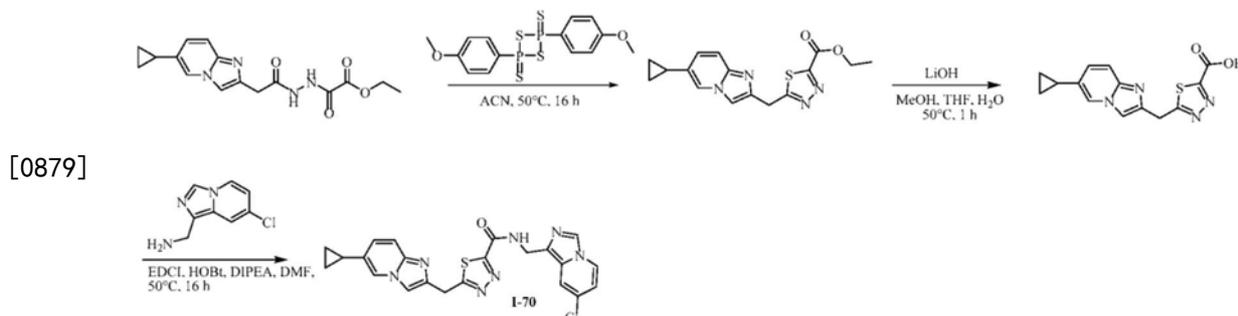


[0875] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在干DMF (10mL) 中的吡啶-2-胺 (600mg, 6.4mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (4.0g, 32.0mmol) 的混合物在95°C下搅拌6h。添加水 (100mL) 并将混合物用EtOAc (80mL \times 3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (80mg, 产率: 7.5%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 167.1。

[0876] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-69) 的合成。将在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (80mg, 0.48mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (130mg, 0.48mmol) 和Cs₂CO₃ (469mg, 1.44mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水 (50mL) 并用EtOAc (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (27mg, 产率: 14%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 406.2。纯度: 99.6%。 1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, $J=14.5$ Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.87 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=7.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7$ Hz, 2H)。

[0877] 实施例70

[0878] 方案70



[0880] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯的合

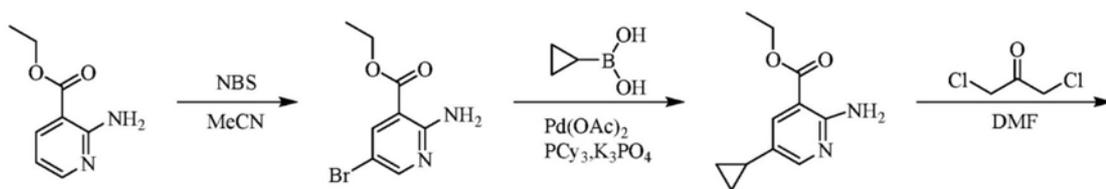
成。将在CH₃CN (20mL) 中的2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰基)胍基)-2-氧代乙酸乙酯(330mg, 1.0mmol) 和劳森氏试剂(600mg, 1.5mmol) 的混合物在50℃下在N₂下搅拌16h。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯(280mg, 纯度: 85.4%)。ESI-MS[M+H]⁺: 329.1

[0881] 5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸锂的合成。将在THF/MeOH/H₂O (2mL/2mL/2mL) 中的5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯(280mg, 0.85mmol) 和LiOH·H₂O (70mg, 1.70mmol) 的溶液在50℃下搅拌2h。将混合物浓缩, 以得到呈黄色固体的5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸锂(320mg, 粗品)。ESI-MS[M+H]⁺: 301.1。

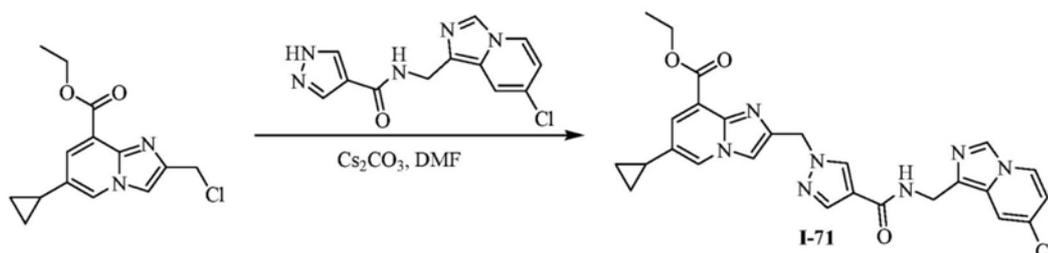
[0882] N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺(I-70) 的合成。将在DMF (4mL) 中的5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸(100mg, 粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐(72mg, 0.33mmol)、EDCI (130mg, 0.66mmol)、HOBT (90mg, 0.66mmol) 和DIPEA (0.2mL, 0.99mmol) 的混合物在50℃下搅拌16h。添加水(30mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以得到呈浅黄色固体的N-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-5-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺(12.1mg, 产率: 7.9%)。ESI-MS[M+H]⁺: 464.1。纯度: 95.4%。¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ9.62 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 7.91-7.80 (m, 2H), 7.49 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.67 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 4.74-4.48 (m, 4H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.00-0.88 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H)。

[0883] 实施例71

[0884] 方案71



[0885]



[0886] 2-氨基-5-溴烟酸乙酯的合成。在室温下, 向在干MeCN (20mL) 中的2-氨基烟酸乙酯(500mg, 3.00mmol) 的溶液中缓慢添加NBS (643mg, 3.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。然后将反应物用H₂O (30mL) 淬灭并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩, 以得到呈白色固体的粗产物2-氨基-5-溴烟酸乙酯(700mg, 产率: 95.2%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 245.0。

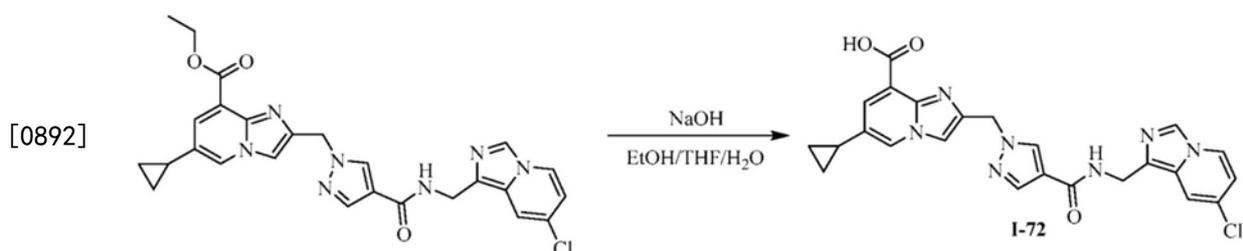
[0887] 2-氨基-5-环丙基烟酸乙酯的合成。将在二氧杂环己烷/H₂O (50mL/5mL) 中的2-氨基-5-溴烟酸乙酯 (700mg, 2.85mmol)、环丙基硼酸 (728mg, 8.5mmol)、Pd(OAc)₂ (140mg, 0.05mmol)、K₃PO₄ (3g, 14.2mmol) 和PCy₃ (0.3g, 1.14mmol) 的混合物在95℃下在N₂下搅拌12h。将所得混合物用H₂O (40mL) 淬灭, 用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用使用PE/EA (1/1) 的硅胶色谱法纯化, 以得到呈白色固体的2-氨基-5-环丙基烟酸乙酯 (500mg, 86%产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 207.1。纯度: 95%。

[0888] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯的合成。在95℃下, 向在DMF (10mL) 中的2-氨基-5-环丙基烟酸乙酯 (500mg, 1.94mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (986mg, 77.7mmol) 持续3h。添加水 (50mL), 并用NaHCO₃将反应物的pH调节至8, 然后用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (EtOAc/PE=1/2) 纯化, 以得到呈白色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯 (550mg, 产率: 65.3%)。ESI-MS [M+H]⁺: 278.7。纯度: 90%。

[0889] 2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯 (I-71) 的合成。向在DMF (3mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯 (173mg, 0.6mmol) 的混合物中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (138mg, 0.5mmol) 和Cs₂CO₃ (406mg, 1.25mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (30mL) 淬灭并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯 (10mg, 产率: 3.2%)。ESI-MS [M+H]⁺: 518.2。纯度: 91.3%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.63-8.49 (m, 2H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.33 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.31 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.00-0.86 (m, 2H), 0.75-0.59 (m, 2H)。

[0890] 实施例72

[0891] 方案72

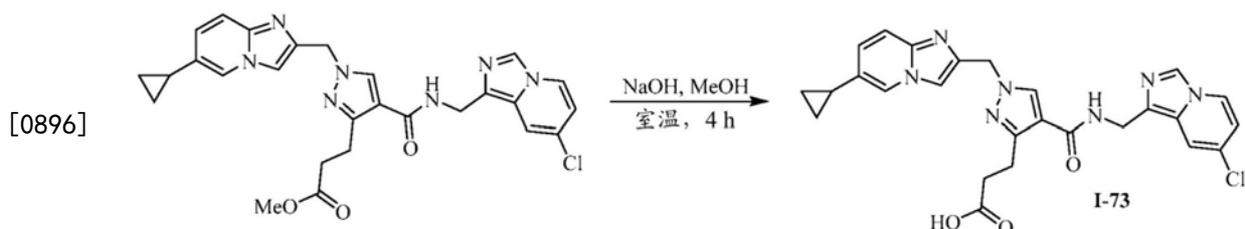


[0893] 2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸 (I-72) 的合成。向在EtOH/THF/H₂O (2mL/2mL/1mL) 中的2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯 (40mg, 0.077mmol) 的溶液中添加NaOH (0.5mL, 1M), 然后将反应物在室温下搅拌1h。将大部分溶剂去除, 并将残余物用H₂O (3mL) 稀

释。通过添加HCl水性溶液(1M)将混合物的pH调节至4-5。将所得混合物浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酯(9.7mg, 26%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:490.1。纯度:97.9%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.66-8.54(m, 2H), 8.34-8.27(m, 2H), 8.25(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 7.70(d, J=1.7Hz, 1H), 6.64(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 4.56(d, J=5.7Hz, 2H), 2.08-2.00(m, 1H), 0.99-0.94(m, 2H), 0.74-0.70(m, 2H)。

[0894] 实施例73

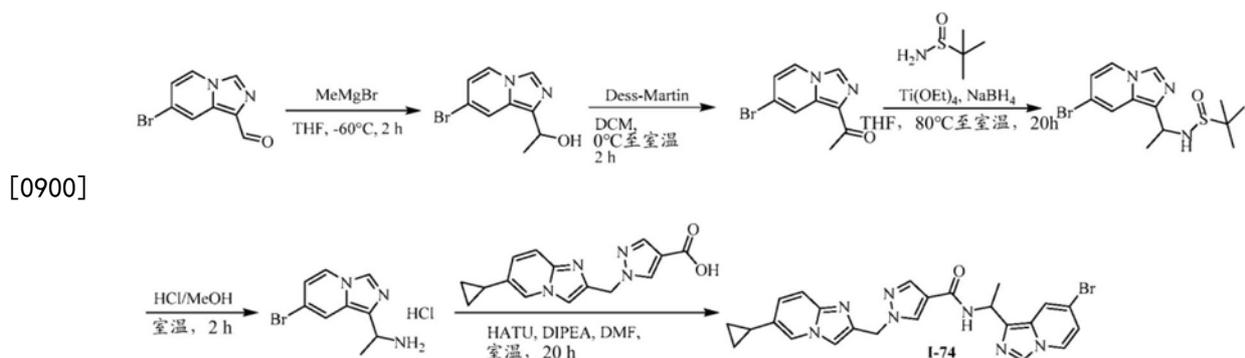
[0895] 方案73



[0897] 3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙酸(I-73)的合成。向在MeOH/H₂O(2mL/0.5mL)中的3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙酸甲酯(53mg, 0.1mmol)的溶液中添加水性NaOH(4M, 0.1mL)。将反应物在室温下搅拌4h。通过添加HCl(1M)将混合物的pH调节至4。将混合物浓缩后,将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-基)丙酸(40mg, 产率:77%)。ESI-MS[M+H]⁺:518.1。纯度:97.7%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 9.31(s, 2H), 8.37-8.24(m, 3H), 8.03(s, 1H), 7.80(d, J=1.0Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.39(d, J=9.3Hz, 1H), 6.99(dd, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 6.63(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 4.53(d, J=5.7Hz, 2H), 2.89(t, J=7.3Hz, 2H), 2.43(t, J=7.3Hz, 2H), 1.95-1.88(s, 1H), 0.96-0.85(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

[0898] 实施例74

[0899] 方案74



[0901] 1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙-1-醇的合成。在-60°C下,向在THF(10mL)中的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(550mg, 2.46mmol)的溶液中添加甲基溴化镁(4.1mL, 12.3mmol)。将混合物在-60°C下搅拌2h。LCMS证实原料完全耗尽。添加饱和氯化铵溶液

(30mL), 并将混合物用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用饱和盐H₂O洗涤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0至20%的乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 以得到呈棕色油状物的1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-醇 (300mg, 产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:241.0。

[0902] 1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-酮的合成。在0℃下, 向在DCM(10mL) 中的1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-醇 (290mg, 1.2mL) 的溶液中添加Dess-Martin (1.0g, 2.4mmol), 然后将反应混合物升温至室温并搅拌2h。添加饱和碳酸氢钠溶液 (40mL), 并将混合物用DCM (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用饱和盐H₂O洗涤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0%至15%的乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 以得到呈棕色固体的1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-酮 (150mg, 产率:52%)。ESI-MS[M+H]⁺:239.0。

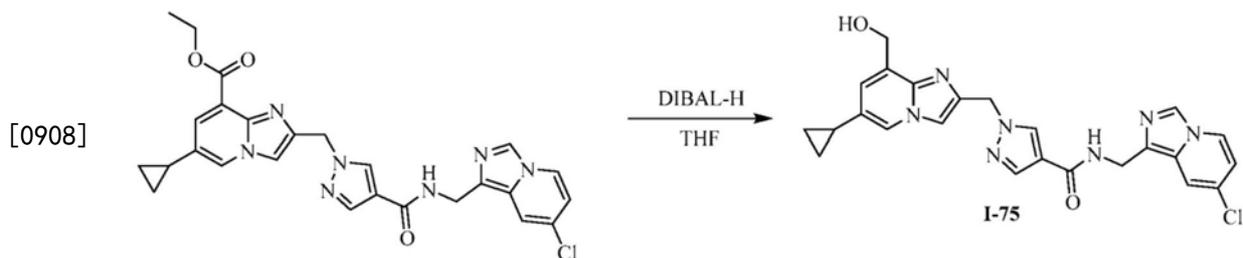
[0903] N-(1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF (5mL) 中的1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-酮 (150mg, 0.63mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (92mg, 0.76mmol) 的混合物中添加钛酸四乙酯 (429mg, 1.90mmol)。将混合物在80℃下搅拌18h, 并冷却至室温。添加硼氢化钠 (120mg, 3.15mmol) 并将混合物在室温下搅拌2h。添加饱和氯化铵溶液 (30mL), 并将混合物用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过快速柱色谱法 (0%至15%的乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 以得到呈棕色油状物的N-(1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (40mg, 产率:18.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:344.0。

[0904] 1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-胺盐酸盐的合成。将在HCl/MeOH (5mL, 4M) 中的N-(1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (40mg, 0.12mmol) 的混合物在室温下搅拌2h并浓缩, 以得到1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-胺盐酸盐 (30mg, 产率:94%), 其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:240.0

[0905] N-(1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-74) 的合成。在室温下, 向在干DMF (3mL) 中的1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙-1-胺盐酸盐 (30mg, 粗品) 和1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (20mg, 0.042mmol) 的溶液中添加HATU (24mg, 0.63mmol) 和DIPEA (16mg, 0.125mmol)。将反应物在室温下搅拌18h。添加水 (30mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-(1-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 乙基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (4.4mg, 产率:21%)。ESI-MS[M+H]⁺:504.1。纯度:98.49%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.41 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 1.96-1.87m, 1H), 1.54 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

[0906] 实施例75

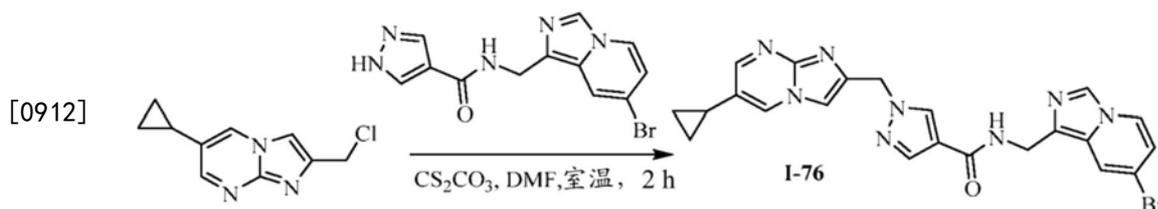
[0907] 方案75



[0909] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-75) 的合成。向在THF (3mL) 中的2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯 (40mg, 0.074mmol) 的溶液中添加DIBAL-H (0.5mL, 1M), 并将混合物在室温下搅拌1h。将反应物用饱和NH₄Cl溶液 (10mL) 淬灭并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (26.4mg, 75% 产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 476.2。纯度: 100%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.58 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 (dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (t, J=3.8Hz, 1H), 4.74 (d, J=3.8Hz, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 1.97-1.90 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H)。

[0910] 实施例76

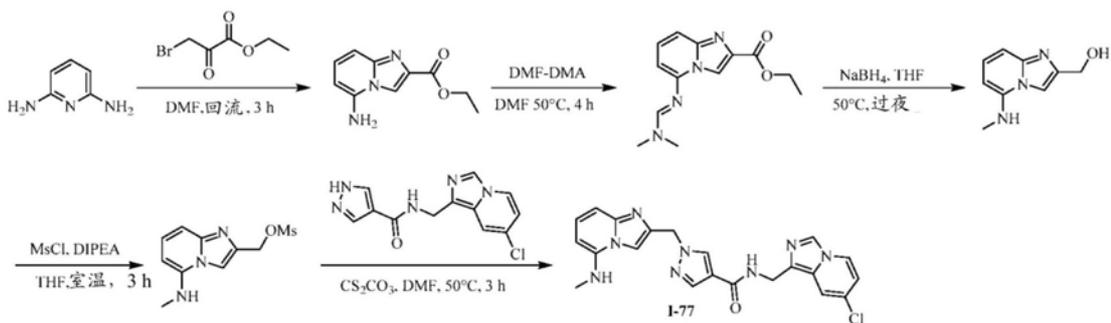
[0911] 方案76



[0913] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-76) 的合成。将在DMF (2mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪啶 (40mg, 0.19mmol)、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (61mg, 0.19mmol)、Cs₂CO₃ (248mg, 0.76mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的所需化合物N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (25mg, 产率: 27%)。ESI-MS [M+H]⁺: 491.1。纯度: 96.39%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.95 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.75-6.69 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.79-0.70 (m, 2H)。

[0914] 实施例77

[0915] 方案77



[0916]

[0917] 5-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的吡啶-2,6-二胺 (1.09g, 10mmol)、3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (1.62g, 8.3mmol) 的混合物在90℃下搅拌3h。将混合物浓缩,以得到呈黑色固体的粗5-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (2.7g, 产率: 100%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 206.2。

[0918] (E)-5-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在DMF (5mL) 中的5-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (1.7g, 粗品) 和DMF-DMA (5mL) 的混合物在50℃下搅拌3h。将混合物用H₂O (50mL) 稀释, 用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (MeOH/DCM = 1/10) 纯化, 以得到呈白色固体的 (E)-5-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (307mg, 产率: 14%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 261.2。

[0919] (5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇的合成。将在THF (10mL) 中的 (E)-5-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (217mg, 0.83mmol) 和NaBH₄ (314mg, 8.3mmol) 的混合物在60℃下搅拌过夜。然后将混合物用1M HCl溶液淬灭并过滤。将滤液浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (MeOH/DCM = 1/3) 纯化, 以得到呈白色固体的 (5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇 (52mg, 产率: 35%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 178.2。

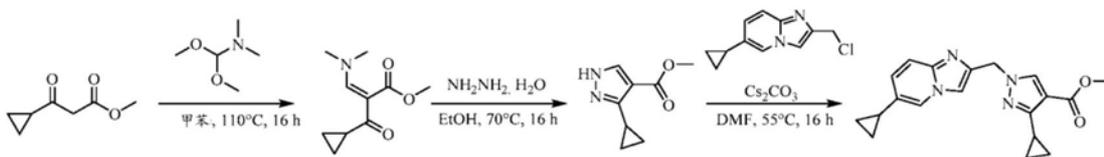
[0920] 甲磺酸(5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲酯的合成。向在THF (10mL) 中的 (5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲醇 (32mg, 0.18mmol) 和DIPEA (70mg, 0.54mmol) 的溶液中添加甲磺酰氯 (50.4mg, 2.4mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加水 (50mL) 并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到甲磺酸(5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲酯, 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 256.2。

[0921] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-77) 的合成。将在DMF (5mL) 中的甲磺酸(5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲酯 (45.9mg, 粗品)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (50mg, 0.18mmol) 和Cs₂CO₃ (596mg, 1.8mmol) 的混合物在50℃下搅拌3h。将水 (30mL) 添加到反应物中并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-(甲基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (5.2mg, 产率: 6.6%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 435.2。纯度: 96.21%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H),

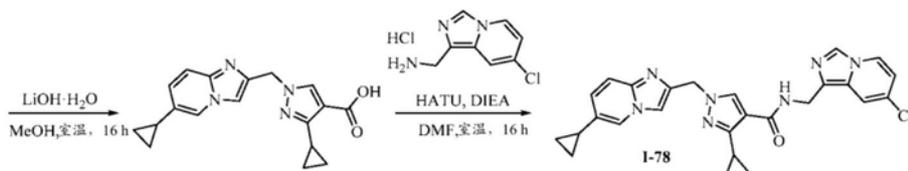
6.64 (dd, $J=7.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.86 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H)。

[0922] 实施例78

[0923] 方案78



[0924]



[0925] (Z)-2-(环丙烷羰基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸甲酯的合成。向在甲苯(20mL)中的3-环丙基-3-氧代-丙酸甲酯(5g, 35mmol)的混合物中添加DMF-DMA(8mL, 36.75mmol)。将所得反应物在110°C下加热16h。冷却至室温后,将混合物浓缩,以得到呈白色固体的粗2-环丙烷羰基-3-二甲基氨基-丙烯酸甲酯(5.3g, 产率:77%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$:198.1。

[0926] 3-环丙基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。向在EtOH(20mL)中的(Z)-2-(环丙烷羰基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸甲酯(5.3g, 27mmol)的溶液中逐滴添加水合肼(4mL)。将反应混合物在70°C下在 N_2 气氛下搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,以得到呈白色固体的3-环丙基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(2.9g, 产率65%)。ESI-MS $[M+H]^+$:167.1。

[0927] 3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。向在干DMF(5mL)中的3-环丙基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(200mg, 1.20mmol)的溶液中添加2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(248mg, 1.20mmol)和 CS_2CO_3 (1.17g, 3.6mmol)。然后将反应混合物在55°C下在 N_2 气氛下搅拌16h。冷却至室温后,将反应物用 H_2O (50mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到残余物,将其通过硅胶柱色谱法(DCM/甲醇=10/1)纯化,以得到呈白色固体的3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(390mg, 产率96%)。ESI-MS $[M+H]^+$:337.4。

[0928] 3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在甲醇(5mL)和 H_2O (5mL)中的3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(300mg, 0.89mmol)的溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (187mg, 4.45mmol)。将所得反应物在50°C下搅拌16h。将大部分溶剂去除,并将残余物用 H_2O (10mL)稀释,通过添加HCl(1M)将混合物的pH值调节至4-5。收集沉淀物并干燥,以得到呈白色固体的3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(230mg, 产率80%)。ESI-MS $[M+H]^+$:323.1。

[0929] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-78)的合成。向在干DMF(3mL)中的3-环丙基-1-

(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(110mg,0.34mmol)的溶液中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(148mg,0.68mmol)、HATU(194mg,0.51mmol)和DIPEA(132mg,1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到残余物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(47mg,产率:29%)。ESI-MS[M+H]⁺:486.2。纯度:100%。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.34-8.29(m,4H),8.07(s,1H),7.83-7.72(m,1H),7.70(s,1H),7.39(d,J=9.3Hz,1H),6.99(dd,J=9.4,1.7Hz,1H),6.64(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.53(d,J=5.7Hz,2H),2.71-2.60(m,1H),1.97-1.86(m,1H),0.95-0.88(m,2H),0.85-0.79(m,2H),0.76-0.72(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[0930] 实施例79

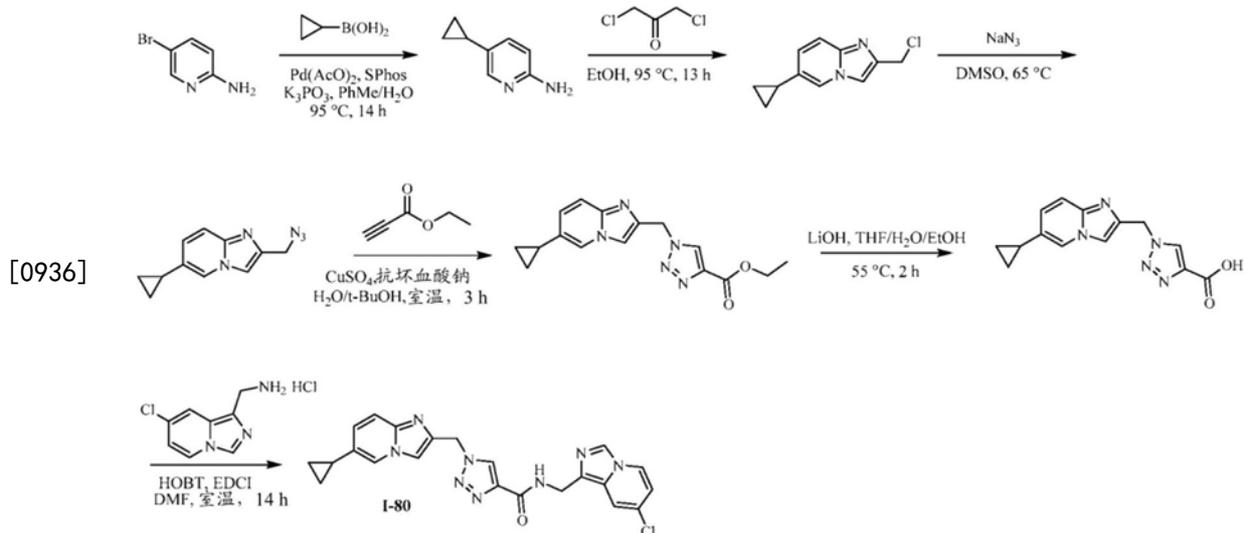
[0931] 方案79



[0933] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-79)。向在DMF(4mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶(30mg,0.1mmol)和N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(27.5mg,0.1mmol)的溶液中添加Cs₂CO₃(174mg,0.8mmol)。将反应物在室温下搅拌4h。将反应混合物浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(7.7mg,产率:16.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:470.1。纯度:100%。¹H NMR(400MHz,DMSO)8.58(t,J=5.7Hz,1H),8.33-8.27(m,2H),8.22(s,1H),7.90(s,1H),7.86(s,1H),7.80-7.74(m,1H),7.54(d,J=9.4Hz,1H),6.81(d,J=9.5Hz,1H),6.67-6.62(m,1H),5.46-5.42(m,3H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),2.30-2.22(m,1H),1.12-1.01(m,2H),0.85-0.75(m,2H)。

[0934] 实施例80

[0935] 方案80



[0937] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成。将在甲苯/H₂O (1.2L/0.12L) 中的5-溴吡啶-2-胺 (100g, 585mmol)、环丙基硼酸 (60g, 701mmol)、Pd(AcO)₂ (6.5g, 29mmol)、SPhos (24g, 58.5mmol) 和K₃PO₄ (372g, 1.755mol) 的混合物在90°C下在N₂下搅拌14h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (PE/EA=1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基吡啶-2-胺 (61g, 产率: 78%)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.1。

[0938] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在EtOH (1L) 中的5-环丙基吡啶-2-胺 (61g, 455mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (172g, 1365mmol) 的混合物在95°C下搅拌13h。将反应物浓缩以除去EtOH。通过添加水性NaHCO₃将残余物的pH调节至9, 并用EtOAc (1L×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (EA) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (40g, 产率: 42%)。ESI-MS [M+H]⁺: 207.1。

[0939] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DMF (600mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (40g, 193mmol) 的溶液中添加NaN₃ (18.8g, 290mmol)。将所得反应物在室温下搅拌2h。将反应物用H₂O (500mL) 稀释并用EtOAc (500mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (35g, 产率: 85%)。ESI-MS [M+H]⁺: 214.1。

[0940] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在H₂O/t-BuOH (150mL/150mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (35g, 163.5mmol)、丙炔酸乙酯 (17.6g, 180mmol)、CuSO₄ (2.6g, 16.35mmol) 和抗坏血酸钠 (3.3g, 16.35mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。3h后沉淀出黄色固体, 并将混合物过滤。将滤饼干燥, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (29g, 产率: 57%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 312.1。

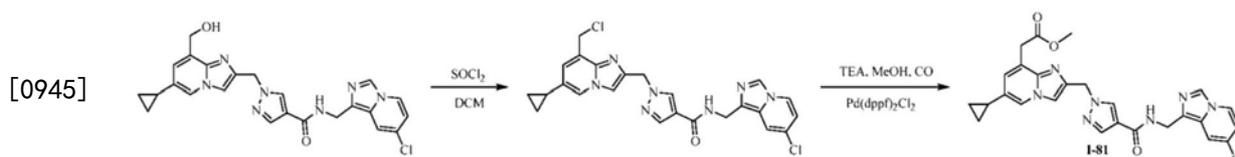
[0941] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH (150mL/150mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (29g, 93.2mmol) 和LiOH (6.7g, 279.6mmol, 在50mL H₂O中的溶液) 的混

合物在50℃下搅拌2h。将反应物浓缩以除去大部分溶剂。通过2N HCl将残余物的pH调节至4,并沉淀出粉色固体。将混合物过滤并将滤饼干燥,以得到呈粉色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(20g,77%)。ESI-MS[M+H]⁺:284.1。

[0942] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-80)的合成。向在DMF(500mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(10g,35.3mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(9.2g,42.4mmol)、HOBT(6.67g,49.42mmol)和EDCI(9.5g,49.42mmol)的溶液中添加DIPEA(31.3mL,176.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。将反应物倒入H₂O(1L)中,并沉淀出黄色固体。将混合物过滤并将滤饼干燥以得到粗品,将其用硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(7.2g,产率:45.9%)。HPLC纯度:99.09%(214nm),99.18%(254nm)。LCMS m/z:447.1[M+H]⁺, t_R=1.098(min)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.91(t,J=5.8Hz,1H),8.56(s,1H),8.34(s,1H),8.31-8.29(m,2H),7.84-7.82(m,2H),7.40(d,J=9.3Hz,1H),7.01(dd,J=9.4,1.7Hz,1H),6.64(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),5.72(s,2H),4.62(d,J=5.9Hz,2H),1.95-1.89(m,1H),0.94-0.89(m,2H),0.69-0.65(m,2H)。

[0943] 实施例81

[0944] 方案81



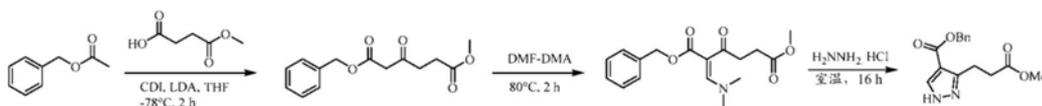
[0946] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺的合成。在0℃下,向在DCM(5mL)中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(80mg,0.17mmol)的溶液中缓慢添加SOCl₂(0.5mL,1.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=2/1)纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸甲酯(20mg,产率:24%)。ESI-MS[M+H]⁺:494.2。

[0947] 2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸甲酯(I-81)的合成。将在MeOH(15mL)中的2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸甲酯(40mg,0.08mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(20mg,0.016mmol)、TEA(0.5mL,0.4mmol)的混合物在55℃下在CO气氛下搅拌3h。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸甲酯(22.7mg,55%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:518.1。纯度:95.6%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.58(t,J=5.7Hz,1H),8.34-8.28(m,

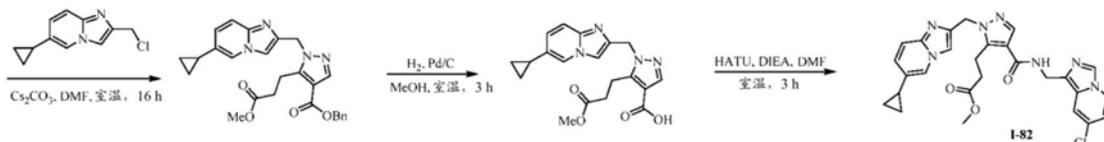
2H), 8.25 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.94 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H)。

[0948] 实施例82

[0949] 方案82



[0950]



[0951] 3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯的合成。在-78℃下,向在THF (10mL) 中的乙酸苄酯 (1.5g, 10mmol) 的溶液中添加LDA (1M, 15mmol) 并搅拌1h (溶液A)。向在THF (10mL) 中的4-甲氧基-4-氧代丁酸 (1.58g, 12mmol) 的溶液中添加CDI (1.94g, 12mmol) 并在室温下搅拌30min (溶液B)。在-78℃下将溶液B添加到溶液A中, 并再搅拌2h。添加饱和NH₄Cl (100mL) 以将反应物淬灭, 并将反应混合物用EtOAc (100mL × 3) 萃取。将合并的有机物浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/10) 纯化, 以得到呈无色油状物的3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯 (500mg, 产率: 19%)。ESI-MS [M+H]⁺: 265.1。

[0952] (E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯的合成。将在DMF-DMA (443mg, 3.72mmol) 中的3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯 (490mg, 1.86mmol) 的溶液加热至80℃持续2h, 然后浓缩以得到呈黄色油状物的(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯 (600mg, 粗品), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 320.1。

[0953] 3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯的合成。向在MeOH (6mL) 中的(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代己二酸1-苄基6-甲基酯 (600mg, 1.86mmol) 的溶液中添加盐酸肼 (255mg, 3.72mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯 (384mg, 产率: 两步64%)。ESI-MS [M+H]⁺: 289.1。

[0954] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯的合成。在室温下, 向在DMF (5mL) 中的3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯 (90mg, 0.31mmol) 和2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (78mg, 0.38mmol) 的溶液中添加Cs₂CO₃ (302mg, 0.93mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物用H₂O (10mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3 × 50mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并将溶剂在减压下蒸发以得到残余物, 将其通过制备型TLC (MeOH/DCM=1/15) 纯化, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯 (30mg, 产率: 20%)。ESI-MS [M+H]⁺: 459.1。

[0955] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在MeOH (10mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-

5-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(100mg, 0.22mmol)的溶液中添加Pd/C(10%, 30mg)。将混合物在室温下在H₂下搅拌3h。将反应物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸(67mg, 83%)。ESI-MS[M+H]⁺:369.1。

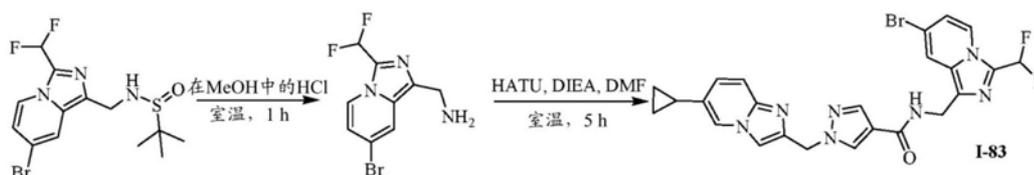
[0956] 3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-5-基)丙酸甲酯(I-82)的合成。在室温下,向在干DMF(4mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(3-甲氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-4-羧酸(80mg, 0.22mmol)和(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(48mg, 0.26mmol)的溶液中添加HATU(125mg, 0.33mmol)和DIPEA(114mg, 0.88mmol)。将反应物搅拌3h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机层用盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-5-基)丙酸甲酯(15.4mg, 产率:13%)。ESI-MS[M+H]⁺:532.2。纯度:98.7%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.70-8.54(m, 2H), 8.48(s, 1H), 8.34(dd, J=7.5, 0.8Hz, 1H), 8.04-8.01(m, 2H), 7.87-7.79(m, 1H), 7.74(d, J=9.3Hz, 1H), 7.62(d, J=9.0Hz, 1H), 6.72(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.66(s, 2H), 4.61(d, J=5.7Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.33-3.24(m, 2H), 2.69-2.59(m, 2H), 2.13-1.97(m, 1H), 1.09-0.97(m, 2H), 0.81-0.69(m, 2H)。

[0957] 实施例83

[0958] 方案83



[0959]



[0960] N-((4-溴吡啶-2-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺的合成。向在DMF(10mL)中的(4-溴吡啶-2-基)甲胺(500mg, 2.67mmol)、DIPEA(1.7g, 13.4mmol)和2,2-二氟乙酸(256mg, 2.67mmol)的混合物中添加HATU(2.0g, 5.34mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加水(100mL)并将混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈黄色油状物的N-((4-溴吡啶-2-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺(400mg, 产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:265.0

[0961] 7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在CH₃CN(10mL)中的N-((4-溴吡啶-2-基)甲基)-2,2-二氟乙酰胺(400mg, 1.5mmol)的溶液中添加POBr₃(2.2g, 7.5mmol),将混合物加热至回流持续3h。冷却至室温后,添加H₂O(50mL)并用EtOAc(50mL×4)萃取。将

有机层经Na₂SO₄干燥,并且浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈黄色油状物的7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(180mg,产率:49%)。ESI-MS[M+H]⁺:247.0。

[0962] 7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。向在DMF(3mL)中的7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶(180mg,0.73mmol)的溶液中添加POCl₃(223mg,1.46mmol)。将混合物在100°C下搅拌1h。冷却至室温后,添加H₂O(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈黄色油状物的7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(100mg,产率:50%)。ESI-MS[M+H]⁺:275.0。

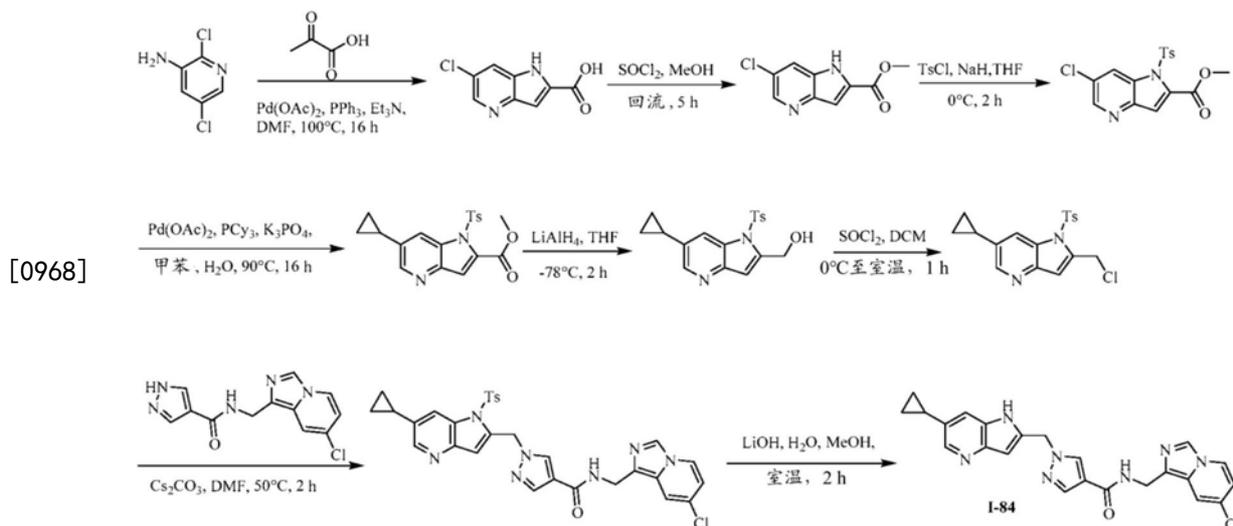
[0963] N-((7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF(5mL)中的7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(100mg,0.36mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(65mg,0.54mmol)的溶液中添加Ti(Oi-Pi)₄(305mg,1.08mmol)。将混合物回流3h。冷却至室温后,添加NaBH₄(69mg,1.8mmol)。将混合物在室温下搅拌5h。然后将反应物用H₂O(20mL)淬灭,并将混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到残余物,将其通过制备型TLC(MeOH/DCM=1/25)纯化,以得到呈黄色油状物的N-((7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,产率:73%)。ESI-MS[M+H]⁺:380.0。

[0964] (7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。将在HCl(在MeOH中的4M溶液,5mL)中的N-((7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100mg,0.26mmol)的混合物在室温下搅拌1h。将反应物浓缩,以得到呈白色固体的(7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(60mg,83%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:276.0。

[0965] N-((7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-83)的合成。在室温下,向在干DMF(3mL)中的(7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(40mg,0.15mmol)和1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(49mg,0.17mmol)的溶液中添加HATU(83mg,0.22mmol)和DIPEA(75mg,0.58mmol)。将反应物在室温下搅拌5h。添加水(20mL)并将混合物用EtOAc(25mL×3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴-3-(二氟甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(6mg,产率:8%)。ESI-MS[M+H]⁺:540.1。纯度:71.3%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.68(t,J=5.5Hz,1H),8.46(s,1H),8.33(d,J=7.4Hz,1H),8.25(s,1H),8.18(s,1H),7.90-7.87(m,2H),7.61-7.48(m,2H),7.25(d,J=8.7Hz,1H),7.00(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),5.49(s,2H),4.59(d,J=5.6Hz,2H),1.99-1.94(m,1H),1.06-0.86(m,2H),0.72-0.69(m,2H)。

[0966] 实施例84

[0967] 方案84



[0969] 6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸的合成。将在DMF (30mL) 中的2,5-二氯吡啶-3-胺 (2.0g, 12.27mmol)、2-氧代丙酸 (3.24g, 36.81mmol)、Pd(OAc)₂ (551mg, 2.45mmol)、PPh₃ (2.57g, 9.82mmol) 和Et₃N (4.97g, 49.08mmol) 的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=5/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸 (2.41g, 产率: 100%)。ESI-MS[M+H]⁺: 197.0。

[0970] 6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的合成。在室温下, 向在MeOH (80mL) 中的6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸 (2.41g, 12.27mmol) 的搅拌溶液中添加SOCl₂ (4.38g, 36.81mmol)。将混合物在80℃下搅拌5h。将反应混合物浓缩以得到残余物, 将其溶解在EtOAc (100mL) 中并用NaHCO₃ (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (1.0g, 产率: 39%)。ESI-MS[M+H]⁺: 211.1。

[0971] 6-氯-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的合成。在0℃下, 向在THF (4mL) 中的NaH (42mg, 1.04mmol) 的搅拌溶液中添加在THF (1mL) 中的6-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸酯 (200mg, 0.95mmol) 的溶液。搅拌20min后, 在0℃下向其中添加在THF (1mL) 中的TsCl (199mg, 1.04mmol) 的溶液。将所得混合物在0℃下再搅拌2h。将反应混合物用1M HCl淬灭, 用H₂O (20mL) 稀释并用EtOAc (25mL×3) 萃取。将合并的有机物用NaHCO₃ (20mL)、盐水 (80mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-氯-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (240mg, 产率: 69%)。ESI-MS[M+H]⁺: 365.1。

[0972] 6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的合成。将在甲苯 (10mL) 和H₂O (2mL) 中的6-氯-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (240mg, 0.658mmol)、环丙基硼酸 (170mg, 1.97mmol)、Pd(OAc)₂ (15mg, 0.0658mmol)、三环己基膦 (37mg, 0.132mmol) 和K₃PO₄ (489mg, 2.30mmol) 的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物过滤并用EtOAc (50mL) 洗涤。将合并的滤液用H₂O (50mL×1) 和盐水 (50mL×1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/3) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (180mg, 产率: 74%)。ESI-MS[M+H]⁺: 371.1。

[0973] (6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲醇的合成。在-78℃下,向在THF (5mL) 中的LiAlH₄ (74mg, 1.94mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加在THF (1mL) 中的6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯(180mg, 0.486mmol) 的溶液。将混合物在-78℃下搅拌2h。将反应混合物用Na₂SO₄ · 10H₂O淬灭并过滤。将滤液浓缩并干燥,以得到呈黄色固体的(6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲醇(105mg, 产率:63%)。ESI-MS[M+H]⁺:343.1。

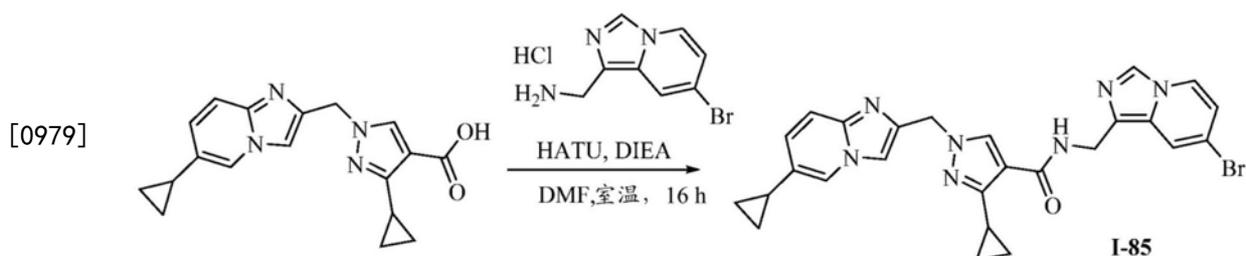
[0974] 2-(氯甲基)-6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶的合成。在0℃下,向在DCM (10mL) 中的(6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲醇(105mg, 0.307mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加在DCM (1mL) 中的SOCl₂ (182mg, 1.53mmol) 的溶液。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩以得到残余物,将其溶解在EtOAc (40mL) 中并用NaHCO₃ (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩并干燥,以得到呈黄色浆液的2-(氯甲基)-6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(110mg, 产率:99%)。ESI-MS[M+H]⁺:361.1。

[0975] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺的合成。将在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(110mg, 0.305mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(70mg, 0.254mmol) 和Cs₂CO₃ (248mg, 0.762mmol) 的混合物在50℃下搅拌2h。将反应混合物倒入H₂O (40mL) 中并用EtOAc/THF (50mL × 3, 5/1 (v/v)) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(38mg, 产率:25%)。ESI-MS[M+H]⁺:600.1。

[0976] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-84) 的合成。将在MeOH/H₂O (2mL/0.5mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(35mg, 0.0583mmol) 和LiOH · H₂O (307mg, 7.30mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。将反应物在真空中浓缩以除去MeOH。并且将残余物在H₂O (15mL) 中稀释并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (90mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=7/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(12mg, 产率:46%)。ESI-MS[M+H]⁺:446.0。纯度:97.56%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ11.22 (s, 1H), 8.59 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.18 (d, J=20.8Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.64 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。

[0977] 实施例85

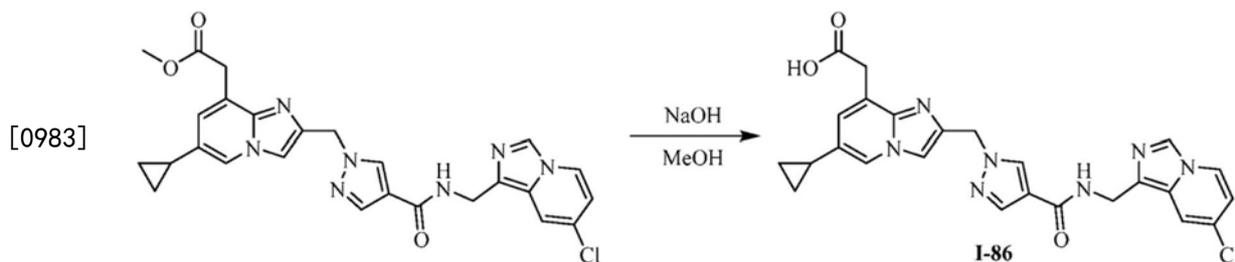
[0978] 方案85



[0980] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-85) 的合成。向在干DMF (5mL) 中的3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (50mg, 0.16mmol) 的溶液中添加(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (54mg, 0.21mmol)、HATU (91mg, 0.24mmol) 和DIPEA (62mg, 0.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL×2) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC (DCM/MeOH=10:1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-环丙基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (30mg, 产率:36%)。ESI-MS [M+H]⁺:532.2。纯度:99.12%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆):δ8.33 (m, 3H), 8.24 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.4, 1.6Hz, 1H), 6.71 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.75-0.73 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

[0981] 实施例86

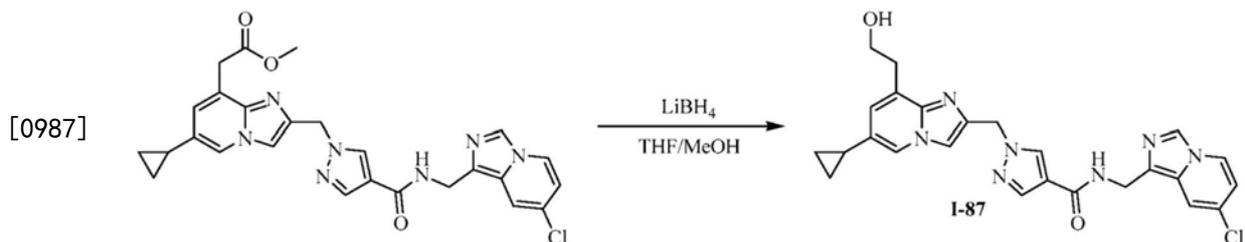
[0982] 方案86



[0984] 2-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸 (I-86) 的合成。向在EtOH (3mL) 中的2-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸甲酯 (50mg, 0.096mmol) 的溶液中添加NaOH (3mL, 在H₂O中的1M溶液)。将所得反应物在室温下搅拌1h。添加HCl (1M, 3mL) 并将反应物浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸 (16.6mg, 35%产率)。ESI-MS [M+H]⁺:504.1。纯度:97.1%。¹H NMR (400MHz, DMSO):δ8.64 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 (dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 2H), 0.62-0.56 (m, 2H)。

[0985] 实施例87

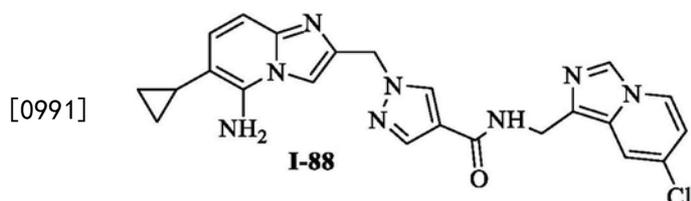
[0986] 方案87



[0988] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (**I-87**) 的合成。向在 THF/MeOH (3mL/1mL) 中的 2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸甲酯 (20mg, 0.039mmol) 的溶液中添加 LiBH_4 (4.25mg, 0.195mmol)。将所得反应物在室温下搅拌 1h。将反应物用 H_2O (3mL) 萃取并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型 HPLC 纯化, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (7.1mg, 37% 产率)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.2。纯度: 99.6%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.20-8.12 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.65 (dd, $J=7.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.78 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.74-3.70 (m, 2H), 2.96 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H), 0.92-0.79 (m, 2H), 0.67-0.63 (m, 2H)。

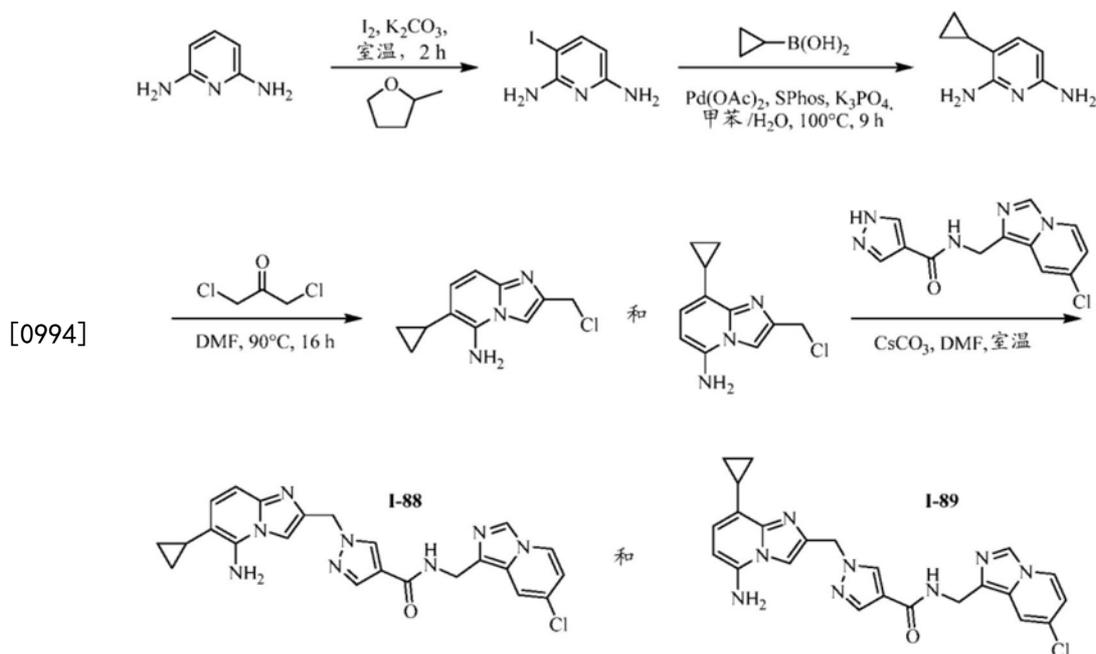
[0989] 实施例88

[0990] 参见实施例89的 1-((5-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (**I-88**) 的合成。



[0992] 实施例89

[0993] 方案88



[0995] 3-碘吡啶-2,6-二胺的合成。向在2-甲基四氢呋喃(35mL)中的3-碘吡啶-2,6-二胺(5.0g,45.9mmol)的溶液中添加 K_2CO_3 (6.7g,48.2mmol),之后在0.5h内逐滴添加在2-甲基四氢呋喃(20mL)中的 I_2 (12.2g,48.2mmol)的溶液。将所得反应物在室温下搅拌5h。将水(100mL)添加到反应物中并用EtOAc(150mL \times 2)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-碘吡啶-2,6-二胺(8.5g,产率:78.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:236.0。

[0996] 3-环丙基吡啶-2,6-二胺的合成。向在甲苯/H₂O(30mL/3mL)中的3-碘吡啶-2,6-二胺(2.0g,8.5mmol)和环丙基硼酸(2.2g,25.5mmol)的溶液中添加 K_3PO_4 (6.3g,29.8mmol)、SPhos(1.0g,2.6mmol)和Pd(OAc)₂(0.3g,1.3mmol)。将所得混合物在90°C下在N₂气氛下搅拌16h。将水(100mL)添加到反应物中并用EtOAc(100mL \times 3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-环丙基吡啶-2,6-二胺(0.78g,产率:61.9%)。ESI-MS[M+H]⁺:150.3。

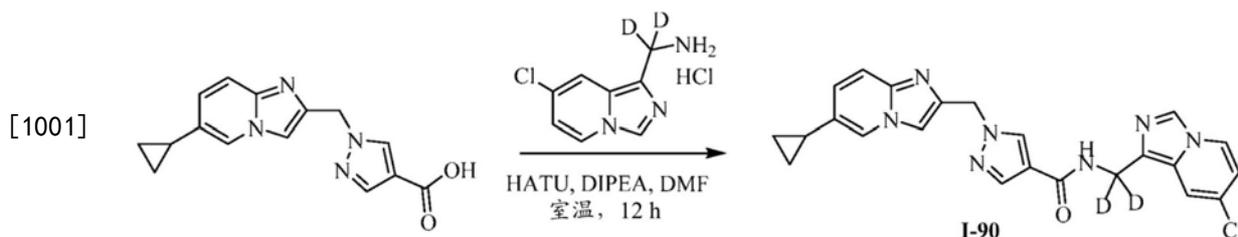
[0997] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺和2-(氯甲基)-8-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺的合成。向在DMF(10mL)中的3-环丙基吡啶-2,6-二胺(0.48g,3.22mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(2.04g,16.1mmol)。将混合物在90°C下搅拌16h。将水(50mL)添加到反应物中并用EtOAc(50mL \times 3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺和2-(氯甲基)-8-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺(0.18g,产率:16.4%)的混合物。ESI-MS[M+H]⁺:222.3。

[0998] 1-((5-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-88)和1-((5-氨基-8-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-89)的合成。向在DMF(4mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺和2-(氯甲基)-8-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺(80mg,0.36mmol)和N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(99mg,0.36mmol)的混合物中添加 Cs_2CO_3 (234mg,0.72mmol)。将混合

物在室温下搅拌8h。将水(50mL)添加到反应物中并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((5-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(16.4mg,产率:10.0%)。ESI-MS[M+H]⁺:461.2。纯度:99.5%,以及呈白色固体的1-((5-氨基-8-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(4.1mg,产率:2.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:461.1。纯度:95.3%。1-((5-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.58(t,J=5.6Hz,1H),8.37-8.13(m,3H),7.82(d,J=31.9Hz,3H),6.92(d,J=9.0Hz,1H),6.74-6.58(m,2H),6.41(s,2H),5.36(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),1.76(m,1H),0.88(m,2H),0.51(t,J=4.7Hz,2H)。1-((5-氨基-8-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.60(t,J=5.7Hz,1H),8.30(d,J=7.1Hz,1H),8.22(s,1H),7.89(s,1H),7.79(s,1H),7.65(s,1H),6.84-6.59(m,2H),6.28(s,2H),5.85(d,J=7.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),2.23(m,1H),0.92-0.79(m,2H),0.72(m,1H)。

[0999] 实施例90

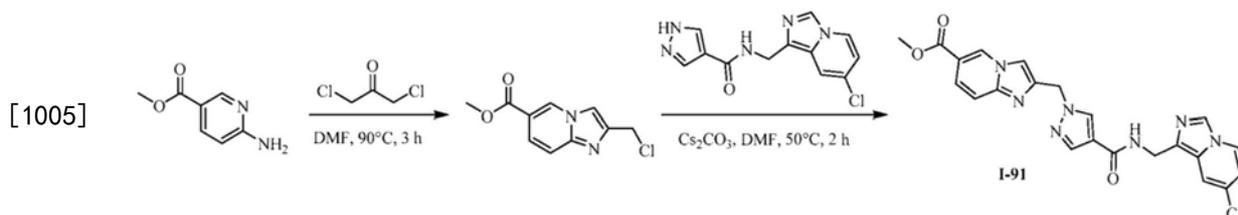
[1000] 方案89



[1002] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基-d₂)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-90)的合成。向在DMF(15mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(65mg,0.23mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲烷-d₂-胺盐酸盐(50mg,0.23mmol)和HATU(114mg,0.3mmol)的溶液中添加DIPEA(148mg,1.15mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O(25mL)添加到反应物中并用EtOAc(25mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基-d₂)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(20mg,产率:19%)。ESI-MS[M+H]⁺:448.2。纯度:95.1%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.56(s,1H),8.32-8.29(m,3H),8.20(s,1H),7.85(s,1H),7.78(s,1H),7.71(s,1H),7.39(d,J=9.3Hz,1H),6.99(d,J=9.3Hz,1H),6.71-6.58(m,1H),5.38(s,2H),1.91(ddd,J=13.3,8.6,5.1Hz,1H),0.91(q,J=5.7Hz,2H),0.66(q,J=5.0Hz,2H)。

[1003] 实施例91

[1004] 方案90

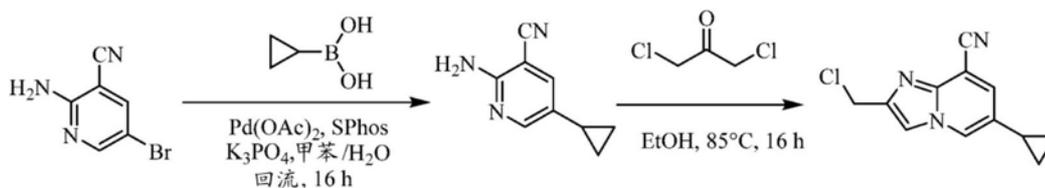


[1006] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯的合成。将在DMF (10mL) 中的6-氨基烟酸甲酯 (1.20g, 7.88mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (2.0g, 15.77mmol) 的混合物加热至90°C, 并搅拌3h。将反应混合物倒入H₂O (60mL) 中, 通过添加水性NaHCO₃将pH调节至9并用EtOAc (60mL×3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (EtOAc/PE=1:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯 (570mg, 32%)。ESI-MS [M+H]⁺: 225.1。

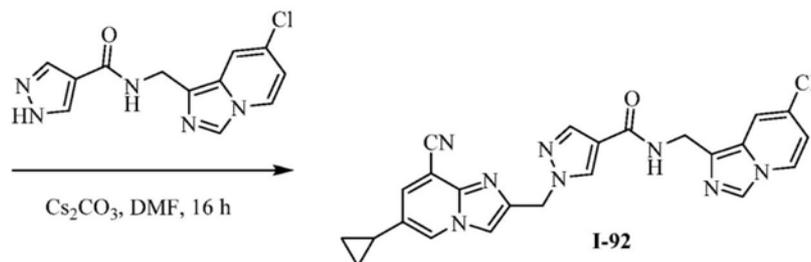
[1007] 2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯 (I-91) 的合成。将在DMF (5mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.36mmol)、2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯 (90mg, 0.40mmol) 和Cs₂CO₃ (235mg, 0.72mmol) 的混合物在50°C下搅拌2h。将反应混合物倒入H₂O (50mL) 中, 将固体沉淀并过滤以得到粗产物, 将其通过柱色谱法 (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯 (70mg, 42%)。ESI-MS [M+H]⁺: 464.1。纯度: 99.39%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.32 (s, 1H), 8.59 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.29 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, J=25.5, 9.5Hz, 2H), 6.65 (dd, J=7.5, 1.8Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[1008] 实施例92

[1009] 方案91



[1010]



[1011] 2-氨基-5-环丙基烟腈的合成。向在甲苯/H₂O (20mL/2mL) 中的2-氨基-5-溴烟腈 (1g, 5.1mmol)、环丙基硼酸 (647mg, 7.6mmol) 和K₃PO₄ (3.78g, 17.85mmol) 的混合物中添加Pd(OAc)₂ (114mg, 0.51mmol) 和SPhos (209mg, 0.51mmol)。将混合物在95°C下搅拌16h。将反应物冷却至室温并将反应残余物过滤。将滤液浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (EA/PE=4/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-氨基-5-环丙基烟腈 (570mg, 产率: 71%)。ESI-MS [M+

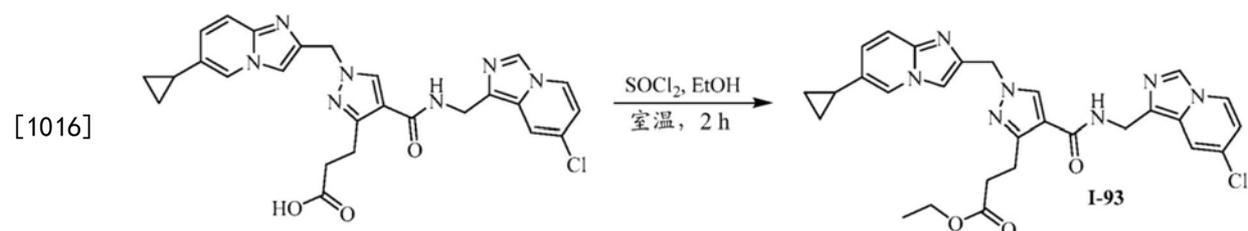
H]⁺:160.1。

[1012] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈的合成。向在EtOH(20mL)中的2-氨基-5-环丙基烟腈(570mg,3.58mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(1.37g,10.75mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌16h。将反应物浓缩,并且将残余物用NaHCO₃(水性溶液,20mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=2/1)纯化,以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(500mg,产率:58%)。ESI-MS[M+H]⁺:232.1。

[1013] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-92)的合成。向在干DMF(5mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(80mg,0.35mmol)的混合物中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(95mg,0.35mmol)和Cs₂CO₃(338mg,1.04mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。然后将H₂O(30mL)添加到反应物中并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(34.5mg,产率:21%)。ESI-MS[M+H]⁺:471.1。纯度:98.67%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.67(d,J=1.5Hz,1H),8.60(t,J=5.7Hz,1H),8.31-8.29(m,2H),8.24(s,1H),7.87(d,J=13.6Hz,2H),7.78(t,J=1.9Hz,2H),6.65(dd,J=7.4,2.1Hz,1H),5.47(s,2H),4.56(d,J=5.7Hz,2H),1.99-1.95(m,1H),0.97-0.93(m,2H),0.77-0.73(m,2H)。

[1014] 实施例93

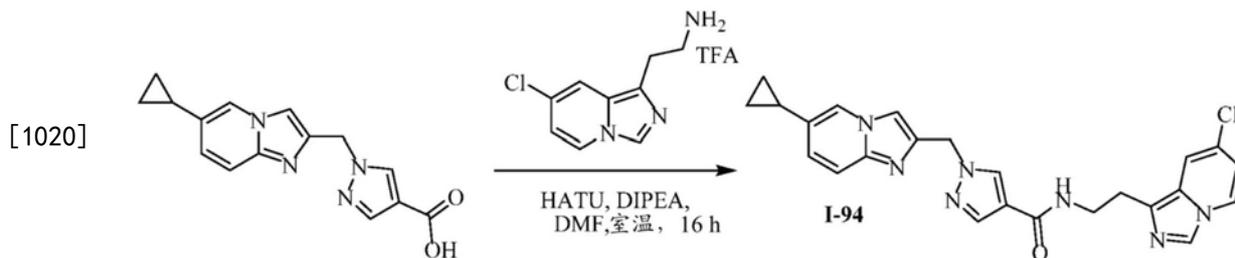
[1015] 方案92



[1017] 3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(I-93)的合成。向在EtOH(4mL)中的3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙酸(20mg,0.04mmol)的溶液中添加SOCl₂(0.5mL)。将反应物在室温下搅拌2h。浓缩后,将粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的3-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙酸乙酯(13mg,产率:57%)。ESI-MS[M+H]⁺:546.2。纯度:89.6%。¹H NMR(400MHz,MeOD):δ8.23(s,1H),8.17-8.11(m,2H),8.01(d,J=3.3Hz,1H),7.71(d,J=0.8Hz,1H),7.66(s,1H),7.35(d,J=9.4Hz,1H),7.07(dd,J=9.4,1.7Hz,1H),6.60(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),5.33(s,2H),4.65(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.15(t,J=7.6Hz,2H),2.69(t,J=7.6Hz,2H),1.95-1.89(m,1H),1.14(t,J=7.1Hz,3H),1.01-0.90(m,2H),0.72-0.66(m,2H)。

[1018] 实施例94

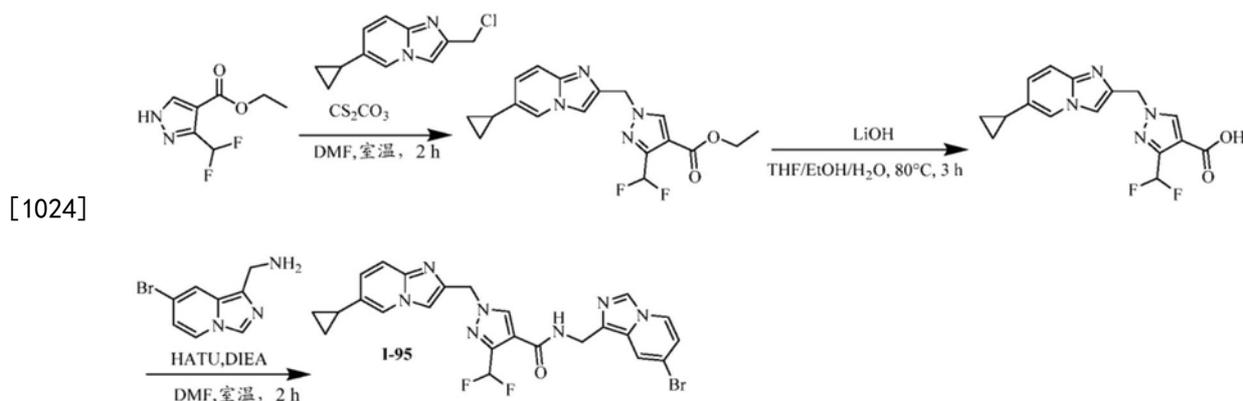
[1019] 方案93



[1021] N-(2-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-94) 的合成。将在DMF (10mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (60mg, 0.2mmol)、2-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙胺 (60mg, 0.2mmol)、HATU (90mg, 0.24mmol) 和DIPEA (0.1mL, 0.5mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将H₂O (20mL) 添加到反应物中并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈黄色固体的N-(2-(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (31mg, 产率: 33.8%)。ESI-MS [M+H]⁺: 460.1。纯度: 100.0%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.76 (d, J=22.4Hz, 2H), 7.60 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.40 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 6.57 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.44 (dd, J=13.2, 6.9Hz, 3H), 2.95 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.01-1.77 (m, 1H), 1.00-0.76 (m, 2H), 0.75-0.54 (m, 2H)。

[1022] 实施例95

[1023] 方案94



[1025] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。向在DMF (3mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (40mg, 0.19mmol)、N-(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙胺 (60mg, 0.19mmol) 和Cs₂CO₃ (248mg, 0.76mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (40mL) 稀释并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到呈棕色油状物的所需化合物1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (400mg, 产率: 67%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 361.1。

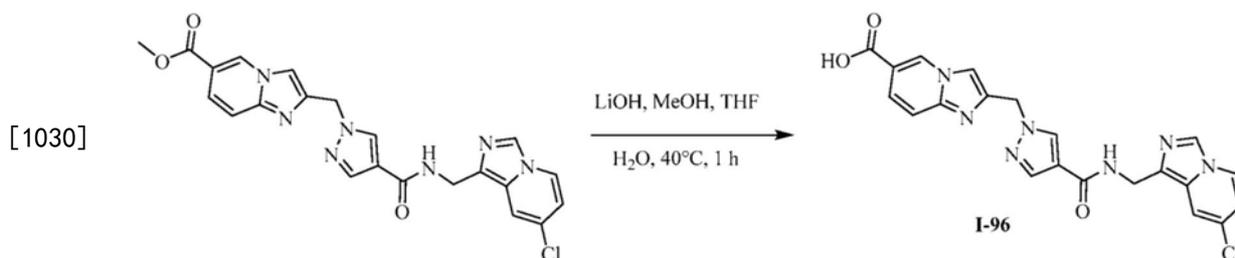
[1026] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸

的合成。将在THF/EtOH/H₂O (10mL/10mL/5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(400mg, 1.11mmol) 和LiOH(233mg, 5.55mmol) 的溶液在室温下搅拌3h。将大部分溶剂浓缩, 并通过添加1M HCl溶液将残余物的pH调节至4。将固体沉淀并过滤, 以得到呈棕色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(300mg, 产率:81%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:333.1。

[1027] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-95)的合成。将在DMF(5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(65mg, 0.19mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(50mg, 0.19mmol)、HATU(149mg, 0.39mmol) 和DIPEA(76mg, 0.58mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O(25mL) 稀释并用EtOAc(25mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过柱色谱法(PE/EA=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的所需化合物N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(18mg, 产率:18%)。ESI-MS[M+H]⁺:540.1。纯度:98.48%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.77(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.26(d, J=7.4Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.73(d, J=9.3Hz, 1H), 7.58(d, J=8.7Hz, 1H), 7.38(t, J=53.8Hz, 2H), 6.83-6.76(m, 1H), 5.69(s, 2H), 4.59(s, 2H), 2.11-2.02(m, 1H), 1.07-0.98(m, 2H), 0.82-0.72(m, 2H)。

[1028] 实施例96

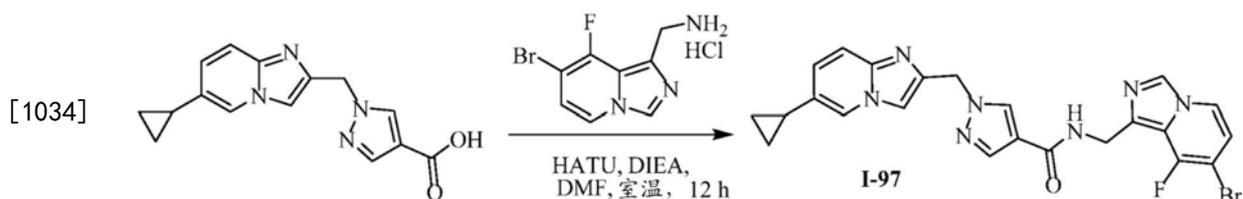
[1029] 方案95



[1031] 2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(I-96)的合成。向在甲醇(2mL)、THF(2mL)和H₂O(1mL) 中的2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯(35mg, 0.075mmol) 的溶液中添加一水氢氧化锂(44mg, 1.05mmol)。将混合物在40℃下搅拌1h。通过添加1M HCl溶液将残余物的pH值调节至4。将所得混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(25mg, 74%)。ESI-MS[M+H]⁺:225.1。纯度:93.06%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 13.15(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.59(t, J=5.8Hz, 1H), 8.31(m, 2H), 8.25(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.59(m, 2H), 6.65(dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 5.45(s, 2H), 4.56(d, J=5.7Hz, 2H)。

[1032] 实施例97

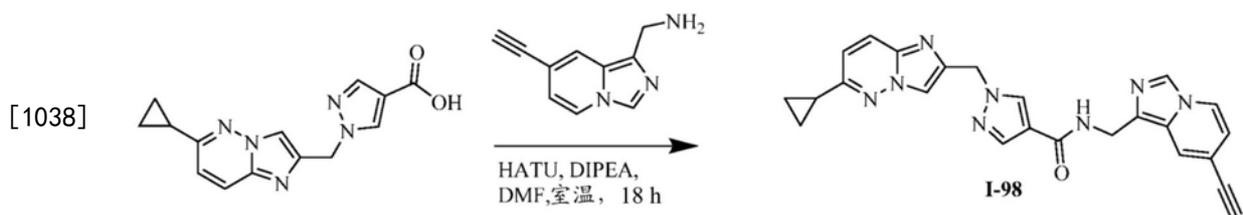
[1033] 方案96



[1035] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-97) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (60mg, 0.21mmol)、(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (84mg, 0.32mmol) 和HATU (120mg, 0.31mmol) 的溶液中添加DIPEA (81mg, 0.63mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (25mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 19%)。ESI-MS [M+H]⁺: 508.1。纯度: 98.9%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.46 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.42 (t, J=4.8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.82 (t, J=6.6Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.62 (d, J=5.2Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 2H)。

[1036] 实施例98

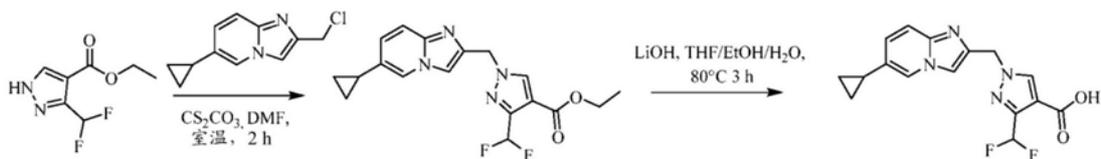
[1037] 方案97



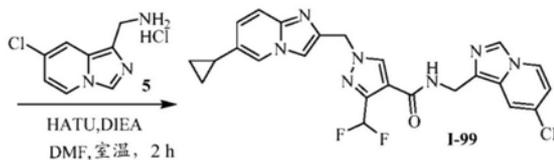
[1039] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)甲基)-N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-98) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (66mg, 0.23mmol)、(7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (47mg, 0.23mmol)、HATU (175mg, 0.46mmol) 和DIPEA (89mg, 0.69mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]喹啶-2-基)甲基)-N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (10mg, 产率: 10%)。ESI-MS [M+H]⁺: 437.2。纯度: 97.51%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.61 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.11 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H)。

[1040] 实施例99

[1041] 方案98



[1042]



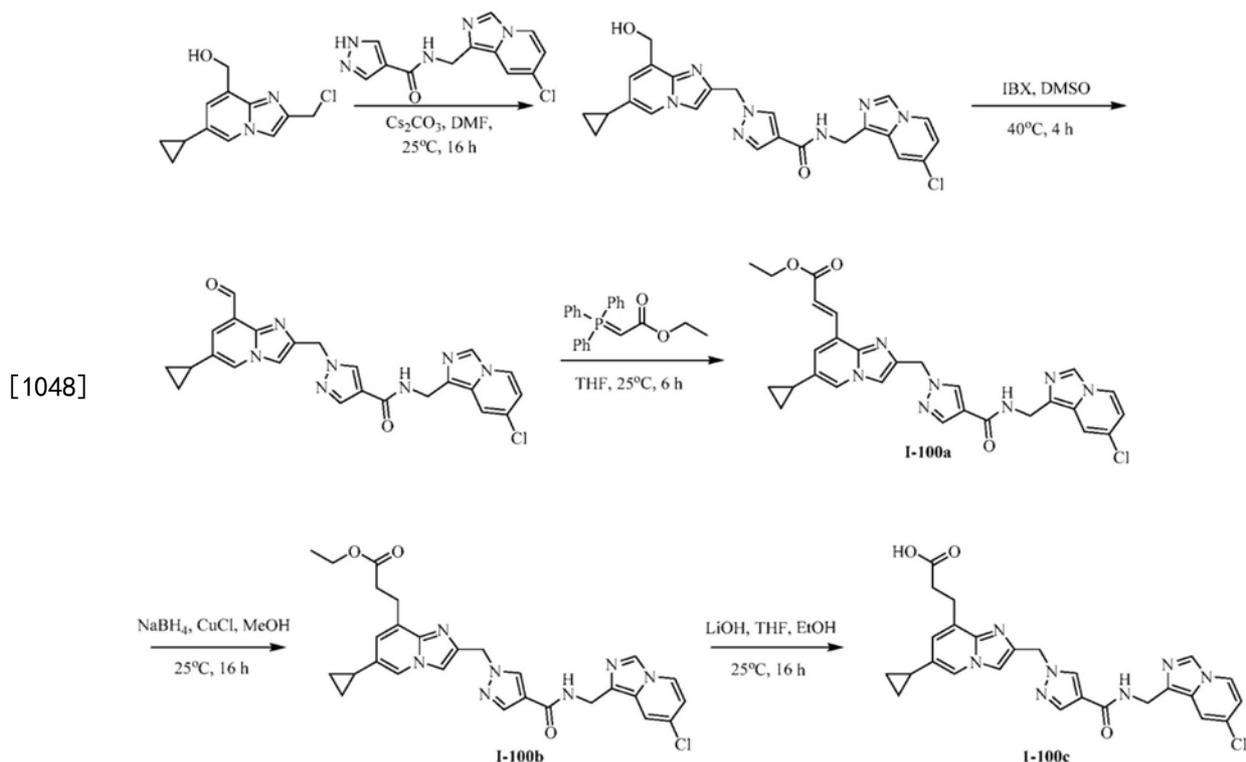
[1043] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(2mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(40mg, 0.19mmol)、N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(60mg, 0.19mmol)和 Cs_2CO_3 (248mg, 0.76mmol)的混合物在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用 H_2O (40mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,以得到呈棕色油状物的所需化合物1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(400mg,产率:67%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:361.1。

[1044] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/ H_2O (10mL/10mL/5mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(400mg, 1.11mmol)和LiOH(233mg, 5.55mmol)的溶液在室温下搅拌3h。将大部分溶剂浓缩,并通过添加1M HCl溶液将残余物的pH调节至4。将固体沉淀并过滤,以得到呈棕色固体的所需化合物1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(300mg,产率:81%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:333.2。

[1045] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-99)的合成。将在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(65mg, 0.19mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(41mg, 0.19mmol)、HATU(149mg, 0.39mmol)和DIPEA(76mg, 0.58mmol)的溶液在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用 H_2O (30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗品,将其通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的所需化合物N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(18mg,产率:18%)。ESI-MS[M+H]⁺:496.2。纯度:91.43%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.61(t, J=5.6Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.27(d, J=7.1Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.96-7.91(m, 2H), 7.85(s, 1H), 7.11(t, J=7.7Hz, 1H), 6.63(d, J=7.3Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 4.60(d, J=5.7Hz, 2H), 4.30(s, 1H), 2.22-2.13(m, 1H), 1.10-1.03(m, 2H), 1.00-0.94(m, 2H)。

[1046] 实施例100

[1047] 方案99



[1049] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。向在干DMF (10mL) 中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇 (370mg, 1.56mmol) 的混合物中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (430mg, 1.56mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.53g, 4.68mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h。然后添加 H_2O (50mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (400mg, 产率:53.8%)。ESI-MS[M+H]⁺:476.2。

[1050] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。向在DMSO (10mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (400mg, 0.84mmol) 的混合物中添加2-碘酰基苯甲酸 (472mg, 1.68mmol)。将混合物在40°C下搅拌4h。然后添加 H_2O (80mL), 并且将沉淀物过滤并干燥, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (200mg, 产率:50%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:474.1。

[1051] 3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙烯酸乙酯 (I-100a) 的合成。在0°C下, 向在干THF (8mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (200mg, 0.4mmol) 的混合物中添加(三苯基亚正磷基)乙酸乙酯 (152mg, 0.44mmol)。将混合物在25°C下搅拌6h, 浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-

a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙烯酸乙酯(120mg,产率:52%)。ESI-MS[M+H]⁺:544.2。纯度:93.12%。

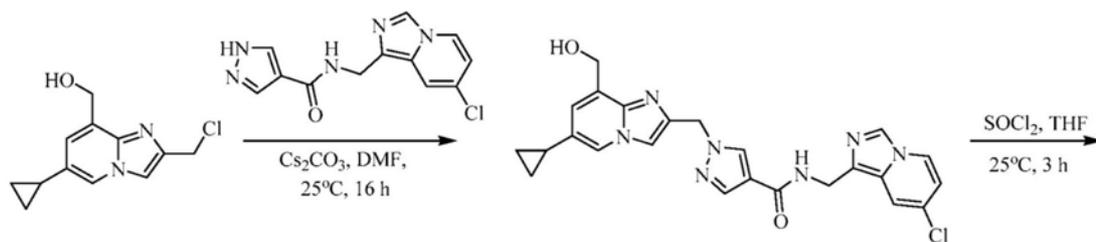
[1052] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.59(t,J=5.7Hz,1H),8.43-8.42(m,1H),8.31-8.29(m,2H),8.22(s,1H),7.90(s,1H),7.79-7.75(m,3H),7.64-7.60(m,1H),7.44-7.43(m,1H),6.64(dd,J=7.4,2.1Hz,1H),5.47(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),4.20(q,J=7.1Hz,2H),1.95-1.91(m,1H),1.27(t,J=7.1Hz,3H),0.94-0.91(m,2H),0.76-0.72(m,2H)。

[1053] 3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(I-100b)的合成。向在MeOH(5mL)中的3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙烯酸乙酯(120mg,0.22mmol)的混合物中添加CuCl(43mg,0.44mmol)和NaBH₄(25mg,0.66mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(110mg,产率:91%)。ESI-MS[M+H]⁺:546.2。纯度:99.11%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.59(t,J=5.5Hz,1H),8.31-8.29(m,2H),8.20-8.19(m,2H),7.88(s,1H),7.78(s,1H),7.66(s,1H),6.82(s,1H),6.64(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),5.40(s,2H),4.55(d,J=5.6Hz,2H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.07(t,J=7.6Hz,2H),2.77(t,J=7.6Hz,2H),1.90-1.84(m,1H),1.14(t,J=7.1Hz,3H),0.92-0.87(m,2H),0.66-0.62(m,2H)。

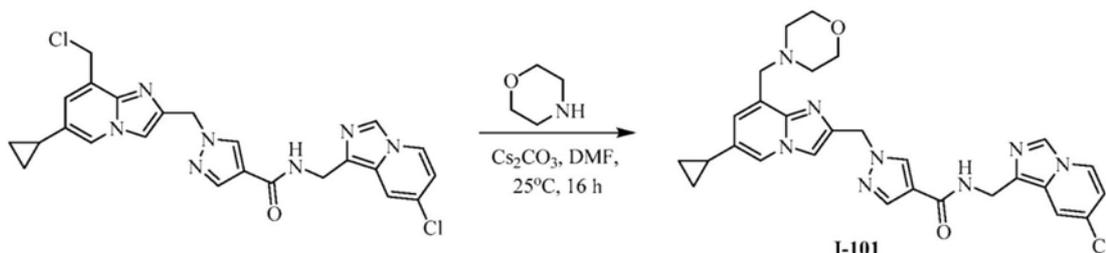
[1054] 3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸(I-100c)的合成。向在THF/EtOH/H₂O(1mL/1mL/1mL)中的3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(40mg,0.07mmol)的混合物中添加LiOH(5.3mg,0.22mmol)。将混合物在25℃下搅拌6h。通过添加1M HCl溶液将残余物的pH调节至4。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸(14mg,产率:37%)。ESI-MS[M+H]⁺:518.2。纯度:99.18%。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ12.18(s,1H),8.59(t,J=5.6Hz,1H),8.31-8.29(m,2H),8.20-8.18(m,2H),7.88(s,1H),7.78(s,1H),7.65(s,1H),6.82(s,1H),6.66-6.63(m,1H),5.40(s,2H),4.55(d,J=5.6Hz,2H),3.04(t,J=7.5Hz,2H),2.69(t,J=7.6Hz,2H),1.89-1.85(m,1H),0.90-0.88(m,2H),0.66-0.64(m,2H)。

[1055] 实施例101

[1056] 方案100



[1057]



[1058] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。向在干DMF (10mL) 中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇 (370mg, 1.56mmol) 的混合物中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (430mg, 1.56mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.53g, 4.68mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h。然后将 H_2O (100mL) 添加到反应物中并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (400mg, 产率: 53.9%)。ESI-MS[M+H]⁺: 476.1。

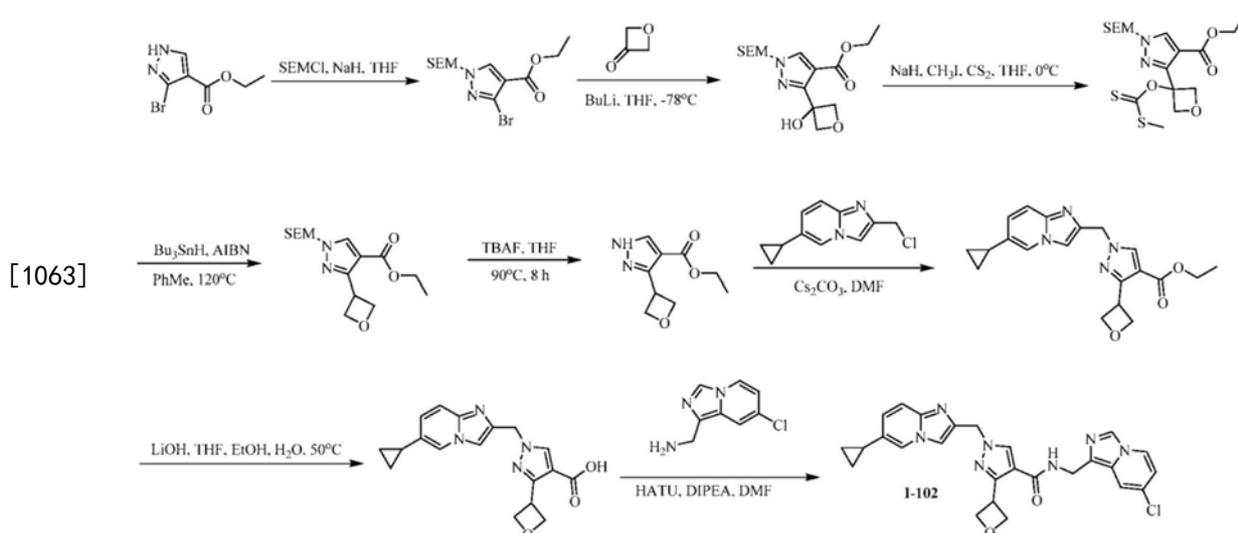
[1059] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。向在THF (2mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.1mmol) 的混合物中添加 SOCl_2 (0.5mL)。将混合物在25°C下搅拌3h。然后将反应混合物浓缩, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 产率: 96%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 494.1。

[1060] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(吗啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-101) 的合成。向在干DMF (3mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.1mmol) 的混合物中添加吗啉 (17.6mg, 0.2mmol) 和 Cs_2CO_3 (163mg, 0.5mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=8/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(吗啉代甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (11.6mg, 产率: 21%)。ESI-MS[M+H]⁺: 545.2。纯度: 99.15%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.64 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.75

(s, 2H), 3.60–3.58 (m, 4H), 2.44 (s, 4H), 1.96–1.89 (m, 1H), 0.94–0.89 (m, 2H), 0.66–0.62 (m, 2H)。

[1061] 实施例102

[1062] 方案101



[1064] 3-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。在0℃下N₂下,向在THF(5mL)中的3-溴-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(547mg,2.5mmol)和NaH(150mg,3.75mmol,60%油状物)的溶液中添加SEMCl(458mg,2.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H₂O(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的3-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(873mg,产率:99%)以及N1和N2区域异构体的混合物。ESI-MS[M+H]⁺:350.1。

[1065] 3-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。在-78℃下在N₂下,向在THF(8mL)中的3-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(615mg,1.76mmol)的溶液中添加BuLi(0.9mL,2.11mmol,在己烷中的2.4M溶液)。然后添加氧杂环丁-3-酮(2.1mL,35.2mmol)。使反应物升温至室温并搅拌2h。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过快速柱(PE:EA=2:1)纯化,以得到呈黄色油状物的3-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(169mg,产率:28%)。ESI-MS[M+H]⁺:343.2。

[1066] 3-(3-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在THF(1mL)中的NaH(54mg,1.34mmol,60%油状物)的混合物中逐滴添加在THF(0.5mL)中的3-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(306mg,0.89mmol)的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌30min。然后在0℃下将在THF(0.5mL)中的CS₂(102mg,1.34mmol)的溶液逐滴添加到反应物中。将所得溶液在0℃下再搅拌1h。在0℃下,向上述混合物中逐滴添加在THF(0.5mL)中的碘甲烷(190mg,1.34mmol)的溶液。将所得溶液在0℃下搅拌1h,然后用水性NH₄Cl(10mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗

涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的3-(3-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(385mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:433.1。

[1067] 3-(氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。向在甲苯(10mL)中的3-(3-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(来自前一步骤中的385粗品)的溶液中添加Bu₃SnH(311mg,1.07mmol)和AIBN(29mg,0.18mmol)。将所得混合物在120℃下搅拌3h。将反应物冷却至室温并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过硅胶柱(PE/EA=5/1)纯化,以分离出呈黄色油状物的3-(氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(204mg,产率:70%)。ESI-MS[M+H]⁺:327.2。

[1068] 3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。向TBAF(3.2mL,3.13mmol,在THF中的1M溶液的)溶液中添加3-(氧杂环丁-3-基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(204mg,0.63mmol)。将混合物在90℃下搅拌8h。将H₂O(25mL)添加到反应物中并用EtOAc(35mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EA=1/2)纯化,以分离出呈白色固体的3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(81mg,产率:66%)。ESI-MS[M+H]⁺:197.2。

[1069] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。向在DMF(5mL)中的3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(50mg,0.25mmol)的溶液中添加2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(63mg,0.31mmol)和Cs₂CO₃(245mg,0.75mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到残余物,将其通过硅胶柱(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(90mg,产率:98%)。ESI-MS[M+H]⁺:367.2。

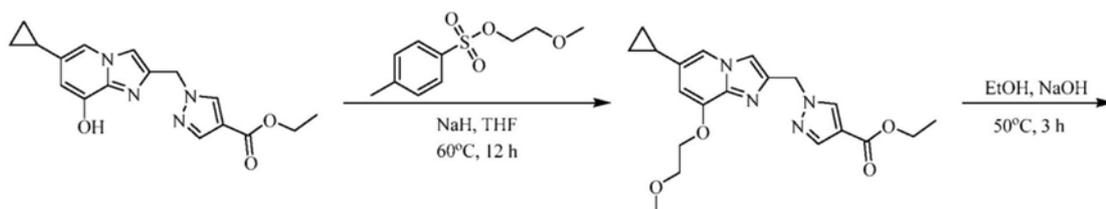
[1070] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O(2mL/2mL/1mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(45mg,0.12mmol)的溶液中添加LiOH(10mg,0.24mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌3h。将混合物冷冻干燥,以得到呈锂盐形式的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸(50mg粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:339.2。

[1071] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-102)的合成。向在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-羧酸(来自前一步骤中的50mg粗品)的溶液中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(22mg,0.12mmol)、HATU(91mg,0.24mmol)和DIPEA(47mg,0.36mmol)。将混合物在室温下搅拌14h。将H₂O(20mL)添加到反应物中并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过快速硅胶柱(DCM/MeOH=8/1)纯化,以分离出呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-3-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(34.8mg,产率:

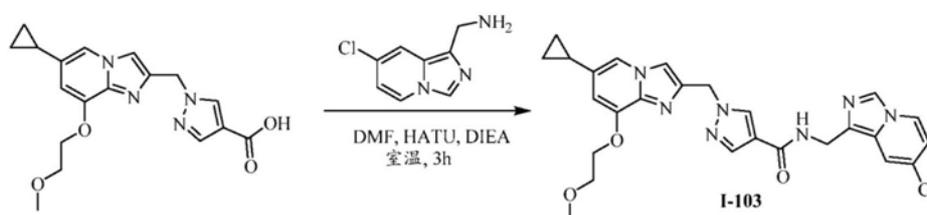
58%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 502.1。纯度: 97.10%。 1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.43 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30-8.29 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=9.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=7.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.83-4.82 (m, $J=8.4, 2$ H), 4.71-4.68 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.50 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

[1072] 实施例103

[1073] 方案102



[1074]



[1075] 1-((8-((2-甲氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。向在THF (10mL) 中的1-((8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (200mg, 0.59mmol) 的混合物中添加4-甲基苯磺酸2-甲氧基乙酯 (1.4g, 5.9mmol) 和NaH (25mg, 0.88mmol)。将所得混合物在60°C下搅拌12h。然后将反应物用H₂O (10mL) 淬灭并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品。将粗品用制备型TLC (PE/EA=3/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((8-((2-甲氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (158mg, 产率: 70%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 385.1。

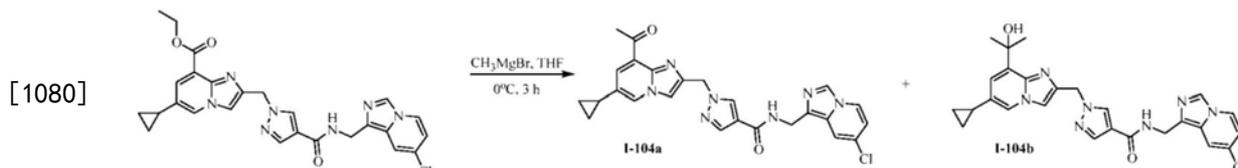
[1076] 1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在EtOH (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (158mg, 0.41mmol) 的混合物中添加在H₂O (2mL) 中的NaOH (64mg, 1.6mmol)。将混合物在50°C下搅拌3h。将反应物的pH值调节至2-3。将所得混合物浓缩, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (210mg, 粗品), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 357.1。

[1077] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-103) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (210mg, 来自上一步骤中的粗品) 的混合物中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (126mg, 0.58mmol)、DIPEA (146mg, 1.45mmol) 和HATU (1.67g, 0.44mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (30mL) 淬灭并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,

以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(28.7mg,产率:2步中13%)。ESI-MS[M+H]⁺:534.2。纯度:98.1%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.69(t,J=5.6Hz,1H),8.62(s,1H),8.57(s,1H),8.36(d,J=7.5Hz,1H),8.32(s,1H),8.11(s,1H),7.97(s,1H),7.87(s,1H),7.64(s,1H),6.77(d,J=7.3Hz,1H),5.63(s,2H),4.78(s,2H),4.61(d,J=5.6Hz,2H),3.63-3.56(m,2H),3.53-3.37(m,2H),3.20(s,3H),2.10-2.04(m,1H),1.06-1.02(m,2H),0.79-0.75(m,2H)。

[1078] 实施例104

[1079] 方案103

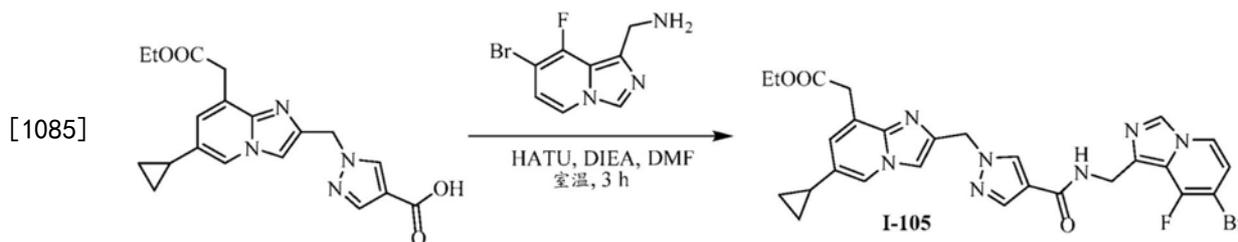


[1081] 1-((8-乙酰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-104a)的合成。在0°C下,将在THF(5mL)中的2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯(150mg,0.29mmol)的混合物中添加CH₃MgBr(在THF中1M,1.45mL,1.45mmol)。将混合物在0°C下在N₂下搅拌3h。将反应物用饱和NH₄Cl(水性溶液,3mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((8-乙酰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(1.5mg,产率:1.05%)。ESI-MS[M+H]⁺:488.2。纯度:95.1%。¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 8.85(s,1H),8.72(d,J=1.0Hz,1H),8.45(d,J=1.4Hz,1H),8.34-8.30(m,2H),8.06(s,1H),7.98(s,1H),7.92(s,1H),6.89(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),5.71(s,2H),4.77(s,2H),2.78(s,3H),2.22-2.17(m,1H),1.20-1.12(m,2H),1.01-0.87(m,2H)。

[1082] 根据以上反应,还分离出呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-羟基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-104b)(3.8mg,产率:2.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:504.2。纯度:98.1%。¹H NMR(400MHz,MeOD): δ 8.15(s,1H),8.06-8.05(m,2H),7.98(s,1H),7.82(s,1H),7.63(s,1H),7.55(s,1H),7.06(s,1H),6.55-6.49(m,1H),5.38(s,2H),4.58(s,2H),1.87-1.79(m,1H),1.58(s,6H),0.91-0.83(m,2H),0.65-0.58(m,2H)。

[1083] 实施例105

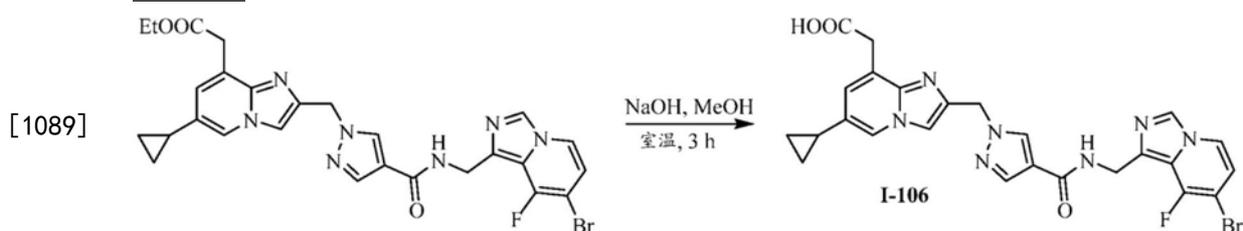
[1084] 方案104



[1086] 2-(2-((4-(((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯(I-105)的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(150mg,0.42mmol)的混合物中添加(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(235mg,0.84mmol)、DIPEA(150mg,1.15mmol)和HATU(240mg,0.63mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加H₂O(30mL)并将反应物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-(((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸酯(21.6mg,产率:10.2%)。ESI-MS[M+H]⁺:494.1。纯度:97.7%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.61(s,1H),8.49-8.47(m,2H),8.30(s,1H),8.15(d,J=7.4Hz,1H),8.08(s,1H),7.96(s,1H),7.56(s,1H),6.84(dd,J=7.2,6.2Hz,1H),5.62(s,2H),4.64(d,J=5.2Hz,2H),4.11-4.06(m,4H),2.07-2.00(m,1H),1.16(t,J=7.1Hz,3H),1.06-1.01(m,2H),0.77-0.73(m,2H)。

[1087] 实施例106

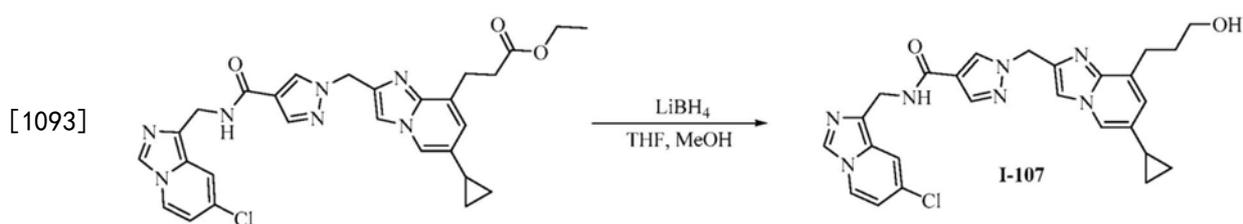
[1088] 方案105



[1090] 2-(2-((4-(((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸(I-106)的合成。向在EtOH(2mL)中的2-(2-((4-(((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯(20mg,0.034mmol)的溶液中添加在H₂O(1mL)中的NaOH(4mg,0.16mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将混合物的pH调节至2-3。将所得混合物浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-(((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸(7.1mg,产率:37%)。ESI-MS[M+H]⁺:566.1。纯度:92.9%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.48-8.38(m,2H),8.36(s,1H),8.20-8.18(m,2H),8.14(d,J=7.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.65(s,1H),6.91(s,1H),6.82(t,J=6.6Hz,1H),5.38(s,2H),4.62(d,J=4.9Hz,2H),3.72(s,2H),1.90-1.86(m,1H),0.93-0.85(m,2H),0.66-0.61(m,2H)。

[1091] 实施例107

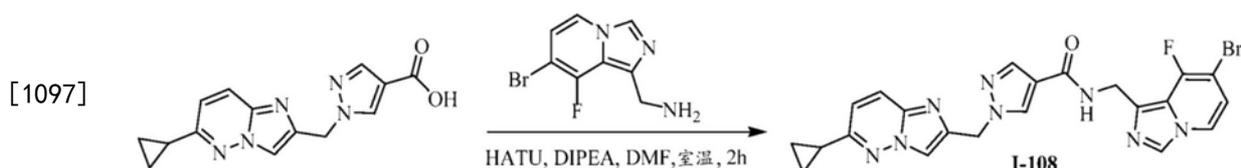
[1092] 方案106



[1094] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-107)的合成。在0℃下向在THF/MeOH(5mL/0.5mL)中的3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(35mg,0.064mmol)的溶液中添加LiBH₄(7mg,0.321mmol)。将所得反应物在室温下搅拌4h。将H₂O(15mL)添加到反应物中并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(10mg,产率:31%)。ESI-MS[M+H]⁺:504.2。纯度:97.9%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.58(t,J=5.7Hz,1H),8.32-8.28(m,2H),8.22-8.15(m,2H),7.88(s,1H),7.78(s,1H),7.64(s,1H),6.80(s,1H),6.66-6.62(m,1H),5.39(s,2H),4.57-4.52(m,3H),3.44-3.92(m,2H),2.88-2.78(m,2H),1.94-1.77(m,3H),0.92-0.87(m,2H),0.69-0.59(m,2H)。

[1095] 实施例108

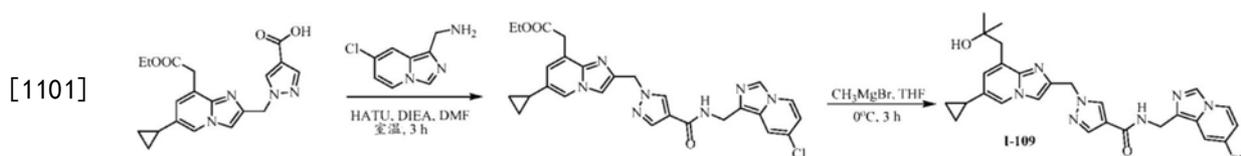
[1096] 方案107



[1098] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-108)的合成。将在干DMF(4mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(46mg,0.16mmol)、HATU(76mg,0.20mmol)和DIPEA(103mg,0.80mmol)的混合物在室温下搅拌1h。然后添加(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(40mg,0.16mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。添加水(30mL)并将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩以得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(8mg,产率:9.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:509.1。纯度:98.27%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.46(d,J=2.4Hz,1H),8.40(t,J=5.2Hz,1H),8.20(s,1H),8.14(d,J=7.4Hz,1H),8.10(s,1H),7.93(d,J=9.5Hz,1H),7.83(s,1H),7.11(d,J=9.5Hz,1H),6.85-6.79(m,1H),5.42(s,2H),4.62(d,J=5.2Hz,2H),2.22-2.13(m,1H),1.12-1.03(m,2H),1.00-0.94(m,2H)。

[1099] 实施例109

[1100] 方案108



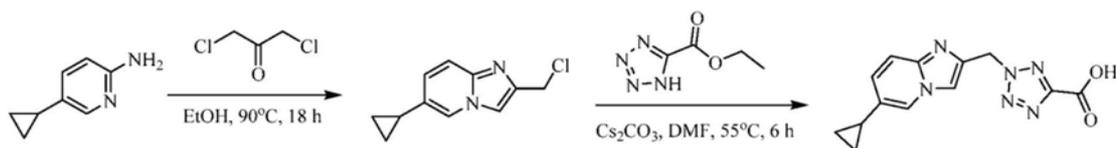
[1102] 2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯的合成。向在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸

(150mg, 0.41mmol) 的混合物中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(107mg, 0.49mmol)、DIPEA(0.49mL, 3mmol)和HATU(234mg, 0.62mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯(70mg,产率:32%)。ESI-MS[M+H]⁺: 532.1。

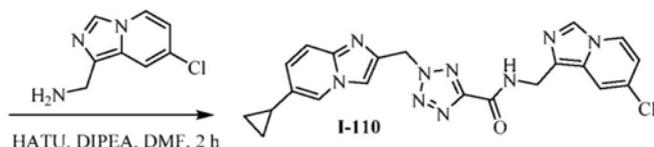
[1103] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-羟基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-109)的合成。在0℃下,向在THF(5mL)中的2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯(70mg, 0.13mmol)的混合物中添加CH₃MgBr(在THF中1M, 0.65mL, 0.65mmol)。将混合物在0℃下在N₂下搅拌3h。将反应物用NH₄Cl(10mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-羟基-2-甲基丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(5.4mg,产率:8%)。ESI-MS[M+H]⁺: 518.2。纯度:99.1%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ8.58(s, 1H), 8.32-8.30(m, 2H), 8.18(d, J=8.3Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.65(d, J=7.3Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 5.24(s, 1H), 4.56(d, J=5.2Hz, 2H), 2.98(s, 2H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.06(s, 6H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.67-0.62(m, 2H)。

[1104] 实施例110

[1105] 方案109



[1106]



[1107] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在EtOH(5mL)中的5-环丙基吡啶-2-胺(320mg, 2.38mmol)、1,3-二氯丙-2-酮(906mg, 7.14mmol)的混合物在90℃下搅拌18h。添加饱和水性NaHCO₃(20mL)并将混合物用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=2/1)纯化,以得到呈棕色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(200mg,产率:41%)。ESI-MS[M+H]⁺: 207.1。

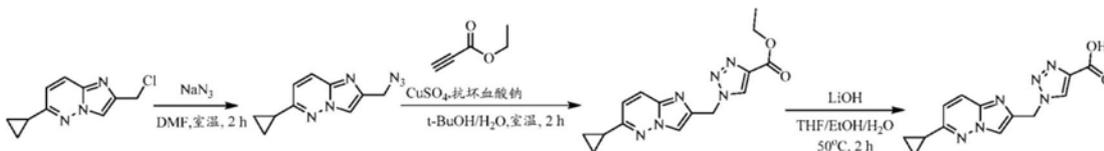
[1108] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸的合成。将在DMF(5mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(104mg, 0.5mmol)、1H-四唑-5-羧酸乙酯(71mg, 0.5mmol)和Cs₂CO₃(978mg, 3mmol)的混合物在55℃下搅拌6h。冷却至室温后,添加

H₂O (30mL) 并将混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取。通过添加1M水性HCl将H₂O层的pH值调节至5-6, 然后冷冻干燥, 以得到呈黄色固体的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸 (71mg, 产率: 50%)。所述黄色固体在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1。

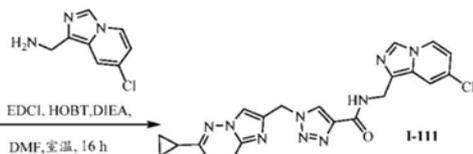
[1109] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺 (I-109) 的合成。将在DMF (3mL) 中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸 (71mg, 0.25mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (36mg, 0.2mmol)、HATU (190mg, 0.5mmol) 和DIPEA (97mg, 0.75mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。添加水 (20mL) 并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶柱色谱法 (CH₂Cl₂/CH₃OH=10/1) 纯化, 以提供呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺 (20.2mg, 产率: 23%)。ESI-MS [M+H]⁺: 448.1。纯度: 98.48%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.44 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.4, 1.6Hz, 1H), 6.65 (dd, J=7.4, 2.0Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.64 (d, J=5.9Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.02-0.84 (m, 2H), 0.83-0.57 (m, 2H)。

[1110] 实施例111

[1111] 方案110



[1112]



[1113] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成。向在干DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (900mg, 4.33mmol) 的溶液中添加NaN₃ (631mg, 9.71mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并将混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶快速色谱法 (EtOAc/PE=40%) 纯化, 以得到呈深红色油状物的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (735mg, 产率: 79%)。ESI-MS [M+H]⁺: 215.2。

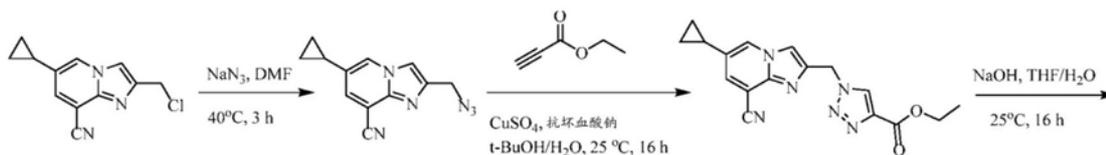
[1114] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (5mL/5mL) 的混合物中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (730mg, 3.41mmol) 和丙炔酸乙酯 (501.42mg, 5.11mmol) 的溶液中添加CuSO₄ (543.85mg, 3.41mmol) 和抗坏血酸钠 (675.05mg, 3.41mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法 (EtOAc/PE=10%) 纯化, 以得到呈红色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (600mg, 产率: 56.44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 313.2。

[1115] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O(2mL/2mL/1mL)的混合物中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(100mg,0.32mmol)的溶液中添加LiOH(15.33mg,0.64mmol)。将混合物加热至50℃持续2h。然后将混合物冷冻干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(110mg,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:285.1。

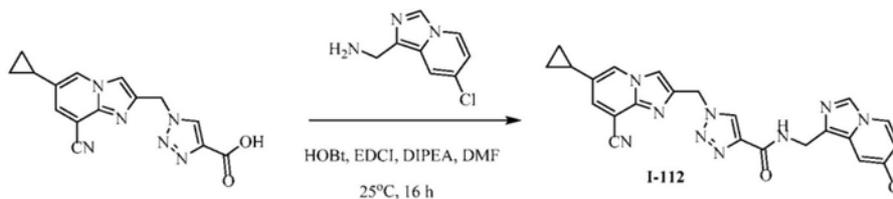
[1116] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-111)的合成。向在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(30mg,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加EDCI(30.35mg,0.158mmol)、HOBT(21.39mg,0.158mmol)、DIPEA(68.20mg,0.528mmol)和(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(19.17mg,0.106mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16h。添加水(15mL)并将混合物用乙酸乙酯(25mL×4)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(28mg,产率:59.09%)。ESI-MS[M+H]⁺:448.2。纯度:96%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.91(t,J=5.8Hz,1H),8.57(s,1H),8.33-8.27(m,2H),8.19(s,1H),7.93(d,J=9.4Hz,1H),7.83(s,1H),7.10(d,J=9.4Hz,1H),6.67-6.62(m,1H),5.75(s,2H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),2.22-2.13(m,1H),1.12-1.02(m,2H),1.00-0.94(m,2H)。

[1117] 实施例112

[1118] 方案111



[1119]



[1120] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈的合成。向在干DMF(2mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(100mg,0.43mmol)的混合物中添加NaN₃(39mg,0.65mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。然后添加H₂O(20mL)并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(EA/PE=3/2)纯化,以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(70mg,产率:68%)。ESI-MS[M+H]⁺:239.2。

[1121] 1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O(3/3mL)中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(70mg,0.29mmol)、CuSO₄(24mg,0.15mmol)、抗坏血酸钠(30mg,0.15mmol)的混合物中添加丙炔酸乙酯(43mg,0.44mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h,然后浓缩以得到粗产物。添

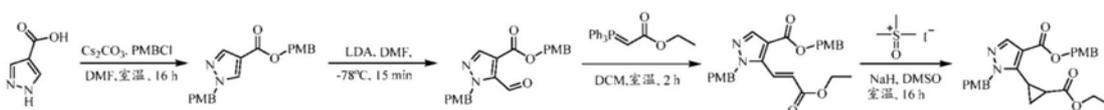
加PE/EA (10mL/1mL), 在25℃下搅拌5min, 并且将固体过滤并用PE洗涤, 以得到呈黄色固体的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (95mg, 产率:96%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:337.2。

[1122] 1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (4mL/2mL) 中的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (95mg, 0.28mmol) 的混合物中添加NaOH (34mg, 0.85mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。用1M HCl将混合物的pH调节至5, 然后用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到呈灰色固体的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 产率:80%)。ESI-MS[M+H]⁺:309.2。

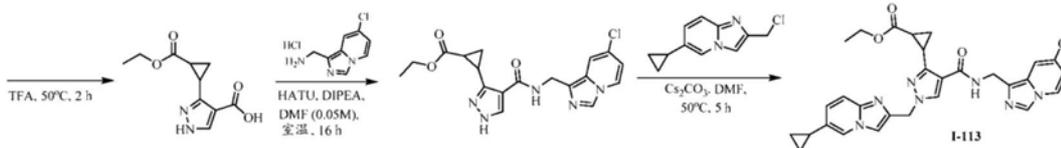
[1123] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-112) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (60mg, 0.19mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (42mg, 0.23mmol)、HOBT (54mg, 0.4mmol)、EDCI (75mg, 0.4mmol) 的混合物中添加DIPEA (126mg, 0.98mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。添加水 (20mL), 用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (53.7mg, 产率:58%)。ESI-MS[M+H]⁺:472.1。纯度:99.54%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.94 (s, 1H), 8.69-8.60 (m, 2H), 8.31-8.30 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.98-1.97 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.76-0.75 (m, 2H)。

[1124] 实施例113

[1125] 方案112



[1126]



[1127] 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯的合成。将在DMF (100mL) 中的1H-吡唑-4-羧酸 (6g, 53.53mmol)、PMBCl (18.4g, 117.76mmol) 和Cs₂CO₃ (52.3mg, 160.59mmol) 的溶液在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O (600mL) 中并用EtOAc (500mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化, 以得到呈白色固体的1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (9.8g, 产率:52%)。ESI-MS[M+H]⁺:353.2。

[1128] 5-甲酰基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯的合成。在-78℃下, 在10min内向在THF (100mL) 中的1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (9.8g,

27.81mmol) 的溶液中逐滴添加LDA (41.7mL, 41.7mmol)。搅拌5min后, 添加DMF (12.2g, 167.86mmol)。将所得混合物在-78℃下再搅拌10min。将反应物用饱和NH₄Cl水性溶液 (100mL) 淬灭并用EtOAc (200mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/3) 纯化, 以得到呈白色固体的5-甲酰基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (4.9g, 产率: 44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 403.1。

[1129] (E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯的合成。在0℃下, 向在DCM (100mL) 中的5-甲酰基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (4.9g, 12.88mmol) 的溶液中分批添加2-(三苯基-15-亚磷酰基) 乙酸乙酯 (5.83g, 16.74mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。添加水 (200mL) 并将混合物用DCM (200mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/3) 纯化, 以得到呈黄色固体的(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (5.7g, 98%)。ESI-MS [M+H]⁺: 451.2。

[1130] 5-(2-(乙氧基羰基) 环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯的合成。在室温下, 向在DMSO (10mL) 中的NaH (102mg, 2.68mmol) 的悬浮液中添加三甲基碘化亚砷 (967mg, 4.39mmol)。将混合物在室温下搅拌10min。然后添加在DMSO/THF (6mL, 1/1 (v/v)) 中的(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (1.1g, 2.44mmol) 的溶液。将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用NH₄Cl水性溶液 (100mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-(2-(乙氧基羰基) 环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (1.1g, 产率: 97%)。ESI-MS [M+H]⁺: 465.2。

[1131] 3-(2-(乙氧基羰基) 环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在TFA (10mL) 中的5-(2-(乙氧基羰基) 环丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-羧酸4-甲氧基苄酯 (1.1g, 2.37mmol) 的溶液在50℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩并在H₂O (50mL) 中稀释, 并通过添加饱和NaHCO₃将pH调节至6-7, 然后用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/3) 纯化, 以得到呈黄色固体的3-(2-(乙氧基羰基) 环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸 (230mg, 产率: 43%)。ESI-MS [M+H]⁺: 225.1。

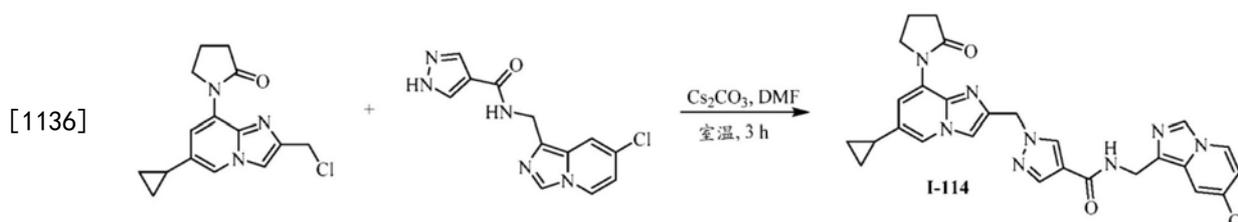
[1132] 2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基) 环丙烷-1-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的3-(2-(乙氧基羰基) 环丙基)-1H-吡唑-4-羧酸 (230mg, 1.03mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (337mg, 1.545mmol)、HATU (431mg, 1.133mmol) 和DIPEA (399mg, 3.09mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O (120mL) 中并用EtOAc/THF (80mL×3, 5/1 (v/v)) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基) 环丙烷-1-羧酸乙酯 (150mg, 产率: 38%)。ESI-MS [M+H]⁺: 388.1。

[1133] 2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-3-基) 环丙烷-1-羧酸乙酯 (I-113) 的合成。将在DMF (6mL) 中的2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基) 环丙烷-1-羧酸乙酯 (150mg, 0.387mmol)、2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (96mg,

0.464mmol) 和 Cs_2CO_3 (189mg, 0.581mmol) 的混合物在 50°C 下搅拌 5h。添加水 (50mL) 并用 EtOAc (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=8/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的 2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-3-基) 环丙烷-1-羧酸乙酯 (110mg, 产率: 51%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 558.2。纯度: 95.76%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.45 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.28 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=9.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J=7.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.08 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.18 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

[1134] 实施例114

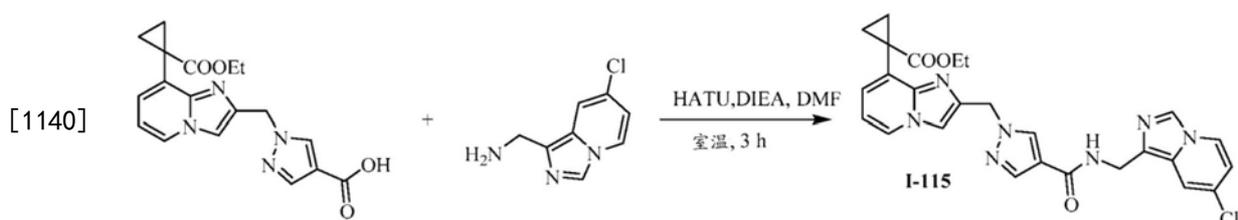
[1135] 方案113



[1137] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-114) 的合成。将在 DMF (3mL) 中的 1-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 吡咯烷-2-酮 (25mg, 0.087mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (26mg, 0.095mmol) 和 Cs_2CO_3 (70mg, 0.216mmol) 的混合物在室温下搅拌 3h。将反应物用 H_2O (30mL) 淬灭并用 EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过制备型 HPLC 纯化, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (16.2mg, 产率: 35%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529.2。纯度: 99.4%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.58 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.31-8.30 (m, 2H), 8.26 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=7.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.45 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 2H)。

[1138] 实施例115

[1139] 方案114

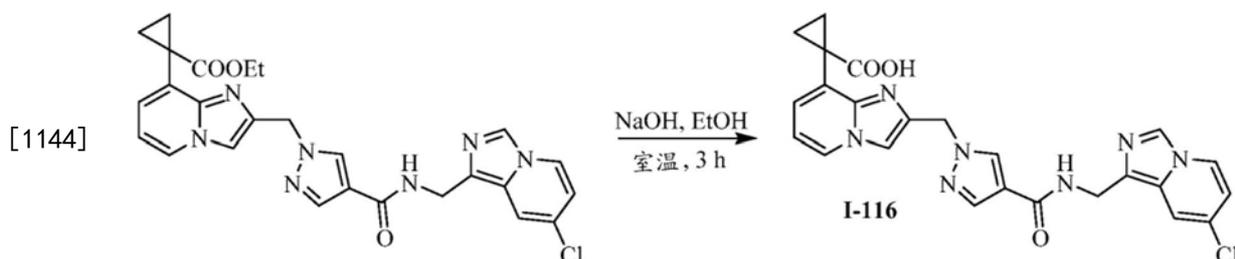


[1141] 1-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 环丙烷-1-羧酸乙酯 (I-115) 的合成。将在 DMF (3mL) 中的 1-((8-(1-(乙氧基羰基) 环丙基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (108mg,

0.27mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(89mg,0.41mmol)、DIPEA(174mg,1.35mmol)和HATU(205mg,0.54mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯(13.4mg,产率:8.9%)。ESI-MS[M+H]⁺:558.2。纯度:98.1%。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ 8.25(s,1H),8.15(d,J=7.5Hz,1H),8.09(d,J=2.1Hz,2H),7.91(s,1H),7.73(s,1H),7.67(s,1H),7.02(d,J=1.3Hz,1H),6.61(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),5.44(s,2H),4.67(s,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),1.91(ddd,J=13.5,8.5,5.2Hz,1H),1.68(dd,J=7.2,4.2Hz,2H),1.25(dd,J=7.2,4.2Hz,2H),1.05-0.86(m,5H),0.75-0.62(m,2H)。

[1142] 实施例116

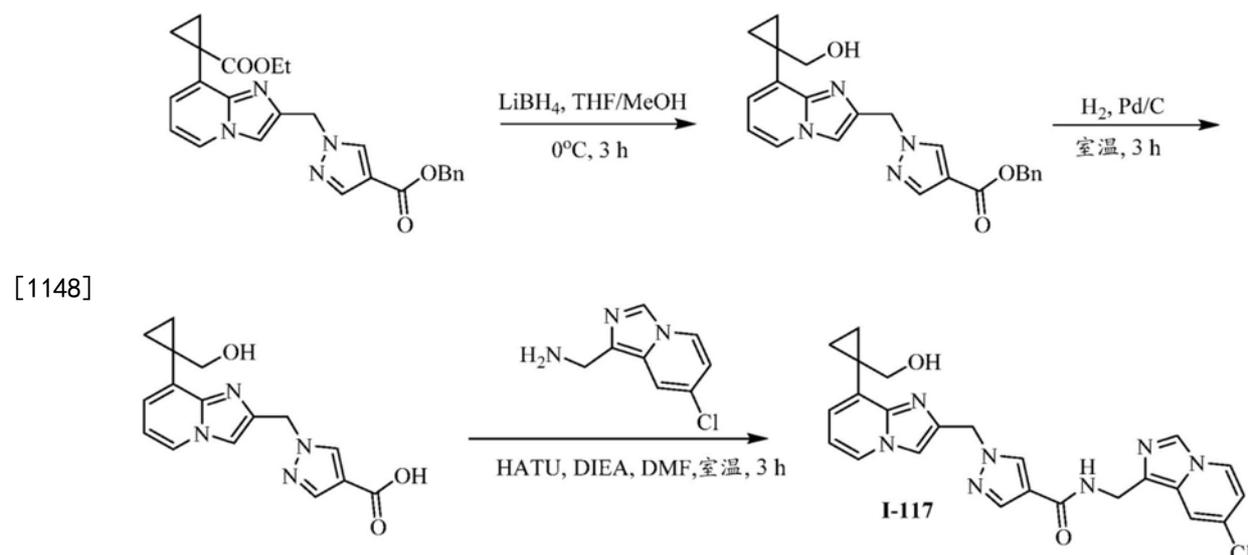
[1143] 方案115



[1145] 1-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸(I-116)的合成。向在EtOH(2mL)中的1-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯(50mg,0.09mmol)的混合物中添加在H₂O(1mL)中的NaOH(6.4mg,0.16mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。通过添加1M HCl溶液将残余物的pH调节至4。然后将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸(21.6mg,产率:45%)。ESI-MS[M+H]⁺:530.2。纯度:96.5%。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ 8.25(s,1H),8.16(d,J=7.5Hz,1H),8.11(s,2H),7.91(s,1H),7.73(s,1H),7.67(s,1H),7.09(d,J=1.5Hz,1H),6.62(dd,J=7.5,2.0Hz,1H),5.46(s,2H),4.67(s,2H),1.93(ddd,J=13.5,8.4,5.1Hz,1H),1.72(dd,J=7.1,4.1Hz,2H),1.25(dd,J=7.2,4.2Hz,2H),1.01-0.91(m,2H),0.78-0.66(m,2H)。

[1146] 实施例117

[1147] 方案116



[1149] 1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。在0℃下,向在THF/MeOH(5mL/0.5mL)中的1-((8-(1-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯(266mg,0.6mmol)的混合物中添加LiBH₄(136mg,6mmol)。将混合物在0℃下搅拌3h。将反应物用H₂O(20mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH:10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯(94mg,产率:38%)。ESI-MS[M+H]⁺:403.1。

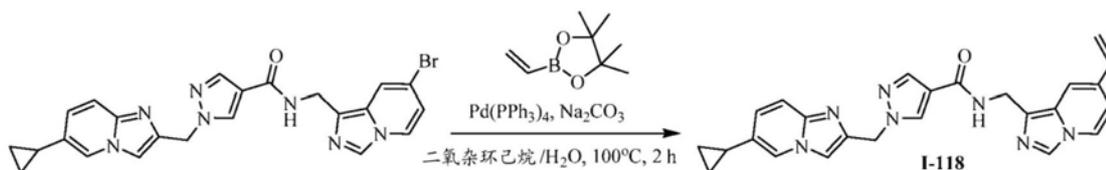
[1150] 1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在MeOH(3mL)中的1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯(94mg,0.23mmol)的混合物中添加Pd/C(30mg,0.3mmol)。将混合物在室温下在H₂下搅拌3h。将反应物过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(70mg,产率:97%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:313.1。

[1151] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-117)的合成。将在DMF(3mL)中的1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(70mg,0.2mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(87.2mg,0.4mmol)、DIPEA(129mg,1mmol)和HATU(152mg,0.4mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(1-(羟基甲基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(26mg,产率:23%)。ESI-MS[M+H]⁺:516.2。纯度:97.0%。¹H NMR(400MHz,MeOD):δ8.24(s,1H),8.17-8.09(m,2H),8.04(s,1H),7.90(d,J=9.6Hz,1H),7.72(s,1H),7.65(s,1H),6.99(d,J=1.3Hz,1H),6.60(dd,J=7.5,1.9Hz,1H),5.46(s,2H),4.67(s,2H),3.71(s,2H),1.89(ddd,J=13.4,8.5,5.1Hz,1H),0.98-0.84(m,6H),0.72-0.64(m,2H)。

[1152] 实施例118

[1153] 方案117

[1154]

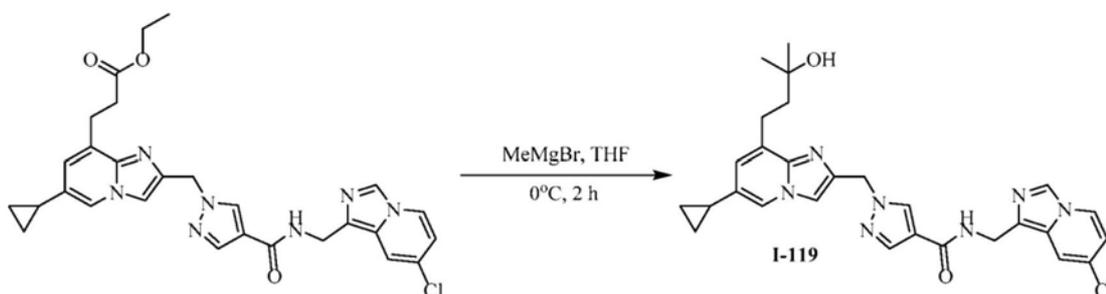


[1155] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙烯基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-118) 的合成。将在二氧杂环己烷/H₂O (2mL/0.5mL) 中的 N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.16mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂硼烷 (17mg, 0.11mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (23mg, 0.02mmol) 的混合物在 100°C 下搅拌 2h。添加水 (20mL) 并用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到呈白色固体的 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-乙烯基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (34mg, 产率: 75%)。ESI-MS [M+H]⁺: 438.2。纯度: 93.19%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.52 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 5.77 (d, J=17.5Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.26 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

[1156] 实施例119

[1157] 方案118

[1158]

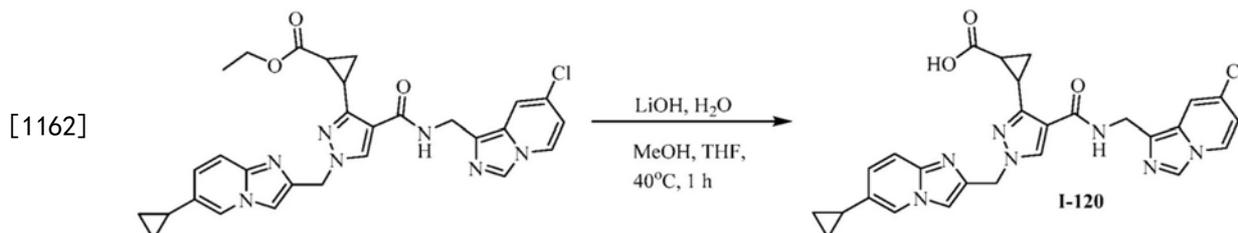


[1159] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-119) 的合成。在 0°C 下, 向在 THF (3mL) 中的 3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯 (35mg, 0.064mmol) 的溶液中缓慢添加 MeMgBr (0.32mL, 在 THF 中的 1.0M 溶液, 0.32mmol)。将反应物在 0°C 下搅拌 2h, 用水性 NH₄Cl (15mL) 淬灭并用 EtOAc (30mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型 TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基-3-甲基丁基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 58.8%)。ESI-MS [M+H]⁺: 532.2。纯度: 95.7%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.32-8.30 (m, 2H), 8.18 (d, J=18.5Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.16

(s, 6H), 1.00-0.85 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)。

[1160] 实施例120

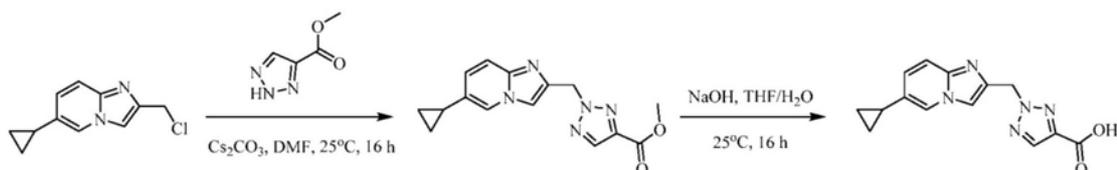
[1161] 方案119



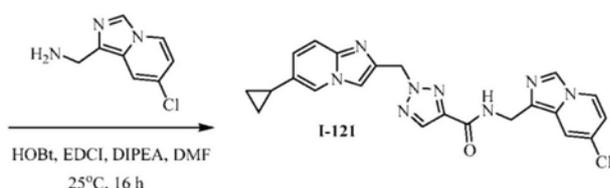
[1163] 2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸 (I-120) 的合成。向在MeOH/THF/H₂O (3mL/3mL/2mL) 中的2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸乙酯 (80mg, 0.143mmol) 的溶液中添加一水氢氧化锂 (30mg, 0.717mmol)。将混合物在40°C下搅拌1h。将大部分溶剂去除, 并将残余物用H₂O (10mL) 稀释。通过添加HCl水性溶液 (1M) 将混合物的pH值调节至4-5, 并用DCM/MeOH (30mL×3, 10/1) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-基)环丙烷-1-羧酸 (6mg, 产率: 8%)。ESI-MS [M+H]⁺: 530.2。纯度: 95.64%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 12.16 (s, 1H), 8.43 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.39-8.26 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.60-4.48 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)。

[1164] 实施例121

[1165] 方案120



[1166]



[1167] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。向在干DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (200mg, 0.97mmol) 的混合物中添加2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (135mg, 1.06mmol) 和Cs₂CO₃ (949mg, 2.91mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h。然后添加H₂O (30mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/

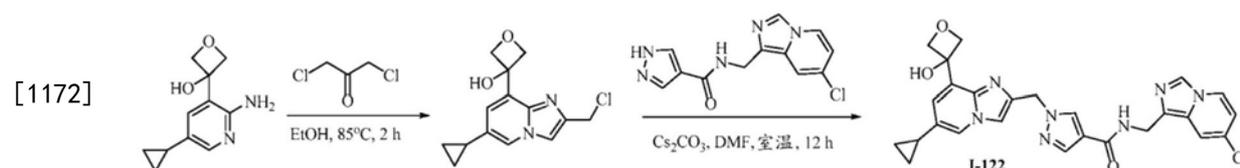
1) 纯化,以得到呈黄色固体的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(90mg,产率:31%)。ESI-MS[M+H]⁺:298.1。

[1168] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O(3mL/2mL)中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(90mg,0.3mmol)的混合物中添加NaOH(36mg,0.9mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h,并通过添加1M HCl将混合物的pH调节至5。然后将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸(80mg,产率:93%)。ESI-MS[M+H]⁺:284.0。

[1169] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-121)的合成。向在DMF(5mL)中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸(60mg,0.21mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(54mg,0.25mmol)、HOBT(57mg,0.42mmol)、EDCI(81mg,0.42mmol)的混合物中添加DIPEA(135mg,1.04mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。添加水(30mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(39.1mg,产率:41%)。ESI-MS[M+H]⁺:447.1。纯度:99.57%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ 8.90(t,J=5.8Hz,1H),8.31-8.30(m,3H),8.15(s,1H),7.83-7.82(m,1H),7.77(s,1H),7.39=7.36(m,1H),7.00-6.98(m,1H),6.66-6.64(m,1H),5.74(s,2H),4.60(d,J=5.9Hz,2H),1.95-1.88(m,1H),0.94-0.89(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[1170] 实施例122

[1171] 方案121



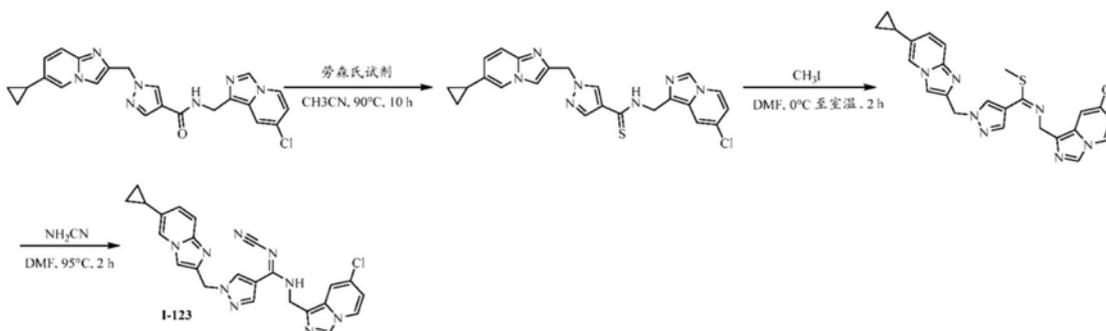
[1173] 3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇的合成。在室温下,向在EtOH(10mL)中的3-(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇(800mg,3.88mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(1.48g,11.6mmol)。将所得反应混合物在85℃下搅拌2h。添加水(30mL),并通过添加饱和NaHCO₃溶液将pH调节至8。然后将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇(900mg,产率:83%)。ESI-MS[M+H]⁺:279.2。

[1174] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-122)的合成。在室温下,向在DMF(5mL)中的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇(90mg,0.33mmol)的溶液中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

(60mg, 0.22mmol) 和 Cs_2CO_3 (215mg, 0.66mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12h。添加水 (30mL) 并用 EtOAc (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用制备型 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$) 纯化, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 12%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 518.1。纯度: 97.8%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59 (s, 1H), 8.33-8.26 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.06 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.23 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.63 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 4.55 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

[1175] 实施例123

[1176] 方案122



[1177]

[1178] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-硫代甲酰胺的合成。将在 CH_3CN (10mL) 中的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (400mg, 0.9mmol) 和劳森氏试剂 (544mg, 1.35mmol) 的混合物在 90°C 下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 然后过滤以提供呈白色固体的粗产物 (400mg, 产率: 96.6%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 462.1。

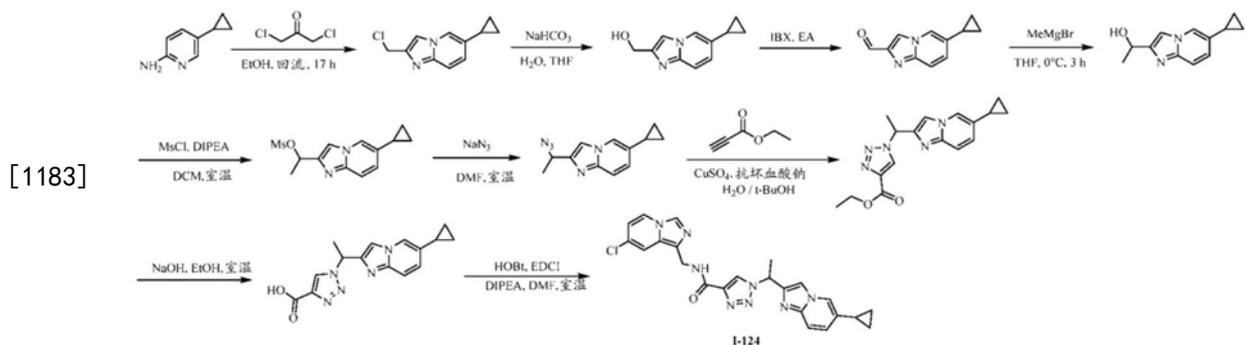
[1179] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-硫代碳酸亚胺(carbimidothioate)甲酯的合成。向在 DMF (5mL) 中的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-硫代甲酰胺 (440mg, 0.95mmol) 的溶液中添加 NaH (76mg, 1.9mmol), 并将反应物在 0°C 下搅拌30min。然后添加 MeI (203mg, 1.43mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并用 EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-硫代碳酸亚胺甲酯 (250mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476.2。

[1180] N'-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-N-氰基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰亚胺酰胺 (I-123) 的合成。将在 DMF (3mL) 中的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-硫代碳酸亚胺甲酯 (250mg, 0.53mmol) 和 NH_2CN (88mg, 2.1mmol) 的混合物在 90°C 下搅拌2h。将反应混合物用 H_2O (30mL) 稀释并用 EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物通过制备型 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$) 纯化, 以提供 N'-((7-

氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-N-氰基-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰亚胺酰胺(5mg,产率:2%)。ESI-MS[M+H]⁺:470.2。纯度:90.02%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.45(s,1H),8.30(s,1H),8.21-8.18(m,2H),8.12(s,1H),7.77-7.74(m,2H),7.45(d,J=8Hz,1H),7.14(t,J=12.0Hz,1H),6.67(m,1H),5.52(s,2H),4.76(s,2H),1.96-1.92(m,1H),0.99-0.96(m,2H),0.73-0.70(s,2H)。

[1181] 实施例124

[1182] 方案123



[1184] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在EtOH(60mL)中的5-环丙基吡啶-2-胺(3.3g,25mmol,1.0当量)和1,3-二氯丙-2-酮(12.4g,99mmol,4.0当量)的混合物在85°C下搅拌16h。将溶剂在真空中除去。添加水(100mL)并用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(PE:EA=5:3)纯化,以提供2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.8g,产率:34.9%)。ESI-MS[M+H]⁺:207.1。

[1185] (6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成。将在THF(10mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.8g,8.7mmol)和NaHCO₃(5mL,水性溶液,饱和)的溶液在100°C下搅拌16h。然后添加水(50mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以提供(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(1.45g,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:189.1。

[1186] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成。将在EtOAc(50mL)中的(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(1.45g,来自上一步骤中的粗品)和IBX(4.3g,15.4mmol,2.0当量)的混合物在80°C下回流16h。然后添加H₂O(50mL)并通过EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE:EA=2:1)纯化,以提供6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(780mg,产率:2步中48%)。ESI-MS[M+H]⁺:187.1

[1187] 1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-醇的合成。在0°C下,向在THF(10mL)中的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(750mg,4.0mmol)的溶液中逐滴添加MeMgBr(2mL,6.0mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌3h。然后将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液(10mL)淬灭并通过EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-醇(725mg,产率:89.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:203.2。

[1188] 甲磺酸1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酯的合成。将在DCM(20mL)中的1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙-1-醇(725mg,3.5mmol)、DIPEA(1.35g,

10.5mmol) 和MsCl (519mg, 4.55mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。添加水 (20mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到粗化合物 (980mg, 粗品), 其直接用于下一步骤中。

[1189] 2-(1-叠氮乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (5mL) 中的甲磺酸 1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酯 (980mg, 来自上一步骤中的粗品) 和NaN₃ (680mg, 10.5mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC (PE:EA = 2:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(1-叠氮乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (225mg, 产率: 2步中28%)。ESI-MS [M+H]⁺: 228.2。

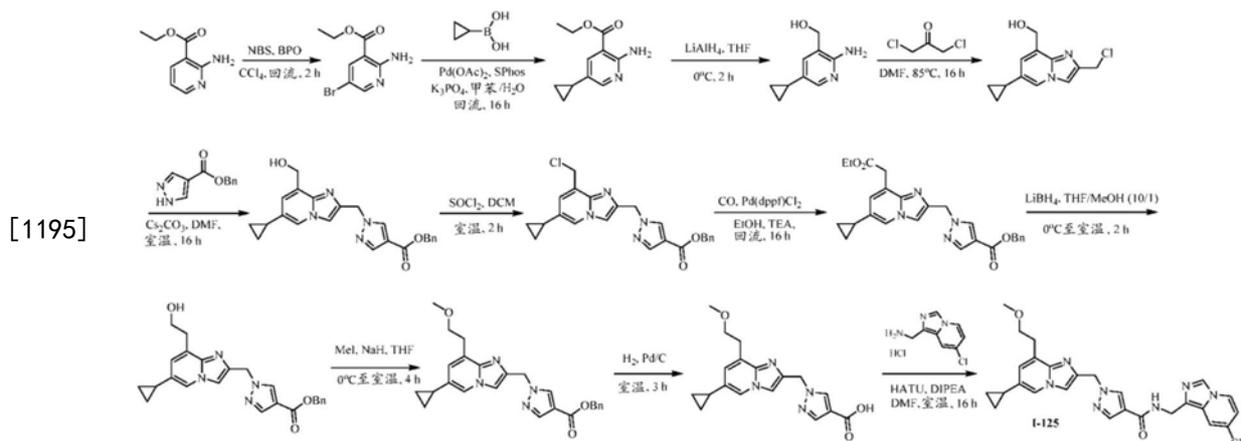
[1190] 1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH (10mL) 和H₂O (10mL) 的混合物中的2-(1-叠氮乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (225mg, 0.99mmol)、丙炔酸乙酯 (107.0mg, 1.09mmol)、CuSO₄ (173mg, 1.09mmol) 和抗坏血酸钠 (200mg, 0.99mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将固体沉淀并过滤, 以得到呈黄色固体的1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (250mg, 产率: 77%)。ESI-MS [M+H]⁺: 326.2。

[1191] 1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF (10mL) 和H₂O (5mL) 中的1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (250mg, 0.77mmol) 和NaOH (111mg, 2.77mmol) 的混合物在50℃下搅拌3h。将大部分溶剂去除, 并将残余物用H₂O (5mL) 稀释。通过添加HCl水性溶液 (1M) 将混合物的pH调节至4-5。收集沉淀物并干燥, 以得到呈黄色固体的1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (150mg, 65%)。ESI-MS [M+H]⁺: 298.1。

[1192] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-124) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (150mg, 0.51mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (132mg, 0.61mmol)、HOBT (138mg, 1.02mmol)、EDCI (196mg, 1.02mmol) 和DIPEA (329mg, 2.55mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。添加水 (50mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 以得到N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (10mg, 产率: 4%)。ESI-MS [M+H]⁺: 461.2。纯度: 100%。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=8Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.12-6.07 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.02 (d, J=8.0Hz, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.72-0.69 (s, 2H)。

[1193] 实施例125

[1194] 方案124



[1196] 2-氨基-5-溴烟酸乙酯的合成。在0℃下，在30min内向在CH₃CN (500mL) 中的2-氨基烟酸乙酯 (25g, 150.44mmol) 的溶液中分批添加NBS (32.1g, 180.5mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2h。将反应混合物浓缩。将残余物用NaHCO₃水性溶液 (300mL) 洗涤并用EtOAc (300mL × 3) 萃取，将合并的有机层浓缩，以得到呈黄色固体的2-氨基-5-溴烟酸乙酯 (36.9g, 产率: 100%)，其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 245.1。

[1197] 2-氨基-5-环丙基烟酸乙酯的合成。将在甲苯 (200mL) 和H₂O (40mL) 的混合物中的2-氨基-5-溴烟酸乙酯 (14.7g, 60.18mmol)、环丙基硼酸 (7.75g, 90.27mmol)、Pd(OAc)₂ (1.35g, 6.018mmol)、SPhos (4.94g, 12.04mmol) 和K₃PO₄ (44.7g, 210.58mmol) 的混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土过滤，并且将滤液用EA (100mL) 洗涤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (EA/PE = 1/5) 纯化，以得到呈黄色固体的2-氨基-5-环丙基烟酸乙酯 (6.0g, 产率: 48%)。ESI-MS [M+H]⁺: 207.1。

[1198] (2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基) 甲醇的合成。在0℃下，向在THF (120mL) 中的LiAlH₄ (2.21g, 58.2mmol) 的搅拌悬浮液中逐滴添加2-氨基-5-环丙基烟酸乙酯 (6.0g, 29.1mmol) 的溶液。将混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用H₂O (2.2mL)、15% (v/v) NaOH水性溶液 (2.2mL) 和H₂O (6.6mL) 淬灭。将混合物在0℃下搅拌30min并在室温下搅拌2h。过滤并用EtOAc (100mL) 洗涤。将滤液干燥，浓缩并通过硅胶色谱法 (EtOAc) 纯化，以得到呈黄色固体的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基) 甲醇 (4.4g, 产率: 92%)。ESI-MS [M+H]⁺: 165.2。

[1199] (2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 甲醇的合成。将在DMF (20mL) 中的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基) 甲醇 (2g, 12.18mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (4.6g, 36.54mmol) 的混合物在85℃下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O (150mL) 中，并用NaHCO₃水性溶液调节至pH 8，然后用EtOAc (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE = 1/2) 纯化，以得到呈黄色固体的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 甲醇 (913mg, 32%)。ESI-MS [M+H]⁺: 237.1。

[1200] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯的合成。将在DMF (10mL) 中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 甲醇 (730mg, 3.08mmol)、1H-吡啶-4-羧酸卞酯 (624mg, 3.08mmol) 和Cs₂CO₃ (1.5g, 4.62mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O (100mL) 中并用EtOAc (100mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE = 1/1) 纯化，以得到

呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(1.1g,产率:89%)。ESI-MS[M+H]⁺:403.2。

[1201] 1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯的合成。在0℃下,向在DCM(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(1.1g,2.73mmol)的溶液中逐滴添加SOCl₂(1.63mg,13.67mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,并用NaHCO₃(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩并干燥,以得到呈黄色固体的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(1.15g,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:421.1。

[1202] 1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯的合成。将在EtOH(20mL)中的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(1.15g,2.73mmol)、Pd(dppf)Cl₂(200mg,0.273mmol)和Et₃N(829mg,8.19mmol)的混合物在C0下回流搅拌16h。将反应混合物浓缩并溶解在EtOAc(100mL)中,过滤并将滤液用H₂O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/3)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(800mg,产率:64%)。ESI-MS[M+H]⁺:459.2。

[1203] 1-((6-环丙基-8-(2-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯的合成。在0℃下,向在THF(10mL)和MeOH(1mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(500mg,1.09mmol)的溶液中分批添加LiBH₄(119mg,5.45mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用饱和NH₄Cl水性溶液(10mL)淬灭并用H₂O(50mL)稀释。将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EtOAc)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(270mg,产率:59%)。ESI-MS[M+H]⁺:417.2。

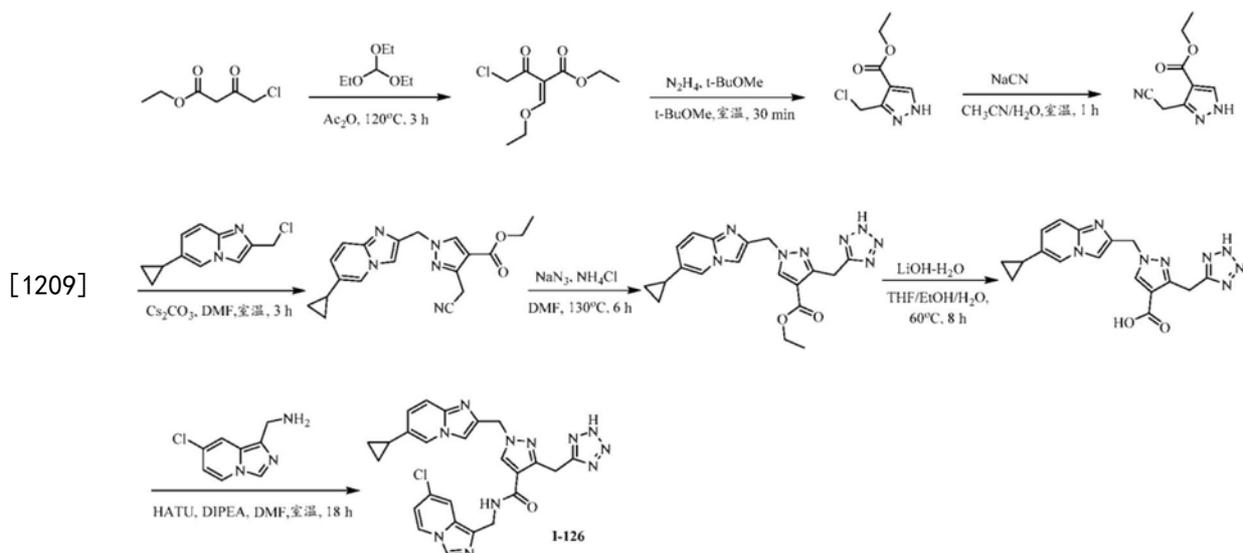
[1204] 1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯的合成。在0℃下,向在THF(6mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(250mg,0.60mmol)的溶液中添加NaH(48mg,1.2mmol)。搅拌30min后,添加在THF(1mL)中的MeI(170mg,1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌3.5h。将反应混合物用H₂O(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(70mg,产率:27%)。ESI-MS[M+H]⁺:417.2。

[1205] 1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。将在MeOH(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯(70mg,0.163mmol)和Pd/C(30mg)的混合物在室温下在H₂(气球)下搅拌2h。将反应混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(55mg,产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:341.2。

[1206] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-125)的合成。将在DMF(4mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(90mg, 0.264mmol)、HATU(110mg, 0.29mmol)和DIPEA(102mg, 0.792mmol)的混合物在室温下搅拌10min。添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(58mg, 0.264mmol)并在室温下搅拌16h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(30mg, 产率:23%)。ESI-MS[M+H]⁺:504.2。纯度:97.98%。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.58(t, J=5.7Hz, 1H), 8.34-8.27(m, 2H), 8.22-8.15(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.79-7.75(m, 1H), 7.65(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.64(dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H), 3.67(t, J=6.8Hz, 2H), 3.21(s, 3H), 3.04(t, J=6.8Hz, 2H), 1.88(m, 1H), 0.90(m, 2H), 0.67-0.62(m, 2H)。

[1207] 实施例126

[1208] 方案125



[1210] 4-氯-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯的合成。将4-氯-3-氧代丁酸乙酯(8mL, 59mmol)、三乙氧基甲烷(59mL)和Ac₂O(25mL)的溶液在120°C下搅拌3h。将反应混合物浓缩并将正庚烷添加到残余物中。将固体沉淀并过滤,以得到呈黄色固体的4-氯-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯(6g, 产率:46%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:221.2。

[1211] 3-(氯甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOMe(20mL)中的4-氯-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代丁酸乙酯(3g, 13.6mmol)的溶液中添加N₂H₄(3mL)。将反应混合物在室温下搅拌30min。添加H₂O(50mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶(PE/EA=10/1)纯化,以获得呈黄色固体的3-(氯甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(1.7g, 产率:66.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:189.1。

[1212] 3-(氰甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。向在CH₃CN(20mL)和H₂O(3mL)的混合物中的NaCN(390mg, 8.0mmol)的溶液中添加3-(氯甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(507mg,

2.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过C-18反相色谱法纯化,以得到呈白色固体的3-(氰甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(200mg,产率:41%)。ESI-MS[M+H]⁺: 180.2。

[1213] 3-(氰甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(3mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(103mg,0.5mmol)、3-(氰甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(90mg,0.5mmol)和Cs₂CO₃(489mg,3mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂:CH₃OH=10:1)纯化,以得到呈棕色固体的3-(氰甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(55mg,产率:31%)。ESI-MS[M+H]⁺:350.2。

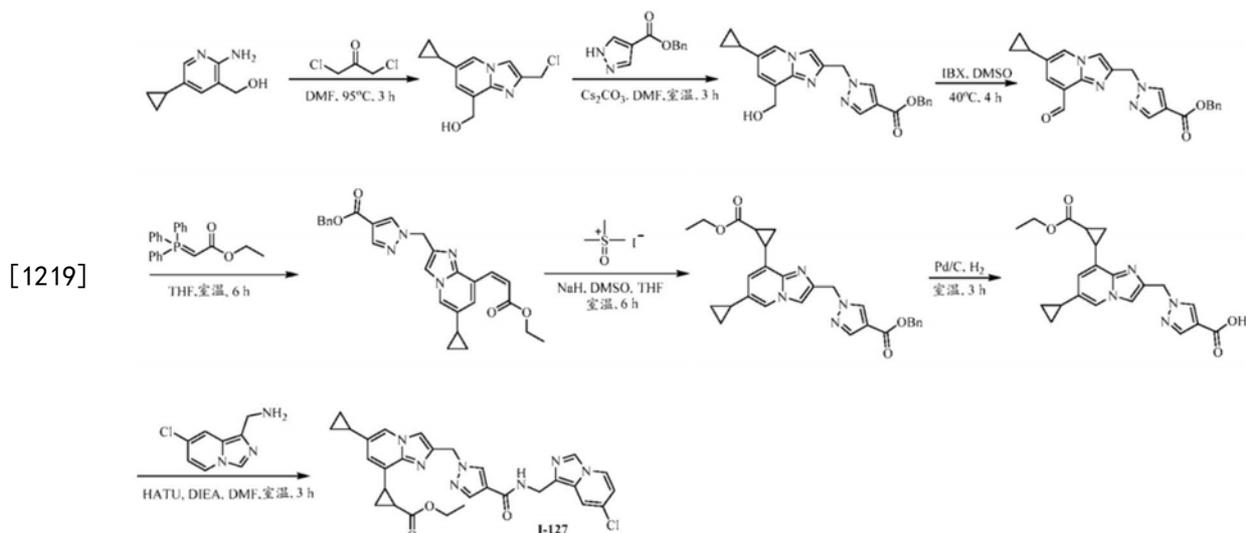
[1214] 3-((2H-四唑-5-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(5mL)中的3-(氰甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(460mg,1.32mmol)、NaN₃(428mg,6.58mmol)、NH₄Cl(352mg,6.58mmol)的混合物在130℃下在密封管中搅拌6h。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL×4)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈棕色固体的3-((2H-四唑-5-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(121mg,产率:23%),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:393.2。

[1215] 3-((2H-四唑-5-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O(2mL/2mL/1mL)的混合物中的3-((2H-四唑-5-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(121mg,0.31mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(26mg,0.62mmol)。将混合物在60℃下搅拌8h。通过添加2M水性HCl溶液将混合物的pH调节至6,并过滤以得到呈棕色固体的3-((2H-四唑-5-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(96mg,产率:85%)。ESI-MS[M+H]⁺:365.1。

[1216] 3-((2H-四唑-5-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-126)的合成。将在DMF(2mL)中的3-((2H-四唑-5-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(40mg,0.11mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(24mg,0.11mmol)、HOBT(28mg,0.22mmol)、EDCI(40mg,0.22mmol)和DIPEA(72mg,0.55mmol)的混合物在室温下搅拌18h。添加水(15mL)并用EtOAc(20mL×3)萃取。将H₂O层浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-((2H-四唑-5-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(9.9mg,产率:17%)。ESI-MS[M+H]⁺:528.1。纯度:98.16%。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ9.08(s,1H),8.32-8.28(m,3H),8.17(s,1H),7.76-7.75(m,2H),7.39(d,J=9.3Hz,1H),6.99(dd,J=9.4,1.7Hz,1H),6.63(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),5.30(s,2H),4.54(d,J=5.6Hz,2H),4.36(s,2H),1.95-1.88(m,1H),0.93-0.88(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[1217] 实施例127

[1218] 方案126



[1220] (2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇的合成。向在DMF (30mL) 中的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)甲醇 (4.8g, 29mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (14.8g, 117mmol)。将混合物在95℃下搅拌3h。将反应物用NaHCO₃水性溶液 (150mL) 淬灭并用EtOAc (150mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶色谱法 (EtOAc/PE=1/2) 纯化,以得到呈白色固体的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇 (3.5g, 产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:237.1。

[1221] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。将在DMF (15mL) 中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇 (3.5g, 14.65mmol)、1H-吡唑-4-羧酸苄酯 (2.8g, 14.7mmol) 和Cs₂CO₃ (11.9g, 36.6mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (100mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯 (3.16g, 产率:54%)。ESI-MS[M+H]⁺:403.1。

[1222] 1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。将在DMSO (15mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯 (3.16g, 7.9mmol) 和IBX (4.4g, 15.7mmol) 的混合物在40℃下搅拌4h。将反应物用H₂O (60mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯 (1.48g, 产率:47%)。ESI-MS[M+H]⁺:401.1。

[1223] (Z)-1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。向在THF (30mL) 中的1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯 (1.48g, 3.7mmol) 的溶液中添加2-(三苯基-15-亚磷酰基)乙酸乙酯 (1.42g, 41mmol),将混合物在室温下搅拌6h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶色谱法 (DCM/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯 (890mg, 产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:471.1。

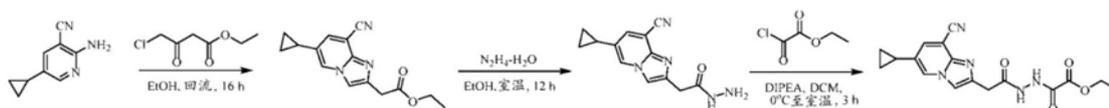
[1224] 1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯的合成。在室温下,向在DMSO (10mL) 中的NaH (68.4mg, 2.85mmol) 的悬浮液中添加三甲基碘化亚砷 (967mg, 4.39mmol)。将混合物在室温下搅拌10min。然后添加在DMSO (3mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 (890mg, 1.9mmol) 的溶液。将混合物在室温下搅拌6h。添加H₂O (50mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其使用硅胶柱 (DCM/MeOH:10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸卞酯 (545mg, 产率:59%)。ESI-MS [M+H]⁺:485.1。

[1225] 1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。向在MeOH (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸酯 (545mg, 1.13mmol) 的混合物中添加Pd/C (100mg)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (354mg, 产率:80%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:495.1。

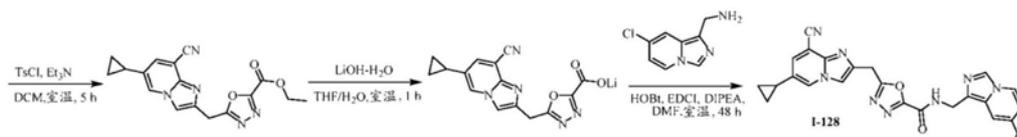
[1226] 2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯 (I-127) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (354mg, 0.72mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (188mg, 0.86mmol)、DIPEA (1mL, 7.5mmol) 和HATU (410mg, 1.08mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯 (17.5mg, 产率:4.4%)。ESI-MS [M+H]⁺:558.2。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.59 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.35-8.26 (m, 2H), 8.23-8.14 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.73 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.65 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.55 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.09 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H)。

[1227] 实施例128

[1228] 方案127



[1229]



[1230] 2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯的合成。在室温下,向在

EtOH (30mL) 中的2-氨基-5-环丙基烟腈 (1.5g, 9.4mmol) 的溶液中添加4-氯-3-氧代丁酸乙酯 (4.0g, 28.2mmol), 并将所得混合物回流搅拌16h。将水 (100mL) 添加到混合物中, 通过添加饱和NaHCO₃溶液将所述混合物调节至约pH 8。然后将混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酸乙酯 (1.4g, 产率: 55%)。ESI-MS [M+H]⁺: 270.1。

[1231] 2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰肼的合成。将在EtOH (10mL) 中的2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酸乙酯 (1.4g, 5.2mmol) 和N₂H₄·H₂O (2mL) 的混合物在室温下搅拌12h。然后将混合物浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰肼 (1.3g, 产率: 98%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 256.1。

[1232] 2-(2-(2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰基) 肼基)-2-氧代乙酸乙酯的合成。在0℃下, 向在DCM (20mL) 中的2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰肼 (700mg, 2.7mmol) 和DIPEA (1.05g, 8.1mmol) 的溶液中缓慢添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (561mg, 4.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并将混合物用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的2-(2-(2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰基) 肼基)-2-氧代乙酸乙酯 (500mg, 产率: 50%)。ESI-MS [M+H]⁺: 356.1。

[1233] 5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯的合成。在室温下, 向在DCM (10mL) 中的2-(2-(2-(8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰基) 肼基)-2-氧代乙酸乙酯 (500mg, 1.4mmol) 和Et₃N (426mg, 4.2mmol) 的溶液中添加在DCM (5mL) 中的TsCl (400mg, 2.1mmol) 的溶液, 将混合物在此温度下搅拌16h。添加水 (30mL) 并将混合物用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (200mg, 产率: 42%)。ESI-MS [M+H]⁺: 338.1。

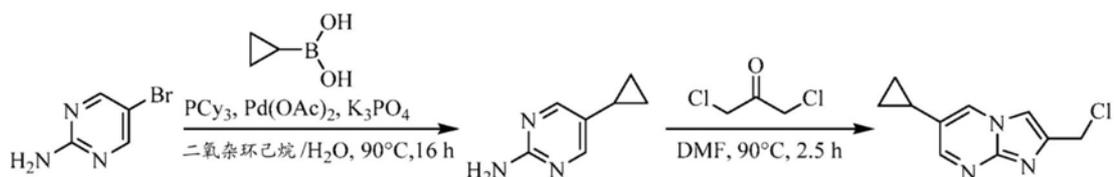
[1234] 5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂的合成。将在THF/H₂O (4mL/2mL) 的混合物中的5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯 (200mg, 0.59mmol) 和LiOH (43mg, 1.8mmol) 的溶液在室温下搅拌1h。将THF浓缩并将剩余的H₂O相冻干, 以得到呈红色固体的5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (220mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 310.1。

[1235] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (I-128) 的合成。将在DMF (5mL) 中的5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (100mg, 0.31mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (82mg, 0.38mmol)、EDCI (123mg, 0.64mmol)、HOBt (86mg, 0.64mmol) 和DIPEA (206mg, 1.6mmol) 的混合物在室温下搅拌48h。将混合物用DCM/MeOH (30mL, 10/1 (v/v)) 稀释并用H₂O (20mL) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈

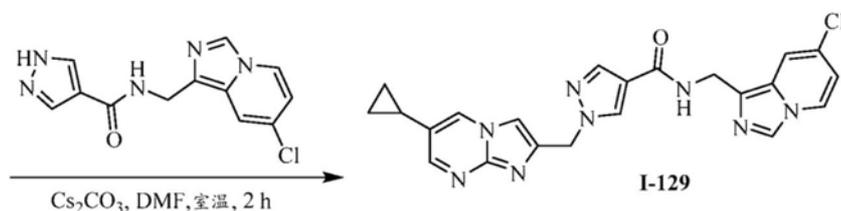
黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(25mg,产率:17%)。ESI-MS[M+H]⁺:473.1。纯度:96.2%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 9.77(t,J=5.7Hz,1H),8.69(d,J=1.4Hz,1H),8.48(s,1H),8.37-8.26(m,2H),8.00(s,1H),7.83(d,J=1.9Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),6.67(dd,J=7.4,2.1Hz,1H),4.63(d,J=5.8Hz,2H),4.52(s,2H),2.01-1.95(m,1H),0.99-0.91(m,2H),0.80-0.72(m,2H)。

[1236] 实施例129

[1237] 方案128



[1238]



[1239] 5-环丙基咪唑啉-2-胺的合成。向在二氧杂环己烷/H₂O(20mL/3mL)中的5-溴咪唑啉-2-胺(1.0g,5.75mmol)的溶液中添加环丙基硼酸(1.98g,23mmol)、二乙酸钯(134mg,0.63mmol)、三环己基膦(322mg,1.15mmol)和磷酸钾(4.24g,20.12mmol)。将所得混合物在90°C下搅拌16h。将反应物用H₂O(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到5-环丙基咪唑啉-2-胺(807mg,产率:95%)。ESI-MS[M+H]⁺:136.2。

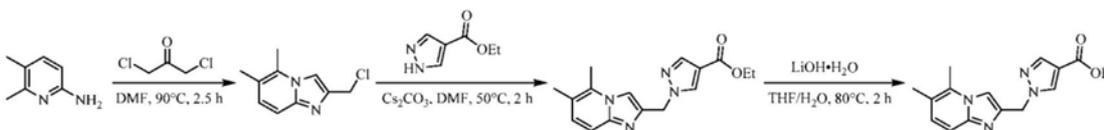
[1240] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪唑啉的合成。向在DMF(5mL)中的5-环丙基咪唑啉-2-胺(600mg,4.44mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(2.73g,22.2mmol)。将所得混合物在80°C下搅拌2.5h。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪唑啉(80mg,产率:9%)。ESI-MS[M+H]⁺:208.1。

[1241] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪唑啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-129)的合成。向在DMF(2mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪唑啉(75mg,0.36mmol)的溶液中添加碳酸铯(234mg,0.72mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(97mg,0.36mmol)。将所得混合物用H₂O(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]咪唑啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(15mg,产率:12%)。ESI-MS[M+H]⁺:447.1。纯度:98.61%。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.69(d,J=2.0Hz,1H),8.60(t,J=5.8Hz,1H),8.41(d,J=2.3Hz,1H),8.30(d,J=7.2Hz,2H),8.24(s,1H),7.88(s,1H),7.78(s,1H),7.63(s,1H),6.64(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),5.43(s,2H),4.55(d,J

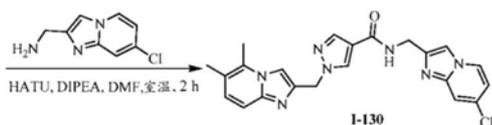
=5.6Hz, 2H), 1.97 (dd, J=8.9, 4.2Hz, 1H), 0.97 (d, J=6.7Hz, 2H), 0.74 (d, J=5.9Hz, 2H)。

[1242] 实施例130

[1243] 方案129



[1244]



[1245] 5,6-二甲基吡啶-2-胺的合成。向在DMF (10mL) 中的5,6-二甲基吡啶-2-胺 (1.0g, 8.2mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (4.2g, 32.8mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物用H₂O (150mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到2-(氯甲基)-5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.0g, 产率:63%)。ESI-MS [M+H]⁺:195.1。

[1246] 1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。向在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶 (150mg, 0.77mmol) 的溶液中添加碳酸铯 (500mg, 1.54mmol)、1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (119mg, 0.85mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌2h,然后用H₂O (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (200mg, 产率:87%)。ESI-MS [M+H]⁺:299.2。

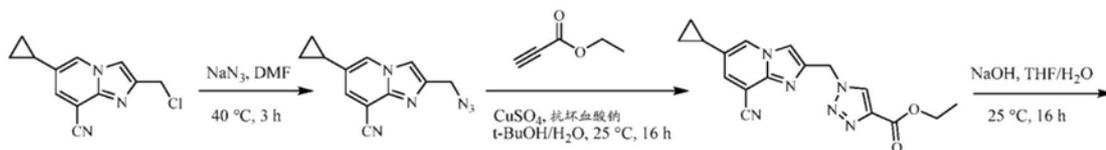
[1247] 1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (I-131) 的合成。向在THF/H₂O (3mL/3mL) 的混合溶剂中的1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (194mg, 0.65mmol) 的溶液中添加氢氧化锂 (78mg, 3.3mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌2h。将THF蒸发,并通过添加1M HCl溶液将H₂O相的pH调节至5。将所得固体沉淀物过滤,以得到1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (160mg, 产率:90%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:270.1。

[1248] N-((7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-130) 的合成。在室温下,向在干DMF (5mL) 中的1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (100mg, 0.37mmol) 的溶液中添加 HATU (184mg, 0.49mmol)、DIPEA (125mg, 0.97mmol) 和 (7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (58mg, 0.37mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。添加水 (30mL) 并将混合物用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到N-((7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-((5,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (33.7mg, 产率:21%)。ESI-MS [M+H]⁺:434.1。纯度:99.2%。¹H NMR (400MHz, DMSO) :δ8.80 (s, 1H), 8.72 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=

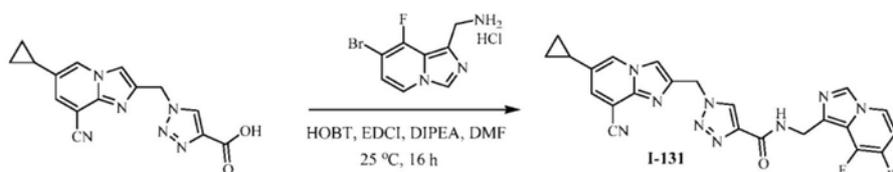
7.5Hz, 1H), 8.38–8.32 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.64 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

[1249] 实施例131

[1250] 方案130



[1251]



[1252] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈的合成。向在干DMF (2mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈 (100mg, 0.43mmol) 的混合物中添加NaN₃ (39mg, 0.65mmol) 并在25°C下搅拌3h。然后添加H₂O (20mL) 并用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC (EtOAc/PE=3/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈 (70mg, 产率: 68%)。ESI-MS [M+H]⁺: 239.2。

[1253] 1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (3/3mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈 (70mg, 0.29mmol)、CuSO₄ (24mg, 0.15mmol)、抗坏血酸钠 (30mg, 0.15mmol) 的混合物中添加丙炔酸乙酯 (43mg, 0.44mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h。然后添加H₂O (20mL), 用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈黄色固体的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (95mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 337.2。

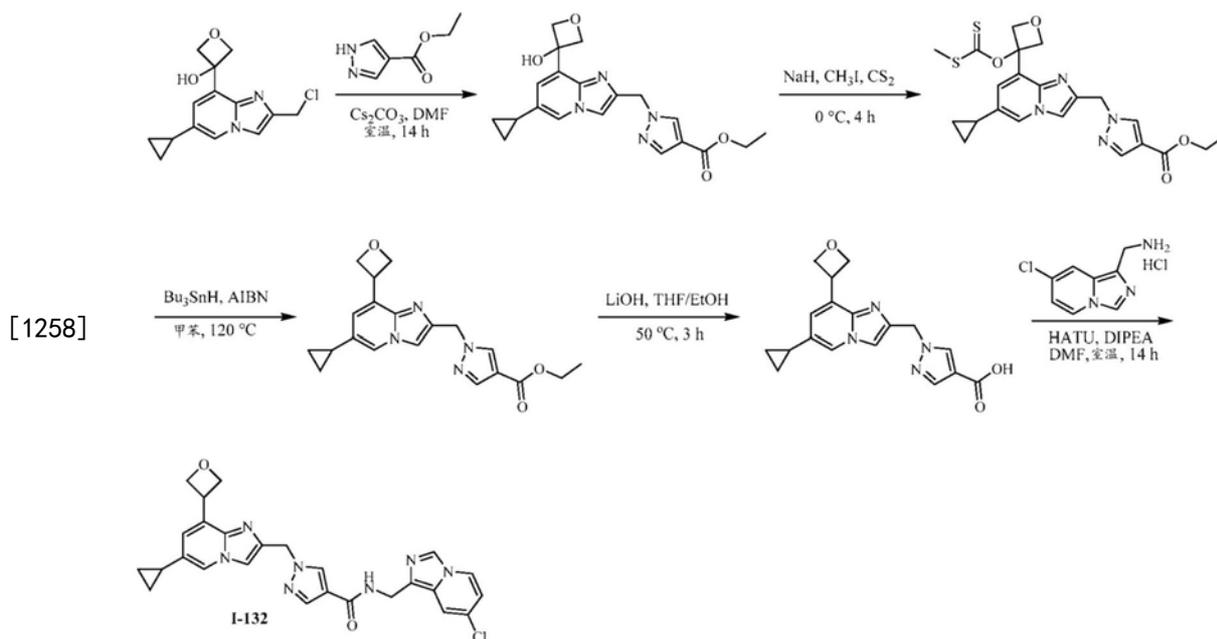
[1254] 1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (2/2mL) 中的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (95mg, 来自上一步骤中的粗品) 的混合物中添加NaOH (34mg, 0.85mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h, 添加1M HCl以将pH调节至约5, 用EtOAc/MeOH (10:1, 20mL×3) 萃取, 将合并的有机层浓缩, 以得到呈灰色固体的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 309.2。

[1255] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-131) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 来自上一步骤中的粗品)、(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (55mg, 0.23mmol)、HOBT (54mg, 0.4mmol)、EDCI (75mg, 0.4mmol) 的混合物中添加DIPEA (126mg, 0.98mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h。然后将反应物倒入H₂O (20mL) 中, 将沉淀物过滤并用DCM (10mL) 洗

涤,以得到呈白色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(60mg,产率:38%)。ESI-MS[M+H]⁺:534.1。纯度:96.81(214nm),98.17(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.73-8.69(m,2H),8.59-8.50(m,2H),8.14(d,J=6.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.80(s,1H),6.82(s,1H),5.81(s,2H),4.70(s,2H),1.99-1.98(m,1H),0.97-0.96(m,2H),0.76-0.75(m,2H)。

[1256] 实施例132

[1257] 方案131



[1259] 1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(30mL)中的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇(1.2g,4.3mmol)、1H-吡啶-4-羧酸乙酯(725mg,5.2mmol)和Cs₂CO₃(2.1g,6.45mmol)的混合物在室温下搅拌14h。将水(150mL)添加到反应物中,用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(1.1g,产率:67%)。ESI-MS[M+H]⁺:383.2。

[1260] 1-((6-环丙基-8-(3-((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。在0 °C下,向在THF(15mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(600mg,1.57mmol)的溶液中缓慢添加NaH(127mg,3.14mmol,在油中60%)。将所得混合物在0 °C下搅拌30min。然后在0 °C下向其中添加CS₂(239mg,3.14mmol)。搅拌30min后,添加CH₃I(446mg,3.14mmol)并在室温下搅拌1h。将反应物用水性NH₄Cl淬灭,用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到1-((6-环丙基-8-(3-((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(650mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:473.1

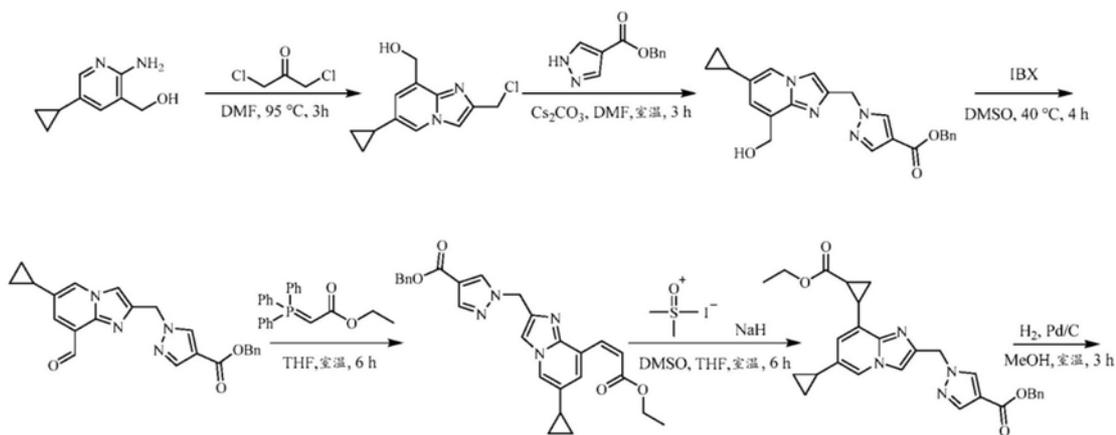
[1261] 1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。将在甲苯(20mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(来自前一步骤中的650mg粗品)和 Bu_3SnH (917mg, 3.14mmol)和AIBN(515mg, 3.14mmol)的溶液在120℃下搅拌12h。将反应物在真空中浓缩以得到残余物,将其用 H_2O (50mL)稀释,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(EA/PE=2/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(100mg,产率:2步17%)。ESI-MS[M+H]⁺:367.2。

[1262] 1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。将在THF/ H_2O (10mL/5mL)中的1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(100mg, 0.27mmol)和LiOH(37mg, 1.53mmol)的混合物在50℃下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩,以得到1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸钠盐(150mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:339.1。

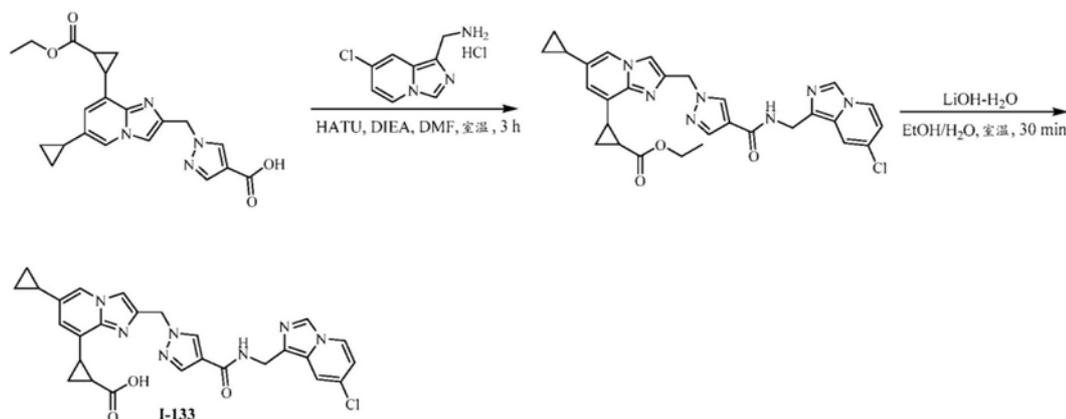
[1263] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-132)的合成。向在DMF(10mL)中的1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(150mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(87mg, 0.4mmol), HATU(177mg, 0.47mmol)的溶液中添加DIPEA(200mg, 1.55mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。将 H_2O (30mL)添加到反应物中,用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(25mg,产率:2步18%)。ESI-MS[M+H]⁺:502.2。纯度:99.2(214nm), 99.0(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58(t, J=5.7Hz, 1H), 8.33-8.27(m, 2H), 8.23(s, 1H), 8.17(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.67-6.62(m, 1H), 5.39(s, 2H), 4.94-4.91(m, 2H), 4.85-4.75(m, 2H), 4.69-4.63(m, 1H), 4.55(d, J=5.7Hz, 2H), 1.96-1.88(m, 1H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.72-0.67(m, 2H)。

[1264] 实施例133

[1265] 方案132



[1266]



[1267] (2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇的合成。在室温下,向在DMF (30mL) 中的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)甲醇(4.8g, 29mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(14.8g, 117mmol), 然后在95℃下加热。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。(约3h)。将反应物冷却至室温, 然后用NaHCO₃淬灭直至pH=8, 并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用快速硅胶柱(洗脱剂: EtOAc/PE: 1/2) 纯化, 以得到呈白色固体的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(3.5g, 纯度: 93%, 产率: 51%)。ESI-MS [M+H]⁺: 236.1。

[1268] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。将在DMF (15mL) 中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(3.5g, 14.65mmol)、1H-吡唑-4-羧酸苄酯(2.8g, 14.65mmol) 和Cs₂CO₃(11.9g, 36.6mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (30mL) 淬灭并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用制备型TLC(洗脱剂: DCM/MeOH: 10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯(3.16g, 产率: 54%)。ESI-MS [M+H]⁺: 402.1。

[1269] 1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯的合成。在室温下, 向在DMSO (15mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸苄酯(3.16g, 7.9mmol) 的溶液中添加IBX(4.4g, 15.7mmol), 然后升温至40℃并搅拌4h。将反应物用H₂O (30mL) 淬灭并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用硅胶柱(洗脱剂: DCM/MeOH: 10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)

甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(1.48g,产率:54%)。ESI-MS[M+H]⁺:401.1。

[1270] (Z)-1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯的合成。在室温下,向在THF(30mL)中的1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(1.48g,3.7mmol)的溶液中添加2-(三苯基-15-亚膦酰基)乙酸乙酯(1.42g,41mmol),并搅拌6h。将反应物在真空中浓缩以得到粗混合物,将其用快速硅胶柱(洗脱剂:DCM/MeOH:15/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(890mg,纯度:91.5%,产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:470.1。

[1271] 1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯的合成。向在THF/DMSO(30/3mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(890mg,1.9mmol)和三甲基砷化亚砷(627mg,2.85mmol)的混合物中添加NaH(190mg,2.85mmol),在室温下搅拌6h。将反应物用H₂O(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用快速硅胶柱(洗脱剂:DCM/MeOH:10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(545mg,产率:59%)。ESI-MS[M+H]⁺:485.2。

[1272] 1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在MeOH(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯(545mg,1.13mmol)的溶液中添加Pd/C(50mg),并在室温下在氢气下搅拌3h。将反应物通过硅藻土垫过滤,用MeOH洗涤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的粗品1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(354mg,产率:80%)。ESI-MS[M+H]⁺:394.1。

[1273] 2-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯的合成。向在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)环丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(35.4mg,0.09mmol)的混合物中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(31mg,0.14mmol)、DIPEA(0.1mL,0.75mmol)、HATU(45mg,0.12mmol),并在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O(30mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(洗脱剂:DCM/MeOH:10/1)纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯(17.5mg,产率:35%)。ESI-MS[M+H]⁺:558.2。纯度:96.0(214nm),95.8(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.59(t,J=5.7Hz,1H),8.35-8.26(m,2H),8.23-8.14(m,2H),7.88(s,1H),7.81-7.74(m,1H),7.66(s,1H),6.73(d,J=1.4Hz,1H),6.65(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),5.40(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),4.09(q,J=7.1Hz,2H),2.84-2.79(m,1H),2.44-2.37(m,1H),1.89-1.82(m,1H),1.76-1.73(m,1H),1.49-1.41(m,1H),1.19(t,J=7.1Hz,3H),0.90-0.85(m,2H),0.72-0.62(m,2H)。

[1274] 2-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸(I-133)的合成。向在EtOH/H₂O

(3mL/1mL) 中的 2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸乙酯(56mg, 0.1mmol) 的混合物中添加 LiOH·H₂O (24mg, 0.56mmol)。将混合物在室温下搅拌 30min。用 HCl (水性溶液) 调节至 pH=6 后, 将反应混合物用 EtOAc (30mL×3) 萃取, 将合并的有机层浓缩并将粗残余物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到呈白色固体的 2-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)环丙烷-1-羧酸 (30mg, 产率: 57%)。ESI-MS [M-H]⁻: 529.8。纯度: 97.1 (214nm), 98.0 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (s, 1H), 8.59 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H), 0.92-1.84 (m, 2H), 0.75-0.58 (m, 2H)。

[1275] 实施例134

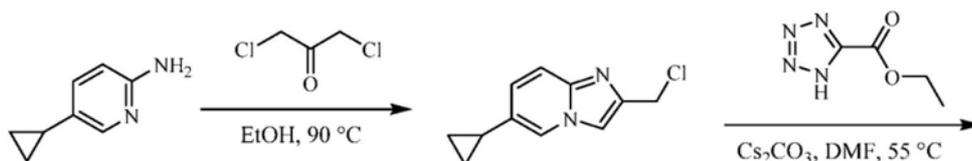
[1276] 方案133



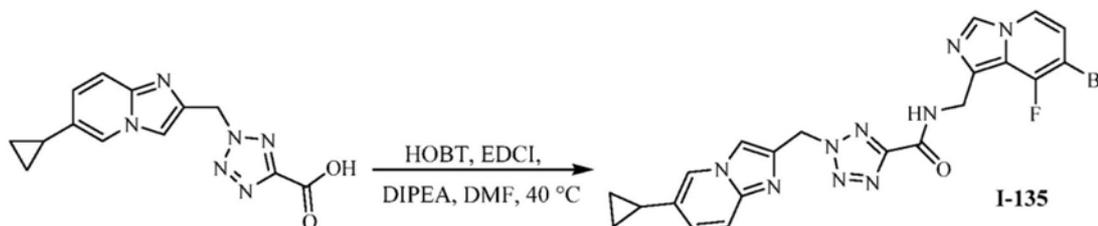
[1278] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-134) 的合成。向在 DMF (5mL) 中的 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (100mg, 0.35mmol)、(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (114mg, 0.41mmol)、HOBT (67mg, 0.49mmol) 和 EDCI (94mg, 0.49mmol) 的溶液中添加 DIPEA (226mg, 1.75mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 14h。将反应物倒入 H₂O (40mL) 中, 并沉淀出黄色固体。将混合物过滤并将滤饼干燥以得到粗产物, 将其用 DCM (25mL) 研磨, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (65mg, 产率: 36%)。ESI-MS [M+H]⁺: 509.0, 纯度: 98.79 (214nm), 98.38 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.3, 1.5Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.4Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

[1279] 实施例135

[1280] 方案134



[1281]



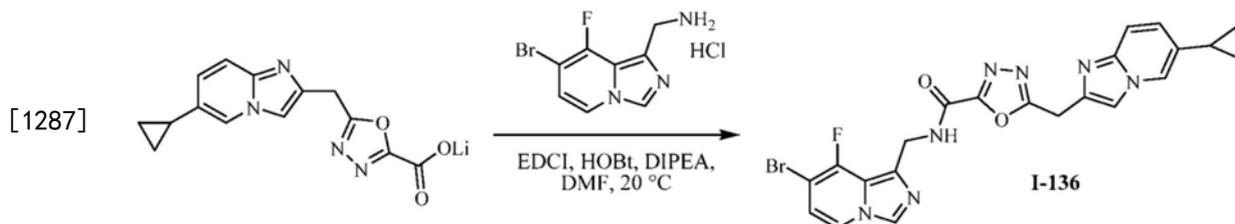
[1282] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在EtOH(5mL)中的5-环丙基吡啶-2-胺(320mg,2.38mmol)、1,3-二氯丙-2-酮(906mg,7.14mmol)的混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并添加饱和水性NaHCO₃直至pH至约8,然后用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=2/1)纯化,以得到呈棕色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(200mg,产率:41%)。ESI-MS[M+H]⁺:207.1。

[1283] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸的合成。将在DMF(3mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(104mg,0.5mmol)、1H-四唑-5-羧酸乙酯(71mg,0.5mmol)和Cs₂CO₃(323mg,1mmol)的混合物在55℃下搅拌6h。然后添加H₂O(10mL),通过添加HCl(2N)将混合物的pH调节至5,然后冻干,以得到呈黄色固体的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸(500mg,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:285.1。

[1284] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺(I-135)的合成。将在DMF(2mL)中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸(250mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(45mg,0.16mmol)、HOBT(73mg,0.54mmol)、EDCI(103mg,0.54mmol)和DIPEA(174mg,1.35mmol)的混合物在40℃下搅拌26h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取,将合并的有机层用H₂O(10mL)洗涤,然后用盐水洗涤,然后浓缩,将粗品通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺(3.3mg,产率:4.03%)。ESI-MS[M+H]⁺:510.0。纯度:97.65%(214nm),99.08%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.29(t,J=5.4Hz,1H),8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.36(s,1H),8.14(d,J=7.3Hz,1H),7.94(s,1H),7.39(d,J=9.3Hz,1H),7.01(dd,J=9.4,1.7Hz,1H),6.82(t,J=8Hz,1H),6.06(s,2H),4.71(d,J=5.5Hz,2H),1.96-1.89(m,1H),0.93-0.91(m,2H),0.69-0.65(m,2H)。

[1285] 实施例136

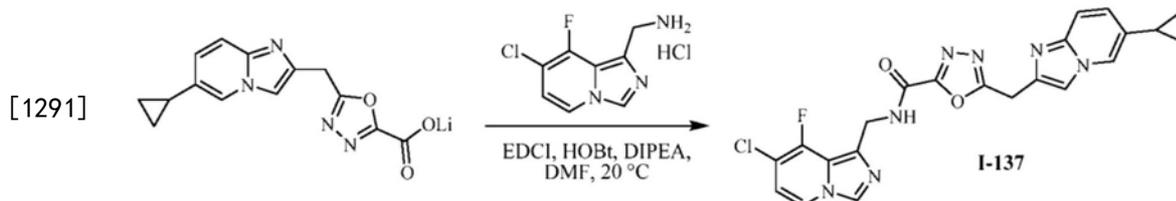
[1286] 方案135



[1288] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (I-136) 的合成。将在DMF (5mL) 中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (100.0mg, 0.35mmol)、(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)-甲胺盐酸盐 (98.6mg, 0.35mmol)、EDCI (134.4mg, 0.70mmol)、HOBT (94.5mg, 0.70mmol) 和DIPEA (0.18mL, 1.05mmol) 的混合物在20℃下搅拌48h。将混合物浓缩以除去DMF, 用DCM/MeOH (300mL, 10/1 (v/v)) 稀释并用H₂O (100mL × 2) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈浅黄色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (25.5mg, 产率: 14.3%)。ESI-MS [M+H]⁺: 509.9。纯度: 95.1 (214nm), 96.6 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=7.3, 6.1Hz, 1H), 4.69 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.00-0.84 (m, 2H), 0.74-0.61 (m, 2H)。

[1289] 实施例137

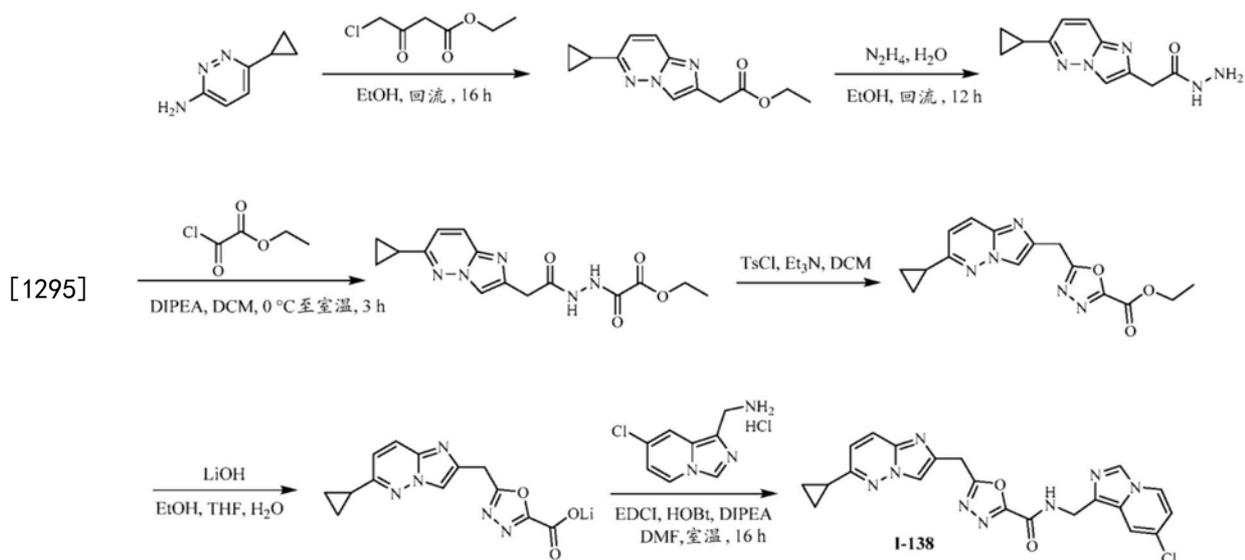
[1290] 方案136



[1292] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (I-137) 的合成。将在DMF (5mL) 中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (100.0mg, 0.35mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (82.3mg, 0.35mmol)、EDCI (134.4mg, 0.70mmol)、HOBT (94.5mg, 0.70mmol) 和DIPEA (0.18mL, 1.05mmol) 的混合物在20℃下搅拌48h。将混合物浓缩以除去DMF, 用DCM/MeOH (300mL, 10/1 (v/v)) 稀释并用H₂O (100mL) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (30.0mg, 产率: 18.4%)。ESI-MS [M+H]⁺: 466.2。纯度: 97.6 (214nm), 99.1 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 6.84-6.70 (m, 1H), 4.69 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.01-0.85 (m, 2H), 0.75-0.55 (m, 2H)。

[1293] 实施例138

[1294] 方案137



[1296] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)羧酸乙酯的合成。在室温下,向在EtOH (10mL)中的6-环丙基吡嗪-3-胺(1.00g,7.40mmol)的混合物中添加4-氯-3-氧代丁酸乙酯(3.65g,22.19mmol)。然后将混合物加热至80℃并搅拌16h。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(在DCM中的0%至10%MeOH)纯化,以得到呈深红色油状物的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酸乙酯(1.1g,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:246.2。

[1297] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酰胺的合成。在室温下,向在EtOH (10mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酸乙酯(1.00g,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加水合肼(1mL)。将混合物加热至80℃并搅拌12h。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至100%EtOAc)纯化,以得到呈红色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酰胺(480mg,2步29%)。ESI-MS[M+H]⁺:232.1。

[1298] 2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酰基)肼基)-2-氧代乙酸乙酯的合成。在0℃下,向在DCM(10mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酰胺(477mg,2.06mmol)的溶液中添加DIPEA(533.18mg,4.13mmol)和2-氯-2-氧代乙酸乙酯(422.4mg,3.09mmol)。将混合物在0℃下搅拌3h。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(在DCM中的0%至10%MeOH)纯化,以得到呈黄色固体的2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酰基)肼基)-2-氧代乙酸乙酯(450mg,产率:65%)。ESI-MS[M+H]⁺:332.2。

[1299] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在DCM(10mL)中的2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)乙酰基)肼基)-2-氧代乙酸乙酯(450mg,1.36mmol)的溶液中添加TsCl(258mg,1.36mmol)、Et₃N(274mg,2.72mmol)。将混合物搅拌2h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至100%EtOAc)纯化,以得到呈白色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(240mg,产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:314.2。

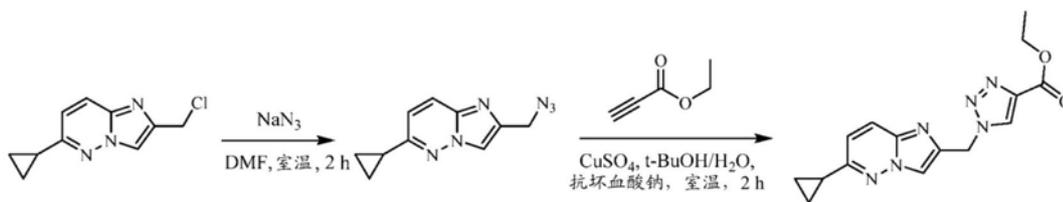
[1300] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂的合成。在室温下,向在EtOH/THF/H₂O(1mL/1mL/1mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(40mg,0.128mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(10mg,

0.255mmol)。将混合物加热至40℃,搅拌0.5h。将混合物冷冻干燥,以得到呈粉色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂(50mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:286.1。

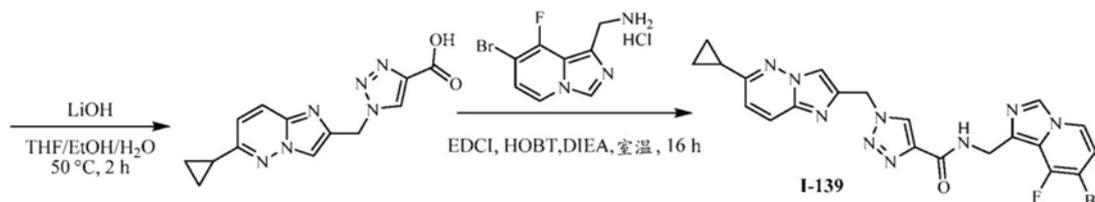
[1301] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(I-138)的合成。在室温下,向在DMF(3mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂(50mg,来自上一步骤中的粗品)溶液中添加EDCI(58mg,0.3mmol)、HOBt(40mg,0.2mmol)、DIPEA(65mg,0.5mmol)和(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(54mg,0.25mmol)。将混合物搅拌16h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(3mg,产率:5%)。ESI-MS[M+H]⁺:449.0。纯度:98.12(214nm),97.17(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.73(t,J=5.8Hz,1H),8.31-8.33(m,2H),8.14(s,1H),7.91(d,J=9.6Hz,1H),7.84-7.82(m,1H),7.08(d,J=9.4Hz,1H),6.69-6.65(m,1H),4.62(d,J=5.9Hz,2H),4.47(s,2H),2.13-2.23(m,1H),1.09-1.03(m,2H),0.99-0.93(m,2H)。

[1302] 实施例139

[1303] 方案138



[1304]



[1305] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成。在室温下,向在干DMF(5mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(900mg,4.33mmol)的混合物中添加NaN₃(631mg,9.71mmol)。将混合物搅拌2h后,添加H₂O(50mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至40%EtOAc)纯化,以得到呈深红色油状物的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(735mg,产率:79.16%)。ESI-MS[M+H]⁺:215.2

[1306] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在t-BuOH/H₂O(5mL/5mL)中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(730mg,3.4mmol)和丙炔酸乙酯(501.42mg,5.11mmol)的溶液中添加CuSO₄(543mg,3.4mmol)和抗坏血酸钠(675mg,3.41mmol)。将混合物搅拌2h后,将其浓缩并通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至10%EtOAc)纯化,以得到呈红色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(600mg,产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:

313.2。

[1307] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O(0.2mL/0.2mL/0.2mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(100mg,0.32mmol)的溶液中添加LiOH(15.33mg,0.64mL)。将混合物加热至50℃持续2h。通过添加HCl(2M)将混合物的pH调节至5,然后将混合物冷冻干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(110mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:285.1。

[1308] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-139)的合成。在室温下,向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(110mg,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加EDCI(101mg,0.53mmol)、HOBT(71mg,0.53mmol)、DIPEA(227mg,1.76mmol)和(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(99mg,0.35mmol)。将混合物搅拌16小时后,将反应物倒入H₂O中,将沉淀物过滤并用MeOH洗涤,以得到呈白色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(25.8mg,产率:15%)。ESI-MS[M+H]⁺:510.0。纯度:97.38(214nm),93.35(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.69(t,J=5.3Hz,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J=2.2Hz,1H),8.20(s,1H),8.14(d,J=7.3Hz,1H),7.94(d,J=9.5Hz,1H),7.11(d,J=9.5Hz,1H),6.85-6.77(m,1H),5.75(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),2.23-2.13(m,1H),1.10-1.02(m,2H),1.00-0.93(m,2H)。

[1309] 实施例140

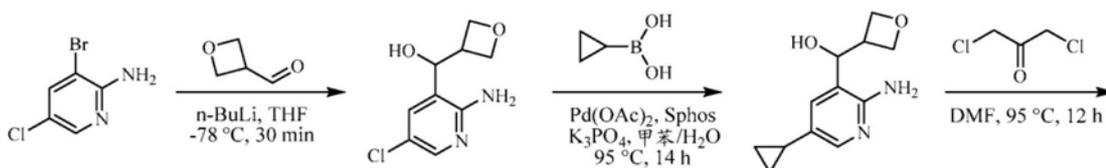
[1310] 方案139



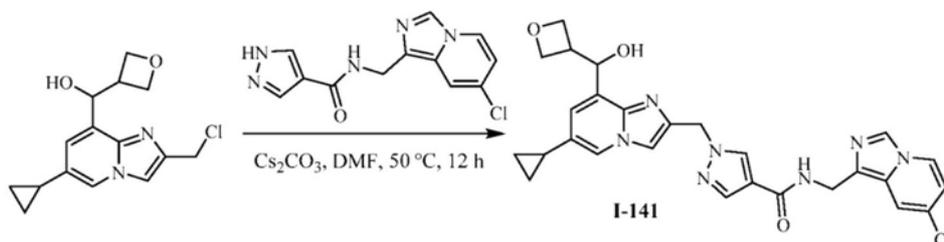
[1312] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(I-140)的合成。在室温下,向在DMF(3mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂(50mg,粗品)的溶液中添加EDCI(58mg,0.3mmol)、HOBT(40mg,0.3mmol)、DIPEA(65mg,0.5mmol)和(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(70mg,0.25mmol)。将混合物搅拌16h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(5mg)。ESI-MS[M+H]⁺:511.0。纯度:95.73(214nm),96.89(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.63(t,J=5.4Hz,1H),8.46(d,J=2.4Hz,1H),8.15(d,J=7.4Hz,2H),7.91(d,J=9.4Hz,1H),7.09(d,J=9.4Hz,1H),6.83(dd,J=7.3,6.1Hz,1H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),4.47(s,2H),2.21-2.14(m,1H),1.12-1.02(m,2H),1.01-0.92(m,2H)。

[1313] 实施例141

[1314] 方案140



[1315]



[1316] (2-氨基-5-氯吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。在-78℃下,向在THF(20mL)中的3-溴-5-氯吡啶-2-胺(800mg,3.86mmol)的溶液中添加n-BuLi(6.4mL,15.5mmol,在己烷中的2.4M溶液)并搅拌10min。然后添加在5mL THF中的氧杂环丁-3-甲醛(1.3g,15.4mmol)的溶液。将所得反应物在-78℃下搅拌5min。将反应物用水性NH₄Cl(20mL)淬灭,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(400mg,产率:48%)。ESI-MS[M+H]⁺:215.2。

[1317] (2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。将在甲苯/H₂O(25mL/2.5mL)中的(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(400mg,1.87mmol)、环丙基硼酸(209mg,2.43mmol)、Pd(OAc)₂(42mg,0.187mmol)、SPhos(165mg,0.374mmol)和K₃PO₄(1.2g,5.61mmol)的混合物在95℃下搅拌14h。将反应混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(250mg,产率:60.8%)。ESI-MS[M+H]⁺:221.2。

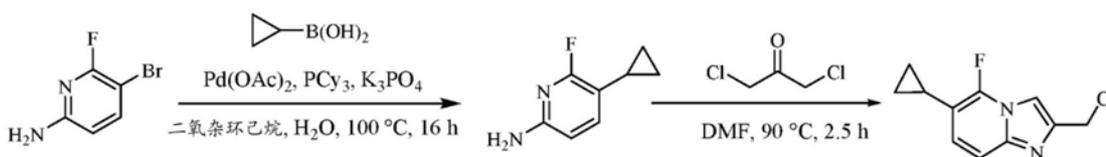
[1318] (2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。将在DMF(10mL)中的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(250mg,1.13mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(572mg,4.5mmol)的混合物在95℃下搅拌12h。将H₂O(30mL)添加到反应物中,用EtOAc(30mL×2)萃取。将水层冷冻干燥,以得到(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(200mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:293.2

[1319] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-141)的合成。将在DMF(10mL)中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(100mg,来自上一步骤中的粗品)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(94mg,0.34mmol)和Cs₂CO₃(332mg,1.02mmol)的混合物在50℃下搅拌12h。将H₂O(30mL)添加到反应物中,用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,

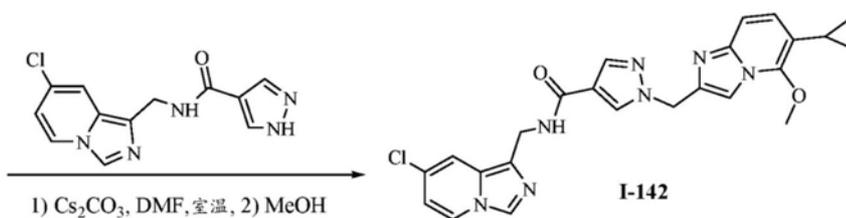
2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (22mg, 产率:12%)。ESI-MS $[M+H]^+$:531.9。纯度:97.2 (214nm), 95.9 (254nm)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75-8.68 (m, 1H), 8.64-8.59 (m, 1H), 8.53-8.30 (m, 3H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.67-6.63 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 2H), 5.02-4.98 (m, 0.5H), 4.88-4.86 (m, 0.5H), 4.61-4.46 (m, 3H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.78-0.75 (m, 2H)。

[1320] 实施例142

[1321] 方案141



[1322]



[1323] 5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺的合成。向在二氧杂环己烷/ H_2O (400mL/40mL) 中的5-溴-6-氟吡啶-2-胺 (40g, 209mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (36g, 418mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (4.7g, 21mmol)、 PCy_3 (11.75g, 42mmol) 和 K_3PO_4 (133g, 628mmol), 然后将混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌16h。将混合物用 H_2O (100mL) 处理并用 $EtOAc$ (300mL \times 3) 萃取。将有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈白色固体的5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺 (26g, 产率:81%)。ESI-MS $[M+H]^+$:153.1。

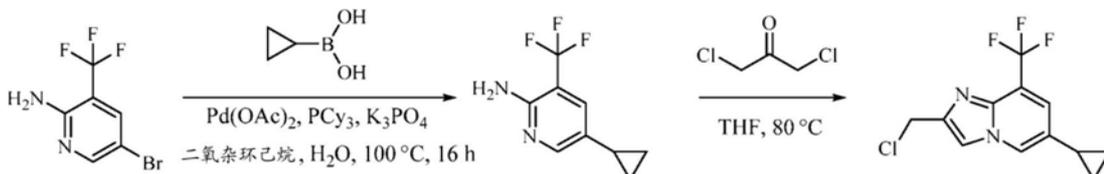
[1324] 2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在 $EtOAc$ (50mL) 中的5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺 (30g, 197mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (32.54g, 256mmol), 然后将混合物在 $60^\circ C$ 下搅拌16h。将混合物用 $NaHCO_3$ (水性溶液) 处理以将pH调节至8, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法 (PE/EA=3:1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (12.5g, 产率:28%)。ESI-MS $[M+H]^+$:224.9。

[1325] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺的合成。在室温下, 向在 DMF (200mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.94g, 8.64mmol) 的溶液中添加N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (2.38g, 8.64mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.44g, 25.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩以除去 DMF , 用 $MeOH$ (200mL) 稀释并在 $60^\circ C$ 下搅拌4h, 然后除去 $MeOH$, 用 $EtOAc$ (200mL) 稀释, 用 H_2O (200mL) 洗涤。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 ($DCM/MeOH=20:1$ 至 $10:1$) 纯化, 以得到呈灰色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (3.5g, 产率:85%)。ESI-

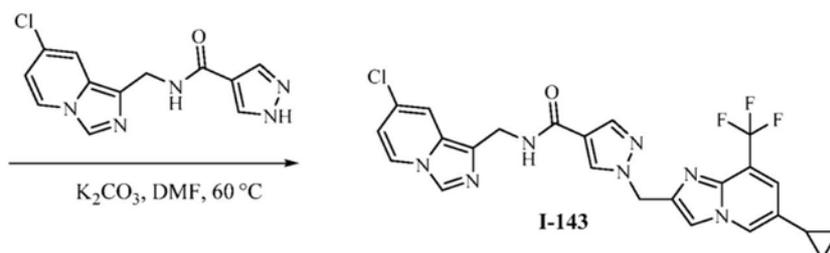
MS $[M+H]^+$: 476.1。纯度: 97.35 (214nm), 93.50 (254nm)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 8.0 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.63 (t, J = 4.0Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.2, 2.0Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.74 (d, J = 5.6, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.04–0.98 (m, 2H), 0.74–0.69 (m, 2H)。

[1326] 实施例143

[1327] 方案142



[1328]



[1329] 5-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺的合成。向在二氧杂环己烷/ H_2O (100mL/10mL) 中的5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (2g, 7.2mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (1.425g, 16.6mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (186mg, 0.83mmol)、 PCy_3 (465mg, 1.66mmol) 和 K_3PO_4 (3.523g, 16.6mmol)。将反应混合物在 $100^\circ C$ 下在氮气下搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (100mL) 并将混合物用 $EtOAc$ (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/ $EtOAc$ = 10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (708mg, 产率: 48%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 203.1。

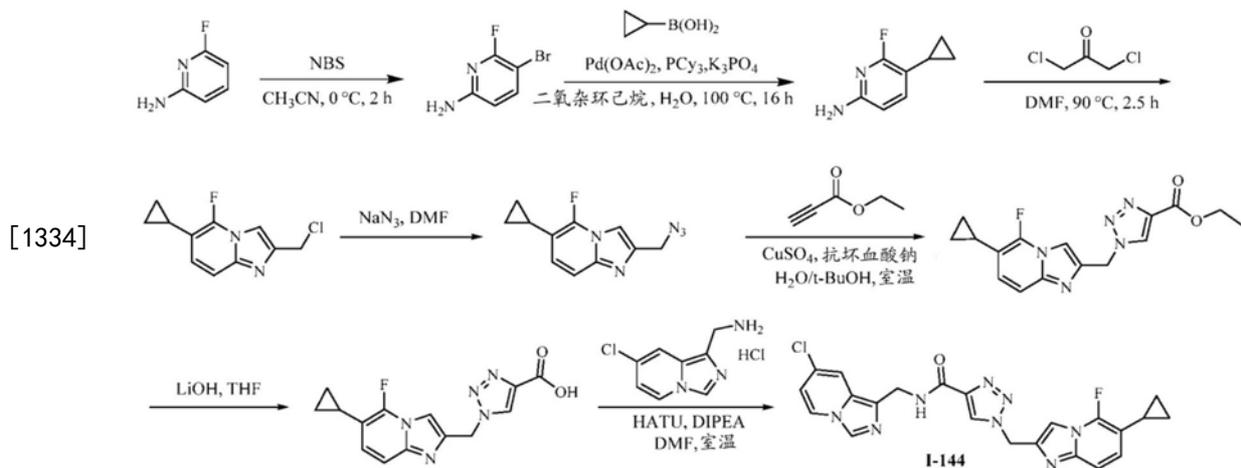
[1330] 2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在THF (30mL) 中的5-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (634mg, 3.14mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (1.194g, 9.41mmol) 的溶液。将反应混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌过夜。然后添加 H_2O (50mL) 并用 $EtOAc$ (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/ $EtOAc$ = 10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (232mg, 产率: 27%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 275.0。

[1331] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-143) 的合成。向在DMF (10mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (126mg, 0.45mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (126mg, 0.45mmol) 和 K_2CO_3 (127mg, 0.917mmol) 的溶液。将所得混合物在 $60^\circ C$ 下搅拌过夜。将混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/ $MeOH$ = 20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (58mg, 产率: 25%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 514.1。纯度: 95.44 (214nm), 95.85 (254nm)。 1H NMR (400MHz,

MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.65 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.75-0.72 (m, 2H)。

[1332] 实施例144

[1333] 方案143



[1335] 5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺的合成。向在二氧杂环己烷/H₂O (400mL/40mL) 中的5-溴-6-氟吡啶-2-胺 (40g, 209mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (36g, 418mmol)、Pd(OAc)₂ (4.7g, 21mmol)、PCy₃ (11.75g, 42mmol) 和K₃PO₄ (133g, 628mmol), 然后将混合物在100°C下搅拌16h。将混合物用H₂O (100mL) 处理并用EtOAc (300mL×3) 萃取。将有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈白色固体的5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺 (26g, 产率: 81%)。ESI-MS [M+H]⁺: 153.1。

[1336] 2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在EtOAc (50mL) 中的5-环丙基-6-氟吡啶-2-胺 (30g, 197mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (32.54g, 256mmol), 然后将混合物在60°C下搅拌16h。将混合物用NaHCO₃ (水性溶液) 处理以将pH调节至8, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过快速硅胶色谱法 (PE/EA=3:1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (12.5g, 产率: 28%)。ESI-MS [M+H]⁺: 224.9。

[1337] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DMF (3mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (200mg, 0.89mmol) 的溶液中添加NaN₃ (58mg, 0.89mmol), 然后将混合物在室温下搅拌5h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈白色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (220mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 232.1。

[1338] 1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (5mL/5mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶 (220mg, 粗品) 的溶液中添加丙炔酸乙酯 (186mg, 1.9mmol)、CuSO₄ (30mg, 0.19mmol) 和抗坏血酸钠 (56mg, 0.28mmol), 然后将混合物在室温下搅拌0.5h。反应混合物显示产物沉淀, 将其过滤并用H₂O (10mL) 和甲醇 (10mL) 洗涤, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (250mg, 产率: 85%)。ESI-MS [M+

H]⁺:330.1。

[1339] 1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (6mL/3mL) 中的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (250mg, 0.75mmol) 的溶液中添加LiOH (42.03mg, 1.76mmol), 然后将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用HCl (水性溶液) 处理以将pH调节至4, 将沉淀物过滤并用H₂O (10mL) 洗涤, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (120mg, 产率:52%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:302.1。

[1340] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-144) 的合成。向在DMF (2mL) 中的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (60mg, 0.2mmol) 的溶液中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (87mg, 0.4mmol)、HATU (151mg, 0.4mmol) 和DIPEA (154mg, 1.19mmol), 然后将混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物倒入H₂O (15mL) 中, 形成固体, 将其过滤并用H₂O和甲醇洗涤, 以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (53mg, 产率:57%)。ESI-MS [M+H]⁺:465.1。纯度:98.44 (214nm), 97.99 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (t, J=4.0Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (brs, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.36 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.03 (t, J=4.0Hz, 1H), 6.65 (q, J=4.0Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.62 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。

[1341] 实施例145

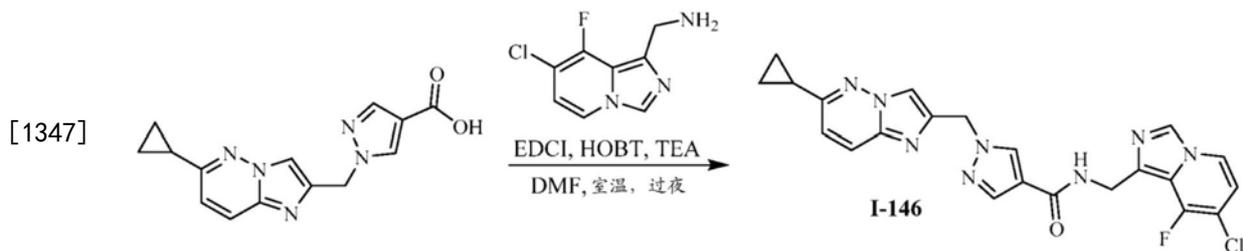
[1342] 方案144



[1344] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-145) 的合成。向在DMF (2mL) 中的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (60mg, 0.2mmol) 的溶液中添加(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (97mg, 0.4mmol)、HATU (151mg, 0.4mmol) 和DIPEA (154mg, 1.19mmol), 然后将混合物在室温下搅拌0.5h。将混合物过滤, 以得到呈白色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (62mg, 产率:59%)。ESI-MS [M+H]⁺:527.0。纯度:99.01 (214nm), 98.76 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J=4.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.36 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.03 (t, J=4.0Hz, 1H), 6.82 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.70 (d, J=4.0Hz, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.00-0.96 (m, 2H), 0.77-0.74 (m, 2H)。

[1345] 实施例146

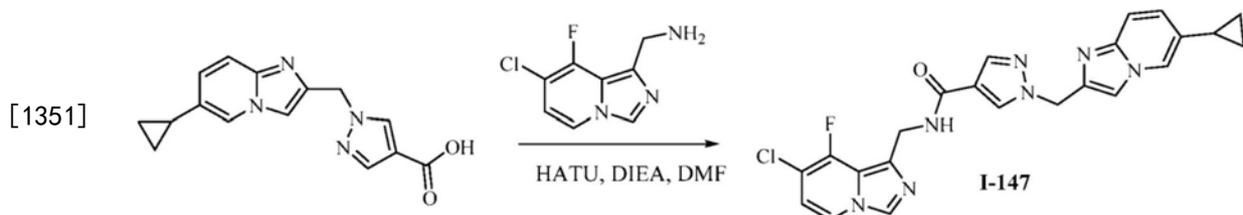
[1346] 方案145



[1348] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-146) 的合成。将在干DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (105mg, 0.37mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (113mg, 0.48mmol)、EDCI (86mg, 0.45mmol)、HOBT (60mg, 0.45mmol) 和TEA (112mg, 1.1mL, 0.15mmol) 的溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc 50mL×3 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过快速柱色谱法 (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 以得到呈白色固体的所需化合物N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (53.8mg, 产率: 31%)。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。纯度: 99.88 (214nm), 100.00 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.41 (t, J=5.0Hz, 1H), 8.21-8.20 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.09 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.76 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.62 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H)。

[1349] 实施例147

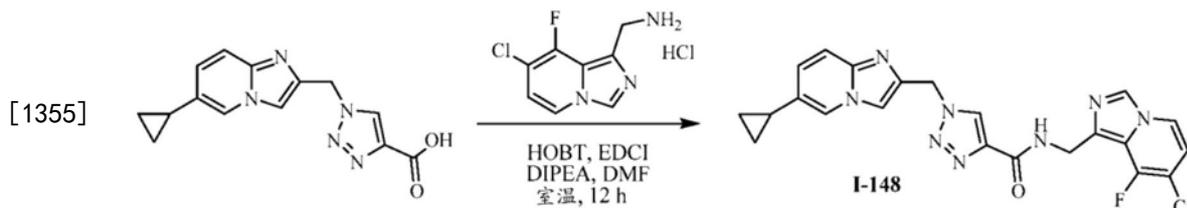
[1350] 方案146



[1352] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-147) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (60mg, 0.21mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (75mg, 0.32mmol) 和HATU (120mg, 0.31mmol) 的溶液中添加DIPEA (81mg, 0.63mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (25mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用制备型TLC (DMC/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 21%)。ESI-MS [M+H]⁺: 464.1。纯度: 99.3 (214nm), 99.2 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.38 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.62 (d, J=5.2Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H)。

[1353] 实施例148

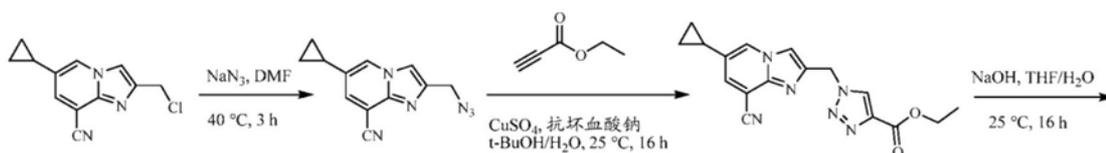
[1354] 方案147



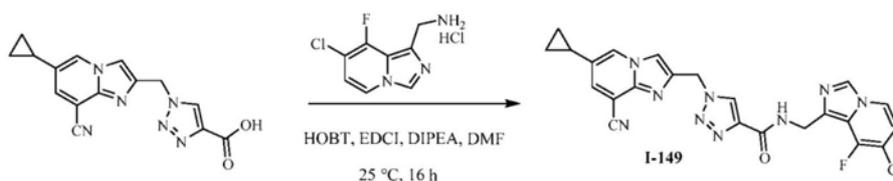
[1356] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-148) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (37mg, 0.13mmol) 和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (35mg, 0.15mmol) 的悬浮液中添加HOBT (40mg, 0.3mmol) 和EDCI (57mg, 0.3mmol), 之后添加DIPEA (65mg, 0.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物缓慢倒入H₂O (15mL) 中。将悬浮混合物搅拌1h并过滤。将滤饼用H₂O (20mL) 和MeOH (20mL) 洗涤, 然后在真空泵下干燥, 以得到呈淡色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (30mg, 产率: 50%)。ESI-MS [M+H]⁺: 465.0。纯度: 98.4% (214nm), 98.5% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.70 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.4, 1.8Hz, 1H), 6.76 (dd, J=7.3, 6.6Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

[1357] 实施例149

[1358] 方案148



[1359]



[1360] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈的合成。向在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈 (200mg, 0.86mmol) 的混合物中添加NaN₃ (91mg, 1.4mmol)。将混合物在25 °C下搅拌3h。然后添加H₂O (30mL), 用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC (EA/PE=3/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈 (140mg, 产率: 68%)。ESI-MS [M+H]⁺: 239.2。

[1361] 1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (3/3mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈 (140mg, 0.58mmol)、CuSO₄ (24mg, 0.15mmol)、抗坏血酸钠 (30mg, 0.15mmol) 的混合物中

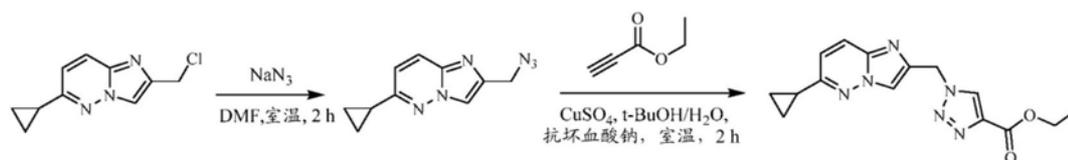
添加丙炔酸乙酯 (88mg, 0.9mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。添加水 (30mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈黄色固体的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (95mg, 产率:48%)。ESI-MS [M+H]⁺:337.2。

[1362] 1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (4/2mL) 中的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (95mg, 0.28mmol) 的混合物中添加NaOH (34mg, 0.85mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。通过1M HCl将反应物的pH调节至4, 然后浓缩以得到呈灰色固体的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (130mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺:309.2。

[1363] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-149) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (130mg, 来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (58mg, 0.25mmol)、HOBT (44mg, 0.32mmol)、EDCI (62mg, 0.32mmol) 的混合物中添加DIPEA (103mg, 0.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。将反应物通过H₂O (20mL) 淬灭, 用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (15.6mg, 产率:13%)。ESI-MS [M+H]⁺:489.9。纯度:98.83 (214nm), 99.11 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.64-8.63 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 1.98-1.97 (m, 1H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.76-0.75 (m, 2H)。

[1364] 实施例150

[1365] 方案149



[1366]



[1367] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成。在室温下, 向在干DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (900mg, 4.33mmol) 的混合物中添加NaN₃ (631mg, 9.71mmol)。将混合物搅拌2h后。添加水 (30mL) 并将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机物浓缩并通过快速硅胶色谱法 (在PE中的0%至40%EtOAc) 纯化, 以得到呈深红色油状物的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (735mg, 产率:79%)。ESI-MS [M+H]⁺:215.2

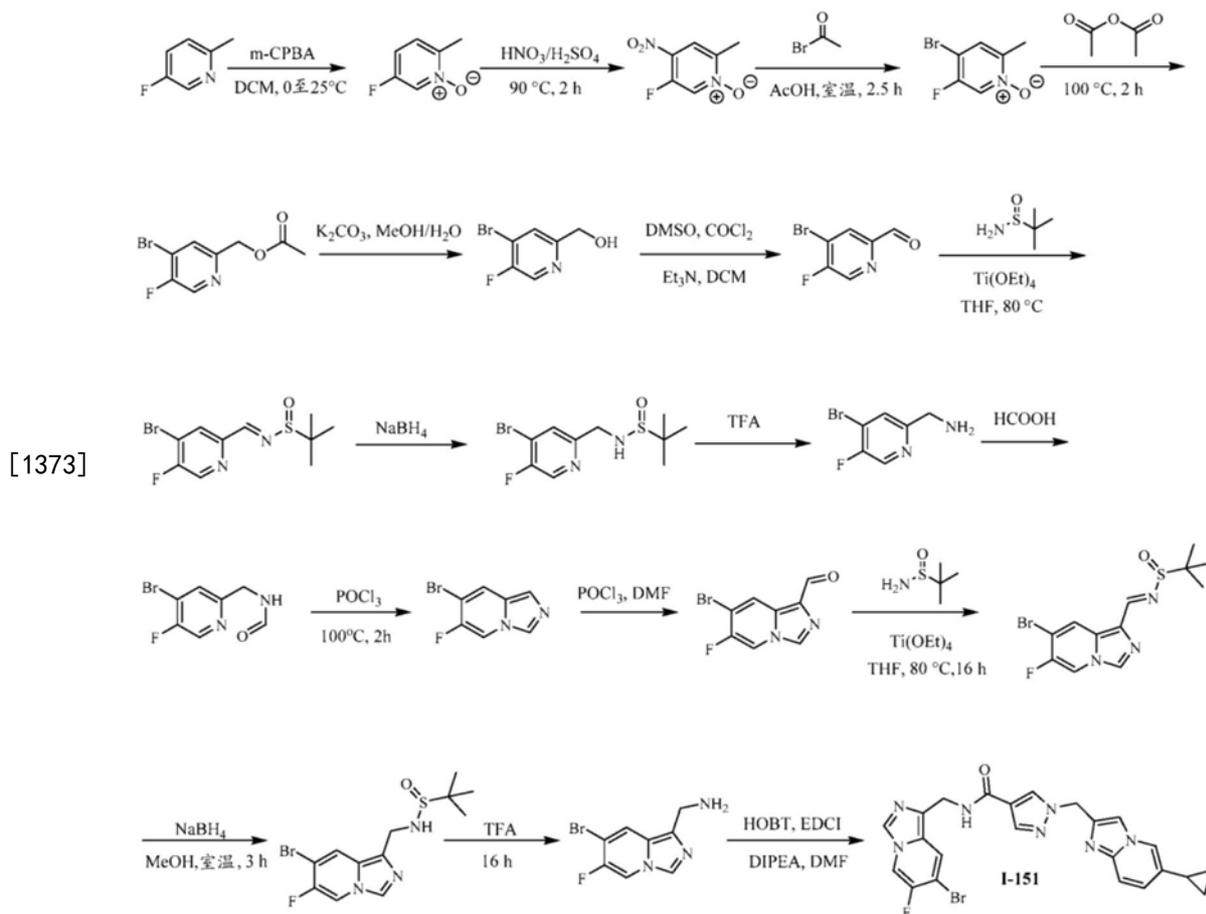
[1368] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在t-BuOH/H₂O(5mL/5mL)中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪(730mg,3.41mmol)和丙炔酸乙酯(501mg,5.11mmol)的溶液中添加CuSO₄(543mg,3.41mmol)和抗坏血酸钠(675mg,3.41mmol)。将混合物搅拌2h后。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至10%EtOAc)纯化,以得到呈红色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(600mg,产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:313.2。

[1369] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O(2mL/2mL/2mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(100mg,0.32mmol)的溶液中添加LiOH(15.33mg,0.64mL)。将混合物加热至50℃并回流2h。添加HCl(2M)以将pH调节至4,并将混合物冷冻干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:285.1。

[1370] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-150)的合成。在室温下,向在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加EDCI(111mg,0.58mmol)、HOBT(78mg,0.58mmol)、DIPEA(250.06mg,1.93mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(90mg,0.38mmol)。将混合物搅拌16h后。将混合物倒入H₂O中,将沉淀物过滤并用H₂O和甲醇洗涤,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(26.1mg,产率:17%)。ESI-MS[M+H]⁺:466.1。纯度:98.56(214nm),95.15(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.70(t,J=5.4Hz,1H),8.56(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.23-8.17(m,2H),7.94(d,J=9.5Hz,1H),7.11(d,J=9.5Hz,1H),6.80-6.72(m,1H),5.75(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),2.22-2.14(m,1H),1.10-1.03(m,2H),1.01-0.93(m,2H)。

[1371] 实施例151

[1372] 方案150



[1374] 5-氟-2-甲基吡啶1-氧化物的合成。在0℃下，向在DCM(100mL)中的5-氟-2-甲基吡啶(5g, 45mmol)的搅拌溶液中添加m-CPBA(11.6g, 67.5mmol)，并将混合物在25℃下搅拌16h。将混合物用饱和水性Na₂S₂O₃淬灭，剧烈搅拌15min，然后倒入饱和水性NaHCO₃中。将层分离并将水层用DCM萃取两次以上。将合并的有机层经MgSO₄干燥，过滤并浓缩，以得到呈黄色固体的5-氟-2-甲基吡啶1-氧化物(4.7g, 82%)，其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 128.2。

[1375] 5-氟-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物的合成。在0℃下，将浓H₂SO₄(15mL)缓慢添加到5-氟-2-甲基吡啶1-氧化物(4.7g, 37mmol)中。然后在0℃下，将发烟HNO₃(10mL)和浓H₂SO₄(15mL)的混合物逐滴添加到混合物中。然后将混合物加热至90℃持续16h。将混合物缓慢倒入400g冰中，然后用固体NH₄HCO₃中和。将混合物用DCM萃取三次，并将合并的有机层经MgSO₄干燥，过滤并浓缩，以得到呈黄色固体的5-氟-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(4.7g, 74%)，其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 173.1。

[1376] 4-溴-5-氟-2-甲基吡啶1-氧化物的合成。在5min内向在乙酸(40mL)中的5-氟-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物(4.7g, 27.3mmol)的溶液中逐滴添加乙酰溴(15mL)。添加后，将混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物倒入冰中，并用冷的2M氢氧化钠将溶液碱化至pH 8。将水层用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，以得到呈黄色固体的4-溴-5-氟-2-甲基吡啶1-氧化物(5.5g, 98%)。ESI-MS[M+H]⁺: 206.0。

[1377] 乙酸(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲酯的合成。将在乙酸酐(30mL)中的4-溴-5-氟-2-甲基吡啶1-氧化物(5.5g, 26.8mmol)的混合物在100℃下搅拌2h，然后冷却至25℃，浓缩以得

到粗产物,添加NaHCO₃(水性溶液)以将pH调节至约9,用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法(PE:EA=20:1至10:1)纯化,以得到呈黄色油状物的乙酸(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲酯(3.2g,产率:48%)。ESI-MS[M+H]⁺:248.1。

[1378] (4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲醇的合成。向在MeOH/H₂O(20/2mL)中的乙酸(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲酯(2.5g,10mmol)的混合物中添加K₂CO₃(7g,50mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。然后除去MeOH。添加水(20mL),用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲醇(2g,产率:96%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:206.0。

[1379] 4-溴-5-氟吡啶甲醛的合成。在-78℃下在氮气下,向在DCM(50mL)中的草酰氯(1.86g,14.6mmol)的溶液中逐滴添加在DCM(20mL)中的DMSO(1.52g,19.5mmol)的溶液。继续搅拌10分钟。然后在20分钟内逐滴添加在DCM(20mL)中的(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲醇(2g,9.76mmol)的溶液。将反应物搅拌1h。逐滴添加三乙胺(4.93g,48.8mmol),并使反应物在1.5h内升温至室温。然后通过添加H₂O(50mL)将反应物淬灭。将有机物分离并将H₂O相用DCM(50mL×2)萃取。在真空中浓缩,以得到呈棕色油状物的4-溴-5-氟吡啶甲醛(1.2g,产率:59%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:204.2

[1380] (E)-N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在干THF(20mL)中的4-溴-5-氟吡啶甲醛(1.2g,5.9mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(857mg,7.08mmol)的混合物中添加Ti(OEt)₄(4.03g,17.7mmol)。将混合物在75℃下搅拌16h。添加水(100mL)并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到(E)-N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.8g,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:307.1

[1381] N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在干THF(30mL)中的(E)-N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.8g,来自上一步骤中的粗品)的混合物中添加NaBH₄(897mg,23.6mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。然后添加H₂O(20mL),用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(900mg,产率:2步50%)。ESI-MS[M+H]⁺:309.0。

[1382] (4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲胺的合成。将在TFA(10mL)中的N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(900mg,2.92mmol)的混合物在40℃下搅拌16h。然后浓缩,以得到呈黄色油状物的(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲胺(590mg,产率:99%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:205.1。

[1383] N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)甲酰胺的合成。将在HCOOH(10mL)中的(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲胺(590mg,2.89mmol)的混合物在90℃下搅拌3h。然后浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(400mg,产率:60%)。ESI-MS[M+H]⁺:233.1。

[1384] 7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。将在POCl₃(10mL)中的N-((4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(400mg,1.72mmol)的混合物在100℃下搅拌1h。然后将POCl₃浓缩,添

加H₂O (20mL),之后添加Na₂CO₃ (水性溶液) 以将pH调节至约8,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过制备型TLC (EA/PE=2/1) 纯化,以得到呈黄色固体的7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶 (300mg,产率:81%)。ESI-MS[M+H]⁺:215.0。

[1385] 7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。向在干DMF (1mL) 中的7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶 (300mg,1.4mmol) 的混合物中添加POCl₃ (321mg,2.1mmol)。将混合物在100℃下搅拌1h。然后冷却至25℃并倒入冰H₂O (10mL) 中,将溶液用NH₃·H₂O碱化并用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=25/1) 纯化,以得到呈黄色固体的7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (80mg,产率:23.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:243.0。

[1386] N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在干THF (3mL) 中的7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (50mg,0.2mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (30mg,0.24mmol) 的混合物中添加Ti(OEt)₄ (137mg,0.6mmol)。将混合物在80℃下搅拌16h。添加水 (20mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。(71.4mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:346.2

[1387] N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在干THF (3mL) 中的N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (71.4mg,来自上一步骤中的粗品) 的混合物中添加NaBH₄ (30mg,0.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。然后添加H₂O (10mL),用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色油状物的N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60mg,产率:2步85%)。ESI-MS[M+H]⁺:348.1

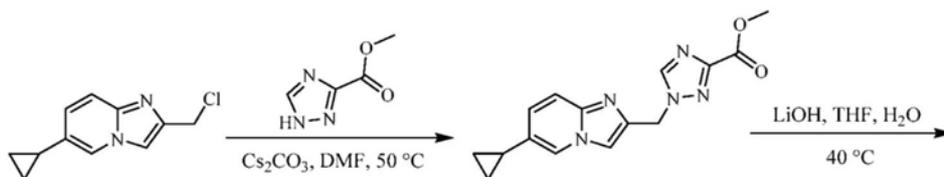
[1388] (7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。将在TFA (2mL) 中的N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (60mg,0.17mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。然后浓缩以得到呈黄色固体的(7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (39mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:227.0。

[1389] N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-151) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (20mg,0.071mmol)、(7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (17.2mg,0.071mmol)、HOBT (19mg,0.14mmol)、EDCI (27mg,0.14mmol) 的混合物中添加DIPEA (46mg,0.36mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。添加水 (20mL) 并将混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (18.9mg,产率:53%)。ESI-MS[M+H]⁺:507.9。纯度:94.07 (214nm),96.76 (254nm)。¹H NMR (400MHz,DMSO-D₆) δ8.65-8.59 (m,2H),8.33-8.29 (m,2H),8.20-8.16 (m,2H),7.85 (s,1H),7.72 (s,1H),7.39 (d,J=9.3Hz,1H),6.99 (dd,J=9.3,1.4Hz,1H),5.38 (s,2H),4.55 (d,J=5.7Hz,2H),1.95-1.88 (m,1H),0.92-

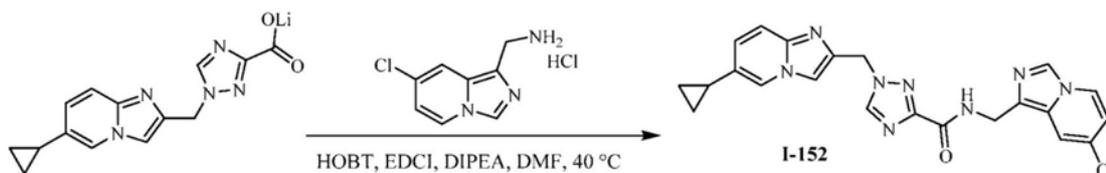
0.89 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 2H)。

[1390] 实施例152

[1391] 方案151



[1392]



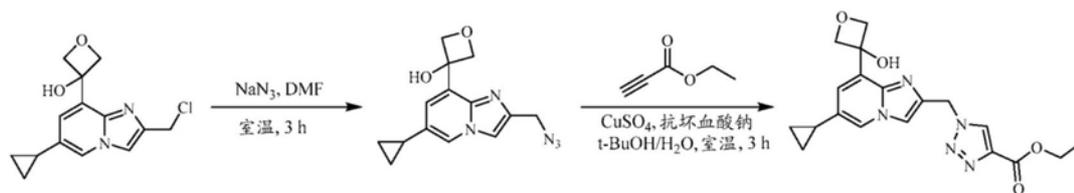
[1393] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯的合成。将在DMF (8mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (207mg, 1.0mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯 (190mg, 1.5mmol) 和Cs₂CO₃ (1.6g, 5mmol) 的混合物在50下搅拌2h。将H₂O (50mL) 添加到反应物中, 然后用EtOAc (50mL × 2) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过快速硅胶柱 (CH₂Cl₂/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯 (130mg, 产率: 44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 298.1。

[1394] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸锂的合成。向在THF/EtOH/H₂O (1mL/1mL/0.5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯 (57mg, 0.19mmol) 的溶液中添加LiOH (16mg, 0.38mmol)。将混合物在40°C下搅拌1h。然后浓缩并冻干, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸锂 (75mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 284.1。

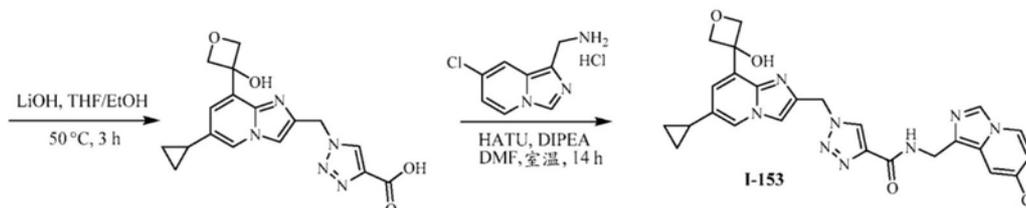
[1395] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 (I-152) 的合成。将在DMF (2.5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸锂 (75mg, 粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (41mg, 0.19mmol)、HOBT (52mg, 0.38mmol)、EDCI (73mg, 0.38mmol) 和DIPEA (123mg, 0.95mmol) 的混合物在40°C下搅拌26h。添加水 (10mL) 并用EtOAc (30mL × 2) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 浓缩, 将粗品通过快速硅胶柱 (CH₂Cl₂/MeOH=5/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 (27.9mg, 产率: 32%)。ESI-MS [M+H]⁺: 447.1。纯度: 99.48% (214nm), 100% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (t, J=5.1Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 3H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.64 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.60 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H)。

[1396] 实施例153

[1397] 方案152



[1398]



[1399] 1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (15mL) 中的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇 (500mg, 1.8mmol) 和NaN₃ (176mg, 2.7mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(EA/PE=1/1) 纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇 (420mg, 产率:82%)。ESI-MS[M+H]⁺:286.1

[1400] 1-((8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (10mL/10mL) 中的3-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇 (420mg, 1.47mmol) 的溶液中添加丙炔酸乙酯 (158mg, 1.6mmol)、CuSO₄ (70mg, 0.44mmol) 和抗坏血酸钠 (87mg, 0.44mmol)。将所得反应物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到残余物,将其用硅胶色谱法(EA/PE=1/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (400mg, 产率:71%)。ESI-MS[M+H]⁺:383.2

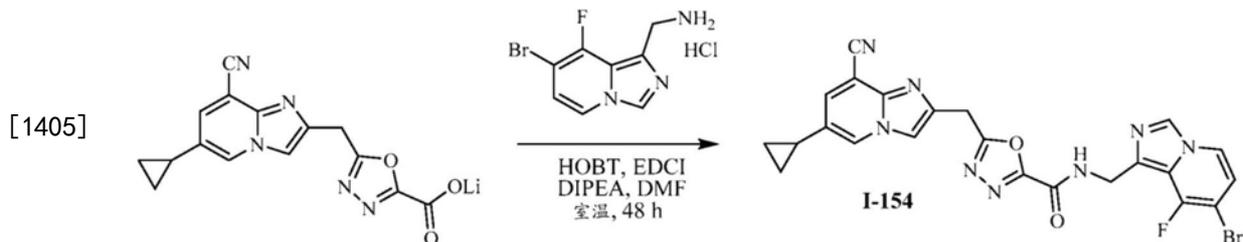
[1401] 1-((8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (15mL/5mL) 中的1-((8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (400mg, 1.05mmol) 和LiOH (140mg, 5.8mmol) 的混合物在50°C下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (220mg, 产率:58%)。ESI-MS[M+H]⁺:356.2

[1402] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-153) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (100mg, 0.28mmol)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (87mg, 0.4mmol)、HATU (177mg, 0.47mmol) 的溶液中添加DIPEA (200mg, 1.55mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈灰白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

(30mg, 产率: 20%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 518.9。纯度: 94.5 (214nm), 93.5 (254nm)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 3H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.07 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.22 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.62 (t, $J=6.8$ Hz, 4H), 1.98-1.91 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H)。

[1403] 实施例154

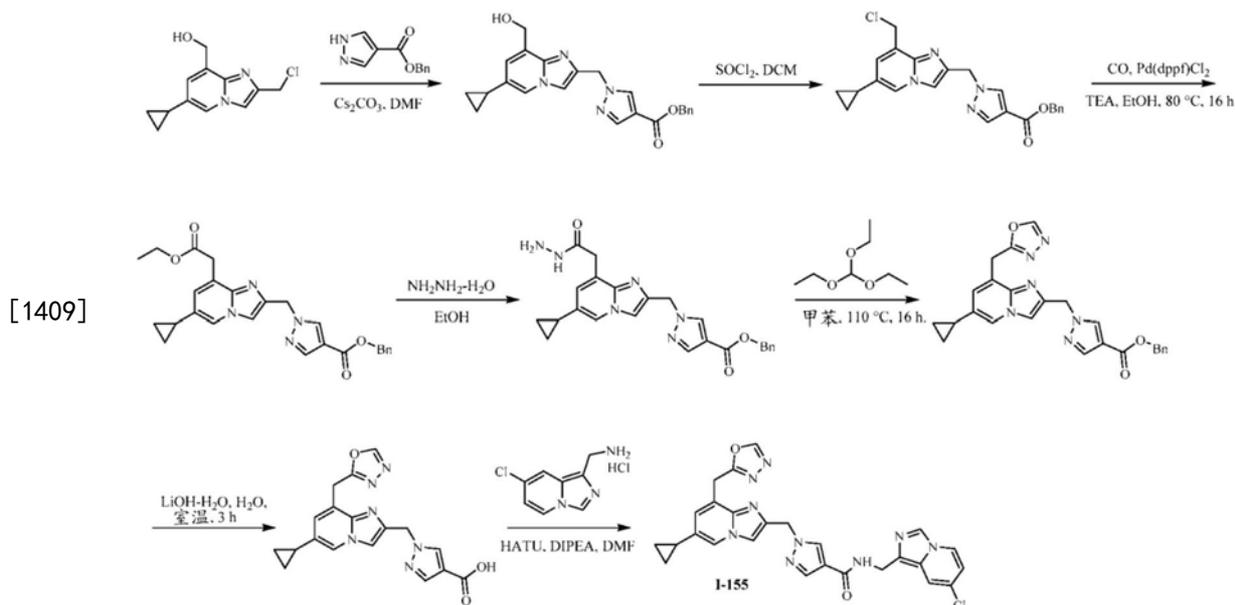
[1404] 方案153



[1406] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (I-154) 的合成。将在DMF (3mL) 中的5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (100mg, 0.32mmol)、(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (106mg, 0.38mmol)、EDCI (123mg, 0.64mmol)、HOBT (86mg, 0.64mmol) 和DIPEA (206mg, 1.6mmol) 的混合物在室温下搅拌48h。将混合物浓缩以除去DMF, 用DCM/MeOH (30mL, 10/1 (v/v)) 稀释并用H₂O (10mL \times 2) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 (25.4mg, 产率: 15%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 535.0。纯度: 96.4 (214nm), 96.4 (254nm)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.89-6.78 (m, 1H), 4.69 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.02-0.91 (m, 2H), 0.82-0.70 (m, 2H)。

[1407] 实施例155

[1408] 方案154



[1410] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯的合成。将在DMF (10mL) 中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(550mg, 2.33mmol)、1H-吡唑-4-羧酸卞酯(520mg, 2.56mmol)和 Cs_2CO_3 (1.90g, 5.83mmol)的混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(710mg, 产率:75%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403.1

[1411] 1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯的合成。在0℃下,向在DCM (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(200mg, 0.50mmol)的溶液中添加 SOCl_2 (0.5mL),并将混合物搅拌2h。将混合物浓缩以得到呈黄色固体的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(200mg, 粗品)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1。

[1412] 1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯的合成。将在EtOH (6.0mL) 中的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(200mg, 0.48mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (40mg, 0.048mmol)和TEA (1.0mL)的混合物在80℃下在CO下搅拌16h。将混合物浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(170mg, 产率:77%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 458.9。

[1413] 1-((6-环丙基-8-(2-肼基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯的合成。将在EtOH (6.0mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(100mg, 0.22mmol)和 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5mL)的混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-肼基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯(100mg, 粗品)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.1。

[1414] 1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸卞酯的合成。将在甲苯 (3.0mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-肼基-2-氧代乙基

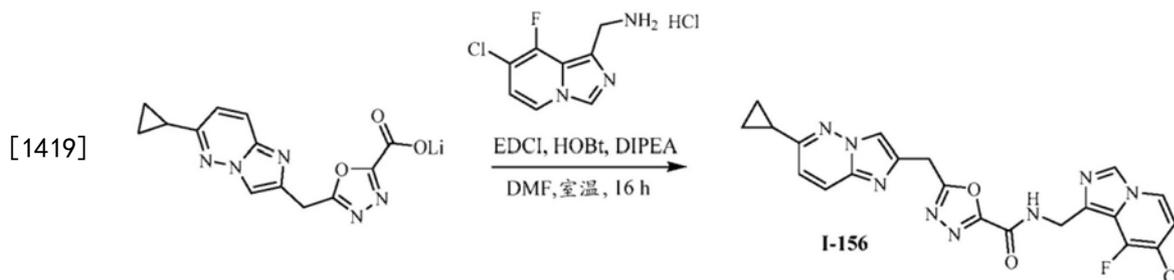
基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯(50mg,来自上一步骤中的粗品)、AcOH(0.15mL)和三乙氧基甲烷(0.15mL)的混合物在110℃下搅拌16h。将混合物浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯(40mg,产率:80%)。ESI-MS[M+H]⁺:455.1。

[1415] 1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。将在THF/MeOH/H₂O(1mL/1mL/1mL)的混合溶剂中的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸苄酯(20.0mg,0.044mmol)和LiOH·H₂O(9.3mg,0.22mmol)的溶液在室温下搅拌3h。通过1M HCl溶液将pH值调节至3,并将混合物用i-PrOH/DCM=1/3(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色油状物的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(10.0mg,粗品)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:365.1。

[1416] 1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(I-157)的合成。将在DMF(2mL)中的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(10.0mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(7.5mg,0.034mmol)、HATU(15.4mg,0.041mmol)和DIPEA(10.5mg,0.081mmol)的混合物在20℃下搅拌4h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅黄色固体的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(2.5mg,产率:11%)。ESI-MS[M+H]⁺:528.1。纯度:98.5(214nm),93.9(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.10(s,1H),8.58(t,J=5.6Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,3H),8.17(s,1H),7.87(s,1H),7.78(s,1H),7.69(s,1H),7.00(s,1H),6.65(dd,J=7.4,2.0Hz,1H),5.38(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),4.50(s,2H),1.98-1.84(m,1H),0.93-0.89(m,2H),0.66-0.63(m,2H)。

[1417] 实施例156

[1418] 方案155

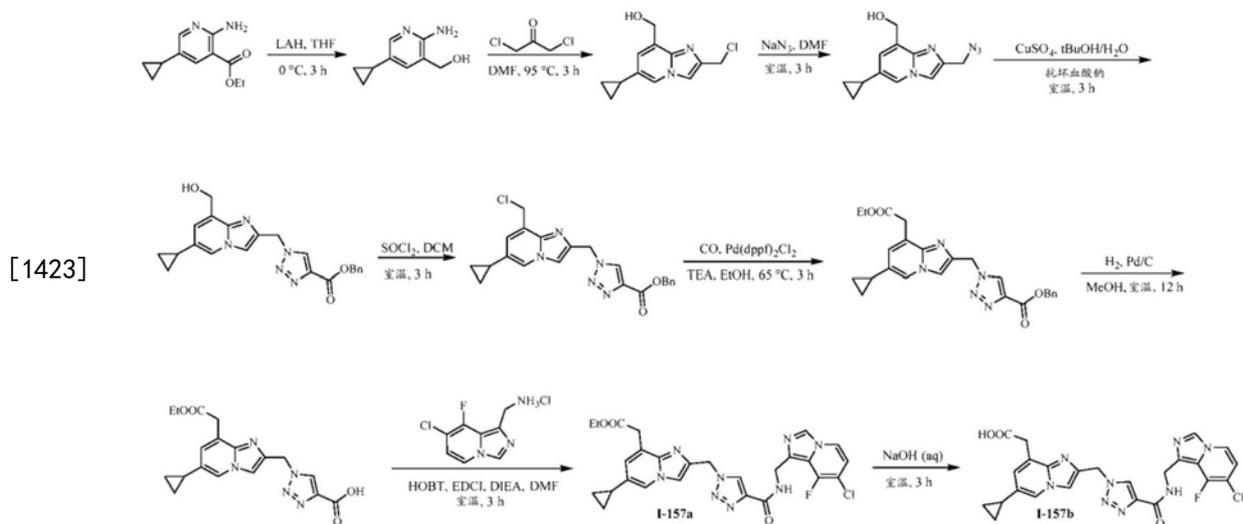


[1420] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(I-156)的合成。向在DMF(5mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂(50mg,0.13mmol,粗品)的溶液中添加EDCI(58mg,0.3mmol)、HOBT(40mg,0.3mmol)、DIPEA(65mg,0.5mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(59mg,0.25mmol)。将反应物在室温下搅拌16h。将混合物倒入H₂O中,形成固体,将其过滤并用H₂O和MeOH洗涤,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟

咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(15mg,产率:25%)。ESI-MS $[M+H]^+$:467.1。纯度:96.71%(214nm),96.91%(254nm)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.63(t,J=5.4Hz,1H),8.45(d,J=2.2Hz,1H),8.22(d,J=7.4Hz,1H),8.14(s,1H),7.91(d,J=9.4Hz,1H),7.09(d,J=9.4Hz,1H),6.78(t,J=6.9Hz,1H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.47(s,2H),2.21-2.13(m,1H),1.10-1.03(m,2H),1.00-0.93(m,2H)。

[1421] 实施例157

[1422] 方案156



[1424] (2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)甲醇的合成。向在THF(70mL)中的2-氨基-5-环丙基烟酸乙酯(7.4g,36mmol)的混合物中添加LAH(2.3g,61mmol),在0℃下搅拌。将混合物在0℃下在 N_2 气氛下搅拌3h。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。将反应物用 H_2O (5mL)、NaOH(15%水性溶液,5mL)、 H_2O (15mL)淬灭,在将混合物搅拌10min后,将混合物通过硅藻土过滤并浓缩以得到残余物。将所述残余物用 H_2O (100mL)稀释并用EtOAc(100mL \times 5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(洗脱剂:EtOAc/PE:1/2至1/0)纯化,以得到呈白色固体的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)甲醇(5g,产率:84%)。ESI-MS $[M+H]^+$:165.2。

[1425] (2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇的合成。向在DMF(30mL)中的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)甲醇(5g,30mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(14.8g,117mmol)。将混合物在95℃下搅拌3h。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。将反应物用饱和水性 NaHCO_3 淬灭直至pH=8并用EtOAc(100mL \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(洗脱剂:DCM/MeOH:50/1至10/1)纯化,以得到呈黄色固体的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(4.7g,产率:66%)。ESI-MS $[M+H]^+$:237.1。

[1426] (2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇的合成。向在DMF(30mL)中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(4.7g,20mmol)的溶液中添加叠氮化钠(1.82g,28mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。将反应物用 H_2O (100mL)淬灭并用EtOAc(100mL \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经

Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(洗脱剂:DCM/MeOH:50/1至10/1)纯化,以得到呈白色固体的(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(2.1g,产率:43%)。ESI-MS[M+H]⁺:244.2。

[1427] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。将在tBuOH/H₂O(20mL/20mL)中的丙炔酸(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(2.1g,8.6mmol)苄酯(2.1g,13mmol)、抗坏血酸钠(1.7g,8.6mmol)、CuSO₄(1.4g,8.6mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O(50mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(洗脱剂:DCM/MeOH:50/1至10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.4g,产率:40%)。ESI-MS[M+H]⁺:404.2。

[1428] 1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。向在DCM(15mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.4g,3.5mmol)的混合物中添加SOCl₂(5mL)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的粗品1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.43g,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:422.1。

[1429] 1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。向在EtOH(15mL)中的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.4g,3.4mmol)的混合物中添加Pd(dppf)₂Cl₂(38mg,0.34mmol)和TEA(1.7g,17mmol),将混合物在65℃下在CO气氛下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(洗脱剂:DCM/MeOH:50/1至10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.1g,产率:70%)。ESI-MS[M+H]⁺:460.1。

[1430] 1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在MeOH(20mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.1g,2.4mmol)的混合物中添加Pd/C(10%,200mg)。将混合物在室温下在H₂气氛下搅拌12h。将反应物过滤并用甲醇洗涤,将滤液在真空中浓缩以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(600mg,产率:67%)。ESI-MS[M+H]⁺:370.2。

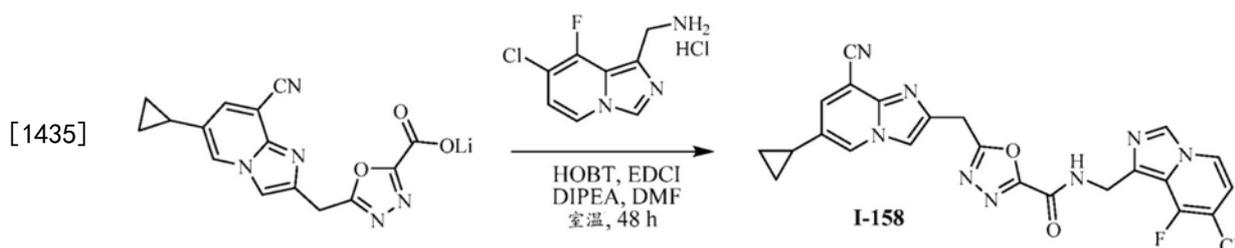
[1431] 2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯(I-157a)的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(300mg,0.81mmol)的混合物中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺HCl盐(228mg,0.97mmol)、HOBT(147mg,1.1mmol)、EDCI(211mg,1.1mmol)和DIPEA(502mg,4mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O(30mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(洗脱剂:DCM/MeOH:50/1至10/1)纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-(((7-

氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯(200mg,产率:45%)。ESI-MS[M+H]⁺:551.2。纯度:96.2(214nm),95.9(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.69(t,J=5.2Hz,1H),8.51(s,1H),8.45(s,1H),8.28(s,1H),8.21(d,J=7.2Hz,1H),7.81(s,1H),6.96(s,1H),6.76(t,J=6.7Hz,1H),5.72(s,2H),4.70(d,J=5.2Hz,2H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.87(s,2H),1.97-1.87(m,1H),1.12(t,J=7.1Hz,3H),0.98-0.88(m,2H),0.70-0.62(m,2H)。

[1432] 2-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸(I-157b)的合成。将在EtOH(20mL)中的2-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸乙酯(100mg,0.18mmol)和NaOH(在1mL H₂O中20mg)的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用HCl(1N,1mL)淬灭。将所得混合物浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸(18mg,19%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:523.0。纯度:91.0(214nm),94.5(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.72(t,J=4.8Hz,1H),8.53(s,1H),8.45(s,1H),8.31-8.17(m,2H),7.78(s,1H),6.94(s,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),5.72(s,2H),4.70(d,J=5.3Hz,2H),3.75(s,2H),1.95-1.86(m,1H),0.95-0.85(m,2H),0.67-0.62(m,2H)。

[1433] 实施例158

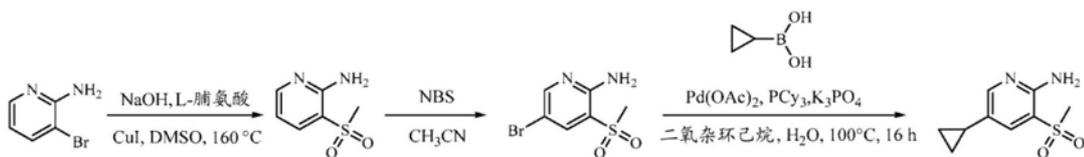
[1434] 方案157



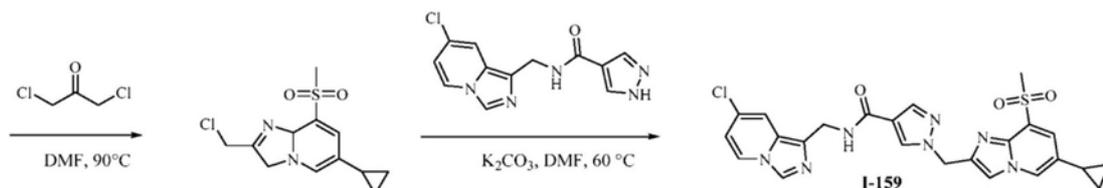
[1436] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺的合成。将在DMF(3mL)中的5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂(100mg,0.32mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(113mg,0.48mmol)、EDCI(123mg,0.64mmol)、HOBT(86mg,0.64mmol)和DIPEA(206mg,1.6mmol)的混合物在室温下搅拌48h。将混合物浓缩以除去DMF,用DCM/MeOH(30mL,10/1(v/v))稀释并用H₂O(20mL×2)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(20mg,产率:13%)。ESI-MS[M+H]⁺:490.9。纯度:99.0(214nm),98.6(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.65(t,J=5.4Hz,1H),8.69(d,J=1.3Hz,1H),8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.22(d,J=7.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),6.83-6.73(m,1H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.53(s,2H),2.02-1.95(m,1H),1.02-0.89(m,2H),0.78-0.74(m,2H)。

[1437] 实施例159

[1438] 方案158



[1439]



[1440] 3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺的合成。向在DMSO (20mL) 中的3-溴吡啶-2-胺 (2g, 11.5mmol) 的溶液中添加甲磺酸钠 (1.534g, 15mmol)、L-脯氨酸 (266mg, 2.31mmol)、CuI (220mg, 1.16mmol) 和NaOH (92mg, 2.31mmol)。将反应混合物用氮气脱气2min, 并在160°C下于微波中辐照40min, 随后用H₂O (30mL) 淬灭, 用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 2/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺 (843mg, 产率: 42%)。ESI-MS [M+H]⁺: 173.1。

[1441] 乙基5-溴-3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺的合成。在室温下, 向在CH₃CN (20mL) 中的3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺 (843mg, 4.9mmol) 的溶液中添加NBS (915mg, 5.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h, 随后浓缩以得到残余物, 将其用H₂O (50mL) 稀释并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-溴-3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺 (1.161g, 产率: 94%)。ESI-MS [M+H]⁺: 250.9

[1442] 5-环丙基-3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺的合成。向在二氧杂环己烷/H₂O (50mL/50mL) 中的5-溴-3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺 (1.16g, 4.62mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (794mg, 9.25mmol)、Pd(OAc)₂ (104mg, 0.46mmol)、PCy₃ (259mg, 0.925mmol) 和K₃PO₄ (1.963g, 9.25mmol)。将反应混合物在100°C下在氮气下搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (100mL) 并将混合物用EtOAc (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基-3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺 (619mg, 产率: 63%)。ESI-MS [M+H]⁺: 213.1。

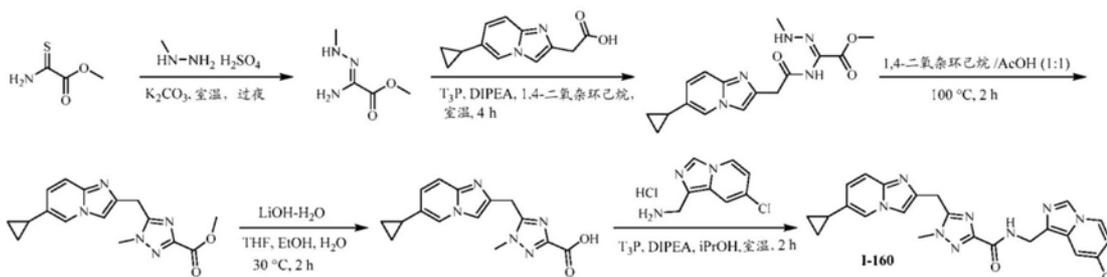
[1443] 2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(甲基磺酰基)-3,8a-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在EtOAc (10mL) 中的5-环丙基-3-(甲基磺酰基)吡啶-2-胺 (102mg, 0.45mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (183mg, 1.44mmol) 的溶液。将反应混合物在90°C下搅拌20h。然后添加H₂O (30mL) 并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 2/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(甲基磺酰基)-3,8a-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶 (97mg, 产率: 75%)。ESI-MS [M+H]⁺: 285.0。

[1444] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-159) 的合成。向在DMF (10mL) 中的2-(氯

甲基)-6-环丙基-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶(97mg,0.34mmol)、N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(94mg,0.68mmol)和 K_2CO_3 (94mg,0.68mmol)的溶液。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物浓缩以除去溶剂以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(甲基磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(40mg,产率:23%)。ESI-MS $[M+H]^+$:523.9。纯度:96.55%(214nm),95.34%(254nm)。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H)。

[1445] 实施例160

[1446] 方案159



[1447]

[1448] 2-氨基-2-(2-甲基亚胍基)乙酸甲酯的合成。将在乙醇(10mL)中的甲基胍硫酸盐(360mg,2.5mmol)和 K_2CO_3 (690mg,5.0mmol)的混合物在室温下搅拌10分钟,然后在0℃下添加2-氨基-2-硫代乙酸乙酯(333mg,2.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并过滤。将滤液浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的2-氨基-2-(2-甲基亚胍基)乙酸甲酯(180mg,产率:55%)。ESI-MS $[M+H]^+$:132.2

[1449] 2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺基)-2-(2-甲基亚胍基)乙酸甲酯的合成。将在1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的2-氨基-2-(2-甲基亚胍基)乙酸甲酯(52mg,0.4mmol)、2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸(86.4mg,0.4mmol)的溶液在室温下搅拌10分钟,然后添加 T_3P (在EA中50重量%,524mg,0.8mmol)和DIPEA(100mg,0.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5h后,将溶剂浓缩并将粗产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$:330.2。

[1450] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯的合成。将在AcOH/1,4-二氧杂环己烷(1:1,5mL)中的2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺基)-2-(2-甲基亚胍基)乙酸甲酯(来自上一步骤中的粗品)的溶液在100℃下搅拌2h。添加水(20mL)并将混合物用EtOAc(50mL*3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化,以得到呈白色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯(60mg,产率:2步48%)。ESI-MS $[M+H]^+$:312.2。

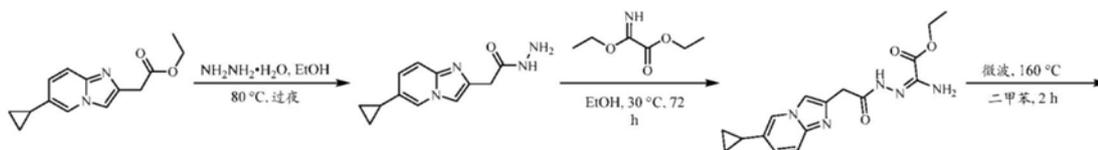
[1451] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸的合成。向在乙醇(3mL)/THF(3mL)/H₂O(1.5mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯(50mg,0.16mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(16mg,0.39mmol)。将混合物在30℃下搅拌2h。将混合物浓缩,并将粗产物(60mg,粗品)在没

有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 298.2。

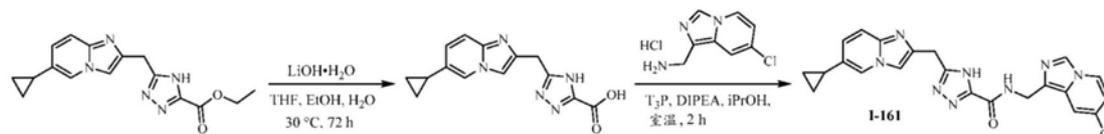
[1452] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺的合成。将在异丙醇(6mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸(60mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(41mg,0.19mmol)和DIPEA(101mg,0.785mmol)的混合物在室温下搅拌10分钟。添加T₃P(在EA中50重量%,250mg,0.39mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加水(10mL)并用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(7.3mg,产率:2步10%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 461.1。纯度:98.14(214nm),98.24(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.70(t,J=5.9Hz,1H),8.28-8.25(m,3H),7.81(s,1H),7.64(s,1H),7.32(d,J=9.3Hz,1H),6.92(d,J=9.2Hz,1H),6.61(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),4.56(d,J=5.9Hz,2H),4.25(s,2H),3.86(s,3H),1.91-1.85(m,1H),0.90-0.85(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

[1453] 实施例161

[1454] 方案160



[1455]



[1456] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰肼的合成。将在乙醇(8mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯(650mg,2.66mmol)和水合肼(2.0mL)的混合物在80°C下搅拌过夜。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=5:1)纯化,以得到呈白色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰肼(240mg,产率:39%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 231.1

[1457] 2-氨基-2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰基)亚肼基)乙酸乙酯的合成。将在乙醇(2.0mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰肼(115mg,0.5mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(145mg,1.0mmol)的溶液在室温下搅拌3天。将混合物浓缩,以得到黄色固体(165mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 330.1。

[1458] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯的合成。将在二甲苯(4.0mL)中的2-氨基-2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰基)亚肼基)乙酸乙酯(165mg,来自上一步骤中的粗品)的溶液在160°C下于微波辐射中搅拌3h。将混合物浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=5:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(100mg,产率:2步64%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 312.1。

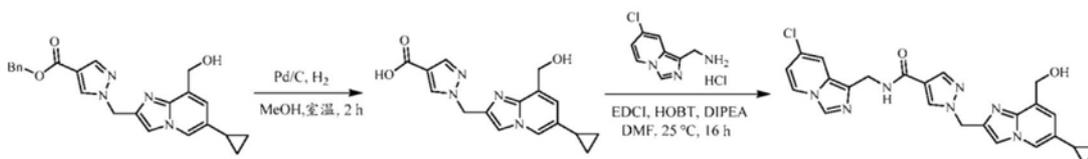
[1459] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸的合成。

向在乙醇(3mL)/THF(3mL)/H₂O(0.5mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(50mg,0.16mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(13.5mg,0.32mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜后,将溶剂浓缩并将粗品(60mg)在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:284.2。

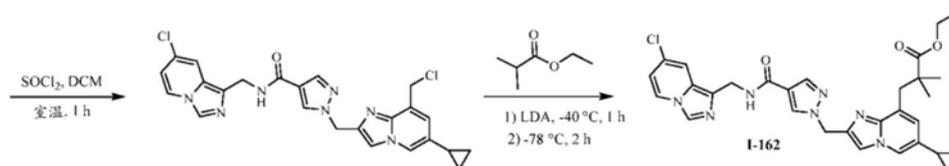
[1460] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(I-161)的合成。将在异丙醇(6mL)中的粗品5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸(60mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(35mg,0.16mmol)和DIPEA(83mg,0.64mmol)的溶液在室温下搅拌10分钟。然后添加T₃P(在EA中50重量%,204mg,0.32mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,添加H₂O(15mL)并用DCM和MeOH(10:1,50mL*3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(13.1mg,产率:2步18%)。ESI-MS[M+H]⁺:447.2。纯度:95.13(214nm),96.02(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.83(s,1H),8.24-8.22(m,3H),7.79(s,1H),7.55(s,1H),7.27(d,J=9.3Hz,1H),6.88(d,J=9.3Hz,1H),6.58(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),4.54(d,J=5.9Hz,2H),4.09(s,2H),1.87-1.81(m,1H),0.85-0.82(m,2H),0.61-0.57(m,2H)。

[1461] 实施例162

[1462] 方案161



[1463]



[1464] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在MeOH(6mL)和THF(3mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(260mg,0.646mmol)和Pd/C(100mg)的混合物在室温下在H₂(气球)下搅拌2h。将反应混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩并干燥,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(180mg,产率:89%)。ESI-MS[M+H]⁺:313.0。

[1465] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF(6mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(180mg,0.576mmol)、(5-氯-2-(1H-四唑-5-基)苯基)甲胺(188mg,0.864mmol)、EDCI(133mg,0.691mmol)、HOBT(93mg,0.691mmol)和DIPEA(223mg,1.728mmol)的混合物在25°C下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O(60mL)中并收集沉淀物,将其在真空中干燥,以得到呈淡白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡

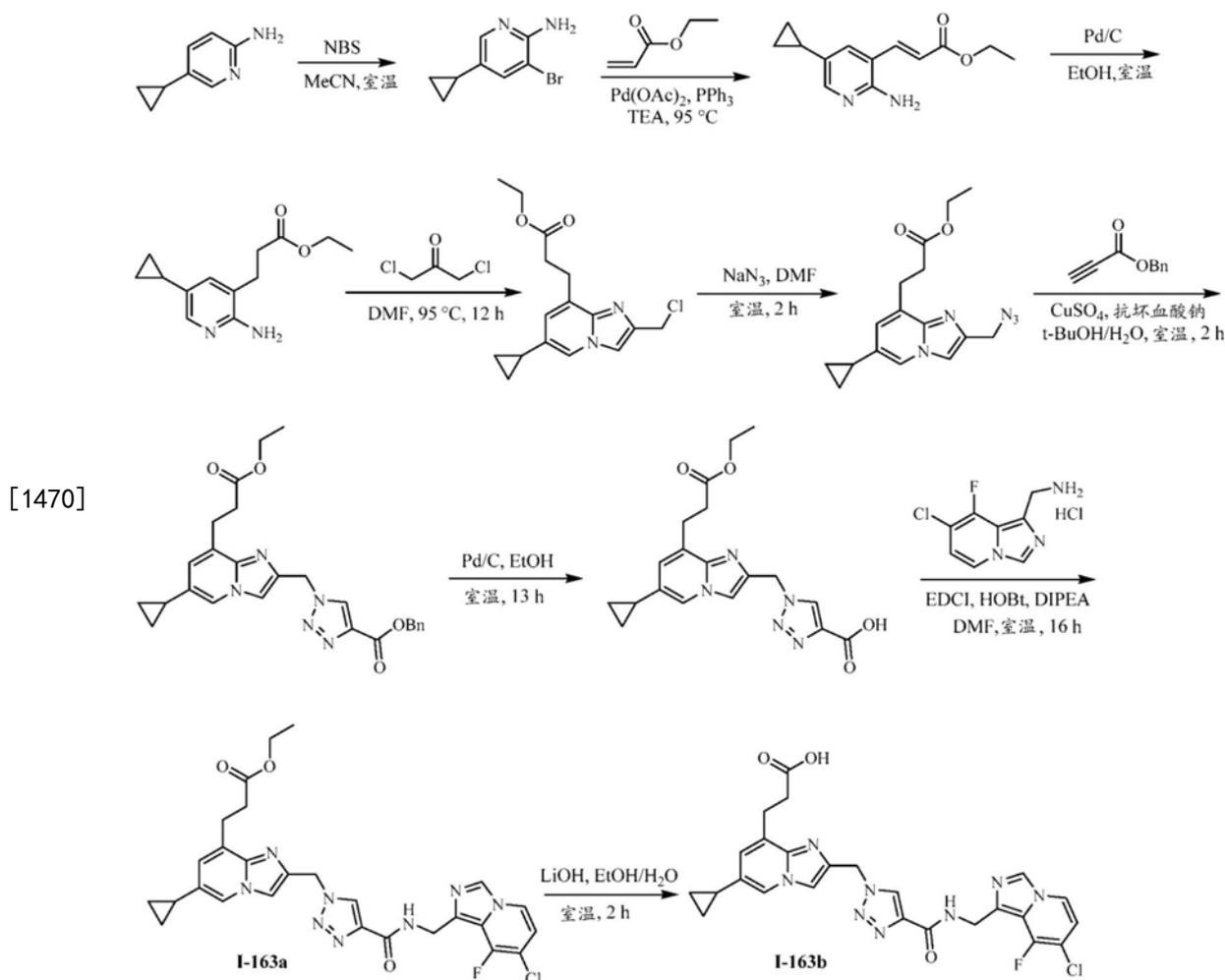
唑-4-甲酰胺(200mg,产率:73%)。ESI-MS[M+H]⁺:475.9。

[1466] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。在0℃下,向在DCM(10mL)和THF(4mL)中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(180mg,0.378mmol)的搅拌溶液中逐滴添加SOCl₂(450mg,3.78mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩。将残余物溶解在EtOAc(30mL)中,并用NaHCO₃(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩并干燥,以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:494.0。

[1467] 3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(I-162)的合成。在-40℃下在N₂下,向在THF(6mL)中的异丁酸乙酯(0.53g,4.5mmol)的搅拌溶液中添加LDA(2.4mL,在THF中2M)。1h后,在-78℃下,将上述溶液逐滴添加到在THF(10mL)中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(150mg,来自上一步骤中的粗品)的悬浮液中。将所得混合物在-78℃下搅拌2h。将反应混合物用饱和水性NH₄Cl(30mL)淬灭,然后通过NaHCO₃水性溶液将pH调节至9~10,用EtOAc/THF(50mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=8/1)纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(10mg,产率:5%)。ESI-MS[M+H]⁺:574.1。纯度:96.55(214nm),95.05(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.55(t,J=5.5Hz,1H),8.33-8.28(m,2H),8.20(s,1H),8.15(s,1H),7.87(s,1H),7.77(s,1H),7.65(s,1H),6.70-6.62(m,2H),5.37(s,2H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.09(s,2H),1.91-1.83(m,1H),1.24-1.07(m,9H),0.93-0.86(m,2H),0.62-0.57(m,2H)。

[1468] 实施例163

[1469] 方案162



应物中,通过EtOAc (100mL×3) 萃取。将有机相浓缩并通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至60%EtOAc) 纯化,以得到呈红色油状物的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(2.2g,产率:3步22%)。ESI-MS[M+H]⁺:307.1。

[1475] 3-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯的合成。在室温下,向在DMF (30mL) 中的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(2.2g,7.17mmol) 的溶液中添加NaN₃ (416mg,6.40mmol) 。将混合物搅拌2h。将H₂O (100mL) 添加到反应物中,通过EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈红色油状物的3-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(1.6g,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:314.1。

[1476] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。在室温下,向在t-BuOH/H₂O (20mL/20mL) 中的3-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(1.6g,粗品) 的溶液中添加丙炔酸苄酯(0.98g,6.13mmol)、抗坏血酸钠(0.202g,1.02mmol) 和CuSO₄ (0.163g,1.02mmol) 。将混合物搅拌2h。将H₂O (50mL) 添加到反应物中,通过DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈红色油状物的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.4g,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:474.2。

[1477] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在EtOH/EtOAc (20mL/20mL) 中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(250mg,粗品) 的溶液中添加Pd/C (50mg) 并搅拌1h。将混合物过滤并用MeOH (100mL) 洗涤,并将滤液浓缩以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:384.1。

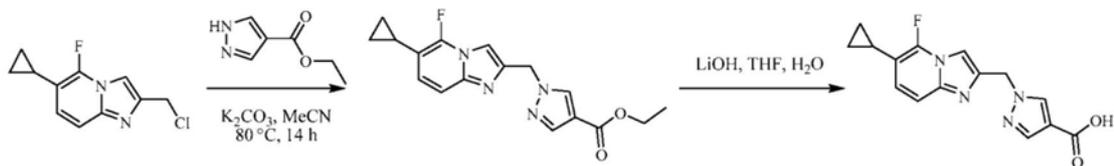
[1478] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(I-163a) 的合成。在室温下,向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,0.261mmol) 的溶液中添加EDCI (75mg,0.391mmol)、HOBT (53mg,0.391mmol)、DIPEA (134mg,1.04mmol) 和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(63mg,0.268mmol) 。将混合反应物搅拌16h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中,用EtOAc (50mL×4) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(85mg)。ESI-MS[M+H]⁺:565.1。纯度:99.39(214nm),99.06(254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.03 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.76 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H)。

[1479] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸(I-163b) 的合成。在室温下,

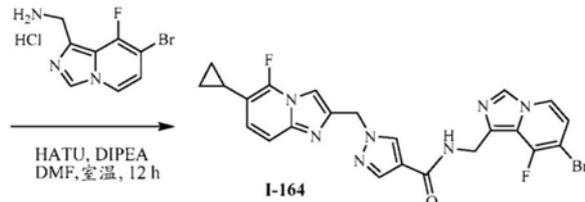
向在EtOH/H₂O (2mL/2mL) 中的3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸乙酯(80mg,0.142mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O (12mg,0.284mmol)。将混合反应物搅拌2h。将反应物浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸(15.4mg,产率:20%)。ESI-MS[M+H]⁺:537.1。纯度:95.99(214nm),96.01(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 12.00(s,1H),8.71(s,1H),8.55(s,1H),8.45(s,1H),8.26-8.14(m,2H),7.78(s,1H),6.84(s,1H),6.76(t,J=6.6Hz,1H),5.74(s,2H),4.70(d,J=4.9Hz,2H),3.03(t,J=6.9Hz,2H),2.69(t,J=7.1Hz,2H),1.95-1.85(m,1H),0.95-0.83(m,2H),0.70-0.60(m,2H)。

[1480] 实施例164

[1481] 方案163



[1482]



[1483] 1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。向在MeCN(20mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(1g,4.5mmol)的溶液中添加1H-吡唑-4-羧酸乙酯(630mg,4.5mmol)和K₂CO₃(1.25g,9.0mmol)。将反应混合物在80℃下在氮气下搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水(40mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(EtOAc=100%)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(800mg,产率:55%)。ESI-MS[M+H]⁺:329.1。

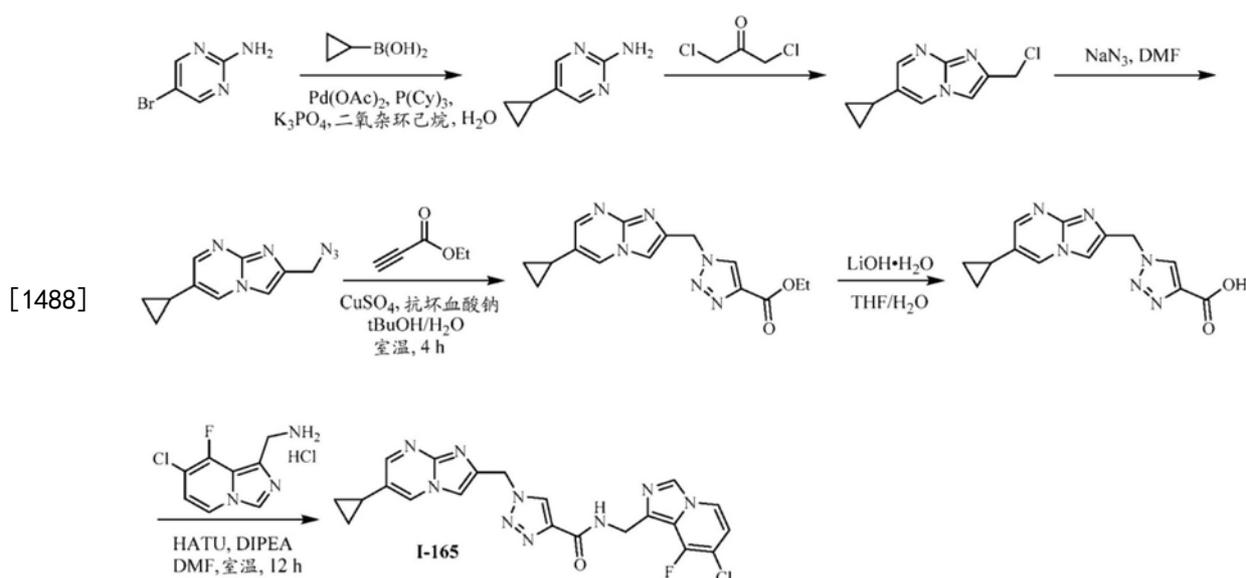
[1484] 1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在THF/H₂O(10mL/2mL)中的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(800mg,2.44mmol)的溶液中添加LiOH(585mg,24.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物倒入H₂O(20mL)中,通过HCl(1M)将pH调节至4并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(500mg,产率:68%)。ESI-MS[M+H]⁺:301.1。

[1485] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-164)的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(100mg,0.33mmol)的溶液中添加

加HATU (152mg, 0.4mmol) 和DIPEA (0.2mL, 1.16mmol)。将反应物搅拌30min后, 添加(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (92mg, 0.33mmol), 将反应混合物在室温下搅拌12h。将混合物倒入30mL的H₂O中, 用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-5-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (30mg, 产率: 17.3%)。ESI-MS [M+H]⁺: 526.0, 纯度: 96.93 (214nm), 96.51 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.91 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.61 (t, J=6.4Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.87 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.02 (q, J=5.6Hz, 2H), 0.73 (q, J=5.6Hz, 2H)。

[1486] 实施例165

[1487] 方案164



[1489] 5-环丙基咪唑啉-2-胺的合成。向在二氧杂环己烷/H₂O (30mL/30mL) 中的5-溴咪唑啉-2-胺 (3g, 17.24mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (2.96g, 34.48mmol)、Pd(OAc)₂ (387mg, 1.72mmol)、P(cy)₃ (967mg, 3.45mmol) 和K₃PO₄ (7.32g, 34.48mmol)。将反应混合物在100℃下在氮气下搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (40mL) 并将混合物用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基咪唑啉-2-胺 (1.83g, 产率: 79%)。ESI-MS [M+H]⁺: 136.0。

[1490] 2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成。向在DME (20mL) 中的5-环丙基咪唑啉-2-胺 (1g, 7.4mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (1.41g, 11.1mmol), 然后将混合物在95℃下搅拌12h。将反应混合物用饱和水性NaHCO₃ (30mL) 处理以调节pH 8, 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其用硅胶色谱法 (PE/EA=5:1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶 (230mg, 15%)。ESI-MS [M+H]⁺: 207.8。

[1491] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶的合成。向在DMF (3mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶 (160mg, 0.77mmol) 的溶液中添加NaN₃ (60mg, 0.92mmol),

然后将混合物在室温下搅拌3h。将H₂O (20mL) 添加到反应物中,用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈白色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(162mg,产率:98%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:214.9。

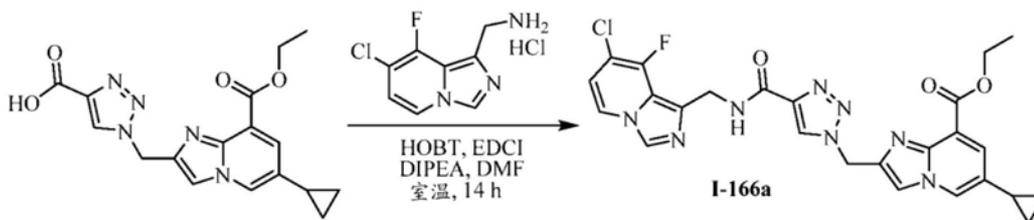
[1492] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (4mL/4mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶(162mg, 0.75mmol) 的溶液中添加丙炔酸乙酯(148mg,1.51mmol)、CuSO₄ (24mg,0.15mmol) 和抗坏血酸钠(45mg,0.23mmol)。将混合反应物在室温下搅拌0.5h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中,用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(109mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:312.8。

[1493] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (5mL/2mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(109mg,粗品) 的溶液中添加LiOH(16.7mg,0.7mmol),然后将混合物在室温下搅拌过夜。将反应物浓缩以除去THF,以得到残余物。将残余物的pH用HCl (3M) 调节至4。将水层冷冻干燥以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(130mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:284.9。

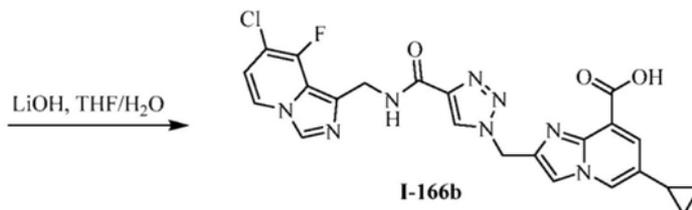
[1494] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-165)的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(130mg,粗品) 的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(141mg,0.6mmol)、HATU (232mg, 0.6mmol) 和DIPEA (237mg,1.84mmol)。将混合反应物在室温下搅拌12h。将混合反应物倒入H₂O (30mL) 中,沉淀出黄色固体并过滤,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(77mg,产率:3步20%)。ESI-MS[M+H]⁺:465.8。纯度:99.55 (214nm),99.25 (254nm)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.71 (s,2H),8.58 (s,1H),8.44 (s,2H),8.21 (d,J=8.0Hz,1H),7.77 (s,1H),6.76 (t,J=8.0Hz,1H),5.78 (s,2H),4.71 (d,J=4.0Hz,2H),1.99 (brs,1H),0.99-0.97 (m,2H),0.77-0.75 (m,2H)。

[1495] 实施例166

[1496] 方案165



[1497]

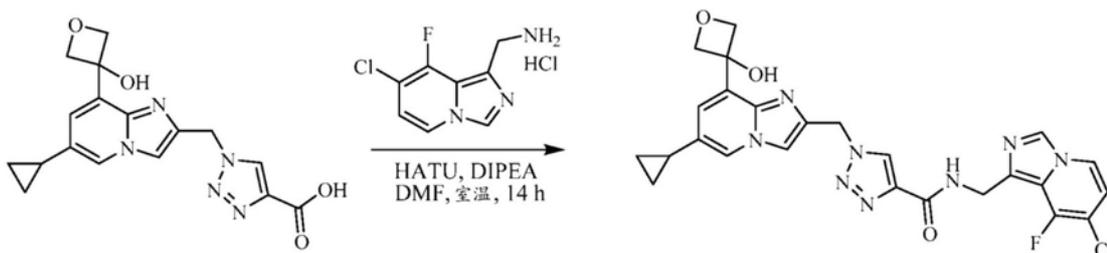


[1498] 2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯(I-166a)的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(乙氧基羰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(106mg,0.3mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(84mg,0.36)、HOBT(61mg,0.45mmol)和EDCI(86mg,0.45mmol)的溶液中添加DIPEA(194mg,1.5mmol)。将所得反应物在室温下搅拌14h。将反应物倒入H₂O(100mL)中,形成白色固体。将固体过滤并用DCM洗涤,以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯。(135mg,产率:84%)。ESI-MS[M+H]⁺:537.2,纯度:95.93(214nm),95.82(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.58-8.56(m,2H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),5.79(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.34(q,J=7.1Hz,2H),2.04-1.98(m,1H),1.32(t,J=7.1Hz,3H),1.00-0.93(m,2H),0.72-0.68(m,2H)。

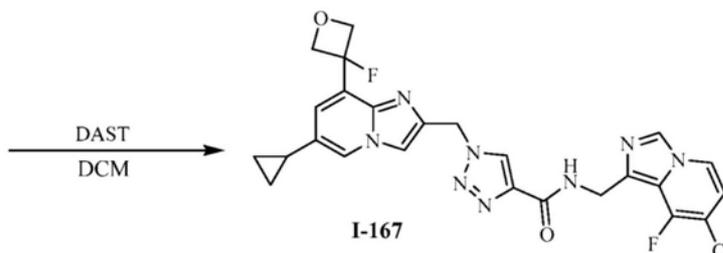
[1499] 2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸(I-166b)的合成。向在THF/H₂O(8mL/8mL)中的2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯(100mg,0.19mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(39mg,0.93mmol)。将反应物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸。(50mg,产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:509.1。纯度:100(214nm),100(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.73(t,J=4.0Hz,1H),8.62(s,1H),8.61(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=4.0Hz,1H),7.96(s,1H),7.70(d,J=4.0Hz,1H),6.76(t,J=8.0Hz,1H),5.82(s,2H),4.70(d,J=8.0Hz,2H),2.08-2.00(m,1H),0.99-0.95(m,2H),0.74-0.70(m,2H)。

[1500] 实施例167

[1501] 方案166



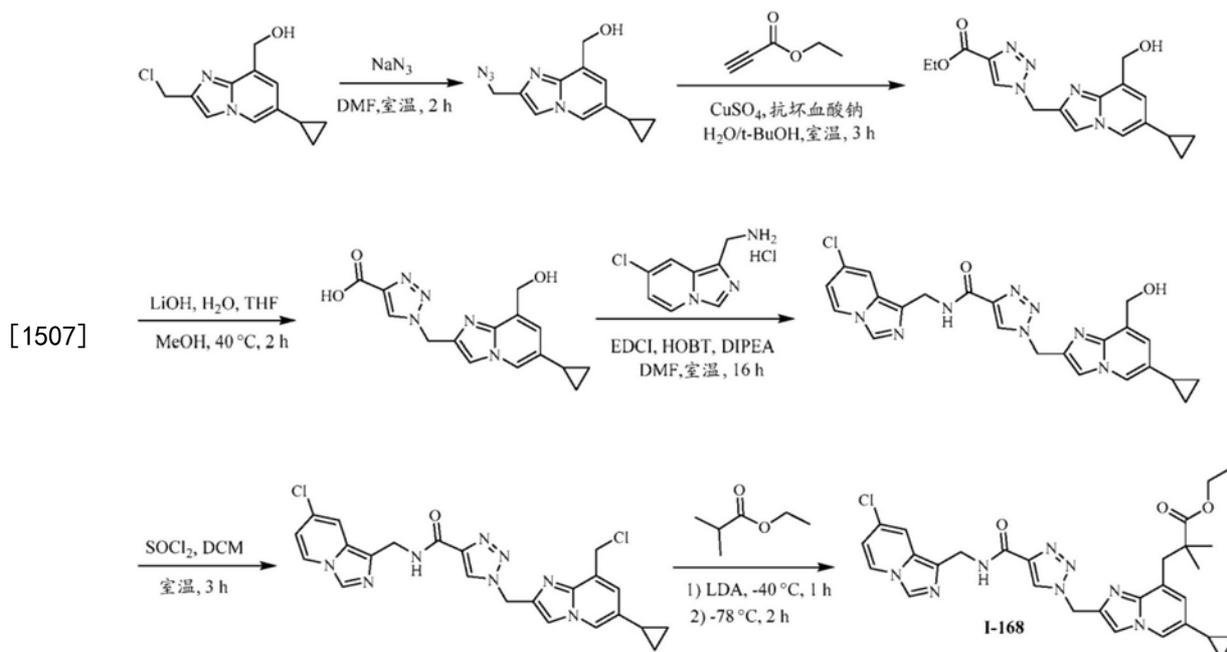
[1502]



[1503] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (10mL) 中的1-((8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (113mg, 0.32mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (94mg, 0.4mmol)、HATU (177mg, 0.47mmol) 的溶液中添加DIPEA (200mg, 1.55mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中,用EtOAc (40mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (60mg, 产率:35%)。ESI-MS [M+H]⁺:537.1。

[1504] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-氟氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-167) 的合成。在-78℃下在氮气下,向在DCM (8mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (45mg, 0.084mmol) 的溶液中添加DAST (20mg, 0.13mmol)。将所得混合物在-78℃下在氮气下搅拌1h。将混合物用NaHCO₃ (水性溶液, 20mL) 淬灭并用DCM (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型TLC combiflash (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈浅黄色固体的化合物 (7mg, 产率:15%)。ESI-MS [M+H]⁺:539.1。纯度:95.3 (214nm), 95.2 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49-8.41 (m, 2H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.76 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.34-5.25 (m, 2H), 4.99-4.91 (m, 2H), 4.70 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)。

[1505] 实施例168[1506] 方案167



[1508] (2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇的合成。将在DMF (40mL) 中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(3.0g, 12.6mmol)和NaN₃ (988mg, 15.2mmol)的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入H₂O (300mL)中并用EtOAc (100mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩并干燥,以得到呈淡色固体的(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(2.8g,产率:91%)。ESI-MS[M+H]⁺:244.2。

[1509] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH (20mL)和H₂O (20mL)中的(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(2.8g, 11.5mmol)、丙炔酸乙酯(1.35g, 13.8mmol)、CuSO₄ (919mg, 5.76mmol)和抗坏血酸钠(1.14g, 5.76mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物倒入H₂O (100mL)中并收集沉淀物,并将粗固体通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(3.1g,产率:78%)。ESI-MS[M+H]⁺:342.2。

[1510] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在甲醇(20mL)、THF(20mL)和H₂O(10mL)的混合溶剂中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(3.1g, 9.1mmol)的溶液中添加一水氢氧化锂(756mg, 18mmol)。将混合物在40°C下搅拌1h。将反应物浓缩以除去THF和MeOH,以得到残余物。用1N HCl将残余物的pH调节至4,并沉淀出黄色固体。将混合物过滤并在真空中干燥,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(2.6g, 91%)。ESI-MS[M+H]⁺:314.1。

[1511] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF (15mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(1.0g, 3.19mmol)、(5-氯-2-(1H-四唑-5-基)苯基)甲胺盐酸盐(835mg, 3.83mmol)、EDCI (734mg, 3.83mmol)、HOBT (518mg, 3.83mmol)和DIPEA (1.24g, 9.57mmol)的混合物在25°C下搅拌16h。

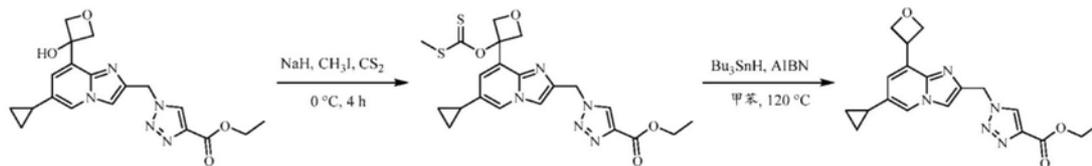
将反应混合物倒入H₂O (100mL) 中,并收集沉淀物。将粗固体过滤并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈淡白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (1.0g,产率:66%)。ESI-MS [M+H]⁺:477.1。

[1512] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。在0℃下,向在DCM (20mL) 和THF (10mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (600mg,1.26mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加SOCl₂ (1.5g,12.6mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩。将残余物在H₂O (50mL) 中稀释,并用NaHCO₃水性溶液将pH调节至9~10。将混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取,将合并的有机层浓缩,通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (520mg,产率:83%)。ESI-MS [M+H]⁺:495.1。

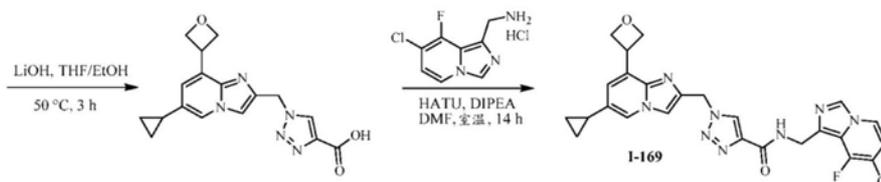
[1513] 3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯 (I-168) 的合成。在-40℃下在N₂下,向在THF (15mL) 中的异丁酸乙酯 (0.93g,8mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加LDA (4mL,在THF中2M)。1h后,在-78℃下,将溶液逐滴添加到在THF (15mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (520mg,1.05mmol) 的悬浮液中。将所得混合物在-78℃下搅拌2h。将反应混合物用NH₄Cl水性溶液淬灭,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯 (300mg,产率:50%)。ESI-MS [M+H]⁺:575.2。纯度:96.39 (214nm),97.14 (254nm)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.92 (t,J=5.9Hz,1H),8.51 (s,1H),8.34-8.27 (m,2H),8.23 (s,1H),7.83-7.75 (m,2H),6.71-6.61 (m,2H),5.71 (s,2H),4.61 (d,J=5.9Hz,2H),3.93 (q,J=7.1Hz,2H),3.08 (s,2H),1.92-1.88 (m,1H),1.21-1.00 (m,9H),0.95-0.88 (m,2H),0.61 (m,2H)。

[1514] 实施例169

[1515] 方案168



[1516]



[1517] 1-((6-环丙基-8-(3-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在THF(20mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(400mg,1.04mmol)的溶液中缓慢添加NaH(125mg,5.20mmol,在油中60%)。将所得混合物在0℃下搅拌30min。然后在0℃下添加CS₂(395mg,5.20mmol)。搅拌30min后,添加CH₃I(738mg,5.20mmol)并在0℃下搅拌4h。将反应物用水性NH₄Cl淬灭,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到1-((6-环丙基-8-(3-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(250mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:474.1

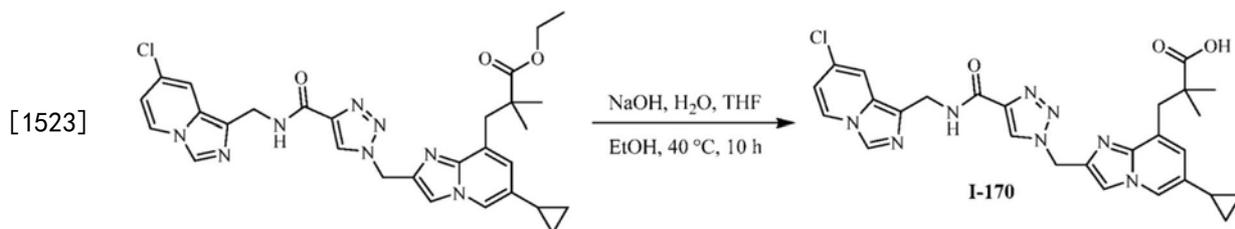
[1518] 1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在甲苯(8mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-(((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(来自前一步骤中的250mg粗品)和Bu₃SnH(772mg,2.64mmol)和AIBN(87mg,0.53mmol)的溶液在125℃下搅拌0.5h。将反应物在真空中浓缩以得到残余物,将其用H₂O(30mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(180mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:368.2。

[1519] 1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O(5mL/5mL)中的1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(180mg,粗品)和LiOH(59mg,2.45mmol)的混合物在50℃下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(40mg,产率:3步12%)。ESI-MS[M+H]⁺:340.1

[1520] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-169)的合成。向在DMF(10mL)中的1-((8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(20mg,0.059mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(21mg,0.088mmol)、HATU(33mg,0.088mmol)的溶液中添加DIPEA(23mg,0.177mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。将H₂O(30mL)添加到反应物中,用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(15mg,产率:49%)。ESI-MS[M+H]⁺:521.1。纯度:97.8(214nm),97.7(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.78-8.71(m,1H),8.55(s,1H),8.45(s,1H),8.34-8.32(m,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.91(s,1H),7.28-7.20(m,1H),6.81-6.71(m,1H),5.78(s,2H),4.98-4.89(m,2H),4.84-4.76(m,2H),4.72-4.59(m,3H),2.05-1.98(m,1H),0.98-0.94(m,2H),0.79-0.72(m,2H)。

[1521] 实施例170

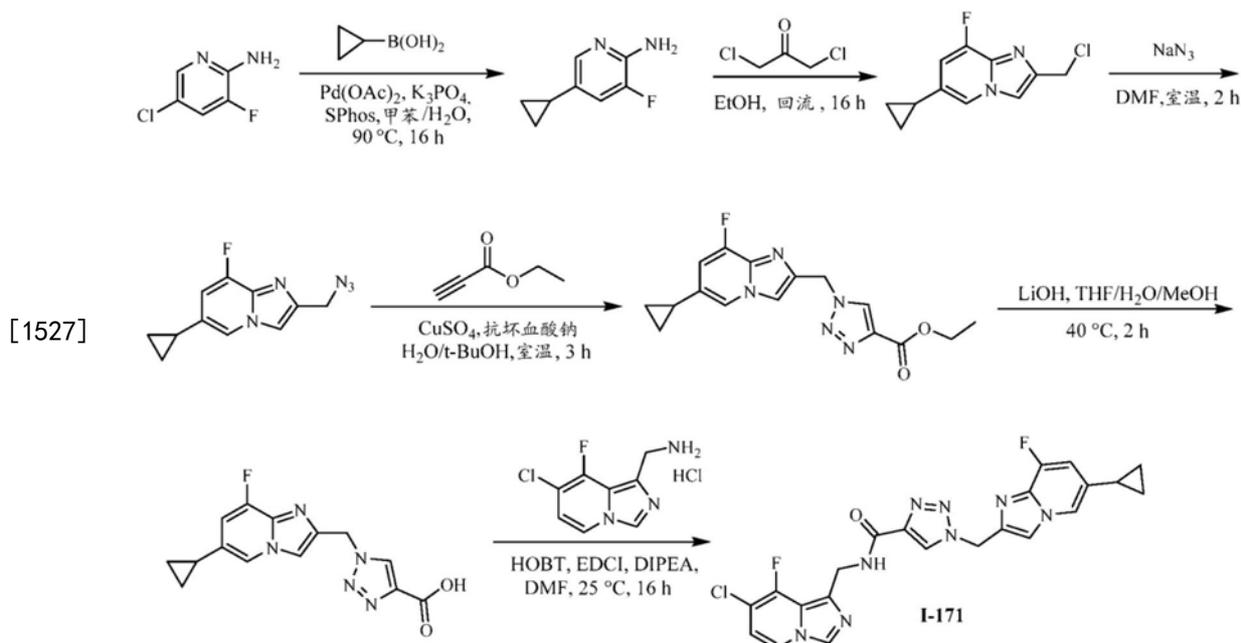
[1522] 方案169



[1524] 3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸(I-170)的合成。向在MeOH(6mL)、THF(6mL)和H₂O(4mL)中的3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(120mg,0.21mmol)的溶液中添加NaOH(167mg,4.18mmol)。将混合物在40℃下搅拌10h。将MeOH和THF除去,并将混合物在H₂O(40mL)中稀释,用EtOAc(40mL)萃取。将有机层移除。将水层的pH酸化至5~6并用DCM/MeOH(10/1,30mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸(35mg,产率:30%)。ESI-MS[M+H]⁺:547.2。纯度:99.05(214nm),98.36(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.33(s,1H),8.91(t,J=5.9Hz,1H),8.52(s,1H),8.36-8.27(m,2H),8.21(s,1H),7.86-7.80(m,1H),7.76(s,1H),6.74(s,1H),6.64(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),5.72(s,2H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),3.09(s,2H),1.90-1.83(m,1H),1.05(s,6H),0.94-0.87(m,2H),0.66-0.58(m,2H)。

[1525] 实施例171

[1526] 方案170



[1528] 5-环丙基-3-氟吡啶-2-胺的合成。将在甲苯(40mL)和H₂O(10mL)中的5-氯-3-氟吡啶-2-胺(2g,13.65mmol)、环丙基硼酸(1.76g,20.47mmol)、Pd(OAc)₂(306mg,1.365mmol)、

SPhos (1.12g, 2.73mmol) 和 K_3PO_4 (10.14g, 47.78mmol) 的混合物在 $90^\circ C$ 下在 N_2 下搅拌 16h。将反应混合物过滤并用 EtOAc 洗涤。将合并的滤液用 H_2O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/2) 纯化, 以得到呈黄色浆液的 5-环丙基-3-氟吡啶-2-胺 (2.2g, 产率: 100%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 153.2。

[1529] 2-(氯甲基)-6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶的合成。将在 EtOH (40mL) 中的 5-环丙基-3-氟吡啶-2-胺 (2.2g, 13.65mmol) 和 1,3-二氯丙-2-酮 (5.5g, 43.38mmol) 的混合物在 $85^\circ C$ 下搅拌 16h。将反应混合物浓缩。将残余物用 $NaHCO_3$ 水性溶液洗涤并用 EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的 2-(氯甲基)-6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.8g, 58%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 225.1。

[1530] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶的合成。将在 DMF (20mL) 中的 2-(氯甲基)-6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.8g, 8.01mmol) 和 NaN_3 (625mg, 9.61mmol) 的混合物在室温下搅拌 3h。将反应混合物倒入 H_2O (100mL) 中并用 EtOAc (80mL \times 2) 萃取。将合并的有机物用盐水 (160mL) 洗涤, 在真空中浓缩并干燥, 以得到呈白色固体的 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.75g, 产率: 95%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 232.1。

[1531] 1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在 t-BuOH (20mL) 和 H_2O (20mL) 中的 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.75g, 7.57mmol)、丙炔酸乙酯 (891mg, 9.08mmol)、 $CuSO_4$ (362mg, 2.27mmol) 和抗坏血酸钠 (750mg, 3.79mmol) 的混合物在室温下搅拌 3h。将 H_2O (50mL) 添加到反应物中, 用 EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/2) 纯化, 以得到呈白色固体的 1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.0g, 产率: 40%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 330.1。

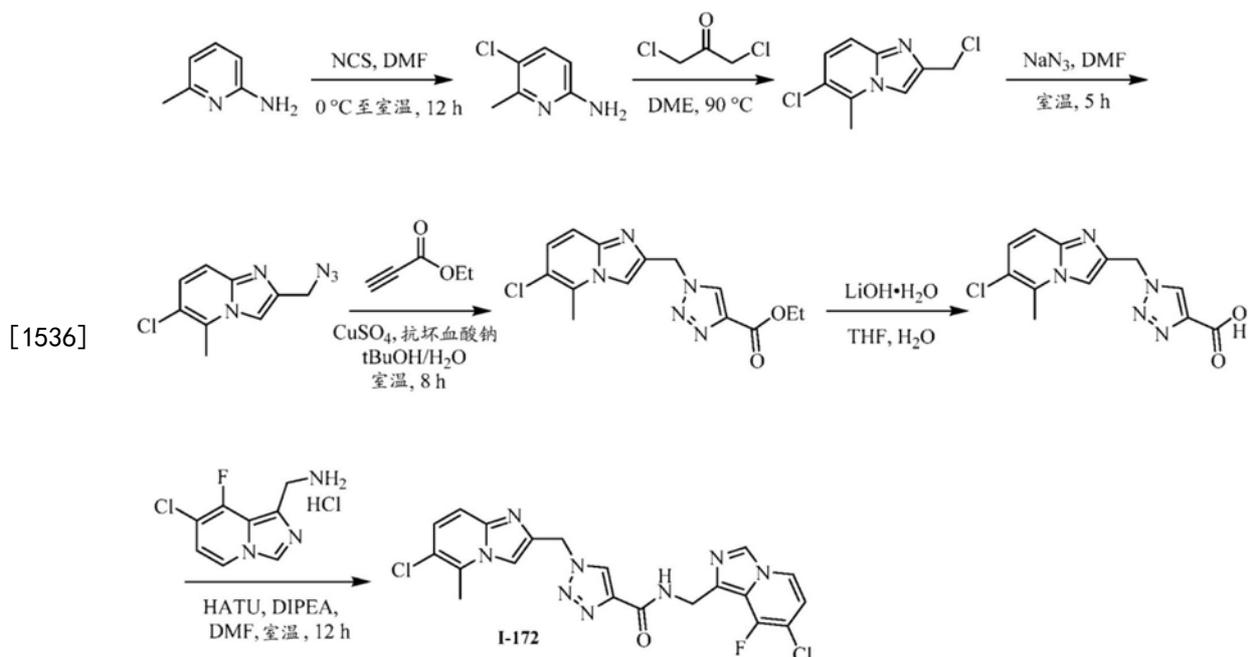
[1532] 1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在甲醇 (4mL)、THF (4mL) 和 H_2O (2mL) 中的 1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (270mg, 0.82mmol) 的溶液中添加一水氢氧化锂 (138mg, 3.28mmol)。将混合物在 $40^\circ C$ 下搅拌 2h。将 MeOH 和 THF 除去。将残余物在 H_2O (20mL) 中稀释, 通过 HCl (1N) 将 pH 酸化至 5~6, 并沉淀出黄色固体。将混合物过滤并在真空中干燥, 以得到呈黄色固体的 1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (220mg, 89%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 302.1。

[1533] N-((7-氯-8-氟咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-171) 的合成。将在 DMF (3mL) 中的 1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (64mg, 0.212mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (50mg, 0.212mmol)、EDCI (49mg, 0.254mmol)、HOBT (34mg, 0.254mmol) 和 DIPEA (82mg, 0.636mmol) 的混合物在 $25^\circ C$ 下搅拌 16h。将反应混合物倒入 H_2O (40mL) 中, 并沉淀出黄色固体。将混合物过滤并用 MeOH (30mL) 洗涤, 在真空中干燥, 以得到呈淡白色固体的 N-((7-氯-8-氟咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-8-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (75mg, 产率: 74%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 483.1。纯度: 99.62 (214nm), 100 (254nm)。 1H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.70 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H)。

[1534] 实施例172

[1535] 方案171



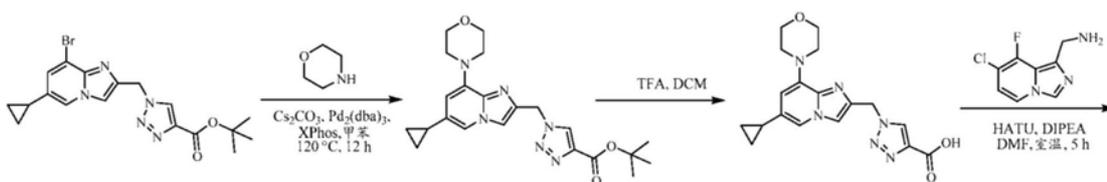
坏血酸钠(42mg, 0.21mmol)。并将所得混合物在室温下搅拌1h。将H₂O (20mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到呈黄色固体的1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(220mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 319.9。

[1541] 1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (5mL/2mL) 中的1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(220mg, 粗品)的溶液中添加LiOH(33mg, 1.38mmol), 然后将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用HCl(水性溶液)处理以调节pH 4, 并沉淀出黄色固体。将混合物过滤, 用H₂O (10mL) 洗涤并干燥, 以得到呈黄色固体的1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg, 产率: 2步50%)。ESI-MS [M+H]⁺: 291.9。

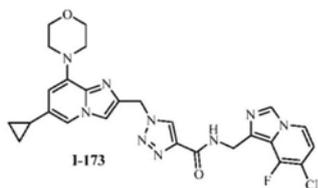
[1542] 1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-172)的合成。向在DMF (2mL) 中的1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg, 0.34mmol)的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(160mg, 0.68mmol)、HATU(261mg, 0.68mmol)和DIPEA(265mg, 2.06mmol)。将混合反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (20mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗产物, 将其用制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-氯-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(137mg, 84%)。ESI-MS [M+H]⁺: 472.5。纯度: 99.69(214nm), 99.83(254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=12.0Hz, 1H), 6.76 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.71 (d, J=4.0Hz, 2H), 2.68 (s, 3H)。

[1543] 实施例173

[1544] 方案172



[1545]



[1546] 1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在甲苯(20mL)和H₂O (2mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.2g, 0.48mmol)和吗啉(0.05g, 0.6mmol)的溶液中添加CsCO₃(0.4g, 1.2mmol)、XPhos(0.04g, 0.08mmol)和Pd₂(dba)₃(0.04g, 0.04mmol)。将混合物在120°C下在N₂下搅拌12h后, 添加H₂O (100mL) 并用EtOAc (20mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化, 以得到呈黄色固体的

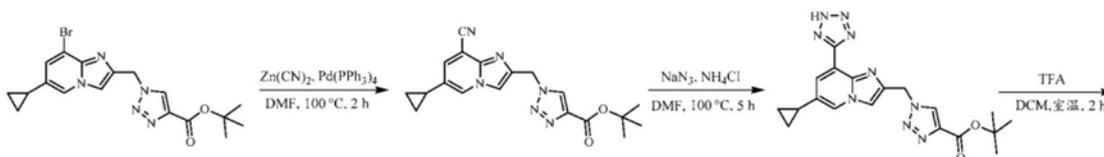
1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.13g,产率:65%)。ESI-MS[M+H]⁺:425.3。

[1547] 1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM(10mL)中的1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.13g,0.3mmol)的溶液中添加TFA(2mL)。将混合物在25℃下搅拌3h。将溶剂通过真空除去,以得到呈黑色固体的粗品1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(0.1g,产率:90.9%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:369.1。

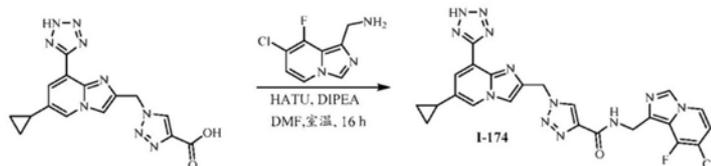
[1548] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-173)的合成。将在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(0.1g,0.27mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(0.082g,0.35mmol)、HATU(0.17g,0.45mmol)和DIPEA(0.12g,0.9mmol)的溶液在25℃下搅拌16h。将溶剂通过真空除去以得到粗品,并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(70mg,产率:46.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:550.2。纯度:100.00(214nm),100.00(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.70(s,1H),8.52(s,1H),8.44(s,1H),8.20(d,J=7.3Hz,1H),7.94(d,J=10.2Hz,1H),7.72(s,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),6.20(s,1H),5.71(s,2H),4.69(d,J=5.0Hz,2H),3.76(s,3H),3.43(s,3H),2.89(s,1H),2.73(s,1H),1.79-1.99(m,1H),0.88(d,J=7.2Hz,2H),0.67(d,J=4.4Hz,2H)。

[1549] 实施例174

[1550] 方案173



[1551]



[1552] 1-((8-氟基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在DMF(10mL)中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(800mg,1.91mmol)、Zn(CN)₂(289mg,2.48mmol)和Pd(PPh₃)₄(553mg,0.47mmol)的混合物在100℃下搅拌2h。添加水(20mL)并用EtOAc(100mL*3)萃取。将合并的有机物浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=3/10)纯化,以得到呈白色固体的1-((8-氟基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(650mg,产率:93%)。ESI-MS[M+H]⁺:365.1

[1553] 1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三

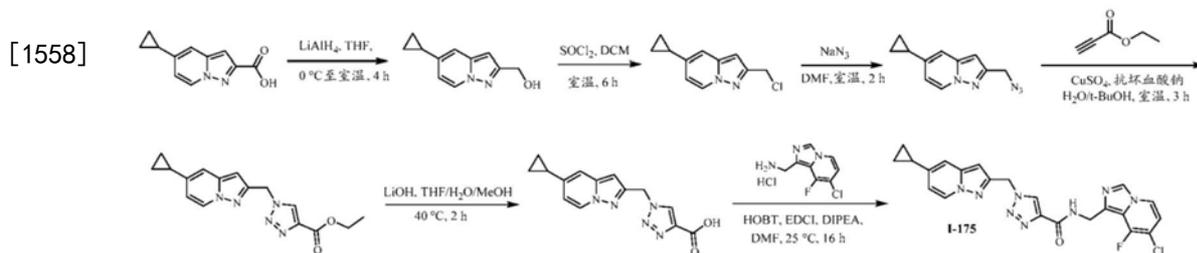
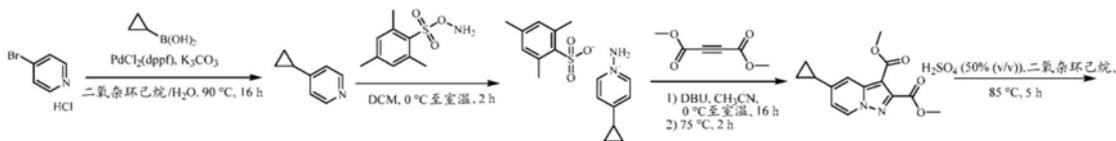
唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在DMF (10mL) 中的1-((8-氰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(650mg, 1.78mmol) 和NH₄Cl (942mg, 17.8mmol) 的溶液中添加NaN₃ (1.1g, 17.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌5h后, 添加H₂O (100mL) 并用EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=3/10) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(300mg, 产率:41.3%)。ESI-MS [M+H]⁺:408.1

[1554] 1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在TFA/DCM (1.6mL/4.8mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(300mg, 0.73mmol) 的溶液在25℃下搅拌2h。将混合物浓缩以得到呈黄色油状物的粗品(250mg, 产率:83%), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:352.1

[1555] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-174) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(250mg, 0.71mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(190mg, 0.81mmol)、HATU (404mg, 1.0mmol) 的溶液中添加DIPEA (458mg, 3.5mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h后, 将溶剂浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2H-四唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(15.6mg, 产率:4.1%)。ESI-MS [M+H]⁺:533.1。纯度:97.16 (214nm), 99.14 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.88 (s, 1H), 8.68 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H)。

[1556] 实施例175

[1557] 方案174



[1559] 4-环丙基吡啶的合成。将在1,4-二氧杂环己烷 (200mL) 和H₂O (50mL) 中的4-溴吡啶盐酸盐(21g, 108mmol)、环丙基硼酸(13.9g, 162mmol)、PdCl₂(dppf) (3.95g, 5.4mmol) 和K₂CO₃ (44.78g, 324mmol) 的混合物在90℃下在N₂下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并将1,4-二氧杂环己烷除去。将残余物用H₂O (100mL) 稀释并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机物用盐水(200mL×1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/

2) 纯化,以得到呈浅棕色油状物的4-环丙基吡啶(10g,产率:78%)。ESI-MS[M+H]⁺:120.2。

[1560] 1-氨基-4-环丙基吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成。在0℃下,向在DCM(100mL)中的4-环丙基吡啶(8.7g,73mmol)的搅拌溶液中缓慢添加在DCM(50mL)中的0-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(15.7g,73mmol)的溶液。将混合物在0℃下搅拌10min,并且升温至室温并搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩并干燥,以得到呈黄色固体的1-氨基-4-环丙基吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐(24.4g,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:135.2。

[1561] 5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯的合成。在0℃下,向在乙腈(250mL)中的1-氨基-4-环丙基吡啶-1-鎓2,4,6-三甲基苯磺酸盐(24.4g,73mmol)和丁炔二酸二甲酯(20.75g,146mmol)的搅拌溶液中逐滴添加DBU(22.23g,146mmol)。将混合物在室温下搅拌16h并在75℃下搅拌2h。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/3)纯化,以得到呈黄色固体的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(6.0g,产率:30%)。ESI-MS[M+H]⁺:275.1。

[1562] 5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸的合成。将在50% H₂SO₄(30mL)和1,4-二氧杂环己烷(40mL)中的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(6g,21.88mmol)的混合物在85℃下搅拌5h。将反应混合物倒入H₂O(300mL)中并用EtOAc/MeOH(10:1,150mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(400mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩并干燥,以得到呈浅棕色固体的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(3.6g,产率:81%)。ESI-MS[M+H]⁺:203.1。

[1563] (5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在THF(40mL)中的LiAlH₄(788mg,20.76mmol)的搅拌悬浮液中逐滴添加在THF(30mL)中的5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(1.4g,6.92mmol)的溶液。将混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物通过添加H₂O(1mL)、15% NaOH水性溶液(1mL)和H₂O(3mL)淬灭。将混合物在0℃下搅拌30min,然后过滤,并将滤液浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的(5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(350mg,产率:27%)。ESI-MS[M+H]⁺:189.2。

[1564] 2-(氯甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶的合成。在0℃下,向在DCM(10mL)中的(5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(350mg,1.86mmol)的搅拌溶液中添加SOCl₂(2.21g,18.6mmol)。将混合物在室温下搅拌6h。将反应混合物浓缩,以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶(350mg,产率:91%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:207.1。

[1565] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶的合成。将在DMF(5mL)中的2-(氯甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶(350mg,1.69mmol)和NaN₃(132mg,2.03mmol)的混合物在室温下搅拌2h。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL×3)洗涤,在真空中浓缩并干燥,以得到呈黄色浆液的2-(叠氮甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶(360mg,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:214.2。

[1566] 1-((5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH(5mL)和H₂O(5mL)中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶(360mg,1.69mmol)、丙炔酸乙酯(199mg,2.03mmol)、CuSO₄(135mg,0.845mmol)和抗坏血酸钠(167mg,0.845mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩。将残余物在H₂O(50mL)中稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机物用盐水(80mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓

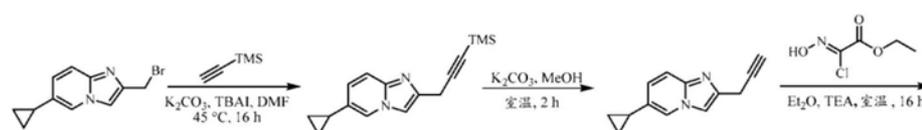
缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(160mg, 产率:30%)。ESI-MS[M+H]⁺: 312.2。

[1567] 1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在甲醇(2mL)、THF(2mL)和H₂O(1mL)的混合溶剂中的1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(160mg, 0.51mmol)的溶液中添加一水氢氧化锂(86mg, 2.04mmol)。将混合物在40℃下搅拌1h。将大部分溶剂去除, 并将残余物用H₂O(5mL)稀释, 通过添加HCl水性溶液(1M)将混合物的pH值调节至4~5。收集沉淀物并干燥, 以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg, 83%)。ESI-MS[M+H]⁺: 284.2。

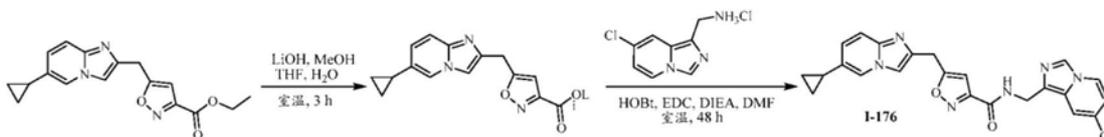
[1568] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-175)的合成。将在DMF(3mL)中的1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(54mg, 0.191mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(45mg, 0.191mmol)、EDCI(55mg, 0.287mmol)、HOBT(39mg, 0.287mmol)和DIPEA(123mg, 0.955mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O(30mL)中并收集沉淀物, 将其用H₂O(30mL)洗涤, 在真空中干燥, 以得到呈淡白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(65mg, 产率:73%)。ESI-MS[M+H]⁺: 465.1。纯度: 99.85(214nm), 100(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.72(t, J=5.3Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.49(d, J=7.2Hz, 1H), 8.44(d, J=2.3Hz, 1H), 8.21(d, J=7.4Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.76(t, J=6.9Hz, 1H), 6.59(dd, J=7.3, 1.8Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 5.80(s, 2H), 4.70(d, J=5.5Hz, 2H), 2.01-1.93(m, 1H), 1.03-0.94(m, 2H), 0.79-0.71(m, 2H)。

[1569] 实施例176

[1570] 方案175



[1571]



[1572] 6-环丙基-2-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF(10mL)中的2-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(1.0g, 4mmol)、乙炔基三甲基硅烷(1.2g, 12mmol)、CuI(153mg, 0.8mmol)、TBAI(295mg, 0.8mmol)和K₂CO₃(2.75g, 20mmol)的混合物在45℃下搅拌16h。将反应物用H₂O(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用硅胶(洗脱剂: EtOAc/PE:1/5至1/1)纯化, 以得到呈黄色油状物的6-环丙基-2-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(270mg, 产率:25%)。ESI-MS[M+H]⁺: 269.1。

[1573] 6-环丙基-2-(丙-2-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在MeOH(5mL)中的6-

环丙基-2-(3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(269mg,1.0mmol)的溶液中添加 K_2CO_3 (690mg,5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶(洗脱剂:DCM/MeOH:50/1至10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的6-环丙基-2-(丙-2-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(158mg,产率:80%)。ESI-MS[M+H]⁺:197.1。

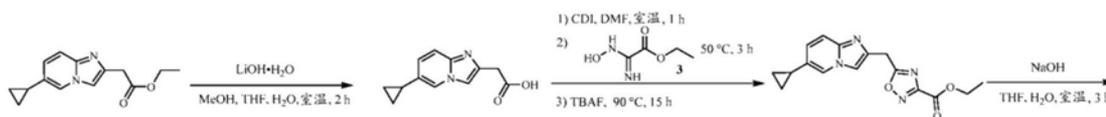
[1574] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-羧酸乙酯的合成。向在Et₂O(3mL)中的6-环丙基-2-(丙-2-炔-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶(158mg,0.8mmol)和2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(606mg,4.0mmol)的溶液中添加TEA(485mg,4.8mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应物用H₂O(30mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈白色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-羧酸乙酯(30mg,产率:12%)。ESI-MS[M+H]⁺:312.2。

[1575] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-羧酸锂的合成。向在MeOH/THF/H₂O(1mL/1mL/1mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-羧酸乙酯(30mg,0.1mmol)的混合物中添加LiOH·H₂O(13mg,0.3mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应通过LCMS监测直至原料耗尽。将反应物冷冻干燥,以得到呈黄色固体的粗品5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-羧酸锂(50mg)。ESI-MS[M+H]⁺:284.1。

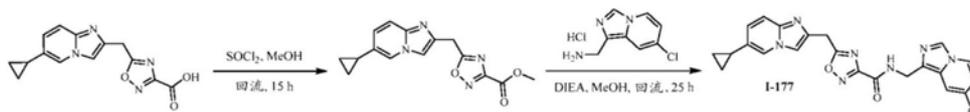
[1576] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺(I-176)的合成。向在DMF(1mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-羧酸锂(50mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺HCl盐(33mg,0.15mmol)和DIPEA(65mg,0.65mmol)的混合物中添加HOBT(27mg,0.2mmol)和EDCI(38mg,0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌48h。将反应物用H₂O(10mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)异噁唑-3-甲酰胺(2.5mg,产率:2步5.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:447.0。纯度:89.9(214nm),88.6(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.18(t,J=5.8Hz,1H),8.37-8.28(m,3H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.70(s,1H),7.38(d,J=9.3Hz,1H),6.97(dd,J=9.3,1.8Hz,1H),6.66(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),6.59(s,1H),4.60(d,J=5.9Hz,2H),4.27(s,2H),1.96-1.89(m,1H),0.94-0.87(m,2H),0.71-0.64(m,2H)。

[1577] 实施例177

[1578] 方案176



[1579]



[1580] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸的合成。向在MeOH (8mL) 和THF (8mL) 中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯(770mg, 3.15mmol) 的溶液中添加在H₂O (8mL) 中的LiOH·H₂O (398mg, 9.45mmol) 的溶液。将混合物在室温下搅拌2h。将挥发物在真空中除去, 并将水相用2N HCl酸化至pH 4-5, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法(在DCM中的0%至10%MeOH) 纯化, 以得到呈深黄色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸(440mg, 产率: 65%)。ESI-MS[M+H]⁺: 216.9。

[1581] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯的合成。向在DMF (8mL) 中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸(300mg, 1.39mmol) 的溶液中添加CDI (270mg, 1.67mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。向混合物中添加2-(羟基氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯(238mg, 1.81mmol)。将所得混合物在50°C下搅拌3h。向混合物中添加TBAF (1.4mL, 1M)。将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。将残余物分配在DCM (20mL) 与H₂O (15mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (2×15mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(15mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(在DCM中的0%至10%MeOH) 纯化, 以得到呈棕色油状物的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(200mg, 产率: 46%)。ESI-MS[M+H]⁺: 313.0。

[1582] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸的合成。向在THF (10mL) 中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸乙酯(200mg, 0.64mmol) 的溶液中添加在H₂O (10mL) 中的NaOH (38mg, 0.96mmol) 的溶液。将混合物在室温下搅拌3h。将挥发物在真空中除去, 并将水相用DCM (2×15mL) 萃取。将水相用2N HCl酸化至pH 4-5, 并冻干以得到呈深黄色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸(200mg, 粗品)。ESI-MS[M+H]⁺: 285.2。

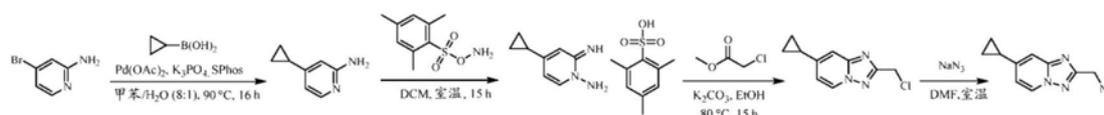
[1583] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸甲酯的合成。向在MeOH (3mL) 中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸(200mg, 粗品) 的溶液中添加SOCl₂ (67mg, 0.56mmol)。将所得混合物在55°C下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。将残余物分配在DCM (20mL) 与水性饱和NaHCO₃溶液(20mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (2×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈橙色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸甲酯(60mg, 产率: 32%)。将粗产物在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 299.0。

[1584] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(I-177)的合成。向在MeOH (3mL) 中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-3-羧酸甲酯(60mg, 0.20) 和(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(44mg, 0.22mmol) 的混合物中添加DIPEA (52mg, 0.4mmol)。将所得

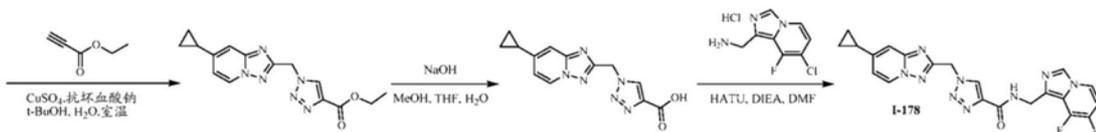
混合物回流搅拌25h。将反应混合物浓缩。将残余物分配在DCM (10mL) 与H₂O (10mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (2×20mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法 (在DCM中的0%至10%MeOH) 纯化, 然后通过制备型TLC (DCM/MeOH=17/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (10mg, 产率: 11.1%)。ESI-MS[M+H]⁺: 448.0。纯度: 100.00 (214nm), 100.00 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J=8Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J=8Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)

[1585] 实施例178

[1586] 方案177



[1587]



[1588] 4-环丙基吡啶-2-胺的合成。将在甲苯 (80mL) 和H₂O (10mL) 中的4-溴吡啶-2-胺 (5g, 28.9mmol)、环丙基硼酸 (3.2g, 37.6mmol)、Pd(OAc)₂ (325mg, 1.45mmol)、SPhos (948mg, 2.31mmol) 和K₃P₁₀ (12.3g, 57.8mmol) 的混合物在90°C下在氮气气氛下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法 (在石油醚中的0%至60%EtOAc) 纯化, 以得到呈黄色固体的4-环丙基吡啶-2-胺 (750mg, 19%)。ESI-MS[M+H]⁺: 135.1。

[1589] 4-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成。向在DCM (10mL) 中的4-环丙基吡啶-2-胺 (536mg, 4mmol) 的溶液中添加在DCM (10mL) 中的O-(均三甲苯基磺酰基) 羟胺 (2.58g, 12mmol) 的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜并浓缩, 以得到粗产物4-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐 (3.12g), 其在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。

[1590] 2-(氯甲基)-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成。将在EtOH (15mL) 中的4-环丙基-2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐 (3.12g, 粗品)、2-氯乙酸甲酯 (1.3g, 12mmol) 和K₂CO₃ (1.66g, 12mmol) 的混合物在80°C下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。将残余物分配在DCM (20mL) 与H₂O (20mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (2×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其通过柱色谱法 (PE/EtOAc=10/1至3/1) 纯化, 以得到呈浅黄色固体的2-(氯甲基)-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (230mg, 2步28%)。ESI-MS[M+H]⁺: 208.0。

[1591] 2-(叠氮甲基)-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (230mg, 1.1mmol) 溶液中添加叠氮化钠 (145mg, 2.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。将残余物分配在

DCM (30mL) 与H₂O (20mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (2×30mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈浅黄色固体的2-(叠氮甲基)-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (185mg, 77.8%)。将粗产物直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 215.1。

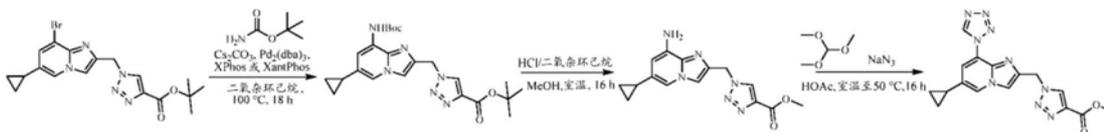
[1592] 1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH (2mL) 和H₂O (2mL) 中的2-(叠氮甲基)-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (180mg, 0.84mmol) 的溶液中依次添加CuSO₄·5H₂O (42mg, 0.17mmol)、抗坏血酸钠 (51mg, 0.25mmol) 和丙炔酸乙酯 (165mg, 1.68mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法 (在DCM中的0%至8%MeOH) 纯化, 以得到呈深黄色固体的1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (155mg, 产率: 59%)。ESI-MS [M+H]⁺: 312.9。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.03 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.51 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.28-1.16 (m, 1H), 0.50 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.32-0.22 (m, 2H), 0.06-0.01 (m, 2H)。

[1593] 1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF (6mL) 和MeOH (6mL) 中的1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (205mg, 0.66mmol) 的溶液中添加在H₂O (6mL) 中的NaOH (78mg, 1.97mmol) 的溶液。将混合物在室温下搅拌3h。将挥发物在真空中除去, 并将水相用2N HCl酸化至pH 4-5。通过过滤收集形成的沉淀物, 并用H₂O洗涤, 冻干以得到呈淡黄色固体的1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (145mg, 78%)。ESI-MS [M+H]⁺: 285.0。

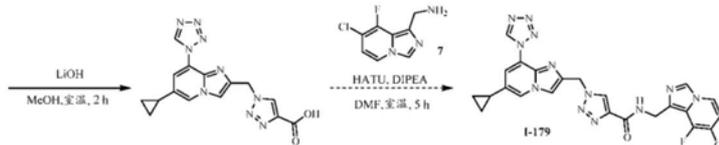
[1594] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-178) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 0.25mmol)、HATU (105mg, 0.27mmol) 和DIPEA (97mg, 0.75mmol) 的混合物中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (61mg, 0.26mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩。将残余物分配在DCM (10mL) 与H₂O (10mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (2×10mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (在DCM中的0%至10%MeOH) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (70mg, 61%)。ESI-MS [M+H]⁺: 465.8。纯度: 100.00 (214nm), 100.00 (254nm)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, J=7.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.74 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.54 (t, J=6.7Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.97 (d, J=5.0Hz, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 2H)。

[1595] 实施例179

[1596] 方案178



[1597]



[1598] 1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在二氧杂环己烷(10mL)中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1g,2mmol)和氨基甲酸叔丁酯(0.56g,4mmol)的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.18g,0.2mmol)、XantPhos(0.23g,0.4mmol)、 Cs_2CO_3 (1.95g,6mmol)。将反应混合物在 100°C 下在 N_2 下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温,并添加 H_2O (50mL)。将水相用乙酸乙酯(100mL \times 3)萃取,将合并的有机层经硫酸钠干燥,蒸发并将残余物通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(900mg,99%)。ESI-MS[M+H]⁺:455.2。

[1599] 1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。将在二氧杂环己烷中的MeOH(5mL)和HCl(4M,5mL)中的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(300mg,0.66mmol)的溶液在室温下搅拌16h。LCMS显示反应完全。将反应混合物的溶剂蒸发以得到呈黄色固体的粗产物(230mg,产率100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:313.3。

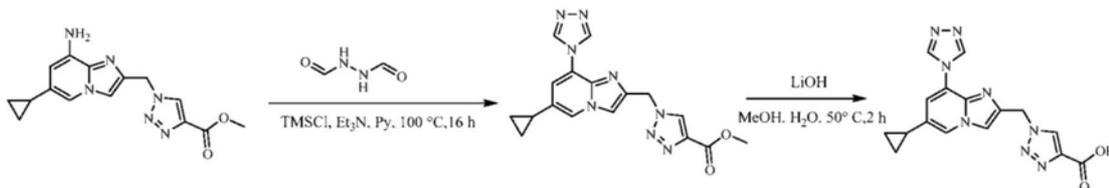
[1600] 1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。在 0°C 下,向在三甲氧基甲烷(4mL)中的1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(230mg,0.74mmol)的溶液中添加 NaN_3 (192mg,2.96mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌0.5h。然后添加HOAc(4mL),将混合物在 50°C 下搅拌16h,添加饱和 NaHCO_3 (水性溶液)至pH约8,用EtOAc(100mL \times 3)萃取,将合并的有机层用盐水(50mL \times 2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(130mg,产率:48%)。ESI-MS[M+H]⁺:366.3。

[1601] 1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在MeOH(5mL)和 H_2O (5mL)中的1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(130mg,0.35mmol)的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (59.8mg,1.42mmol),并将反应混合物在 50°C 下搅拌2h。将大部分溶剂去除,并将残余物用 H_2O (10mL)稀释,通过添加HCl水性溶液(1M)将混合物的pH值调节至4~5。收集沉淀物并干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(93mg产率75%)。ESI-MS[M+H]⁺:352.1。

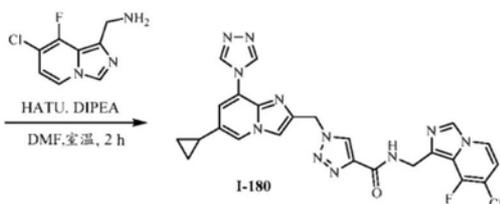
[1602] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-179)的合成。向在干DMF(3mL)中的1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(40mg,0.113mmol)的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(40mg,0.17mmol)、HATU(51mg,0.136mmol)和DIPEA(58mg,0.45mmol),将反应混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1H-四唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(33mg,产率:55%)。ESI-MS[M+H]⁺:533.20。纯度:96.16(214nm),97.18(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.29(s,1H),8.71(m,2H),8.63(s,1H),8.46(d,J=1.7Hz,1H),8.23(d,J=7.3Hz,1H),8.10(s,1H),7.74(s,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),5.82(s,2H),4.70(d,J=5.3Hz,2H),2.14-2.04(m,1H),1.00(m,2H),0.79(m,2H)。

[1603] 实施例180

[1604] 方案179



[1605]



[1606] 1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。向在吡啶(5mL)中的1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(240mg,0.77mmol)、N¹-甲酰基甲酰肼(203mg,2.3mmol)和三乙胺(0.74mL,5.39mmol)的混合物中逐滴添加氯代三甲基硅烷(1.25g,11.55mmol),并将所得溶液在100℃下搅拌16h,然后冷却至室温。将所得混合物浓缩,并将残余物用H₂O(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在减压下浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(150mg,产率54%)。ESI-MS[M+H]⁺:365.4。

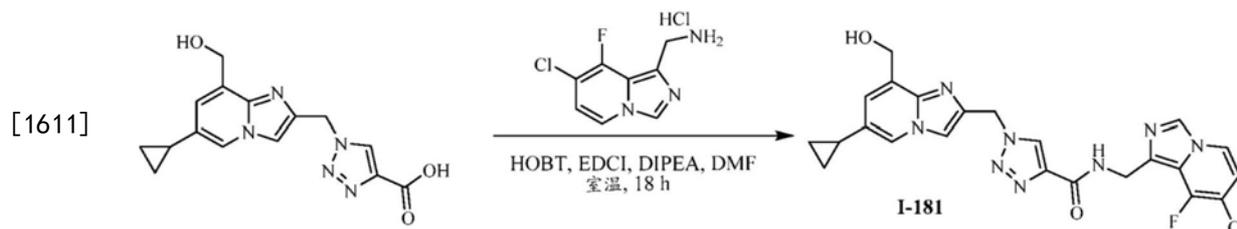
[1607] 1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在MeOH(5mL)和H₂O(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(145mg,0.398mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(66mg,1.589mmol),并将反应混合物在50℃下搅拌3h。将大部分溶剂去除,并将残余物用H₂O(10mL)稀释,通过添加HCl水性溶液(1M)将混合物的

pH值调节至4。收集沉淀物并干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,产率87%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 351.1

[1608] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-180)的合成。向在干DMF(3mL)中的1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,0.34mmol)的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(96mg,0.41mmol)、HATU(155.8mg,0.41mmol)和DIPEA(175mg,1.36mmol),将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(50mg,产率:28%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 532.20。纯度:98.96(214nm),99.41(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.40(s,2H),8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.64(s,1H),8.47(d,J=1.0Hz,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.46(d,J=1.3Hz,1H),6.79-6.71(m,1H),5.81(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),2.04-1.95(m,1H),1.02-0.94(m,2H),0.86-0.79(m,2H)。

[1609] 实施例181

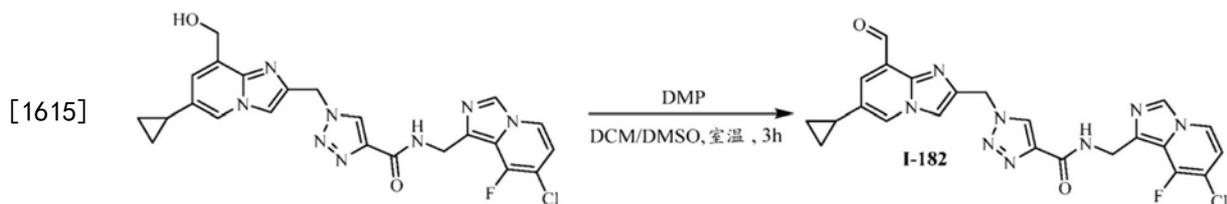
[1610] 方案180



[1612] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-181)。在室温下,向在干DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(300mg,0.96mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(338mg,1.44mmol)的溶液中添加HOBt(156mg,1.15mmol)、EDCI(221mg,1.15mmol)和DIPEA(371mg,2.88mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h,然后倒入H₂O(20mL)中。将沉淀物过滤,并用H₂O(10)和己烷(20)洗涤。将固体干燥,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(410mg,产率:86%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 495.1。纯度:95.21(214nm),97.34(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.54(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.26-8.17(m,2H),7.81(s,1H),7.01(d,J=1.3Hz,1H),6.80-6.72(m,1H),5.72(s,2H),5.33(t,J=5.7Hz,1H),4.74(d,J=5.6Hz,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),1.98-1.90(m,1H),0.96-0.89(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[1613] 实施例182

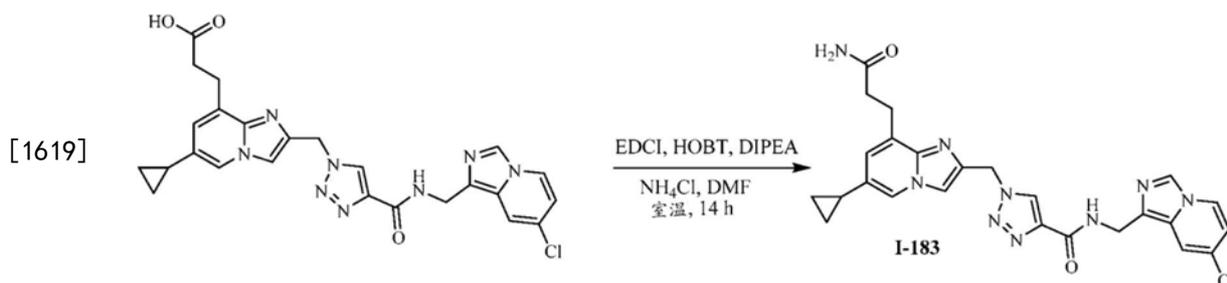
[1614] 方案181



[1616] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-182) 的合成。在室温下,向在DCM/DMF (15mL/15mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (300mg, 0.61mmol) 的混合物中添加DMP (515mg, 1.21mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h,然后用饱和NaHCO₃ (30mL) 淬灭。将混合物用DCM (30mL*3) 萃取。将合并的有机层用饱和盐H₂O洗涤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到呈棕色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (130mg, 产率:43%),并且其中将50mg目标化合物通过制备型HPLC进一步纯化,以得到浅黄色固体 (8.5mg, 产率:17%)。ESI-MS [M+H]⁺: 493.1。纯度:100% (214nm), 100% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 8.75-8.68 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.80-6.72m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 2H)。

[1617] 实施例183

[1618] 方案182

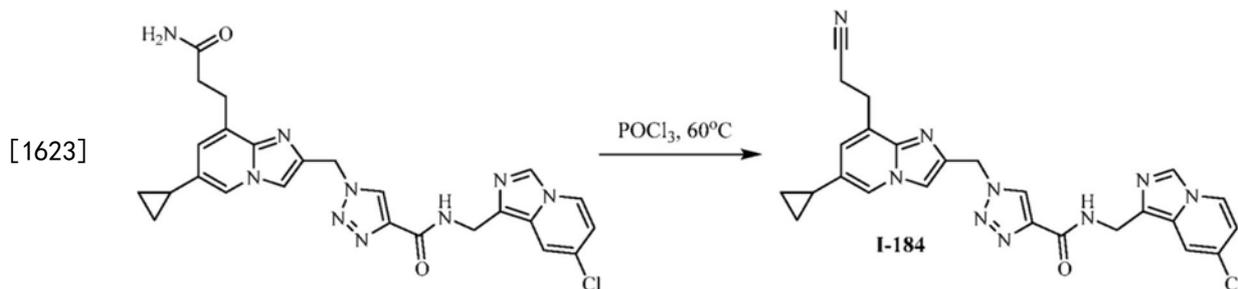


[1620] 1-((8-(3-氨基-3-氧代丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-183) 的合成。在室温下,向在DMF (5mL) 中的3-(2-((4-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基)羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)丙酸 (145mg, 0.28mmol) 的溶液中添加EDCI (110mg, 0.58mmol)、HOBT (78mg, 0.58mmol)、DIPEA (195mg, 1.5mmol) 和NH₄Cl (30mg, 0.55mmol)。将混合物搅拌14h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((8-(3-氨基-3-氧代丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (5mg, 产率:3.5%)。ESI-MS [M+H]⁺: 518.1。纯度:97.17% (214nm), 96.33% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.19 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.65 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.62 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.02 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 1H), 0.95-

0.84 (m, 2H), 0.70-0.59 (m, 2H)。

[1621] 实施例184

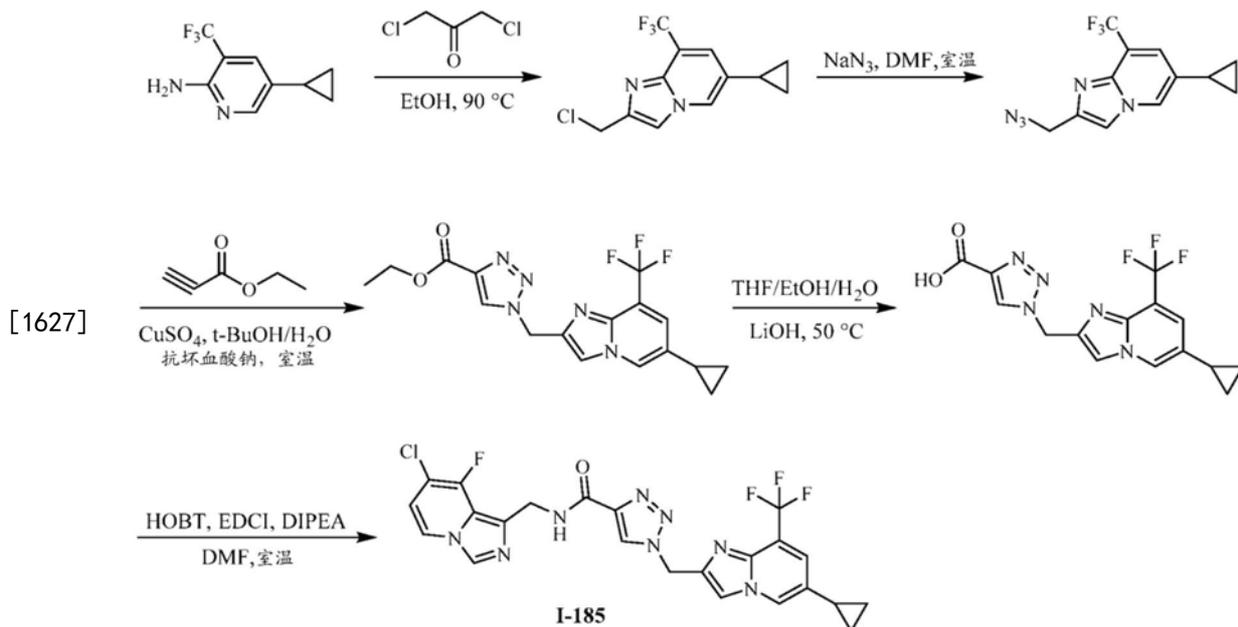
[1622] 方案183



[1624] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-184) 的合成。将在POCl₃ (2mL) 中的1-((8-(3-氨基-3-氧代丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.19mmol) 的溶液加热至60℃并搅拌5h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (8.2mg, 产率:8.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:500.2。纯度:98.62% (214nm), 98.42% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.92 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38-8.21 (m, 3H), 7.86-7.80 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.64 (dd, J=7.5, 2.1Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.61 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.11 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.00 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.96-1.86 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.71-0.63 (m, 2H)。

[1625] 实施例185

[1626] 方案184



[1628] 2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在EtOH (5mL) 中的5-环丙基-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (600mg, 3mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (1.14g, 9mmol) 的混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,添加饱和水性NaHCO₃以将pH调节至约8,然后

用EtOAc (50mL*2) 萃取,将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(PE/EA=2/1) 纯化,以得到呈棕色固体的2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(350mg,产率:43%)。ESI-MS[M+H]⁺:275.1。

[1629] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (2mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(43mg,0.16mmol) 和NaN₃(13mg,0.19mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水(20mL) 并用EtOAc (30mL*3) 萃取。将合并的有机层通过盐水(20mL*2) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(40mg,产率:89%)。ESI-MS[M+H]⁺:282.1

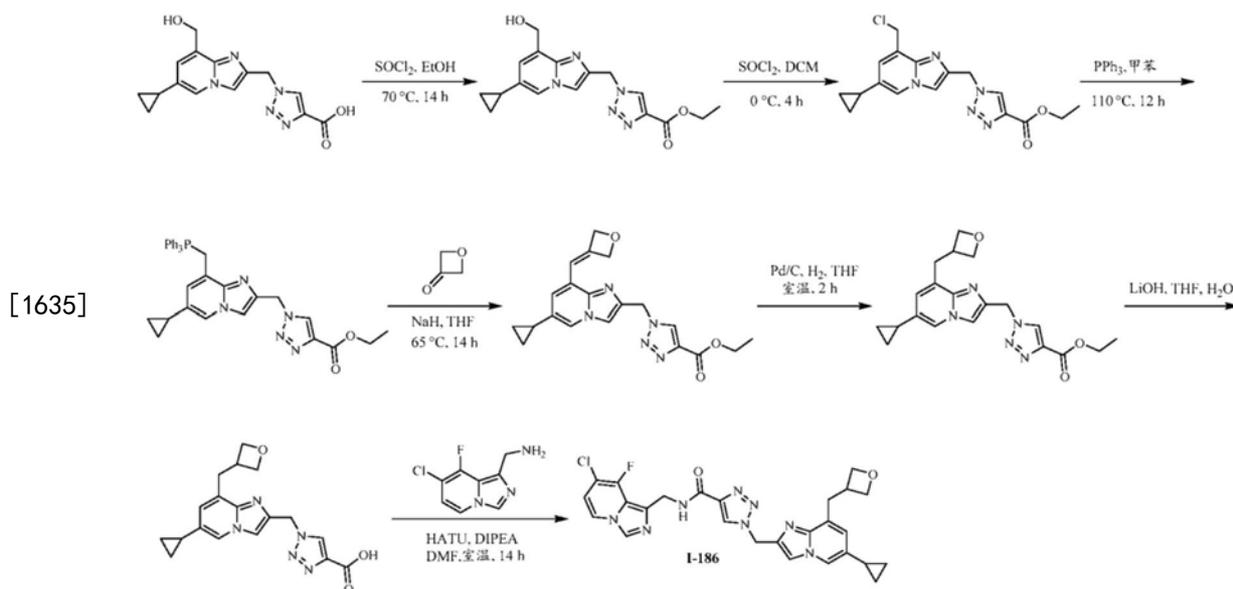
[1630] 1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在H₂O/i-PrOH(2mL/2mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(80mg,0.28mmol)、丙炔酸乙酯(84mg,0.85mmol)、CuSO₄(23mg,0.14mmol) 和抗坏血酸钠(25mg,0.14mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水(20mL) 并用EtOAc (30mL*3) 萃取。将合并的有机层通过盐水(20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(40mg,产率:38%)。ESI-MS[M+H]⁺:380.1。

[1631] 1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O(4mL/4mL/2mL) 中的1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(350mg,0.9mmol) 和LiOH·H₂O(76mg,1.8mmol) 的混合物在50℃下搅拌3h。将大部分溶剂去除,并将残余物用H₂O(5mL) 稀释,通过添加HCl水性溶液(1M) 将混合物的pH值调节至4~5。收集沉淀物并干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(300mg,产率:95%)。ESI-MS[M+H]⁺:352.1。

[1632] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-185)的合成。将在DMF(3mL) 中的1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(40mg,0.11mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(26mg,0.11mmol)、HOBT(30mg,0.22mmol)、EDCI(43mg,0.22mmol) 和DIPEA(71mg,0.55mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O中,将沉淀物过滤并用CH₃OH洗涤,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(38mg,产率:65%)。ESI-MS[M+H]⁺:533.1。纯度:99.13(214nm),97.09(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.72(t,J=5.4Hz,1H),8.61(s,1H),8.57(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.51(s,1H),6.77-6.74(m,1H),5.81(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),2.06-1.99(m,1H),0.98-0.93(m,2H),0.77-0.73(m,2H)。

[1633] 实施例186

[1634] 方案185



[1636] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在EtOH(50mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(800mg,2.56mmol)的溶液中添加SOCl₂(10mL)。将所得反应物在70℃下搅拌14h。将反应物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯。(850mg,97.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:342.2

[1637] 1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在DCM(25mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(850mg,2.49mmol)的溶液中添加SOCl₂(3mL)。将所得反应物在室温下搅拌4h。将反应物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(900mg粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:360.3

[1638] 1-((6-环丙基-8-((三苯基-14-膦酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在甲苯(40mL)中的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(来自前一步骤中的900mg粗品)和PPh₃(720mg,2.74mmol)的混合物在110℃下搅拌12h。将反应物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-((三苯基-14-膦酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(1.62g粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:586.1。

[1639] 1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基亚基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在THF(30mL)中的1-((6-环丙基-8-((三苯基-14-膦酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(来自前一步骤中的1g粗品)、氧杂环丁-3-酮(369mg,5.1mmol)和NaH(340mg,8.5mmol,在油中60重量%)的混合物在65℃下在N₂下搅拌14h。将反应物用水性NH₄Cl(50mL)淬灭,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(洗脱剂:DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基亚

基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯。(450mg,3步47.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:380.2。

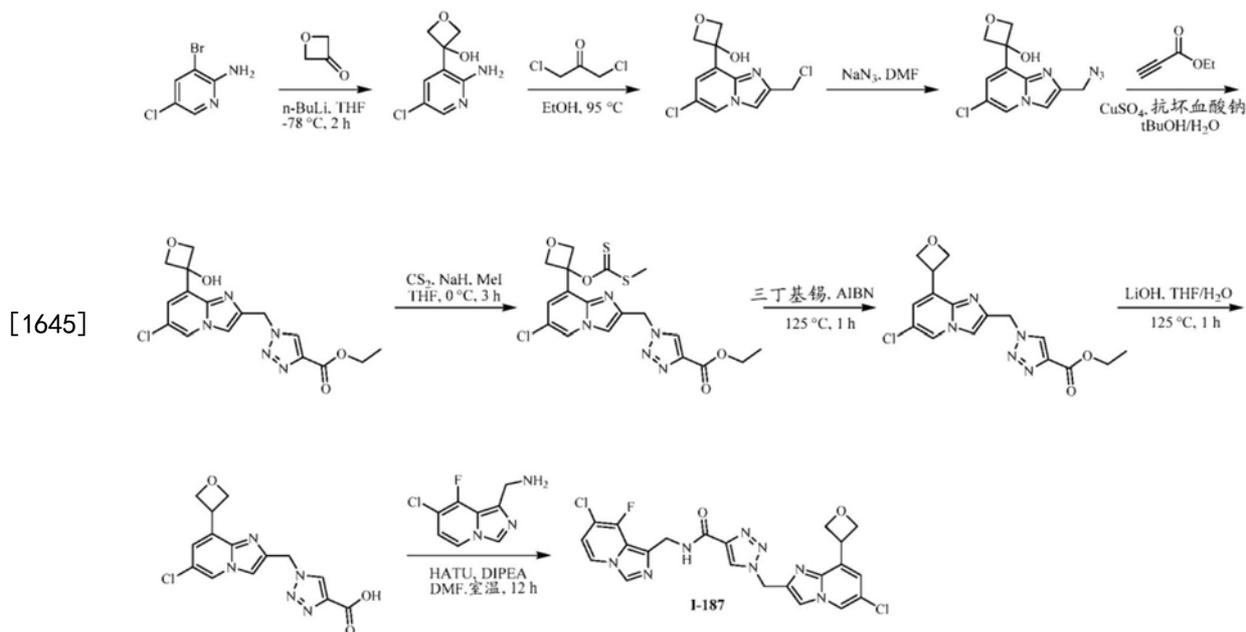
[1640] 1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在THF(25mL)中的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基亚甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(450mg,1.19mmol)和Pd/C(100mg)的混合物在H₂气氛下搅拌2h。将反应物过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(180mg,40%)。ESI-MS[M+H]⁺:382.2

[1641] 1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O(8mL/8mL)中的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(180mg,0.47mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(79mg,1.88mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(90mg,54%)。ESI-MS[M+H]⁺:354.2

[1642] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-186)的合成。向在DMF(6mL)中的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(40mg,0.11mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(33mg,0.14mmol)、HATU(78mg,0.2mmol)的溶液中添加DIPEA(71mg,0.55mmol)。将所得反应物在室温下搅拌14h。将反应物倒入H₂O(30mL)中,并形成白色固体。将固体过滤并用MeOH(30mL)洗涤,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。(20mg,34%)。ESI-MS[M+H]⁺:535.2。纯度:89.80%(214nm),93.09(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.72-8.65(m,1H),8.54(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.21-8.20(m,2H),7.78(s,1H),6.80(s,1H),6.78-6.74(m,1H),5.73(s,2H),4.70(d,J=4.0Hz,2H),4.62-4.59(m,2H),4.36(t,J=6.0Hz,2H),3.42-3.39(m,1H),3.16(d,J=7.7Hz,2H),1.91-1.85(m,1H),0.92-0.88(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[1643] 实施例187

[1644] 方案186



[1646] 3-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇的合成。在-78℃下,向在THF(100mL)中的3-溴-5-氯吡啶-2-胺(2g,9.7mmol)的溶液中缓慢添加n-BuLi(5.3mL,12.5mmol,在己烷中2.4M)。将反应物在-78℃下再搅拌20min。然后向其中添加在THF(20mL)中的氧杂环丁-3-酮(1.4g,19.4mmol)。将反应物在-78℃下搅拌1h。将反应物用水性NH₄Cl(100mL)淬灭,用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(DCM/MeOH=25/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇。(1.5g,77%)。ESI-MS[M+H]⁺:201.3。

[1647] 3-(6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇的合成。将在EtOH(50mL)中的3-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇(1.5g,7.5mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(2.9g,22.5mmol)的混合物在95℃下搅拌14h。将反应物在真空中浓缩以除去EtOH。通过饱和水性NaHCO₃将残余物的pH调节至9,用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的3-(6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇。(1.1g,53.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:273.2。

[1648] 3-(2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇的合成。将在DMF(30mL)中的(1.1g,4.04mmol)和NaN₃(342mg,5.26mmol)的混合物在室温下搅拌2h。将H₂O(50mL)添加到反应物中,用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的3-(2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇(1.2g粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:280.2

[1649] 1-((6-氯-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O(20mL/20mL)中的3-(2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇(来自前一步骤中的1.2g粗品)和丙炔酸乙酯(475mg,4.85mmol)的溶液中添加CuSO₄(64mg,0.41mmol)和抗坏血酸钠(81mg,0.41mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将H₂O(50mL)添加到反应物中,用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶(DCM/MeOH=40/

1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-氯-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(500mg, 2步32.9%)。ESI-MS[M+H]⁺:378.2

[1650] 1-((6-氯-8-(3-((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在THF(20mL)中的1-((6-氯-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(500mg, 1.33mmol)的溶液中添加NaH(266mg, 6.65mmol, 在油中60重量%)。在0℃下搅拌30min后, 添加在THF(5mL)中的CS₂(505mg, 6.65mmol)的溶液, 并在0℃下再搅拌30min。添加在THF(4mL)中的MeI(944mg, 6.65mmol)溶液, 将所得反应物在0℃下再搅拌1h。将反应物用水性NH₄Cl(50mL)淬灭, 用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到呈黄色固体的1-((6-氯-8-(3-((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(650mg粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:468.2。

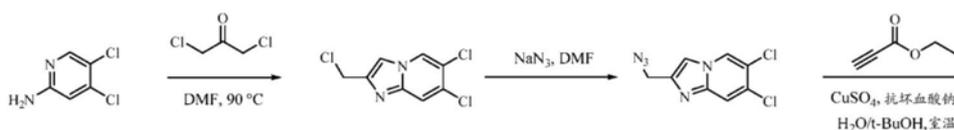
[1651] 1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在甲苯(20mL)中的1-((6-氯-8-(3-((甲硫基)硫代羰基)氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(来自前一步骤中的650mg粗品)、三丁基锡(582mg, 2mmol)和AIBN(328mg, 2mmol)的混合物在125℃下搅拌1h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用硅胶(DCM/MeOH=30/1)纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(300mg, 62.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:362.2。

[1652] 1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O(15mL/15mL)中的1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(300mg, 0.83mmol)溶液中添加LiOH·H₂O(105mg, 2.5mmol)。将所得反应物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(180mg, 65.2%)。ESI-MS[M+H]⁺:334.2

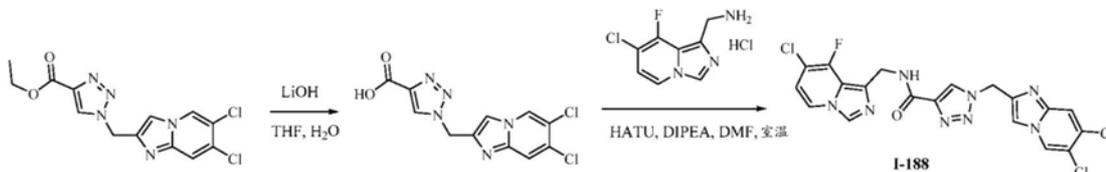
[1653] 1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-187)的合成。向在DMF(10mL)中的1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(80mg, 0.24mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(73mg, 0.31mmol)和HATU(148mg, 0.39mmol)的溶液中添加DIPEA(155mg, 1.2mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将反应物倒入H₂O(50mL)中, 并形成白色固体。将固体过滤并用MeOH(50mL)洗涤, 以得到呈白色固体的1-((6-氯-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。(50mg, 40.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:515.2。纯度:94.23(214nm), 96.17(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.74-8.73(m, 2H), 8.56(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.21(d, J=7.0Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.38(s, 1H), 6.76(t, J=6.1Hz, 1H), 5.77(s, 2H), 4.95-4.92(m, 2H), 4.82-4.79(m, 2H), 4.70-4.69(m, 3H)。

[1654] 实施例188

[1655] 方案187



[1656]



[1657] 6,7-二氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (20mL) 中的4,5-二氯吡啶-2-胺(1g, 6.13mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮(10g, 78.4mmol) 的混合物在90℃下搅拌20h。然后添加H₂O (100mL) 并用EtOAc (100mL×2) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=3/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6,7-二氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(471mg, 产率:33%)。ESI-MS[M+H]⁺:235.1

[1658] 2-(叠氮甲基)-6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (10mL) 中的6,7-二氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(823mg, 3.52mmol) 和NaN₃ (239mg, 3.68mmol) 的反应混合物在室温下搅拌过夜。添加水(100mL) 并用EtOAc (100mL×2) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶(433mg, 产率:51%)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:243.1。

[1659] 1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH (8mL) 和H₂O (8mL) 中的2-(叠氮甲基)-6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶(433mg, 1.79mmol)、丙炔酸乙酯(351mg, 3.58mmol)、CuSO₄ (89mg, 0.358mmol) 和抗坏血酸钠(106mg, 0.537mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。将反应物在真空中浓缩。添加水(20mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(509mg, 产率:82%)。ESI-MS[M+H]⁺:340.2。

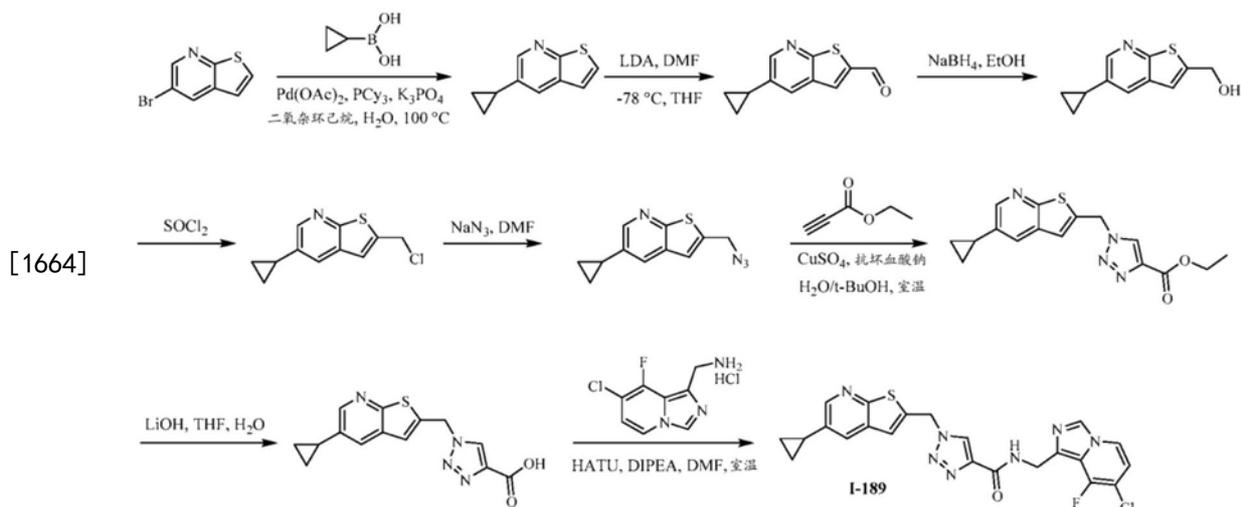
[1660] 1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (4mL/4mL) 中的1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(100mg, 0.294mmol) 和LiOH·H₂O (12mg, 0.294mmol) 的混合物在室温下搅拌过夜。将反应物的pH调节至5并在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg, 粗品)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+Na]⁺:313.2。

[1661] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-188)的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg, 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(80mg, 0.342mmol)、HATU(217mg, 0.57mmol) 和DIPEA(184mg, 1.43mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。添加水(30mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6,7-二氯咪唑并[1,2-a]

吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(50mg,产率:2步35%)。ESI-MS[M+H]⁺:494.2。纯度:97.67(214nm)96.17(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.06(s,1H),8.75-8.69(m,1H),8.58(s,1H),8.45(s,1H),8.21(d,J=7.2Hz,1H),7.99(d,J=12Hz,2H),7.96(s,1H),6.77(t,J=7.0Hz,1H),5.79(s,2H),4.71(d,J=5.4Hz,2H)。

[1662] 实施例189

[1663] 方案188



[1665] 5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶的合成。向在二氧杂环己烷/H₂O(100mL/100mL)中的5-溴噻吩并[2,3-b]吡啶(2g,9.34mmol)的溶液中添加环丙基硼酸(1.605g,18.7mmol)、Pd(OAc)₂(210mg,0.934mmol)、PCy₃(524mg,1.87mmol)和K₃PO₄(5.949g,28mmol)。将反应混合物在100℃下在氮气下搅拌14h。将混合物在真空中浓缩。添加水(100mL)并将混合物用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=30/1)纯化,以得到呈黄色油状物的5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶(1.067g,产率:65%)。ESI-MS[M+H]⁺:175.9。

[1666] 5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲醛的合成。在-78℃下,向在干THF(50mL)中的5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶(1.067g,6.09mmol)的溶液中逐滴添加LDA(17.2mL,1M,17.2mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30min。将DMF(3mL)逐滴添加到上述反应物中。将所得混合物搅拌过夜。将反应物用饱和水性NH₄Cl(50mL)猝灭,并用EtOAc(80mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=5/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(871mg,产率:70%)。ESI-MS[M+H]⁺:203.9。

[1667] (5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇的合成。向在MeOH(30mL)中的5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲醛(871mg,4.29mmol)的溶液中添加NaBH₄(243mg,6.43mmol)。将反应混合物在室温下搅拌0.5h。将反应物用H₂O淬灭,在真空中浓缩并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化,以得到呈黄色油状物的(5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇(778mg,产率:88%)。ESI-MS[M+H]⁺:206.0。

[1668] 2-(氯甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶的合成。将在SOCl₂(20mL)中的(5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲醇(778mg,3.79mmol)的溶液在室温下搅拌2h。将反应混合

物浓缩以得到残余物。将水(40mL)添加到残余物中,并用NaHCO₃溶液将pH调节至9,然后用EtOAc(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的2-(氯甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶(823mg,产率:97%)。ESI-MS[M+H]⁺:224.0。

[1669] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶的合成。将在DMF(20mL)中的2-(氯甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶(823mg,3.68mmol)和NaN₃(239mg,3.68mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。将H₂O(50mL)添加到反应物中,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶(847mg,产率:99%)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:231.0。

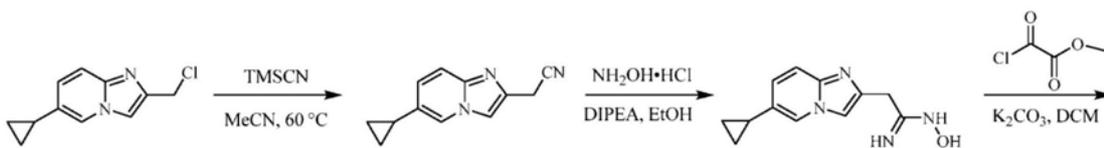
[1670] 1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH(15mL)和H₂O(15mL)中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶(847mg,3.68mmol)、丙炔酸乙酯(722mg,7.36mmol)、CuSO₄(184mg,0.74mmol)和抗坏血酸钠(219mg,1.1mmol)的溶液在室温下搅拌2h。将反应物倒入H₂O(50mL)中并用EtOAc(80mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=2/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(778mg,产率:64%)。ESI-MS[M+H]⁺:329.1。

[1671] 1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O(4mL/4mL)的混合溶剂中的1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(100mg,0.306mmol)和LiOH·H₂O(13mg,0.306mmol)的溶液在室温下搅拌过夜。将反应物在真空中浓缩以除去THF。将残余物的pH调节至5,并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,粗品)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+Na]⁺:301.1。

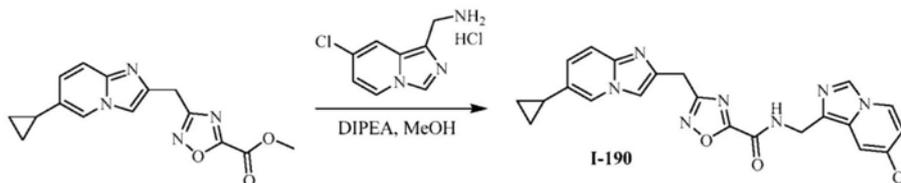
[1672] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-189)的合成。将在DMF(10mL)中的1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(84mg,0.356mmol)、HATU(225mg,0.593mmol)和DIPEA(192mg,1.48mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应物倒入H₂O(50mL)中,并沉淀出黄色固体。将混合物过滤并用MeOH(50mL)洗涤,并在真空中干燥,以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(98mg,产率:68%)。ESI-MS[M+H]⁺:481.7。纯度:98.12(214nm)98.50(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.80-8.72(m,1H),8.68(s,1H),8.44(s,1H),8.39(s,1H),8.20(d,J=7.2Hz,1H),7.87(s,1H),7.35(s,1H),6.80-6.70(m,1H),5.99(s,2H),4.70(d,J=5.4Hz,2H),2.08-2.02(m,1H),1.02(d,J=8.3Hz,2H),0.77(d,J=5.2Hz,2H)。

[1673] 实施例190

[1674] 方案189



[1675]



[1676] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙腈的合成。向在MeCN (40mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (2g, 9.7mmol) 的溶液中添加TMS-CN (1.4g, 14mmol)。将反应混合物在60℃下在氮气下搅拌过夜。然后将混合物在真空中浓缩。将水 (20mL) 添加到反应物中, 用DCM (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙腈 (650mg, 产率: 34%)。ESI-MS [M+H]⁺: 198.1。

[1677] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-羟基乙酰胺的合成。向在EtOH (20mL) 中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙腈 (400mg, 2mmol) 和NH₂OH·HCl (352mg, 5mmol) 的溶液中添加DIPEA (645mg, 5mmol)。将所得混合物在80℃下在氮气下搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩。将残余物倒入H₂O (20mL) 中并用EtOAc (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-羟基乙酰胺 (340mg, 73%)。ESI-MS [M+H]⁺: 231.1

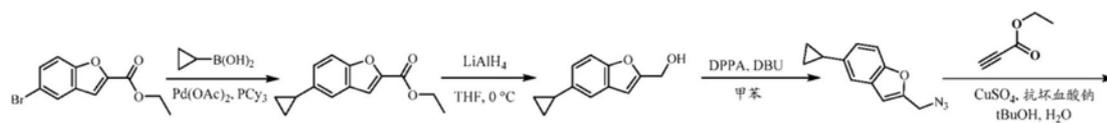
[1678] 3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-羧酸甲酯的合成。将在DCM (15mL) 中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-羟基乙酰胺 (340mg, 1.4mmol)、K₂CO₃ (408mg, 3mmol) 和2-氯-2-氧代乙酸甲酯 (180mg) 的混合物在80℃下搅拌过夜。将水 (5mL) 添加到反应物中, 用DCM (40mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-羧酸甲酯 (100mg, 产率: 22.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 299.2。

[1679] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺 (I-190) 的合成。向在MeOH (10mL) 中的3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-羧酸甲酯 (100mg, 0.33mmol) 和DIPEA (106mg, 0.825mmol) 的溶液中添加(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (88mg, 0.4mmol)。将反应混合物浓缩以得到残余物, 将其分配在DCM (30mL) 与H₂O (30mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (30×2mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈灰白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-3-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺 (11mg, 产率: 7.3%)。ESI-MS [M+H]⁺: 448.0。纯度: 99.78 (214nm), 99.69 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.35-8.26 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.72

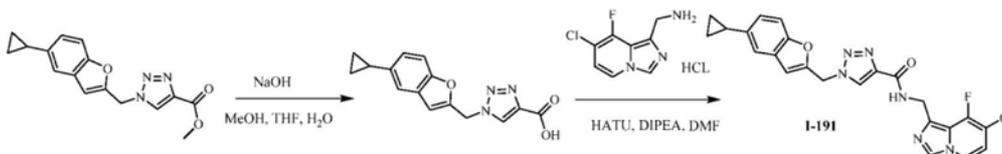
(s, 1H), 7.35 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.69-0.63 (m, 2H)。

[1680] 实施例191

[1681] 方案190



[1682]



[1683] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙腈的合成。将在甲苯(17mL)和H₂O(2mL)中的5-溴苯并呋喃-2-羧酸乙酯(538mg, 2mmol)、环丙基硼酸(223mg, 2.6mmol)、Pd(OAc)₂(23mg, 0.01mmol)、PCy₃(56mg, 0.2mmol)和K₃PO₄(648mg, 3mmol)的混合物用氮气脱气,并在氮气气氛下回流搅拌过夜。将反应混合物分配在EtOAc(30mL)与H₂O(20mL)之间。将层分离并将水相用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过柱色谱法(MeOH/DCM=100/1)纯化,以得到呈黄色固体的产物5-环丙基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(369mg, 85.4%)。ESI-MS[M+H]⁺:217.2

[1684] (5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲醇的合成。向在THF(10mL)中的5-环丙基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(369mg, 1.7mmol)的溶液中添加LiAlH₄(121mg, 3.2mmol)。将所得混合物在0°C下搅拌2h。将反应物依次用H₂O(0.5mL)、15%NaOH(0.5mL)和H₂O(1.5mL)淬灭。将所得混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色油状物的粗产物(5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲醇(305mg, 95%),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:189.1

[1685] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基苯并呋喃的合成。在0°C下,向在THF(20mL)中的(5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲醇(305mg, 1.6mmol)和DPPA(528mg, 1.92mmol)的搅拌溶液中添加DBU(291mg, 1.92mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水(30mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈淡黄色油状物的2-(叠氮甲基)-5-环丙基苯并呋喃(250mg, 72.3%)。ESI-MS[M+H]⁺:214.8

[1686] 1-((5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。向在t-BuOH(5mL)和H₂O(5mL)中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基苯并呋喃(250mg, 1.17mmol)的溶液中添加CuSO₄·5H₂O(58mg, 0.234mmol)、抗坏血酸钠(70mg, 0.347mmol)和丙炔酸乙酯(226mg, 2.31mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法(在DCM中的0%至3%MeOH)纯化,以得到呈灰黄色油状物的产物1-((5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(287mg, 82%)。ESI-MS[M+H]⁺:298.1。

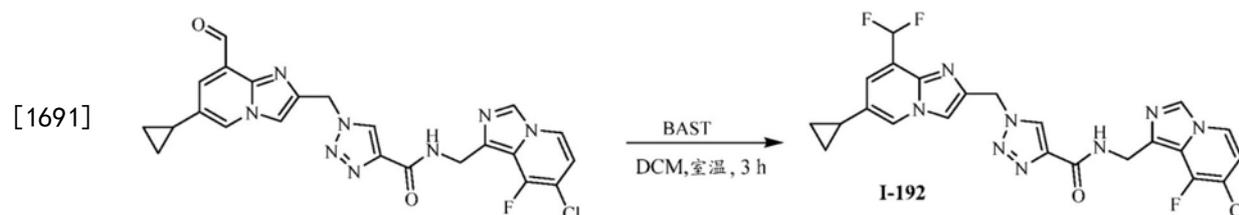
[1687] 1-((5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在THF(5mL)和MeOH(5mL)中的1-((5-环丙基苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(287mg, 0.96mmol)的溶液中添加在H₂O(5mL)中的NaOH(83mg, 2.08mmol)的溶液,并

搅拌2h。将挥发物在真空中除去,并将水相用2N HCl酸化至pH 4-5。将沉淀物过滤,并将固体用H₂O (3mL*3) 洗涤。将固体干燥,以得到呈浅黄色固体的1-((5-环丙基苯并咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(160mg,58%)。ESI-MS [M+H]⁺:284.1。

[1688] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基苯并咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-191)的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((5-环丙基苯并咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(160mg,0.56mmol)、HATU(159mg,0.42mmol)和DIPEA(147mg,1.14mmol)的混合物中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(90mg,0.38mmol),在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到残余物,将其通过快速柱色谱法(在DCM中的0%至8%MeOH)、然后是制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈灰白色固体的产物N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基苯并咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(128mg,49%)。ESI-MS [M+H]⁺:465.2。纯度:98.89(214nm),98.63(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.74(t,J=5.2Hz,1H),8.63(s,1H),8.44(s,1H),8.20(d,J=7.3Hz,1H),7.40(d,J=8.5Hz,1H),7.33(s,1H),7.04(d,J=8.6Hz,1H),6.93(s,1H),6.76(t,J=6.8Hz,1H),5.87(s,2H),4.70(d,J=5.2Hz,2H),2.05-1.91(m,1H),0.97-0.90(m,2H),0.68-0.62(m,2H)。

[1689] 实施例192

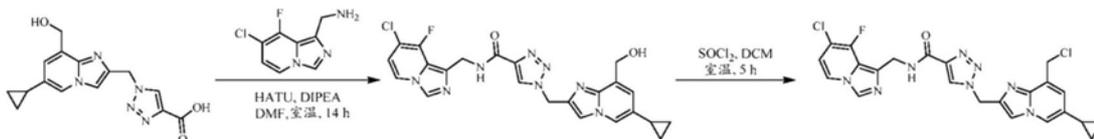
[1690] 方案191



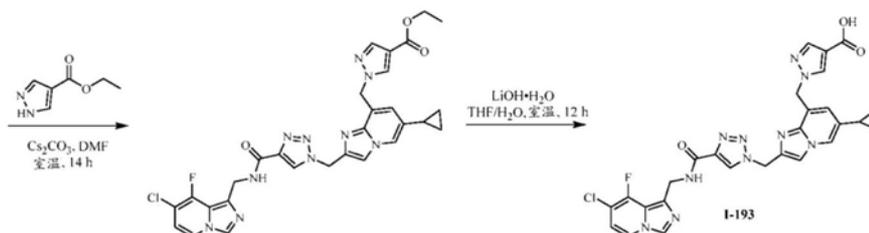
[1692] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-192)的合成。在0℃下,向在DCM(3mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(70mg,0.14mmol)的悬浮液中添加BAST(94mg,0.43mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3h。然后将反应物用饱和NaHCO₃(30mL)淬灭,并用DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC(洗脱剂:DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(二氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(10mg,产率:13.7%)。ESI-MS [M+H]⁺:515.1。纯度:99.23(214nm),100(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.72(t,J=5.3Hz,1H),8.56(s,1H),8.51(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.44-7.15(m,2H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),5.78(s,2H),4.70(d,J=5.4Hz,2H),2.05-1.97(m,1H),0.98-0.92(m,2H),0.74-0.68(m,2H)。

[1693] 实施例193

[1694] 方案192



[1695]



[1696] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(313mg,1mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(307mg,1.3mmol)和HATU(570mg,1.5mmol)的溶液中添加DIPEA(387mg,3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。将反应物倒入H₂O(75mL)中,并形成白色固体。将混合物过滤并干燥,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(400mg,80.9%)。ESI-MS[M+H]⁺:495.2。

[1697] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DCM(25mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(400mg,0.81mmol)的溶液中添加SOCl₂(3mL)。将所得混合物在室温下搅拌5h。将反应物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。(520mg粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:513.2

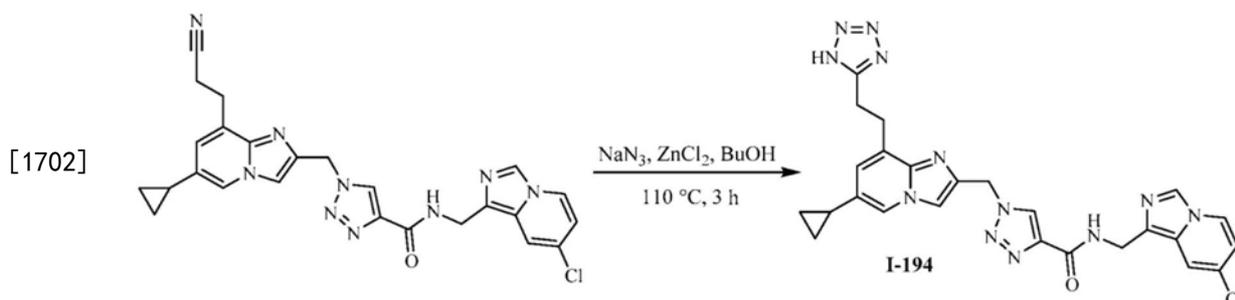
[1698] 1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(10mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(100mg,0.19mmol)、1H-吡啶-4-羧酸乙酯(26mg,0.19mmol)和Cs₂CO₃(123mg,0.38mmol)的混合物在室温下搅拌14h。将所得混合物倒入H₂O(50mL)中,用EtOAc(75mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯。(65mg,54%)。ESI-MS[M+H]⁺:617.2。

[1699] 1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸(I-193)

的合成。向在THF/H₂O (7mL/7mL) 中的1-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸乙酯 (65mg, 0.11mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O (11mg, 0.25mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型HPLC纯化, 以得到1-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (15mg, 23%)。ESI-MS [M+H]⁺: 589.2。纯度: 98.79% (214nm), 98.89% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.77 (t, J=6.9Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.3Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.60-0.57 (m, 2H)。

[1700] 实施例194

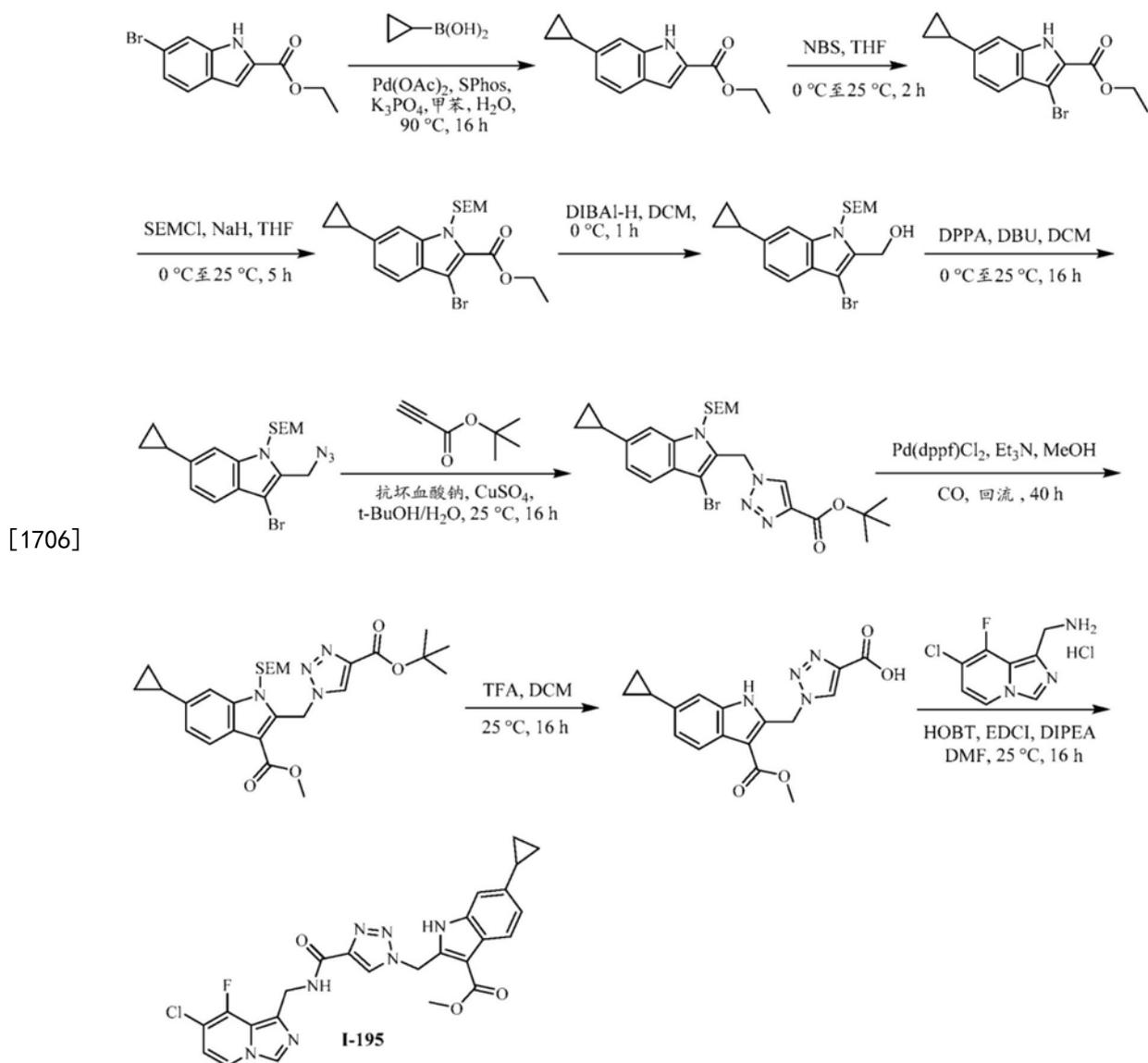
[1701] 方案193



[1703] 1-((8-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-194) 的合成。向在n-BuOH (2mL) 中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.2mmol) 和NaN₃ (67mg, 1mmol) 的混合物中添加ZnCl₂ (在THF中1M, 0.4mL)。将混合物在110°C下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC (洗脱剂: DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈灰白色固体的1-((8-(2-(1H-四唑-5-基)乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (4mg, 产率: 4%)。ESI-MS [M+H]⁺: 543.2。纯度: 96.8 (214nm), 95.0 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31-8.29 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.64 (dd, J=7.4, 1.8Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.61 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.23 (s, 4H), 1.90-1.82 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.63-0.56 (m, 2H)。

[1704] 实施例195

[1705] 方案194



(28mL) 中的3-溴-6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (2.9g, 9.41mmol) 的溶液。将混合物在0℃下搅拌10min, 并在0℃下逐滴添加SEMC1 (2.04g, 12.24mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物用H₂O (50mL) 淬灭并用EtOAc (80mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (150mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩并干燥, 以得到呈浅棕色浆液的3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (3.8g, 产率: 93%)。ESI-MS[M+Na]⁺: 460.1。

[1710] (3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基) 甲醇的合成。在0℃下, 向在DCM (30mL) 中的3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (750mg, 1.71mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (6.8mL, 在DCM中1M, 6.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用NH₄Cl水性溶液 (30mL) 淬灭, 并用DCM (30mL×3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (90mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/2) 纯化, 以得到呈无色浆液的(3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基) 甲醇 (450mg, 产率: 66%)。ESI-MS[M+Na]⁺: 418.0。

[1711] 2-(叠氮甲基)-3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶的合成。在0℃下, 向在DCM (15mL) 中的(3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基) 甲醇 (400mg, 1.01mmol) 和DPPA (834mg, 3.03mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加在DCM (1mL) 中的DBU (500mg, 3.03mmol) 的溶液。将混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩, 并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化, 以得到呈黄色浆液的2-(叠氮甲基)-3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (270mg, 产率: 64%)。ESI-MS[M+H]⁺: 421.0。

[1712] 1-((3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH (5mL) 和H₂O (5mL) 中的2-(叠氮甲基)-3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (270mg, 0.64mmol)、异丁酸乙酯 (105mg, 0.832mmol)、CuSO₄ (51mg, 0.32mmol) 和抗坏血酸钠 (63mg, 0.32mmol) 的混合物在25℃下搅拌16h。将t-BuOH除去并用H₂O (30mL) 淬灭, 用DCM (30mL×3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (60mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (270mg, 产率: 77%)。ESI-MS[M+Na]⁺: 569.1。

[1713] 2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯的合成。将在MeOH (25mL) 中的1-((3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (270mg, 0.493mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (36mg, 0.049mmol) 和Et₃N (748mg, 7.40mmol) 的混合物在75℃下在CO (气球) 下搅拌40h。将反应混合物浓缩, 并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/5) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (70mg, 产率: 27%)。ESI-MS[M+Na]⁺: 549.2。

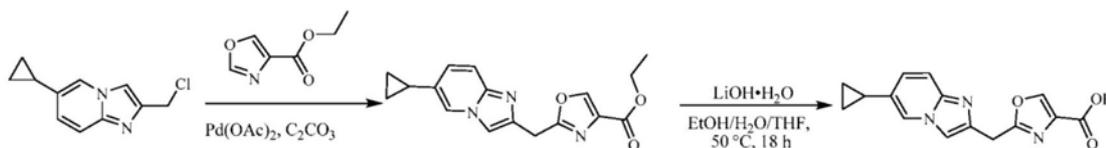
[1714] 1-((6-环丙基-1-(羟基甲基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在DCM (2mL) 中的2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯 (50mg,

0.095mmol) 和TFA (0.3mL) 的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩并干燥, 以得到呈紫色固体的1-((6-环丙基-1-(羟基甲基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(35mg,粗品)。ESI-MS[M+Na]⁺:341.1。

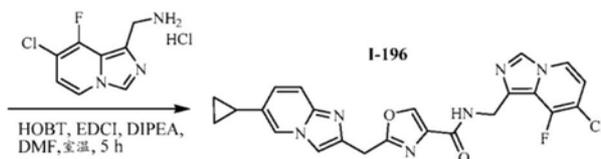
[1715] 2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(I-272)的合成。将在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基-1-(羟基甲基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(35mg,粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(25mg,0.105mmol)、EDCI(36mg,0.19mmol)、HOBT(26mg,0.19mmol)和DIPEA(123mg,0.95mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O(20mL)中,并收集沉淀物,将其在真空中干燥并通过硅胶色谱法(EA/MeOH=40/1)纯化,以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(14mg,产率:28%)。ESI-MS[M+H]⁺:522.1。纯度:96.95%(214nm),96.72%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.06(s,1H),8.73(t,J=5.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.43(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.12(s,1H),6.94(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),6.78-6.73(m,1H),6.06(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),3.84(s,3H),2.05-1.96(m,1H),0.98-0.91(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[1716] 实施例196

[1717] 方案195



[1718]



[1719] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-羧酸乙酯的合成。将在二氧杂环己烷(30mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(2.06g,10.0mmol)、噁唑-4-羧酸乙酯(2.82g,20.0mmol)、(2-联苯基)二环己基膦(350mg,1.0mmol)、Pd(OAc)₂(224mg,1.0mmol)和Cs₂CO₃(6.52g,20.0mmol)的混合物用N₂脱气,并在100℃下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温并用H₂O(100mL)稀释。然后用EtOAc(100mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到呈棕色油状物的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-羧酸乙酯(420mg,产率:13.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:312.3。

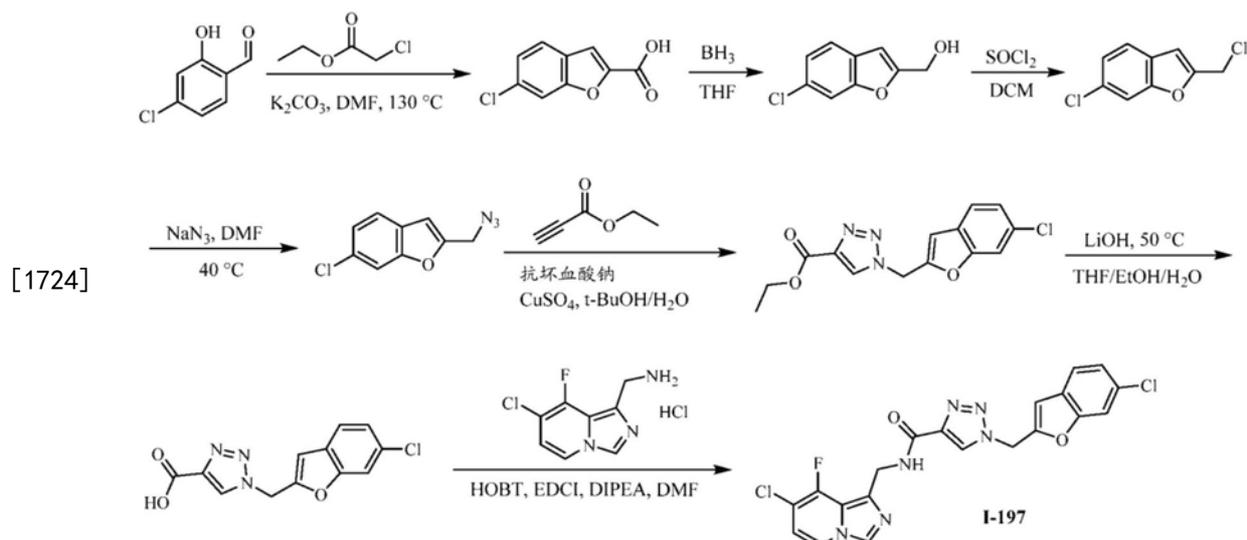
[1720] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O/EtOH(5mL/5mL/5mL)中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-羧酸乙酯(210mg,0.68mmol)和LiOH·H₂O(142mg,3.38mmol)的混合物用N₂脱气,并在50℃下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温,并调节至pH约3。然后将所述反应混合物用H₂O(50mL)稀释,并用DCM/MeOH(10:1,30mL*5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得

到2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-羧酸(220mg,粗品),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:284.2

[1721] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-甲酰胺(I-196)的合成。将在DMF(3mL)中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-羧酸(110mg,0.34mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(127mg,0.51mmol)、HOBT(55mg,0.41mmol)、EDCI(78mg,0.41mmol)和DIPEA(132mg,1.02mmol)的混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释,然后将其用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)噁唑-4-甲酰胺(8mg)。ESI-MS[M+H]⁺:465.1。纯度:97.17(214nm),96.01(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.50(s,1H),8.45(d,J=1.7Hz,1H),8.39(t,J=5.2Hz,1H),8.30(s,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.73(s,1H),7.36(d,J=9.3Hz,1H),6.96(d,J=9.0Hz,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),4.68(d,J=5.3Hz,2H),4.25(s,2H),1.96-1.87(m Hz,1H),0.95-0.88(m,2H),0.69-0.63(m,2H)。

[1722] 实施例197

[1723] 方案196



[1725] 6-氯苯并呋喃-2-羧酸的合成。将在DMF(2mL)中的4-氯-2-羟基苯甲醛(156mg,1mmol)、2-氯乙酸乙酯(123mg,1mmol)和K₂CO₃(553mg,4mmol)的混合物在130°C下搅拌4h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL)萃取。将H₂O层用HCl(6M)酸化至pH 3,然后用EtOAc(50mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到呈黄色固体的6-氯苯并呋喃-2-羧酸(196mg,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:197.1。

[1726] (6-氯苯并呋喃-2-基)甲醇的合成。在0°C下,向在THF中的6-氯苯并呋喃-2-羧酸(196mg,1mmol)的溶液中逐滴添加BH₃(2.5mL,在THF中的1M,2.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,在0°C下添加CH₃OH(5mL),然后在室温下再搅拌2h,并浓缩以得到呈黄色油状物的(6-氯苯并呋喃-2-基)甲醇(182mg,粗品),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M-17]⁺:165.1。

[1727] 6-氯-2-(氯甲基)苯并呋喃的合成。将在DCM(2mL)中的(6-氯苯并呋喃-2-基)甲醇

(182mg, 来自上一步骤中的粗品) 和 SOCl_2 (714mg, 6mmol) 的混合物在室温下搅拌 3h。浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 产生呈白色固体的 6-氯-2-(氯甲基) 苯并咪唑 (60mg, 产率: 30%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[1728] 2-(叠氮甲基)-6-氯苯并咪唑的合成。将在 DMF (2mL) 中的 6-氯-2-(氯甲基) 苯并咪唑 (60mg, 0.29) 和 NaN_3 (25mg, 0.36mmol) 的混合物在室温下搅拌 3h。添加水 (20mL) 并用 EtOAc (30mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩以得到呈黄色油状物的 2-(叠氮甲基)-6-氯苯并咪唑 (60mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤中。

[1729] 1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在 $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$ (2mL/2mL) 中的 2-(叠氮甲基)-6-氯苯并咪唑 (60mg, 粗品)、丙炔酸乙酯 (84mg, 0.85mmol)、 CuSO_4 (27mg, 0.17mmol) 和抗坏血酸钠 (30mg, 0.17mmol) 的混合物在室温下搅拌 3h。浓缩并添加 H_2O (20mL), 然后用 EtOAc (20mL*5) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以得到呈黄色固体的 1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (50mg, 产率: 2步 55%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306.1。

[1730] 1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在 THF/EtOH/ H_2O (2mL/2mL/1mL) 中的 1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (50mg, 0.15mmol) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (13mg, 0.32mmol) 的混合物在 50°C 下搅拌 3h。然后通过添加 HCl (2M) 将 pH 值调节至 4, 浓缩以得到呈白色固体的 1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 粗品)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.0

[1731] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-197) 的合成。将在 DMF (2.5mL) 中的 1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (39mg, 0.16mmol)、HOBt (43mg, 0.32mmol)、EDCI (61mg, 0.32mmol) 和 DIPEA (103mg, 0.8mmol) 的混合物在室温下搅拌 16h。添加水 (10mL) 并形成固体。将固体过滤并用 H_2O (3mL*3) 洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的 N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-氯苯并咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (50mg, 产率: 2步 72%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.0。纯度: 100 (214nm), 100 (254nm)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=8.3$, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.70 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H)。

[1732] 实施例 198

[1733] 方案 197

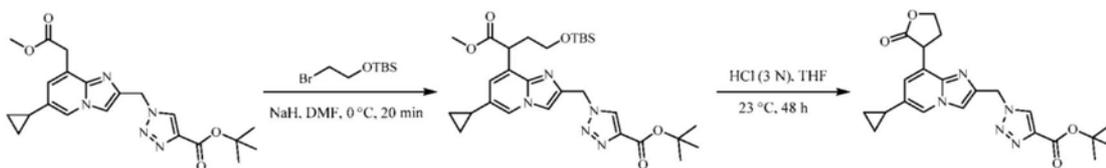


[1735] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-198) 的合成。将在 DMF (6mL) 中的 1-(1-(6-

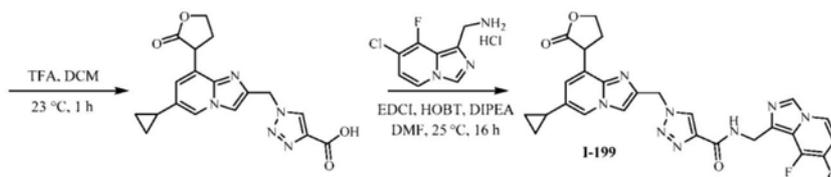
环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(200mg,0.67mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(190mg,0.81mmol)、HOBt(181mg,1.34mmol)、EDCI(257mg,1.34mmol)和DIPEA(432mg,5.0mmol)的混合物在室温下搅拌16h。将水(30mL)添加到反应物中,通过EtOAc(30mL×3)萃取。将有机层通过盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以获得呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(60mg,产率:19%)。ESI-MS[M+H]⁺:479.1。纯度:96.47(214nm),97.74(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.68(t,J=6.0Hz,1H),8.59(s,1H),8.44(d,J=4Hz,1H),8.32(d,J=7.4Hz,1H),8.20(d,J=4.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.42(d,J=12Hz,1H),7.01(dd,J=4.0,8.0Hz,1H),6.76(t,J=8.0Hz,1H),6.12(q,J=8.0Hz,1H),4.70(d,J=4.0Hz,2H),1.93-1.91(m,4H),0.94-0.89(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[1736] 实施例199

[1737] 方案198



[1738]



[1739] 1-((8-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲氧基-1-氧代丁-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在0°C下在N₂下,向在DMF(12mL)中的NaH(239mg,5.97mmol,60%)的搅拌悬浮液中添加在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(490mg,1.19mmol)的溶液,并将混合物搅拌10min。然后逐滴添加在DMF(2mL)中的(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.14g,4.77mmol)的溶液,并将所得混合物在0°C下搅拌20min。将反应物用冰H₂O(60mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈黄色浆液的1-((8-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲氧基-1-氧代丁-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(150mg,产率:22%)。ESI-MS[M+H]⁺:570.3。

[1740] 1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在THF(5mL)中的1-((8-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-甲氧基-1-氧代丁-2-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(150mg,0.26mmol)的搅拌悬浮液中添加HCl(3M,0.1mL),并将混合物在23°C下搅拌48h。将反应混合物在EtOAc(50mL)中稀释,用NaHCO₃水性溶液和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(EA/PE=2/1)纯化,以得到呈无

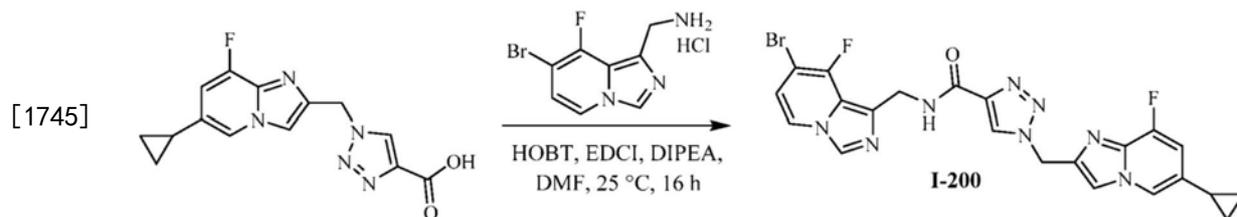
色浆液的1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢咪唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(95mg,86%)。ESI-MS[M+H]⁺:424.2。

[1741] 1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢咪唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在DCM(1.5mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢咪唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(95mg,0.224mmol)和TFA(0.5mL)的混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩并干燥,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢咪唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(90mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:368.1。

[1742] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢咪唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-199)的合成。将在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢咪唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(90mg,粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(32mg,0.136mmol)、EDCI(39mg,0.204mmol)、HOBT(28mg,0.204mmol)和DIPEA(176mg,1.36mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O(30mL)中并收集沉淀物,将其用H₂O(30mL)洗涤,干燥以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代四氢咪唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(33mg,产率:44%)。ESI-MS[M+H]⁺:549.1。纯度:99.48(214nm),99.64(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.71(t,J=5.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.30(d,J=1.3Hz,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.02(d,J=1.5Hz,1H),6.80-6.73(m,1H),5.74(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.55-4.48(m,1H),4.47-4.20(m,2H),2.72-2.60(m,1H),2.59-2.53(m,1H),1.96-1.89(m,1H),0.97-0.88(m,2H),0.70-0.65(m,2H)。

[1743] 实施例200

[1744] 方案199

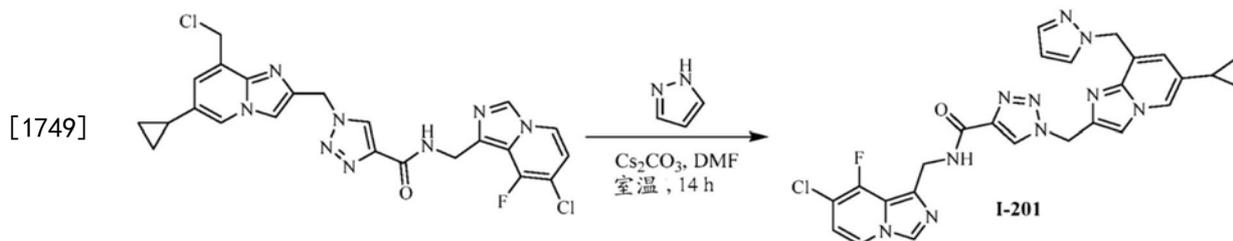


[1746] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-200)的合成。将在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(60mg,0.2mmol)、(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(56mg,0.2mmol)、EDCI(58mg,0.3mmol)、HOBT(41mg,0.3mmol)和DIPEA(155mg,1.2mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O(40mL)中并收集沉淀物,将其用H₂O(30mL)洗涤,在真空中干燥以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(66mg,产率:63%)。ESI-MS[M+H]⁺:527.0。纯度:98.44(214nm),99.43

(254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=12.4Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 2H)。

[1747] 实施例201

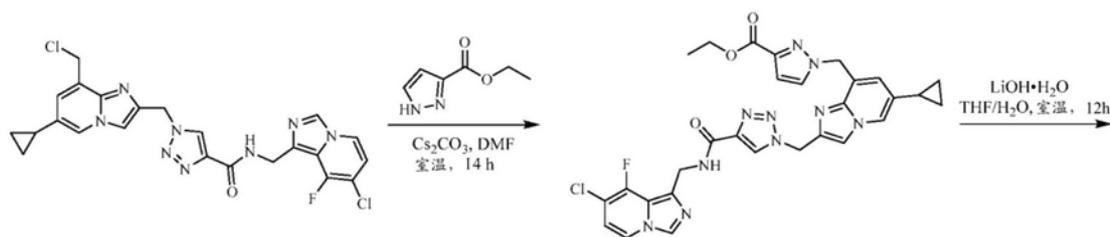
[1748] 方案200



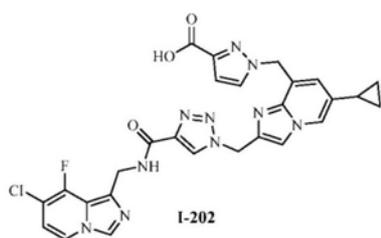
[1750] 1-((8-((1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-201) 的合成。将在DMF (5mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.19mmol)、1H-吡唑 (13mg, 0.19mmol) 和Cs₂CO₃ (124mg, 0.38mmol) 的混合物在室温下搅拌14h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中,用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((8-((1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。(22mg, 21%)。ESI-MS[M+H]⁺:545.2。纯度:99.69% (214nm), 99.66% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.87-7.86 (m, 2H), 7.45 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.76 (t, J=7.0Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.23 (t, J=2.0Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.57-0.53 (m, 2H)。

[1751] 实施例202

[1752] 方案201



[1753]

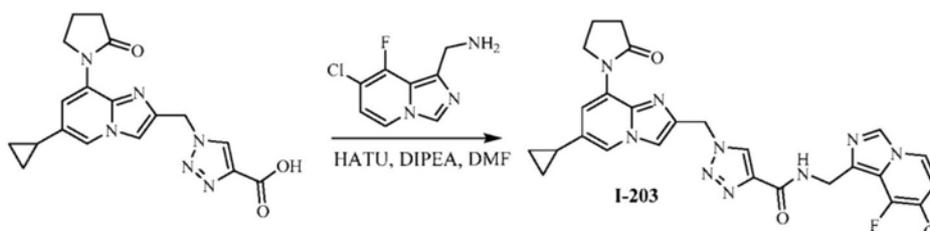
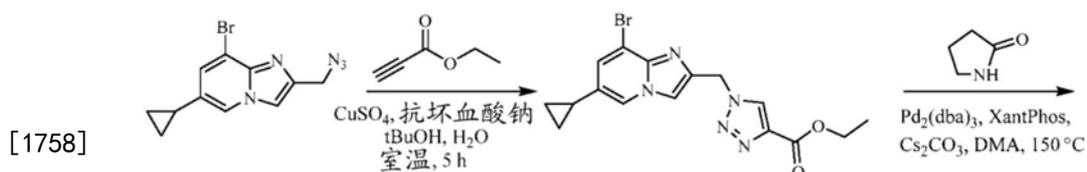
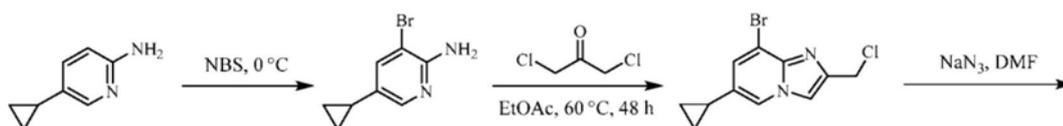


[1754] 1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.19mmol)、1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (27mg, 0.19mmol) 和Cs₂CO₃ (124mg, 0.38mmol) 的混合物在室温下搅拌14h。将H₂O (40mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (40mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的产物。(70mg, 58%)。ESI-MS [M+H]⁺: 617.2。

[1755] 1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸 (I-202) 的合成。向在THF/H₂O (7mL/7mL) 中的1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (70mg, 0.11mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O (13mg, 0.33mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。通过HCl (1M) 将反应物酸化至pH 4, 然后在真空中浓缩以得到粗残余物, 将其用制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸。(10mg, 15%)。ESI-MS [M+H]⁺: 589.2。纯度: 99.69 (214nm), 99.66 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.73 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.76 (t, J=7.0Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.4Hz, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.59-0.55 (m, 2H)。

[1756] 实施例203

[1757] 方案202



[1759] 3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺的合成。在0℃下, 在30min内向在MeCN (200mL) 中的5-环

丙基吡啶-2-胺 (8.08g, 60mmol) 的溶液中分批添加NBS (11.72g, 66mmol)。将混合物在0℃下再搅拌30min, 然后浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=5/1to4/1) 纯化, 以得到呈白色固体的3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺 (8.23g, 产率: 64%)。ESI-MS [M+H]⁺: 212.8,

[1760] 8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在EtOAc (80mL) 中的3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺 (8.23g, 38.6mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (7.46g, 57.9mmol) 的溶液在70℃下搅拌48℃。将反应混合物用EtOAc (300mL) 稀释, 并用饱和水性NaHCO₃ (100mL) 洗涤。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用硅胶 (EtOAc/PE=1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的 (8g, 产率: 72.3%)。ESI-MS [M+H]⁺: 284.8

[1761] 2-(叠氮甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DMF (30mL) 中的8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (2.85g, 10mmol) 的溶液中添加NaN₃ (1.3g, 20mmol), 并将混合物在室温下搅拌15h。将H₂O (100mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到呈黄色粉末的2-(叠氮甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.97g, 67%), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 291.9。

[1762] 1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在tBuOH/H₂O (10mL/10mL) 中的2-(叠氮甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.97g, 6.7mmol)、丙炔酸乙酯 (1g, 10mmol) 的混合物中添加CuSO₄ (320mg, 2mmol) 和抗坏血酸钠 (397mg, 2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5h。将反应物浓缩以除去tBuOH, 以得到黄色固体。收集沉淀物。将滤饼通过H₂O (20mL × 3) 洗涤, 之后通过MeOH (20mL) 洗涤, 然后干燥以得到呈灰色固体的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.8g, 69%)。ESI-MS [M+H]⁺: 389.8。

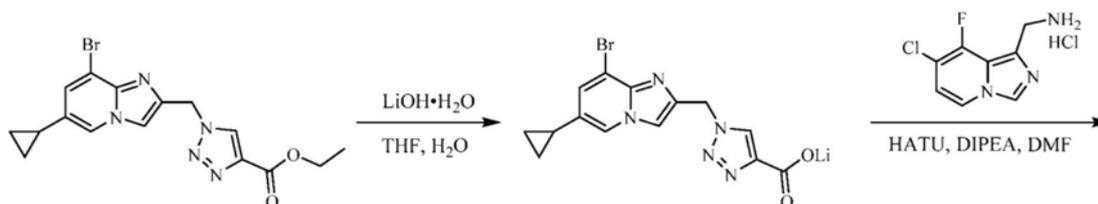
[1763] 1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在DMA (2mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (78mg, 0.2mmol)、吡咯烷-2-酮 (25.4mg, 0.3mmol)、Pd₂(dba)₃ (18mg, 0.02mmol)、XantPhos (25mg, 0.04mmol) 和Cs₂CO₃ (130mg, 0.4mmol) 的混合物在室温下在密封管中用氩起泡10min, 然后将混合物加热至150℃持续14h。将混合物冷却至室温, 然后过滤并用DCM (30mL) 洗涤。将水 (30mL) 添加到滤液中, 将水相分离并用DCM萃取2次, 并在减压下浓缩以得到粗品1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (114mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 366.9。

[1764] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-203) 的合成。向在无水DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (114mg, 来自前一步骤中的粗品) 的溶液中依次添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (20mg, 0.1mmol)、DIPEA (26mg, 0.2mmol)、HATU (58mg, 0.15mmol)。将混合物在室温下搅拌2.5h。将反应物分配在DCM (50mL) 与H₂O (50mL) 之间。将水相用DCM (50mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 通过蒸发浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-

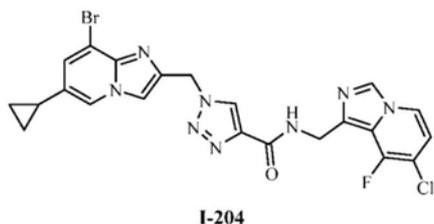
三唑-4-甲酰胺 (5.1mg, 2步9%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 547.8。纯度: 99.91 (214nm) 99.63 (254nm)。
 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.52 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.95 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.26 (dt, $J=15.1, 7.6$ Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。

[1765] 实施例204

[1766] 方案203



[1767]

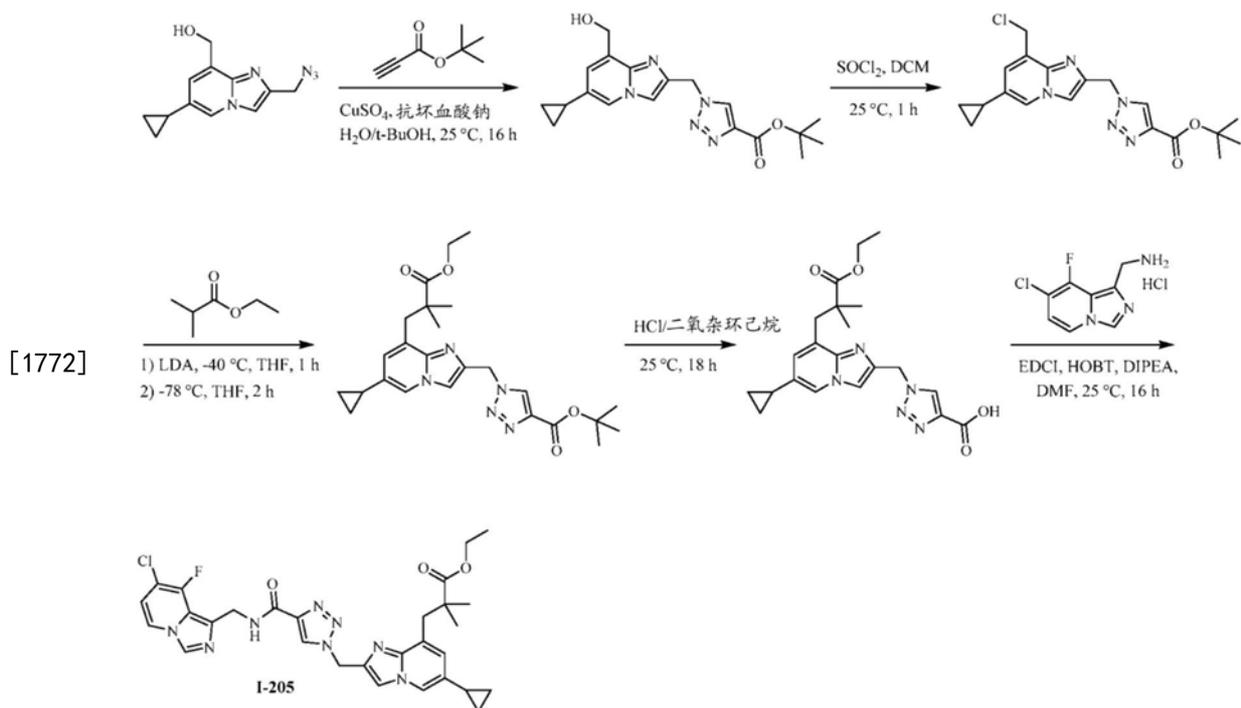


[1768] 1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸锂的合成。向在THF (3mL) 和 H_2O (3mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (39.8mg, 0.1mmol) 的溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (42mg, 1mmol), 并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物冻干, 以得到呈白色固体的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸锂 (82mg粗品), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 361.8

[1769] 1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-204) 的合成。向在无水DMF (2mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸锂 (82mg, 来自前一步骤中的粗品) 的粗品中依次添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (22mg, 0.1mmol)、DIPEA (28.7mg, 0.2mmol) 和HATU (58.6mg, 0.15mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物倒入 H_2O (20mL) 中, 并沉淀出黄色固体。将混合物过滤并用MeOH (20mL) 洗涤, 以得到呈淡黄色固体的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (18.8mg, 2步35%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 542.7。纯度: 97.09 (214nm) 95.14 (254nm)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.73 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 8.21 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.77 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。

[1770] 实施例205

[1771] 方案204



[1773] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH (100mL) 和H₂O (100mL) 中的(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(20g, 82.38mmol)、丙炔酸叔丁酯(10.4g, 82.38mmol)、CuSO₄ (657mg, 4.12mmol) 和抗坏血酸钠(1.63g, 8.24mmol) 的混合物在25°C下搅拌16h。将t-BuOH 除去以得到残余物, 将其在H₂O (100mL) 中稀释, 用DCM (150mL × 3) 萃取。将合并的有机物用盐水(300mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其用EtOAc研磨并干燥, 以得到呈浅棕色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(18g, 产率: 59%)。ESI-MS [M+H]⁺: 370.1。

[1774] 1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在0°C下, 向在DCM (30mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(2g, 5.41mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加SOCl₂ (1.29g, 10.82mmol)。将混合物在25°C下搅拌1h。将反应混合物浓缩, 并将残余物溶解在DCM (80mL) 中, 用饱和水性NaHCO₃ (80mL) 和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/1) 纯化, 以得到呈浅棕色固体的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1.8g, 产率: 86%)。ESI-MS [M+H]⁺: 388.1。

[1775] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在-40°C下在N₂下, 向在THF (20mL) 中的异丁酸乙酯(808mg, 6.96mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加LDA (3.7mL, 2M, 7.4mmol)。1h后, 在-78°C下, 在30min内将在THF (15mL) 中的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1.8g, 4.64mmol) 的溶液添加到上述反应物中。将所得混合物在-78°C下再搅拌1.5h。将反应混合物用NH₄Cl水性溶液(100mL) 淬灭, 用EtOAc (100mL × 3) 萃取。将合并的有机物用盐水(140mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法(EtOAc/PE=1/2) 纯化, 以得到呈无色浆液的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧

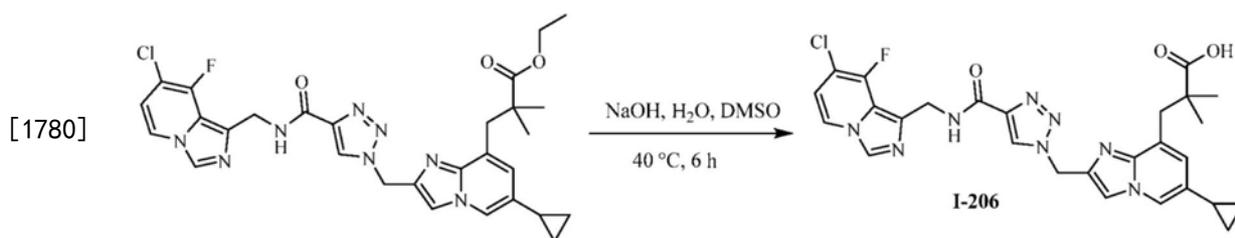
基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1.24g,产率:57%)。ESI-MS[M+H]⁺:468.2。

[1776] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在二氧杂环己烷(10mL,4N)中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1.24g,2.65mmol)和HCl的混合物在25℃下搅拌18h。将反应混合物在真空中浓缩并干燥,以得到呈无色浆液的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(1.3g,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:412.2。

[1777] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(I-205)的合成。将在DMF(6mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(61.7mg,0.15mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(35.4mg,0.15mmol)、EDCI(57.5mg,0.3mmol)、HOBT(40.5mg,0.3mmol)和DIPEA(194mg,1.5mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O(30mL)中并用EtOAc/THF(40mL×3,5/1)萃取。将合并的有机物用盐水(70mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈淡白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(50mg,产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:593.2。纯度:99.13(214nm),100(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.69(t,J=5.4Hz,1H),8.50(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.26-8.18(m,2H),7.78(s,1H),6.78-6.74(m,1H),6.67(d,J=1.3Hz,1H),5.71(s,2H),4.69(d,J=5.4Hz,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.09(s,2H),1.93-1.84(m,1H),1.16-1.03(m,9H),0.95-0.88(m,2H),0.64-0.57(m,2H)。

[1778] [实施例206](#)

[1779] [方案205](#)

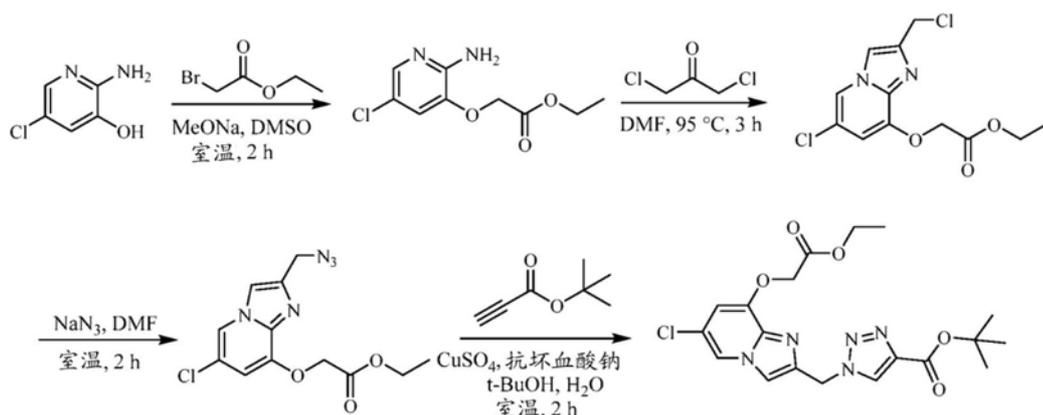


[1781] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸(I-206)的合成。将在DMSO(2mL)和H₂O(2mL)中的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(78mg,0.13mmol)和NaOH(52mg,1.3mmol)的溶液在40℃下搅拌6h。将反应混合物倒入H₂O(20mL)中。通过HCl(1N)将混合物酸化至pH 4~5,并用EtOAc/THF(30mL×3,5/1)萃取。将合并的有机物用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈淡白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并

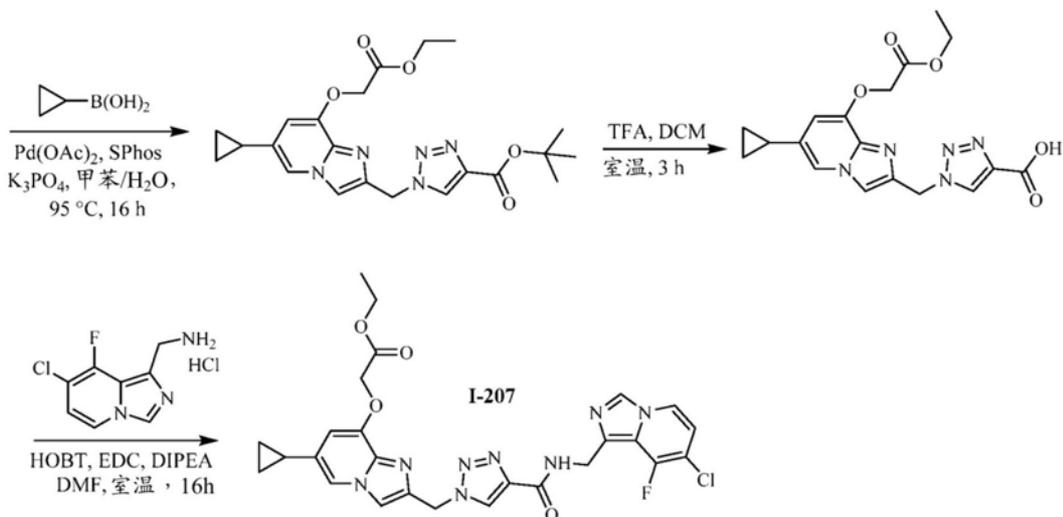
[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸(30mg,产率:40%)。ESI-MS[M+H]⁺:565.1。纯度:100(214nm),100(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.44(s,1H),8.69(t,J=5.5Hz,1H),8.51(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.24-8.17(m,2H),7.76(s,1H),6.79-6.71(m,2H),5.72(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),3.09(s,2H),1.90-1.83(m,1H),1.08(s,6H),0.93-0.88(m,2H),0.65-0.59(m,2H)。

[1782] 实施例207

[1783] 方案206



[1784]



[1785] 2-((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧基)乙酸乙酯的合成。向在DMSO(50mL)中的2-氨基-5-氯吡啶-3-醇(2.9g,20mmol)的混合物中添加NaOMe(1.08g,20mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min。然后向其中添加2-溴乙酸乙酯(3.34g,20mmol)。将混合物在室温下再搅拌2h。将水(300mL)添加到反应物中,用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的2-((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧基)乙酸乙酯(4.0g,产率:87%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:231.1。

[1786] 2-((6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯的合成。将在DMF(50mL)中的2-((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧基)乙酸乙酯(4.0g,17.3mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(6.7g,52mmol)的混合物在95°C下搅拌3h。冷却后,将反应物用饱和水性NaHCO₃

(100mL) 淬灭,并用EtOAc (200mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到残余物,将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=5/1至2/1) 纯化,以得到呈黄色固体的2-((6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯(900mg,产率:17.3%)。ESI-MS[M+H]⁺:303.1。

[1787] 2-((2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯的合成。向在DMF (5mL) 中的2-((6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯(900mg, 3mmol) 的溶液中添加NaN₃ (234mg, 3.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H₂O (50mL) 淬灭,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (PE/EA=5/1至2/1) 纯化,以得到呈黄色固体的2-((2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯(650mg,产率:70%)。ESI-MS[M+H]⁺:310.1。

[1788] 1-((6-氯-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (10mL/10mL) 中的2-((2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯(650mg, 2.1mmol)、CuSO₄ (67mg, 0.42mmol) 和抗坏血酸钠(83mg, 0.42mmol) 的混合物中添加丙炔酸叔丁酯(319mg, 2.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将水(50mL) 添加到反应物中并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其用EA/PE (20mL/20mL) 研磨,以得到呈蓝色固体的1-((6-氯-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(850mg,产率:93%)。ESI-MS[M+H]⁺:436.2。

[1789] 1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在甲苯/H₂O (10mL/1mL) 中的1-((6-氯-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(436mg, 1mmol)、环丙基硼酸(180mg, 2mmol) 和K₃PO₄ (850mg, 4mmol) 的混合物中添加Pd(OAc)₂ (44mg, 0.2mmol) 和SPhos (82mg, 0.2mmol)。将混合物在95℃下在N₂气氛下搅拌16h。将水(50mL) 添加到反应物中并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=50/1至20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,产率:45%)。ESI-MS[M+H]⁺:442.2。

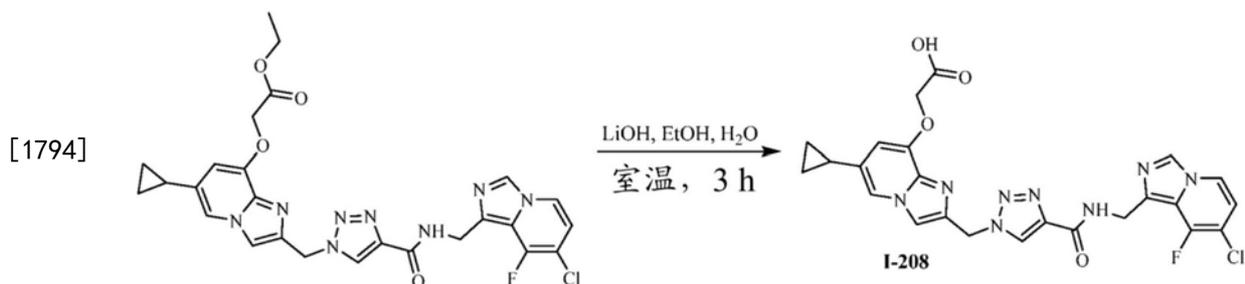
[1790] 1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM (8mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(200mg, 0.46mmol) 的悬浮液中添加TFA (1mL)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物浓缩,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(200mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:386.1。

[1791] 2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯(I-207)的合成。向在DMF (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,

5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(118mg,0.5mmol)和DIPEA(336mg,2.6mmol)的混合物中添加HOBt(140mg,1.04mmol)和EDC(200mg,1.04mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将水(50mL)添加到反应物中并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯(50mg,产率:20%)。ESI-MS[M+H]⁺:567.1。纯度:95.4(214nm),96.5(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.70(t,J=5.4Hz,1H),8.54(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),8.01(d,J=0.7Hz,1H),7.83(s,1H),6.76(dd,J=7.3,6.6Hz,1H),6.35(d,J=1.2Hz,1H),5.71(s,2H),5.00(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.16(q,J=7.1Hz,2H),1.91-1.84(m,1H),1.19(t,J=7.1Hz,3H),0.95-0.84(m,2H),0.72-0.60(m,2H)。

[1792] 实施例208

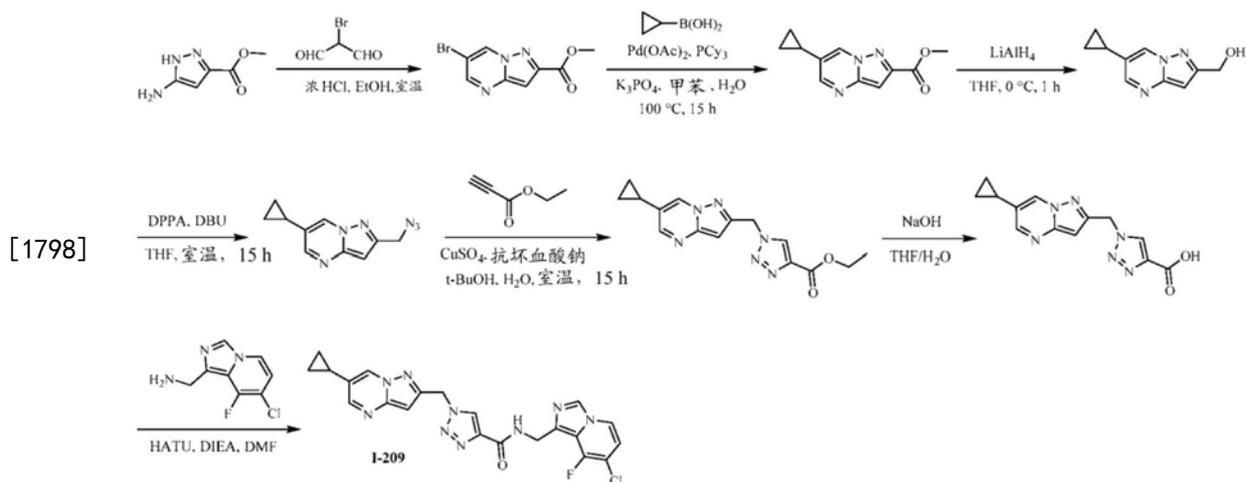
[1793] 方案207



[1795] 2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸(I-208)的合成。向在EtOH/H₂O(2mL/0.2mL)中的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸乙酯(60mg,0.11mmol)的混合物中添加LiOH·H₂O(13mg,0.3mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。通过HCl(1N)将反应物的pH调节至5,并沉淀出白色固体。将混合物过滤并干燥,以得到呈灰白色固体的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)乙酸(35mg,产率:59%)。ESI-MS[M+H]⁺:539.1。纯度:98.0(214nm),100.0(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.27(s,1H),8.76(t,J=5.4Hz,1H),8.63(s,1H),8.47(d,J=2.4Hz,1H),8.26-8.19(m,2H),8.14-8.12(m,1H),6.91(s,1H),6.77(dd,J=7.3,6.6Hz,1H),5.87(s,2H),5.03(s,2H),4.71(d,J=5.5Hz,2H),2.02-1.96(m,1H),1.10-0.91(m,2H),0.84-0.67(m,2H)。

[1796] 实施例209

[1797] 方案208



[1799] 6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的合成。向在EtOH(20mL)中的5-氨基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(1g,7.09mmol)和浓HCl(0.67mL,8.15mmol)的溶液中添加2-溴丙二醛(1.1g,7.37mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。形成沉淀物,并且将其通过过滤收集并用乙醚洗涤,在真空中干燥,以得到呈深黄色固体的产物6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(1.5g,82.6%),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:255.7,257.7。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.71(s,1H),8.76(s,1H),7.27(s,1H),3.91(s,3H)。

[1800] 6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的合成。将在甲苯(35mL)和H₂O(4mL)中的6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(1.9g,7.4mmol)、环丙基硼酸(0.83g,9.6mmol)、Pd(OAc)₂(85mg,0.37mmol)、PCy₃(207mg,0.74mmol)和K₃PO₄(2.4g,11.1mmol)的混合物在氮气气氛下回流搅拌过夜。将反应混合物分配在EtOAc(50mL)与H₂O(50mL)之间。将有机层分离并将水相用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(MeOH/DCM=0至1%)纯化,以得到呈黄色固体的6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(850mg,53%)。ESI-MS[M+H]⁺:217.8。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.44(s,1H),8.42(s,1H),7.20(s,1H),4.01(s,3H),2.02-1.93(m,1H),1.15-1.07(m,2H),0.82-0.74(m,2H)。

[1801] (6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在干THF(20mL)中的6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-羧酸甲酯(230mg,1.1mmol)的溶液中分批添加LiAlH₄(114mg,3mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应物依次用H₂O(0.5mL)、15%NaOH(0.5mL)和H₂O(1.5mL)淬灭。将所得混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈浅黄色油状物的粗产物(6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇(190mg,91%),其在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:189.9。

[1802] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶的合成。在0℃下在搅拌下向在干THF(20mL)中的(6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲醇(190mg,1mmol)和DPPA(330mg,1.2mmol)的溶液中添加DBU(182mg,1.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到残余物,将其通过快速柱色谱法(0至5%MeOH于DCM中)纯化,以得到呈浅黄色油状物的产物2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶(127mg,58%)。ESI-MS[M+H]⁺:214.8。

[1803] 1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合

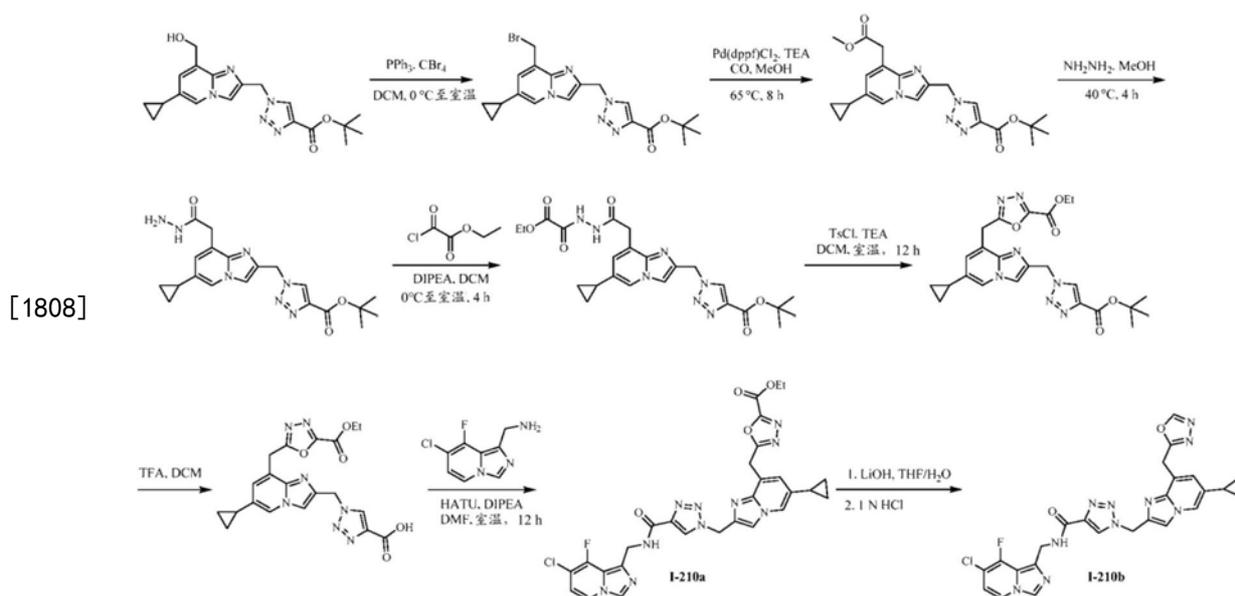
成。向在t-BuOH (3mL) 和H₂O (3mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶 (145mg, 0.68mmol) 的溶液中依次添加CuSO₄·5H₂O (34mg, 0.136mmol)、抗坏血酸钠 (40mg, 0.204mmol) 和丙炔酸乙酯 (133mg, 1.36mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法 (0至3%MeOH于DCM中) 纯化, 以得到呈浅黄色油状物的产物1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (120mg, 56%)。ESI-MS[M+H]⁺: 313.2

[1804] 1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF (5mL) 中的1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (120mg, 0.38mmol) 的溶液中添加在H₂O (5mL) 中的NaOH (38mg, 0.95mmol) 溶液。将混合物在室温下搅拌2h。将挥发物在真空中除去, 并将水相用2N HCl酸化至pH 4-5, 然后在真空中浓缩, 以得到呈浅黄色固体的1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (160mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 285.1

[1805] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-209) 的合成。向在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (160mg, 粗品)、HATU (159mg, 0.42mmol) 和DIPEA (147mg, 1.14mmol) 的混合物中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (89mg, 0.38mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到残余物, 将其通过快速柱色谱法 (在DCM中的0%至8%MeOH) 纯化, 然后通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈灰白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (70mg, 2步39%)。ESI-MS[M+H]⁺: 465.9。纯度: 96.42 (214nm), 99.68 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.77 (t, J=6.9Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H)。

[1806] 实施例210

[1807] 方案209



[1809] 1-((8-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在0℃下,向在DCM(50mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1g,2.7mmol)和PPh₃(855mg,3.25mmol)的溶液中添加CBr₄(1.06g,3.25mmol)。将反应物在室温下搅拌12h。将H₂O(100mL)添加到反应物中,用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯。(1.0g,86%)。ESI-MS[M+H]⁺:432.3。

[1810] 1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在MeOH(75mL)中的1-((8-(溴甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1g,2.32mmol)、Pd(dppf)Cl₂(170mg,0.23mmol)和TEA(703mg,6.96mmol)的混合物在65℃下在CO气氛下搅拌8h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶(DCM/MeOH=25/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯。(850mg,89%)。ESI-MS[M+H]⁺:412.2。

[1811] 1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在密封管中1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(850mg,2.06mmol)、NH₂NH₂·H₂O(20mL)和MeOH(60mL)的溶液,并在40℃下搅拌4h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-肼基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。(450mg,53%)。ESI-MS[M+H]⁺:412.2。

[1812] 1-((6-环丙基-8-(2-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)肼基)-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在0℃下,向在DCM(40mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-肼基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(450mg,1.1mmol)和DIPEA(426mg,3.3mmol)的溶液中添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯(538mg,3.96mmol)。使反应物升温至室温并搅拌4h。将反应物用H₂O(70mL)淬灭,用DCM(70mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用硅胶(DCM/MeOH=30/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)肼基)-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯。(380mg,68%)。ESI-MS[M+H]⁺:512.2。

[1813] 5-((2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯的合成。将在DCM(30mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)肼基)-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(380mg,0.74mmol)、对甲苯磺酰氯(211mg,1.11mmol)和TEA(187mg,1.85mmol)的溶液在室温下搅拌12h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈白色固体的5-((2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯。(300mg,82%)。ESI-MS[M+H]⁺:494.2

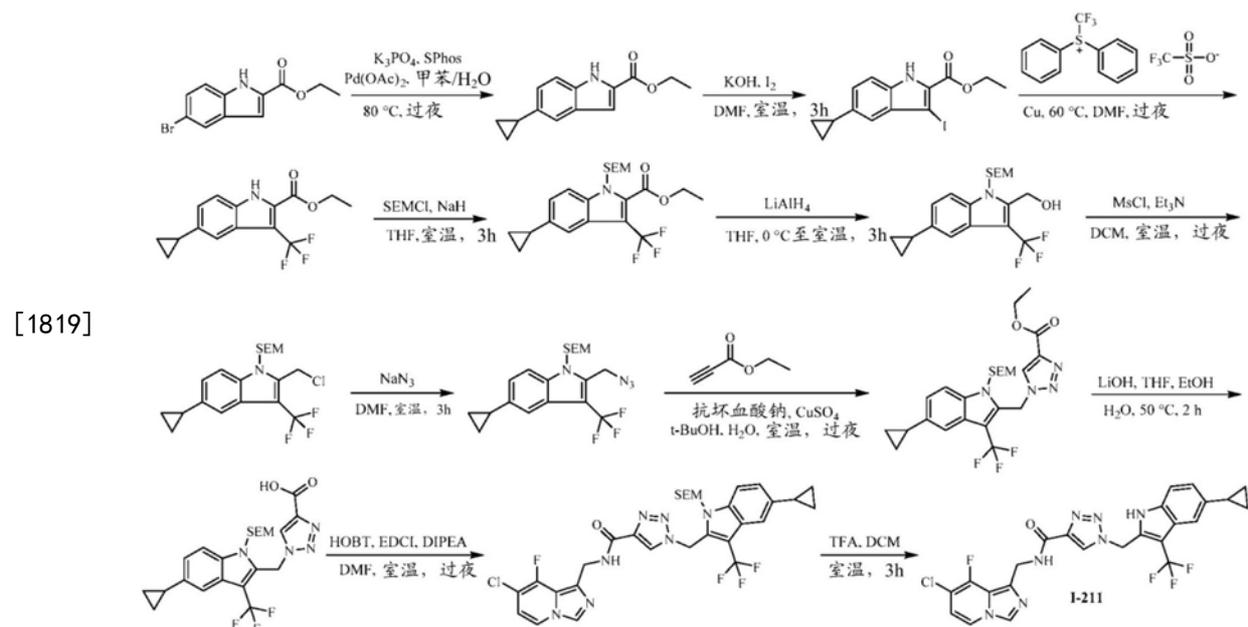
[1814] 1-((6-环丙基-8-((5-(乙氧基羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在TFA/DCM(5mL/15mL)中的5-((2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(300mg,0.61mmol)溶液在室温下搅拌14h。将反应物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-((5-(乙氧基羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。(290mg粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:438.2

[1815] 5-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(I-210a)的合成。向在DMF(20mL)中的1-((6-环丙基-8-((5-(乙氧基羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(290mg,来自前一步骤中的粗品)的溶液中添加HATU(342mg,0.9mmol)和DIPEA(232mg,1.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。然后向其中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(173mg,0.73mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。添加H₂O(50mL),并将反应物用EtOAc(80mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的5-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯。(100mg,2步26%)。ESI-MS[M+H]⁺:619.2。纯度:98.86(214nm),98.65(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.68(t,J=5.5Hz,1H),8.49(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.33(d,J=1.1Hz,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.83(s,1H),7.06(s,1H),6.83-6.70(m,1H),5.71(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.58(s,2H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),1.96-1.90(m,1H),1.31(t,J=7.1Hz,3H),0.95-0.90(m,2H),0.69-0.65(m,2H)。

[1816] 1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-210a)的合成。向在THF/H₂O(5mL/5mL)中的5-((2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(65mg,0.105mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(18mg,0.42mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其再溶解在1N HCl(5mL)中,并再搅拌1h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(21mg,37%)。ESI-MS[M+H]⁺:547.2。纯度:94.34(214nm),96.58(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.16(d,J=2.4Hz,1H),8.75(t,J=5.3Hz,1H),8.59(d,J=6.9Hz,1H),8.53-8.47(m,2H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.33-7.27(m,2H),7.18(d,J=12.9Hz,1H),7.03(s,1H),6.79-6.76(m,1H),5.83(s,2H),4.71(d,J=5.5Hz,2H),4.57(s,2H),2.05-1.93(m,1H),1.03-0.95(m,1H),0.76-0.68(m,2H)。

[1817] 实施例211

[1818] 方案210



[1820] 5-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯的合成。将在甲苯 (20mL) 和H₂O (4mL) 中的5-溴-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (2.68g, 10mmol)、环丙基硼酸 (1.29g, 15mmol)、Pd(OAc)₂ (113mg, 0.5mmol)、K₃PO₄ (4.25g, 20mmol) 和SPhos (205mg, 0.5mmol) 的溶液在80℃下在N₂下搅拌过夜。将甲苯浓缩并添加H₂O (30mL), 通过EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1:8) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (1.6g, 产率:70%)。ESI-MS [M+H]⁺:230.2。

[1821] 5-环丙基-3-碘-1H-吲哚-2-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的5-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (1.55g, 6.76mmol)、I₂ (1.72g, 6.76mmol) 和KOH (1.52g, 27.04mmol) 的溶液在室温下搅拌3h。通过添加饱和硫代硫酸盐溶液将混合物淬灭。添加水 (50mL), 通过EtOAc (100mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈黄色固体的粗品5-环丙基-3-碘-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (2.33g, 产率:97%)。ESI-MS [M+H]⁺:356.0。

[1822] 5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯的合成。将在DMF (20mL) 中的5-环丙基-3-碘-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (1.06g, 3mmol)、二苯基(三氟甲基)钼三氟甲磺酸盐 (2.43g, 6mmol) 和铜粉 (572mg, 9mmol) 的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物过滤, 将水 (50mL) 添加到滤液中, 并通过EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE=1:5) 纯化, 以得到呈黄色油状物的5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (350mg, 产率:39%)。ESI-MS [M+H]⁺:298.1。

[1823] 5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯的合成。在室温下, 向在THF (10mL) 中的5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (330mg, 1.11mmol) 的溶液中缓慢添加NaH (110mg, 60重量%, 1.67mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。然后添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (222mg, 1.33mmol)。将混合物在室温下搅拌3h后, 添加H₂O (50mL) 并通过EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈黄色固体的粗品5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (460mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+Na]⁺:450.3。

[1824] (5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在THF(15mL)中的5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(460mg,1.11mmol)的溶液中缓慢添加LiAlH₄(63mg,1.67mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。之后,添加NaSO₄·10H₂O以将反应物淬灭,并将混合物在室温下再搅拌0.5h。将混合物过滤,并将滤液浓缩并通过硅胶色谱法(PE:EA=8:1)纯化,以得到呈黄色固体的(5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇(207mg,48%)。ESI-MS[M+H]⁺:386.1。

[1825] 2-(氯甲基)-5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶的合成。将在DCM(10mL)中的(5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇(207mg,0.54mmol)、MsCl(92mg,0.81mmol)和Et₃N(163mg,1.6mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。添加水并用EtOAc萃取,将合并的有机层浓缩以得到粗产物(230mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。

[1826] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶的合成。将在DMF(5mL)中的2-(氯甲基)-5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(230mg,来自上一步骤中的粗品)和NaN₃(72mg,1.2mmol)的混合物在室温下搅拌3h。添加水(20mL)并通过EtOAc(30mL×3)萃取。将有机层浓缩,以得到呈黄色油状物的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(256mg,粗品)。

[1827] 1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在tert-BuOH(10mL)和H₂O(10mL)中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(256mg,粗品)、丙炔酸乙酯(123mg,1.25mmol)、抗坏血酸钠(109mg,0.62mmol)和CuSO₄(49mg,0.31mmol)的溶液在室温下搅拌过夜。添加水(30mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(250mg,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。

[1828] 1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF(4mL)、EtOH(2mL)和H₂O(1mL)中的1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(125mg,来自上一步骤中的粗品)和LiOH·H₂O(22mg,0.5mmol)的溶液在50℃下搅拌2h。将混合物浓缩并添加H₂O(3mL),通过添加1M HCl将pH值调节至3。浓缩以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(150mg,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+Na]⁺:503.2。

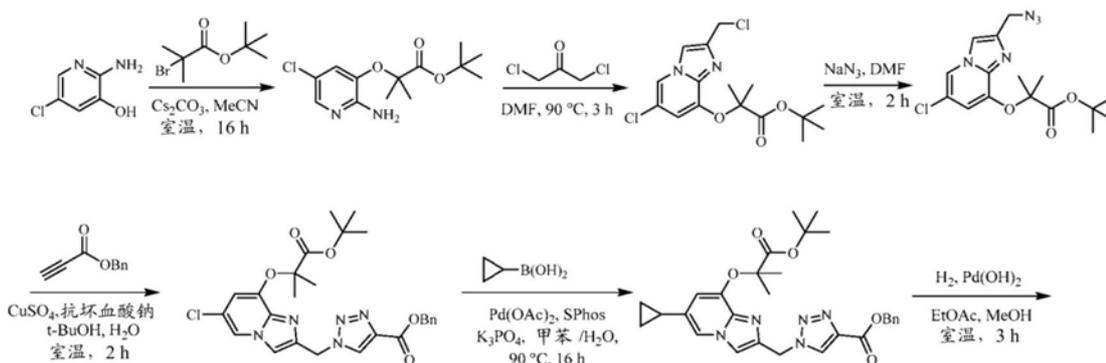
[1829] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF(5mL)中的粗品1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(150mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(59mg,0.25mmol)、HOBT(67mg,

0.5mmol)、EDCI (96mg, 0.5mmol) 和DIPEA (162mg, 1.25mmol) 的混合物在室温下搅拌过夜。添加水 (20mL) 并通过EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 662.1。

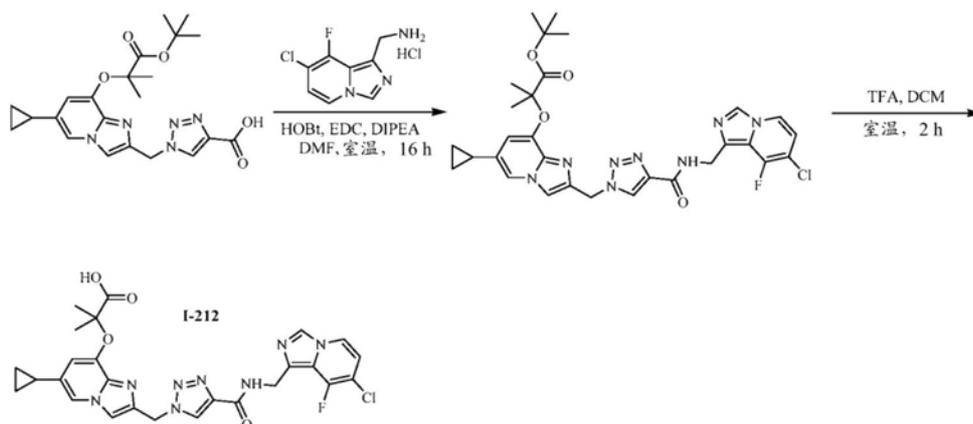
[1830] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-211) 的合成。将在TFA/DCM (v:v=1:1, 4mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (来自以上步骤中的粗品) 的溶液在室温下搅拌3h。通过蒸发将溶剂除去, 并将残余物用H₂O稀释。将水层用饱和Na₂CO₃溶液调节至pH=9, 并通过EtOAc (50mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 并通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (7.5mg)。ESI-MS [M+H]⁺: 532.1。纯度: 99.65 (214nm), 100.00 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.75 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

[1831] 实施例212

[1832] 方案211



[1833]



[1834] 2-((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯的合成。向在MeCN (50mL) 中的2-氨基-5-氯吡啶-3-醇 (2.9g, 20mmol) 和Cs₂CO₃ (9.8g, 60mmol) 的混合物中添加2-溴-2-甲基丙酸叔丁酯 (5.4g, 24mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将水 (300mL) 添加到反应物

中,用EtOAc (200mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的2-((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(2.3g,产率:40%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:287.1。

[1835] 2-((6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯的合成。将在DMF (25mL) 中的2-((2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(2.3g, 8mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮(4.1g, 32mmol) 的混合物在90℃下搅拌3h。冷却后,将反应物用饱和水性NaHCO₃ (100mL) 淬灭,用EtOAc (200mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1至2/1) 纯化,以得到呈黄色油状物的2-((6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(1.1g,产率:38%)。ESI-MS[M+H]⁺:359.1。

[1836] 2-((2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯的合成。向在DMF (10mL) 中的2-((6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(1.1g, 3.1mmol) 的混合物中添加NaN₃ (300mg, 4.6mmol) 。将混合物在室温下搅拌2h。将水(50mL) 添加到反应物中并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的2-((2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(1.1g,产率:96%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:366.1。

[1837] 1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (15mL/15mL) 中的2-((2-(叠氮甲基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(1.1g, 3.0mmol) 、CuSO₄ (67mg, 0.42mmol) 和抗坏血酸钠(83mg, 0.42mmol) 的混合物中添加丙炔酸苄酯(577mg, 3.6mmol) 。将混合物在室温下搅拌2h。将水(50mL) 添加到反应物中并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其用PE/EA (20mL/20mL) 研磨,以得到呈蓝色固体的1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(1.1g,产率:68%)。ESI-MS[M+H]⁺:526.2。

[1838] 1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。向在甲苯/H₂O (10mL/1mL) 中的1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(526mg, 1mmol) 、环丙基硼酸(180mg, 2mmol) 和K₃PO₄ (850mg, 4mmol) 的混合物中添加Pd(OAc)₂ (44mg, 0.2mmol) 和SPhos (82mg, 0.2mmol) 。将混合物在90℃下搅拌16h。将水(50mL) 添加到反应物中并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到残余物,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=50/1至20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(300mg,产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:532.2。

[1839] 1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在EtOAc/MeOH (30mL/10mL) 中的1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)

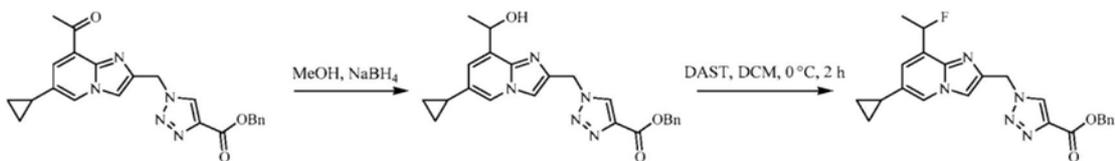
甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(300mg,0.56mmol)的混合物中添加Pd(OH)₂(60mg)。将混合物在室温下在H₂气氛下搅拌3h。将反应物过滤并用MeOH(100mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到呈黄色油状物的1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(250mg,产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:442.1。

[1840] 2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯的合成。向在DMF(5mL)中的1-((8-((1-(叔丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氧基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(250mg,0.56mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(200mg,0.85mmol)和DIPEA(371mg,2.85mmol)的混合物中添加HOBt(154mg,1.14mmol)和EDC(210mg,1.14mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将水(50mL)添加到反应物中并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到残余物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(160mg,产率:45%)。ESI-MS[M+H]⁺:623.1。

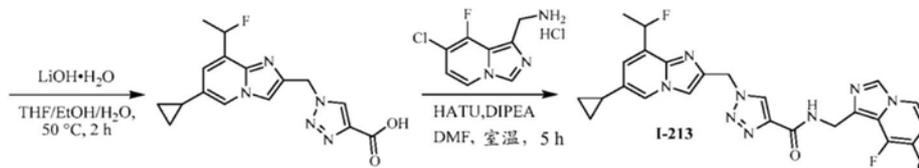
[1841] 2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸(I-212)的合成。向在DCM(5mL)中的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸叔丁酯(80mg,0.13mmol)的混合物中添加TFA(2mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩以得到残余物。通过饱和水性Na₂CO₃将残余物的pH调节至5,并沉淀出白色固体。将混合物过滤,将滤饼用DCM(20mL)洗涤并干燥,以得到呈白色固体的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧基)-2-甲基丙酸(50mg,产率:67%)。ESI-MS[M+H]⁺:567.1。纯度:99.4(214nm),100.0(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.34(s,1H),8.70(t,J=5.4Hz,1H),8.54(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.80(s,1H),6.80-6.71(m,1H),6.12(s,1H),5.71(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),1.93-1.83(m,1H),1.59(s,6H),1.01-0.86(m,2H),0.65-0.49(m,2H)。

[1842] 实施例213

[1843] 方案212



[1844]



[1845] 1-((6-环丙基-8-(1-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。在0°C下,向在MeOH(10mL)中的1-((8-乙酰基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸苄酯(500mg,1.2mmol)的溶液中添加NaBH₄(137mg,3.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H₂O(30mL)淬灭并通过EtOAc(30mL×3)萃取。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过快速硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(1-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(300mg,产率:73%)。ESI-MS[M+H]⁺:342.1。

[1846] 1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。在0°C下,向在DCM(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(1-羟基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(300mg,0.88mmol)的溶液中添加DAST(213mg,1.32mmol)。将混合物在0°C下再搅拌2h。将反应物通过H₂O(30mL)淬灭并通过EtOAc(30mL×3)萃取。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过快速硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈红色固体的1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(80mg,产率:26.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:344.1

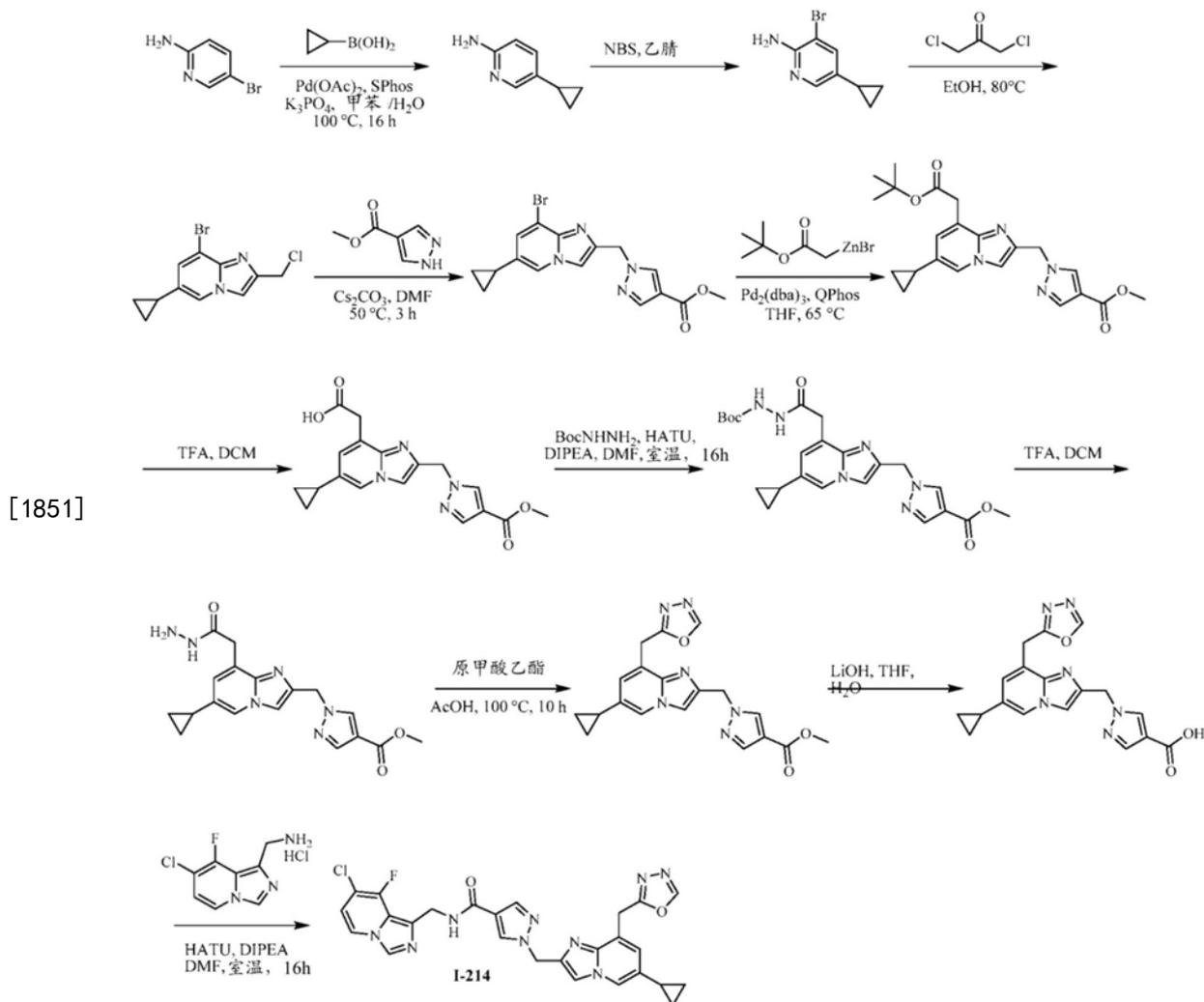
[1847] 1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在EtOH/THF/H₂O(2mL/2mL/1mL)中的1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯(80mg,0.233mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(19.1mg,0.466mmol)。将混合物搅拌2h。通过HCl(1N)将反应物的pH调节至5,然后冷冻干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:330.1。

[1848] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-213)的合成。向1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(72mg,0.3mmol)、HATU(171mg,0.45mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加DIPEA(90mg,0.7mmol)。将所得反应物在室温下搅拌14h。将水(50mL)添加到反应物中,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,

以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(14.6mg,产率:2步12%)。ESI-MS[M+H]⁺:511.1。纯度:98.8(214nm),100.00(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.72(t,J=5.4Hz,1H),8.56(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.33(s,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.85(s,1H),7.07(s,1H),6.78-6.74(m,1H),6.17-5.99(m,1H),5.76(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),2.00-1.93(m,1H),1.71(dd,J=24.4,6.4Hz,3H),0.96-0.91(m,2H),0.73-0.65(m,2H)。

[1849] 实施例214

[1850] 方案213



[1852] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成。将在甲苯/H₂O(150mL/15mL)中的5-溴吡啶-2-胺(5g,29mmol)、环丙基硼酸(4.97g,58mmol)、Pd(OAc)₂(0.65g,2.9mol)、SPhos(2.37g,5.8mol)和K₃PO₄(18.38g,87mol)的混合物在100°C下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(300mL)洗涤。将滤液浓缩以得到粗品,将其通过快速(乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色油状物的5-环丙基吡啶-2-胺(3.8g,97%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:135.2。

[1853] 3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺的合成。在0°C下,向在MeCN(100mL)中的5-环丙基吡啶-2-胺(3.7g,28mol)的溶液中添加NBS(4.9g,0.028mol)。将所得反应物在0°C下搅拌2h。将反应物浓缩以得到粗品,将其通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-

溴-5-环丙基吡啶-2-胺 (4.5g, 75% 产率)。ESI-MS $[M+H]^+$: 213.0

[1854] 8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在EtOH (200mL) 中的3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺 (4.4g, 20mmol)、1,3-二氯丙-2-酮 (10.5g, 80mmol) 的混合物在80°C 下搅拌16h。将反应物浓缩以得到残余物, 将其用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 通过饱和水性NaHCO₃ (50mL)、H₂O (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化, 以得到8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (2.2g, 37% 产率)。ESI-MS $[M+H]^+$: 285.0。

[1855] 1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的合成。将在DMF (30mL) 中的8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (2.2g, 7.7mmol)、1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (0.97g, 7.7mmol) 和Cs₂CO₃ (5g, 15.4mmol) 的混合物在50°C 下搅拌3h。将H₂O (150mL) 添加到反应物中, 用乙酸乙酯 (200mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (2.4g, 83%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 375.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=0.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.78-0.66 (m, 2H)。

[1856] 1-((8-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的合成。将在THF (60mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (1.2g, 3.2mmol)、(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)溴化锌(II) (4.2g, 16mmol)、Pd₂(dba)₃ (2.9g, 3.2mmol)、QPhos (455mg, 0.64mmol) 的混合物在65°C 下搅拌16h。将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (DCM/EA=4/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((8-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (540mg, 42% 产率)。ESI-MS $[M+H]^+$: 411.2

[1857] 2-(6-环丙基-2-((4-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸的合成。向在DCM (40mL) 中的1-((8-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (540mg, 1.3mmol) 的混合物中逐滴添加TFA (10mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=4/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(6-环丙基-2-((4-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸 (340mg, 73% 产率)。ESI-MS $[M+H]^+$: 355.1。

[1858] 1-((8-(2-(2-(叔丁氧基羰基)肼基)-2-氧代乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的合成。将在DMF (6mL) 中的2-(6-环丙基-2-((4-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)乙酸 (310mg, 0.88mmol)、BocNHNH₂ (232mg, 1.76mmol)、HATU (401mg, 1.056mmol) 和DIPEA (454mg, 3.52mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将水 (30mL) 添加到反应物中, 用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((8-(2-(2-(叔丁氧基羰基)肼基)-2-氧代乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (300mg, 73% 产率)。ESI-MS $[M+H]^+$: 469.2

[1859] 1-((6-环丙基-8-(2-肼基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡

唑-4-羧酸甲酯的合成。向在DCM (30mL) 中的1-((8-(2-(2-(叔丁氧基羰基) 胍基)-2-氧代乙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(300mg, 0.64mmol) 的混合物中逐滴添加TFA (3mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩, 用DCM (50mL) 稀释, 通过饱和水性NaHCO₃ (30mL)、H₂O (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(2-胍基-2-氧代乙基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯, 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 369.0

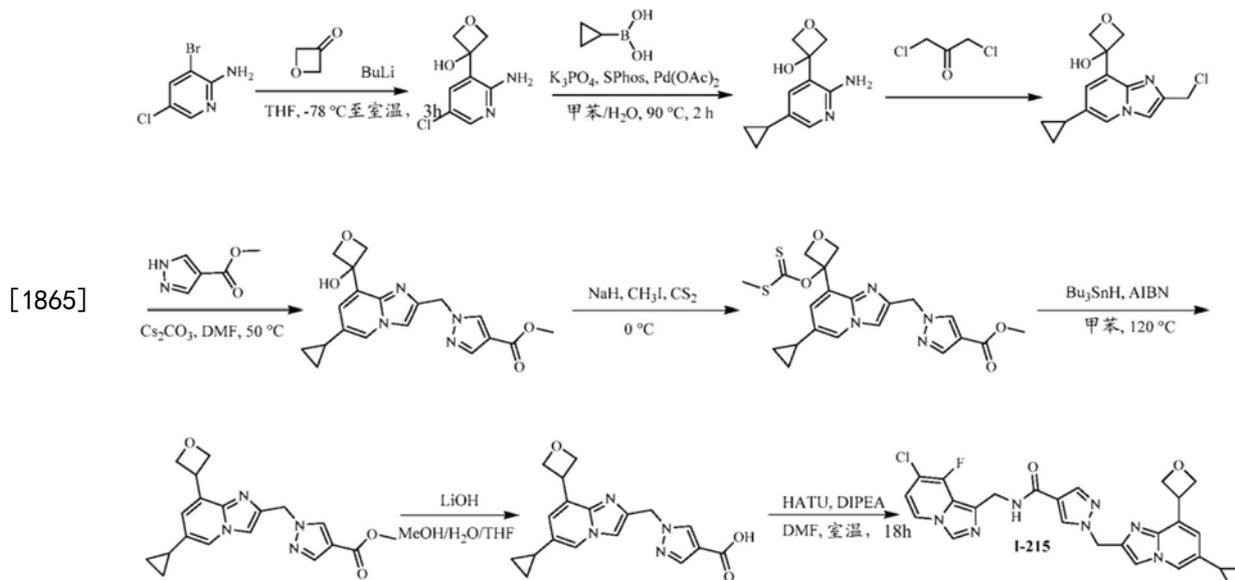
[1860] 1-((6-环丙基-8-(2-胍基-2-氧代乙基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。将在甲苯 (7mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-胍基-2-氧代乙基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(150mg, 来自上一步骤中的粗品)、原甲酸乙酯 (2.8mL) 和AcOH (1.4mL) 的混合物在100℃下搅拌10h。将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=90/10) 纯化, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(2-胍基-2-氧代乙基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(40mg, 2步16% 产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 379.2

[1861] 1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (4mL/2mL) 中的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(40mg, 0.1mmol)、LiOH (18mg, 0.4mmol) 的混合物在0℃下搅拌16h。将反应物浓缩并冷冻干燥, 以得到呈黄色固体的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(60mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 365.1

[1862] 1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(I-214) 的合成。将在DMF (3mL) 中的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(60mg, 来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐(19mg, 0.08mmol)、HATU (36mg, 0.096mmol)、DIPEA (31mg, 0.24mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将水 (20mL) 添加到反应物中, 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。将合并的有机层通过盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((8-((1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(10mg, 22% 产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 546.2。纯度: 100.00% (214nm), 100.00% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.46-8.39 (m, 3H), 8.22-8.13 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.63 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 0.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 0.68 (d, J=4.5Hz, 2H)。

[1863] 实施例215

[1864] 方案214



[1866] 3-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇的合成。在-78℃下,向在THF(100mL)中的3-溴-5-氯吡啶-2-胺(5g,24mmol)的溶液中逐滴添加n-BuLi(35mL,在己烷中的2.4M溶液,84mmol)。5分钟后,向其中添加在THF(50mL)中的氧杂环丁-3-酮(17g,240mmol),并在-78℃下搅拌2h。将反应物用饱和水性NH₄Cl(100mL)淬灭,用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层通过盐水(50mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇(2.8g,58%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:201.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.93(d,J=2.5Hz,1H),7.61(d,J=2.5Hz,1H),6.49(s,1H),5.81(s,2H),4.84(d,J=7.4Hz,2H),4.72(d,J=7.4Hz,2H)。

[1867] 3-(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇的合成。将在甲苯/H₂O(50mL/5mL)中的3-(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇(2.8g,14mmol)、环丙基硼酸(2.4g,28mmol)、K₃PO₄(8.9g,42mmol)、SPhos(1.1g,2.7mmol)和Pd(OAc)₂(0.3g,1.3mmol)的混合物在90℃下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液浓缩以得到粗品,将其通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=8/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇(2.1g,73%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:207.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.75(d,J=1.8Hz,1H),7.17(d,J=2.1Hz,1H),6.34(s,1H),5.34(s,2H),4.85(d,J=7.1Hz,2H),4.70(d,J=7.2Hz,2H),3.61(s,1H),1.85-1.78(m,1H),0.86-0.80(m,2H),0.64-0.59(m,2H)。

[1868] 3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇的合成。将在EtOH(50mL)中的3-(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)氧杂环丁-3-醇(2g,9.7mmol)、1,3-二氯丙-2-酮(3.85g,31mmol)的混合物在80℃下搅拌16h。将反应物浓缩,并将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释,通过饱和水性NaHCO₃(30mL)、H₂O(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=8/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇(1.2g,44%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:279.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.54(s,1H),8.15(s,1H),7.54(s,1H),5.10(d,J=6.5Hz,2H),4.96(s,2H),4.80(d,J=6.4Hz,2H),2.07(d,J=4.7Hz,1H),1.06-0.98(m,

2H), 0.80 (d, J=5.1Hz, 2H)。

[1869] 1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的合成。将在DMF (10mL) 中的3-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氧杂环丁-3-醇 (1.2g, 4.3mmol)、1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (0.54g, 4.3mmol) 和Cs₂CO₃ (2.8g, 8.6mmol) 的混合物在50℃下搅拌3h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将滤液用H₂O (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=6/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (890mg, 56% 产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 369.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.24 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.66 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.94 (td, J=8.4, 4.2Hz, 1H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H)。

[1870] 1-((6-环丙基-8-(3-(甲硫基硫代羰基氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的合成。在0℃下, 向在THF (85mL) 中的1-((6-环丙基-8-(3-羟基氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (830mg, 2.3mmol) 的混合物中分批添加NaH (415mg, 17.3mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h, 然后逐滴添加CS₂ (1.6g, 21mmol), 并再搅拌1h。在0℃下逐滴添加CH₃I (2.7g, 19mmol), 并搅拌1h。将反应物浓缩, 然后用乙酸乙酯 (80mL) 稀释, 用水性NH₄Cl (100mL) 洗涤, 将水层用乙酸乙酯 (80mL×3) 萃取。将合并的有机层通过盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在低温下浓缩以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(3-(甲硫基硫代羰基氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (1g, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 459.1

[1871] 1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯的合成。将在甲苯 (80mL) 中的1-((6-环丙基-8-(3-(甲硫基硫代羰基氧基)氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (来自前一步骤中的1g)、Bu₃SnH (3.28g, 11mmol)、AIBN (609mg, 3.7mmol) 的混合物在120℃下搅拌0.5h。将反应物浓缩并通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (490mg, 2步61% 产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 353.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J=0.5Hz, 1H), 8.24 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.93 (dd, J=8.6, 5.8Hz, 2H), 4.83 (dd, J=7.1, 5.8Hz, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.95 (qd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 0.92 (ddd, J=8.3, 6.3, 4.2Hz, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H)。

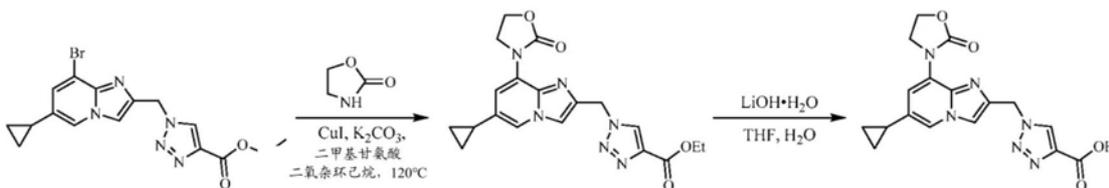
[1872] 1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸的合成。将在MeOH/THF/H₂O (1mL/1mL/1mL) 中的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸甲酯 (50mg, 0.14mmol) 和LiOH (24mg, 0.57mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。用HCl (1N) 将反应物调节至pH约3, 并浓缩以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (80mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 339.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.93 (dd, J=8.6, 5.8Hz, 2H), 4.83 (dd, J=7.1, 5.9Hz,

2H), 4.65 (dd, $J=16.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.97 (dd, $J=7.0, 3.7\text{Hz}$, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.72 (dt, $J=6.4, 4.4\text{Hz}$, 2H)。

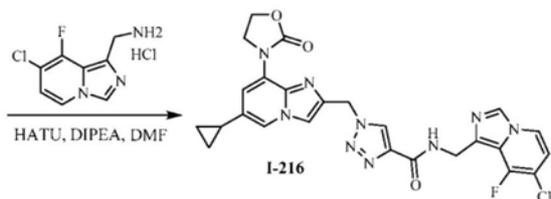
[1873] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (I-215) 的合成。将在DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-羧酸 (80mg, 来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (33mg, 0.14mmol)、HATU (114mg, 0.3mmol) 和DIPEA (38.7mg, 0.3mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入H₂O (20mL) 中,并用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取,将合并的有机层浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(氧杂环丁-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺 (15mg, 20% 产率)。ESI-MS [M+H]⁺: 520.1。纯度: 100.00% (214nm), 100.00% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.48-8.37 (m, 2H), 8.27-8.14 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (dd, $J=7.3, 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.93 (dd, $J=8.5, 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.82 (dd, $J=7.1, 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.70-4.58 (m, 3H), 1.98-1.91 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.76-0.67 (m, 2H)。

[1874] 实施例216

[1875] 方案215



[1876]



[1877] 1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在二氧杂环己烷 (6mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (196mg, 0.5mmol)、CuI (48.5mg, 0.25mmol)、二甲基甘氨酸 (25.7mg, 0.25mmol)、K₂CO₃ (140.4mg, 1mmol) 和噁唑烷-2-酮 (50.4mg, 0.55mmol) 的混合物在密封管中通过N₂脱气10min。将反应混合物加热至120℃持续15h。将反应混合物冷却至室温,然后将其分配在饱和水性NH₄Cl (40mL) 与EtOAc (50mL×3) 之间。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空下浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法 (DCM/EA: 3/1至1/1) 纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (70mg, 产率: 35.4%)。ESI-MS [M+H]⁺: 396.7。

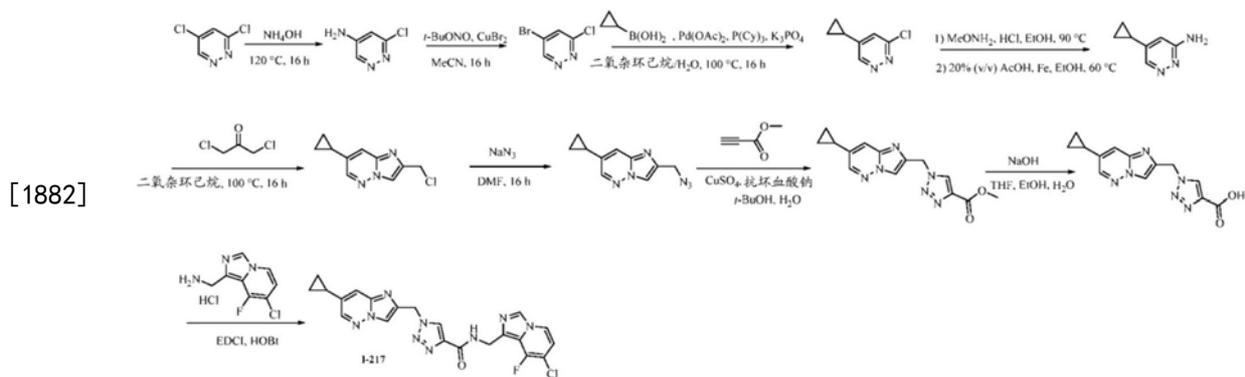
[1878] 1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸锂的合成。向在THF (3mL) 和H₂O (3mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑

烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(70mg,0.18mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(24mg,0.54mmol),并将反应混合物在室温下搅拌15h。通过HCl(1N)将反应物的pH调节至4,然后冻干,以得到呈白色固体的粗品1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:368.7。

[1879] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-216)的合成。向在DMF(4mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,来自前一步骤中的粗品)粗品中依次添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(43mg,0.18mmol)、DIPEA(47.1mg,0.36mmol)和HATU(101.4mg,0.27mmol)。将混合物在室温下搅拌3.5h。将反应物用H₂O(30mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧代噁唑烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺(24.1mg,2步24%)。ESI-MS[M+H]⁺:549.5。纯度:98.29(214nm)97.72(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.72(s,1H),8.56(s,1H),8.45(s,1H),8.34(s,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.35(s,1H),6.76(t,J=6.8Hz,1H),5.78(s,2H),4.70(d,J=5.4Hz,2H),4.49(t,J=7.7Hz,2H),4.35(t,J=7.8Hz,2H),1.96(s,1H),0.98-0.92(m,2H),0.70-0.65(m,2H)。

[1880] 实施例217

[1881] 方案216



[1883] 6-氯哒嗪-4-胺的合成。将在NH₄OH(25%,100mL)中的3,5-二氯哒嗪(9g,60.8mmol)的溶液在120°C下在密封管中搅拌16h。然后将混合物在真空中浓缩并用乙醚研磨,以得到呈棕色固体的6-氯哒嗪-4-胺(7.3g,产率:93%)。ESI-MS[M+H]⁺:130.0。

[1884] 5-溴-3-氯哒嗪的合成。在0°C下,向在MeCN(40mL)中的6-氯哒嗪-4-胺(2g,15mmol)、t-BuONO(2.4g,23mmol)的溶液中添加CuBr₂(5g,23mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h,然后在真空中浓缩。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并添加H₂O(50mL)。通过硅藻土过滤后,将滤液用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈棕色油状物的5-溴-3-氯哒嗪(1.32g,产率:43%)。ESI-MS[M+H]⁺:192.8,194.8。

[1885] 3-氯-5-环丙基哒嗪的合成。在室温下,向在二氧杂环己烷/H₂O(30mL/8mL)中的5-

溴-3-氯吡嗪 (1.3g, 6.7mmol)、Pd(OAc)₂ (156mg, 0.67mmol)、P(Cy)₃ (196mg, 0.67mmol)、K₃PO₄ (2.9g, 13.4mmol) 的混合物中添加环丙基硼酸 (1.1g, 13.4mmol), 并在100℃下搅拌16h。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=5/1) 纯化, 以得到呈棕色油状物的3-氯-5-环丙基吡嗪 (280mg, 产率: 27%)。ESI-MS [M+H]⁺: 155.1

[1886] 5-环丙基吡嗪-3-胺的合成。将在EtOH (20mL) 中的3-氯-5-环丙基吡嗪 (500mg, 3.2mmol)、CH₃ONH₂·HCl (531mg, 6.4mmol) 的混合物在90℃下搅拌16h。在减压下浓缩后, 向混合物中添加Fe粉 (900mg, 16mmol)、在EtOH (20mL) 中的20% AcOH (10mL)。将混合物在60℃下搅拌6h, 然后通过水性NaHCO₃中和。通过硅藻土过滤后, 将混合物用EtOAc (60mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=3/1) 纯化, 以得到呈棕色固体的5-环丙基吡嗪-3-胺 (180mg, 产率: 41%)。ESI-MS [M+H]⁺: 136.0。

[1887] 2-(氯甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成。在室温下, 向在二氧杂环己烷 (10mL) 中的5-环丙基吡嗪-3-胺 (400mg, 3mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (780mg, 6mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h, 然后通过水性NaHCO₃液中和。添加水 (20mL) 并将混合物用DCM (50mL×2) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=4/1) 纯化, 以得到呈棕色固体的2-(氯甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (160mg, 产率: 26%)。ESI-MS [M+H]⁺: 207.9。

[1888] 2-(叠氮甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成。向在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (160mg, 0.77mmol) 的溶液中添加NaN₃ (97mg, 1.5mmol), 并在室温下搅拌10h。将反应物用H₂O (30mL) 稀释并用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=4/1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-(叠氮甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (140mg, 产率: 85%)。ESI-MS [M+H]⁺: 215.1。

[1889] 1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。将在t-BuOH/H₂O (4mL/4mL) 中的2-(叠氮甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (140mg, 0.65mmol)、丙炔酸甲酯 (84mg, 1mmol)、CuSO₄·5H₂O (35mg, 0.14mmol)、抗坏血酸钠 (40mg, 0.2mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将混合物在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/4) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (180mg, 产率: 88%)。ESI-MS [M+H]⁺: 312.9。

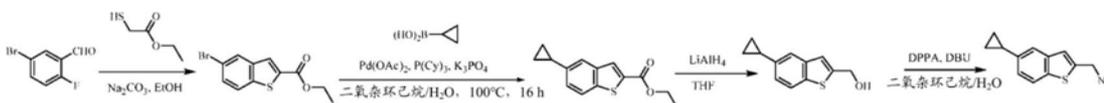
[1890] 1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O (4mL/4mL/4mL) 中的1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸酯 (180mg, 0.58mmol)、NaOH (48mg, 1.2mmol) 的混合物在室温下搅拌0.5h。将混合物用1N HCl溶液酸化, 在真空中浓缩, 以得到呈白色固体的粗产物1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (250mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 285.0。

[1891] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-217) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (125mg, 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (118mg, 0.5mmol)、EDCI (105mg, 0.55mmol)、HOBT (74mg, 0.55mmol)、DIPEA (161mg, 1.25mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应物倒入H₂O

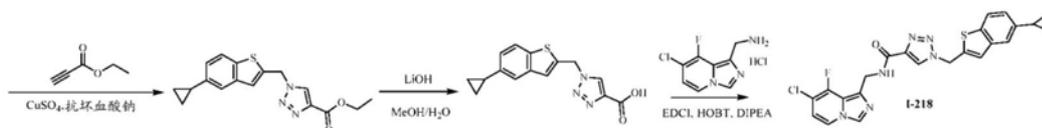
(30mL)中,将固体过滤并通过H₂O (10mL)、EtOAc (10mL)、乙醚 (10mL) 洗涤,以得到呈白色固体的2-(叠氮甲基)-7-环丙基咪唑并[1,2-b]吡嗪 (20mg)。ESI-MS [M+H]⁺:466.8。纯度:96.85 (214nm),97.30 (254nm)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.51 (t, J=6.6Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.95 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H)。

[1892] 实施例218

[1893] 方案217



[1894]



[1895] 5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯的合成。向在EtOH (40mL) 中的5-溴-2-氟苯甲醛 (2.03g, 10mmol) 和2-巯基乙酸乙酯 (1.2g, 10mmol) 的溶液中添加Na₂CO₃ (1.27g, 12mmol)。将反应混合物回流搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (20mL) 并将混合物用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=1/1) 纯化,以得到呈黄色固体的5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (2.3g, 产率:80%)。ESI-MS [M+H]⁺:284.7, 286.7。

[1896] 5-环丙基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯的合成。将在甲苯 (40mL) /MeOH (4mL) /H₂O (4mL) 中的5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸酯 (2.3g, 8mmol)、环丙基硼酸 (1.7g, 20mmol)、Pd(OAc)₂ (180mg, 0.8mmol)、PCy₃ (448mg, 1.6mmol) 和K₃PO₄ (4.24g, 20mmol) 的溶液在氮气气氛下回流搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化,以得到呈浅黄色固体的产物5-环丙基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (730mg, 37%)。ESI-MS [M+H]⁺:246.9。

[1897] (5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇的合成。在冰H₂O浴下,向在干THF (15mL) 中的5-环丙基苯并[b]噻吩-2-羧酸酯 (180mg, 0.73mmol) 的搅拌溶液中分批添加LiAlH₄ (84mg, 2.19mmol)。将所得混合物在0°C下搅拌1h。将反应物依次用H₂O (0.5mL)、15%NaOH (0.5mL) 和H₂O (1.5mL) 淬灭。将所得混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈浅黄色油状物的粗产物(5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇 (130mg),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:205.0

[1898] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基苯并[b]噻吩的合成。在冰H₂O浴下,向在干THF (20mL) 中的(5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇 (130mg, 0.64mmol) 和DPPA (211mg, 0.77mmol) 的搅拌溶液中添加DBU (116mg, 0.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到残余物,将其通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈浅黄色油状物的产物2-(叠氮甲基)-5-环丙基苯并[b]噻吩 (120mg, 82%)。ESI-MS [M+H]⁺:230.0。

[1899] 1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH (3mL) 和H₂O (3mL) 中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基苯并[b]噻吩 (120mg, 0.52mmol) 的

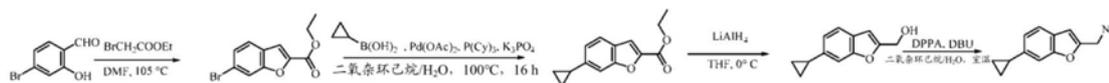
溶液中依次添加CuSO₄·5H₂O (26mg, 0.104mmol)、抗坏血酸钠 (25mg, 0.123mmol) 和丙炔酸乙酯 (101mg, 1.04mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈浅黄色油状物的产物1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (80mg, 47%)。ESI-MS[M+H]⁺: 327.8

[1900] 1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在MeOH/H₂O (5mL/5mL) 中的1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (80mg, 0.24mmol) 和LiOH·H₂O (29mg, 0.72mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。将挥发物在真空中除去, 并将水相用2N HCl酸化至pH 4-5。在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的粗产物1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (100mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 299.8。

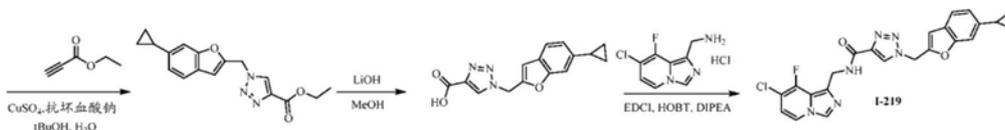
[1901] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-218) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (100mg, 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺 (100mg, 0.17)、EDCI (38mg, 0.2mmol) 和HOBT (27mg, 0.2mmol) 的溶液中添加DIPEA (64mg, 0.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释。然后将其用EtOAc (30mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的产物N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (17mg, 产率: 20%)。ESI-MS[M+H]⁺: 481.1 纯度: 96.52 (214nm), 96.66 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 2H)。

[1902] 实施例219

[1903] 方案218



[1904]



[1905] 6-溴苯并咪唑-2-羧酸乙酯的合成。在DMF (20mL) 中4-溴-2-羟基苯甲醛 (2.01g, 10mmol) 和2-溴乙酸乙酯 (1.9g, 12mmol) 的溶液。将反应混合物在75°C下搅拌过夜。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (50mL) 并将混合物用DCM (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-溴苯并咪唑-2-羧酸乙酯 (1.6g, 产率: 59%)。ESI-MS[M+H]⁺: 268.7, 270.7。

[1906] 6-环丙基苯并咪唑-2-羧酸乙酯的合成。将在二氧杂环己烷 (20mL) 和H₂O (2mL) 中的6-溴苯并咪唑-2-羧酸乙酯 (800mg, 3mmol)、环丙基硼酸 (638g, 7.5mmol)、Pd(OAc)₂

(67.5mg, 0.3mmol)、PCy₃ (138mg, 0.6mmol) 和K₃PO₄ (1.59g, 7.5mmol) 的混合物在氮气气氛下回流搅拌过夜。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释, 然后用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 以得到呈淡黄色固体的6-环丙基苯并咪喃-2-羧酸乙酯 (360mg, 52%)。ESI-MS [M+H]⁺: 230.9。

[1907] (5-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇的合成。在冰H₂O浴下, 向在干THF (15mL) 中的6-环丙基苯并咪喃-2-羧酸乙酯 (360mg, 1.56mmol) 的搅拌溶液中分批添加LiAlH₄ (177mg, 4.68mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应物依次用H₂O (0.2mL)、15% NaOH (0.2mL) 和H₂O (0.6mL) 淬灭。将所得混合物过滤并将滤液浓缩, 以得到呈浅黄色油状物的(6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲醇 (280mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 171.0

[1908] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并咪喃的合成。在冰H₂O浴下, 向在干THF (20mL) 中的(6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲醇 (280mg, 粗品) 和DPPA (493mg, 1.8mmol) 的搅拌溶液中添加DBU (271mg, 1.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释并用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈淡黄色油状物的2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并咪喃 (228mg, 2步68%)。ESI-MS [M+H]⁺: 214.0。

[1909] 1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH (3mL) 和H₂O (3mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并咪喃 (228mg, 1.07mmol) 的溶液中依次添加CuSO₄·5H₂O (53mg, 0.214mmol)、抗坏血酸钠 (55mg, 0.270mmol) 和丙炔酸乙酯 (2.07mg, 2.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释。然后将所述反应混合物用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈浅黄色油状物的1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (140mg, 42%)。ESI-MS [M+H]⁺: 311.8

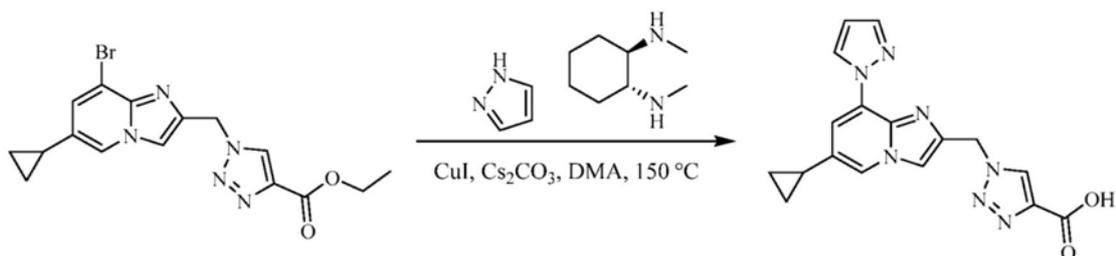
[1910] 1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在MeOH/H₂O (10mL/10mL) 中的1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (140mg, 0.45mmol) 和LiOH·H₂O (54mg, 1.35mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。将挥发物在真空中除去, 并将水相用2N HCl酸化至pH 4-5, 然后在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (200mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 300.1

[1911] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-218) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (200mg, 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (100mg, 0.42)、EDCI (93mg, 0.5mmol) 和HOBT (68mg, 0.5mmol) 的溶液中添加DIPEA (80mg, 1.25mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物用H₂O (30mL) 稀释, 然后用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基苯并咪喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (17mg, 8.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 464.7。纯度: 98.95 (214nm), 98.84 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=

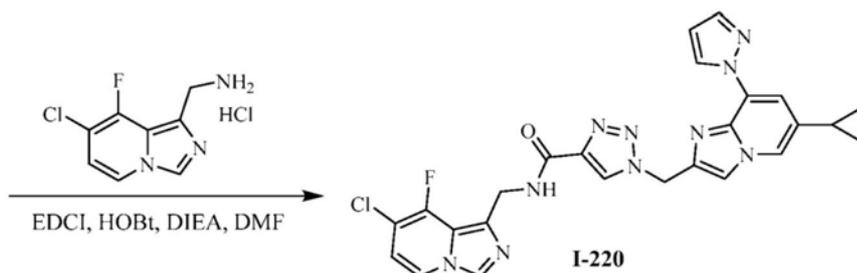
8.1Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (t, J=6.7Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.1Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H)。

[1912] 实施例220

[1913] 方案219



[1914]

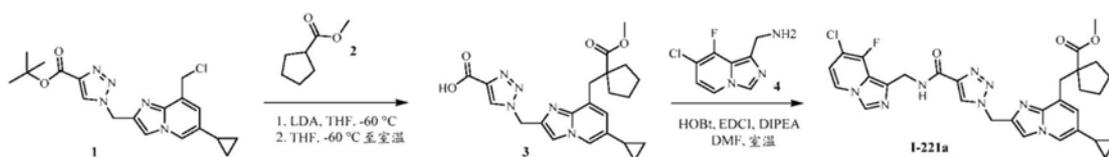


[1915] 1-((6-环丙基-8-(1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在DMA (5mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(300mg, 0.77mmol)、1H-吡唑(130mg, 1.93mmol)、CuI (15mg, 0.077mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(22mg, 0.154mmol)和Cs₂CO₃ (550mg, 1.70mmol)的混合物在密封管中通过N₂脱气10min。将反应混合物在150℃下搅拌12h。然后将混合物倒入30mL的H₂O中,用EtOAc (30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到1-((6-环丙基-8-(1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(300mg, 粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 349.8。

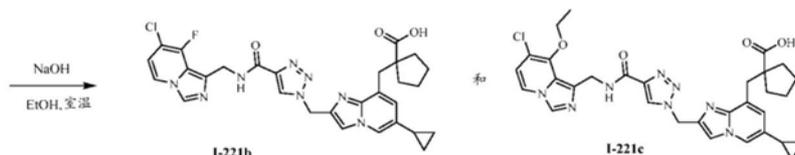
[1916] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-220)的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(300mg, 来自前一步骤中的粗品)的溶液中添加EDCI (145mg, 0.756mmol)、HOBT (103mg, 0.756mmol)、DIPEA (0.32mL, 1.72mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(179mg, 0.756mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将混合物倒入20mL的H₂O中,用EtOAc (30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(36mg, 2步9%)。ESI-MS [M+H]⁺: 530.8。纯度: 97.94 (214nm) 97.53 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=9.28 (s, 1H), 8.73 (t, J=4.0Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.77 (t, J=4.0Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.70 (d, J=4.0Hz, 2H), 1.24-1.21 (m, 1H), 0.98 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 2H), 0.74 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 2H)。

[1917] 实施例221

[1918] 方案220



[1919]



[1920] 1-((6-环丙基-8-((1-(甲氧基羰基)环戊基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在-78℃下,向在THF(10mL)中的环戊烷羧酸甲酯(330mg,2.58mmol)的混合物中逐滴添加LDA(2.0M,1.48mL,2.967mmol),并将混合物在-78℃下搅拌4h。将在THF(5mL)中的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,1.29mmol)逐滴添加到反应混合物中。将所得反应混合物加热至室温并在室温下搅拌2h。将NH₄Cl水性溶液添加到反应混合物中,并用EtOAc(30mL×3)萃取。将有机层通过盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到1-((6-环丙基-8-((1-(甲氧基羰基)环戊基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(157mg,产率:29%),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:424.1

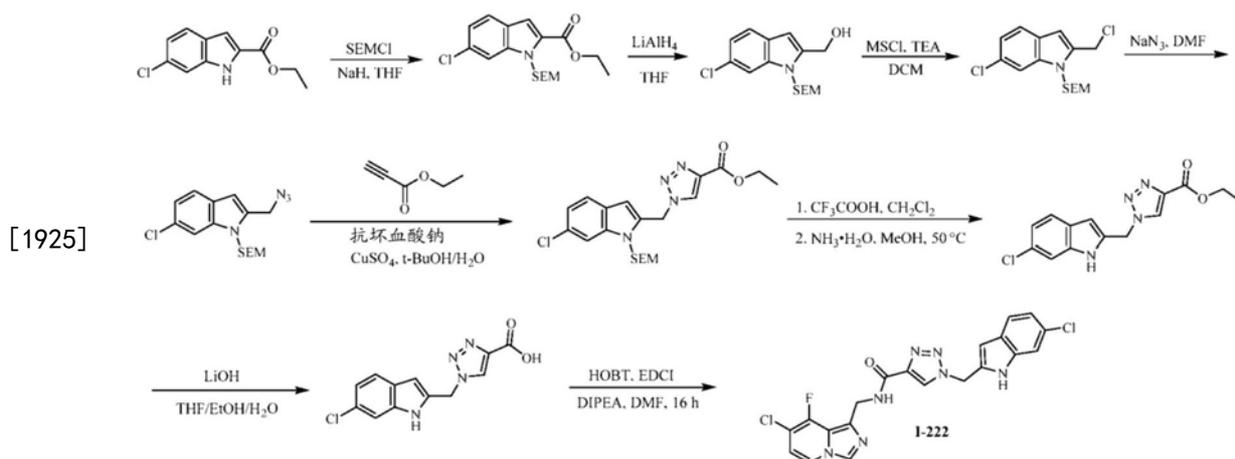
[1921] 1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸甲酯(I-221a)的合成。将在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-((1-(甲氧基羰基)环戊基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(157mg,0.37mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(113mg,0.48mmol)、HOBT(100mg,0.74mmol)、EDCI(142mg,0.74mmol)和DIPEA(239mg,1.85mmol)的溶液在室温下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释。然后将所述反应混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以得到1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸甲酯(102mg,46%)。ESI-MS[M+H]⁺:605.2。纯度:98.88(214nm),98.20(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.67(t,J=6.0Hz,1H),8.50(s,1H),8.44(d,J=4Hz,1H),8.22-8.19(m,2H),7.79(s,1H),6.78-6.74(m,1H),6.61(d,J=4.0Hz,1H),5.71(s,2H),4.70(d,J=4.0Hz,1H),3.50(s,3H),3.17-3.16(m,4H),1.91-1.86(m,3H),1.63-1.62(s,4H),0.93-0.89(m,2H),0.62-0.58(m,2H)。

[1922] 1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸(I-221b)和1-((2-((4-(((7-氯-8-乙氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸(I-221c)的合成。将在EtOH(3mL)和H₂O(1mL)中的1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)

环戊烷-1-羧酸甲酯(91mg,0.15mmol)和NaOH(20mg,0.45mmol)的溶液在室温下搅拌16h。将溶剂在减压下除去,并将残余物通过反相快速色谱法(乙腈:H₂O=5%至95%)纯化,以得到1-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸(50mg,产率:57%)和1-((2-((4-(((7-氯-8-乙氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)环戊烷-1-羧酸。(7mg,8%)。I-221b:ESI-MS[M+H]⁺:591.1。纯度:96.55(214nm),98.91(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.68(t,J=8.0Hz,1H),8.51(s,1H),8.44(d,J=4Hz,1H),8.21-8.19(m,2H),7.78(s,1H),6.76(t,J=4.0Hz,1H),6.71(s,1H)5.72(s,2H),4.70(d,J=4.0Hz,2H),3.17(s,2H),1.91-1.83(m,3H),1.55(s,5H),0.91-0.88(m,2H),0.60-0.58(m,2H)。I-221c:ESI-MS[M+H]⁺:617.2。纯度:99.56(214nm),100.0(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.35(s,1H),8.53(s,1H),8.42(t,J=6.0Hz,1H),8.37(s,1H),8.21(s,1H),8.13(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),6.71(s,1H),6.67(t,J=8.0Hz,1H),5.73(s,2H),4.76(d,J=8.0Hz,2H),4.23(q,J=6.7Hz,2H),3.18(s,2H),1.92-1.83(m,3H),1.60-1.50(m,6H),1.40(t,J=6.0Hz,3H),0.93-0.88(m,2H),0.62-0.58(m,2H)。

[1923] 实施例222

[1924] 方案221



[1926] 6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在THF(15mL)中的6-氯-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(2g,8.9mmol)的溶液中分批添加NaH(890mg,60重量%,13.35mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。在0℃下,添加SEMCl(1.6g,9.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。用H₂O(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取,将合并的有机层通过盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到呈黄色固体的6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(3g,产率:95%),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:354.0。

[1927] (6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在THF(15mL)中的LiAlH₄(405mg,10mmol)的溶液中逐滴添加在THF(15mL)中的6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(3g,8.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,然后在0℃下用H₂O(2mL)淬灭并过滤。将滤液浓缩,以得到呈棕色油状物的(6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇(2g),将其直接

用于下一步骤中。ESI-MS[M+1]⁺:312.1

[1928] 6-氯-2-(氯甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶的合成。将在DCM(10mL)中的(6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇(1.5g,来自上一步骤中的粗品)、MsCl(826mg,7.2mmol)和TEA(1.4g,14.4mmol)的混合物在室温下搅拌3h。添加水(50mL)并用DCM(50mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色固体的6-氯-2-(氯甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(1.5g,粗品)。

[1929] 2-(叠氮甲基)-6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶的合成。将在DMF(5mL)中的6-氯-2-(氯甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(1.5g,来自上一步骤中的粗品)和NaN₃(374mg,5.76mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。添加水(50mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层通过盐水(20mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩。将残余物通过硅胶(PE/EA=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的2-(叠氮甲基)-6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(200mg)。

[1930] 1-((6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在H₂O/t-BuOH(5mL/5mL)中的2-(叠氮甲基)-6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(200mg,0.59mmol)、丙炔酸乙酯(175mg,1.78mmol)、CuSO₄(47mg,0.3mmol)和抗坏血酸钠(53mg,0.3mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释。然后将所述反应混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(200mg,产率:78%)。ESI-MS[M+Na]⁺:457.1。

[1931] 1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在DCM(10mL)中的1-((6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(120mg,0.27mmol)的溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌6h。在0℃下,添加NH₃·H₂O直至pH至9。浓缩,将残余物通过硅胶(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(27mg,产率:33%)。ESI-MS[M+Na]⁺:327.0。

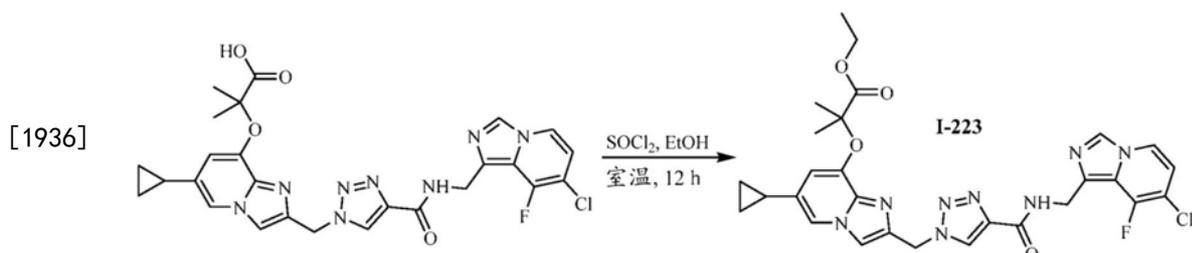
[1932] 1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O(1mL/1mL/0.5mL)中的1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(27mg,0.09mmol)和LiOH·H₂O(8mg,0.18mmol)的混合物在50℃下搅拌1h。添加水(5mL),通过HCl(2M)将混合物的pH调节至5。用EtOAc(30mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到呈白色固体的1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(25mg,粗品),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+Na]⁺:299.1

[1933] 1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-222)的合成。将在DMF(2.5mL)中的1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(25mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(24mg,0.1mmol)、HOBT(27mg,0.2mmol)、EDCI(38mg,0.2mmol)和DIPEA(65mg,0.5mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层通过盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((6-氯-1H-吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-

基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (16.1mg, 产率: 2步38%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 458.0。纯度: 98.76 (214nm), 99.73 (254nm)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.72 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.49 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.69 (d, $J=5.5$ Hz, 2H)。

[1934] [实施例223](#)

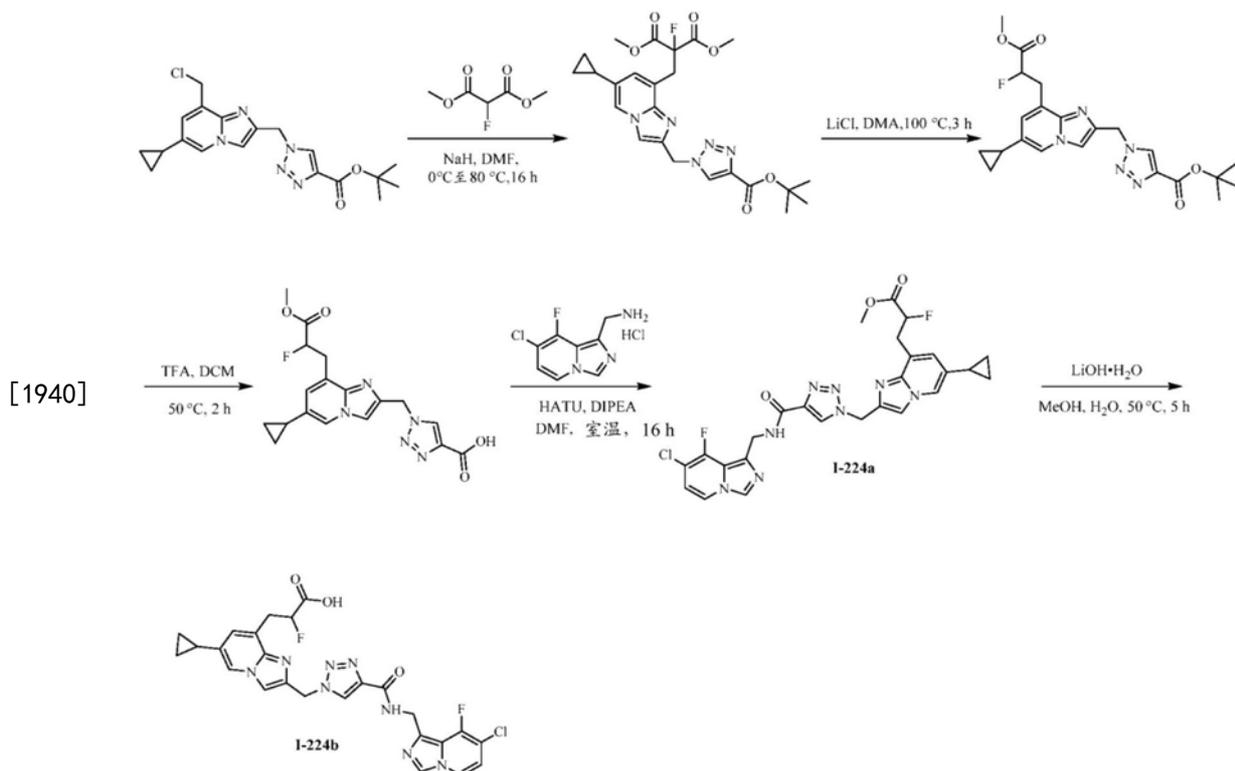
[1935] [方案222](#)



[1937] 2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (I-223) 的合成。向在EtOH (5mL) 中的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 氧基)-2-甲基丙酸 (90mg, 0.16mmol) 的混合物中添加SOCl₂ (0.5mL)。将混合物在室温下搅拌12h。浓缩以得到粗品后,将其用制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈黄色固体的2-((2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基) 氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (70mg, 产率: 74%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 595.1。纯度: 98.9 (214nm), 100.0 (254nm)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.71 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H)。

[1938] [实施例224](#)

[1939] [方案223](#)



[1941] 2-((2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-2-氟丙二酸二甲酯的合成。向在无水DMF (10mL) 中的化合物2-氟丙二酸二甲酯 (0.54g, 3.6mmol) 的溶液中添加NaH (140mg, 3.6mmol, 在矿物油中60%), 并将反应物在0°C下在N₂气氛下搅拌0.5h。然后添加在DMF (2mL) 中的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (1g, 2.5mmol) 的溶液。将所得混合物在80°C下搅拌16h。将反应物用饱和水性NH₄Cl (20mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (100mL × 2) 萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 蒸发以得到粗品, 将其用硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 100/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-((2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-2-氟丙二酸二甲酯 (1.1g, 85%)。ESI-MS [M+H]⁺: 502.3。

[1942] 1-((6-环丙基-8-(2-氟-3-甲氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在DMA (5mL) 中的化合物2-((2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)-2-氟丙二酸二甲酯 (500mg, 1mmol) 的溶液中添加氯化锂 (126mg, 2.99mmol), 然后将反应混合物在80°C下搅拌3h。冷却至室温后, 将反应物用H₂O (50mL) 淬灭, 用EtOAc (100mL × 3) 萃取, 用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩以得到残余物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 50/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(2-氟-3-甲氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (440mg, 99%)。ESI-MS [M+H]⁺: 444.2。

[1943] 1-((6-环丙基-8-(2-氟-3-甲氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-氟-3-甲氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (330mg, 0.75mmol) 的溶液中添加TFA (2mL)。将所得反应混合物在50°C下搅拌2h。将反应混合物在减

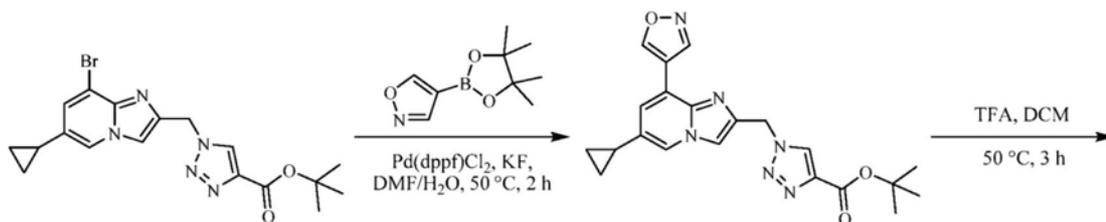
压下蒸发,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(2-氟-3-甲氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(350mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:388.3。

[1944] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-氟丙酸甲酯(I-224a)的合成。向在干DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-氟-3-甲氧基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(来自前一步骤中的350mg粗品)的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(227mg,0.96mmol)、HATU(422mg,1.11mmol)和DIPEA(287mg,2.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物用H₂O(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到残余物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-氟丙酸甲酯(130mg,产率:2步30%)。ESI-MS[M+H]⁺:569.3。纯度:98.42(214nm),97.32(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.71(t,J=5.5Hz,1H),8.55(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.28(d,J=1.3Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.81(s,1H),6.94(s,1H),6.80-6.73(m,1H),5.74(s,2H),5.69-5.52(m,1H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),3.67(s,3H),3.55-3.34(m,2H),1.96-1.86(m,1H),0.96-0.88(m,2H),0.72-0.63(m,2H)。

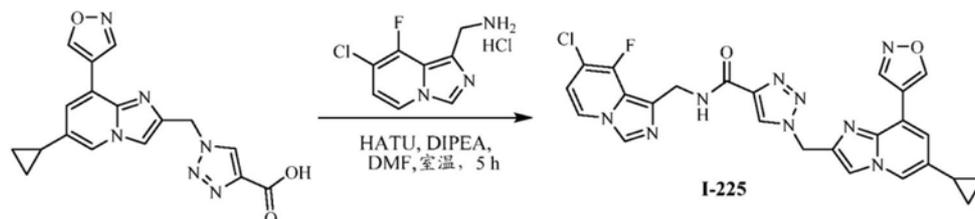
[1945] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-氟丙酸(I-224b)的合成。向在MeOH/H₂O(5mL/5mL)中的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-氟丙酸甲酯(100mg,0.176mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(37mg,0.88mmol)。将所得反应混合物在50℃下搅拌5h。将反应混合物的溶剂在减压下蒸发。将残余物的pH通过HCl(1N)酸化至约2,并沉淀出黄色固体。将混合物过滤以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-氟丙酸(50mg,产率50%)。ESI-MS[M+H]⁺:555.1。纯度:99.11(214nm),100.00(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.50(s,1H),8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.56(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.27(d,J=1.0Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.80(s,1H),6.95(s,1H),6.81-6.71(m,1H),5.75(s,2H),5.47-5.40(m,1H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),3.52-3.28(m,2H),1.92-1.85(m,1H),1.01-0.82(m,2H),0.68-0.64(m,2H)。

[1946] 实施例225

[1947] 方案224



[1948]



[1949] 1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在DMF/H₂O (6mL/0.6mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.72mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)异噁唑 (210.6mg, 1.08mmol) 的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (52.63mg, 0.072mmol)、氟化钾 (125.28mg, 2.16mmol)。将所得反应混合物在50℃下在氩气氛下搅拌2h。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释,用H₂O (50mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,蒸发以得到残余物,将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (280mg, 95%)。ESI-MS [M+H]⁺: 407.2。

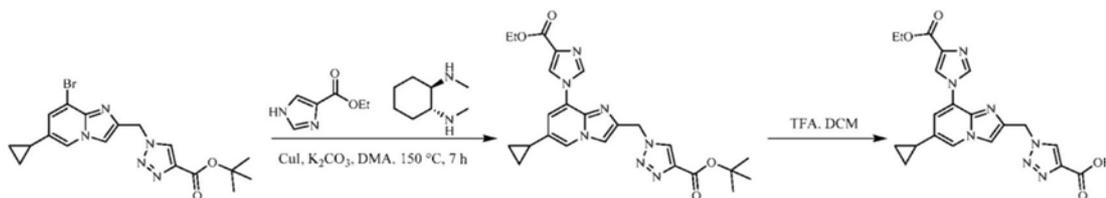
[1950] 1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (280mg, 0.68mmol) 的溶液中添加TFA (393mg, 3.45mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3h。将反应混合物在减压下蒸发,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (300mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 351.3。

[1951] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-225) 的合成。向在干DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (300mg, 来自前一步骤中的粗品) 的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (194mg, 0.82mmol)、HATU (393.3mg, 1.03mmol) 和DIPEA (267mg, 2.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5h。将反应物用H₂O (30mL) 淬灭,用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(异噁唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (40mg, 产率: 2步11%)。ESI-MS [M+H]⁺: 532.10。纯度: 98.73 (214nm), 99.42 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.79-8.65

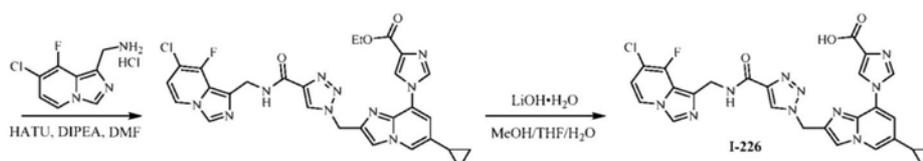
(m, 2H), 8.44 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.75 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H)。

[1952] 实施例226

[1953] 方案225



[1954]



[1955] 1-((6-环丙基-8-(4-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在DMA (5mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.72mmol)、1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (150mg, 1.07mmol)、CuI (203mg, 1.07mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (152mg, 1.07mmol) 和K₂CO₃ (199mg, 1.44mmol) 的混合物在140℃下在N₂下搅拌7h。将混合物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(4-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (48mg, 产率: 14%)。ESI-MS [M+H]⁺: 478.1

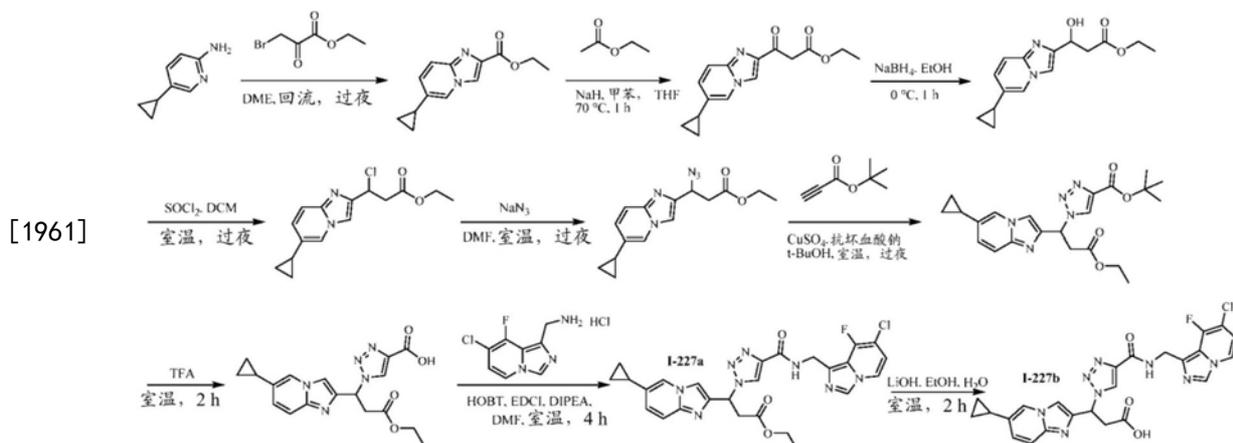
[1956] 1-((6-环丙基-8-(4-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下, 向在DCM (5.0mL) 中的1-((6-环丙基-8-(4-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (48mg, 0.10mmol) 的溶液中添加TFA (1.0mL)。将所得反应混合物搅拌6h。将混合物浓缩, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(4-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (55mg, 粗品), 其在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 422.1。

[1957] 1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (2mL) 中的1-((6-环丙基-8-(4-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (50mg, 来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (28.2mg, 0.12mmol)、HATU (76.0mg, 0.20mmol) 和DIPEA (64.5mg, 0.5mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将水 (50mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩。将粗品通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色黄色固体的1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (40.0mg, 产率: 2步66%)。ESI-MS [M+H]⁺: 603.1。

[1958] 1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-咪唑-4-羧酸(I-226)的合成。将在THF/MeOH/H₂O(1mL/1mL/1mL)中的1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯(40.0mg,0.066mmol)和LiOH·H₂O(13.9mg,0.33mmol)的溶液在室温下搅拌2h。通过HCl(1M)将pH值调节至3,然后将混合物浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈黄色固体的1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-咪唑-4-羧酸(7.4mg,19.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:575.1。纯度:96.9(214nm),95.9(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.74(s,1H),8.72-8.63(m,2H),8.56(s,1H),8.41(s,2H),8.17(d,J=7.3Hz,2H),7.95(s,1H),7.42(s,1H),6.72(t,J=6.9Hz,1H),5.79(s,2H),4.67(d,J=5.4Hz,2H),2.03-1.89(m,1H),0.96-0.91(m,2H),0.86-0.74(m,2H)。

[1959] 实施例227

[1960] 方案226



[1962] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在DME(10mL)中的5-环丙基吡啶-2-胺(1.4g,10.4mmol)和3-溴-2-氧代丙酸乙酯(3.05g,15.7mmol)的溶液在80°C下搅拌过夜。通过添加Na₂CO₃溶液将混合物调节至pH=7,并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EA/PE=13:1)纯化,以得到呈黄色固体的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(614mg,产率:26%)。ESI-MS[M+H]⁺:231.2

[1963] 3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯的合成。将在甲苯/THF((v/v)=1/2,12mL)中的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(424mg,1.84mmol)、乙酸乙酯(811mg,9.2mmol)和NaH(147mg,3.68mmol)的溶液在70°C下搅拌1h。将混合物通过饱和NH₄Cl溶液(30mL)淬灭并通过EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的粗品3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯(458mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:273.1。

[1964] 3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-羟基丙酸乙酯的合成。在0°C下,向在EtOH(10mL)中的3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯(458mg,粗品)的

溶液中缓慢添加NaBH₄ (70mg, 1.85mmol)。将混合物在0℃下搅拌45min后,将溶液通过H₂O (30mL)淬灭并用EtOAc (50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC (DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-羟基丙酸乙酯(300mg,产率:2步59%)。ESI-MS[M+H]⁺:275.1。

[1965] 3-氯-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯的合成。向在DCM(6mL)中的3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-羟基丙酸乙酯(200mg,0.73mmol)的溶液中添加SOCl₂(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩(200mg,粗品)并在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:293.1。

[1966] 3-叠氨基-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯的合成。将在DMF(5mL)中的3-氯-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯(200mg,来自上述步骤中的粗品)、NaN₃(72mg,1.1mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过柱(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈黄色固体的粗品3-叠氨基-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯(160mg,产率:2步73%)。ESI-MS[M+H]⁺:300.1。

[1967] 1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH/H₂O((v/v)=2/1,9mL)中的粗品3-叠氨基-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯(160mg,0.53mmol)、丙炔酸叔丁酯(101mg,0.8mmol)、CuSO₄(26mg,0.16mmol)和抗坏血酸钠(28mg,0.16mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用H₂O(20mL)稀释,然后将其用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(100mg,产率:44%)。ESI-MS[M+H]⁺:426.2。

[1968] 1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在TFA(2mL)和DCM(2mL)中的1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(100mg,0.24mmol)的溶液在室温下搅拌2h。将混合物浓缩,以得到粗品1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:370.1。

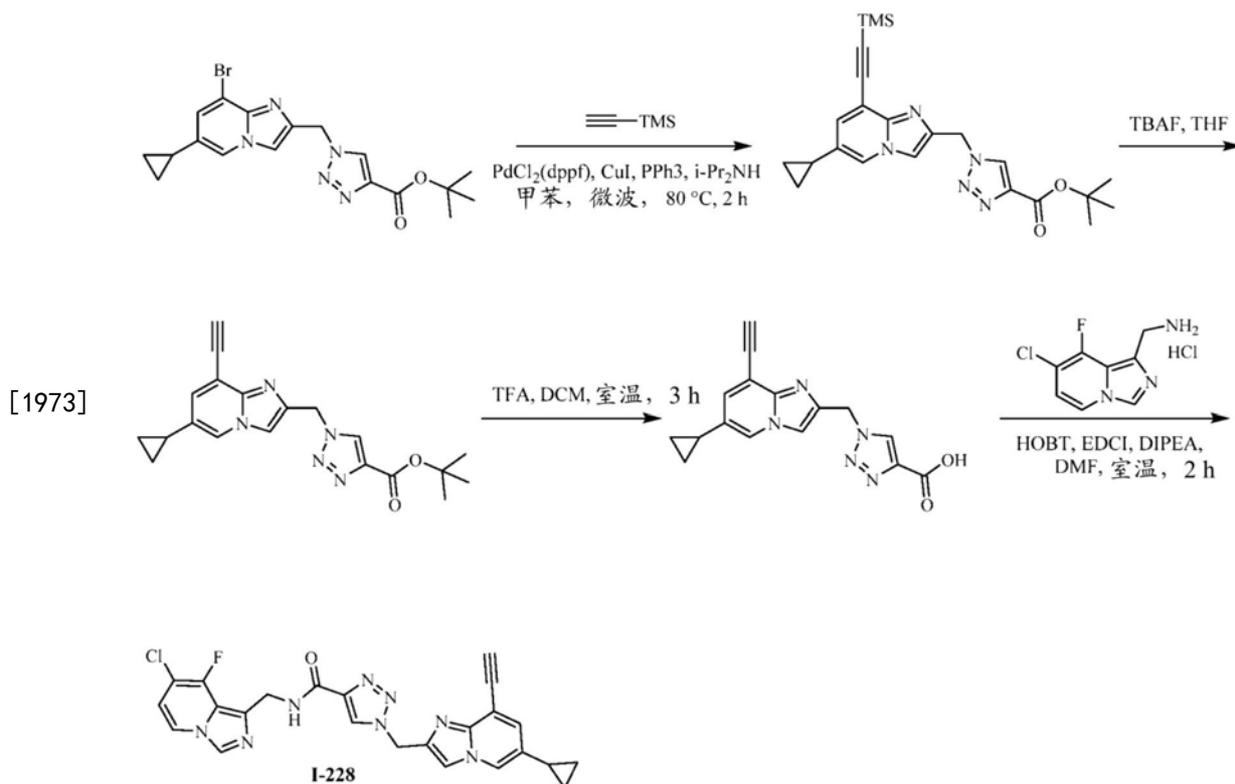
[1969] 3-(4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯(I-227a)的合成。将在DMF(6mL)中的粗品1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(52mg,0.22mmol)、HOBT(59mg,0.44mmol)、EDCI(84mg,0.44mmol)和DIPEA(142mg,5.0mmol)的混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化,以得到呈白色固体的3-(4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯(66mg,产率:53%)。ESI-MS[M+H]⁺:551.2。纯度:98.80%(214nm),100%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.72-8.69(m,2H),8.44(d,J=2.1Hz,1H),8.33(s,1H),8.21(d,J

=7.4Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.76 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 4.70 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.10 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

[1970] 3-(4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸(I-227b)的合成。将在乙醇(1mL)、THF(4mL)和H₂O(1mL)中的3-(4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸乙酯(50mg, 0.09mmol)和LiOH·H₂O(97mg, 2.32mmol)的溶液在室温下搅拌2h。通过添加HCl(1M)将混合物调节至pH约2。然后将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-(4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)丙酸(4.4mg, 产率:9%)。ESI-MS[M+H]⁺:523.1。纯度:96.99%(214nm), 97.64%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.58-8.53 (m, 2H), 8.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.65 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.19 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.10-3.09 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.56-0.53 (m, 2H)。

[1971] 实施例228

[1972] 方案227



[1974] 1-((6-环丙基-8-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在*i*-Pr₂NH(1mL)和甲苯(3mL)中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(210mg, 0.5mmol)、乙炔基三甲基硅烷(98mg, 1.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(37mg, 0.05mmol)、CuI(10mg, 0.05mmol)和

PPh₃ (875mg, 3.12mmol) 的混合物通过N₂脱气,并在80℃(微波)下搅拌2h。将水(30mL)添加到反应物中,用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(170mg, 78%)。ESI-MS[M+H]⁺:436.2。

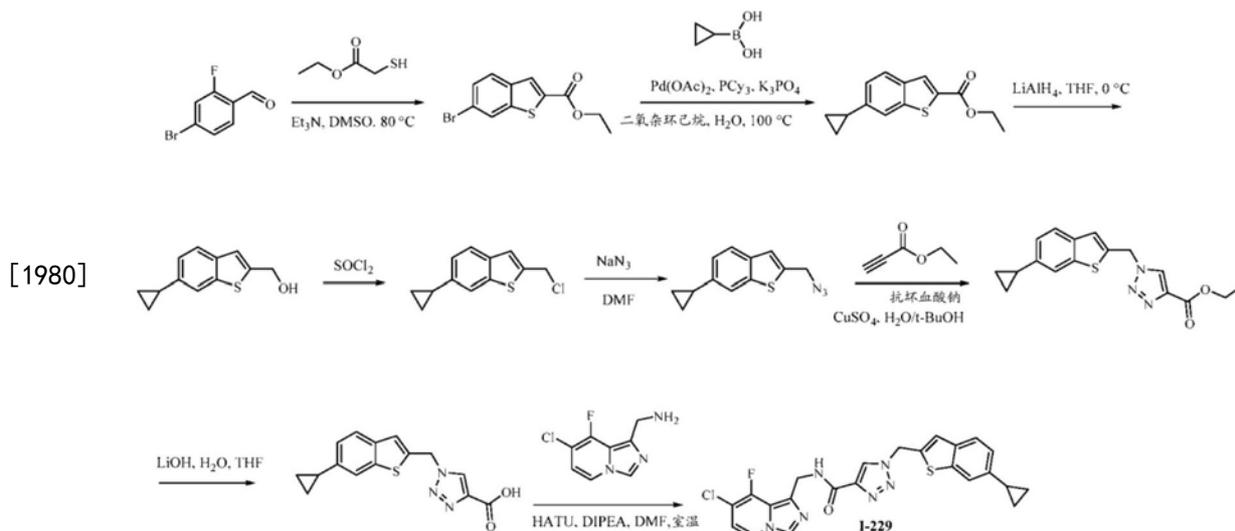
[1975] 1-((6-环丙基-8-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在THF中的1-((6-环丙基-8-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(170mg, 0.39mmol) 的溶液中添加TBAF (1.2mL, 在THF中的1M溶液, 1.2mmol)。将混合物在室温下再搅拌1h。将反应物用饱和水性NH₄Cl (30mL) 淬灭,用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈淡色固体的1-((6-环丙基-8-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(95mg, 产率:66.9%)。ESI-MS[M+H]⁺:364.1

[1976] 1-((6-环丙基-8-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在TFA (1mL) 和DCM(1mL) 中的1-((6-环丙基-8-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(50mg, 0.14mmol) 的溶液在室温下搅拌3h。将混合物浓缩,以得到1-((6-环丙基-8-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(55mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一反应中。ESI-MS[M+H]⁺:308.1。

[1977] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-228)的合成。将在DMF (2mL) 中的粗品1-((6-环丙基-8-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(55mg, 来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(36mg, 0.15mmol)、HOBT (38mg, 0.28mmol)、EDCI (54mg, 0.28mmol) 和DIPEA (91mg, 0.7mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。将水(20mL)添加到反应物中,并将混合物通过EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(21.8mg, 产率:2步32%)。ESI-MS[M+H]⁺:489.1。纯度:97.56 (214nm), 97.42 (254nm) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.76 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H)。

[1978] 实施例229

[1979] 方案228



[1981] 6-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯的合成。向在DMSO (25mL) 中的4-溴-2-氟苯甲醛 (1g, 4.93mmol) 的溶液中添加2-巯基乙酸乙酯 (651mg, 5.42mmol), 之后添加Et₃N (997mg, 9.85mmol)。将反应混合物在80 °C下搅拌3h。将所得混合物倒入H₂O (20mL) 中, 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=40/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (1.304g, 产率:93%)。ESI-MS [M+H]⁺: 284.7, 286.7。

[1982] 6-环丙基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯的合成。向在二氧杂环己烷/H₂O (50mL/5mL) 中的6-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (1.304g, 4.57mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (786mg, 9.15mmol)、Pd(OAc)₂ (103mg, 0.457mmol)、PCy₃ (256mg, 0.915mmol) 和K₃PO₄ (2.912g, 13.7mmol)。将反应混合物在100 °C下在氮气下搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (40mL) 并将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=40/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-环丙基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (938mg, 产率:83%)。ESI-MS [M+H]⁺: 246.9。

[1983] (6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇的合成。向在THF (15mL) 中的6-环丙基苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (938mg, 3.81mmol) 的溶液中缓慢添加LiAlH₄ (145mg, 3.81mmol)。将混合物在0 °C下搅拌2h。然后将反应物用H₂O (1mL) 和水性NaOH (10%, 1mL) 淬灭, 并将所得混合物通过硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=5/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的(6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇 (542mg, 产率:76%)。ESI-MS [M-OH]⁺: 187.1。

[1984] 2-(氯甲基)-6-环丙基苯并[b]噻吩的合成。将在SOCl₂ (10mL) 中的(6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇 (276mg, 1.35mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。然后将混合物在真空中浓缩, 以得到呈黄色油状物的2-(氯甲基)-6-环丙基苯并[b]噻吩 (300mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。

[1985] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并[b]噻吩的合成。将在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基苯并[b]噻吩 (300mg, 来自上述步骤中的粗品) 和NaN₃ (56mg, 0.858mmol) 的溶液在室温下搅拌5h。添加水 (20mL) 并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并[b]噻吩 (195mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下

直接用于下一步骤中。

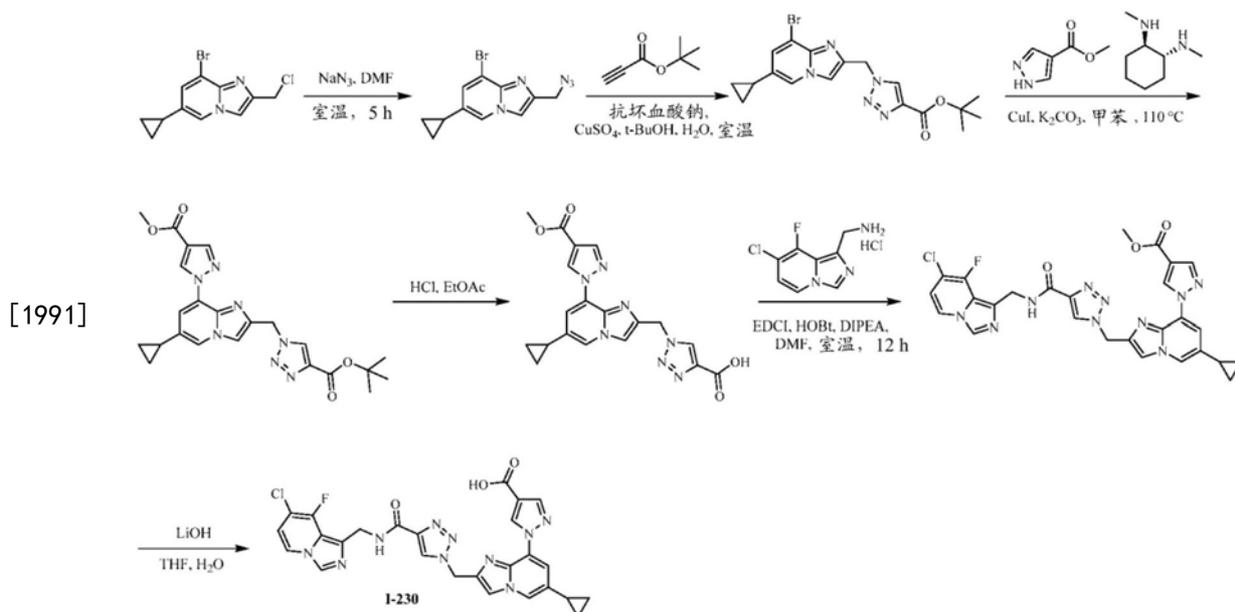
[1986] 1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH(8mL)和H₂O(8mL)中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并[b]噻吩(195mg,来自上述步骤)、丙炔酸乙酯(167mg,1.7mmol)、CuSO₄(42mg,0.17mmol)和抗坏血酸钠(51mg,0.255mmol)的溶液在室温下搅拌2h。添加水(20mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(253mg,产率:3步53%)。ESI-MS[M+Na]⁺:350.0

[1987] 1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O(4mL/4mL)的混合溶剂中的1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(100mg,0.305mmol)和LiOH·H₂O(13mg,0.305mmol)的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物的pH值调节至5,然后浓缩以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+Na]⁺:322.0。

[1988] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-229)的合成。在DMF(10mL)中的1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(82mg,0.35mmol)、HATU(221mg,0.58mmol)和DIPEA(188mg,1.45mmol)的混合物。将所得混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩以除去DMF以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基苯并[b]噻吩-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(25mg,产率:2步17%)。ESI-MS[M+H]⁺:480.9。纯度:99.65(214nm)99.59(254nm)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.09(s,2H),7.63-7.48(m,3H),7.48(s,1H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),6.54(t,J=4.6Hz,1H),5.77(s,2H),4.98(d,J=4.6Hz,2H),2.01-1.98(m,1H),1.02-0.99(m,2H),0.75-0.77(m,2H)。

[1989] 实施例230

[1990] 方案229



[1992] 2-(叠氮甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。向在DMF (15mL) 中的8-溴-2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (1g, 3.5mmol) 的溶液中添加NaN₃ (230mg, 3.5mmol)。将所得混合物在50℃下在氮气下搅拌24h。将H₂O (50mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩, 以得到2-(叠氮甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.1g, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 292.0。

[1993] 1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (15mL/15mL) 中的2-(叠氮甲基)-8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (1.1g, 来自前一步骤中的粗品) 和丙炔酸叔丁酯 (860mg, 6.8mmol) 的溶液中添加CuSO₄ (170mg, 0.68mmol)、抗坏血酸钠 (180mg, 1.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将混合物在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=1/2) 纯化, 以得到呈棕色油状物的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (500mg, 2步34%)。ESI-MS [M+H]⁺: 417.7。

[1994] 1-((6-环丙基-8-(4-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在甲苯 (5mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (440mg, 1.05mmol)、1H-吡唑-4-羧酸甲酯 (330mg, 2.62mmol)、CuI (20mg, 0.105mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (30mg, 0.21mmol) 和K₂CO₃ (290mg, 2.1mmol) 的溶液在密封管中通过N₂脱气10min。将反应混合物在110℃下搅拌12h。将反应物浓缩以除去甲苯。将水 (30mL) 添加到残余物中, 并用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩以得到粗品, 将其用制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(4-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (250mg, 51.4%)。ESI-MS [M+H]⁺: 463.9

[1995] 1-((6-环丙基-8-(4-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在HCl (5mL, 在EtOAc中的4M溶液, 20mmol) 中的1-((6-环丙基-8-(4-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,

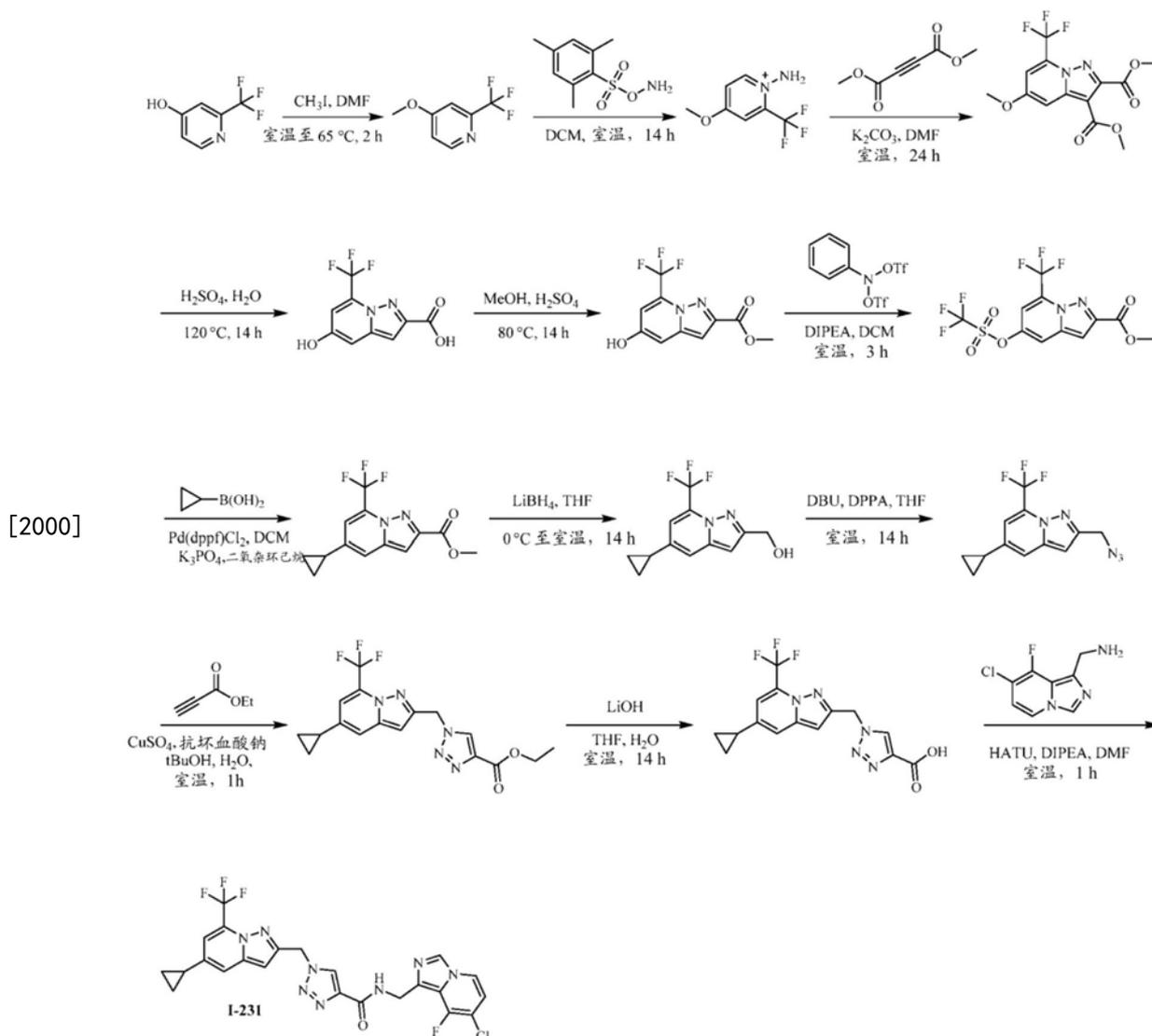
2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(250mg,0.54mmol)在室温下搅拌12h。将混合物浓缩,以得到1-((6-环丙基-8-(4-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(270mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:407.9

[1996] 1-(2-((4-(1-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基)乙烯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(4-(甲氧基羰基)-1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(来自前一步骤中的270mg粗品)的溶液中添加EDCI(155mg,0.81mmol)、HOBT(109mg,0.81mmol)、DIPEA(0.2mL,1.1mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(153.4mg,0.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将混合物倒入20mL的H₂O中,用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-(2-((4-(1-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基)乙烯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(46mg,2步14.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:587.7

[1997] 1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-吡唑-4-羧酸(I-230)的合成。向在THF/H₂O(2mL/2mL)中的1-(2-((4-(1-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基)乙烯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(46mg,0.078mmol)的溶液中添加LiOH(10mg,0.39mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将混合物浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-(2-((4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1H-吡唑-4-羧酸(5mg,产率:11%)。ESI-MS[M+H]⁺:574.8。纯度:100(214nm)100(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=9.74(s,1H),8.71(t,J=5.2Hz,1H),8.59(s,1H),8.45(s,1H),8.43(s,1H),8.21(s,1H),8.18(d,J=3.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.69(s,1H),6.76(t,J=6.8Hz,1H),5.86(s,2H),4.70(d,J=5.2Hz,2H),1.27-1.21(m,1H),0.97(dd,J=14.8,6.8Hz,2H),0.74(dd,J=10.4,5.6Hz,2H)。

[1998] 实施例231

[1999] 方案230



[2001] 4-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶的合成。向在DMF (40mL) 中的2-(三氟甲基)吡啶-4-醇 (5.8g, 35.56mmol) 的溶液中添加碘甲烷 (11.1g, 78.23mmol) 和K₂CO₃ (6.05g, 43.74mmol)。然后将反应混合物在65°C下搅拌2h。将混合物用H₂O (100mL) 处理并用EtOAc (70mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到呈黄色油状物的4-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶 (3.5g, 产率: 55%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 178.1。

[2002] 1-氨基-4-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-1-鎓的合成。在室温下, 向在DCM (50mL) 中的4-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶 (3g, 16.9mmol) 的溶液中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺 (3.6g, 17mmol)。将混合物在室温下搅拌14h。将反应混合物浓缩以得到粗产物, 将其用叔丁基甲基醚 (100mL) 洗涤并过滤, 以得到呈黄色固体的1-氨基-4-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-1-鎓 (6g, 粗品)。ESI-MS [M+Na]⁺: 192.9。

[2003] 5-甲氧基-7-(三氟甲基)吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯的合成。向在DMF (25mL) 中的1-氨基-4-羟基-2-(三氟甲基)吡啶-1-鎓 (6g, 来自前一步骤中的粗品) 的溶液中缓慢添加丁炔二酸二甲酯 (5.39g, 37.96mmol), 之后添加K₂CO₃ (5.25g, 37.96mmol)。然后将所得反应混合物在室温搅拌24h。将反应物倒入H₂O (100mL) 中, 并沉淀出黄色固体。将混

合物过滤,用H₂O (20mL)洗涤并干燥,以得到呈黄色固体的5-甲氧基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(2.3g,产率:2步41.1%)。ESI-MS [M+H]⁺:332.8。

[2004] 5-羟基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸的合成。将在H₂O (150mL)中的5-甲氧基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(2.3g,6.92mmol)的混合物溶解在浓H₂SO₄ (5mL)中。并且将所得混合物在120℃下搅拌14h。将混合物倒入冰H₂O中,并沉淀出白色固体。将混合物过滤并干燥,以得到呈白色固体的5-羟基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(1.5g粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:246.7。

[2005] 5-羟基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯的合成。向在MeOH (30mL)中的5-羟基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(1.5g,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加浓H₂SO₄ (1mL),然后将混合物在80℃下搅拌14h。将反应物浓缩以除去溶剂,以得到残余物,将其用H₂O (50mL)洗涤,并用EtOAc (50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1/10)纯化,以得到呈黄色固体的5-羟基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(820mg,产率:2步45%)。ESI-MS [M+H]⁺:260.8。

[2006] 7-(三氟甲基)-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯的合成。向在DCM (30mL)中的5-羟基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(820mg,3.15mmol)的溶液中添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(1.41g,3.94mmol)和DIPEA (815mg,6.3mmol),然后将混合物搅拌3h。将溶剂除去以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的7-(三氟甲基)-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸酯(970mg,78%)。ESI-MS [M+H]⁺:392.7。

[2007] 5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯的合成。向在二氧杂环己烷(20mL)中的7-(三氟甲基)-5-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸酯(970mg,2.5mmol)的溶液中添加环丙基硼酸(403mg,4.69mmol)、K₃PO₄ (1.49g,7.04mmol)和Pd(dppf)Cl₂-DCM (115mg,0.14mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌14h。将水(60mL)添加到反应物中并用EtOAc (60mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(PE/EA=4/1)纯化,以得到呈黄色油状物的5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(520mg,产率:73%)。ESI-MS [M+H]⁺:284.9。

[2008] (5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在THF (20mL)中的5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(555mg,1.95mmol)的溶液中添加LiBH₄ (85mg,3.91mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌14h。将反应物用H₂O (50mL)淬灭并用EtOAc (50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色油状物的(5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(500mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:257.1。

[2009] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在THF (10mL)中的(5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(来自前一步骤中的250mg粗品)的溶液中添加DBU (164mg,1.08mmol)和DPPA (296mg,1.08mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌14h。将水(40mL)添加到反应物中并用EtOAc (40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(PE/EA=2/1)纯化,以得到呈白色固体的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶(110mg,产

率:2步40%)。ESI-MS $[M+H]^+$:281.8。

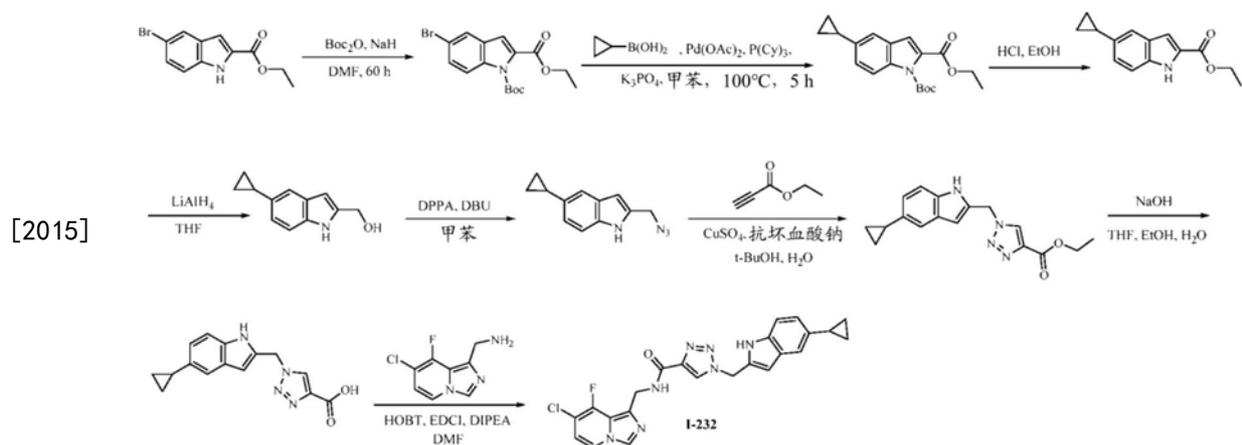
[2010] 1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (4mL/4mL) 中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (110mg, 0.39mmol) 的溶液中添加丙炔酸乙酯 (77mg, 0.78mmol)、CuSO₄ (12.5mg, 0.078mmol) 和抗坏血酸钠 (24mg, 0.12mmol)。然后将混合物在室温下搅拌1h。然后浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (50mg, 产率:34%)。ESI-MS $[M+H]^+$:379.7。

[2011] 1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O (3mL/3mL) 中的1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (55mg, 0.14mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O (12mg, 0.29mmol)。然后将混合物在室温下搅拌14h。通过HCl (1N) 调节反应物的pH,并浓缩以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$:351.7。

[2012] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-231) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (70mg, 来自前一步骤中的粗品) 的溶液中添加 (7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (66mg, 0.28mmol)、HATU (108mg, 0.28mmol) 和DIPEA (110mg, 0.85mmol)。然后将混合物在室温下搅拌1h。将混合物倒入H₂O (20mL) 中,并沉淀出固体。将混合物过滤,用MeOH (30mL) 洗涤,然后干燥以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-7-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (10.5mg, 产率:2步14%)。ESI-MS $[M+H]^+$:532.4。纯度:100% (214nm) 100% (254nm)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ =8.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.74 (t, J=12.0Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.69 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H)。

[2013] 实施例232

[2014] 方案231



[2016] 5-溴-1H-吡啶-1,2-二羧酸1-(叔丁基)2-乙基酯的合成。在0℃下,向在DMF(40mL)中的5-溴-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(3g,11.2mmol)的溶液中添加NaH(672mg,60%,16.8mmol),并在此温度下搅拌1h。然后添加Boc₂O(4.9g,22.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物用H₂O(200mL)淬灭并用DCM(150mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-溴-1H-吡啶-1,2-二羧酸1-(叔丁基)2-乙基酯(4g,产率:97%)。ESI-MS[M+Na]⁺:390.0。

[2017] 5-环丙基-1H-吡啶-1,2-二羧酸1-(叔丁基)2-乙基酯的合成。向在甲苯(50mL)中的5-溴-1H-吡啶-1,2-二羧酸1-(叔丁基)2-乙基酯(4g,10.9mmol)的溶液中添加环丙基硼酸(1.9g,21.8mmol)、Pd(OAc)₂(246mg,1.1mmol)、P(Cy)₃(308mg,1.1mmol)和K₃PO₄(4.6g,21.8mmol)。将反应混合物在100℃下在氮气下搅拌5h。然后将混合物在真空中浓缩。将水(100mL)添加到残余物中并用DCM(150mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-环丙基-1H-吡啶-1,2-二羧酸1-(叔丁基)2-乙基酯(3.1g,产率:87%)。ESI-MS[M+Na]⁺:351.8。

[2018] 5-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在EtOH中的HCl(33%,45mL)中的5-环丙基-1H-吡啶-1,2-二羧酸1-(叔丁基)2-乙基酯(3.1g,9.4mmol)的溶液在室温下搅拌6h。然后将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(2.1g,产率:96%)。ESI-MS[M+H]⁺:230.0

[2019] (5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在THF(15mL)中的5-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(1.1g,4.8mmol)的溶液中缓慢添加LiAlH₄(273mg,7.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6h。将反应物通过H₂O(0.5mL)、10%NaOH(0.5mL)和H₂O(1.5mL)淬灭,然后将混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈白色固体的(5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲醇(780mg,产率:86%)。ESI-MS[M+H]⁺:187.9。

[2020] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1H-吡啶的合成。在0℃下,向在甲苯(15mL)中的(5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲醇(780mg,4.1mmol)和DPPA(1.2g,4.5mmol)的溶液中添加DBU(760mg,4.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。添加水(40mL)并将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈棕色油状物的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1H-吡啶(570mg,产率:65%)。ESI-MS[M+H]⁺:212.9

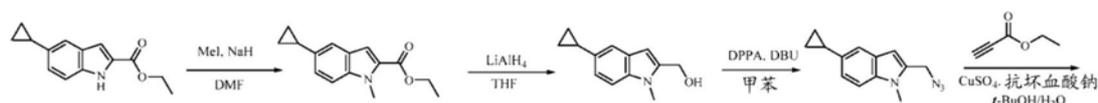
[2021] 1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH/H₂O(8mL/8mL)中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1H-吡啶(570mg,2.7mmol)、丙炔酸乙酯(392mg,4.0mmol)、CuSO₄·5H₂O(135mg,0.54mmol)、抗坏血酸钠(158mg,0.8mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/4)纯化,以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(400mg,产率:48%)。ESI-MS[M]⁺:311.1

[2022] 1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O(5mL/5mL/5mL)中的1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(400mg,1.3mmol)、NaOH(103mg,2.6mmol)的混合物在室温下搅拌0.5h。将混合物用1N HCl溶液酸化至pH约5,然后浓缩以得到呈白色固体的1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(340mg,粗品)。ESI-MS[M+Na]⁺:305.0。

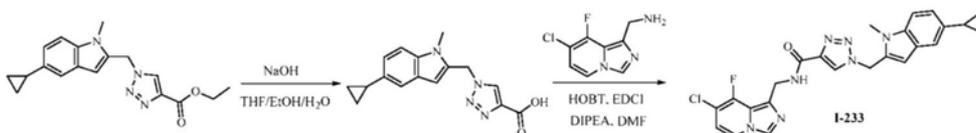
[2023] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-232)的合成。将在DMF(3mL)中的1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(34mg,粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(35mg,0.14mmol)、EDCI(29mg,0.15mmol)、HOBT(20mg,0.15mmol)、DIPEA(45mg,0.35mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(20mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(17mg)。ESI-MS[M+H]⁺:463.8。纯度:97.38%(214nm),98.22(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.15(s,1H),8.70(s,1H),8.55(s,1H),8.43(s,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.23-7.20(m,2H),6.84(d,J=8.3Hz,1H),6.75(t,J=6.8Hz,1H),6.37(s,1H),5.75(s,2H),4.70(d,J=5.2Hz,2H),1.96-1.92(m,1H),0.88-0.86(m,2H),0.60-0.59(m,2H)。

[2024] 实施例233

[2025] 方案232



[2026]



[2027] 5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在DMF(15mL)中的5-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(1g,4.3mmol)的溶液中添加NaH(256mg,60%,6.4mmol),并在此温度下搅拌1h。然后添加MeI(1.2g,8.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应物通过H₂O(100mL)淬灭并用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(900mg,产率:84%)。ESI-MS[M+Na]⁺:244.0。

[2028] (5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在THF(15mL)中的5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(900mg,3.7mmol)的溶液中缓慢添加LiAlH₄(211mg,5.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌6h。将反应物通过H₂O(0.5mL)和10%NaOH(0.5mL)和H₂O(1.5mL)淬灭。将混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈白色固体的(5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲醇(600mg,产率:80%)。ESI-MS[M+H]⁺:202.2。

[2029] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶的合成。在0℃下,向在甲苯(15mL)中的(5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲醇(600mg,3mmol)和DPPA(907mg,3.3mmol)的溶液中添加DBU(547mg,3.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。添加水(40mL)并将混合物用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(PE/EA=20/1)纯化,以得到呈白色固体的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶(450mg,产率:67%)。ESI-MS[M+H]⁺:227.1

[2030] 1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合

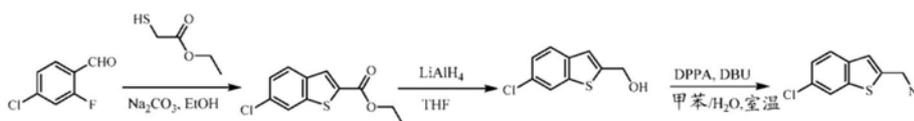
成。将在t-BuOH/H₂O (10mL/10mL) 中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶(450mg, 2.0mmol)、丙炔酸乙酯(252mg, 3.0mmol)、CuSO₄·5H₂O(100mg, 0.4mmol)、抗坏血酸钠(60mg, 0.6mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(380mg, 产率: 59%)。ESI-MS[M+H]⁺:325.1

[2031] 1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH H₂O(3mL/3mL/3mL) 中的1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(380mg, 1.2mmol)、NaOH(95mg, 2.6mmol)的混合物在室温下搅拌0.5h。将混合物用1N HCl溶液酸化,然后浓缩以得到呈白色固体的粗产物1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(400mg, 粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:297.1

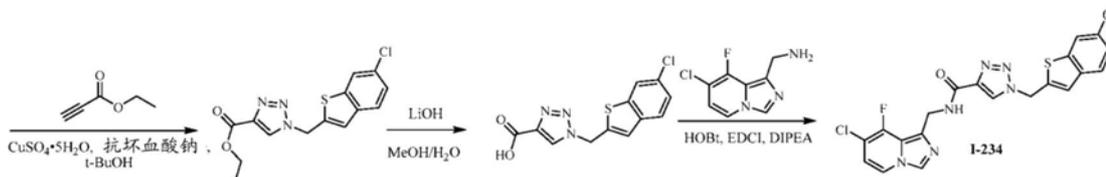
[2032] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-233)的合成。将在DMF(3mL) 中的1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(30mg, 来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(23.5mg, 0.1mmol)、EDCI(21mg, 0.11mmol)、HOBT(15mg, 0.11mmol)、DIPEA(32.2mg, 0.25mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(20mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(9mg)。ESI-MS[M+H]⁺:477.6。纯度:98.79%(214nm), 98.35%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.71(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.30(d, J=8.5Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 6.75(t, J=6.8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 5.89(s, 2H), 4.69(d, J=5.0Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 1.99-1.92(m, 1H), 0.90-0.87(m, 2H), 0.62-0.60(m, 2H)。

[2033] 实施例234

[2034] 方案233



[2035]



[2036] 5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯的合成。向在EtOH(40mL) 中的4-氯-2-氟苯甲醛(2g, 12.6mmol)和2-巯基乙酸乙酯(1.58g, 12.6mmol)的溶液中添加Na₂CO₃(1.58g, 15.1mmol)。将反应混合物回流搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水(30mL)并将混合物用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯(2.36g, 产率: 78%)。ESI-MS[M+H]⁺:240.9。

[2037] (6-环丙基苯并呋喃-2-基) 甲醇的合成。在0℃下,向在干THF (25mL) 中的6-氯苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯 (1.2g, 5mmol) 的搅拌溶液中逐批添加LiAlH₄ (570mg, 15mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应物依次用H₂O (1mL)、15%NaOH (1mL) 和H₂O (3mL) 淬灭。将所得混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩,以得到呈浅黄色油状物的粗产物(6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲醇(970mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:181.0

[2038] 2-(叠氮甲基)-6-氯苯并[b]噻吩的合成。在0℃下,向在干THF (15mL) 中的(6-环丙基苯并呋喃-2-基) 甲醇(970mg, 来自上一步骤中的粗品) 和DPPA (1.61mg, 5.9mmol) 的溶液中添加DBU (888mg, 5.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。添加水 (50mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过快速硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈浅黄色油状物的产物2-(叠氮甲基)-6-氯苯并[b]噻吩(862mg, 2步78%)。ESI-MS[M+H]⁺:224.1。

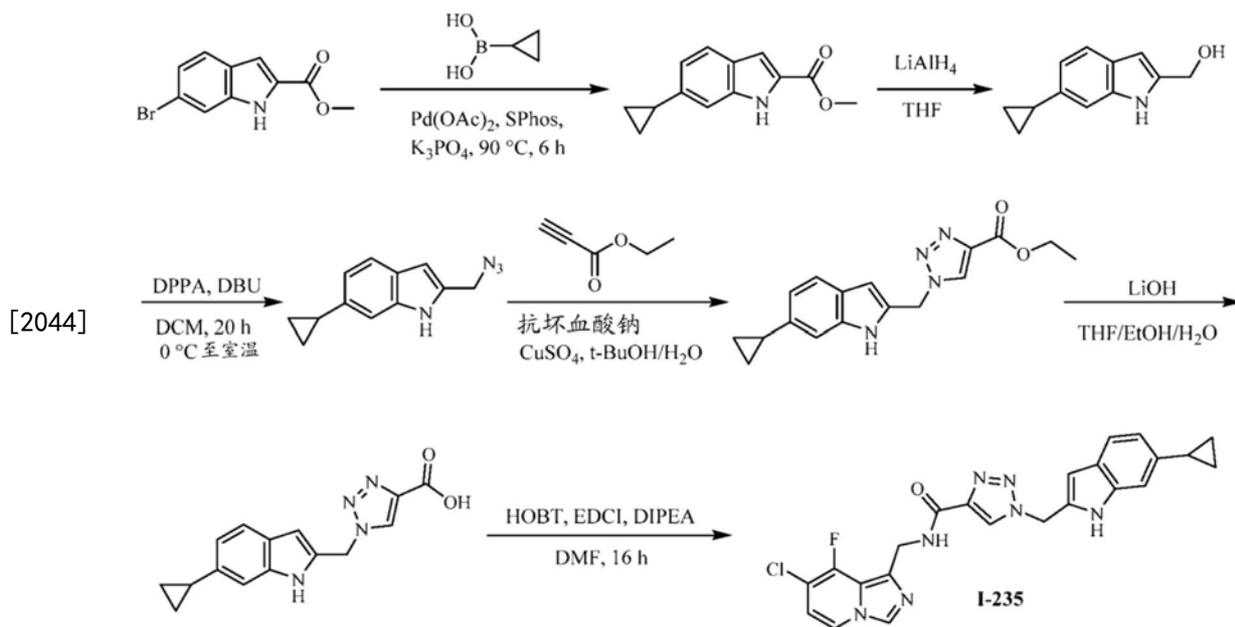
[2039] 1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH (10mL) 和H₂O (10mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-氯苯并[b]噻吩(862mg, 3.8mmol) 的溶液中依次添加CuSO₄·5H₂O (188mg, 0.76mmol)、L(+)-抗坏血酸钠盐(193mg, 0.95mmol) 和丙炔酸乙酯(724mg, 7.49mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈灰黄色油状物的产物1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(1g, 82%)。ESI-MS[M+H]⁺:328.2

[2040] 1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在MeOH/H₂O (15mL/15mL) 的混合溶剂中的1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(1g, 3mmol) 和LiOH·H₂O (467mg, 11.4mmol) 的溶液在室温下搅拌2h。将挥发物在真空中除去,并将水相用2N HCl酸化至pH 4-5。收集沉淀物并干燥,以得到呈黄色固体的产物1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(720mg, 80%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:300.1

[2041] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-234) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基苯并呋喃-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(90mg, 0.3mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐(70mg, 0.3mmol)、EDCI (86mg, 0.45mmol) 和HOBt (60mg, 0.45mmol) 的溶液中添加DIPEA (77mg, 0.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。添加水 (20mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取,将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC纯化,以得到呈灰白色固体的产物N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-氯苯并[b]噻吩-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(9mg, 6%产率)。ESI-MS[M+H]⁺:474.5。纯度:97.25% (214nm), 97.53% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.76 (t, J=6.9Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.2Hz, 2H)。

[2042] 实施例235

[2043] 方案234



[2045] 6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯的合成。将在Tol/H₂O (2mL/1mL) 中的6-溴-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (100mg, 0.39mmol)、环丙基硼酸 (66mg, 0.78mmol)、Pd(OAc)₂ (9mg, 0.04mmol)、SPhos (16mg, 0.04mmol) 和K₃PO₄ (76mg, 1.36mmol) 的混合物在90℃下搅拌4h。添加水 (15mL) 并用EtOAc (50mL) 萃取, 将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (60mg, 产率: 72%)。ESI-MS [M+H]⁺: 216.1。

[2046] (6-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲醇的合成。在0℃下, 向在THF (1mL) 中的6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (60mg, 0.28mmol) 的溶液中逐滴添加在干THF (2mL) 中的LiAlH₄ (13mg, 0.34mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h, 在0℃下用H₂O淬灭, 过滤, 并将滤液用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层通过盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=2/1) 纯化, 以得到呈白色固体的 (6-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲醇 (50mg, 产率: 96%)。ESI-MS [M+H]⁺: 188.1。

[2047] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-1H-吡啶的合成。在0℃下, 向在干CH₂Cl₂ (6mL) 中的 (6-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲醇 (300mg, 1.6mmol) 和DPPA (1g, 3.8mmol) 的溶液中逐滴添加DBU (580mg, 3.8mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h, 然后在室温下搅拌16h。添加水 (30mL) 并用CH₂Cl₂ (60mL×3) 萃取, 将有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-1H-吡啶 (230mg, 产率: 68%)。ESI-MS [M+H]⁺: 213.1

[2048] 1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在H₂O/t-BuOH (3mL/3mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-1H-吡啶 (230mg, 1.1mmol)、丙炔酸乙酯 (324mg, 3.3mmol)、CuSO₄ (18mg, 0.11mmol) 和抗坏血酸钠 (20mg, 0.11mmol) 的混合物在室温下搅拌4h。添加水 (20mL), 然后用EtOAc (50mL×3) 萃取, 将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=8/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (300mg, 产率: 89%)。ESI-MS [M+Na]⁺: 333.1。

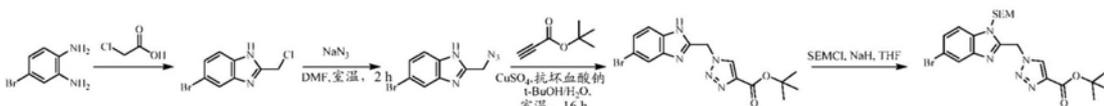
[2049] 1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/EtOH/H₂O (2mL/2mL/1mL) 中的1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸

乙酯(300mg, 0.97mmol)和LiOH·H₂O(80mg, 1.9mmol)的混合物在50℃下搅拌1h。将大部分溶剂去除,并将残余物用H₂O(5mL)稀释,通过添加HCl水性溶液(1M)将混合物的pH值调节至4~5。收集沉淀物并干燥,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(200mg,产率:73%)。ESI-MS[M+H]⁺:283.1。

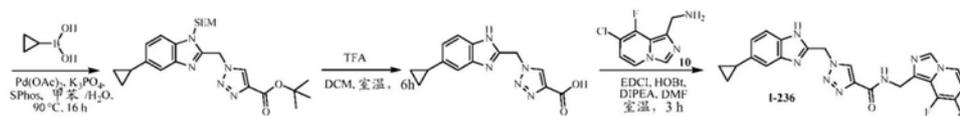
[2050] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-235)的合成。将在DMF(4mL)中的1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(56mg, 0.2mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(57mg, 0.24mmol)、HOBT(54mg, 0.4mmol)、EDCI(77mg, 0.4mmol)和DIPEA(129mg, 1.0mmol)的混合物在室温下搅拌16h。添加水(20mL)并用EtOAc(30mL×3)萃取,将合并的有机层通过盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(40mg,产率:43%)。ESI-MS[M+H]⁺:464.1。纯度:90.87(214nm),95.46(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.11(s, 1H), 8.71(t, J=5.5Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.43(d, J=2.4Hz, 1H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.36(d, J=8.2Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 6.77-6.71(m, 2H), 6.40(d, J=1.2Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 4.69(d, J=5.5Hz, 2H), 1.98-1.94(m, 1H), 0.93-0.88(m, 2H), 0.64-0.60(m, 2H)。

[2051] 实施例236

[2052] 方案235



[2053]



[2054] 5-溴-2-(氯甲基)-1H-苯并[d]咪唑的合成。将在HCl(2M, 20mL)中的4-溴苯-1,2-二胺(2.0g, 10.8mmol)和2-氯乙酸(1.5g, 16.2mmol)的混合物在100℃下搅拌16h。用水性NaOH溶液将反应混合物的pH值调节至7-8,并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黑色固体的5-溴-2-(氯甲基)-1H-苯并[d]咪唑(2.2g,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:244.9。

[2055] 2-(叠氮甲基)-5-溴-1H-苯并[d]咪唑的合成。将在DMF(10mL)中的5-溴-2-(氯甲基)-1H-苯并[d]咪唑(1.0g,来自上一步骤中的粗品)和NaN₃(0.4g, 6.12mmol)的溶液在25℃下搅拌2h,添加H₂O(50mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-5-溴-1H-苯并[d]咪唑(0.8g,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:252.0。

[2056] 1-((5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH(10mL)和H₂O(10mL)中的2-(叠氮甲基)-5-溴-1H-苯并[d]咪唑(0.8g,来自上一步骤中的粗品)、丙炔酸叔丁酯(0.5g, 3.8mmol)、CuSO₄(0.1g, 0.6mmol)、抗坏血酸钠(0.12g, 0.6mmol)的溶液在25℃下搅拌16h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.5g)。ESI-MS[M+H]⁺:

378.1。

[2057] 1-((5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在干THF(15mL)中的1-((5-溴-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.5g,1.32mmol)的溶液中添加NaH(63mg,1.58mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min。然后添加SEMCl(0.24g,1.45mmol)并在室温下搅拌1h。将混合物用H₂O(50mL)淬灭,用EtOAc(60mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.25g,产率:37.3%)。ESI-MS[M+H]⁺:510.1。

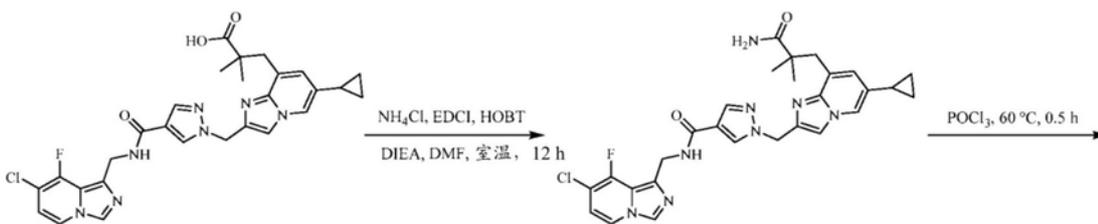
[2058] 1-((5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在甲苯(30mL)和H₂O(3mL)的混合溶剂中的1-((5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.25g,0.5mmol)、环丙基硼酸(0.09g,1.0mmol)、K₃PO₄(0.37g,1.75mmol)、SPhos(0.06g,0.15mmol)和Pd(OAc)₂(0.03g,0.08mmol)的溶液在90℃下在N₂下搅拌16h,添加水(100mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=60/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.2g,产率:86.0%)。ESI-MS[M+H]⁺:470.2。

[2059] 1-((5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM(9mL)中的1-((5-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(0.2g,0.4mmol)的溶液中添加TFA(3mL)。将混合物在25℃下搅拌5h。将溶剂去除,以得到呈黑色固体的粗品1-((5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(0.13g,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:284.1。

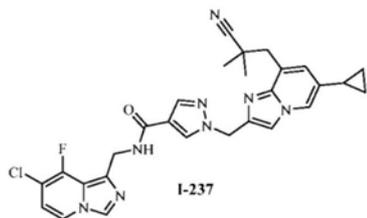
[2060] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-236)的合成。向1-((5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(0.13g,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加在DMF(5mL)中的(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(0.1g,0.42mmol)、HATU(0.2g,0.53mmol)和DIPEA(0.14g,1.05mmol)的溶液。将混合物在25℃下搅拌3h。将溶剂去除以得到粗品,并通过制备型HPLC纯化,以得到呈淡色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((5-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(35mg,产率:2步19%)。ESI-MS[M+H]⁺:465.1。纯度:96.17%(214nm),100.00%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.77(t,J=5.4Hz,1H),8.66(s,1H),8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.23(s,1H),6.95(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),6.81-6.71(m,1H),5.92(s,2H),4.71(d,J=5.5Hz,2H),1.96-2.05(m,2H),0.97-0.89(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[2061] 实施例237

[2062] 方案236



[2063]

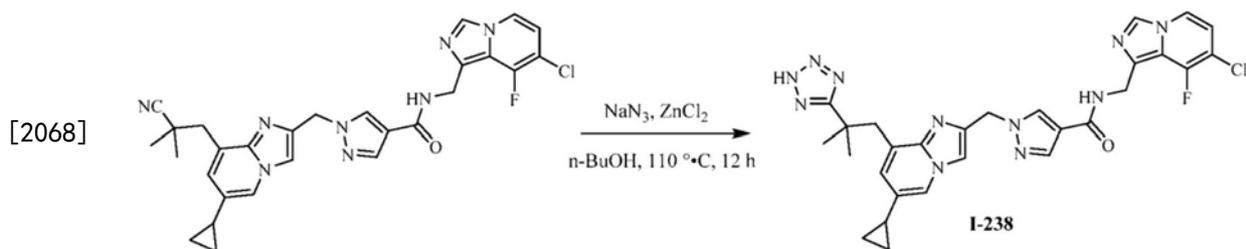


[2064] 1-((8-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (10mL) 中的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,2-二甲基丙酸 (120mg, 0.21mmol)、NH₄Cl (113mg, 2.1mmol)、EDCI (61mg, 0.32mmol) 和HOBT (43mg, 0.32mmol) 的溶液中添加DIPEA (135mg, 1.05mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O (25mL) 添加到反应物中,用EtOAc (15mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC (DMC/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈浅黄色固体的1-((8-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (80mg, 产率:67.6%)。ESI-MS[M+H]⁺: 563.2。

[2065] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基-2-甲基丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-237) 的合成。将在POCl₃ (5mL) 中的1-((8-(3-氨基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (80mg, 0.14mmol) 的溶液在60 °C下搅拌0.5h。将混合物蒸发。通过水性NaHCO₃将残余物的pH调节至8,用EtOAc (25mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC (DMC/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基-2-甲基丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (40mg, 产率:52%)。ESI-MS[M+H]⁺:546.2。纯度:99.8% (214nm), 100.0% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.67 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.29 (s, 6H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H)。

[2066] 实施例238

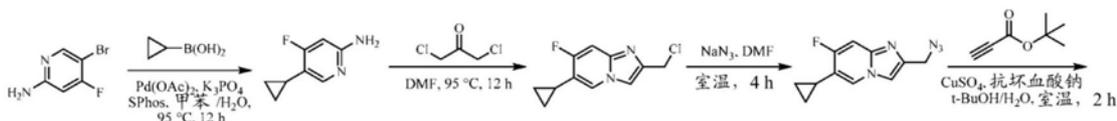
[2067] 方案237

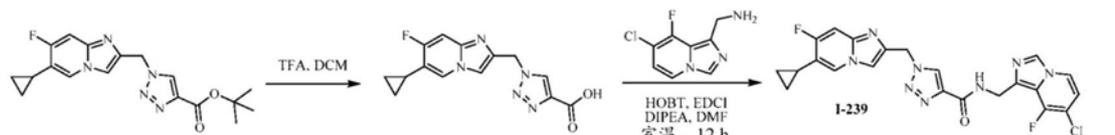


[2069] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲基-2-(2H-四唑-5-基)丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (I-238) 的合成。在室温下,向在n-BuOH(3mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(2-氰基-2-甲基丙基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(20mg,0.037mmol)的溶液中添加NaN₃(12mg,0.18mmol)和ZnCl₂(0.074mL,1M)。将反应物在110℃下在氮气下搅拌12h。将混合物用H₂O(10mL)淬灭并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DMC/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲基-2-(2H-四唑-5-基)丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(5mg,产率:23%)。ESI-MS[M+H]⁺:589.2。纯度:98.2(214nm),96.4(254nm)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.70(t,J=5.5Hz,1H),8.50(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.24-8.14(m,3H),7.72(s,1H),6.78-6.73(m,1H),5.99(s,1H),5.68(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),3.23(s,2H),1.76-1.70(m,1H),1.33(s,6H),0.85-0.77(m,2H),0.43-0.37(m,2H)。

[2070] 实施例239

[2071] 方案238



[2072] 

[2073] 5-环丙基-4-氟吡啶-2-胺的合成。在室温下,向在甲苯/H₂O(3mL/0.3mL)中的5-溴-4-氟吡啶-2-胺(300mg,1.57mmol)的溶液中添加环丙基硼酸(203mg,2.36mmol)、Pd(OAc)₂(35mg,0.157mmol)、K₃PO₄(789mg,3.72mmol)和SPhos(65mg,0.157mmol)。将混合物在95℃下在N₂气氛下搅拌3h。将混合物浓缩并将残余物通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至40%EtOAc)纯化,以得到呈黄色固体的5-环丙基-4-氟吡啶-2-胺(180mg,产率:75%)。ESI-MS[M+H]⁺:153.0

[2074] 2-(氯甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下,向在DMF(3mL)中的5-环丙基-4-氟吡啶-2-胺(180mg,1.18mmol)的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮(601mg,4.72mmol)。将混合物加热至95℃并搅拌16h。添加水(20mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过快速硅胶色谱法(在PE中的0%至50%EtOAc)纯化,以得到呈红色油状物的2-(氯甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(100mg,产率:37%)。ESI-MS[M+H]⁺:

225.0。

[2075] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下,向在DMF (5mL)中的2-(氯甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(100mg,0.45mmol)的溶液中添加NaN₃(29mg,0.45mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。添加水(20mL)并通过EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈红色油状物的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(80mg,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:232.0。

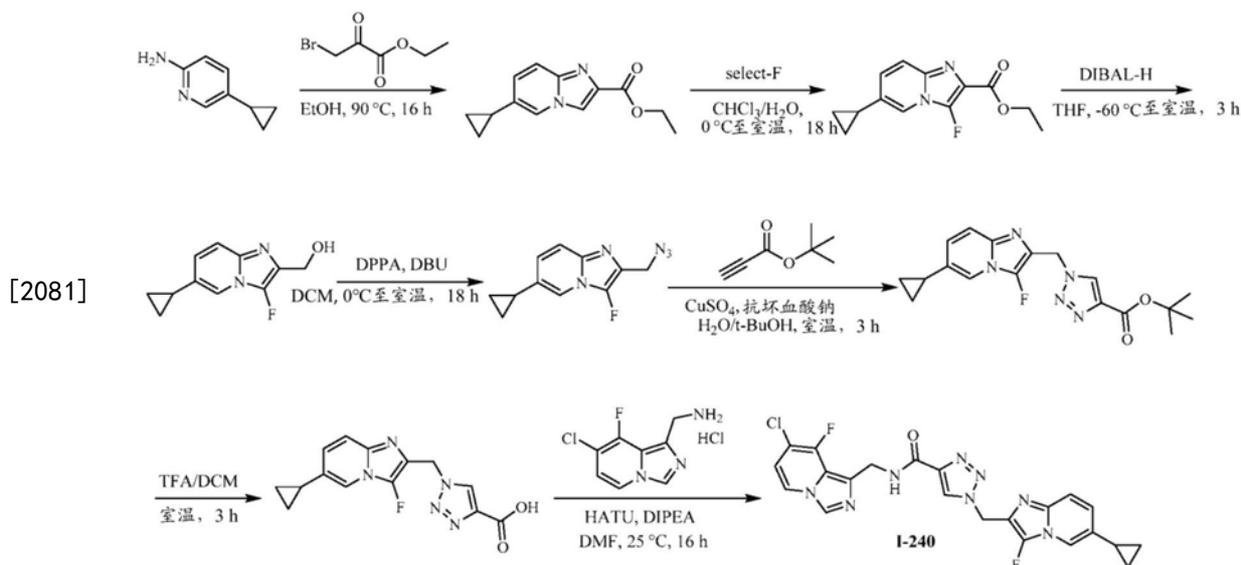
[2076] 1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在室温下,向在t-BuOH/H₂O(2mL/2mL)中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(80mg,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加丙炔酸叔丁酯(51.7mg,0.41mmol)、抗坏血酸钠(13.7mg,0.07mmol)和CuSO₄(11.0mg,0.07mmol)。将混合物搅拌2h。添加水(15mL)并通过DCM(30mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩,以得到呈红色油状物的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(70mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:358.2。

[2077] 1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在DCM(3mL)中的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(70mg,粗品)的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物搅拌1h。将混合物过滤并浓缩,以得到呈棕色油状物的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(80mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:302.1。

[2078] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-239)的合成。在室温下,向在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(80mg,粗品)的溶液中添加EDCI(76.4mg,0.40mmol)、HOBT(54mg,0.40mmol)、DIPEA(137mg,1.06mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(62mg,0.26mmol)。将混合物搅拌16h。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(5.7mg,产率:4步8%)。ESI-MS[M+H]⁺:483.0。纯度:98.37%(214nm),96.66%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 8.70(t,J=5.5Hz,1H),8.54(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.39(d,J=7.5Hz,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.80(s,1H),7.35(d,J=10.9Hz,1H),6.80-6.74(m,1H),5.71(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),1.96-1.87(m,1H),0.98-0.89(m,2H),0.74-0.64(m,2H)。

[2079] 实施例240

[2080] 方案239



[2082] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在EtOH(100mL)中的乙基5-环丙基吡啶-2-胺(6g,44.8mmol)和3-溴-2-氧代丙酸乙酯(13.0g,67.2mmol)的混合物在90℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并用H₂O(200mL)稀释,用EtOAc(50mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈棕色油状物的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(3.5g,产率:34%)。ESI-MS[M+H]⁺:231.2。

[2083] 6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在CHCl₃/H₂O(45mL/15mL)中的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(3.5g,15.2mmol)的溶液中添加DMPA(1.96g,16.1mmol)和select-F(11.4g,32.2mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。将反应物用H₂O(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩以得到残余物,将其通过快速柱色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(1.5g,产率:38%)。ESI-MS[M+H]⁺:249.1

[2084] (6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇的合成。在-60℃下,向在THF(50mL)中的6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯(1.3g,5.2mmol)的混合物中添加DIBAL-H(15.7mL,15.7mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3h。将反应混合物用饱和水性NH₄Cl(50mL)淬灭,并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到残余物,将其通过快速柱色谱法(PE/EA=1/2)纯化,以得到(6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(0.95g,产率:88.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:207.1

[2085] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在0℃下,向在DCM(20mL)中的(5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲醇(0.95g,4.6mmol)和DPPA(3.8g,13.8mmol)的混合物中添加DBU(2.1g,13.8mmol)。将反应混合物用N₂脱气,并在室温下搅拌18h。将反应混合物用H₂O(30mL)淬灭并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到残余物,将其通过快速柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到2-(叠氮甲基)-6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(0.8g,产率:75%)。ESI-MS[M+H]⁺:232.2

[2086] 1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH/H₂O(5mL/5mL)中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1H-吡啶(1.12g,4.484mmol)、丙炔酸叔丁酯(734mg,5.81mmol)、抗坏血酸钠(192mg,0.96mmol)和CuSO₄

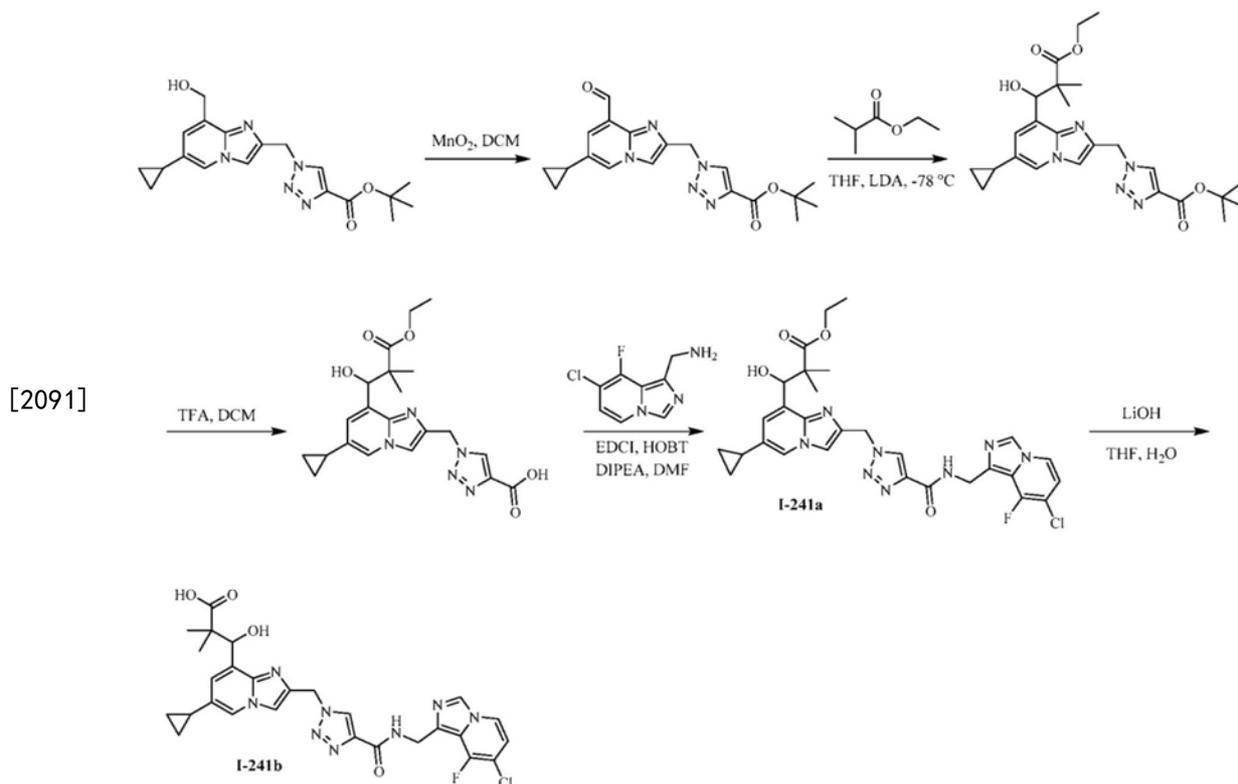
(155mg, 1.96mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (50mL) 稀释, 用DCM/MeOH (10/1, 500mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并浓缩以得到粗品, 将其通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (500mg, 产率:30%)。ESI-MS [M+H]⁺:357.1

[2087] 1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在TFA/DCM (0.5mL/1.5mL) 中的1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (400mg, 1.12mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应物蒸发以除去溶剂, 以得到呈黑色油状物的1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (400mg, 粗品), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:301.9

[2088] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-240) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (400mg, 来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (249mg, 1.06mmol)、HATU (509mg, 1.33mmol) 和DIPEA (808mg, 6.23mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用H₂O (80mL) 稀释并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (50mg, 产率:10%)。ESI-MS [M+H]⁺:483.0。纯度:99.06 (214nm), 100 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 6.76 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.78-0.70 (m, 2H)。

[2089] 实施例241

[2090] 方案240



[2092] 1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在DCM (50mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (2.0g, 5.4mmol) 的溶液中添加 MnO_2 (939.6mg, 10.8mmol)。将混合物在室温下搅拌48h。将混合物过滤,并用DCM (100mL) 洗涤。将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (1.4g, 产率:70.7%)。ESI-MS $[M+H]^+$:368.2

[2093] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-1-羟基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在-78°C下,向在干THF (30mL) 中的异丁酸乙酯 (474mg, 4.08mmol) 的溶液中添加LDA (4.28mL, 在THF中的1M溶液, 4.28mmol)。将反应混合物在-78°C下搅拌30min。然后向其中添加在THF (3mL) 中的1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (300mg, 0.817mmol) 的溶液。将所得反应混合物在-78°C下再搅拌50min。将反应物用饱和水性 NH_4Cl (50mL) 淬灭,用EtOAc (40mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-1-羟基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (240mg, 产率:60.7%)。ESI-MS $[M+H]^+$:484.2。

[2094] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-1-羟基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在DCM (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-1-羟基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (240mg, 0.49mmol) 的溶液中添加TFA (1mL)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩,以得到1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-1-羟基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (225mg粗品),其在

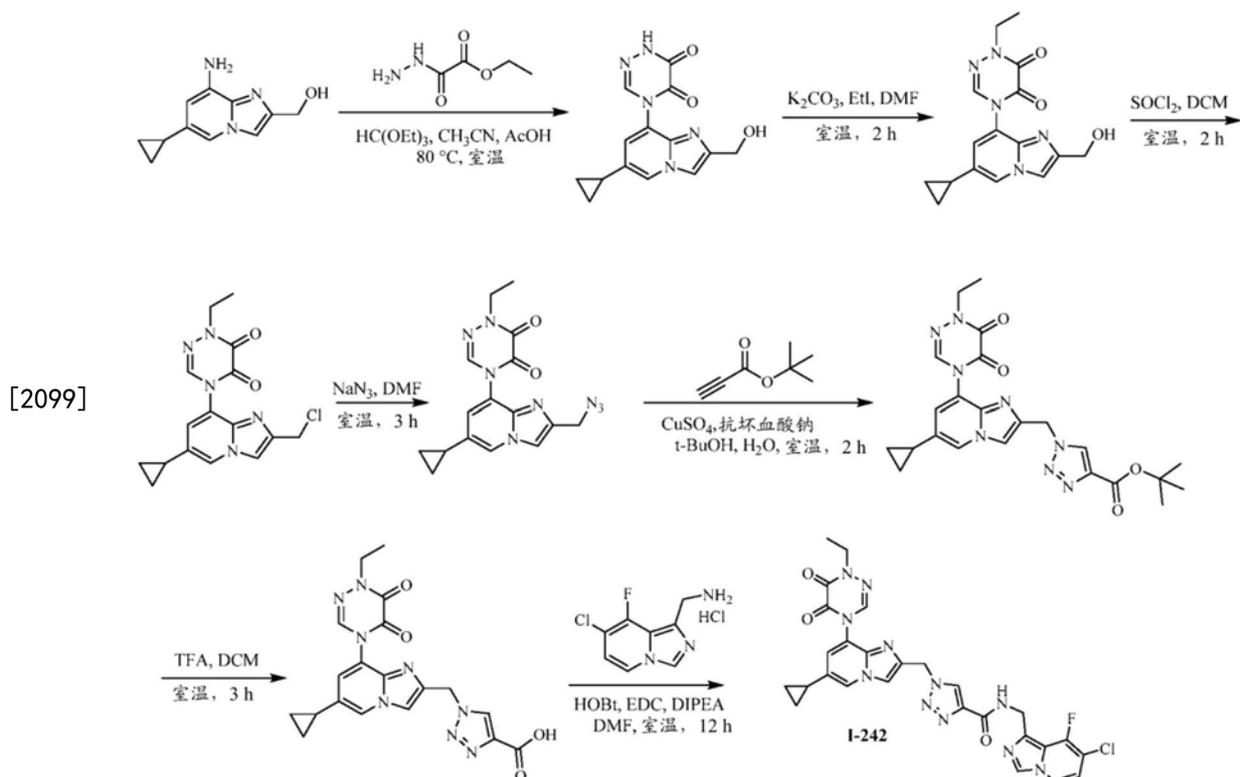
没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:428.2。

[2095] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙酸乙酯(I-241a)的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(1-氟乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(225mg,来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(125mg,0.53mmol)、EDCI(151mg,0.79mmol)、HOBT(106.7mg,0.79mmol)的溶液中添加DIPEA(340mg,2.63mmol)。将所得反应物在室温下搅拌16h。加水(50mL),用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙酸乙酯(170mg,产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:609.2。纯度:98.6%(214nm),100.0%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.68(t,J=5.5Hz,1H),8.49(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.26(d,J=1.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.80(s,1H),6.97(d,J=1.5Hz,1H),6.78-6.74(m,1H),5.73(s,2H),5.62(s,1H),5.51(s,1H),4.69(d,J=5.5Hz,3H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),1.98-1.91(m,1H),1.13-1.07(m,6H),0.96-0.91(m,5H),0.68-0.59(m,2H)。

[2096] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙酸(I-241b)的合成。向在THF/H₂O(4mL/2mL)中的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙酸乙酯(160mg,0.26mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(32mg,0.78mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其用制备型HPLC纯化,以得到3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙酸(91mg,59.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:581.2。纯度:99.52%(214nm),100%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.14(s,1H),8.69(t,J=5.5Hz,1H),8.50(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.26(d,J=1.2Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.79(s,1H),6.97(d,J=1.4Hz,1H),6.77-6.74(m,1H),5.74(s,2H),5.58(s,1H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),1.97-1.91(m,1H),1.01(s,2H),0.96-0.92(m,2H),0.87(s,2H),0.71-0.59(m,2H)。

[2097] 实施例242

[2098] 方案241



[2100] 4-(6-环丙基-2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮的合成。向在MeCN(25mL)中的(8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇(406mg,2mmol)的混合物中添加HC(OEt)₃(1.2g,8mmol)。将混合物在80℃下搅拌1h。然后添加AcOH(180mg,3mmol)和2-胍基-2-氧代乙酸乙酯(670mg,5mmol)。将所得反应物在80℃下再搅拌16h。将反应混合物过滤并干燥,以得到呈黄色固体的4-(6-环丙基-2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(200mg,产率:33%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:300.1。

[2101] 4-(6-环丙基-2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮的合成。向在DMF(5mL)中的4-(6-环丙基-2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(175mg,0.6mmol)和K₂CO₃(400mg,2.9mmol)的混合物中添加EtI(273mg,1.8mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。添加水(30mL)并用EtOAc(50mL×3)萃取。将滤液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈黄色油状物的4-(6-环丙基-2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(200mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:328.1。

[2102] 4-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮的合成。向在DCM(5mL)中的4-(6-环丙基-2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(200mg粗品)的混合物中添加SOCl₂(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物浓缩,以得到呈黄色油状物的4-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(220mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:346.1。

[2103] 4-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮的合成。向在DMF(5mL)中的4-(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡

啉-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(220mg,来自前一步骤中的粗品)的混合物中添加NaN₃(65mg,1mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。将水(25mL)添加到反应物中,并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色油状物的4-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(170mg,3步80%)。ESI-MS[M+H]⁺:353.1。

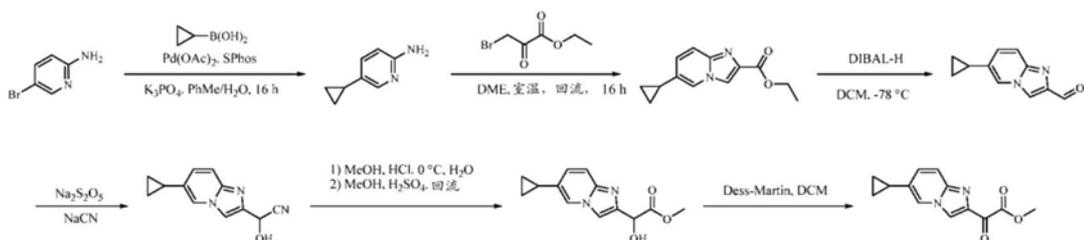
[2104] 1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在t-BuOH/H₂O(10mL/10mL)中的4-(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-1-乙基-1,4-二氢-1,2,4-三嗪-5,6-二酮(170mg,0.48mmol)、CuSO₄(32mg,0.2mmol)和抗坏血酸钠(40mg,0.2mmol)的混合物中添加丙炔酸叔丁酯(95mg,0.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,产率:87%)。ESI-MS[M+H]⁺:479.2。

[2105] 1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,0.42mmol)的混合物中添加TFA(3mL)。将反应溶液在室温下搅拌3h。将反应物浓缩,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(230mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:423.2。

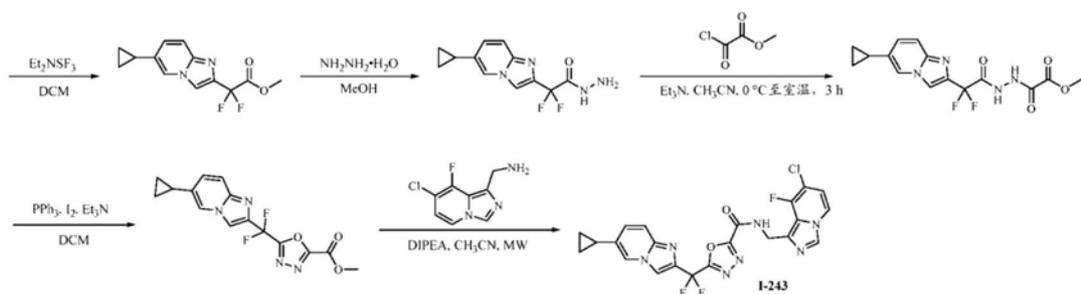
[2106] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-242)的合成。向在DMF(8mL)中的1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(230mg,粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)甲胺盐酸盐(142mg,0.6mmol)和DIPEA(325mg,2.5mmol)的混合物中添加HOBt(135mg,1mmol)和EDCI(193mg,1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。添加水(40mL)并将混合物用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈灰白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啉-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(1-乙基-5,6-二氧化-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(150mg,产率:59%)。ESI-MS[M+H]⁺:604.1。纯度:98.3%(214nm),98.2%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.70(t,J=5.3Hz,1H),8.54-8.53(m,2H),8.44(s,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.98(s,1H),7.94(s,1H),7.32(d,J=1.5Hz,1H),6.76(t,J=7.4Hz,1H),5.75(s,2H),4.69(d,J=5.4Hz,2H),3.92(q,J=7.2Hz,2H),2.03-1.96(m,1H),1.28(t,J=7.2Hz,3H),1.05-0.91(m,2H),0.74-0.59(m,2H)。

[2107] 实施例243

[2108] 方案242



[2109]



[2110] 5-环丙基吡啶-2-胺的合成。向在甲苯/H₂O (500mL/50mL) 中的5-溴吡啶-2-胺 (40g, 232mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (29.92g, 348mmol)、Pd(OAc)₂ (65.19g, 23.2mmol)、SPhos (10.24g, 23.2mmol) 和K₃PO₄ (147.5g, 696mmol)。将反应混合物在95°C下在氮气下搅拌16h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (400mL) 并将混合物用DCM (500mL × 2) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基吡啶-2-胺 (26g, 产率: 84%)。ESI-MS [M+H]⁺: 135.1。

[2111] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在室温下, 向在DME (50mL) 中的5-环丙基-4-甲基吡啶-2-胺 (5g, 37.31mmol) 的溶液中添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (7.27g, 37.26mmol)。将所得混合物在90°C下搅拌16h, 然后在真空中浓缩。添加H₂O (500mL), 通过添加饱和NaHCO₃溶液将混合物的pH值调节至8, 然后将混合物用EtOAc (400mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/EA = 5/1) 纯化, 以得到呈固体的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (3.8g, 产率: 44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 230.9。

[2112] 6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛的合成。向在DCM (60mL) 中的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸乙酯 (3.8g, 16.5mmol) 的溶液中逐滴添加DIBAL-H (16.5mL, 在DCM中1M, 16.5mmol), 在-78°C下搅拌5h。将混合物用NaHCO₃ (20mL) 淬灭并用DCM (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (EA/PE = 10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛 (1.65g, 产率: 54%)。ESI-MS [M+H]⁺: 187.0

[2113] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-羟基乙腈的合成。向在H₂O (150mL) 中的Na₂S₂O₅ (1.68g, 8.86mmol) 的溶液中添加6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛 (1.65g, 8.86mmol)。将混合物在室温下搅拌2h后, 添加NaCN (869mg, 17.72mmol), 并将混合物再搅拌15h。收集沉淀物并将其用H₂O (50mL) 洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-羟基乙腈 (1.62g, 产率: 85%)。ESI-MS [M+H]⁺: 214.0。

[2114] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-羟基乙酸甲酯的合成。将在MeOH.HCl (100mL) 中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-羟基乙腈 (1.3g, 6.1mmol) 的溶液在0°C下搅拌5h。在0°C下, 将混合物用冰H₂O缓慢处理, 在室温下搅拌2h, 用碳酸氢钠调节至

pH>7,然后用DCM(100mL×3)萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩以得到粗混合物。将粗品溶解在MeOH(50mL)中并添加H₂SO₄(2M,5mL),并将所得混合物回流5h。将混合物浓缩,以得到呈白色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-羟基乙酸甲酯(1.5g,产率:99%)。ESI-MS[M+H]⁺:246.9。

[2115] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氧代乙酸甲酯的合成。向在DCM(60mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-羟基乙酸甲酯(1.5g,6.09mmol)的溶液中添加Dess-Martin(3.10g,7.31mmol),然后将混合物在室温下搅拌5h。将混合物用水性NaHCO₃处理并用DCM萃取。将合并的有机层浓缩以获得产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈白色固体的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氧代乙酸甲酯(1.0g,产率:67%)。ESI-MS[M+H]⁺:244.9。

[2116] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸甲酯的合成。在0℃下,向在DCM(30mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-氧代乙酸甲酯(700mg,2.87mmol)的溶液中添加DAST(2.31g,14.33mmol),然后将混合物在室温下搅拌过夜。添加水(30mL),然后用DCM(50mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩,以得到2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸甲酯(950mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:266.8。

[2117] 2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酰胺的合成。向在MeOH(20mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸甲酯(950mg粗品,来自上一步骤)的溶液中添加水合肼(357mg,7.14mmol),然后将混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂除去,以得到2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酰胺(1g,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:267.0。

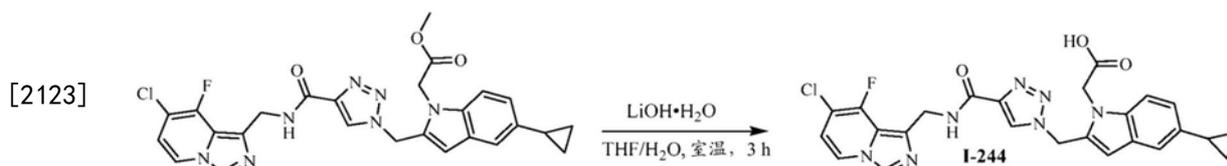
[2118] 2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酰基)肼基)-2-氧代乙酸甲酯的合成。向在CH₃CN(12mL)中的2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酰胺(275mg,来自上一步骤中的粗品)的溶液中添加2-氯-2-氧代乙酸甲酯(133mg,1.86mmol),然后将混合物在0℃下搅拌0.5h。将混合物用H₂O(20mL)处理并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酰基)肼基)-2-氧代乙酸甲酯(297mg)。ESI-MS[M+H]⁺:352.9。

[2119] 5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸甲酯的合成。向配备有搅拌棒和氮气入口的50mL 3颈烧瓶中注入三苯基膦(313mg,1.19mmol)和无水DCM(17mL),并将温度保持在环境温度。在10分钟内分批添加碘(303mg,1.19mmol),使碘溶解,之后继续添加。将所得深红色溶液再搅拌15min。将配备有搅拌棒、氮气入口的单独的50mL 3颈烧瓶置于环境温度下,并注入2-(2-(2-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酰基)肼基)-2-氧代乙酸甲酯(280mg,0.79mmol)和无水DCM(10mL)以得到浓白色悬浮液。添加三乙胺(321mg,3.18mmol),并将所得溶液搅拌15分钟以得到浅棕色溶液。添加磷酸溶液。将深红色溶液在室温下再搅拌60min。添加水并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩以得到深棕色固体,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1:1)纯化,以得到呈黄色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸甲酯(130mg,产率:49%)。ESI-MS[M+H]⁺:334.7。

[2120] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(I-243)的合成。向在CH₃CN(3mL)中的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸甲酯(45mg, 0.134mmol)的溶液中添加DIPEA(67mg, 0.336mmol),然后将混合物在80℃下在微波下搅拌1h。将溶剂除去以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺(14.8mg, 产率:22%)。ESI-MS [M+H]⁺:501.4。纯度:97.42%(214nm) 97.90%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.88(t, J=4.0Hz, 1H), 8.48(d, J=4.0Hz, 1H), 8.42(d, J=8.0Hz, 2H), 8.23(d, J=8.0Hz, 1H), 7.55(d, J=8.0Hz, 1H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 6.79(t, J=8.0Hz, 1H), 4.74(d, J=4.0Hz, 2H), 2.01-1.98(m, 1H), 0.98-0.94(m, 2H), 0.74-0.71(m, 2H)。

[2121] 实施例244

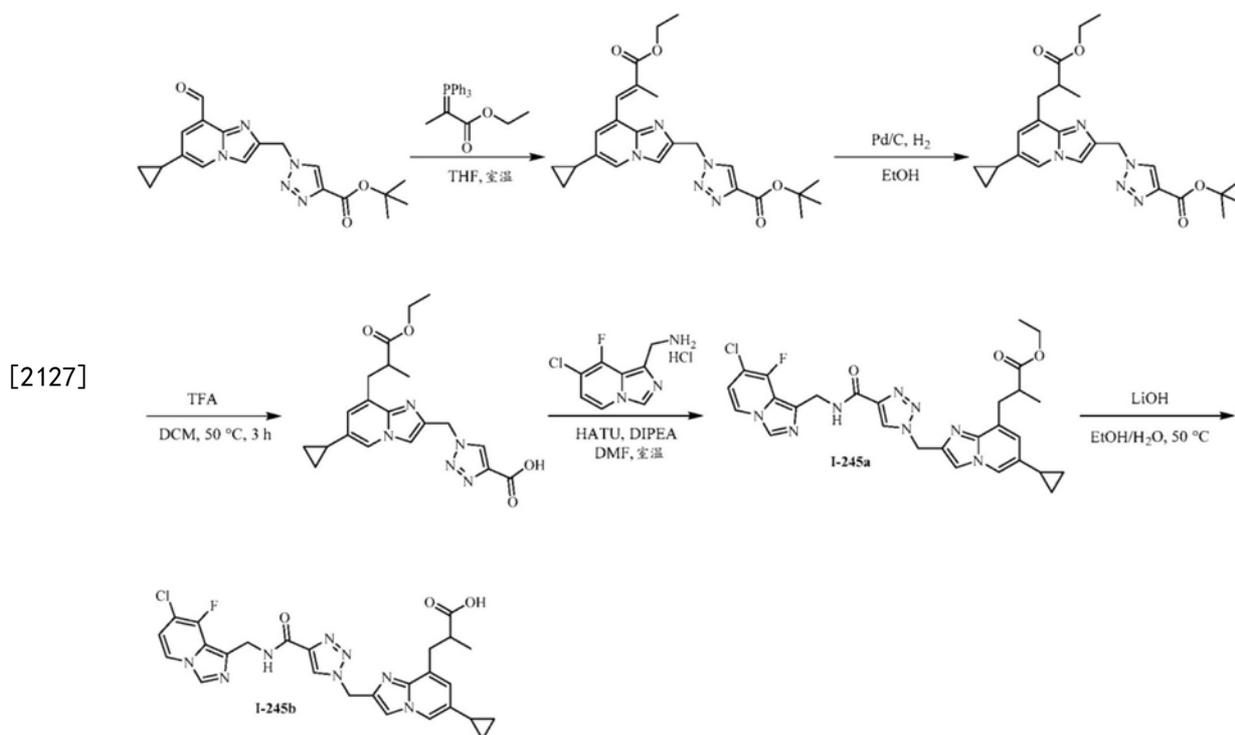
[2122] 方案243



[2124] 2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)乙酸(I-244)的合成。将在THF/H₂O(5mL/2mL)中的2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(40mg, 0.075mmol)和LiOH·H₂O(16mg, 0.37mmol)的混合物在室温下搅拌3h。LCMS证实原料完全消耗,并检测到目标材料。将反应混合物调节至pH约3。然后添加水并用DCM/MeOH(30mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈棕色固体的2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)乙酸(1.2mg, 产率:3%)。ESI-MS [M+H]⁺:522.1。纯度:96.69%(214nm), 82.74%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.89(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.50-8.41(m, 2H), 8.20(d, J=7.3Hz, 1H), 7.28-7.19(m, 2H), 6.89(d, J=8.5Hz, 1H), 6.76(t, J=6.8Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 5.84(s, 2H), 5.04(s, 2H), 4.68(d, J=5.0Hz, 2H), 1.96(s, 1H), 0.89(d, J=7.2Hz, 2H), 0.62(d, J=4.2Hz, 2H)。

[2125] 实施例245

[2126] 方案244



[2128] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在THF (20mL) 中的1-((6-环丙基-8-甲酰基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(450mg, 1.23mmol) 的悬浮液中逐滴添加2-(三苯基-15-亚膦酰基)丙酸乙酯(445mg, 1.23mmol)。将所得反应溶液在50℃下搅拌5h。将反应物用饱和水性NH₄Cl溶液(20mL)淬灭。将层分离并将水相用EtOAc (100mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和水性盐水(50mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过柱色谱法(DCM:MeOH=50:1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(450mg, 81%)。ESI-MS[M+H]⁺:452.3。

[2129] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在乙醇(20mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(450mg, 1mmol)的溶液中添加Pd/C(200mg)。添加氢气气球,并将反应物抽真空并用氢气回填三次。将反应物在0℃下在氢气球下搅拌3h,通过硅藻土垫过滤并在真空中浓缩以得到粗化合物。将粗化合物通过快速硅胶色谱法(EA/PE=1:2)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(300mg, 66%)。ESI-MS[M+H]⁺:454.2。

[2130] 1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(288mg, 0.64mmol)的溶液中添加TFA(2mL)。将反应混合物在50℃下搅拌3h。LCMS显示反应完全。将反应混合物的溶剂在减压下蒸发,以得到1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸。将呈黄色固体的粗产物

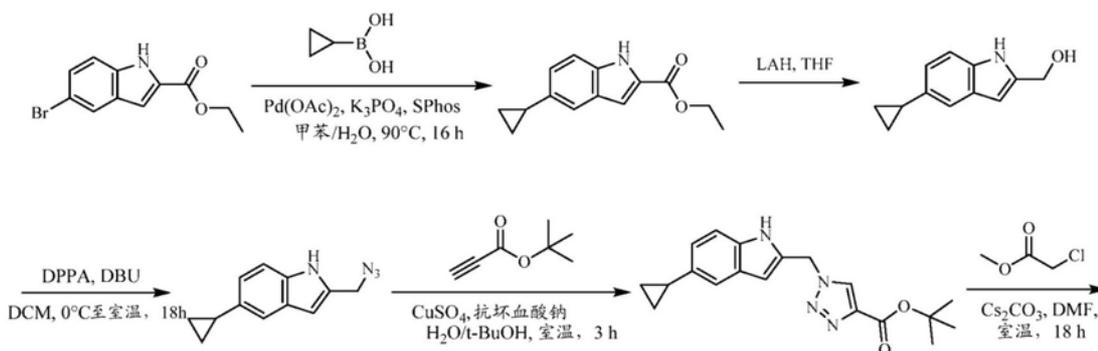
(300mg,粗品)在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:398.2。

[2131] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-甲基丙酸乙酯(I-245a)的合成。向在干DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(150mg,粗品)的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(141mg,0.60mmol)、HATU(274mg,0.72mmol)和DIPEA(387mg,3mmol),将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H₂O(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-甲基丙酸乙酯(100mg,产率:2步54%)。ESI-MS[M+H]⁺:579.2。纯度:97.70%(214nm),98.50%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.54(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.21(m,2H),7.76(s,1H),6.77(m,2H),5.74(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),3.96(m,2H),3.08(m,2H),2.90(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.05(m,6H),0.96-0.85(m,2H),0.68-0.58(m,2H)。

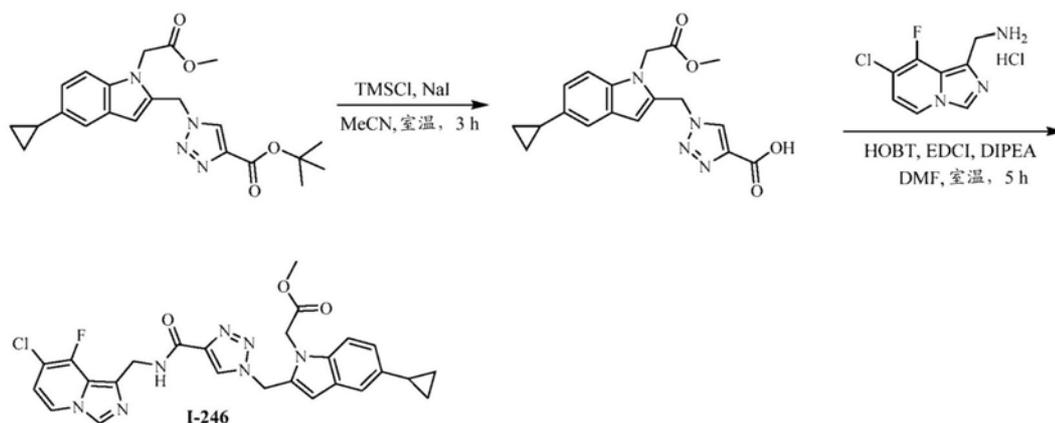
[2132] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-甲基丙酸(I-245b)的合成。在室温下,向溶解于MeOH(5mL)和H₂O(5mL)中的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-甲基丙酸乙酯(90mg,0.16mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(54.6mg,1.3mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌5h。将反应混合物的溶剂在减压下蒸发。然后通过HCl(1N)将混合物的pH酸化至约2,并通过过滤收集沉淀的固体,以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2-甲基丙酸(25mg,产率28%)。ESI-MS[M+H]⁺:551.2。纯度:99.76%(214nm),100%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.18(s,1H),8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.55(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.20(m,2H),7.75(s,1H),6.77(m,2H),5.74(s,2H),4.70(d,J=5.4Hz,2H),3.12(m,1H),2.99(m,1H),2.83(m,1H),1.88(m,1H),1.05(d,J=6.9Hz,3H),0.95-0.85(m,2H),0.70-0.58(m,2H)。

[2133] 实施例246

[2134] 方案245



[2135]



[2136] 5-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯的合成。将在甲苯/H₂O (150mL/15mL) 中的5-溴-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (15g, 55.9mmol)、环丙基硼酸 (14.4g, 167.7mmol)、Pd(OAc)₂ (1.29g, 5.59mmol)、SPhos (2.29g, 5.59mmol) 和K₃PO₄ (35.6g, 167.7mmol) 的混合物在90℃下搅拌16h。将反应混合物过滤, 用EtOAc (300mL) 洗涤。将滤液在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用硅胶色谱法 (EA/PE=1/3) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-环丙基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (7.2g, 产率: 56.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 230.1

[2137] (5-环丙基-1H-吲哚-2-基) 甲醇的合成。在0℃下, 向在THF (100mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (9.0g, 39.3mmol) 的溶液中分批添加LAH (1.8g, 47.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。在0℃下, 将反应物用H₂O (2mL)、10% NaOH溶液 (2mL) 淬灭, 然后用H₂O (6mL) 萃取。将混合物过滤并将滤饼用EtOAc (100mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到粗品, 将其通过快速柱色谱法 (PE/EA=1/2) 纯化, 以得到呈黄色油状物的(5-环丙基-1H-吲哚-2-基) 甲醇 (7.0g, 产率: 95%)。ESI-MS [M+H]⁺: 188.0

[2138] 2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1H-吲哚的合成。在0℃下, 向在DCM (100mL) 中的(5-环丙基-1H-吲哚-2-基) 甲醇 (5.61g, 30.0mmol) 和DPPA (2.48g, 90.0mmol) 的混合物中添加DBU (13.7g, 90mmol)。将反应混合物用N₂脱气, 并在室温下搅拌18h。将反应混合物用H₂O (200mL) 淬灭并用DCM (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过快速柱色谱法 (PE/EA=1/1) 纯化, 以得到2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1H-吲哚 (2.5g, 产率: 39%)。ESI-MS [M+H]⁺: 213.0

[2139] 1-((5-环丙基-1H-吲哚-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH/H₂O (25mL/25mL) 中的2-(叠氮甲基)-5-环丙基-1H-吲哚 (4.9g, 23.11mmol)、丙炔酸叔丁酯 (3.49g, 27.73mmol)、抗坏血酸钠 (915mg, 4.62mmol) 和CuSO₄ (735mg, 4.62mmol) 的混

合物在室温下搅拌3h。将反应物用H₂O (100mL) 稀释,用DCM/MeOH (10/1, 100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈固体的1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (3g, 产率:38%)。ESI-MS [M+H]⁺:339.1

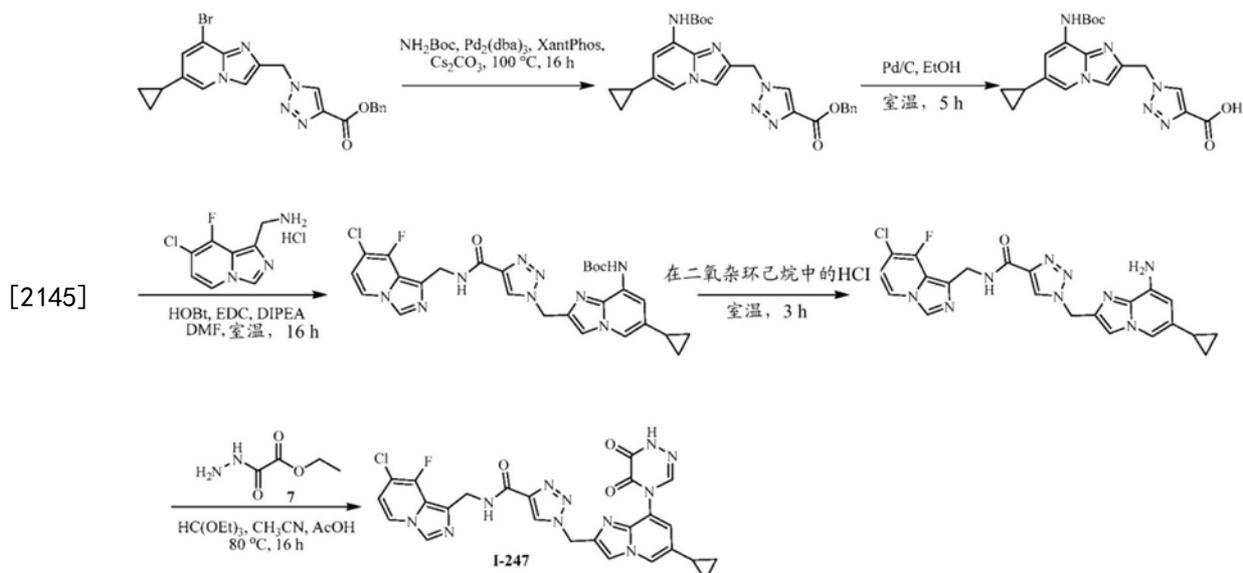
[2140] 1-((5-环丙基-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (400mg, 1.18mmol)、2-氯乙酸甲酯 (256mg, 2.37mmol) 和Cs₂CO₃ (770mg, 2.37mmol) 在DMF (4mL) 中的混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物用H₂O (50mL) 稀释,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=25/1) 纯化,以得到呈黄色固体的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 噁唑-4-羧酸乙酯 (450mg, 产率:93%)。ESI-MS [M+H]⁺:411.2

[2141] 1-((5-环丙基-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在MeCN (10mL) 中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基) 噁唑-4-羧酸乙酯 (450mg, 1.1mmol) 和NaI (495mg, 3.3mmol) 的混合物中添加TMSCl (356mg, 3.3mmol)。并将反应物在室温下搅拌3h。将水 (5mL) 添加到反应物中,并将混合物冷冻干燥,以得到呈黄红色固体的1-((5-环丙基-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (900mg, 粗品),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺:354.9

[2142] 2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯 (I-246) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((5-环丙基-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (900mg, 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (389mg, 1.65mmol)、HOBT (223mg, 1.65mmol)、EDCI (315mg, 1.65mmol) 和DIPEA (426mg, 3.3mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用H₂O (80mL) 稀释并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯 (40mg, 产率:7%)。ESI-MS [M+H]⁺:536.1。纯度:99.72% (214nm), 97.06% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.68 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H)。

[2143] 实施例247

[2144] 方案246



[2146] 1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸苄酯的合成。向在二氧杂环己烷(20mL)中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸苄酯(1.2g, 2.65mmol)、NH₂Boc(372mg, 3.2mmol)和Cs₂CO₃(2.16g, 6.63mmol)的混合物中添加Pd₂(dba)₃(280mg, 0.27mmol)和XantPhos(156mg, 0.27mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h。将水(50mL)添加到反应物中,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到残余物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=3/1至1/1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸苄酯(800mg,产率:62%)。ESI-MS[M+H]⁺:489.2

[2147] 1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在EtOH(30mL)中的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸苄酯(800mg, 1.64mmol)和Pd/C(100mg, 10%)的混合物在室温下在H₂气氛下搅拌5h。将反应混合物过滤,将滤饼用MeOH(50mL)洗涤。将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(650mg,产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:399.1。

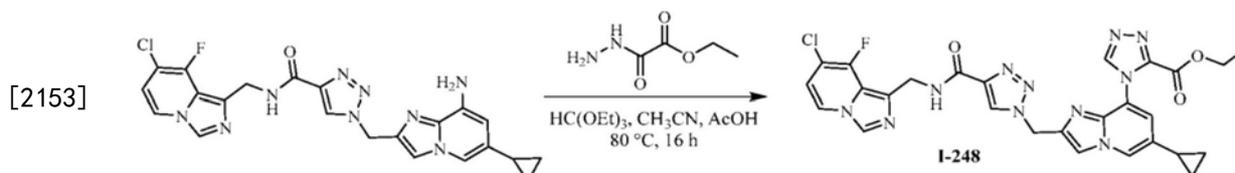
[2148] (2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。向在DMF(10mL)中的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(650mg, 1.63mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(460mg, 1.95mmol)和DIPEA(1.1g, 8.15mmol)的混合物中添加HOBT(440mg, 3.26mmol)和EDC(626mg, 3.26mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。将水(50mL)添加到反应物中,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(850mg,产率:90%)。ESI-MS[M+H]⁺:581.1。

[2149] 1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在10mL HCl(在二氧杂环己烷中的4N溶液)中的(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(850mg, 1.46mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应物浓缩,以得到呈黄色固体的1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(700mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:480.1。

[2150] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(5,6-二氧代-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在MeCN(15mL)中的1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(350mg, 0.73mmol)和TEA(147mg, 1.46mmol)的混合物中添加HC(OEt)₃(432mg, 2.92mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。然后向其中添加AcOH(66mg, 1.1mmol)和2-胍基-2-氧代乙酸乙酯(241mg, 1.82mmol)。在80℃下搅拌16h后,将反应物浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(5,6-二氧代-5,6-二氢-1,2,4-三嗪-4(1H)-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(20mg,产率:4.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:576.1。纯度:98.2%(214nm),98.0%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.53(s, 1H), 8.71(t, J=5.3Hz, 1H), 8.54-8.53(m, 2H), 8.44(d, J=2.1Hz, 1H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.32(s, 1H), 6.80-6.72(m, 1H), 5.74(s, 2H), 4.69(d, J=5.4Hz, 2H), 2.03-1.95(m, 1H), 1.00-0.96(m, 2H), 0.71-0.67(m, 2H)。

[2151] 实施例248

[2152] 方案247

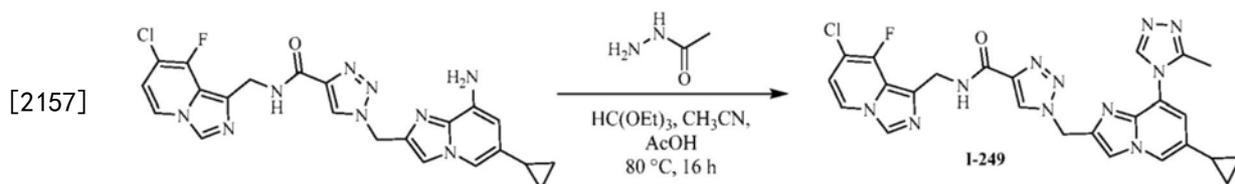


[2154] 4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(I-248)的合成。向在MeCN(15mL)中的1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(350mg, 0.73mmol)和TEA(147mg, 1.46mmol)的混合物中添加HC(OEt)₃(432mg, 2.92mmol)。将混合物在80℃下搅拌1h。然后添加AcOH(66mg, 1.1mmol)和2-胍基-2-氧代乙酸乙酯(241mg, 1.82mmol)。在80℃下搅拌16h后,冷却,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯(10mg,产率:2.3%)。ESI-MS[M+H]⁺:604.1。纯度:96.6%(214nm),94.4%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.07(s, 1H), 8.69(t, J=5.5Hz, 1H), 8.55(d, J=1.3Hz, 1H), 8.51-8.37(m, 2H), 8.20(d, J=7.4Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.43(d, J=1.5Hz, 1H), 6.76(dd, J=7.3,

6.6Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.97 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.06-0.94 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.81-0.68 (m, 2H)。

[2155] 实施例249

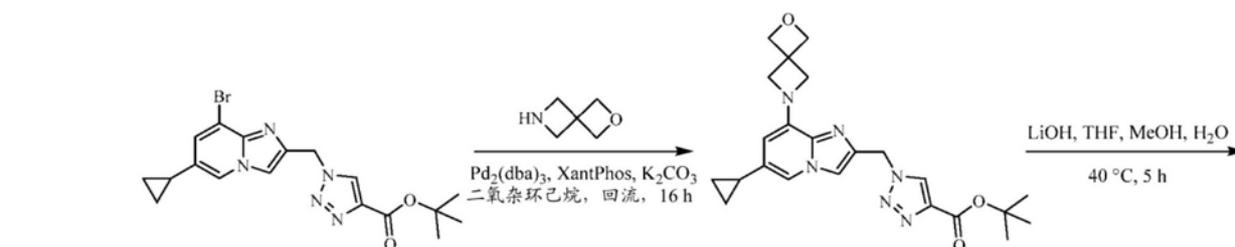
[2156] 方案248



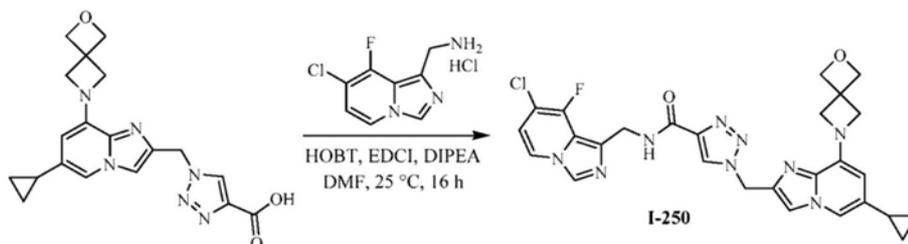
[2158] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-249) 的合成。向在MeCN (3mL) 中的1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (48mg, 0.1mmol) 和TEA (20mg, 0.2mmol) 的混合物中添加HC(OEt)₃ (60mg, 0.4mmol)。将混合物在80°C下搅拌1h。然后将AcOH (18mg, 0.3mmol) 和乙酰肼 (19mg, 0.25mmol) 添加到上述反应物中。在80°C下搅拌16h后, 将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (20mg, 产率: 37%)。ESI-MS [M+H]⁺: 546.1。纯度: 97.0% (214nm), 98.3% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.77-8.65 (m, 2H), 8.54 (s, 2H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.30 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.69 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.81-0.71 (m, 2H)。

[2159] 实施例250

[2160] 方案249



[2161]



[2162] 1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在二氧杂环己烷 (8mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (350mg, 0.837mmol)、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷 (124mg, 1.255mmol)、Pd₂(dba)₃ (77mg, 0.0837mmol)、XantPhos

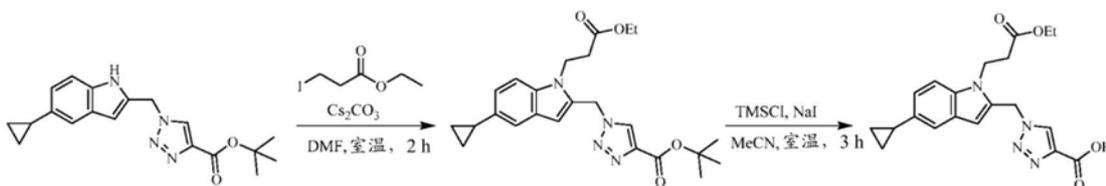
(97mg, 0.167mmol) 和 K_2CO_3 (347mg, 2.51mmol) 的混合物在 $100^\circ C$ 下在 N_2 下搅拌 16h。将反应混合物浓缩并在 DCM (80mL) 中稀释, 用 H_2O (80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/2) 纯化, 以得到呈浅棕色固体的 1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (290mg, 产率: 79%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 437.2。

[2163] 1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在甲醇 (3mL)、THF (3mL) 和 H_2O (1mL) 中的 1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (120mg, 0.275mmol) 的溶液中添加一水氢氧化锂 (46mg, 1.1mmol)。将混合物在 $40^\circ C$ 下搅拌 5h。将反应物浓缩以除去 MeOH 和 THF。并将残余物在 H_2O (20mL) 中稀释, 然后通过 HCl (0.5M) 将 pH 酸化至 5~6, 并用 DCM (30mL \times 5) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在真空中浓缩并干燥, 以得到呈白色固体的 1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (80mg, 76%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 381.1。

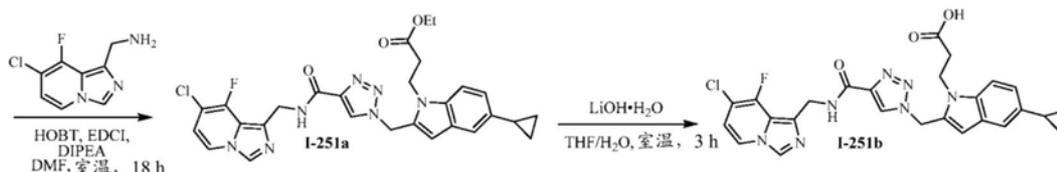
[2164] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-250) 的合成。将在 DMF (5mL) 中的 1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (80mg, 0.21mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (59mg, 0.25mmol)、EDCI (81mg, 0.42mmol)、HOBT (57mg, 0.42mmol) 和 DIPEA (163mg, 1.26mmol) 的混合物在 $25^\circ C$ 下搅拌 16h。将反应混合物倒入 H_2O (50mL) 中并用 EtOAc/THF (50mL \times 2, 5/1) 萃取。将合并的有机物用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过制备型 TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (70mg, 产率: 59%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 562.1。纯度: 98.96% (214nm), 98.79% (254nm)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 6.76 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.70-5.67 (m, 3H), 4.73-4.68 (m, 6H), 4.24 (s, 4H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H)。

[2165] 实施例 251

[2166] 方案 250



[2167]



[2168] 1-((5-环丙基-1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在DMF(10mL)中的1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,1.48mmol)、3-碘丙酸乙酯(508mg,2.23mmol)和Cs₂CO₃(1.45mg,4.44mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(100mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐水洗涤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,以得到呈黄色油状物的1-((5-环丙基-1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(550mg,产率:85%)。ESI-MS[M+H]⁺:439.1

[2169] 1-((5-环丙基-1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在MeCN(50mL)中的1-((5-环丙基-1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(500mg,1.14mmol)和NaI(342mg,2.28mmol)的混合物中添加TMSCl(370mg,3.38mmol),并将其在室温下搅拌3h。将反应物蒸发以除去溶剂,以得到呈浅红色油状物的1-((5-环丙基-1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(800mg,粗品),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:383.2

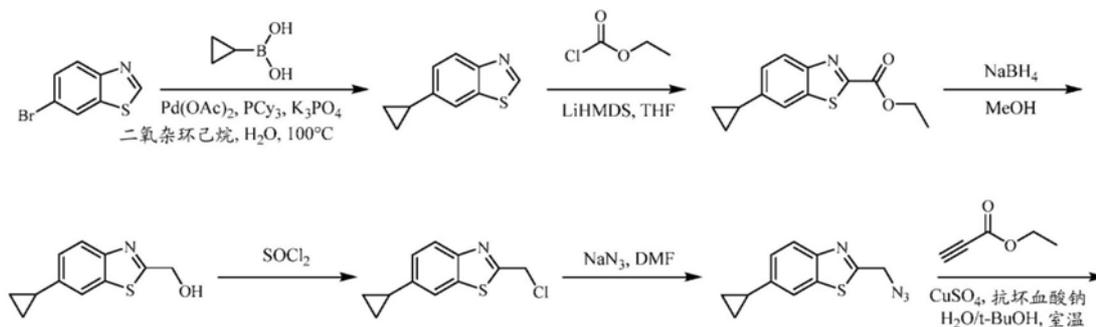
[2170] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯的合成。将在DMF(5mL)中的1-((5-环丙基-1-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(800mg,1.14mmol,粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(404mg,1.71mmol)、HOBT(231mg,1.71mmol)、EDCI(327mg,1.71mmol)和DIPEA(441mg,3.42mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(80mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用饱和盐H₂O洗涤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯(110mg,产率:18%)。ESI-MS[M+H]⁺:564.2。纯度:99.21%(214nm),98.16%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.72(t,J=5.4Hz,1H),8.54(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.34(d,J=8.5Hz,1H),7.23(d,J=1.3Hz,1H),6.94-6.87(m,1H),6.80-6.70(m,1H),6.39(s,1H),5.93(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),4.43(t,J=7.1Hz,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),2.58(t,J=7.1Hz,2H),2.00-1.90(m,1H),1.10(t,J=7.1Hz,3H),0.94-0.84(m,2H),0.66-0.57(m,2H)。

[2171] 3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)丙酸(I-251)的合成。将在THF/H₂O(5mL/2mL)中的2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(80mg,0.142mmol)和LiOH·H₂O(30mg,0.710mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物调节至pH约3。将混合物过滤,并将固体用H₂O(5mL×3)洗涤。然后将固体冷冻干燥,以得到呈白色固体的3-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)丙酸(50mg,产率:65.8%)。ESI-MS[M+H]⁺:536.2。纯度:98.73%(214nm),96.40%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.41(s,1H),8.72(t,J=5.4Hz,1H),8.53(s,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.34(d,J=8.5Hz,1H),7.23(d,J=1.1Hz,1H),6.94-6.87(m,1H),6.80-6.72(m,1H),6.36(s,1H),5.94(s,2H),4.69(d,

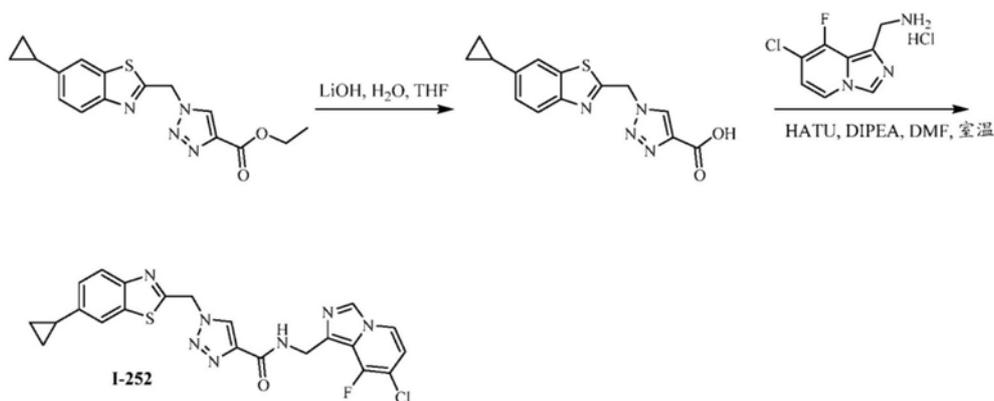
$J=5.4\text{Hz}, 2\text{H}$), $4.40\text{ (t, } J=7.1\text{Hz, } 2\text{H)}$, $2.54\text{ (t, } J=7.1\text{Hz, } 2\text{H)}$, $1.99\text{--}1.91\text{ (m, } 1\text{H)}$, $0.94\text{--}0.83\text{ (m, } 2\text{H)}$, $0.67\text{--}0.56\text{ (m, } 2\text{H)}$ 。

[2172] 实施例252

[2173] 方案251



[2174]



[2175] 6-环丙基苯并[d]噻唑的合成。向在二氧杂环己烷/ H_2O (60mL/6mL) 中的6-溴苯并[d]噻唑 (1g, 4.67mmol) 的溶液中添加环丙基硼酸 (803mg, 9.34mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (105mg, 0.467mmol)、 PCy_3 (262mg, 0.934mmol) 和 K_3PO_4 (2.974g, 14mmol)。将反应混合物在 100°C 下在氮气下搅拌14h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水 (40mL) 并将混合物用EtOAc (60mL \times 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-环丙基苯并[d]噻唑 (769mg, 产率: 94%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 176.1。

[2176] 6-环丙基苯并[d]噻唑-2-羧酸乙酯的合成。在 -78°C 下, 向在干THF (30mL) 中的6-环丙基苯并[d]噻唑 (689mg, 3.93mmol) 的溶液中逐滴添加LiHMDS (921mg, 5.5mmol), 并将混合物在 -78°C 下搅拌30min。并在5min的时间段内逐滴添加氯甲酸乙酯 (640mg, 5.9mmol)。将所得混合物在 -78°C 下再搅拌30min。然后将反应物用 H_2O (30mL) 淬灭, 将THF在真空中浓缩并用EtOAc (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=20/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的6-环丙基苯并[d]噻唑-2-羧酸乙酯 (236mg, 产率: 24%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 247.9。

[2177] (6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲醇的合成。向在MeOH (6mL) 中的6-环丙基苯并[d]噻唑-2-羧酸乙酯 (186mg, 0.75mmol) 的溶液中添加 NaBH_4 (57mg, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。然后将反应物用 H_2O (20mL) 淬灭, 在真空中浓缩并用EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc=2/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的乙基(6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲醇 (107mg, 产率: 69%)。

ESI-MS [M+H]⁺: 206.0。

[2178] 2-(氯甲基)-6-环丙基苯并[d]噻唑的合成。向在SOCl₂ (10mL) 中的乙基(6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲醇(107mg, 0.52mmol) 的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物在真空中浓缩, 以得到呈黄色油状物的2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并[d]噻唑(116mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 223.9。

[2179] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并[d]噻唑的合成。向在DMF (5mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基苯并[d]噻唑(116mg, 来自上一步骤中的粗品) 和NaN₃ (34mg, 0.52mmol) 的溶液。将反应混合物在室温下搅拌5h。添加水(50mL) 并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并[d]噻唑(105mg, 粗品)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 231.0。

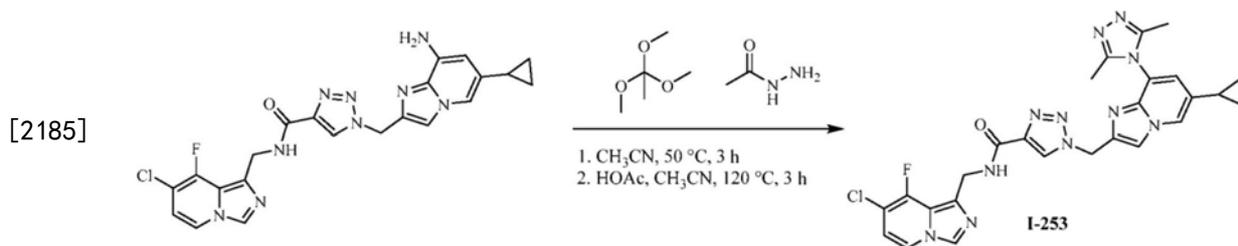
[2180] 1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH (3mL) 和H₂O (3mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基苯并[d]噻唑(105mg, 粗品)、丙炔酸乙酯(89mg, 0.91mmol)、CuSO₄ (23mg, 0.091mmol) 和抗坏血酸钠(27mg, 0.136mmol) 的溶液。将混合物在室温下搅拌2h。然后将反应物在真空中浓缩。将水(20mL) 添加到残余物中并用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=30/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(130mg, 产率: 3步76%)。ESI-MS [M+H]⁺: 329.0。

[2181] 1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (3mL/3mL) 的混合溶剂中的1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸乙酯(87mg, 0.26mmol) 和LiOH·H₂O (22mg, 0.52mmol) 的溶液在室温下搅拌过夜。然后将反应物浓缩以得到残余物。通过HCl (2N) 将残余物的pH调节至5, 然后在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸(100mg, 粗品)。将此材料在没有进一步纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 300.8。

[2182] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺(I-252) 的合成。在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-羧酸(100mg, 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐(71mg, 0.30mmol)、HATU (98mg, 0.51mmol) 和DIPEA (164mg, 1.27mmol) 的混合物。将所得混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩以除去DMF以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈浅黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基苯并[d]噻唑-2-基) 甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺(17mg, 产率: 14%)。ESI-MS [M+H]⁺: 482.0。纯度: 100% (214nm) 97.96% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (t, J=4.0Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.76 (t, J=4.2Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.75-0.72 (m, 2H)。

[2183] 实施例253

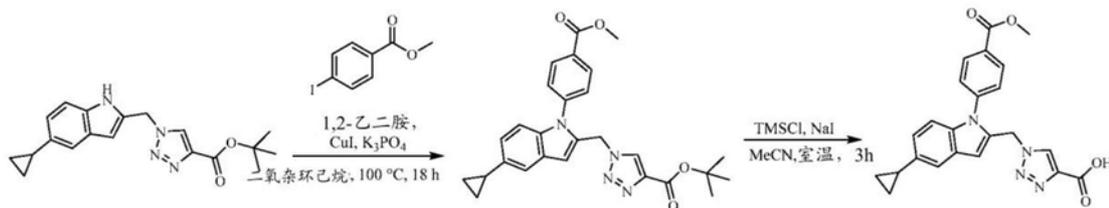
[2184] 方案252



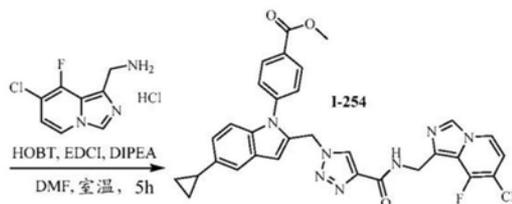
[2186] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-253) 的合成。向在 CH_3CN (2mL) 中的1-((8-氨基-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (100mg, 0.2mmol) 的混合物中添加1,1,1-三甲氧基乙烷 (124mg, 1.0mmol), 将混合物在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌1h。然后将乙酰肼 (81mg, 1.1mmol) 和 AcOH (72mg, 1.2mmol) 添加到上述反应物中。将所得反应混合物在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下再搅拌16h。向反应混合物中添加饱和水性 NaHCO_3 , 通过 EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$) 萃取。将合并的有机层通过盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化以获得呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (24mg, 产率: 21%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 560.1。纯度: 99.08% (214nm), 99.27% (254nm)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.55-8.54 (m, 2H), 8.45 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.76 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 5.73 (s, 2H), 4.70 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.03-1.96 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H)。

[2187] 实施例254

[2188] 方案253



[2189]



[2190] 1-((5-环丙基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在二氧杂环己烷 (10mL) 中的1-((5-环丙基-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (600mg, 1.78mmol)、4-碘苯甲酸甲酯 (1.86g, 7.10mmol)、1,2-乙二胺 (32mg, 0.36mmol)、 CuI (69g, 0.36mmol) 和 K_3PO_4 (755mg, 3.56mmol) 的混合物用 N_2 脱气, 并在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌18h。将反应混合物冷却至室温, 并用 H_2O (50mL) 稀释并用 EtOAc ($50\text{ mL} \times 3$) 萃取。将合并的有机层用饱和 H_2O 洗涤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 以

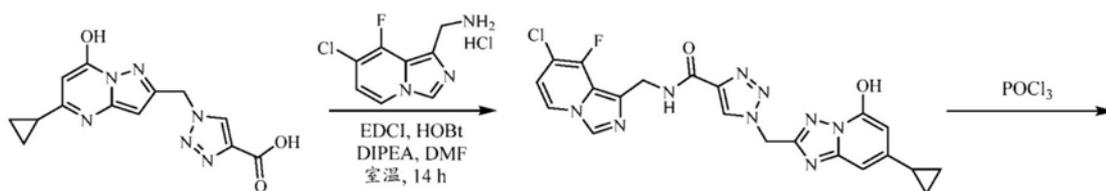
得到呈黄色固体的1-((5-环丙基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(430mg,产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:473.1

[2191] 1-((5-环丙基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在室温下,向在MeCN(10mL)中的1-((5-环丙基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(310mg,0.66mmol)和NaI(197mg,1.31mmol)的混合物中添加TMSCl(213mg,1.97mmol),并将其在室温下搅拌3h。蒸发以除去溶剂,以得到呈黄红色油状物的1-((5-环丙基-1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(600mg,粗品),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:417.2

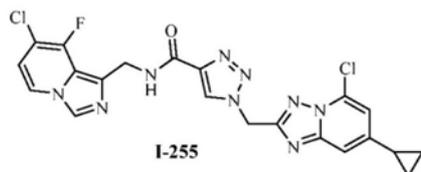
[2192] 4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(I-254)的合成。将在DMF(4mL)中的1-((5-环丙基-1-(2-甲氧基-2-氧乙基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(60mg,来自上一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(23.3mg,0.1mmol)、HOBT(134mg,0.1mmol)、EDCI(190mg,0.1mmol)和DIPEA(25.4mg,0.2mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(11mg,产率:28%)。ESI-MS[M+H]⁺:598.2。纯度:98.49%(214nm),96.69%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.64(t,J=5.4Hz,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.26(s,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),8.09(d,J=8.5Hz,2H),7.52(d,J=8.5Hz,2H),7.35(s,1H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.95-6.88(m,1H),6.80-6.72(m,1H),6.64(s,1H),5.80(s,2H),4.66(d,J=5.4Hz,2H),3.90(s,3H),2.04-1.93(m,1H),0.97-0.86(m,2H),0.68-0.58(m,2H)。

[2193] 实施例255

[2194] 方案254



[2195]



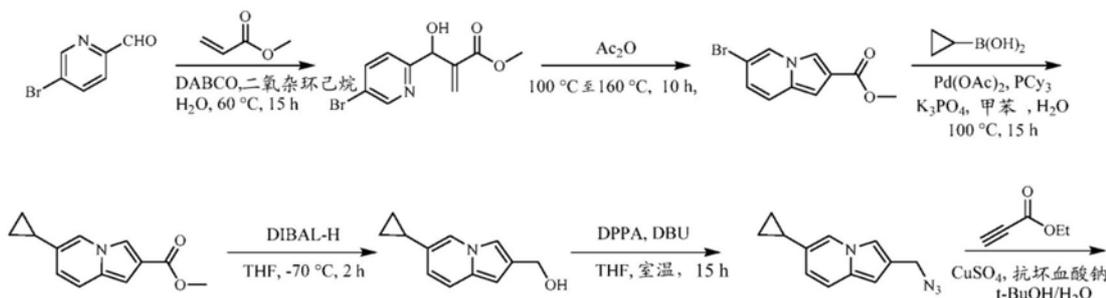
[2196] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基-5-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基苯并呋喃-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,0.33mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(85mg,0.36mmol)、EDCI(75mg,0.4mmol)和HOBT

(54mg, 0.4mmol) 的混合物中添加DIPEA (129mg, 1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈淡黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基-5-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (60mg, 37.5%)。ESI-MS [M+H]⁺: 482.0。

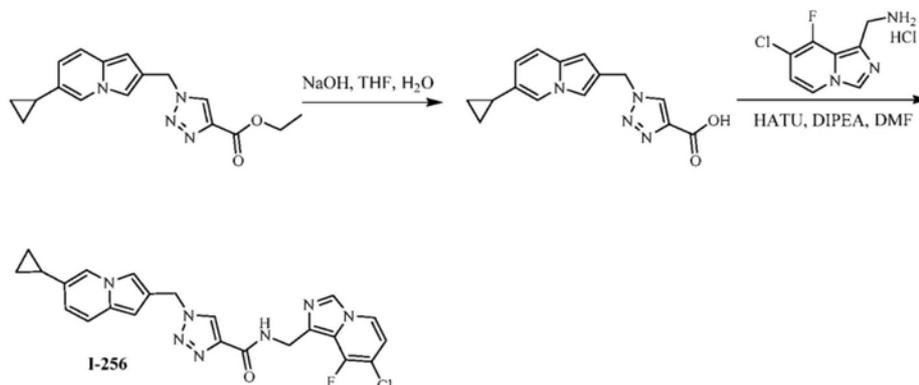
[2197] 1-((5-氯-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-255) 的合成。将在POCl₃ (10mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((7-环丙基-5-羟基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (40mg, 0.08mmol) 的溶液在80℃下搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩。将残余物倒入NaHCO₃ (10mL) 中并用EtOAc (30mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈淡黄色固体的1-((5-氯-7-环丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (12mg, 29%)。ESI-MS [M+H]⁺: 499.6。纯度: 97.34% (214nm), 97.80% (254nm)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.97 (d, J=4.2Hz, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 4H)。

[2198] 实施例256

[2199] 方案255



[2200]



[2201] 2-((5-溴吡啶-2-基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯的合成。向在1,4-二氧杂环己烷 (15mL) 和H₂O (5mL) 中的5-溴吡啶甲醛 (1.5g, 8.06mmol) 和DABCO (91mg, 0.81mmol) 的溶液中添加丙烯酸甲酯 (2.08g, 24.2mmol)。将所得混合物在60℃下在密封管中搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过快速柱色谱法 (在石油醚中的0%至18%EtOAc) 纯

化,以得到呈黄色油状物的产物2-((5-溴吡啶-2-基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯(1.8g, 82%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 271.7, 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.74 (s, 3H)。

[2202] 6-溴吡啶-2-羧酸甲酯的合成。将在 Ac_2O (10mL) 中的2-((5-溴吡啶-2-基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯(1.8g, 6.6mmol) 的溶液在 $100^\circ C$ 下搅拌5h。LCMS显示原材料转化为中间产物。然后将反应混合物在 $160^\circ C$ 下搅拌5h。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过快速柱色谱法(在石油醚中的0%至5%EtOAc) 纯化,以得到呈浅黄色固体的产物6-溴吡啶-2-羧酸甲酯(1.15g, 68%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 253.7, 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[2203] 6-环丙基吡啶-2-羧酸甲酯的合成。将在甲苯(30mL) / H_2O (3mL) 中的6-溴吡啶-2-羧酸甲酯(0.88g, 3.46mmol)、环丙基硼酸(740mg, 8.66mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (79mg, 0.35mmol)、 PCy_3 (196mg, 0.7mmol) 和 K_3PO_4 (1.84g, 8.66mmol) 的混合物在氮气气氛下回流搅拌过夜。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物分配在EtOAc (30mL) 与 H_2O (30mL) 之间。将层分离并将水相用EtOAc (2×30 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(在石油醚中的0%至5%EtOAc) 纯化,以得到呈浅黄色固体的产物6-环丙基吡啶-2-羧酸甲酯(660mg, 88%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 216.0, 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 2H), 0.64 (t, $J=5.1$ Hz, 2H)。

[2204] (6-环丙基吡啶-2-基) 甲醇的合成。向在 $-70^\circ C$ 下在氮气气氛下搅拌的在干THF (25mL) 中的6-环丙基吡啶-2-羧酸甲酯(660mg, 3.1mmol) 的溶液中逐滴添加DIBAL-H (9.2mL, 9.2mmol)。将所得混合物在 $-70^\circ C$ 下搅拌2h。将反应混合物用饱和水性 NH_4Cl (30mL) 淬灭,用EtOAc (3×30 mL) 萃取。将合并的有机相用盐水(20mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(在石油醚中的0%至18%EtOAc) 纯化,以得到呈灰白色固体的产物6-环丙基吡啶-2-羧酸甲酯(345mg, 60%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 187.9, 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.43 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.88-1.71 (m, 1H), 0.95-0.78 (m, 2H), 0.69-0.56 (d, $J=5.0$ Hz, 2H)。

[2205] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡啶的合成。向在冰 H_2O 浴下搅拌的在干THF (8mL) 中的6-环丙基吡啶-2-羧酸甲酯(125mg, 0.67mmol) 和DPPA (239mg, 0.87mmol) 的溶液中添加DBU (132mg, 0.87mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物分配在EtOAc (50mL) 与 H_2O (30mL) 之间。将层分离并将水相用EtOAc (2×30 mL) 萃取。将合并的有机相用盐水(15mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc = 100/1) 纯化,以得到呈浅黄色油状物的产物2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡啶(120mg, 84.5%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 212.9。

[2206] 1-((6-环丙基吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在 t -BuOH (3mL) 和 H_2O (3mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡啶(90mg, 0.42mmol) 的溶液中依次添加 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (21mg, 0.084mmol)、抗坏血酸钠(25mg, 0.126mmol) 和丙炔酸乙酯(54mg, 0.55mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物分配在DCM (20mL) 与 H_2O (20mL) 之间。将层分离并将水相用DCM (2×30 mL) 萃取。将合并的有机相用盐水(15mL) 洗涤,经

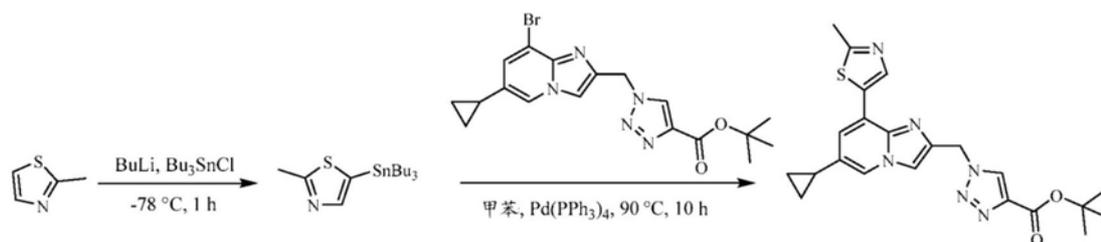
Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱法(在石油醚中的0%至50%EtOAc)纯化,以得到呈浅黄色固体的产物1-((6-环丙基咪唑啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(13mg,10%)。ESI-MS[M+H]⁺:311.2。

[2207] 1-((2-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF(3mL)中的1-((6-环丙基咪唑啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(13mg,0.042mmol)的溶液中添加在H₂O(3mL)中的NaOH(8mg,0.2mmol)的溶液。将混合物在室温下搅拌1h。将THF在真空中除去,并用2N HCl将水相的pH酸化至4-5,冻干以得到呈黄色固体的产物1-((6-环丙基咪唑啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(25mg,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:283.0。

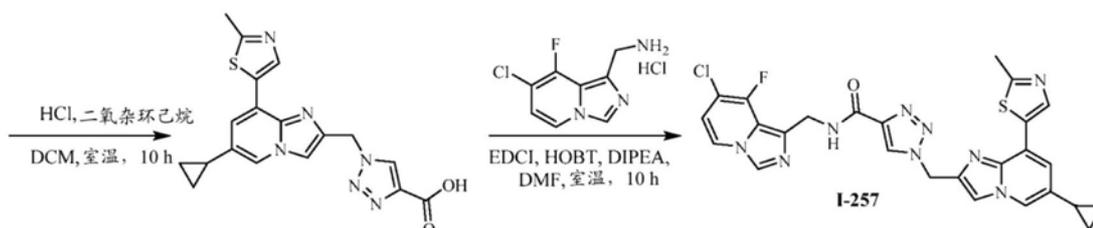
[2208] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-256)的合成。向在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基咪唑啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(25mg,来自上一步骤中的粗品)、EDCI(10mg,0.05mmol)、HOBT(7mg,0.05mmol)和DIPEA(16mg,0.126mmol)的混合物中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(10mg,0.042mmol)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈灰白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(5mg,25%)。ESI-MS[M+H]⁺:464.0。纯度:98.76(214nm),98.85(254nm)。¹H NMR(400MHz,CDC13)δ8.22(s,1H),7.98(s,1H),7.79-7.67(m,2H),7.65(s,1H),7.24-7.15(m,2H),6.54(t,J=6.6Hz,1H),6.47(d,J=9.3Hz,1H),6.27(s,1H),5.60(s,2H),4.96(d,J=5.2Hz,2H),1.84-1.74(m,1H),0.92-0.82(m,2H),0.67-0.58(m,2H)。

[2209] [实施例257](#)

[2210] [方案256](#)



[2211]



[2212] 2-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑的合成。在-78°C下在N₂气氛下,向在THF(15mL)中的2-甲基噻唑(0.5g,5.1mmol)的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.4M,5mL,12mmol)。将反应混合物在-78°C下搅拌1h,然后向其中添加氯三丁基锡(1.98g,6.1mmol)。然后将所得反应物再搅拌1h。将反应物用H₂O(20mL)淬灭并用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的2-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑(1.3g,产率:66%)。¹H NMR(400MHz,

CDC1₃) δ 7.59 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.60-1.51 (m, 5H), 1.37-1.33 (m, 8H), 1.15-1.09 (m, 5H), 0.94-0.87 (m, 9H)。

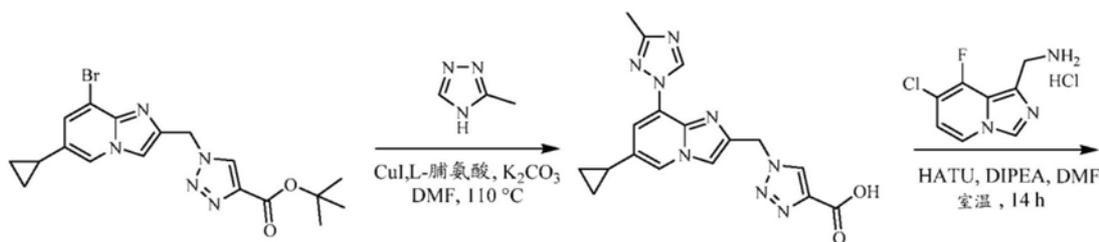
[2213] 1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在室温下,向在甲苯(15mL)中的2-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑(360mg,0.93mmol)的溶液中添加1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(325mg,0.78mmol)和Pd(PPh₃)₄(30mg,0.025mmol)。将所得混合物在90°C下在Ar气氛下搅拌10h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,产率:50%)。ESI-MS[M+H]⁺:437.1。

[2214] 1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(170mg,0.39mmol)的溶液中添加HCl(在二氧杂环己烷中的4M溶液,5mL)。将所得反应物在室温下搅拌10h。将混合物浓缩,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(180mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:381.0

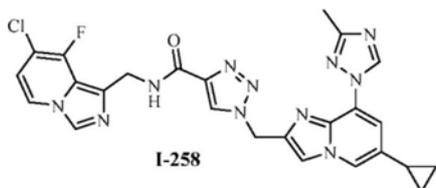
[2215] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-257)的合成。向在10mL DMF中的1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(180mg粗品)的溶液中添加EDCI(61mg,0.32mmol)HOBT(43mg,0.32mmol)、DIPEA(168mg,1.3mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(76mg,0.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10h。将水(30mL)添加到反应物中并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(2-甲基噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(102mg,产率:47%)。ESI-MS[M+H]⁺:561.7。纯度:95.50%(214nm),95.62%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.72 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.76 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.70 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H)。

[2216] 实施例258

[2217] 方案257



[2218]



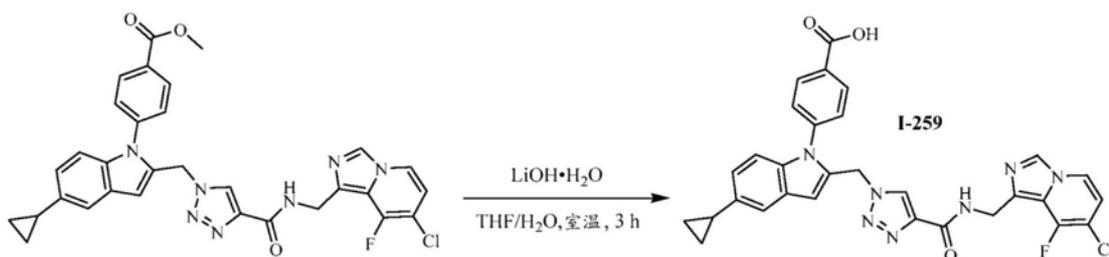
[2219] 1-((6-环丙基-8-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(199mg, 0.48mmol)、CuI (28.2mg, 0.14mmol)、L-脯氨酸(34.6mg, 0.29mmol)、K₂CO₃ (199mg, 1.44mmol) 和3-甲基-4H-1,2,4-三唑(121mg, 1.44mmol) 的混合物通过N₂和密封管脱气10min。将所得反应混合物加热至110°C持续60h。将混合物冷却至室温, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以获得呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(16mg, 9.2%产率)。ESI-MS[M+H]⁺: 364.8。

[2220] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-258)的合成。向在无水DMF (3mL) 中的1-((6-环丙基-8-(3-甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(12mg, 0.033mmol) 的溶液中依次添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(7.7mg, 0.033mmol)、DIPEA(8.5mg, 0.066mmol) 和HATU(20mg, 0.05mmol)。将混合物在室温下搅拌14h。将反应物用H₂O(20mL) 稀释并用EtOAc(30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈淡黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(6.2mg, 34%)。ESI-MS[M+H]⁺: 546.1。纯度: 100.00(214nm) 97.96(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75(s, 1H), 8.70(t, J=5.1Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 8.42(d, J=10.7Hz, 2H), 8.19(d, J=7.3Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.75(t, J=6.9Hz, 1H), 5.82(s, 2H), 4.69(d, J=5.4Hz, 2H), 2.40(s, 3H), 2.09-2.01(m, 1H), 1.03-0.94(m, 2H), 0.76-0.68(m, 2H)。

[2221] 实施例259

[2222] 方案258

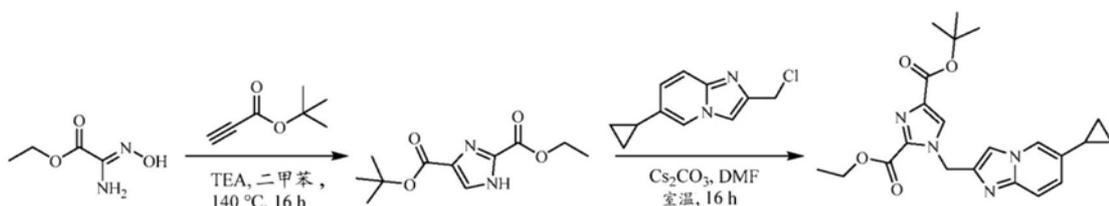
[2223]



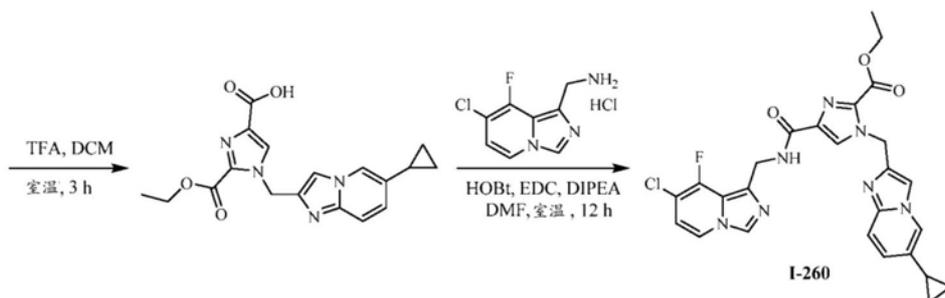
[2224] 4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-咪唑-1-基)苯甲酸(I-259)的合成。将在THF/H₂O(5mL/2mL)中的2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-咪唑-1-基)乙酸甲酯(80mg,0.13mmol)和LiOH·H₂O(28mg,0.67mmol)的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物的pH调节至约3,并沉淀出白色固体。将混合物过滤,并将固体用H₂O(5mL×3)洗涤。然后将固体冷冻干燥,以得到呈白色固体的2-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-5-环丙基-1H-咪唑-1-基)乙酸(54mg,产率:70%)。ESI-MS[M+H]⁺:584.1。纯度:97.25%(214nm),96.00%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ13.20(s,1H),8.65(t,J=5.4Hz,1H),8.44(d,J=2.2Hz,1H),8.28(s,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),7.34(s,1H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.91(d,J=8.6Hz,1H),6.75(t,J=6.9Hz,1H),6.62(s,1H),5.80(s,2H),4.67(d,J=5.4Hz,2H),2.04-1.93(m,1H),0.96-0.88(m,2H),0.67-0.60(m,2H)。

[2225] 实施例260

[2226] 方案259



[2227]



[2228] 1H-咪唑-2,4-二羧酸4-(叔丁基)2-乙基酯的合成。向在二甲苯(10mL)中的(Z)-2-氨基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(660mg,5mmol)和丙炔酸叔丁酯(694mg,5.5mmol)的混合物中添加TEA(606mg,6mmol)。将混合物在140℃下搅拌16h。冷却至室温后,添加H₂O(25mL)并将混合物用EtOAc(35mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的1H-咪唑-2,4-二羧酸4-(叔丁基)2-乙基酯(400mg,产率:33%)。ESI-MS[M+H]⁺:241.1。

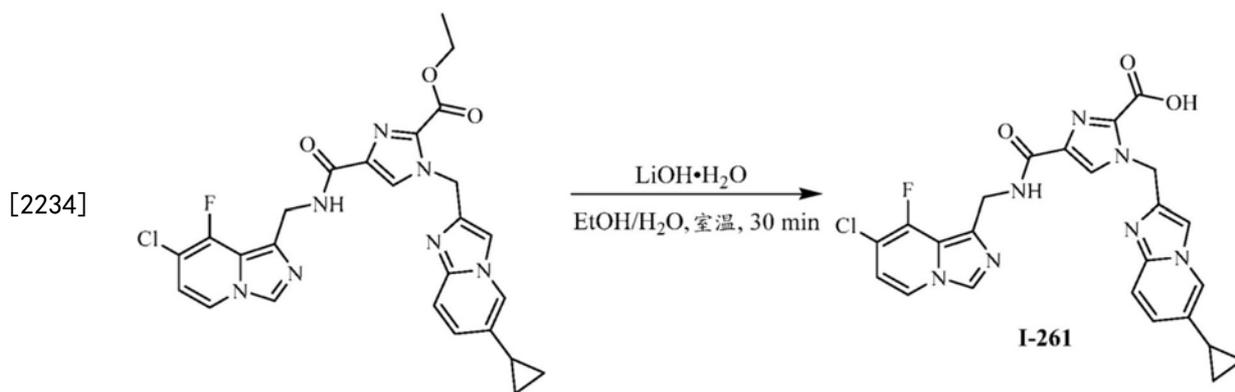
[2229] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2,4-二羧酸4-(叔丁基)2-乙基酯的合成。PAGE向在DMF (10mL) 中的1H-咪唑-2,4-二羧酸4-(叔丁基)2-乙基酯 (240mg, 1.0mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.0g, 3.0mmol) 的混合物中添加2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (310mg, 1.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将水 (40mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (40mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=50/1至20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2,4-二羧酸4-(叔丁基)2-乙基酯 (240mg, 产率: 59%)。ESI-MS[M+H]⁺: 411.2。

[2230] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-4-羧酸的合成。向在DCM (10mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2,4-二羧酸4-(叔丁基)2-乙基酯 (240mg, 0.6mmol) 的溶液中添加TFA (1mL)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应溶液浓缩, 以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-4-羧酸 (250mg粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 355.1。

[2231] 4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (I-260) 的合成。向在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2-(乙氧基羰基)-1H-咪唑-4-羧酸 (250mg, 来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (170mg, 0.72mmol) 和DIPEA (400mg, 3.0mmol) 的混合物中添加HOBT (165mg, 1.22mmol) 和EDCI (235mg, 1.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。添加水 (40mL) 并将混合物用EtOAc (45mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯 (200mg, 产率: 61%)。ESI-MS[M+H]⁺: 536.1。纯度: 97.1% (214nm), 96.4% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.33 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.10-0.95 (m, 2H), 0.84-0.70 (m, 2H)。

[2232] 实施例261

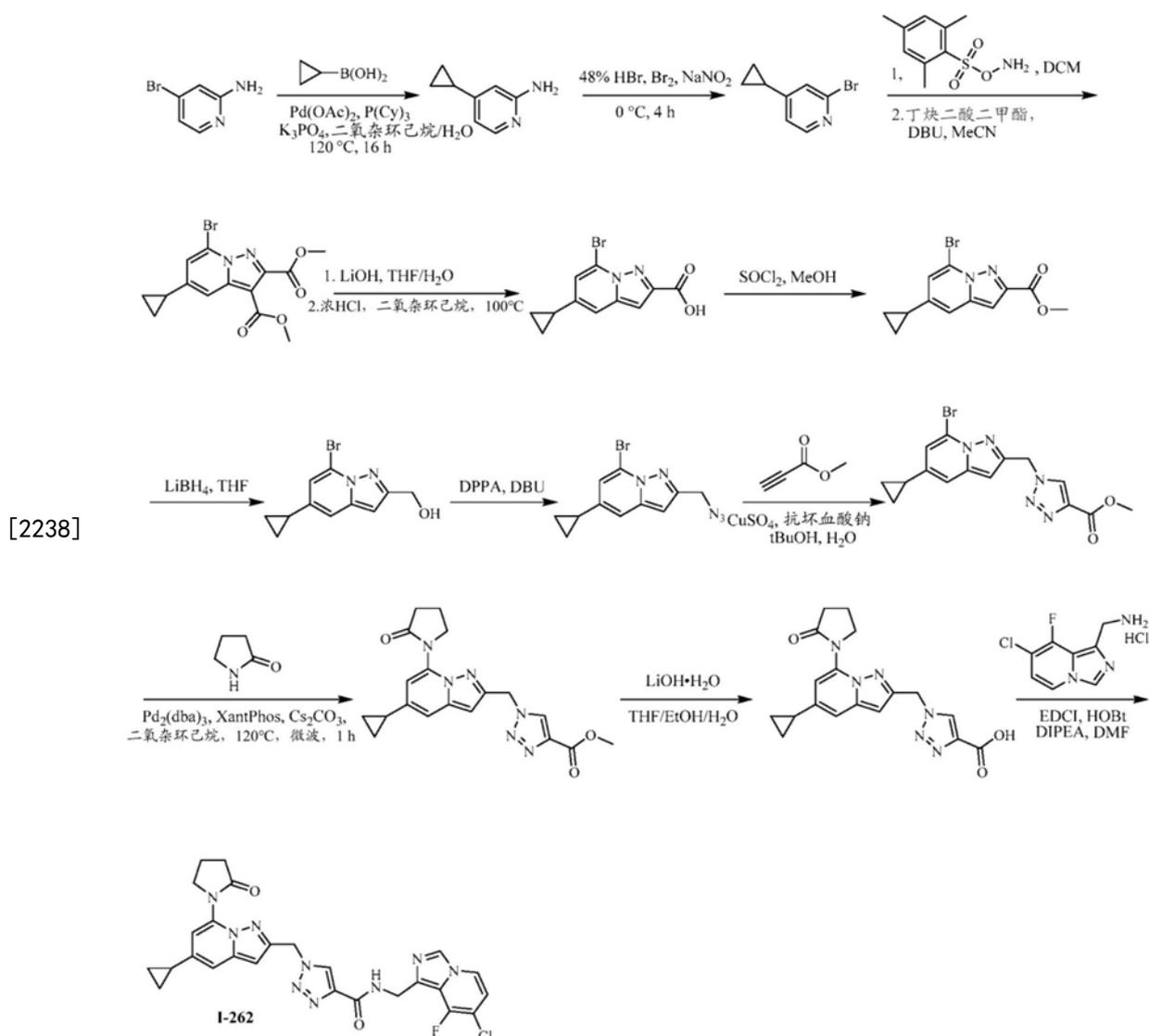
[2233] 方案260



[2235] 4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(I-261)的合成。向在EtOH/H₂O(8mL/2mL)中的4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸乙酯(100mg, 0.19mmol)的混合物中添加LiOH·H₂O(24mg, 0.56mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30min。通过HCl(1N)将反应物的pH调节至约6, 然后浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸(30mg, 产率: 31%)。ESI-MS[M-H]⁻: 506.0。纯度: 83.9%(214nm), 91.2%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45(d, J=2.4Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.26-8.09(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.39(d, J=9.3Hz, 1H), 7.00(d, J=9.3Hz, 1H), 6.80-6.71(m, 1H), 5.72(s, 2H), 4.69(d, J=5.5Hz, 2H), 1.94-1.87(m, 1H), 0.93-0.88(m, 2H), 0.69-0.56(m, 2H)。

[2236] 实施例262

[2237] 方案261



胺(5g, 29.0mmol)的溶液中添加环丙基硼酸(5g, 58.0mmol)、Pd(OAc)₂(320mg, 1.45mmol)、P(Cy)₃(400mg, 1.45mmol)和K₃PO₄(12g, 58.0mmol)。将所得反应混合物在120℃下在氮气下搅拌16h。然后将混合物在真空中浓缩。添加水(400mL)并将混合物用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1)纯化,以得到呈白色固体的5-环丙基吡啶-2-胺(2.3g,产率:60%)。ESI-MS[M+H]⁺:135.1。

[2240] 2-溴-4-环丙基吡啶的合成。在0℃下,向在48% HBr(20mL)中的5-环丙基吡啶-2-胺(800mg, 6.0mmol)的混合物中添加在H₂O(10mL)中的NaNO₂(1.2g, 18.0mmol)的溶液。将反应物在0℃下搅拌30min。然后在0℃下向其中缓慢添加Br₂(2.9g, 18mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌4h。将反应溶液在真空中浓缩。将H₂O(50mL)添加到残余物中,通过添加饱和NaHCO₃溶液将混合物的pH调节至7,然后将混合物用EtOAc(40mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=10/1)纯化,以得到呈棕色油状物的2-溴-4-环丙基吡啶(770mg, 65%)。ESI-MS[M+H]⁺:197.9。

[2241] 7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯的合成。在室温下,向在DCM(30mL)中的2-溴-4-环丙基吡啶(2g, 10.1mmol)的溶液中添加O-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(4.6g, 20.5mmol),并在此温度下搅拌6h。蒸发后以得到粗中间体,将其再溶解在MeCN(30mL)中,在室温下添加DBU(3.1g, 20.5mmol)、丁炔二酸二甲酯(2.9g, 20.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌7h。将反应物浓缩并通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1)纯化,以得到呈白色固体的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(520mg, 14.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:352.8

[2242] 7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸的合成。将在THF/H₂O(10mL/2mL)中的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2,3-二羧酸二甲酯(200mg, 0.57mmol)和LiOH(47mL, 1.14mmol)的混合物在室温下搅拌5h。蒸发后,将混合物在室温下再溶解在12N HCl(2mL)和二氧杂环己烷(2mL)中。将反应混合物在100℃下再搅拌5h。通过添加饱和NaHCO₃溶液将反应物的pH值调节至5,然后用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=5/1)纯化,以得到呈白色固体的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(100mg, 63%)。ESI-MS[M+H]⁺:280.9。

[2243] 7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯的合成。将在CH₃OH(10mL)中的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸(610mg, 2.2mmol)、SOCl₂(0.5mL)的混合物在室温下搅拌16h。将混合物在真空中浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=5/1)纯化,以得到呈白色固体的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸甲酯(400mg, 62%)。ESI-MS[M+H]⁺:296.9。

[2244] (7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在THF(15mL)中的7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-羧酸酯(200mg, 0.68mmol)的溶液中添加LiBH₄(28mg, 1.36mmol),并将混合物在室温下搅拌6h。将反应物通过饱和水性NH₄Cl(320mL)淬灭,并用EtOAc(35mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=2/1)纯化,以得到呈白色油状物的(7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)甲醇(160mg, 89%)。ESI-MS[M+H]⁺:266.9。

[2245] 2-(叠氮甲基)-7-溴-5-环丙基吡啶并[1,5-a]吡啶的合成。在0℃下,向在甲苯

(7mL) 中的 (7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲醇 (150mg, 0.56mmol) 和 DPPA (170mg, 0.62mmol) 的溶液中添加 DBU (102mg, 0.67mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16h。添加水 (15mL) 并将混合物用 DCM (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 以得到呈无色油状物的 2-(叠氮甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶 (120mg, 73%)。ESI-MS [M+H]⁺: 291.9。

[2246] 1-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。将在 t-BuOH/H₂O (4mL/3mL) 中的 2-(叠氮甲基)-7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶 (120mg, 0.41mmol)、丙炔酸甲酯 (52mg, 0.62mmol)、CuSO₄·5H₂O (20mg, 0.08mmol)、NaVc (24mg, 0.12mmol) 的混合物在室温下搅拌 16h。将混合物在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型 TLC 纯化, 以得到呈白色油状物的 1-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (130mg, 84%)。ESI-MS [M]⁺: 375.8。

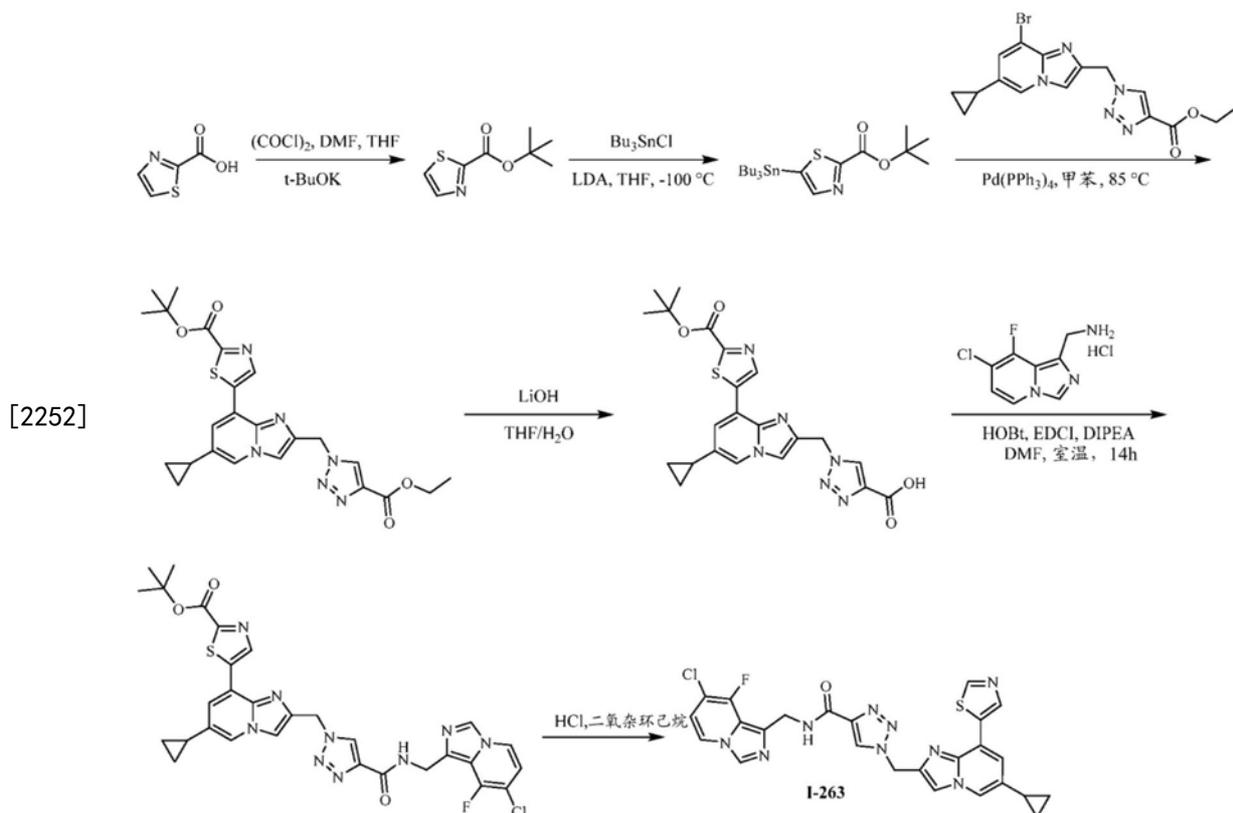
[2247] 1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的合成。向在二氧杂环己烷 (10mL) 中的 1-((7-溴-5-环丙基吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (90mg, 0.24mmol) 的溶液中添加吡咯烷-2-酮 (30mg, 0.36mmol)、Pd₂(dba)₃ (27mg, 0.03mmol)、XantPhos (29mg, 0.05mmol) 和 Cs₂CO₃ (162mg, 0.5mmol)。将反应混合物在 120°C 下在氮气下在微波条件下搅拌 1h。然后将混合物在真空中浓缩。将水 (40mL) 添加到残余物中并用 DCM (70mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/4) 纯化, 以得到呈白色固体的 1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (40mg, 44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 381.1。

[2248] 1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在 THF/EtOH/H₂O (2mL/2mL/2mL) 中的 1-((5-环丙基-1H-吡唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (40mg, 0.1mmol)、LiOH·H₂O (9mg, 0.2mmol) 的混合物在室温下搅拌 0.5h。通过 HCl (1N) 将反应混合物的 pH 酸化, 在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过乙醚洗涤, 以得到呈白色固体的 1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (50mg, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 367.2。

[2249] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-262) 的合成。将在 DMF (3mL) 中的 1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (50mg, 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (19mg, 0.08mmol)、EDCI (17mg, 0.09mmol)、HOBT (12mg, 0.09mmol)、DIPEA (26mg, 0.2mmol) 的混合物在室温下搅拌 16h。将 H₂O (20mL) 添加到反应物中, 用 EtOAc (30mL × 5) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩以得到粗品, 将其通过制备型 TLC 纯化, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((5-环丙基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基) 吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (3mg, 产率: 5%)。ESI-MS [M+H]⁺: 547.8。纯度: 99.82% (214nm), 99.61% (254nm)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.60-6.56 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.65 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 2H), 0.77-0.76 (m, 2H)。

[2250] 实施例263

[2251] 方案262



[2253] 噻唑-2-羧酸叔丁酯的合成。向在THF (6mL) 中的噻唑-2-羧酸 (300mg, 2.3mmol) 的溶液中添加 $(\text{COCl})_2$ (590mg, 4.6mmol) 和DMF (0.1mL)。将反应混合物在室温下搅拌5h, 然后向其中添加t-BuOK (386mg, 3.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应物用饱和水性 NH_4Cl (20mL) 淬灭, 用EtOAc (40mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的噻唑-2-羧酸叔丁酯 (250mg, 产率: 58%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186.0。

[2254] 5-(三丁基甲锡烷基)噻唑-2-羧酸叔丁酯的合成。在 -100°C 下, 向在THF (40mL) 中的噻唑-2-羧酸叔丁酯 (510mg, 2.7mmol) 的溶液中添加LDA (1.5mL, 2M, 3.0mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌15min, 然后添加 Bu_3SnCl (980mg, 3.0mmol)。将反应混合物在 -100°C 下搅拌10min, 再搅拌1h。将反应物通过饱和水性 NH_4Cl (15mL) 淬灭, 用EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/1) 纯化, 以得到呈澄清油状物的5-(三丁基甲锡烷基)噻唑-2-羧酸叔丁酯 (900mg, 产率: 69%)。

[2255] 5-(6-环丙基-2-((4-(乙氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)噻唑-2-羧酸叔丁酯的合成。将在甲苯 (10mL) 中的5-(三丁基甲锡烷基)噻唑-2-羧酸叔丁酯 (520mg, 1.1mmol)、1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (386mg, 0.99mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (127mg, 0.11mmol) 的混合物在 85°C 下在 N_2 下搅拌16h。将混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 ((PE/EA=3/1)) 纯化, 以得到呈红色油状物的5-(6-环丙基-2-((4-(乙氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪

唑并[1,2-a]吡啶-8-基)噻唑-2-羧酸叔丁酯(290mg,产率:59%)。ESI-MS[M+H]⁺:494.9。

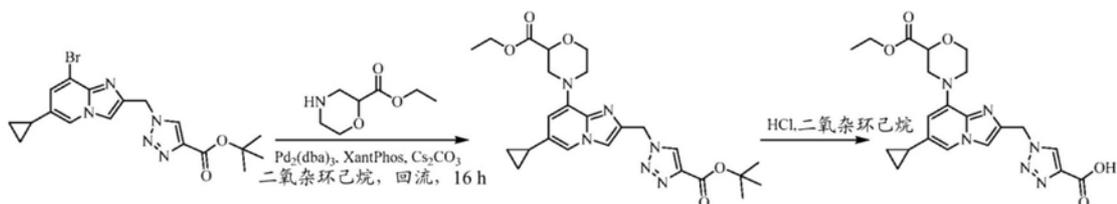
[2256] 1-((8-(2-(叔丁氧基羰基)噻唑-5-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O(5mL/5mL)中的5-(6-环丙基-2-((4-(乙氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)噻唑-2-羧酸叔丁酯(190mg,0.38mmol)、LiOH(24mg,0.57mmol)的混合物在室温下搅拌0.5h。将反应溶液在真空中浓缩,以得到呈白色固体的1-((8-(2-(叔丁氧基羰基)噻唑-5-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(210mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:466.9

[2257] 5-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)噻唑-2-羧酸叔丁酯的合成。将在DMF(7mL)中的1-((8-(2-(叔丁氧基羰基)噻唑-5-基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(105mg,来自前一步骤中的粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(50mg,0.21mmol)、EDCI(42mg,0.24mmol)、HOBT(32mg,0.24mmol)和DIPEA(69mg,0.54mmol)的混合物在室温下搅拌16h。将H₂O(30mL)添加到反应物中,用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC纯化,以得到呈白色固体的5-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)噻唑-2-羧酸叔丁酯(80mg,产率:2步65%)。ESI-MS[M+H]⁺:647.5。

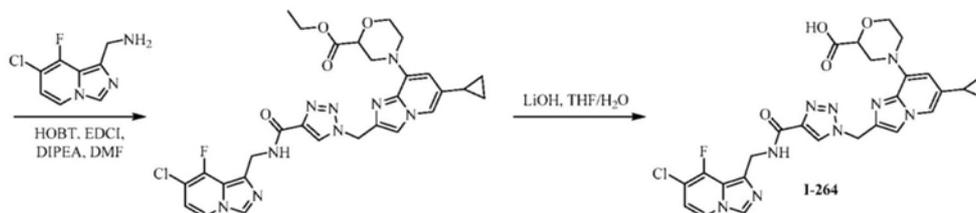
[2258] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(I-263)的合成。向在二氧杂环己烷(5mL)中的5-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)噻唑-2-羧酸叔丁酯(50mg,0.077mmol)的混合物中添加HCl(在二氧杂环己烷中的4M溶液,3mL)。将所得反应物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩,并将残余物用DCM/MeOH(30mL,10/1(v/v))稀释,用H₂O(10mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(噻唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(10mg,产率:23.7%)。ESI-MS[M+H]⁺:547.8。纯度:100.00(214nm),100.00(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.15(s,1H),8.88(s,1H),8.70(t,J=5.3Hz,1H),8.62(s,1H),8.44(d,J=2.1Hz,1H),8.38(s,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.91(s,1H),7.56(s,1H),6.75(t,J=6.9Hz,1H),5.82(s,2H),4.70(d,J=5.4Hz,2H),2.05-1.95(m,1H),1.01-0.92(m,2H),0.82-0.75(m,2H)。

[2259] 实施例264

[2260] 方案263



[2261]



[2262] 4-(2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸乙酯的合成。向在二氧杂环己烷(5mL)中的1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(100mg,0.24mmol)、吗啉-2-羧酸乙酯(114mg,0.72mmol)和 Cs_2CO_3 (235mg,0.72mmol)的混合物中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg,0.024mmol)和XantPhos(28mg,0.048mmol)。将混合物在 100°C 下搅拌16h。将水(30mL)添加到反应物中,用EtOAc(30mL \times 3)萃取,浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC(EA/PE=2/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-(2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸乙酯(60mg,产率:50%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:497.2

[2263] 1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)吗啉代)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在二氧杂环己烷(2mL)中的4-(2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸乙酯(60mg,0.12mmol)的混合物中添加HCl(在二氧杂环己烷中的4M溶液,1mL)。将所得反应物在 25°C 下搅拌2h。将反应物浓缩,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)吗啉代)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(65mg,产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:441.2。

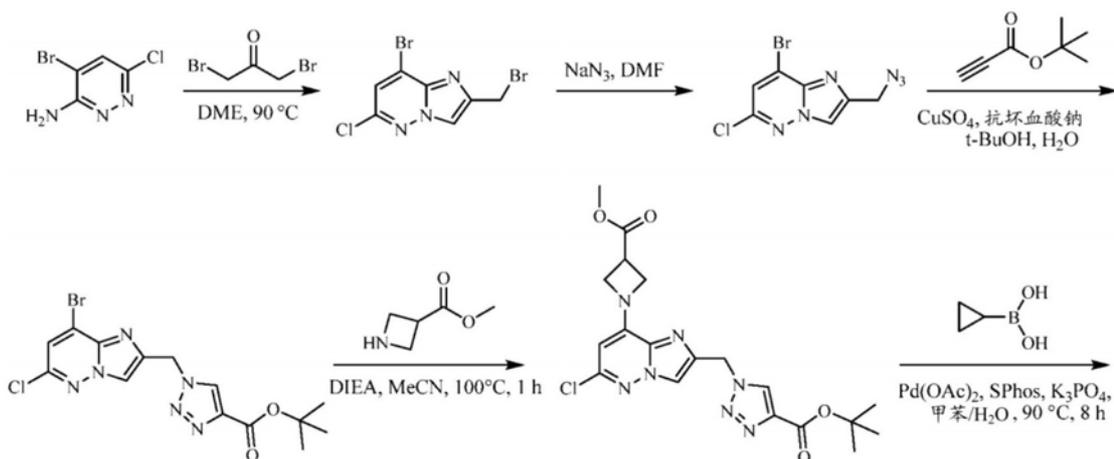
[2264] 4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸乙酯的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-(乙氧基羰基)吗啉代)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(65mg,来自前一步骤)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(43mg,0.18mmol)、HOBT(33mg,0.24mmol)、EDCI(46mg,0.24mmol)的混合物中添加DIPEA(93mg,0.72mmol)。将反应混合物在 25°C 下搅拌16h。将水(30mL)添加到反应物中,用EtOAc(30mL \times 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸乙酯(70mg,产率:93%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:622.2。

[2265] 4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸(I-264)的合成。向在THF/ H_2O (2/2mL)中的4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸乙酯(60mg,产率:50%)的混合物中添加HCl(在二氧杂环己烷中的4M溶液,1mL)。将所得反应物在 25°C 下搅拌2h。将反应物浓缩,以得到呈黄色固体的4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸(I-264)(65mg,产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:441.2。

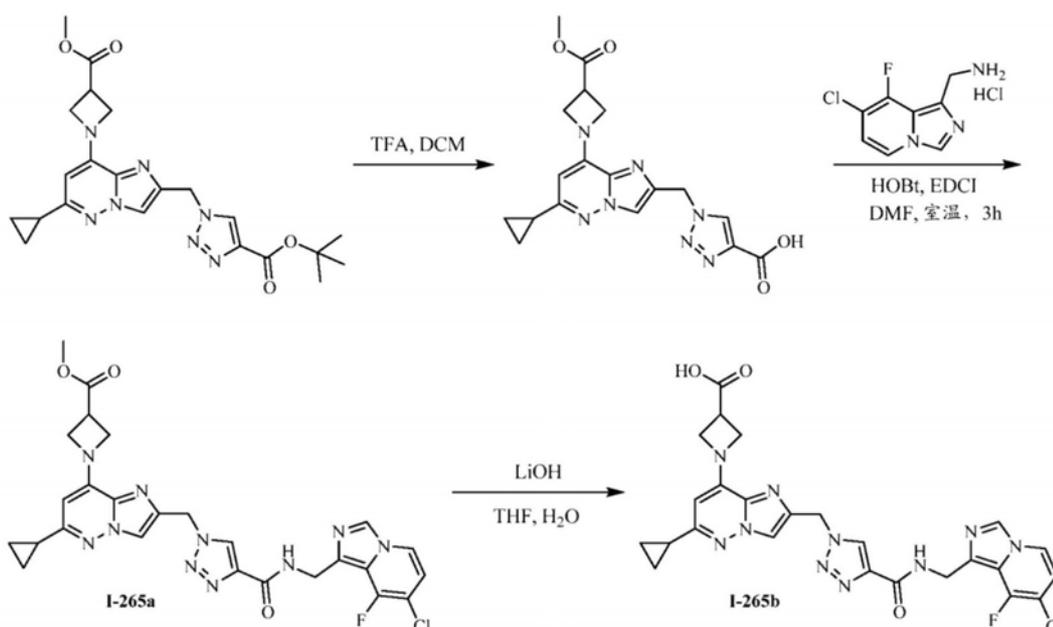
基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸乙酯 (70mg, 0.11mmol) 的混合物中添加LiOH (8.1mg, 0.33mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。通过HCl (1N) 调节反应物的pH, 浓缩以得到粗品, 通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的4-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)吗啉-2-羧酸 (20.4mg, 产率: 30%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 594.2。纯度: 98.05% (214nm), 97.76% (254nm)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.70 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.77-3.06 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

[2266] 实施例265

[2267] 方案264



[2268]



[2269] 8-溴-2-(溴甲基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成。将在DME (100mL) 中的4-溴6-氯咪唑-3-胺 (13.0g, 62.5mmol) 和1,3-二溴丙-2-酮 (40.5g, 187.5mmol) 的混合物在90℃下

搅拌16h。将反应物用饱和水性NaHCO₃ (100mL) 淬灭,用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=15/1) 纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-2-(溴甲基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪 (13.5g, 产率: 66.5%)。ESI-MS [M+H]⁺: 325.9。

[2270] 2-(叠氮甲基)-8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪的合成。向在DMF (30mL) 中的8-溴-2-(溴甲基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪 (7.5g, 23.1mmol) 的溶液中添加NaN₃ (2.0g, 30.0mmol)。将所得反应物在25℃下搅拌3h。将H₂O (80mL) 添加到反应物中,用EtOAc (60mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪 (5.1g, 产率: 77%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 286.0。

[2271] 1-((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向2-(叠氮甲基)-8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪 (5.1g, 17.8mmol) 的溶液中添加在t-BuOH (15mL) 和H₂O (15mL) 中的丙炔酸叔丁酯 (6.7g, 53.4mmol)、CuSO₄ (0.6g, 3.6mmol)、抗坏血酸钠 (0.7g, 3.6mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌16h。将溶剂浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (3.5g, 产率: 47%)。ESI-MS [M+H]⁺: 413.1

[2272] 1-((6-氯-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在乙腈 (20mL) 中的1-((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (600mg, 1.5mmol) 的溶液中添加氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯 (300mg, 2.3mmol) 和DIPEA (600mg, 4.5mmol)。将混合物在100℃下搅拌2h。将水 (50mL) 添加到反应物中,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-氯-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (550mg, 产率: 82%)。ESI-MS [M+H]⁺: 448.2。

[2273] 1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在甲苯 (20mL) 和H₂O (2mL) 中的1-((6-氯-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (550mg, 1.2mmol) 和环丙基硼酸 (320mg, 3.69mmol) 的溶液中添加K₃PO₄ (900mg, 4.3mmol)、SPhos (50mg, 0.12mmol) 和Pd(OAc)₂ (30mg, 0.12mmol)。将混合物在90℃下在N₂下搅拌8h后。添加水 (40mL) 并用EtOAc (40mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (550mg, 产率: 98.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 454.2。

[2274] 1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (550mg, 1.2mmol) 的溶液中添加TFA (3mL)。将所得反应混合物在25℃下搅拌3h。将反应物浓缩,以得到呈黑色固体的粗品1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并

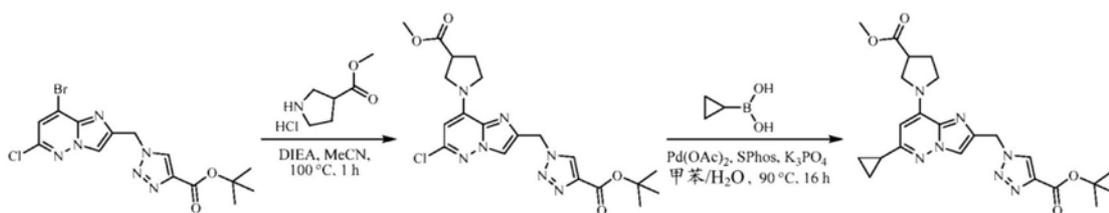
[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(600mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:398.1。

[2275] 1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(I-265a)的合成。向1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(600mg,来自前一步骤中的粗品)的溶液中添加在DMF(20mL)中的(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(470mg,2.0mmol)、HOBT(270mg,2.0mmol)、EDCI(380mg,2.0mmol)和DIPEA(500mg,3.9mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。将H₂O(50mL)添加到反应物中,用EtOAc(100mL×3)萃取,将合并的有机层浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈淡色固体的1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(350mg,产率:50%)。ESI-MS[M+H]⁺:579.1。纯度:95.43%(214nm),95.27(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.68(t,J=5.4Hz,1H),8.51(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.94(s,1H),6.80-6.71(m,1H),5.72(s,1H),5.66(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),4.49(s,2H),4.36(s,2H),3.74-3.62(m,4H),2.00-1.90(m,1H),0.98-0.83(m,4H)。

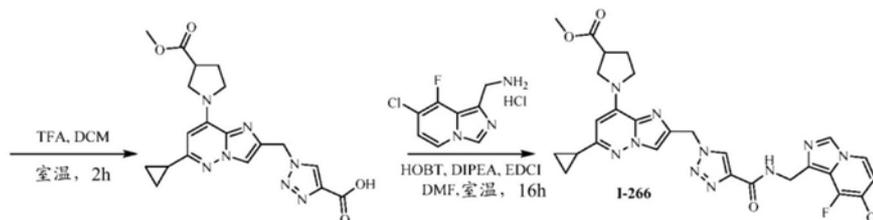
[2276] 1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-羧酸(I-265b)的合成。向在THF/H₂O(4mL/4mL)中的1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-羧酸甲酯(150mg,0.26mmol)的溶液中添加LiOH(32mg,0.77mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。通过HCl(1N)调节反应物的pH,并沉淀出白色固体。将混合物过滤,并将滤饼干干燥,以得到呈白色固体的1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-羧酸(46mg,产率:31.4%)。ESI-MS[M+H]⁺:565.2。纯度:95.74%(214nm),95.45%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.68(t,J=5.5Hz,1H),8.51(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.93(s,1H),6.79-6.73(m,1H),5.70(s,1H),5.67(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.46(s,2H),4.34(s,2H),3.61-3.53(m,1H),1.98-1.90(m,1H),0.95-0.85(m,4H)。

[2277] 实施例266

[2278] 方案265



[2279]



[2280] 1-((6-氯-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在乙腈(10mL)中的1-((8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(300mg,0.73mmol)、吡咯烷-3-羧酸甲酯盐酸盐(725mg,4.38mmol)和DIPEA(723mg,5.11mmol)的溶液。将混合物在100℃下搅拌1h。将反应物用饱和水性NH₄Cl淬灭,用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1/30)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-氯-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(250mg,产率:74.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:462.1

[2281] 1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。向在甲苯/H₂O(10mL/1mL)中的1-((6-氯-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(250mg,0.54mmol)、环丙基硼酸(140mg,1.62mmol)、SPhos(22mg,0.05mmol)、Pd(OAc)₂(12mg,0.05mmol)和K₃PO₄(345mg,1.62mmol)的溶液。将混合物在90℃下搅拌16h。将反应物浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1/20)纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,产率:79.0%)。ESI-MS[M+H]⁺:468.2

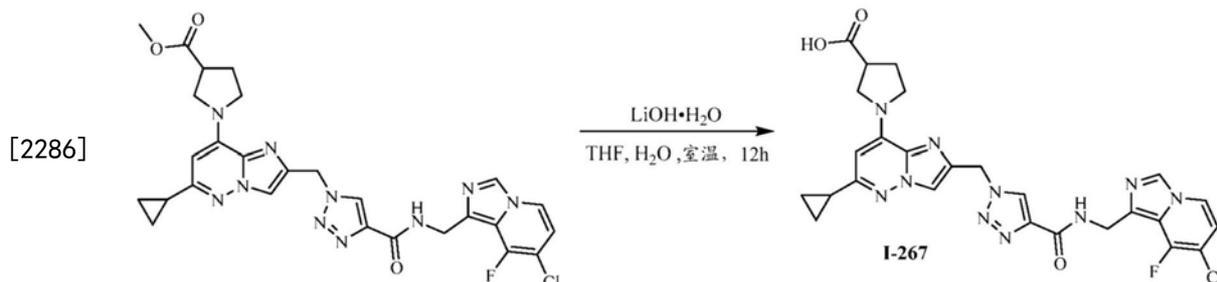
[2282] 1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在DCM(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(200mg,0.43mmol)的溶液中添加TFA(1mL)。将所得混合物在25℃下搅拌2h。将反应物浓缩,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(210mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:412.1

[2283] 1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-羧酸甲酯(I-266)的合成。向在DMF(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(210mg,来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(132mg,0.56mmol)的溶液中添加HOBT(104mg,0.77mmol)、EDCI(148mg,0.77mmol)和DIPEA(300mg,2.28mmol)。将所得反应混合物在25℃

下搅拌16h。将H₂O (40mL) 添加到反应物中,用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-羧酸甲酯(70mg,产率:2步26%)。ESI-MS[M+H]⁺:593.2。纯度:99.08% (214nm),99.10% (254nm)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ 8.68 (t,J=5.4Hz,1H),8.50 (s,1H),8.44 (d,J=2.3Hz,1H),8.20 (d,J=7.4Hz,1H),7.93 (s,1H),6.76 (t,J=6.9Hz,1H),5.77 (s,1H),5.67 (s,2H),4.69 (d,J=5.5Hz,2H),4.01 (s,2H),3.81 (s,2H),3.65 (s,3H),3.29 (s,1H),2.27-2.19 (m,1H),2.19-2.10 (m,1H),2.00-1.91 (m,1H),0.94-0.86 (m,4H)。

[2284] 实施例267

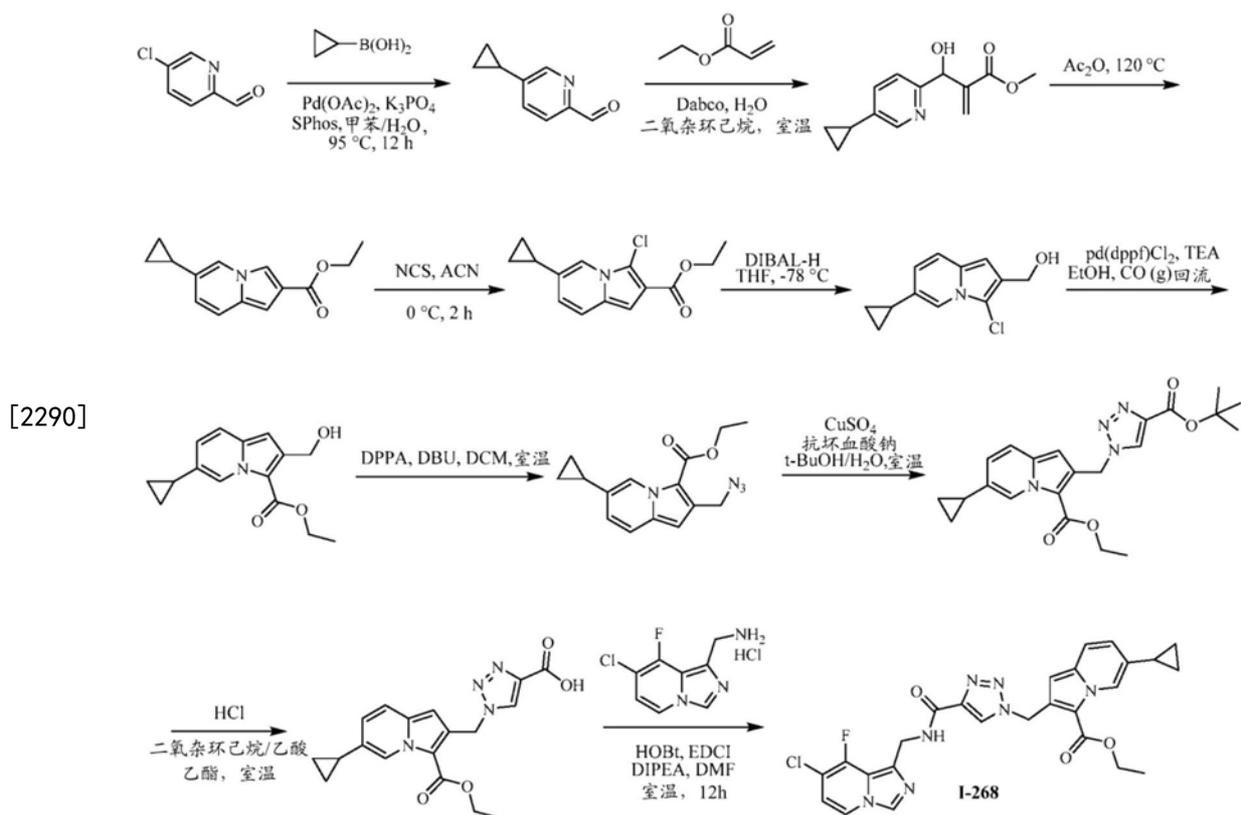
[2285] 方案266



[2287] 1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-羧酸(I-267)的合成。向在THF/H₂O (4mL/2mL) 中的1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-羧酸甲酯(56mg,0.09mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O (12mg,0.28mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2h,通过HCl (1N) 将反应物的pH调节至4,并将混合物浓缩以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-(2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-羧酸(15mg,产率:28%)。ESI-MS[M+H]⁺:579.1。纯度:92.22% (214nm),95.13% (254nm)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ=8.68 (s,1H),8.50 (s,1H),8.44 (s,1H),8.20 (d,J=7.3,1H),7.92 (s,1H),6.76 (t,J=7.2Hz,1H),5.75-5.67 (m,2H),4.69 (d,J=5.4,2H),4.00 (s,2H),3.77 (s,2H),3.12 (s,1H),2.17-1.95 (m,3H),0.98-0.89 (m,4H)。

[2288] 实施例268

[2289] 方案267



[2291] 5-环丙基吡啶甲醛的合成。将在甲苯 (200mL) 和H₂O (30mL) 中的5-氯吡啶甲醛 (10.0g, 71mmol)、环丙基硼酸 (8.5g, 99mmol)、Pd(OAc)₂ (1.6g, 7.1mmol)、SPhos (5.8g, 14.2mmol) 和K₃P0₄ (45g, 213mmol) 的混合物在100℃下搅拌16h。将甲苯蒸发, 添加H₂O (100mL), 并通过EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层通过H₂O和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=5:1) 纯化, 以得到呈白色固体的5-环丙基吡啶甲醛 (7.4g, 产率:71%)。ESI-MS[M+H]⁺:148.1

[2292] 2-((5-环丙基吡啶-2-基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯的合成。将在1,4-二氧杂环己烷 (100mL) 和H₂O (100mL) 中的5-环丙基吡啶甲醛 (7.4g, 50mmol)、丙烯酸乙酯 (20g, 200mmol) 和Dabco (5.6g, 50mmol) 的溶液在室温下搅拌4h。将水 (50mL) 添加到反应物中并通过EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层通过盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗品, 其通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=3:1) 纯化, 以得到2-((5-环丙基吡啶-2-基)(羟基)甲基)丙烯酸甲酯 (10.4g, 84%), ESI-MS[M+H]⁺:248.1

[2293] 6-环丙基吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在Ac₂O (100mL) 中的2-((5-环丙基吡啶-2-基)(羟基)甲基)丙烯酸酯 (9.4g, 38.0mmol) 的混合物在130℃下搅拌1h。然后将Ac₂O在减压下除去以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=10:1) 纯化, 以获得6-环丙基吡啶-2-羧酸乙酯 (5.49g, 产率:63.0%)。ESI-MS[M+H]⁺:230.1

[2294] 3-氯-6-环丙基吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在CH₃CN (30mL) 中的6-环丙基吡啶-2-羧酸乙酯 (1.5g, 6.6mmol) 和NCS (1.05g, 7.9mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。然后将饱和和水性NaHCO₃添加到反应物中, 用EtOAc (70mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=20:1) 纯化, 以得到3-氯-6-环丙基吡啶-2-羧酸乙酯 (900mg, 产率:52%)。ESI-MS[M+H]⁺:264.1

[2295] (3-氯-6-环丙基吡啶-2-基) 甲醇的合成。在0℃下,向在THF (25mL) 中的3-氯-6-环丙基吡啶-2-羧酸乙酯 (1.5g, 5.7mmol) 的混合物中逐滴添加DIBAL-H (14mL, 1M, 14.25mmol)。将反应物在0℃下搅拌2h。将反应物用NH₄Cl溶液 (30mL) 淬灭并用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩,以得到(3-氯-6-环丙基吡啶-2-基) 甲醇 (1g, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 222.1

[2296] 6-环丙基-2-(羟基甲基) 吡啶-3-羧酸乙酯的合成。将在EtOH (40mL) 中的(3-氯-6-环丙基吡啶-2-基) 甲醇 (1g, 粗品)、Pd (dppf) Cl₂ (329mg, 0.45mmol) 和TEA (1.36g, 13.5mmol) 的混合物在C₀下回流24h。将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=10:1) 纯化, 以获得6-环丙基-2-(羟基甲基) 吡啶-3-羧酸乙酯 (248mg, 产率: 2步 17%)。ESI-MS [M+H]⁺: 260.1

[2297] 2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在DCM (8.0mL) 中的6-环丙基-2-(羟基甲基) 吡啶-3-羧酸乙酯 (248mg, 0.95mmol) 和DPPA (790mg, 2.87mmol) 的混合物中逐滴添加DBU (436mg, 2.87mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应物在真空中浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=10:1) 纯化, 以获得2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯 (203mg, 产率: 75%)。ESI-MS [M+H]⁺: 285.1

[2298] 2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯的合成。将在t-BuOH (8mL) 和H₂O (4mL) 中的2-(叠氮甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯 (203mg, 0.71mmol)、丙炔酸叔丁酯 (120mg, 0.94mmol)、CuSO₄ (150mg, 0.94mmol) 和抗坏血酸钠 (681mg, 3.44mmol) 的反应混合物在室温下搅拌16h。将H₂O (30mL) 添加到反应物中, 用EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层通过Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过硅胶柱色谱法 (PE:EA=10:1) 纯化, 以获得2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯 (204mg, 产率: 70%)。ESI-MS [M+H]⁺: 411.1

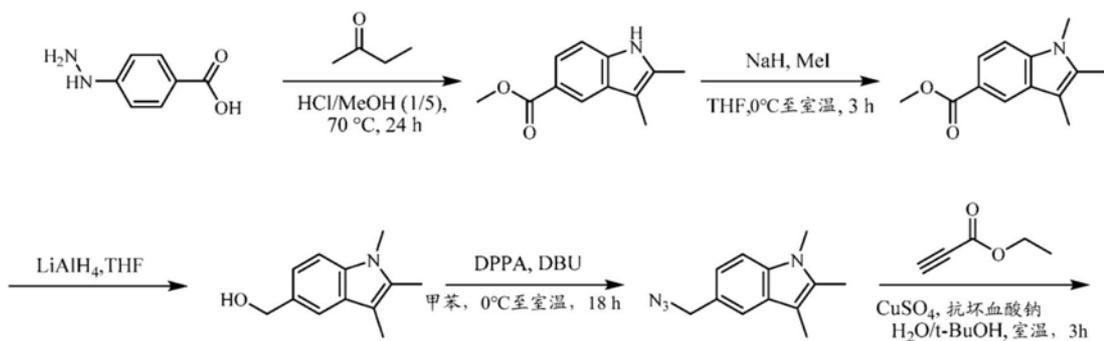
[2299] 1-((6-环丙基-3-(乙氧基羰基) 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在HCl (在1,4-二氧杂环己烷中2M, 6mL) 和EtOAc (2mL) 中的2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯 (203mg, 0.5mmol) 的反应混合物在室温下搅拌3h。将反应物浓缩以得到粗品, 将其通过制备型HPLC纯化, 以获得1-((6-环丙基-3-(乙氧基羰基) 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (41mg, 产率: 23%)。ESI-MS [M+H]⁺: 355.1

[2300] 2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯 (I-268) 的合成。将在DMF (2mL) 中的1-((6-环丙基-3-(乙氧基羰基) 吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (41mg, 0.12mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐 (49mg, 0.21mmol)、HOBT (41mg, 0.3mmol)、EDCI (58mg, 0.3mmol) 和DIPEA (77mg, 0.6mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将水 (30mL) 添加到反应物中, 通过EtOAc (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层通过盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗品, 将其通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 以获得2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基) 氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基)-6-环丙基吡啶-3-羧酸乙酯 (28mg, 产率: 44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 536.1。纯度: 93.82% (214nm), 99.00% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.72 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J=4Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=12Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H),

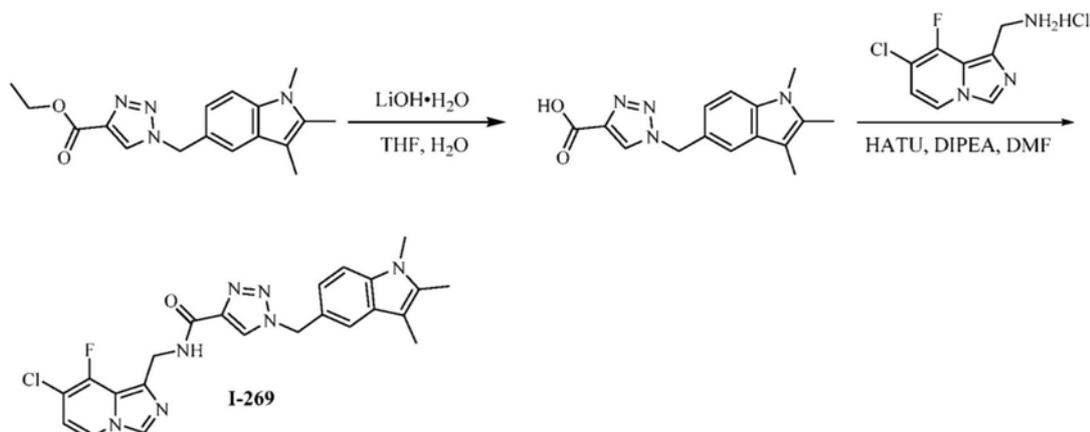
6.76 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.70 (d, J=4.0Hz, 2H), 4.33 (q, J=6.6Hz, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.31 (t, J=8Hz, 3H), 0.97-0.94 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H)。

[2301] 实施例269

[2302] 方案268



[2303]



[2304] 2,3-二甲基-1H-吡啶-5-羧酸甲酯的合成。将在HCl/MeOH (5mL/30mL) 中的4-氨基苯甲酸 (3.04g, 20.0mmol) 和丁-2-酮 (2.88g, 40.0mmol) 的混合物在70°C下搅拌24h。将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法 (DCM/MeOH=40/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2,3-二甲基-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.50g, 产率: 61.6%)。ESI-MS [M+H]⁺: 204.1

[2305] 1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-羧酸甲酯的合成。在0°C下, 向在干THF (25mL) 中的2,3-二甲基-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (2.3g, 11.33mmol) 的混合物中添加NaH (1.05g, 60重量%, 15.86mmol)。0.5h后, 添加在THF (5mL) 中的MeI (0.85mL, 13.60mmol), 并在室温下搅拌3h。将反应物用2M H₂O (50mL) 淬灭, 并将pH值调节至6。将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=9/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.80g, 73%)。ESI-MS [M+H]⁺: 218.1。

[2306] (1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基) 甲醇的合成。在0°C下在N₂下, 向在干THF (30mL) 中的1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (1.6g, 7.37mmol) 的混合物中添加LiAlH₄ (336.0mg, 8.8mmol)。将混合物在0°C下搅拌2h。将所述混合物用H₂O (5mL) 淬灭并过滤。将滤液浓缩并干燥, 以得到呈浅黄色固体的(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基) 甲醇 (1.4g, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 190.1。将其在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。

[2307] 5-(叠氮甲基)-1,2,3-三甲基-1H-吡啶的合成。在0°C下, 向在干DCM (20.0mL) 中的(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基) 甲醇 (800mg, 粗品) 和DPPA (2.7mL, 12.70mmol) 的混合物中

缓慢添加DBU (1.9mL, 12.70mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。然后用DCM (50mL) 稀释并用H₂O (50mL) 洗涤。将有机层浓缩并通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的5-(叠氮甲基)-1,2,3-三甲基-1H-吡啶。(350mg)。ESI-MS[M+H]⁺:215.1。

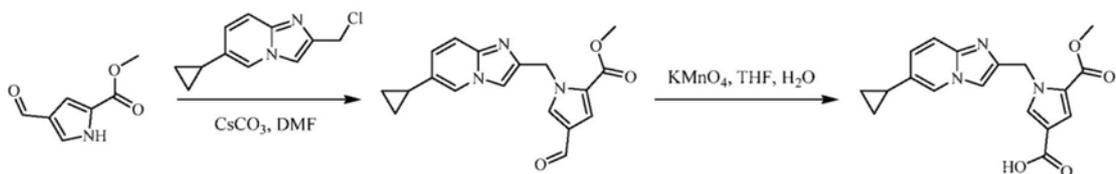
[2308] 1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。将在H₂O/t-BuOH (5.0mL/5.0mL) 中的5-(叠氮甲基)-1,2,3-三甲基-1H-吡啶 (350mg, 1.63mmol)、丙炔酸乙酯 (208mg, 2.13mmol)、CuSO₄ (130mg, 0.82mmol) 和抗坏血酸钠 (162mg, 0.82mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩并通过快速硅胶色谱法 (DCM/MeOH=25/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (250mg, 产率:49%)。ESI-MS[M+H]⁺:313.1。

[2309] 1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (2mL/2mL) 的混合溶剂中的1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (100.0mg, 0.32mmol) 和LiOH·H₂O (40.3mg, 0.96mmol) 的溶液在室温下搅拌3h。通过1M HCl溶液将pH值调节至3, 并沉淀出白色固体。将固体过滤并干燥, 以得到呈白色固体的1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (60.0mg, 产率:66%)。ESI-MS[M+H]⁺:285.1。

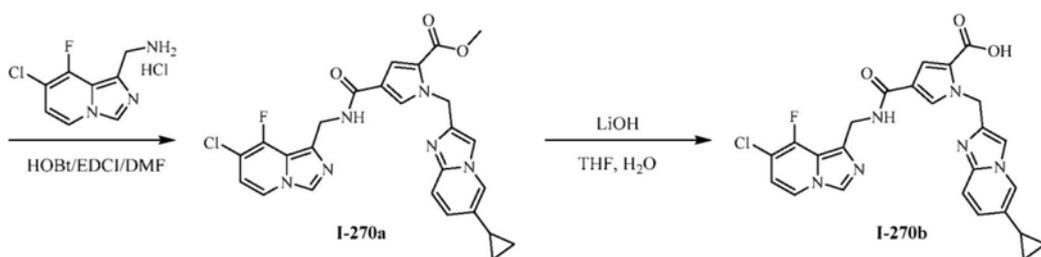
[2310] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (I-269) 的合成。将在DMF (5mL) 中的1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (60.0mg, 0.21mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (58.8mg, 0.25mmol)、HATU (119.7mg, 0.315mmol) 和DIPEA (135.5mg, 1.05mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (30.0mg, 产率:31%)。ESI-MS[M+H]⁺:466.1。纯度:99.4% (214nm), 98.6% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 6.80-6.68 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.68 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[2311] 实施例270

[2312] 方案269



[2313]



[2314] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲酰基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯的合成。将在DMF (5mL) 中的4-甲酰基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(0.2g, 1.3mmol) 和2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶(0.14g, 1.7mmol) 的混合物在25℃下搅拌3h。将水(30mL) 添加到反应物中,并用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(PE/EA=1/1) 纯化,以得到呈淡色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲酰基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(251mg, 产率:59%)。ESI-MS[M+H]⁺:324.0。

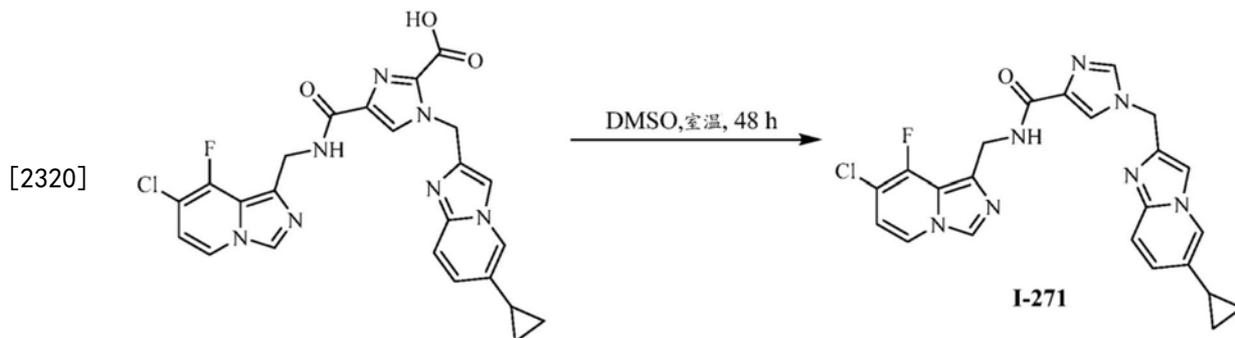
[2315] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-3-羧酸的合成。将在THF (10mL) 和H₂O (10mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-4-甲酰基-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(0.2g, 0.62mmol) 和KMnO₄ (0.15g, 0.93mmol) 的溶液在25℃下搅拌5h。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩以得到粗品,将其通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=15/1) 纯化,以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-3-羧酸(0.2g, 产率:95.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:340.1。

[2316] 4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(I-270a)的合成。向1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-5-(甲氧基羰基)-1H-吡咯-3-羧酸(0.2g, 0.6mmol) 的溶液中添加在DMF (10mL) 中的(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(0.2g, 0.9mmol)、HOBT (0.86g, 0.72mmol)、EDCI (0.14g, 0.72mmol) 和DIPEA (0.22g, 1.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。将溶剂通过真空除去以得到粗品,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(100mg, 产率:33.3%)。ESI-MS[M+H]⁺:521.1。纯度:96.18% (214nm), 96.94 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.40 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (t, J=5.7Hz, 2H), 6.98 (dd, J=9.4, 1.8Hz, 1H), 6.76 (dd, J=7.2, 6.6Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.62 (t, J=3.5Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H)。

[2317] 4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-2-羧酸(I-270b)的合成。向4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(60mg, 0.12mmol) 的溶液中添加在THF (5mL) 和H₂O (5mL) 中的LiOH (0.02g, 0.6mmol)。将混合物在25℃下搅拌4h。将反应物浓缩以除去THF。用HCl (1N) 酸化残余物的pH,并沉淀出白色固体。将混合物过滤并干燥,以得到呈白色固体的4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-2-羧酸(46mg, 产率:75%)。ESI-MS[M+H]⁺:507.1。纯度:97.86% (214nm), 98.12% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.49 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.40 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.63 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.03-0.90 (m, 2H), 0.76-0.64 (m, 2H)。

[2318] 实施例271

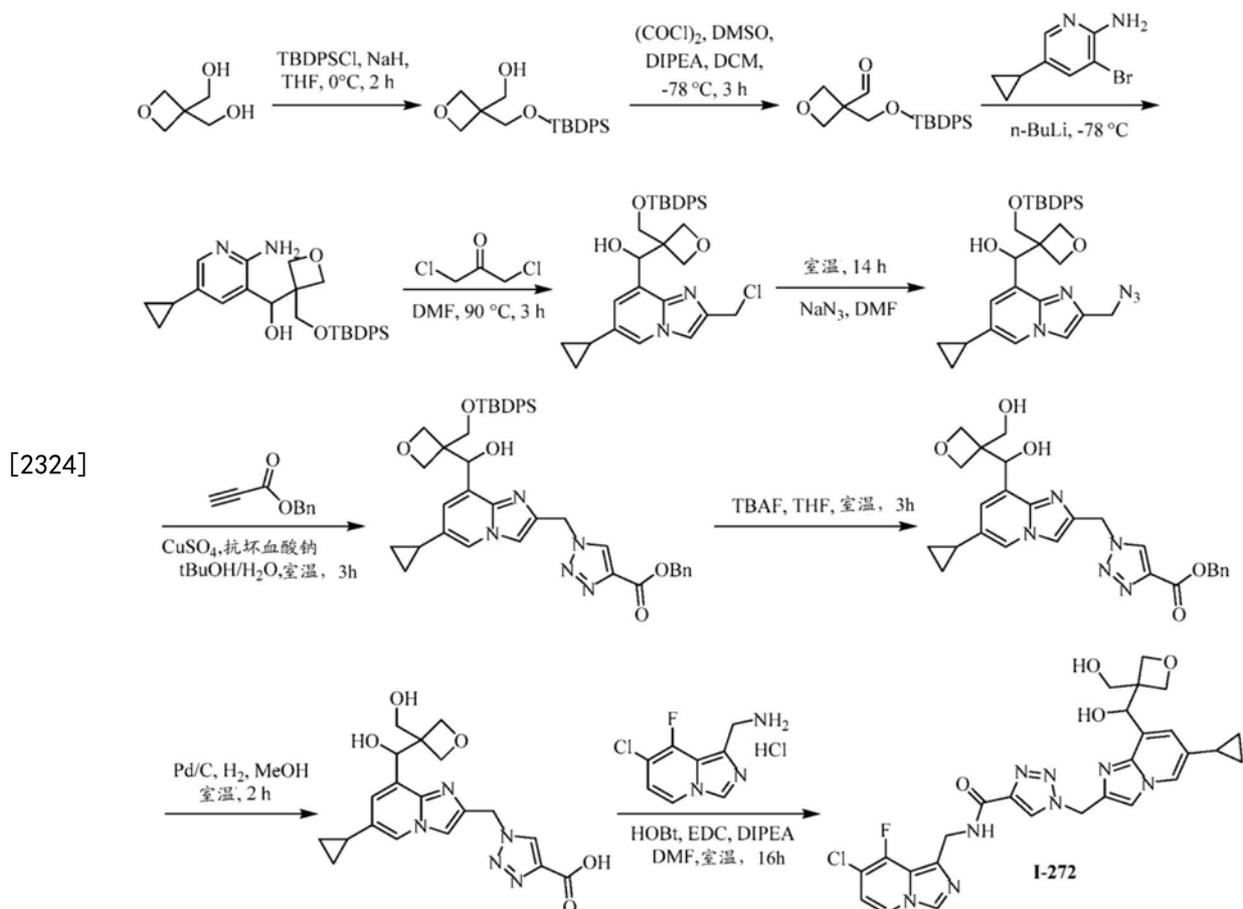
[2319] 方案270



[2321] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 (I-271) 的合成。将在DMSO (1mL) 中的4-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-2-羧酸 (10mg, 0.02mmol) 的混合物在室温下搅拌48h。添加水 (10mL) 并将混合物用EtOAc (10mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 并经Na₂SO₄干燥。浓缩后, 将残余物通过制备型TLC (MeOH/DCM=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 (6.0mg, 产率: 66%)。ESI-MS [M-H]⁻: 464.1。纯度: 100% (214nm), 99.7% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.01 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.67 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.71-0.58 (m, 2H)。

[2322] 实施例272

[2323] 方案271



[2325] 3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。在0°C下,向在THF(120mL)中的氧杂环丁-3,3-二基二甲醇(2.36g,20mmol)的溶液中缓慢添加NaH(800mg,在石蜡油中的60%悬浮液,20mmol)。将混合物在0°C下搅拌30min。然后将在THF(20mL)中的TBPDPS-Cl(5.48g,20mmol)的溶液添加到反应物中。将反应物在室温下搅拌1h。添加H₂O(150mL)并将混合物用EtOAc(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇(6.5g粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:357.1。

[2326] 3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。在-78°C下,向在DCM(100mL)中的草酰氯(3.45g,28mmol)的溶液中缓慢添加DMSO(2.2g,28mmol,在10mL DCM中的溶液)。将反应物搅拌30min。然后添加3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇(来自前一步骤中的6.5g粗品)的溶液。将所得反应物在-78°C下搅拌2h。向其中添加DIPEA(9.6mL,54mmol)。在-78°C下搅拌30min后,将反应物用水性饱和NH₄Cl(100mL)淬灭并用DCM(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物(5.2g粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:355.2。

[2327] (2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。在-78°C下,向在干THF(75mL)中的3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺(1g,4.7mmol)的溶液中缓慢添加n-BuLi(5.9mL,在己烷中2.4M,14mmol)。在-78°C下搅拌30min

后,向其中添加在20mL THF中的3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-甲醛(来自前一步骤中的5.2g粗品)溶液。将反应物在-78℃下搅拌1h。将反应物用水性饱和NH₄Cl(100mL)淬灭,并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化,以得到(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇(600mg,2步26%)。ESI-MS[M+H]⁺:489.1。

[2328] 3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇的合成。将在DMF(15mL)中的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇(600mg,1.23mmol)和1,3-二氯丙-2-酮(465mg,3.69mmol)的溶液在90℃下搅拌3h。将反应物用饱和和水性NaHCO₃(50mL)淬灭,并用EtOAc(75mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(350mg,50.8%)。ESI-MS[M+H]⁺:561.2。

[2329] (2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。将在DMF(5mL)中的(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(350mg,0.625mmol)和NaN₃(81mg,1.25mmol)的混合物在室温下搅拌14h。将H₂O(50mL)添加到反应物中,并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的粗品(360mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:568.2。

[2330] 1-((8-((3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)(羟基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。向在t-BuOH/H₂O(5mL/5mL)中的(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)甲醇(360mg粗品)和丙炔酸苄酯(120mg,0.75mmol)的溶液中添加CuSO₄(20mg,0.125mmol)和抗坏血酸钠(25mg,0.125mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将H₂O(30mL)添加到反应物中,并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其用制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到1-((8-((3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)(羟基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(400mg,2步88%)。ESI-MS[M+H]⁺:728.2。

[2331] 1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯的合成。向在THF中的1-((8-((3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)氧杂环丁-3-基)(羟基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(200mg,0.275mmol)的溶液中添加TBAF(0.275mL,在THF中的1M溶液,0.275mmol)。将所得反应物在室温下搅拌3h。将H₂O(30mL)添加到反应物中,并将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲

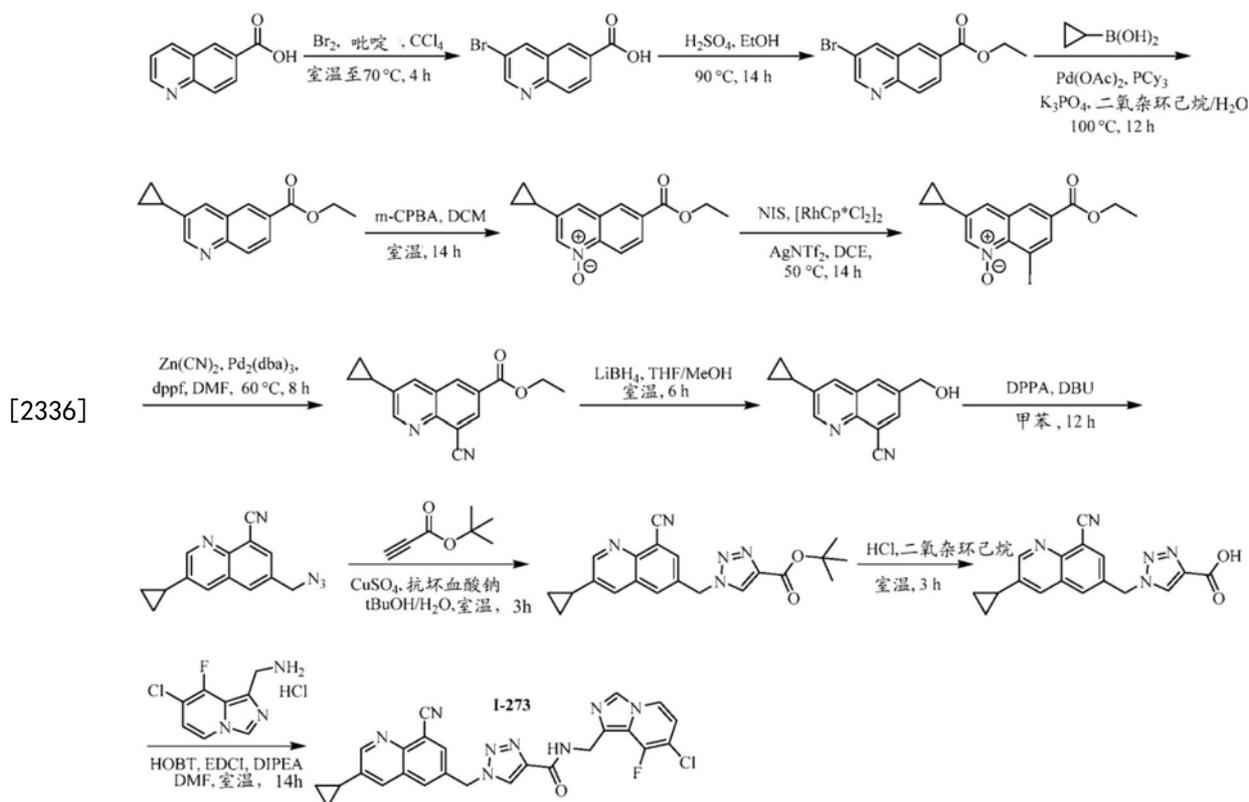
基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(81mg,60%)。ESI-MS[M+H]⁺:490.2。

[2332] 1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在MeOH(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸卞酯(81mg,0.165mmol)和Pd/C(10mg)的混合物在RT下在H₂气氛下搅拌2h。将反应混合物过滤,并将滤饼用MeOH(50mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,以得到1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(65mg,98%),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:400.2。

[2333] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(65mg,0.163mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(50mg,0.211mmol)、HOBt(44mg,0.326mmol)和EDCI(63mg,0.326mmol)的溶液中添加DIPEA(65mg,0.5mmol)。将所得反应物在室温下搅拌16h。将H₂O(25mL)添加到反应物中,并将混合物用EtOAc(40mL×4)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(3-(羟基甲基)氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(20mg,21%)。ESI-MS[M+H]⁺:581.2。纯度:97.0%(214nm),98.0%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.81(t,J=5.4Hz,1H),8.70(s,1H),8.58(s,1H),8.49-8.40(m,2H),8.29(s,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.60(s,1H),7.14(s,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),6.14(s,2H),5.73(s,1H),5.04(s,1H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.29(d,J=13.0Hz,1H),4.17(d,J=13.0Hz,1H),3.54(d,J=11.4Hz,1H),3.45-3.25(m,3H),2.15-2.08(m,1H),1.13-1.00(m,2H),0.83-0.70(m,2H)。

[2334] 实施例273

[2335] 方案272



[2337] 3-溴喹啉-6-羧酸的合成。将在 CCl_4 (100mL) 中的喹啉-6-羧酸 (5g, 28.9mmol)、吡啶 (4.57g, 57.8mmol) 和 Br_2 (5.5g, 34.7mmol) 的混合物在 70°C 下搅拌4h。将反应物冷却至室温,用饱和 NaHCO_3 (150mL) 淬灭,并用 MeOH/DCM (10/1, 100mL \times 5) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法 ($\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$) 纯化,以得到呈黄色固体的3-溴喹啉-6-羧酸 (6.2g, 产率:85%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:253.1。

[2338] 3-溴喹啉-6-羧酸乙酯的合成。将在 EtOH (100mL) 和 H_2SO_4 (5mL) 中的3-溴喹啉-6-羧酸 (6.2g, 24.7mmol) 的混合物在 90°C 下搅拌14h。然后将反应物冷却至室温并浓缩。将残余物用饱和 NaHCO_3 (150mL) 淬灭并用 EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法 ($\text{PE}/\text{EtOAc}=2/1$) 纯化,以得到呈灰白色固体的3-溴喹啉-6-羧酸乙酯 (3.6g, 产率:53%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:281.1。

[2339] 3-环丙基喹啉-6-羧酸乙酯的合成。将在二氧杂环己烷/ H_2O (50mL/5mL) 中的3-溴喹啉-6-羧酸酯 (3.6g, 12.9mmol)、环丙基硼酸 (1.66g, 19.4mmol)、 Pd(OAc)_2 (291mg, 1.3mmol)、 PCy_3 (364mg, 1.3mmol) 和 K_3PO_4 (5.47g, 25.8mmol) 的混合物在 100°C 下搅拌12h。将反应混合物用水 (150mL) 稀释并用 EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 ($\text{PE}/\text{EA}=2/1$) 纯化,以得到呈棕色固体的3-环丙基喹啉-6-羧酸乙酯 (2.2g, 产率:71%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:242.1。

[2340] 3-环丙基-6-(乙氧基羰基)喹啉1-氧化物的合成。将在 DCM (50mL) 中的3-环丙基喹啉-6-羧酸乙酯 (2.0g, 8.3mmol) 和 mCPBA (1.72g, 10.0mmol) 的混合物在室温下搅拌14h。将反应混合物用饱和水性 Na_2SO_3 (50mL) 淬灭并用 DCM (70mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 ($\text{PE}/\text{EtOAc}=2/1$) 纯化,以得到呈灰白色固体的3-环丙基-6-(乙氧基羰基)喹啉1-氧化物 (1.1g, 产率:43%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:258.1。

[2341] 3-环丙基-6-(乙氧基羰基)-8-碘喹啉1-氧化物的合成。将在DCE (35mL) 中的3-环丙基-6-(乙氧基羰基)喹啉1-氧化物 (1.0g, 3.9mmol)、 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (247mg, 0.4mmol)、NIS (963mg, 4.28mmol) 和 AgNTf_2 (155mg, 0.4mmol) 的混合物在50℃下搅拌14h。将反应混合物过滤, 并将滤饼用DCM (50mL) 洗涤。将滤液浓缩以得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法 (PE/EtOAc=1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的3-环丙基-6-(乙氧基羰基)-8-碘喹啉1-氧化物 (1.2g, 产率:80%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:384.1。

[2342] 8-氰基-3-环丙基喹啉-6-羧酸乙酯的合成。将在DMF (20mL) 中的3-环丙基-6-(乙氧基羰基)-8-碘喹啉1-氧化物 (800mg, 2.1mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (366mg, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183mg, 0.2mmol) 和dppf (116mg, 0.2mmol) 的混合物在60℃下搅拌8h。将反应物用水 (100mL) 稀释并用EtOAc (80mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法 (PE/EtOAc=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的8-氰基-3-环丙基喹啉-6-羧酸乙酯 (400mg, 产率:72%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:267.1。

[2343] 3-环丙基-6-(羟基甲基)喹啉-8-甲腈的合成。向在THF/MeOH (10mL/5mL) 中的8-氰基-3-环丙基喹啉-6-羧酸乙酯 (400mg, 1.5mmol) 的混合物中添加 LiBH_4 (66mg, 3.0mmol)。将混合物在室温下搅拌6h。将反应物用水 (50mL) 稀释并用DCM/MeOH (10/1, 50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (PE/EtOAc=1/3) 纯化, 以得到呈黄色油状物的3-环丙基-6-(羟基甲基)喹啉-8-甲腈 (240mg, 产率:71%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:225.1。

[2344] 6-(叠氮甲基)-3-环丙基喹啉-8-甲腈的合成。在0℃下, 向在甲苯 (10mL) 中的3-环丙基-6-(羟基甲基)喹啉-8-甲腈 (240mg, 1.07mmol) 和DPPA (880mg, 3.2mmol) 的混合物中添加DBU (486mg, 3.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12h。将反应物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过快速柱色谱法 (PE/EtOAc=2/1) 纯化, 以得到呈棕色油状物的6-(叠氮甲基)-3-环丙基喹啉-8-甲腈 (100mg, 产率:37%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:250.1。

[2345] 1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH/H₂O (5mL/1mL) 中的6-(叠氮甲基)-3-环丙基喹啉-8-甲腈 (100mg, 0.40mmol)、丙炔酸叔丁酯 (76mg, 0.60mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg, 0.08mmol) 和抗坏血酸钠 (16mg, 0.08mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应物用水 (30mL) 稀释并用DCM/MeOH (10/1, 30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=15/1) 纯化, 以得到呈棕色油状物的1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (110mg, 产率:73%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:376.1。

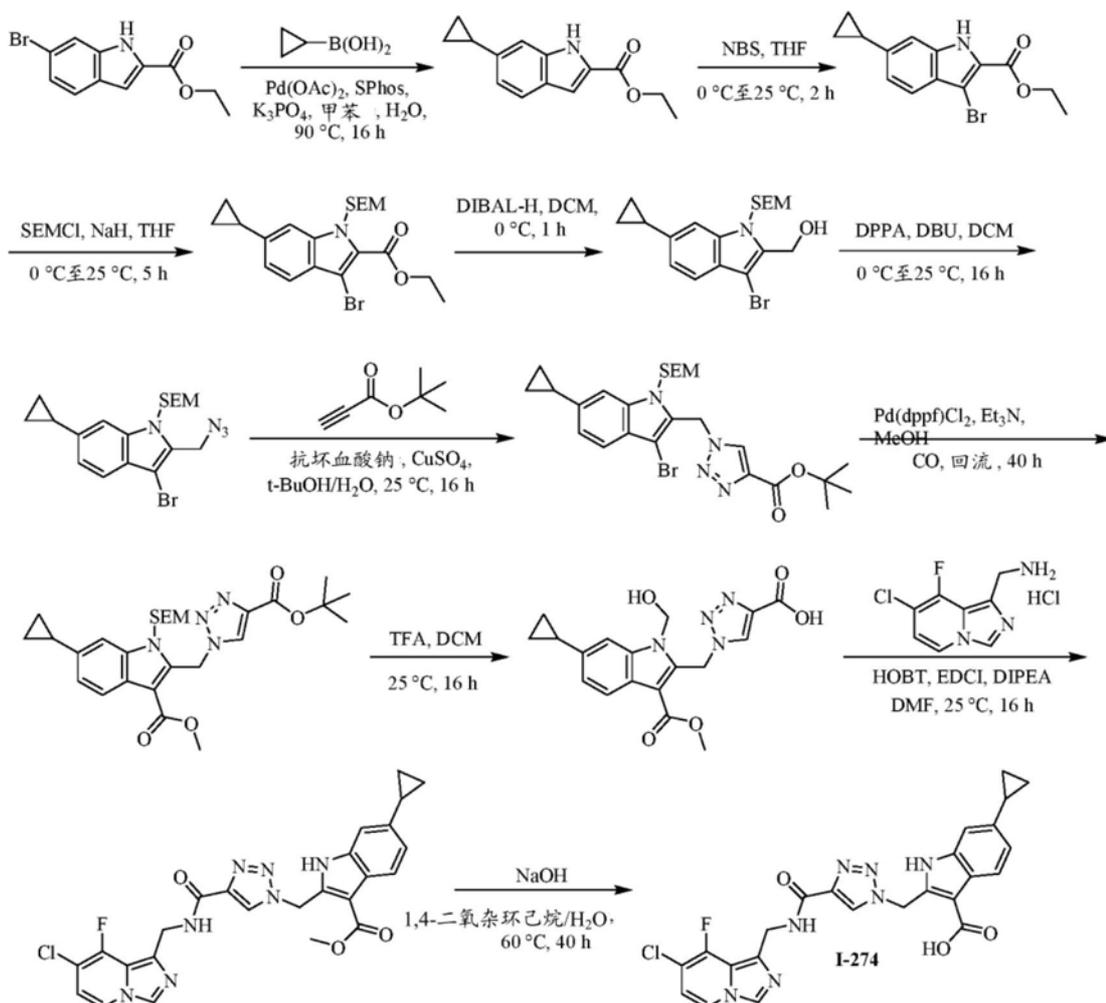
[2346] 1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在HCl (5mL, 在二氧杂环己烷中的4M溶液, 20mmol) 中的1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (100mg, 0.27mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩, 以得到呈棕色油状物的1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (110mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:320.1。

[2347] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF (3mL) 中的1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (110mg, 0.27mmol粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-

a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(97mg,0.41mmol)、HOBT(55mg,0.41mmol)、EDCI(78mg,0.41mmol)和DIEA(105mg,0.81mmol)的混合物在室温下搅拌14h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(67mg,产率:50%)。ESI-MS[M+H]⁺:501.1。纯度:97.79%(214nm),95.14%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.96(s,1H),8.74-8.72(m,2H),8.32(s,1H),8.21(d,J=8.0Hz,1H),8.13(s,1H),8.05(s,1H),6.79(s,1H),5.89(s,2H),4.71(s,2H),2.20-2.18(m,1H),1.14-1.12(m,2H),0.94-0.91(m,2H)。

[2348] 实施例274

[2349] 方案273



[2350]

[2351] 6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的合成。将在甲苯(60mL)和水(10mL)中的6-溴-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(3.5g,13.05mmol)、环丙基硼酸(2.24g,26.11mmol)、Pd(OAc)₂(146mg,0.653mmol)、SPhos(537mg,1.31mmol)和K₃PO₄(8.30g,39.15mmol)的混合物在90°C下在N₂下搅拌16h。将反应混合物过滤,并将滤饼用EtOAc(200mL)冲洗。将合并的滤液用水(100mL×1)和盐水(100mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/3)纯化,以得到呈黄色固体的6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(2.9g,产率:97%)。ESI-MS[M+H]⁺:

230.1。

[2352] 3-溴-6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在THF (60mL) 中的6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (2.9g, 12.66mmol) 的搅拌溶液中分批添加NBS (2.79g, 15.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物在EtOAc (100mL) 中稀释,用饱和水性NaHCO₃ (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的3-溴-6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (4.0g, 粗品)。ESI-MS[M+Na]⁺:330.0。

[2353] 3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在0℃下,向在THF (20mL) 中的NaH (564mg, 在石蜡油中的60%悬浮液, 14.1mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加在THF (30mL) 中的3-溴-6-环丙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (2.9g, 9.45mmol) 的溶液。将混合物在0℃下搅拌10min,并在0℃下逐滴添加SEMCl (2.04g, 12.24mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物用水 (80mL) 淬灭并用EtOAc (80mL × 2) 萃取。将合并的有机物用盐水 (150mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,在真空中浓缩,以得到呈浅棕色浆液的3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (4.1g, 粗品)。ESI-MS[M+Na]⁺:460.1。

[2354] (3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇的合成。在0℃下,向在DCM (30mL) 中的3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (750mg, 1.71mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加DIBAL-H (6.8mL, 6.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和水性NH₄Cl淬灭并用DCM (30mL × 3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (90mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/2)纯化,以得到呈无色液体的(3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇 (450mg, 产率:66%)。ESI-MS[M+Na]⁺:418.0。

[2355] 2-(叠氮甲基)-3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶的合成。在0℃下,向在DCM (15mL) 中的(3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲醇 (400mg, 1.01mmol) 和DPPA (834mg, 3.03mmol) 的搅拌溶液中逐滴添加在DCM (1mL) 中的DBU (153mg, 1.01mmol) 的溶液。将混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩,并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/5)纯化,以得到呈黄色液体的2-(叠氮甲基)-3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (270mg, 产率:64%)。ESI-MS[M+H]⁺:421.0。

[2356] 1-((3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH (5mL) 和水 (5mL) 中的2-(叠氮甲基)-3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (270mg, 0.64mmol)、异丁酸乙酯 (105mg, 0.832mmol)、CuSO₄ (51mg, 0.32mmol) 和抗坏血酸钠 (63mg, 0.32mmol) 的混合物在25℃下搅拌16h。将反应物浓缩以除去t-BuOH,然后用水 (30mL) 稀释并用DCM (30mL × 2) 萃取。将合并的有机物用盐水 (60mL × 1) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((3-溴-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (270mg, 产率:77%)。ESI-MS[M+Na]⁺:569.1。

[2357] 2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯的合成。将在MeOH (25mL) 中的1-((3-溴-6-

环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(270mg,0.493mmol)、Pd(dppf)Cl₂(36mg,0.049mmol)和Et₃N(748mg,7.40mmol)的混合物在75℃下在CO(气球)下搅拌40h。将反应混合物浓缩,并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/5)纯化,以得到呈黄色固体的2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(70mg,产率:27%)。ESI-MS[M+Na]⁺:549.2。

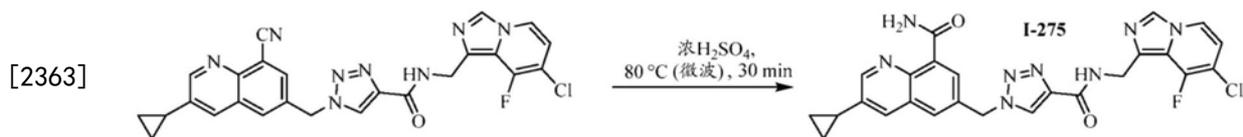
[2358] 1-((6-环丙基-1-(羟基甲基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在DCM(2mL)中的2-((4-(叔丁氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(50mg,0.095mmol)和TFA(0.3mL)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈紫色固体的1-((6-环丙基-1-(羟基甲基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(35mg,100%)。ESI-MS[M+Na]⁺:393.1。

[2359] 2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯的合成。将在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基-1-(羟基甲基)-3-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(35mg,0.095mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(25mg,0.105mmol)、EDCI(36mg,0.19mmol)、HOBT(26mg,0.19mmol)和DIPEA(123mg,0.95mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物倒入水(20mL)中,并收集沉淀物,将其在真空中干燥并通过硅胶色谱法(EA/MeOH=40/1)纯化,以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(14mg,产率:28%)。ESI-MS[M+H]⁺:522.1。纯度:96.95%(214nm),96.72%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 12.06(s,1H),8.73(t,J=5.5Hz,1H),8.53(s,1H),8.43(d,J=2.4Hz,1H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.12(s,1H),6.94(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),6.78-6.73(m,1H),6.06(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),3.84(s,3H),2.05-1.96(m,1H),0.98-0.91(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[2360] 2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸的合成。向在1,4-二氧杂环己烷(6mL)和H₂O(3mL)中的2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(50mg,0.096mmol)的溶液中添加NaOH(300mg,7.5mmol),并将混合物在60℃下搅拌40h。将反应混合物在水(20mL)中稀释,将1,4-二氧杂环己烷在真空中除去,并通过添加HCl(2M)将混合物酸化至pH 4-5。收集沉淀物并将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-6-环丙基-1H-吡啶-3-羧酸(3mg,产率:6%)。ESI-MS[M+H]⁺:508.1。纯度:94.86%(214nm),92.71%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 11.92(s,1H),8.73(t,J=5.5Hz,1H),8.54-8.40(m,2H),8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.10(s,1H),6.93-6.86(m,1H),6.81-6.71(m,1H),6.07(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),2.05-1.96(m,1H),0.95-0.91(m,2H),0.67-0.63(m,2H)。

[2361] 实施例275

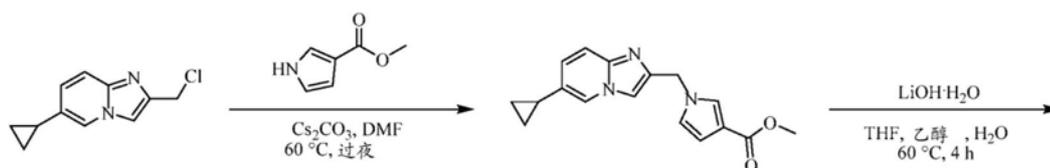
[2362] 方案274



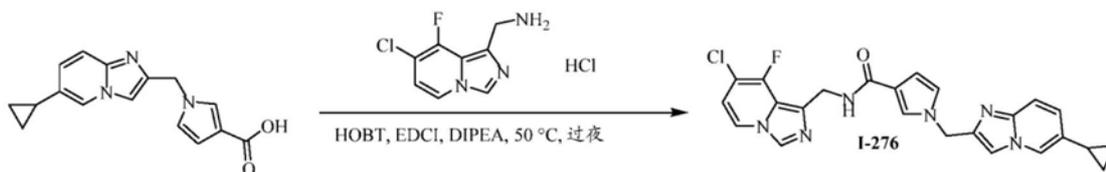
[2364] 6-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-环丙基喹啉-8-甲酰胺的合成。将在浓H₂SO₄ (2mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-氰基-3-环丙基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.1mmol) 的混合物通过微波加热至80℃持续30min。将反应混合物用饱和水性NaHCO₃调节至pH 7-8。将水相用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=8/1) 纯化, 以得到6-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-3-环丙基喹啉-8-甲酰胺。(8mg, 15.4%)。ESI-MS [M+H]⁺: 518.7。纯度: 93.90% (214nm) 96.01 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.06 (d, J=4.4Hz, 1H), 9.14 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.75 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.6, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 0.81-0.88 (m, 4H)。

[2365] [实施例276](#)

[2366] [方案275](#)



[2367]



[2368] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯的合成。将在DMF (6mL) 中的2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶 (207mg, 1.0mmol)、1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (250mg, 2.0mmol) 和Cs₂CO₃ (652mg, 2.0mmol) 的溶液在60℃下搅拌过夜。将混合物用水 (60mL) 稀释并通过EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (72mg, 24%)。ESI-MS [M+H]⁺: 296.1。

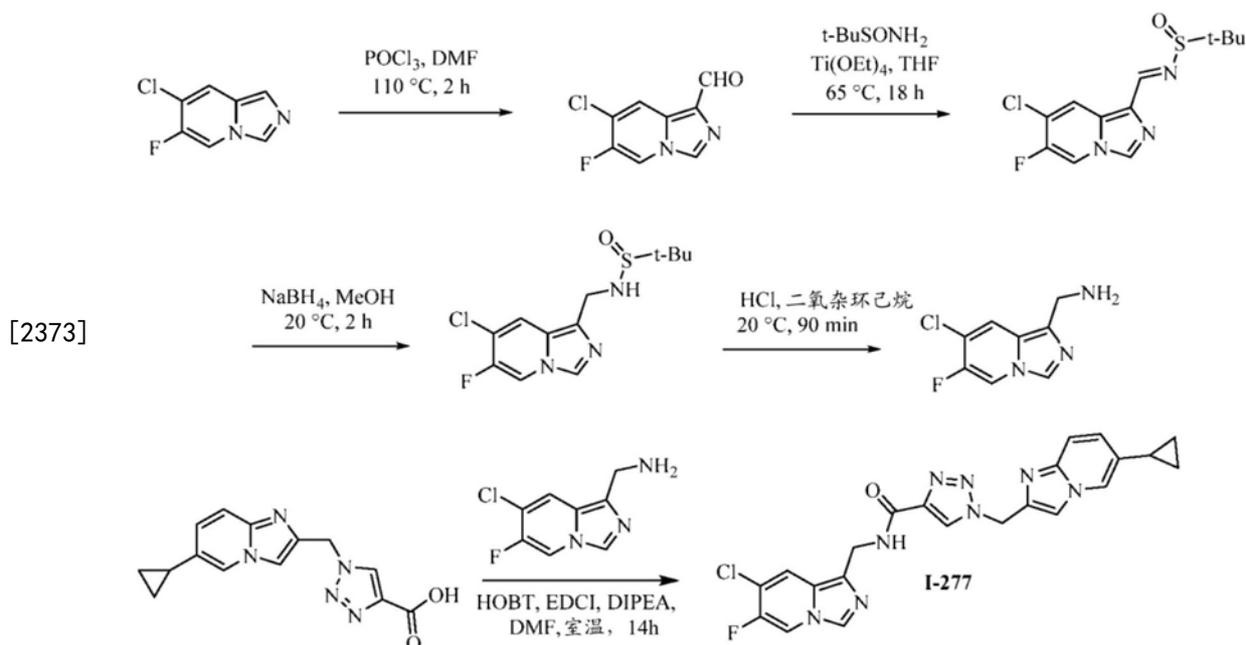
[2369] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-羧酸的合成。将在THF (3mL)/MeOH (3mL)/H₂O (1.5mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 (72mg, 0.24mmol) 和LiOH·H₂O (20mg, 0.48mmol) 的溶液在60℃下搅拌4h。将混合物浓缩以得到产物 (88mg, 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一反应中。ESI-MS [M+H]⁺: 282.1。

[2370] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-甲酰胺的合成。将在DMF (1mL) 中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-

a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-羧酸(45mg,0.160mmol,粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(42mg,0.176mmol)、HOBT(43mg,0.320mmol)、EDCI(62mg,0.320mmol)和DIPEA(104mg,0.8mmol)的溶液在50℃下搅拌过夜。将混合物用水(10mL)稀释并通过EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH=7/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(3.3mg,4.5%)。MS[M+H]⁺:463.1。纯度:94.04%(214nm),94.01%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.43(d,J=1.8Hz,1H),8.32(s,1H),8.19(d,J=7.4Hz,1H),8.06(t,J=5.1Hz,1H),7.64(s,1H),7.39-7.37(m,2H),6.98(d,J=9.3Hz,1H),6.80-6.73(m,2H),6.44(s,1H),5.14(s,2H),4.60(d,J=5.2Hz,2H),1.94-1.87(m,1H),0.93-0.88(m,2H),0.67-0.64(m,2H)。

[2371] 实施例277

[2372] 方案276



[2374] 7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶(358mg,2.09mmol)溶解在干N,N-二甲基甲酰胺(1.8mL)中,并将所得溶液在冰浴中冷却。添加三氯氧磷(196μL,2.09mmol),并将所得悬浮液加热至110℃持续2h。将混合物冷却至室温,并与乙酸乙酯(10mL)和饱和水性碳酸氢钠(10mL)混合。将两层合并,并蒸发至干。将所得固体与丙酮混合,并过滤出不溶性盐。将滤液通过硅胶色谱法(庚烷/EA=80/20至30/70)纯化,以获得呈黄色固体的7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(182mg,44%)。UPLC[M+H]⁺:199/201。

[2375] N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在无水四氢呋喃(8mL)中的7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(206mg,1.04mmol)和2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(132mg,1.09mmol)的溶液中添加乙醇钛(IV)(544μL,2.59mmol)。将所得溶液在回流下加热过夜(65℃,18h)。将溶剂蒸发过夜以得到橙色胶状物,将其溶解在丙酮中,吸附到硅胶上,并通过硅胶色谱法(EA/MeOH=9/1)纯化,以得到呈亮黄色固体的N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

(292mg, 93%)。UPLC[M+H]⁺:302/303。

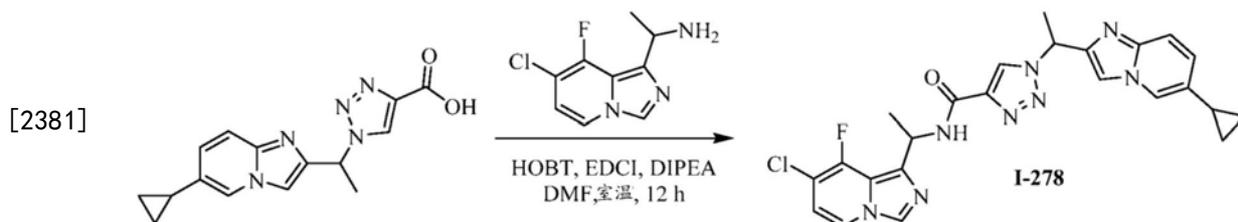
[2376] N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。在5min内,向在甲醇(8mL)中的N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(292mg, 0.968mmol)的溶液中分批少量添加硼氢化钠(92mg, 2.42mmol)。将所得的黄色溶液在室温下搅拌90分钟。添加更多的硼氢化钠(约20mg, 0.53mmol),并将混合物再搅拌30min。添加水(2mL),并将浑浊的混合物倒入饱和水性碳酸氢钠(15mL)中。将产物萃取到乙酸乙酯(3×15mL)中。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干,以获得呈浅黄色固体的N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(272mg, 92%)。LCMS[M+H]⁺:304/306, [M-^tBuSONH]⁺:183/185。

[2377] (7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。向在1,4-二氧杂环己烷(6.8mL)中的N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(272mg, 0.897mmol)的悬浮液中添加在1,4-二氧杂环己烷(4M, 2.2mL, 8.8mmol)中的氯化氢溶液。将所得悬浮液在室温下搅拌90min。将反应混合物浓缩至干,并从甲醇中反复蒸发以获得灰白色固体(272mg)。将固体溶解在二甲亚砜/15%氨水=2:1(约3mL)中并施加至Biotage SNAP ULTRA C₁₈ 30g柱,并用90/10至0:100的水/乙腈(每个含有0.1%(v/v)氨)梯度洗脱,以获得呈黄色固体的(7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(154mg, 86%)。LCMS[M+H-NH₃]⁺:183/185。

[2378] N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(2mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(42mg, 0.15mmol)、(7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(35mg, 0.15mmol)、HOBT(30mg, 0.226mmol)和EDCI(43.4mg, 0.226mmol)的溶液中添加DIPEA(78mg, 0.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。添加水(20mL)并将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-6-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(42mg, 产率:60%)。ESI-MS[M+H]⁺:465.1。纯度:99.01%(214nm), 96.62%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 8.96(t, J=5.9Hz, 1H), 8.69(dd, J=5.0, 0.5Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.08(d, J=7.3Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.40(d, J=9.3Hz, 1H), 7.01(dd, J=9.4, 1.8Hz, 1H), 5.72(s, 2H), 4.62(d, J=5.9Hz, 2H), 1.96-1.89(m, 1H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.74-0.57(m, 2H)。

[2379] 实施例278

[2380] 方案277

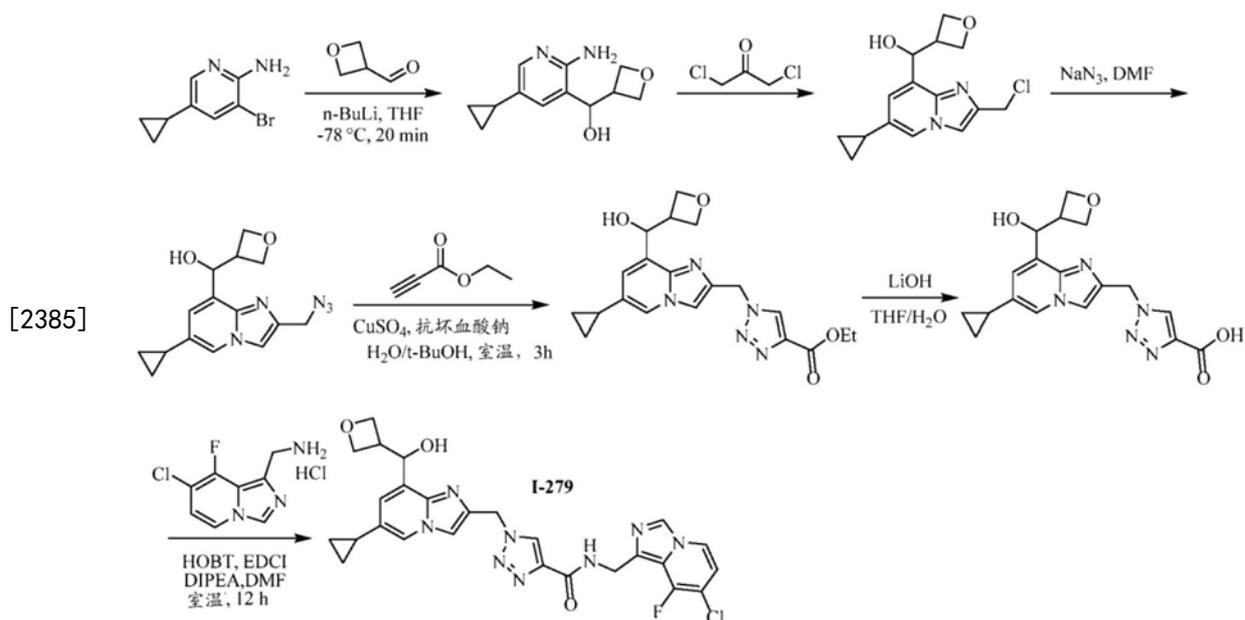


[2382] N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-

a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (5mL) 中的1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (60mg, 0.2mmol)、1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙-1-胺 (52mg, 0.24mmol)、HOBT (54mg, 0.4mmol)、EDCI (76mg, 0.4mmol) 的混合物中添加DIPEA (130mg, 1mmol)。将混合物在25°C下搅拌16h。添加水 (50mL) 并将混合物用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-(1-(6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (23.5mg, 产率: 23.9%)。ESI-MS [M+H]⁺: 493.1。纯度: 100% (214nm), 100 (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.63 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.39 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.15-6.10 (m, 1H), 5.57-5.50 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 4H), 1.54 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.67-0.66 (m, 2H)。

[2383] 实施例279

[2384] 方案278



[2386] (2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。在-60°C下, 向在干THF (25mL) 中的3-溴-5-环丙基吡啶-2-胺 (500mg, 2.35mmol) 的溶液中添加n-BuLi (3.5mL, 在己烷中的2.4M溶液, 8.4mmol)。将所得混合物在-60°C下搅拌30min。然后在-60°C下缓慢添加在3mL THF中的氧杂环丁-3-甲醛 (714mg, 8.3mmol) 的溶液, 并再搅拌30min。将反应物用水 (10mL) 淬灭并在真空中浓缩以得到粗残余物, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=6/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇 (310mg, 60%)。ESI-MS [M+H]⁺: 221.2。

[2387] (2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。将在EtOH (25mL) 中的(2-氨基-5-环丙基吡啶-3-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇 (310mg, 1.41mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮 (533mg, 4.23mmol) 的混合物在80°C下搅拌14h。使用饱和水性NaHCO₃将反应混合物的pH调节至8, 并在真空中浓缩以得到粗残余物, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色油状物的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]

吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(210mg,51%)。ESI-MS[M+H]⁺:293.2。

[2388] (2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇的合成。向在DMF(5mL)中的(2-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(210mg,0.72mmol)的溶液中添加NaN₃(70mg,1.08mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩以得到粗残余物(280mg,粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:300.2。

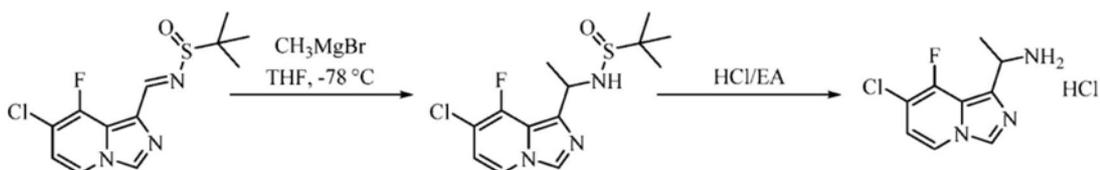
[2389] 1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O(15mL/15mL)中的(2-(叠氮甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)(氧杂环丁-3-基)甲醇(210mg,0.7mmol)的溶液中添加丙炔酸乙酯(89mg,0.91mmol)、CuSO₄(45mg,0.28mmol)和抗坏血酸钠(54mg,0.28mmol)。将反应物在室温下搅拌3h。将水(15mL)添加到反应物中并将混合物用DCM/MeOH(15/1,30mL×3)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗残余物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯。(210mg,75%)。ESI-MS[M+H]⁺:398.2。

[2390] 1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/H₂O(8mL/8mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(210mg,0.53mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(65mg,1.58mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。然后使用1N HCl将反应混合物的调节至pH 5,并冻干以得到1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(300mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:370.1。

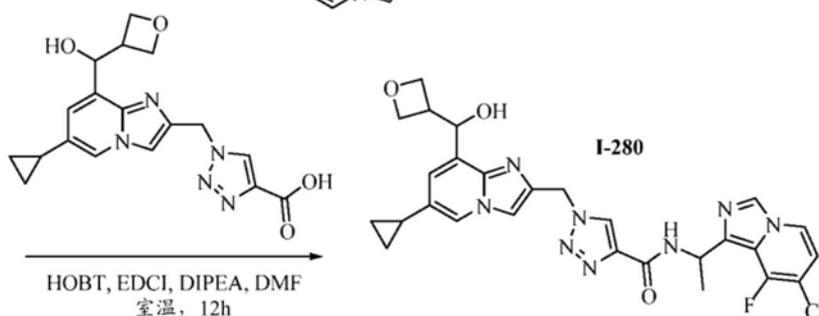
[2391] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(3mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(来自前一步骤中的100mg粗品)的溶液中添加(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(54mg,0.23mmol)、HOBT(36.5mg,0.27mmol)、EDCI(52mg,0.27mmol)和DIPEA(110mg,0.85mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(7mg,2步7.2%)。ESI-MS[M+H]⁺:551.1。纯度:98.95%(214nm),100%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.88-8.77(m,1H),8.71-8.61(m,2H),8.48-8.44(m,2H),8.32(d,J=5.1Hz,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),6.14(d,J=7.7Hz,2H),5.02(s,0.5H),4.88(d,J=8.9Hz,0.5H),4.70(d,J=5.4Hz,2H),4.56-4.52(m,1H),4.11-4.06(m,0.5H),3.92-3.87(m,0.5H),3.77-3.60(m,2H),3.51-3.47(m,1H),2.17-2.08(m,1H),1.11-1.06(m,2H),0.85-0.75(m,2H)。

[2392] 实施例280

[2393] 方案279



[2394]



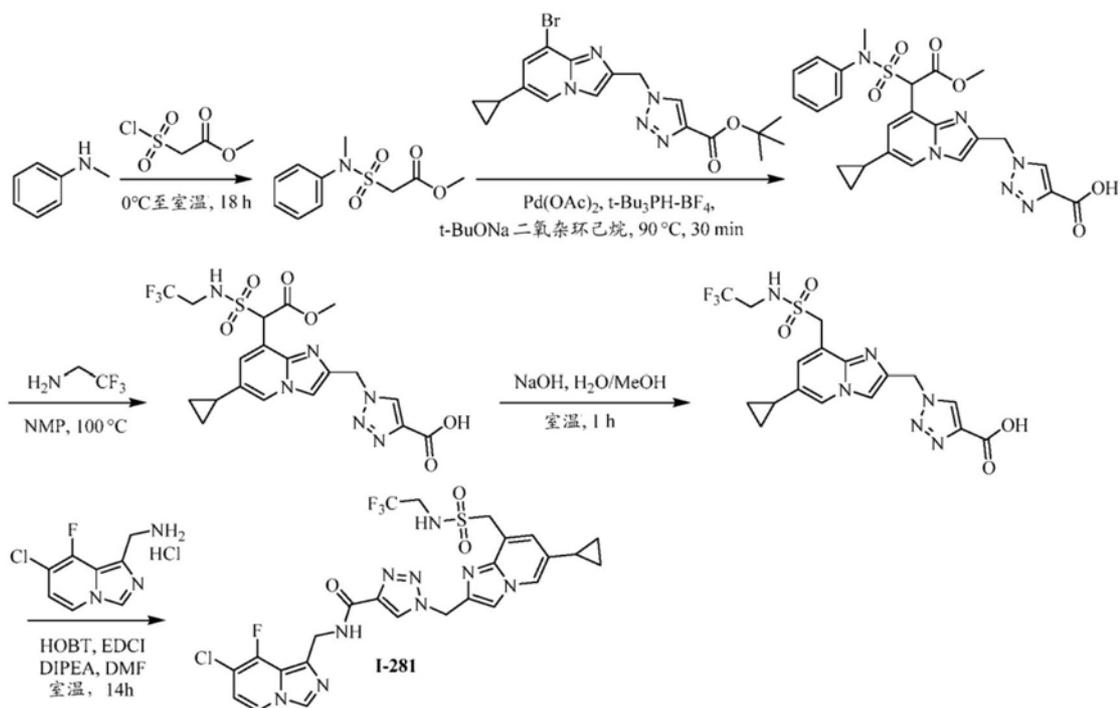
[2395] N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。在 -78°C 下,将甲基溴化镁(在乙醚中 3.0M , 34mL , 102.0mmol)缓慢添加到在四氢呋喃(100mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(12.0g , 39.7mmol)的溶液中。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 0.5h 。将反应物用饱和水性 NH_4Cl (100mL)淬灭并用二氯甲烷($200\text{mL}\times 3$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.8g ,产率:54%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:318.1。

[2396] 1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙-1-胺盐酸盐的合成。将在乙酸乙酯(3M , 30mL)中的N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.8g , 21.4mmol)和盐酸的混合物在室温下搅拌 1h 。将反应混合物过滤以得到粗产物,将其用二氯甲烷洗涤并在真空中干燥,以得到呈白色固体的1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙胺盐酸盐(5.3g ,100%)。ESI-MS $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$:197.0。

[2397] N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(来自前一步骤中的 100mg 粗品)的溶液中添加1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙-1-胺(49mg , 0.23mmol)、HOBT(36.5mg , 0.27mmol)、EDCI(52mg , 0.27mmol)和DIPEA(110mg , 0.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12h 。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-(1-(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)乙基)-1-((6-环丙基-8-(羟基(氧杂环丁-3-基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(17mg ,两步17%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:565.1。纯度:98.75%(214nm),96.56%(254nm)。 ^1H NMR(400MHz ,DMSO): δ 8.71(d, $J=11.2\text{Hz}$,1H),8.63(d, $J=20.3\text{Hz}$,1H),8.55-8.43(m,3H),8.32(d, $J=5.4\text{Hz}$,1H),8.21(d, $J=7.4\text{Hz}$,1H),7.65(d, $J=9.4\text{Hz}$,1H),6.77(t, $J=7.0\text{Hz}$,1H),6.16(t, $J=12.5\text{Hz}$,2H),5.57-5.50(m,1H),5.03(s,0.5H),4.88(d, $J=8.8\text{Hz}$,0.5H),4.58-4.51(m,1H),4.11-4.06(m,0.5H),3.92-3.87(m,0.5H),3.77-3.60(m,2H),3.51-3.47(m,1H),2.16-2.08(m,1H),1.55(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),1.10-0.98(m,2H),0.89-0.66(m,2H)。

[2398] 实施例281

[2399] 方案280



[2401] 2-(N-甲基-N-苯基氨磺酰基)乙酸甲酯的合成。在0℃下,向在DCM(30mL)中的N-甲基苯胺(1.07g,10mmol)的溶液中逐滴添加2-(氯磺酰基)乙酸甲酯(860mg,5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌18h,然后用饱和水性NH₄Cl溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶柱(PE/EtOAc=2/1)纯化,以得到呈白色固体的2-(氯磺酰基)乙酸甲酯(850mg,70%)。ESI-MS[M+H]⁺:244.1。

[2402] 1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-1-(N-甲基-N-苯基氨磺酰基)-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在0℃下,向在干二氧杂环己烷(25mL)中的2-(N-甲基-N-苯基氨磺酰基)乙酸甲酯(450mg,1.85mmol)的溶液中添加t-BuONa(442mg,4.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5min。然后添加1-((8-溴-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(385mg,0.92mmol)、Pd(OAc)₂(43mg,0.184mmol)和t-Bu₃PH-BF₄(107mg,0.368mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌30min。将反应物倒入HCl(0.5M,15mL)中,并用DCM/MeOH(15/1,50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其用硅胶柱(10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-1-(N-甲基-N-苯基氨磺酰基)-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(200mg,41%)。ESI-MS[M+H]⁺:525.2。

[2403] 1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-2-氧代-1-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在NMP(5mL)中的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-1-(N-甲基-N-苯基氨磺酰基)-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(200mg,0.38mmol)和2,2,2-三氟乙-1-胺(376mg,3.8mmol)的溶液在100℃下搅拌12h。将反应物在真空中浓缩以得到粗产物。(210mg粗品),

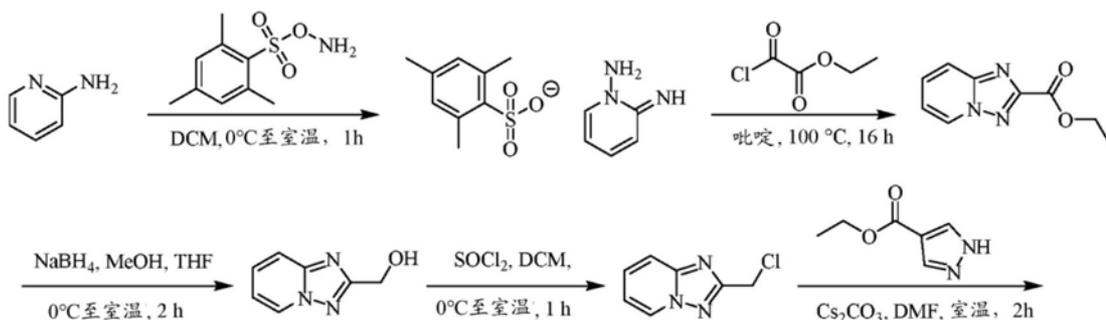
其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 517.2。

[2404] 1-((6-环丙基-8-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在MeOH (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(2-甲氧基-2-氧代-1-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(来自前一步骤中的210mg粗品)的溶液中添加在水(2mL)中的NaOH (76mg, 1.9mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应物浓缩,并使用1N盐酸将残余物调节至约pH 5。将溶液在真空中浓缩以得到粗产物(190mg粗品),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 459.1。

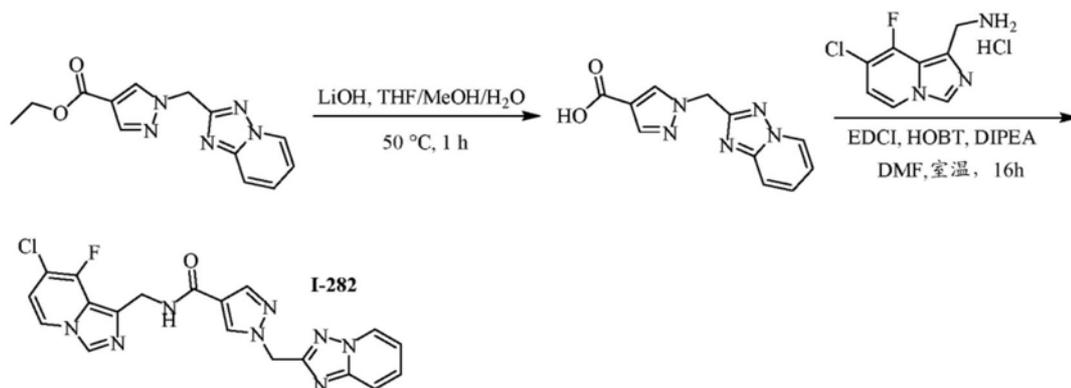
[2405] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(来自前一步骤中的190mg粗品)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(109mg, 0.46mmol)的溶液中添加HOBT (66mg, 0.49mmol)、EDCI (94mg, 0.49mmol) 和DIPEA (147mg, 1.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌14h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc (40mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化,以得到N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(18mg, 3步7.4%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 640.1。纯度: 91.16% (214nm), 93.03% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.62 (t, J=5.5Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (t, J=6.5Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.74-4.63 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.06-0.85 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H)。

[2406] 实施例282

[2407] 方案281



[2408]



[2409] 2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐的合成。在0℃下,向在DCM(200mL)中的0-(均三甲苯基磺酰基)羟胺(12.57g,58.4mmol)的搅拌溶液中分四批添加吡啶-2-胺(5.5g,58.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min,然后升温至室温并搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈浅棕色固体的2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(18.07g,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:110.2。

[2410] [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在吡啶(70mL)中的2-亚氨基吡啶-1(2H)-胺2,4,6-三甲基苯磺酸盐(18.07g,58.4mmol)的搅拌溶液中逐滴添加2-氯-2-氧代乙酸乙酯(15.9g,116.8mmol)。将混合物升温至100℃并搅拌16h。将反应混合物浓缩并用水(200mL)稀释,用饱和水性NaHCO₃调节至pH 9-10,并用EtOAc(150mL×5)萃取。将合并的有机物用盐水(200mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗残余物,将其用EtOAc研磨,以得到呈黄色固体的[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯(7.0g,产率:63%)。ESI-MS[M+H]⁺:192.1。

[2411] [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲醇的合成。在0℃下,向在MeOH(20mL)和THF(10mL)中的[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-羧酸乙酯(2.4g,12.55mmol)的搅拌溶液中分批添加NaBH₄(950mg,25.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用饱和水性NH₄Cl淬灭并在真空中浓缩。将残余物溶解在DCM/MeOH(100mL)中,过滤,并将滤饼用DCM/MeOH(50mL)冲洗。将合并的滤液浓缩并通过硅胶色谱法(EA/PE=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲醇(1.6g,产率:85%)。ESI-MS[M+H]⁺:150.1。

[2412] 2-(氯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成。在0℃下,向在DCM(30mL)中的[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲醇(1.6g,10.73mmol)的搅拌溶液中逐滴添加SOCl₂(12.8g,107.3mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩并在真空中干燥,以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(1.8g,产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:168.0。

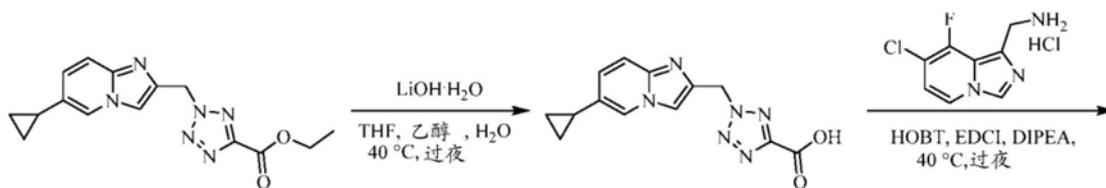
[2413] 1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的2-(氯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.78g, 4.67mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (782mg, 5.58mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.27g, 6.98mmol) 的混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入水 (50mL) 中并用EtOAc (50mL \times 4) 萃取。将合并的有机物用水 (150mL \times 3) 和盐水 (150mL \times 1) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (EA/PE=1/2) 纯化, 以得到呈白色固体的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (1.26g, 产率:100%)。ESI-MS[M+H]⁺:272.1。

[2414] 1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在甲醇 (10mL)/THF (10mL)/H₂O (5mL) 中的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (1.26g, 4.64mmol) 的溶液中添加一水合氢氧化锂 (761mg, 18.58mmol)。将混合物在50℃下搅拌1h。将反应物在真空中浓缩以除去MeOH和THF。然后将混合物用水 (40mL) 稀释, 使用盐酸 (2M) 将pH酸化至5-6, 并收集沉淀并在真空中干燥, 以得到呈白色固体的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (720mg, 产率:64%)。ESI-MS[M+H]⁺:244.1。

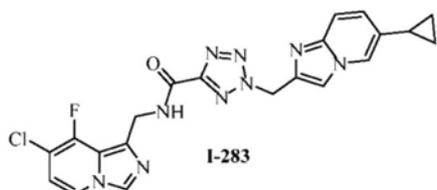
[2415] 1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF (7mL) 中的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (150mg, 0.617mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (175mg, 0.74mmol)、EDCI (235mg, 1.23mmol)、HOBT (166mg, 1.23mmol) 和DIPEA (477mg, 3.70mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入水 (70mL) 中, 并收集沉淀物并将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈淡白色固体的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (160mg, 产率:61%)。ESI-MS[M+H]⁺:425.1。纯度:99%。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.93 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.20 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.77 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.65 (d, J=5.2Hz, 2H)。

[2416] 实施例283

[2417] 方案282



[2418]



[2419] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸的合成。将在THF (2mL)、乙醇 (2mL) 和H₂O (0.5mL) 中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (25mg, 0.08mmol) 和LiOH·H₂O (7mg, 0.160mmol) 的溶液在40℃下搅拌过夜。

使用HCl (3M) 将混合物调节至pH 1。然后将混合物浓缩,并将其在没有进一步纯化的情况下用于下一反应中。ESI-MS $[M+H]^+$:285.1。

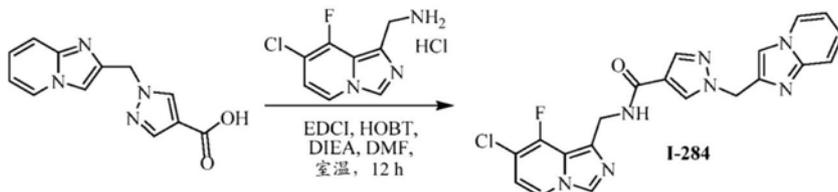
[2420] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺的合成。将在DMF (2mL) 中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸 (23mg, 来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (23mg, 0.096mmol)、HOBT (22mg, 0.16mmol)、EDCI (31mg, 0.16mmol) 和DIPEA (31mg, 0.24mmol) 的溶液在40℃下搅拌过夜。将混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺 (21.8mg, 47%, 2步)。ESI-MS $[M+H]^+$:466.1。纯度:96.09% (214nm), 97.06% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.29 (t, J=5.1Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.76 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.72 (d, J=5.3Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.68-0.67 (m, 2H)。

[2421] 实施例284

[2422] 方案283



[2423]



[2424] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。在室温下,向在DME (200mL) 中的吡啶-2-胺 (5g, 53.19mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (20.2g, 159.42mmol)。将所得反应物在85℃下搅拌6h。将溶液用饱和水性NaHCO₃ (200mL) 淬灭,并用EtOAc (150mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过快速柱色谱法纯化,以得到呈浅黄色油状物的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (6g, 产率:68%)。ESI-MS $[M+H]^+$:167.2。

[2425] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在DMF (30mL) 中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (3g, 18.07mmol) 的溶液中添加1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (3.04g, 21.68mmol) 和Cs₂CO₃ (17.67g, 54.21mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将水 (300mL) 添加到反应物中,并将混合物用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗品,将其通过快速柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (3g, 产率:61%)。ESI-MS $[M+H]^+$:271.2。

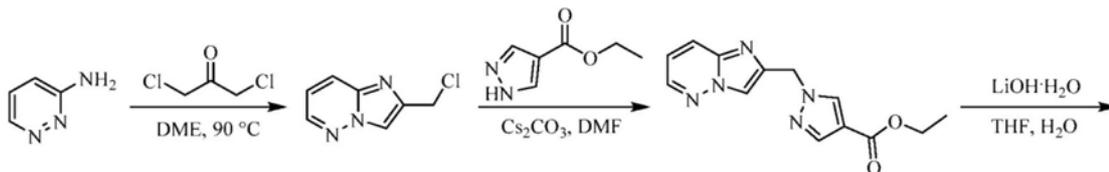
[2426] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在THF (20mL) 和水

(20mL) 中的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(3g, 11.11mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O(1.3g, 55.5mmol)。将混合物在室温下搅拌6h。将有机层蒸发, 并将水相用1N盐酸酸化至pH 3, 然后用DCM/MeOH(10/1, 10mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(2g, 75% 产率)。ESI-MS[M+H]⁺: 243.2。

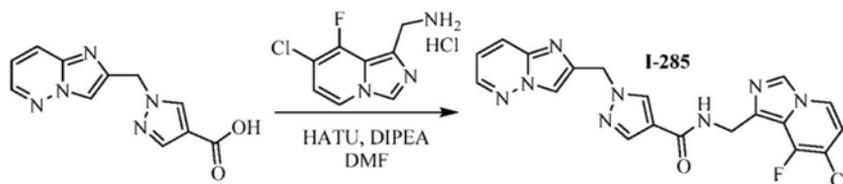
[2427] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(5mL) 中的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(150mg, 0.62mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐(190mg, 0.81mmol)、EDCI(178mg, 0.93mmol) 和HOBT(126mg, 0.93mmol) 的溶液中添加DIPEA(240mg, 1.86mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将H₂O(20mL) 添加到反应物中, 并将混合物用EtOAc(10mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC(DMC/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(60mg, 产率: 23%)。ESI-MS[M+H]⁺: 424.2。纯度: 97.15% (214nm), 97.42% (254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ8.51(d, J=6.7Hz, 1H), 8.48-8.39(m, 2H), 8.28-8.13(m, 2H), 7.85(d, J=5.3Hz, 2H), 7.50(d, J=9.1Hz, 1H), 7.28-7.17(m, 1H), 6.87(t, J=6.7Hz, 1H), 6.76(t, J=6.9Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 4.63(d, J=5.1Hz, 2H)。

[2428] 实施例285

[2429] 方案284



[2430]



[2431] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成。将在DME(50mL) 中的哒嗪-3-胺(5g, 52.6mmol) 和1,3-二氯丙-2-酮(8g, 63.1mmol) 的溶液在90°C 下搅拌18h。将反应物用饱和水性NaHCO₃淬灭并通过DCM/MeOH(5/1, 4L×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到粗产物, 将其通过快速色谱法(DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(1g, 产率: 11.5%)。ESI-MS: [M+H]⁺, 168.1。

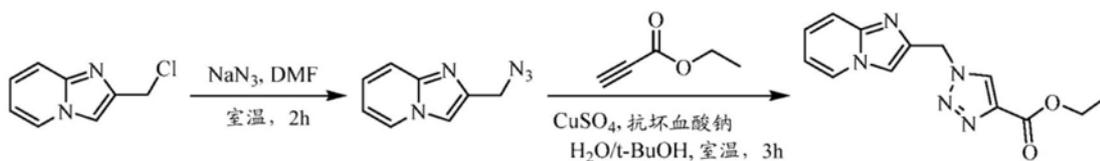
[2432] 1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF(5mL) 中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(300mg, 1.8mmol)、1H-吡唑-4-羧酸乙酯(302mg, 2.16mmol) 和Cs₂CO₃(1.76g, 5.4mmol) 的混合物在室温下搅拌18h。将水(50mL) 添加到反应物中, 并将混合物通过EtOAc(100mL×3) 萃取。将合并的有机层通过盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过快速色谱法(DCM/MeOH=100/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(210mg, 产率: 43%)。ESI-MS: [M+H]⁺, 272.2。

[2433] 1-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。将在THF (6mL) 和H₂O (6mL) 中的1-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(180mg, 0.664mmol) 和LiOH·H₂O (82mg, 2.0mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物浓缩以得到粗品, 并将残余物用盐酸(3M) 调节至pH 3。通过过滤收集白色固体沉淀, 以得到呈白色固体的1-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(130mg, 产率: 81%)。ESI-MS: [M+H]⁺, 244.2。

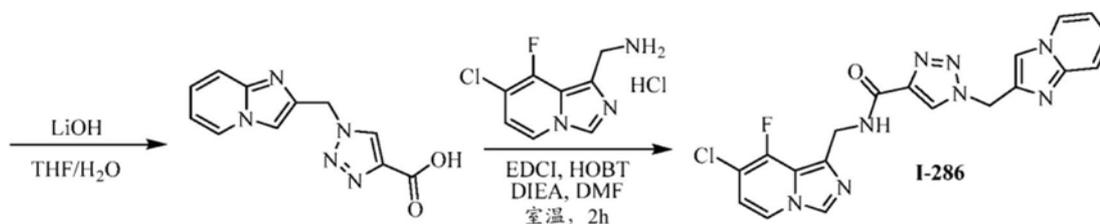
[2434] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF (1.5mL) 中的1-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(50mg, 0.2mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲胺盐酸盐(48mg, 0.2mmol)、DIEA(103mg, 0.8mmol) 和HATU(114mg, 0.3mmol) 的混合物在室温下搅拌18h。将水(30mL) 添加到反应物中, 并将混合物用EtOAc (30ml × 3) 萃取。将合并的有机层通过盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(46mg, 54%)。ESI-MS: [M+H]⁺, 425.1。纯度: 92.66% (214nm), 93.26% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.50 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.25 (d, J=4.5Hz, 2H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.63 (d, J=5.2Hz, 2H)。

[2435] 实施例286

[2436] 方案285



[2437]



[2438] 2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶的合成。将在DMF (30mL) 中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(4g, 24.1mmol) 和NaN₃ (2.34g, 36.15mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将水(300mL) 添加到反应物中, 并将混合物用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其用硅胶色谱法 (EA/PE=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(3.6g, 产率: 86%)。ESI-MS [M+H]⁺: 174.1。

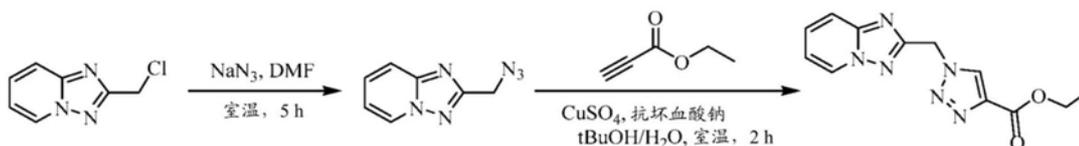
[2439] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O (10mL/1mL) 中的2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶(3.6g, 20.8mmol) 的溶液中添加丙炔酸乙酯(2.71g, 27.7mmol)、CuSO₄ (660mg, 4.16mmol) 和抗坏血酸钠(823mg, 4.16mmol)。将所得反应物在室温下搅拌3h。然后将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用H₂O (30mL) 研磨并过滤, 以得到呈黄色固体的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(2.4g, 产率: 43%)。ESI-MS [M+H]⁺: 272.2。

[2440] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (20mL/20mL) 中的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(2.0g, 7.38mmol) 和LiOH·H₂O (1.5g, 36.9mmol) 的混合物在室温下搅拌3h。将反应物蒸发, 并将水相用1N盐酸酸化至pH 3, 并用EtOAc/MeOH (10/1, 50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到呈黄色固体的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(1.5g, 产率:84%)。ESI-MS[M+H]⁺:244.2。

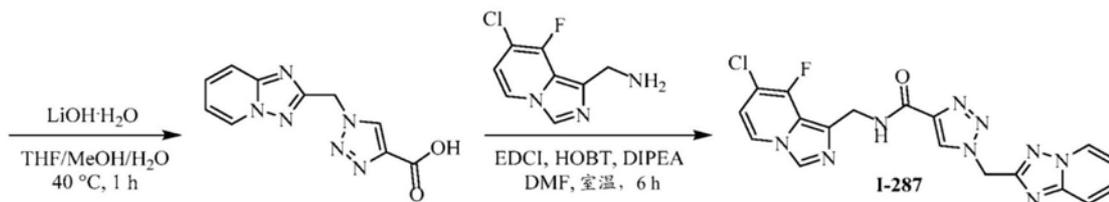
[2441] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (3mL) 中的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(150mg, 0.62mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(190mg, 0.81mmol)、EDCI (178mg, 0.93mmol) 和HOBT (126mg, 0.93mmol) 的溶液中添加DIPEA (240mg, 1.86mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。将水 (30mL) 添加到反应物中, 并将混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。(50mg, 产率:19%)。ESI-MS[M+H]⁺:425.1。纯度:94.17% (214nm), 95.28% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.71 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 6.89 (t, J=6.4Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.5Hz, 2H)。

[2442] 实施例287

[2443] 方案286



[2444]



[2445] 2-(叠氮甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶的合成。将在DMF (10mL) 中的2-(氯甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.0g, 5.98mmol) 和NaN₃ (427mg, 6.57mmol) 的混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物倒入水 (100mL) 中并用EtOAc (70mL×3) 萃取。将合并的有机物用水 (30mL×3) 和盐水 (150mL×1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 在真空中浓缩并干燥, 以得到呈黄色固体的2-(叠氮甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.04g, 产率:100%), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:175.2。

[2446] 1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在0°C下, 向在t-BuOH/H₂O (20mL/2mL) 中的2-(叠氮甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.0g, 5.74mmol) 的搅拌溶液中添加抗坏血酸钠 (594mg, 3.0mmol)、CuSO₄ (479mg, 3.0mmol) 和丙炔酸乙酯 (646mg, 6.6mmol)。将反应物在室温下搅拌2h, 然后在真空中浓缩。添加水

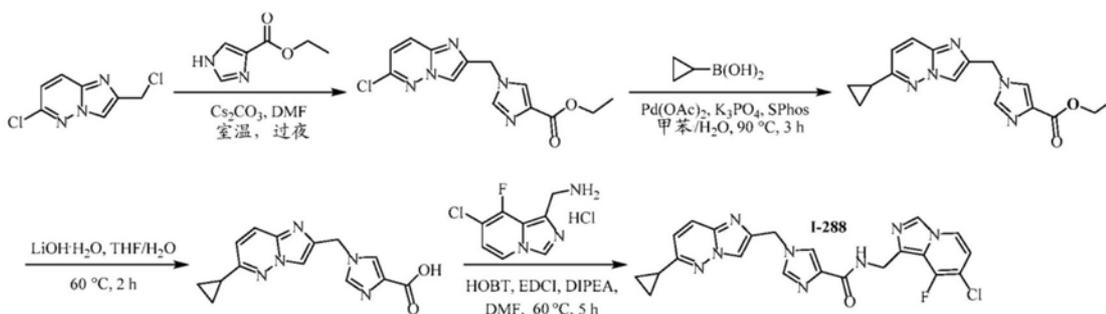
(40mL) 并将混合物用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机物用盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (EtOAc) 纯化, 以得到1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.16g, 产率: 74%)。ESI-MS[M+H]⁺: 273.1。

[2447] 1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/MeOH/H₂O (8mL/8mL/4mL) 中的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.16g, 4.26mmol) 的溶液中添加LiOH·H₂O (700mg, 17.06mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌1h。然后将反应混合物浓缩, 并将水层用盐酸 (2M) 调节至pH4-5。通过过滤收集白色固体沉淀, 以得到呈白色固体的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (929mg, 产率: 89%)。ESI-MS[M+H]⁺: 245.1。

[2448] 1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (5mL) 中的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (100mg, 0.41mmol) 的溶液中添加EDCI (157mg, 0.820mmol)、HOBT (111mg, 0.820mmol)、DIPEA (265mg, 2.05mmol) 和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (116mg, 0.492mmol)。将反应物在室温下搅拌16h。然后将反应混合物倒入水 (50mL) 中并用EtOAc (25mL×3) 萃取。将合并的有机物用水 (60mL×3) 和盐水 (60mL×1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (117mg, 产率: 67%)。ESI-MS[M+H]⁺: 426.0。纯度: 97.32% (214nm), 96.53% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ8.95 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.77 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.21 (t, J=6.9, 1.2Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.72 (d, J=5.5Hz, 2H)。

[2449] 实施例288

[2450] 方案287



[2451]

[2452] 1-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯的合成。将在DMF (10mL) 中的6-氯-2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 (500mg, 2.49mmol)、1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (522mg, 3.73mmol) 和Cs₂CO₃ (1.6g, 4.97mmol) 的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用水 (100mL) 稀释并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过制备型TLC (DCM/MeOH=12/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (130mg, 17%)。ESI-MS[M+H]⁺: 306.1。

[2453] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯的合成。将在甲苯 (5mL) 和H₂O (0.5mL) 中的1-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧

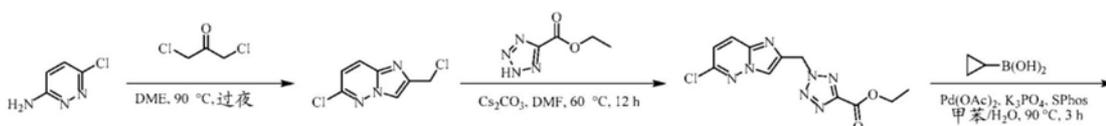
酸乙酯 (130mg, 0.426mmol)、环丙基硼酸 (73mg, 0.852mmol)、Pd(OAc)₂ (29mg, 0.128mmol)、K₃PO₄ (181mg, 0.852mmol) 和 SPhos (52mg, 0.128mmol) 的溶液在 90℃ 下在 N₂ 下搅拌 3h。将混合物冷却至室温, 过滤, 并将滤饼用 DCM/MeOH (3/1, 50mL) 洗涤。将滤液浓缩并通过制备型 TLC (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (80mg, 61%)。ESI-MS [M+H]⁺: 312.2。

[2454] 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧酸的合成。将在 THF (2mL) 和 H₂O (2mL) 中的 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (40mg, 0.128mmol) 和 LiOH·H₂O (11mg, 0.256mmol) 的溶液在 60℃ 下搅拌 2h。用水性盐酸 (3M) 将反应混合物调节至 pH 5。将混合物在真空中浓缩以得到粗产物 (55mg 粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一反应中。ESI-MS [M+H]⁺: 284.1。

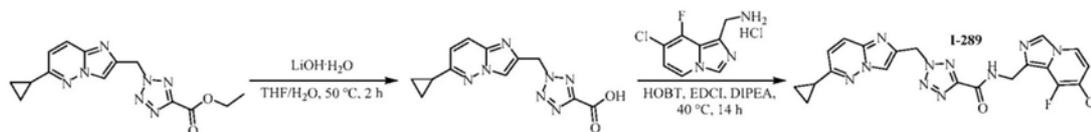
[2455] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺的合成。将在 DMF (3mL) 中的 1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-羧酸 (来自前一步骤中的 55mg 粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (36mg, 0.154mmol)、HOBT (70mg, 0.518mmol)、EDCI (99mg, 0.516mmol) 和 DIPEA (100mg, 0.771mmol) 的溶液在 60℃ 下搅拌 5h。将反应物倒入 H₂O (25mL) 中, 并沉淀出白色固体。将混合物过滤, 并将滤饼通过 MeOH (5mL) 洗涤, 以得到呈白色固体的 N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 (18.6mg, 31%, 2步)。ESI-MS [M+H]⁺: 465.1。纯度: 97.37% (214nm), 97.90% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.44 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.09 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.75 (t, J=6.9Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.66 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H)。

[2456] 实施例 289

[2457] 方案 288



[2458]



[2459] 6-氯-2-((氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪)的合成。将在 DME (30mL) 中的 6-氯哒嗪-3-胺 (2.58g, 20mmol) 和 1,3-二氯丙-2-酮 (3.04g, 24mmol) 的溶液在 90℃ 下搅拌过夜。将混合物浓缩并通过快速柱色谱法 (PE/EtOAc=1/4) 纯化, 以得到呈黄色固体的 6-氯-2-((氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪) (1.37g, 34%)。ESI-MS [M+H]⁺: 202.0。

[2460] 2-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸乙酯的合成。将在 DMF (5mL) 中的 6-氯-2-((氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪) (201mg, 1.0mmol)、2H-四唑-5-羧酸乙酯 (213mg, 1.5mmol) 和 Cs₂CO₃ (489mg, 1.5mmol) 的溶液在 60℃ 下搅拌过夜。将混合物用水 (50mL) 稀释并用 EtOAc (30mL×5) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。

将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=30/1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (140mg, 45%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 308.0。

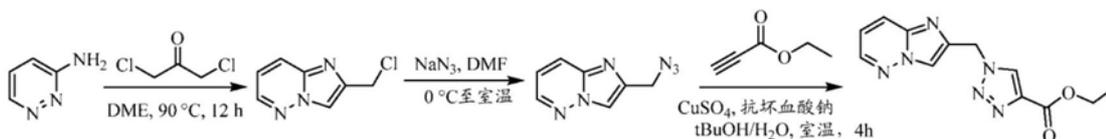
[2461] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸乙酯的合成。将在甲苯 (5mL) 和H₂O (0.5mL) 中的2-((6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (140mg, 0.456mmol)、环丙基硼酸 (78mg, 0.912mmol)、Pd(OAc)₂ (31mg, 0.137mmol)、K₃PO₄ (193mg, 0.912mmol) 和SPhos (56mg, 0.137mmol) 的溶液在90°C下在N₂下搅拌3h。将混合物冷却至室温, 过滤, 并将滤饼用DCM/MeOH (3/1, 50mL) 洗涤。将滤液浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH=40/1) 纯化, 以得到呈白色固体的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (44mg, 31%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 314.2。

[2462] 2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸的合成。将在THF (2mL)/H₂O (2mL) 中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (40mg, 0.128mmol) 和LiOH·H₂O (11mg, 0.256mmol) 的溶液在50°C下搅拌2h。将反应混合物浓缩以除去THF。使用3M盐酸将残余物调节至pH 5。然后将混合物浓缩, 以得到2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸 (60mg粗品), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS $[M+H]^+$: 286.2。

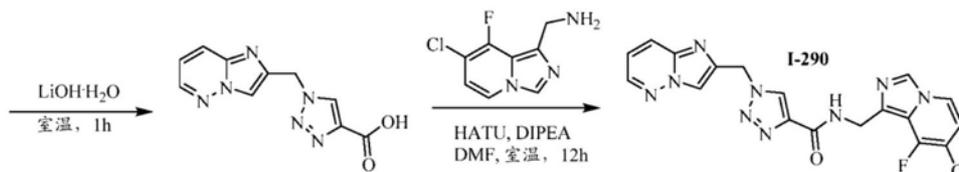
[2463] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺的合成。将在DMF (3mL) 中的2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-羧酸 (来自前一步骤中的60mg粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (37mg, 0.154mmol)、HOBT (70mg, 0.518mmol)、EDCI (99mg, 0.516mmol) 和DIPEA (100mg, 0.771mmol) 的溶液在40°C下搅拌过夜。将反应混合物倒入H₂O (30mL) 中, 并沉淀出白色固体。将混合物过滤, 并将滤饼用MeOH (5mL) 洗涤, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-((6-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-2H-四唑-5-甲酰胺 (10.1mg, 17%, 2步)。MS $[M+H]^+$: 467.1。纯度: 94.54% (214nm), 95.52% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.30 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.77 (t, J=6.9Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.72 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H)

[2464] 实施例290

[2465] 方案289



[2466]



[2467] 2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成。向在DME (50mL) 中的哒嗪-3-胺 (5g, 52.6mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (8g, 63.2mmol)。在90°C下搅拌12h后, 将混合物

冷却至室温并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=10/3)纯化,以得到呈白色固体的产物(6g,产率:68%)。ESI-MS[M+H]⁺:168.6。

[2468] 2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪的合成。在0℃下,向在DMF(5mL)中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(300mg,1.8mmol)的混合物中添加NaN₃(175mg,2.7mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。添加水(50mL)并将混合物用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(PE/EtOAc=10/3)纯化,以得到呈黄色油状物的产物(240mg,产率:77%)。ESI-MS[M+H]⁺:175.2。

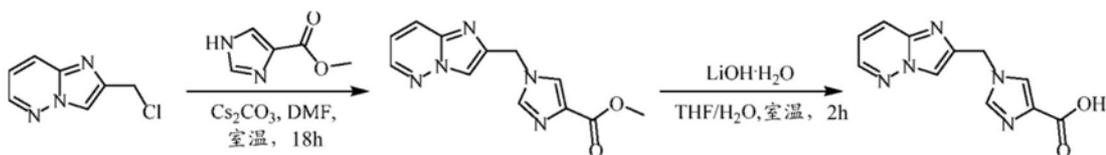
[2469] 1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH/H₂O(10mL/1mL)中的2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪(240mg,1.38mmol)的溶液中添加抗坏血酸钠(55mg,0.28mmol)、CuSO₄(45mg,0.28mmol)和丙炔酸乙酯(162mg,1.66mmol)。在室温下搅拌3h后,添加H₂O(10mL)并将混合物用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1/10)纯化,以得到呈白色固体的产物(353mg,产率:94%)。ESI-MS[M+H]⁺:273.1。

[2470] 1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。向在THF/EtOH/H₂O(6mL/6mL/2mL)中的1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(353mg,1.3mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(266mg,6.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。添加水(5mL)并将混合物用CHCl₃/i-PrOH(3/1,10mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到呈白色固体的粗产物(190mg,产率:60%)。将此材料直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:245.1。

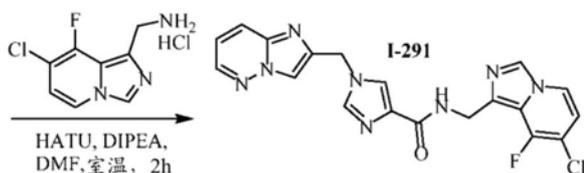
[2471] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF(3mL)中的1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(70mg,0.29mmol)、HATU(163mg,0.43mmol)、DIPEA(111mg,0.86mmol)和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(80mg,0.34mmol)的混合物在室温下搅拌12h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(30mL×6)萃取。将合并的有机层用水(20mL×3)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(MeOH/DCM=1/10)纯化,以得到呈白色固体的产物(50mg,产率:41%)。ESI-MS[M+H]⁺:426.1。纯度:100%(214nm),100%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.60(s,1H),8.52(d,J=4.4Hz,1H),8.44(d,J=2.2Hz,1H),8.36(s,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),8.09(d,J=8.7Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),5.81(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H)。

[2472] 实施例291

[2473] 方案290



[2474]



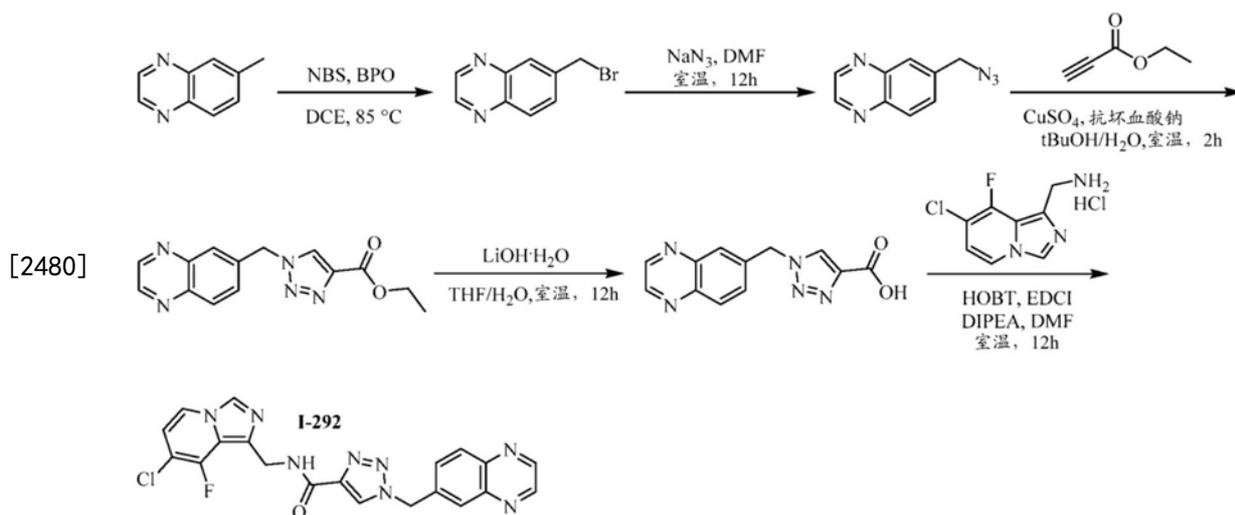
[2475] 1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯的合成。在 N_2 气氛下,向在DMF (10mL) 中的2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 (1.0g, 5.98mmol) 的溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.92g, 8.98mmol) 和1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (904mg, 7.18mmol)。在室温下搅拌18h后,添加 H_2O (100mL)。将混合物用EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩以得到粗品,将其通过制备型TLC (MeOH/DCM=1/10) 纯化,以得到呈白色固体的1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (600mg, 产率:39%)。ESI-MS[M+H]⁺: 258.3。

[2476] 1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸的合成。向在THF/ H_2O (10mL/10mL) 中的1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯 (257mg, 1.0mmol) 的溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (253mg, 6.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应物浓缩以除去THF,并将残余物使用盐酸 (1M) 调节至pH 3。通过过滤收集所得沉淀物,以得到呈白色固体的产物 (130mg, 产率:53.4%)。ESI-MS[M+H]⁺:244.1。

[2477] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF (3mL) 中的1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸 (70mg, 0.29mmol)、HATU (164mg, 0.43mmol) 和DIPEA (111mg, 0.86mmol) 的混合物在室温下搅拌20min,然后添加在2mL中的(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (82mg, 0.35mmol) 的溶液。将所得反应物在室温下搅拌12h。添加 H_2O (50mL) 并将混合物用EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC (MeOH/DCM=1/10) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺。(50mg, 产率:41%)。ESI-MS[M+H]⁺:425.1。纯度:95.85% (214nm), 96.36% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.53-8.48 (m, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.01 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.67 (d, J=5.5Hz, 2H)。

[2478] 实施例292

[2479] 方案291



[2481] 6-(溴甲基)喹啉的合成。向在DCE (100mL) 中的6-甲基喹啉 (5g, 34.7mmol) 的溶液中添加NBS (7.12g, 40mmol) 和过氧化苯甲酰 (840mg, 3.47mmol)。将反应混合物在85°C 下在氮气下搅拌16h。添加H₂O (100mL) 并将混合物用DCM (150mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的6-(溴甲基)喹啉。(5.5g, 71%)。ESI-MS [M+H]⁺: 224.1。

[2482] 6-(叠氮甲基)喹啉的合成。将在DMF (50mL) 中的6-(溴甲基)喹啉 (3g, 13.5mmol) 和NaN₃ (1.2g, 18.5mmol) 的混合物在室温下搅拌12h。将反应物用H₂O (500mL) 稀释并用EtOAc (70mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的6-(叠氮甲基)喹啉, 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。(2.5g 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 186.2。

[2483] 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在室温下, 向在t-BuOH/H₂O (15mL/15mL) 中的6-(叠氮甲基)喹啉 (来自前一步骤中的2.5g粗品) 和丙炔酸乙酯 (1.58g, 16.2mmol) 的溶液中添加CuSO₄ (427mg, 2.7mmol) 和抗坏血酸钠 (537mg, 2.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应物用H₂O (70mL) 稀释并用DCM/MeOH (10/1, 70mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 15/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1.5g, 2步39%)。ESI-MS [M+H]⁺: 284.2。

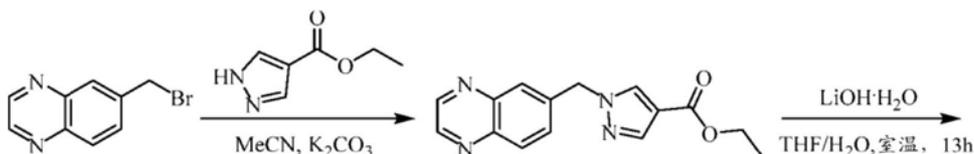
[2484] 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (10mL/5mL) 中的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (1g, 3.53mmol) 和LiOH·H₂O (444mg, 10.56mmol) 的混合物在室温下搅拌12h。将反应物浓缩以除去THF。使用盐酸将残余物的pH调节至约3, 并沉淀出白色固体。将悬浮液过滤, 以得到呈白色固体的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (650mg, 72%), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 256.2。

[2485] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (5mL) 中的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (100mg, 0.39mmol) 和(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (110.5mg, 0.47mmol) 的溶液中添加HOBT (81mg, 0.6mmol)、EDCI (115mg, 0.6mmol) 和DIPEA (151mg, 1.17mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。将反应物用H₂O (25mL) 稀释并用EtOAc (40mL ×

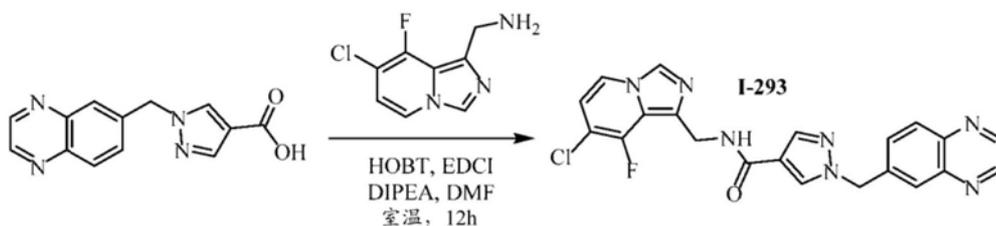
5) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC (DCM/MeOH=8/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (35mg, 20.6%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.8。纯度: 100% (214nm) 99.16% (254nm)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.97 (s, 2H), 8.76 (s, 2H), 8.47 (d, J=2.3, 1H), 8.21 (d, J=7.4, 1H), 8.12 (d, J=8.6, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.7, 1.8, 1H), 6.77 (t, J=6.9, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.4, 2H)。

[2486] 实施例293

[2487] 方案292



[2488]



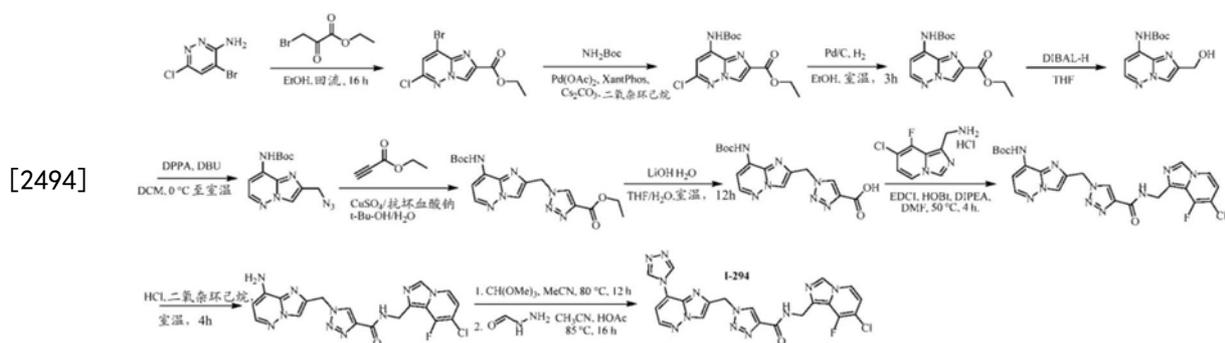
[2489] 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯的合成。在室温下,向在MeCN (50ml) 中的6-(溴甲基)喹啉 (3g, 13.5mmol) 的溶液中添加1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (2.84g, 20.3mmol) 和 K_2CO_3 (5.6g, 40.5mmol)。将反应物在室温下搅拌12h。添加 H_2O (100mL) 并将混合物用EtOAc (50mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过硅胶色谱法 (DMC/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (1g, 产率: 26%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 283.2。

[2490] 1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸的合成。向在THF (30mL) 和水 (30mL) 中的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯 (1g, 3.5mmol) 的溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (441mg, 10.5mmol)。将混合物在室温下搅拌13h。将有机层蒸发,并将水相用1N HCl酸化至约pH 4。通过过滤收集所得沉淀物,以得到呈白色固体的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (400mg, 产率: 45%), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255.2。

[2491] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (5mL) 中的1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (100mg, 0.39mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (139mg, 0.59mmol)、EDCI (114mg, 0.59mmol) 和HOBT (80mg, 0.59mmol) 的溶液中添加DIPEA (151mg, 1.17mmol)。将所得反应物在室温下搅拌12h。添加 H_2O (50mL) 并将混合物用EtOAc (30mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC (DMC/MeOH=10/1) 纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (50mg, 产率: 29%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435.8。纯度: 97.58 (214nm), 97.29 (254nm)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.95 (s, 2H), 8.51-8.44 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.92 (d, J=13.1Hz, 2H), 7.72 (dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.64 (d, J=5.2Hz, 2H)。

[2492] 实施例294

[2493] 方案293



[2495] 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯的合成。将在EtOH (300mL) 中的4-溴-6-氯吡嗪-3-胺 (25g, 121mmol) 和3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (47g, 242.0mmol) 的混合物在80°C下在N₂下搅拌16h。然后将混合物在真空中浓缩,用饱和水性NaHCO₃溶液 (500mL) 稀释,并用EtOAc (200mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯 (6.5g, 产率:18%)。ESI-MS [M+H]⁺:304.1。

[2496] 8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯的合成。将在二氧杂环己烷 (150mL) 中的8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯 (6.0g, 19.8mmol)、NH₂Boc (2.9g, 24.8mmol)、Pd (OAc)₂ (224mg, 1.0mmol)、XantPhos (579mg, 1.0mmol) 和Cs₂CO₃ (19.4g, 59.4mmol) 的混合物在95°C下在N₂下搅拌16h。将混合物冷却,添加水 (200mL) 并将混合物用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化,以得到呈浅黄色固体的8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯 (3.0g, 产率:44%)。ESI-MS [M+H]⁺:341.1。

[2497] 8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯的合成。向在EtOH/DCM (30mL/30mL) 中的8-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯 (2.8g, 8.24mmol) 的溶液中添加Pd/C (280mg)。将混合物在室温下在氢气气氛下搅拌16h。将混合物过滤,并将固体用DCM/MeOH (10/1, 60mL) 洗涤。然后将滤液浓缩并通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=0%-10%) 纯化,以得到呈黄色固体的8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯 (2.2g, 产率:87%)。ESI-MS [M+H]⁺:307.1。

[2498] (2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。在0°C下,向在干THF (30mL) 中的8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-羧酸乙酯 (2.0g, 6.54mmol) 的混合物中添加DIBAL-H (16.3mL, 16.3mmol)。将混合物在0°C下在N₂下搅拌2h,然后用水 (100mL) 淬灭。将混合物过滤并用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=30:1) 纯化,以得到呈黄色固体的(2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 产率:72%)。ESI-MS [M+H]⁺:265.2。

[2499] (2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。在0°C下在N₂下,向在DCM (15mL) 中的(2-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.0g,

3.78mmol) 和DPPA (2.7g, 9.85mmol) 的混合物中添加DBU (1.50g, 9.85mmol)。将混合物在室温下搅拌16h, 然后用水 (50mL) 稀释并用DCM (30mL × 5) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20:1) 纯化, 以得到呈无色油状物的 (2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 产率:46%)。ESI-MS[M+H]⁺:290.2。

[2500] 1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。将在t-BuOH/H₂O (10mL/5mL) 中的 (2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.73mmol)、丙炔酸乙酯 (254mg, 2.60mmol)、CuSO₄ (138mg, 0.87mmol) 和抗坏血酸钠 (172mg, 0.87mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用DCM (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (350mg, 产率:52%)。ESI-MS[M+H]⁺:388.2。

[2501] 1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/水 (5mL/5mL) 中的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (251mg, 0.65mmol) 和LiOH · H₂O (40mg, 0.97mmol) 的溶液在室温下搅拌3h。将反应混合物使用盐酸 (1M) 调节至pH 5, 并在20℃下在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的5-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸锂 (290mg, 产率:100%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:360.1。

[2502] (2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。将在DMF (10mL) 中的1-((8-((叔丁氧基羰基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (来自前一步骤中的80mg粗品)、(7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (63mg, 0.27mmol)、EDCI (63mg, 0.33mmol)、HOBt (44mg, 0.33mmol) 和DIPEA (85mg, 0.66mmol) 的混合物在50℃下搅拌16h。将混合物浓缩以除去DMF, 用DCM/MeOH (300mL, 10/1) 稀释并用水 (100mL × 2) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈浅黄色固体的 (2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 产率:67%)。ESI-MS[M+H]⁺:541.2。

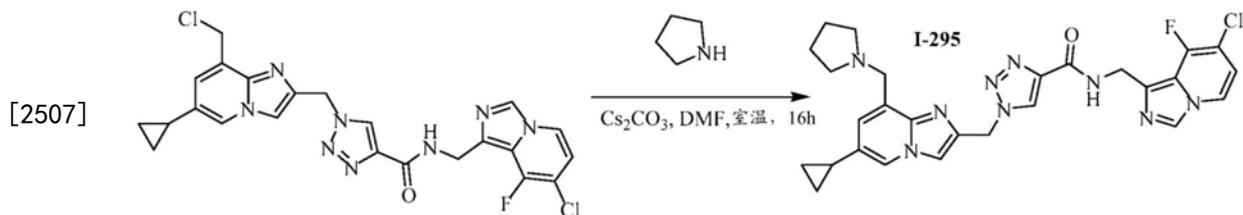
[2503] 1-((8-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在HCl/二氧杂环己烷 (4.0M, 5mL) 中的 (2-((4-(((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 0.15mmol) 的混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩, 以得到呈浅黄色固体的1-((8-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (100mg, 粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:441.2。

[2504] 1-((8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在CH₃CN (8.0mL) 中

的1-((8-氨基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(88mg,0.20mmol,来自前一步骤中的粗品)和三甲氧基甲烷(2.0mL)的混合物在N₂下回流搅拌6h。将反应物冷却至室温,并添加甲酰肼(120mg,2.0mmol)和HOAc(0.5mL)。将所得反应物在85℃下在N₂下再搅拌16h。将混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((8-(4H-1,2,4-三唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(13.5mg,产率:14%)。ESI-MS[M+H]⁺:493.1。纯度:100.0%(214nm),98.2%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 9.66(s,2H),8.73(s,3H),8.57(s,1H),8.43(s,1H),8.20(s,1H),7.78(s,1H),6.75(s,1H),5.88(s,2H),4.70(s,2H)。

[2505] 实施例295

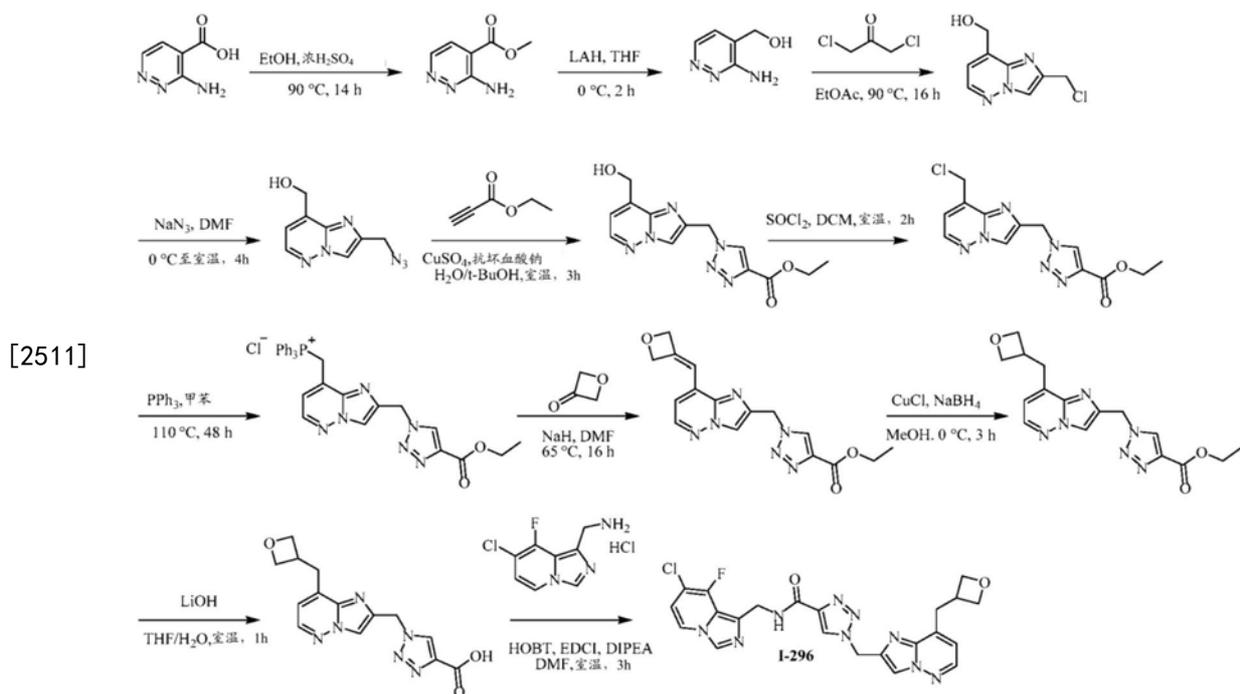
[2506] 方案294



[2508] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF(5mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(50mg,0.097mmol)、吡咯烷(8.5mg,0.117mmol)和Cs₂CO₃(126mg,0.388mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。添加水(50mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(12mg,产率:22.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:548.2。纯度:5.14%214m),95.15%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.69(t,J=5.5,1H),8.53(s,1H),8.44(d,J=2.4,1H),8.23-8.18(m,2H),7.79(s,1H),6.99(s,1H),6.81-6.70(m,1H),5.72(s,2H),4.68(t,J=9.1,2H),3.84(s,2H),2.49(d,J=1.6,4H),2.00-1.88(m,1H),1.70(d,J=3.2,4H),0.95-0.87(m,2H),0.68-0.57(m,2H)。

[2509] 实施例296

[2510] 方案295



[2512] 3-氨基咪唑-4-羧酸甲酯的合成。向在甲醇 (50mL) 中的3-氨基咪唑-4-羧酸 (5.0g, 36.0mmol) 的混合物中缓慢添加 H_2SO_4 (5mL)。将反应物加热至回流并在 $90^\circ C$ 下搅拌14h。将混合物浓缩。将残余物分配在EtOAc (200mL) 与饱和水性 Na_2CO_3 (200mL) 之间。将水层用EtOAc (200mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩, 以得到呈黄色固体的3-氨基咪唑-4-羧酸甲酯 (4.0g, 产率: 73%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 154.2。

[2513] (3-氨基咪唑-4-基) 甲醇的合成。在 $0^\circ C$ 下, 向在干THF (50mL) 中的3-氨基咪唑-4-羧酸甲酯 (4g, 26.0mmol) 的溶液中逐滴添加 $LiAlH_4$ (60mL, 在THF中的1M溶液, 60mmol)。将反应物在 $0^\circ C$ 下搅拌2h。将反应物用 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 淬灭, 过滤, 并用EtOAc (100mL \times 3) 洗涤。将滤液浓缩, 以得到呈黄色固体的(3-氨基咪唑-4-基) 甲醇 (1.2g, 产率: 37%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 126.2。

[2514] (2-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]咪唑-8-基) 甲醇的合成。向在EtOAc (50mL) 中的(3-氨基咪唑-4-基) 甲醇 (1.2g, 9.6mmol) 的溶液中添加1,3-二氯丙-2-酮 (1.45g, 11.5mmol)。将反应物在 $90^\circ C$ 下搅拌16h。将混合反应物用饱和水性 $NaHCO_3$ (70mL) 淬灭, 并用EtOAc (70mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/2) 纯化, 以得到呈黄色固体的(3-氨基咪唑-4-基) 甲醇 (1.0g, 产率: 53%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 198.1。

[2515] (2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]咪唑-8-基) 甲醇的合成。在 $0^\circ C$ 下, 向在DMF (10mL) 中的(3-氨基咪唑-4-基) 甲醇 (1.0g, 5.04mmol) 的溶液中添加 NaN_3 (689mg, 10.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h。添加水 (100mL) 并将混合物用EtOAc (100mL \times 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的(2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]咪唑-8-基) 甲醇 (400mg, 产率: 38.6%)。ESI-MS $[M+H]^+$: 205.2。

[2516] 1-((8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]咪唑-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在t-BuOH (15mL) 和水 (5mL) 中的(2-(叠氮甲基)咪唑并[1,2-b]咪唑-8-基) 甲醇

(400mg, 1.96mmol) 的溶液中添加丙炔酸乙酯 (254mg, 2.6mmol)、CuSO₄ (63mg, 0.4mmol) 和抗坏血酸钠 (79mg, 0.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物倒入H₂O (50mL) 中并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到呈黄色固体的1-((8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (590mg, 产率:100%), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:303.1。

[2517] 1-((8-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在干DCM (30mL) 中的1-((8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (604mg, 2mmol) 的溶液中添加SOCl₂ (8mL)。在室温下搅拌2h后, 将混合物用饱和水性NaHCO₃ (100mL) 淬灭并用DCM (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到呈黄色固体的1-((8-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (450mg, 产率:70%), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:321.1。

[2518] ((2-((4-(乙氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲基)三苯基膦的合成。将在干甲苯 (25mL) 中的1-((8-(氯甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (450mg, 1.4mmol) 和三苯基膦 (1.1g, 4.2mmol) 的溶液在110℃下搅拌48h。将混合物浓缩以得到粗产物, 将其用PE (100mL) 研磨, 然后过滤, 以得到呈黑色固体的((2-((4-(乙氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲基)三苯基膦 (540mg, 产率:66%), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:547.2。

[2519] 1-((8-(氧杂环丁-3-亚基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。向在干DMF (15mL) 中的((2-((4-(乙氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)甲基)三苯基膦 (582mg, 1mmol) 的溶液中添加NaH (60mg, 在油中60%, 1.5mmol)。将反应物在0℃下搅拌30min, 然后添加氧杂环丁-3-酮 (720mg, 10mmol)。将反应物在60℃下再搅拌16h。将反应物用NH₄Cl溶液 (50mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((8-(氧杂环丁-3-亚基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (300mg, 产率:88%)。ESI-MS[M+H]⁺:341.2。

[2520] 1-((8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯的合成。在0℃下, 向在干MeOH (8mL) 中的1-((8-(氧杂环丁-3-亚基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (150mg, 0.44mmol) 的溶液中添加CuCl (65mg, 0.66mmol) 和NaBH₄ (94mg, 2.46mmol)。在室温下搅拌3h后, 将反应物用饱和水性NH₄Cl溶液 (30mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的1-((8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (25mg, 产率:16.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:343.1。

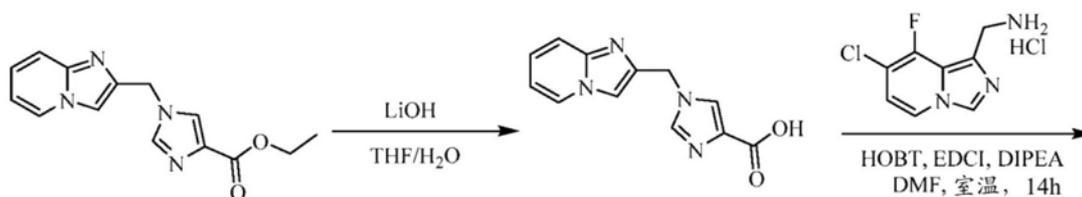
[2521] 1-((8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在THF/H₂O (5mL/5mL) 中的1-(2-(氯甲基)-3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-四唑 (25mg, 0.07mmol) 和LiOH·H₂O (5.7mg, 0.14mmol) 的溶液在室温下搅拌1h。将反应混合物用盐酸 (0.5M) 调节至pH 6, 并在真空中浓缩, 以得到呈白色固体的1-((8-(氧杂环丁-3-基甲

基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(30mg,粗品,产率:100%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:315.1。

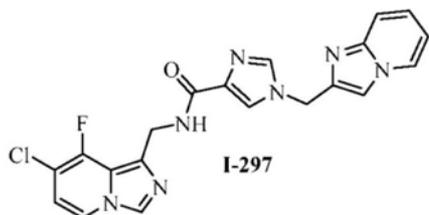
[2522] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在干DMF(2mL)中的1-((8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(30mg,来自前一步骤中的粗品)的溶液中添加(2-氟-3-甲氧基-6-(1H-四唑-1-基)苯基)甲胺盐酸盐(9.4mg,0.04mmol)、HOBT(5.4mg,0.04mmol)、EDCI(7.6mg,0.04mmol)和DIPEA(11.61mg,0.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。添加水(30mL)并将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,以得到N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氧杂环丁-3-基甲基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(6mg,产率:30.3%)。ESI-MS[M+H]⁺:496.1。纯度:88.73%(214nm),89.50%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.71(t,J=5.4Hz,1H),8.59(s,1H),8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.41(d,J=4.6Hz,1H),8.32(s,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.03(d,J=4.7Hz,1H),6.78-6.75(m,1H),5.80(s,2H),4.71(d,J=5.5Hz,2H),4.67-4.64(m,2H),4.39(t,J=6.1Hz,2H),3.48-3.41(m,1H),3.29(d,J=7.7Hz,2H)。

[2523] 实施例297

[2524] 方案296



[2525]



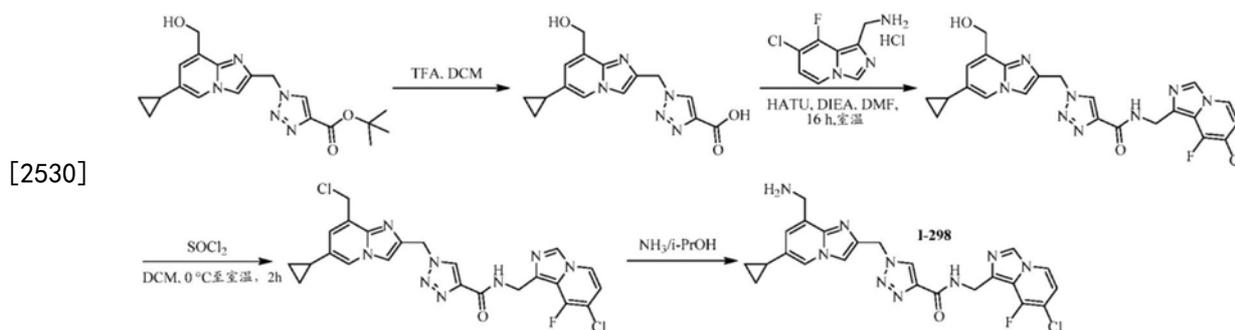
[2526] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸的合成。向在THF(10mL)中的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯(120mg,0.44mmol)的溶液中添加LiOH·H₂O(54mg,1.33mmol)。将混合物在室温下搅拌10h。将反应混合物用盐酸(1M)调节至pH 3-4,然后在真空中浓缩,以得到1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸(177mg粗品),将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:243.2。

[2527] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(5mL)中的1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-羧酸(85mg,最后上一步骤中的粗品,0.21mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(73mg,0.31mmol)、HOBT(57mg,0.42mmol)、EDCI(81mg,0.42mmol)的溶液中添加DIPEA(136mg,1.05mmol)。将所得混合物在室温下在N₂下搅拌12h。将反应物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其用DCM(25mL)研磨,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑

并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺(20mg, 23%)。ESI-MS[M+H]⁺: 424.1。纯度: 96.72% (214nm), 98.28% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.56-8.47 (m, 1H), 8.45 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.01 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 1H), 6.81-6.68 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.67 (d, J=5.5Hz, 2H)。

[2528] 实施例298

[2529] 方案297



[2531] 1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。将在DCM/TFA (20mL/4mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(1g, 2.71mmol) 的溶液在25℃下搅拌3h。将反应物在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(800mg), 将其直接用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 314.1。

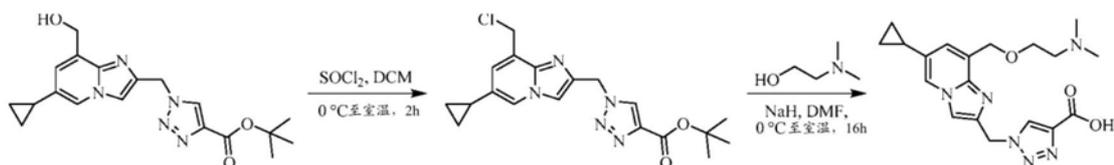
[2532] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(800mg, 来自前一步骤中的粗品)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(897mg, 3.82mmol) 和HATU (1.45g, 3.82mmol) 的溶液中添加DIPEA (2.3g, 17.85mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌16h。添加水(100mL) 并将混合物用EtOAc (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1/50) 纯化, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(700mg, 产率: 52%)。ESI-MS[M+H]⁺: 495.1。

[2533] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。在0℃下, 向在干DCM (10mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(700mg, 1.42mmol) 的溶液中添加SOCl₂ (3mL)。将反应混合物在0℃下搅拌3h。将混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法(MeOH/DCM=1/50) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(500mg, 产率: 68.7%)。ESI-MS[M+H]⁺: 514.1。

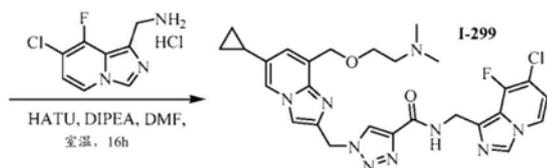
[2534] 1-((8-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在NH₃ (5mL, 在i-PrOH中的2M溶液)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (50mg, 0.097mmol) 的溶液在70℃下在密封管中搅拌16h。将反应混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体的1-(3-(氨基甲基)苯基)-N-(5-(3-环丙基-1-羟基丙基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺 (20mg, 产率: 41.7%)。ESI-MS [M+H]⁺: 494.1。纯度: 98.52% (214nm), 99.24% (254nm)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.70 (t, J=5.3Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.70 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.94-1.89 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 2H)。

[2535] 实施例299

[2536] 方案298



[2537]



[2538] 1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯的合成。在0℃下, 向在干DCM (10mL) 中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (500mg, 1.355mmol) 的溶液中添加SOCl₂ (320mg, 2.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。将混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (MeOH/DCM=1/50) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (420mg, 产率: 81%)。ESI-MS [M+H]⁺: 388.1。

[2539] 1-((6-环丙基-8-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在0℃下, 向在DMF (5mL) 中的NaH (320mg, 在石蜡油中的60%悬浮液, 8.0mmol) 的悬浮液中添加2-(二甲基氨基)乙-1-醇 (144mg, 1.61mmol)。将所得反应物在0℃下搅拌30min, 然后添加1-((8-(氯甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯 (418mg, 1.08mmol)。将反应混合物在25℃下再搅拌16h。将反应物用水 (20mL) 淬灭, 并在真空中浓缩以得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法 (MeOH/DCM=1/4) 纯化, 以得到呈黄色固体的1-((6-环丙基-8-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸 (300mg, 产率: 72%)。ESI-MS [M+H]⁺: 385.1。

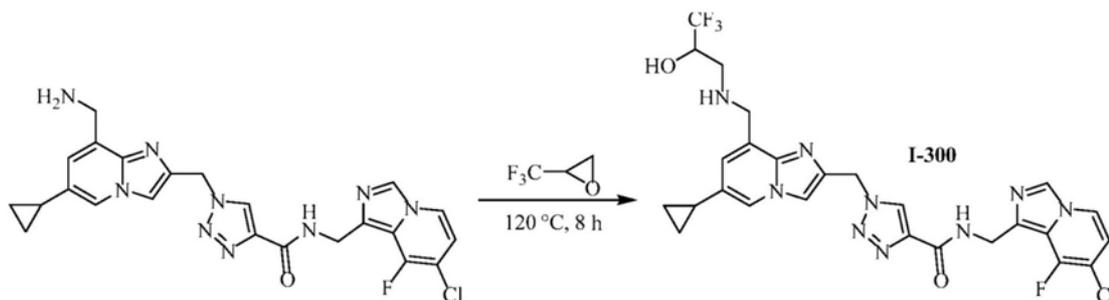
[2540] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将

在DMF (5mL) 中的1-((6-环丙基-8-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(30mg, 0.078mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(22mg, 0.094mmol)、HATU(44.4mg, 0.117mmol)、DIPEA(70mg, 0.54mmol)的混合物在25℃下搅拌16h。将反应物用水(20mL)稀释并用EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空中浓缩以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-(二甲基氨基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(2.5mg, 产率:56%)。ESI-MS[M+H]⁺:567.1。纯度:97.44%(214nm), 97.03%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.69(t, J=5.4Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.44(d, J=2.4Hz, 1H), 8.39(d, J=2.4Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.19(dd, J=9.7, 7.4Hz, 2H), 7.83(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.81-6.65(m, 2H), 5.73(s, 2H), 4.79-4.61(m, 4H), 4.47(s, 2H), 3.60(t, J=5.9Hz, 2H), 2.44(t, J=5.8Hz, 2H), 2.14(s, 6H), 1.99-1.89(m, 1H), 0.97-0.87(m, 2H), 0.70-0.59(m, 2H)。

[2541] 实施例300

[2542] 方案299

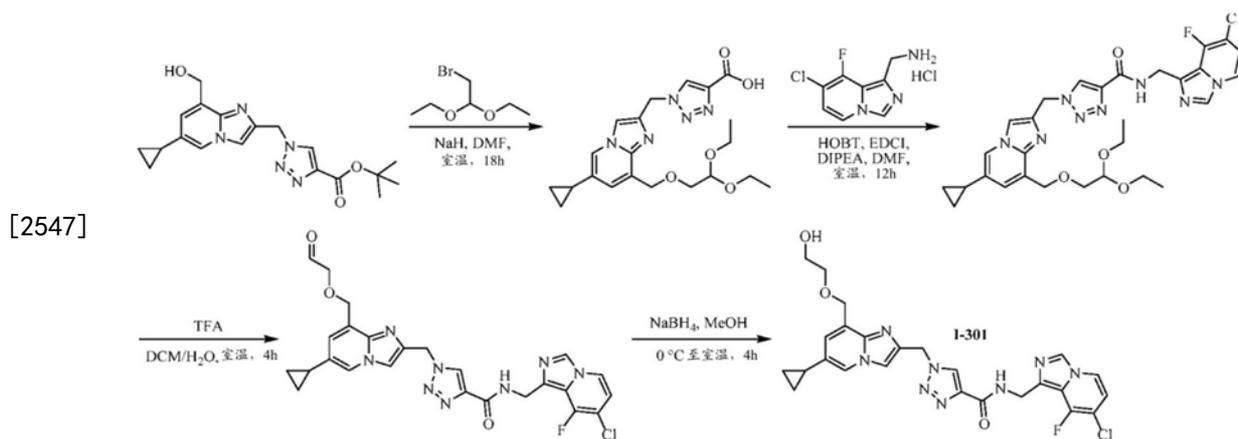
[2543]



[2544] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((3,3,3-三氟-2-羟基丙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将1-((8-(氨基甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(200mg, 0.405mmol)和2-(三氟甲基)环氧乙烷(20ml)的混合物在120℃下在密封管中搅拌8h。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((3,3,3-三氟-2-羟基丙基)氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(20mg, 产率:8.1%)。ESI-MS[M+H]⁺:606.1。纯度:97.60%(214nm), 96.73%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO): δ8.69-8.74(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.44(d, J=2.2, 1H), 8.25(s, 1H), 8.20(d, J=7.4, 1H), 7.80(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.76(t, J=6.9, 1H), 5.73(s, 2H), 4.70(d, J=5.4, 2H), 4.02-4.06(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 2.72-2.78(m, 1H), 2.62-2.67(m, 1H), 1.86-1.97(m, 1H), 0.88-0.95(m, 2H), 0.64-0.70(m, 2H)。

[2545] 实施例301

[2546] 方案300



[2548] 1-((6-环丙基-8-((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸的合成。在0℃下,向在DMF(10mL)中的1-((6-环丙基-8-(羟基甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸叔丁酯(740mg,2.0mmol)的混合物中添加NaH(400mg,60%,10.0mmol)。将混合物在室温下搅拌1h,然后添加2-溴-1,1'-二乙氧基乙烷(1.57g,8.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应物用饱和水性NH₄Cl(100mL)淬灭,用DCM/MeOH(10/1,50mL×5)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(DCM/MeOH=5/1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-((6-环丙基-8-((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(300mg,产率:35%)。ESI-MS[M+H]⁺:430.1。

[2549] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基-8-((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(120mg,0.28mmol)、(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(99mg,0.42mmol)、HOBt(57mg,0.42mmol)、EDCI(80mg,0.42mmol)和DIPEA(108mg,0.84mmol)的混合物在30℃下搅拌18h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(45mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=15/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(150mg,产率:88%)。ESI-MS[M+H]⁺:612.1。

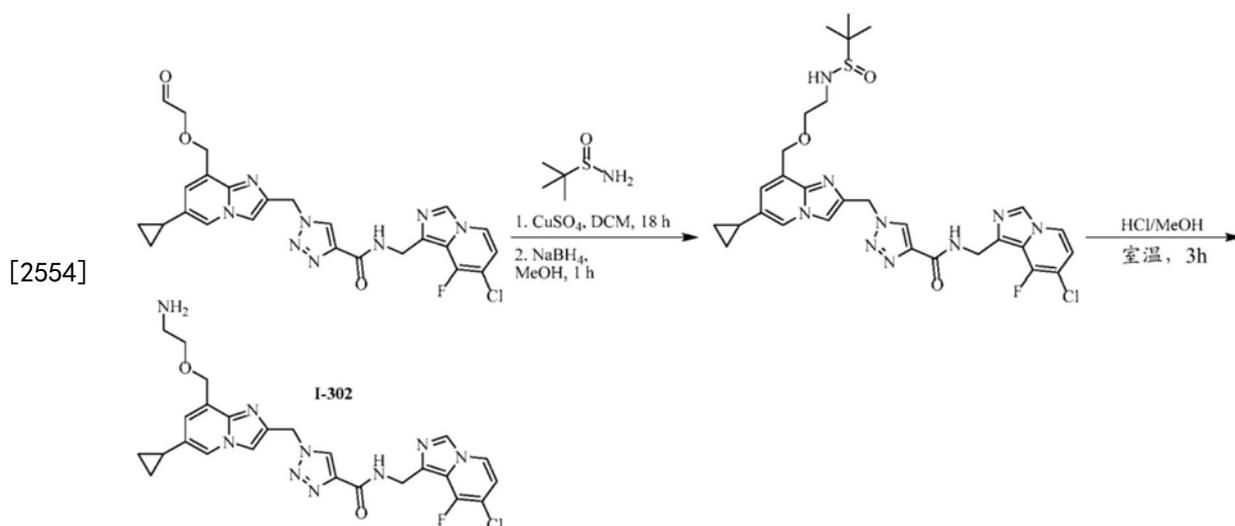
[2550] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-氧代乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在TFA/H₂O/DCM(0.5mL/0.5mL/4mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(150mg,0.245mmol)的混合物在室温下搅拌5h。将反应物用饱和水性NaHCO₃(10mL)淬灭,并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-氧代乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(120mg,产率:91.6%)。ESI-MS[M+H]⁺:537.1。

[2551] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-羟基乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。

基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。在0℃下,向在MeOH(10mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-氧代乙氧基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(120mg, 0.22mmol)的混合物中缓慢添加NaBH₄(42mg, 1.10mmol)。将所得反应物在室温下搅拌1h。将反应物用水(20mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1, 50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-羟基乙氧基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(12mg, 产率:10%)。ESI-MS[M+H]⁺:539.2。纯度:98.97%(214nm), 99.65%(254nm)。¹H NMR(400MHz, DMSO):δ8.76(t, J=5.3Hz, 1H), 8.66(d, J=7.2Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.47(d, J=2.3Hz, 1H), 8.21(d, J=7.4Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.54(s, 1H), 6.77(t, J=6.9Hz, 1H), 5.93(d, J=5.9Hz, 2H), 4.79(s, 2H), 4.71(d, J=5.4Hz, 2H), 3.56(s, 4H), 2.05(s, 1H), 1.06-0.98(m, 2H), 0.80-0.73(m, 2H)。

[2552] 实施例302

[2553] 方案301



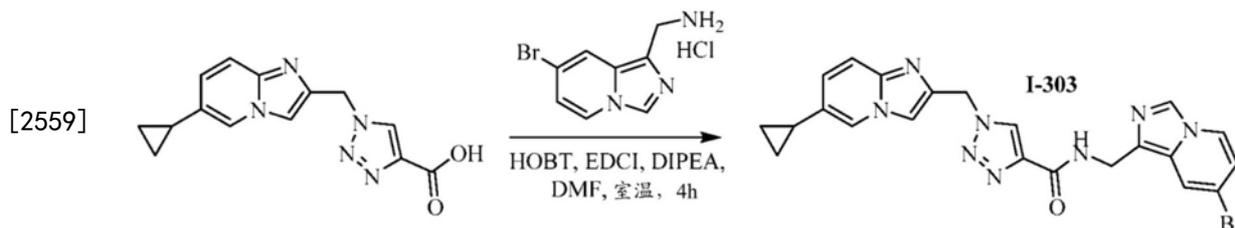
[2555] 1-((8-((2-((叔丁基亚磺酰基) 氨基) 乙氧基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在MeOH(3mL)中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1-((6-环丙基-8-((2-氧代乙氧基) 甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(110mg, 0.21mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38mg, 0.31mmol)和CuSO₄(66mg, 0.41mmol)的混合物在室温下搅拌18h。添加NaBH₄(23mg, 0.61mmol),并将反应混合物在室温下再搅拌1h。将反应物用饱和NH₄Cl溶液(50mL)淬灭并用DCM/MeOH(10/1, 50mL×5)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((8-((2-((叔丁基亚磺酰基) 氨基) 乙氧基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(100mg, 产率:74%)。ESI-MS[M+H]⁺:643.1。

[2556] 1-((8-((2-氨基乙氧基) 甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。将在HCl/MeOH(4mL, 在MeOH中的4M溶液, 16mmol)中的1-((8-((2-((叔丁基亚磺酰基) 氨基) 乙氧基)

甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(100mg,0.16mmol)的混合物在室温下搅拌4h。将反应混合物浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到呈白色固体的1-((8-((2-氨基乙氧基)甲基)-6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(16mg,产率:19%)。ESI-MS[M+H]⁺:538.2。纯度:99.02%(214nm),100.00%(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.72(t,J=5.2Hz,1H),8.56(s,1H),8.44(d,J=1.9Hz,1H),8.31(s,1H),8.21(d,J=7.4Hz,1H),7.86(s,1H),7.08(s,1H),6.76(t,J=6.9Hz,1H),5.74(s,2H),4.83-4.62(m,4H),3.65(s,2H),2.95(s,2H),2.00-1.87(m,1H),0.98-0.88(m,2H),0.73-0.64(m,2H)。

[2557] 实施例303

[2558] 方案302



[2560] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的合成。向在DMF(5mL)中的1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(100mg,0.35mmol)、(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(110mg,0.41mmol)、HOBt(67mg,0.49mmol)和EDCI(94mg,0.49mmol)的溶液中添加DIPEA(226mg,1.75mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h。将反应物倒入H₂O(50mL)中,并沉淀出白色固体。将混合物过滤,并将滤饼用H₂O(100mL)洗涤并干燥,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-1-((6-环丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(30mg,产率:17.5%)。ESI-MS[M+H]⁺:491.0。纯度:97.57%(214nm),98.57(254nm)。¹H NMR(400MHz,DMSO): δ 8.91(t,J=5.8Hz,1H),8.56(s,1H),8.34(s,1H),8.31(s,1H),8.24(d,J=7.4Hz,1H),8.01(s,1H),7.82(s,1H),7.40(d,J=9.3Hz,1H),7.00(dd,J=9.4,1.5Hz,1H),6.72(dd,J=7.4,1.8Hz,1H),5.72(s,2H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),1.95-1.89(m,J=13.4,8.4,5.1Hz,1H),0.94-0.89(m,2H),0.69-0.65(m,2H)。

[2561] 实施例304

[2562] 示例性化合物对血浆激肽释放酶的抑制活性。在采用荧光肽底物的两种测定形式中评估示例性化合物对人活化的激肽释放酶的抑制作用。在一种测定形式中,试剂的浓度如下:20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM氯化钠、0.1%PEG-400、0.1%Triton X-100、500pM活化的激肽释放酶、300uM Pro-Phe-Arg-7-氨基-4-甲基香豆素底物。在与底物引发反应之前,将酶和抑制剂在室温下预孵育30min。与底物引发之后,将反应物在室温下孵育10min,并用酶标仪测量380nm激发下460nm处的荧光发射。在另一种测定形式中,试剂的浓度如下:20mM Tris pH 7.5、1mM EDTA、150mM氯化钠、0.1%PEG-400、0.1%Triton X-100、5pM活化的激肽释放酶、300uM Pro-Phe-Arg-7-氨基-4-甲基香豆素底物。在与底物引发反应之前,将酶和抑制剂在室温下预孵育30min。与底物引发之后,将反应物在室温下孵育

18h,并用酶标仪测量380nm激发下460nm处的荧光发射。

[2563] 表1提供了用500pM活化的激肽释放酶的形式测定结果。对于表1中列出的化合物,根据以下范围报告EC₅₀值:A≤1.0nM;1.0nM<B≤10nM;10nM<C≤100nM;100nM<D≤2000nM;2000nM<E。

[2564] 表1

[2565]

化合物	主要剂量 反应测 定: 平均 EC50		化合物	主要剂 量反应 测定: 平均 EC50		化合物	主要剂量 反应测 定: 平均 EC50		化合 物	主要剂量 反应测 定: 平均 EC50
I-1	C		I-81	A		I-157b	A		I- 230	A
I-2	A		I-82	C		I-158	A		I- 231	A
I-3	C		I-83	C		I-159	A		I- 232	C
I-4	B		I-84	C		I-160	B		I- 233	B
I-5	A		I-85	A		I-161	B		I- 234	C
I-6	B		I-86	A		I-162	A		I- 235	D
I-7	B		I-87	A		I-163a	A		I- 236	C
I-8	A		I-88	B		I-163b	A		I- 237	A
I-9	C		I-89	D		I-164	A		I- 238	A

[2566]

I-10	A		I-90	A		I-165	A		I-239	B
I-11	B		I-91	C		I-166a	A		I-240	A
I-12	C		I-92	A		I-166b	A		I-241a	A
I-13	A		I-93	A		I-167	A		I-241b	A
I-14	A		I-94	C		I-168	A		I-242	A
I-15	A		I-95	B		I-169	A		I-243	B
I-16	B		I-96	E		I-170	A		I-244	C
I-17	B		I-97	A		I-171	A		I-245a	A
I-18	B		I-98	A		I-172	A		I-245b	A
I-19	B		I-99	A		I-173	A		I-246	A
I-20	B		I-100a	A		I-174	A		I-247	A
I-21	B		I-100b	A		I-175	A		I-248	A
I-22	D		I-100c	A		I-176	B		I-249	A
I-23	A		I-101	A		I-177	B		I-250	A
I-24	B		I-102	A		I-178	C		I-251a	B
I-25	B		I-103	A		I-179	A		I-251b	A
I-26	B		I-104a	A		I-180	A		I-252	C
I-27	B		I-104b	A		I-181	A		I-253	A
I-28	B		I-105	A		I-182	A		I-254	B
I-29	C		I-106	A		I-183	A		I-255	A
I-30	B		I-107	A		I-184	A		I-256	B

[2567]

I-31	A		I-108	A		I-185	A		I-257	A
I-32	C		I-109	A		I-186	A		I-258	A
I-33	C		I-110	A		I-187	A		I-259	B
I-34	C		I-111	A		I-188	B		I-260	A
I-35	D		I-112	A		I-189	A		I-261	A
I-36	C		I-113	B		I-190	A		I-262	A
I-37	C		I-114	A		I-191	B		I-263	A
I-38	B		I-115	A		I-192	A		I-264	A
I-39	B		I-116	B		I-193	A		I-265a	A
I-40	A		I-117	A		I-194	A		I-265b	A
I-41	C		I-118	B		I-195	D		I-266	A
I-42	C		I-119	A		I-196	B		I-267	A
I-43	A		I-120	A		I-197	D		I-268	B
I-44	A		I-121	A		I-198	A		I-269	B
I-45	B		I-122	A		I-199	A		I-270a	B
I-46	C		I-123	B		I-200	A		I-270b	A
I-47	B		I-124	B		I-201	A		I-271	A
I-48	D		I-125	A		I-202	A		I-272	A
I-49	C		I-126	A		I-203	A		I-273	B
I-50	A		I-127	A		I-204	A		I-274	D
I-51	A		I-128	A		I-205	A		I-275	C

[2568]

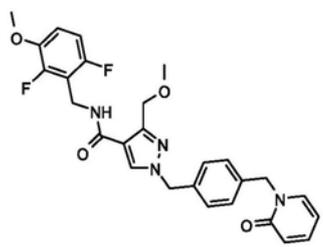
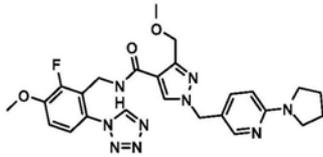
I-52	A		I-129	A		I-206	A		I-276	A
I-53	D		I-130	C		I-207	A		I-277	C
I-54	C		I-131	A		I-208	A		I-278	D
I-55	C		I-132	A		I-209	B		I-279	A
I-56	B		I-133	A		I-210a	A		I-280	C
I-57	A		I-134	A		I-210b	A		I-281	A
I-58	B		I-135	A		I-211	C		I-282	D
I-59	A		I-136	A		I-212	A		I-283	A
I-60	A		I-137	A		I-213	A		I-284	C
I-61	B		I-138	A		I-214	A		I-285	C
I-62	D		I-139	A		I-215	A		I-286	C
I-63	C		I-140	A		I-216	A		I-287	D
I-64	B		I-141	A		I-217	B		I-288	A
I-65	A		I-142	B		I-218	B		I-289	A
I-66	A		I-143	A		I-219	C		I-290	C
I-67	C		I-144	A		I-220	A		I-291	C
I-68	A		I-145	A		I-221a	A		I-292	C
I-69	D		I-146	A		I-221b	A		I-293	C
I-70	C		I-147	A		I-221c	C		I-294	C
I-71	A		I-148	A		I-222	D		I-295	A
I-72	B		I-149	A		I-223	A		I-296	C

I-73	A		I-150	A		I-224a	A		I-297	C
I-74	B		I-151	C		I-224b	A		I-298	A
I-75	A		I-152	A		I-225	A		I-299	A
[2569] I-76	A		I-153	A		I-226	A		I-300	A
I-77	C		I-154	A		I-227a	C		I-301	A
I-78	A		I-155	A		I-227b	D		I-302	A
I-79	B		I-156	A		I-228	A		I-303	A
I-80	A		I-157a	A		I-229	C			

[2570] 实施例305

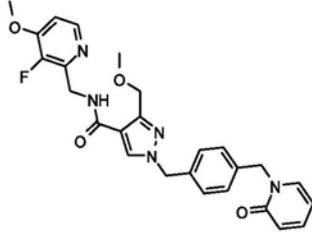
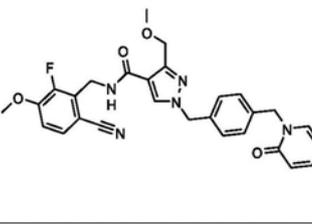
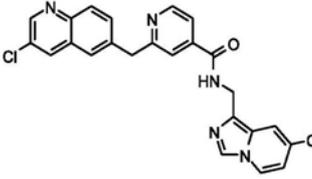
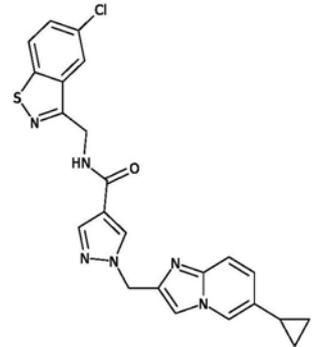
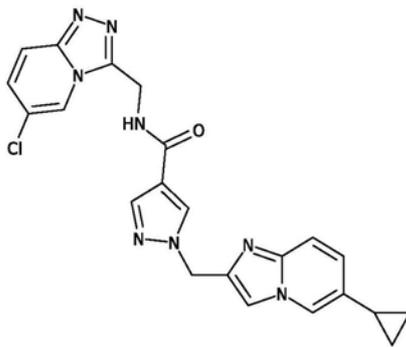
[2571] 各种化合物对血浆激肽释放酶的比较抑制活性。表2提供了用500pM活化的激肽释放酶测定(详细描述于前述实施例中)的测定形式的比较血浆激肽释放酶抑制效能。对于表1中列出的化合物,根据以下范围报告 EC_{50} 值: $A \leq 1.0nM$; $1.0nM < B \leq 10nM$; $10nM < C \leq 100nM$; $100nM < D \leq 2000nM$; $2000nM < E$ 。

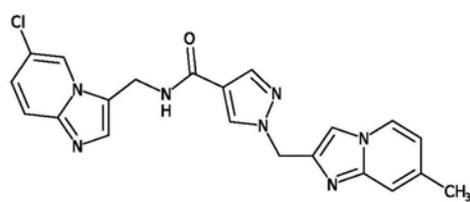
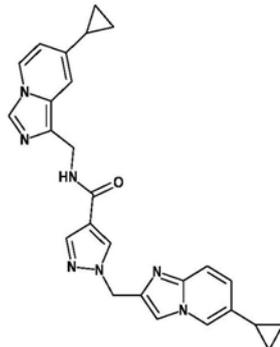
[2572] 表II

化合物	主要剂量反应测定: 平均 EC_{50}
	C
	B

[2573]

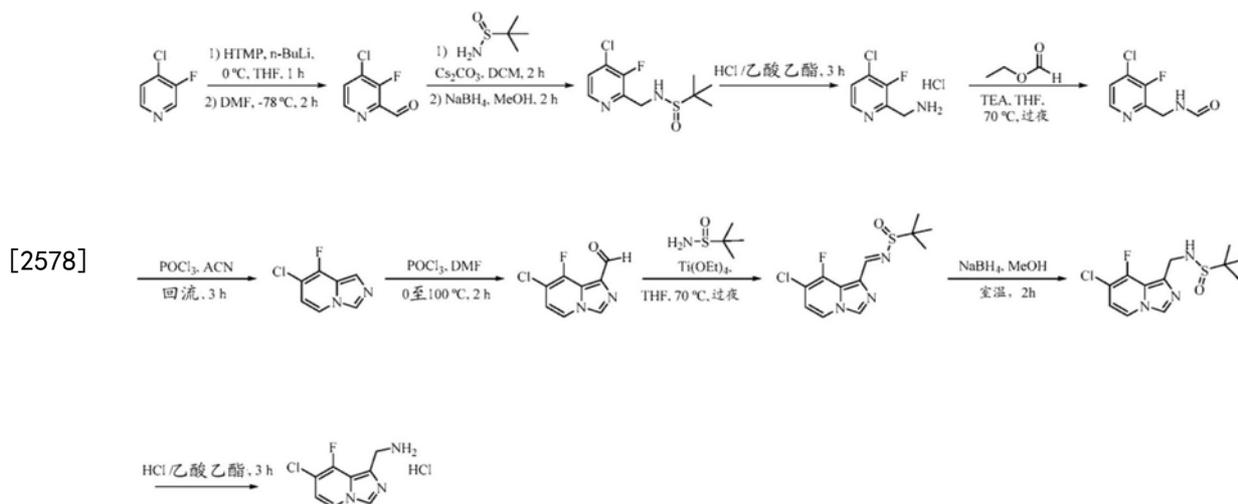
[2574]

	C
	B
	C
	C
	D

[2575]		D
[2576]		D

[2576] 实施例306

[2577] 方案303



[2579] 4-氯-3-氟吡啶甲醛的合成。在0℃下，向在200mL THF中的2,2,6,6-四甲基哌啶(35.4g, 250.88mmol)的溶液中逐滴添加正丁基锂(在己烷中2.4M, 100mL, 240mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h后，冷却至-78℃，并逐滴添加在THF(100mL)中的4-氯-3-氟吡啶(30.0g, 228.08mmol)的溶液。将所得反应混合物在-78℃下搅拌2h，逐滴添加在THF(50mL)中的DMF(17.5g, 239.48mmol)的溶液，并将所得反应混合物在-78℃下再搅拌1h。将反应物用 H_2O (50mL)淬灭并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化，以得到4-氯-3-氟吡啶甲醛(26.0g, 产率:71%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:160.1。

[2580] N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。在室温下，向

在DCM (100mL) 中的4-氯-3-氟吡啶甲醛 (26.0g, 混合物, 163.0mmol) 的溶液中添加碳酸铯 (96.0g, 293.3mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (19.8g, 163.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。反应完成后, 将反应混合物过滤并用DCM洗涤三次。向合并的混合物中添加MeOH (40mL), 然后通过冰水浴将所得混合物冷却至0℃。分批缓慢添加硼氢化钠 (15.5g, 409.0mmol)。将反应混合物升温至室温, 并在此温度下搅拌2h。将反应物小心地用H₂O淬灭。将所得混合物用DCM (100mL × 3) 萃取, 将合并的有机溶剂通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈黄色固体的粗品N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (43.3g, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 265.1。

[2581] (4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲胺盐酸盐的合成。向在乙酸乙酯 (100mL) 中的N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (约162.4mmol) 的溶液中添加在乙酸乙酯 (3M, 200mL) 中的盐酸溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。反应完成后, 将反应混合物过滤以得到粗产物, 将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥, 以得到呈粉色固体的(4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲胺盐酸盐 (25.0g, 78%, 混合物)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.75 (br, 3H), 8.47 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.80 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H)。

[2582] N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺的合成。在室温下, 向在THF (200mL) 中的(4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲胺盐酸盐 (25.0g, 混合物, 127.0mmol) 的溶液中添加三乙胺 (38.5g, 380.6mmol) 和甲酸乙酯 (100mL)。将所得反应混合物在70℃下搅拌过夜。反应完成后, 将反应混合物过滤, 将固体用DCM洗涤三次。将合并的有机溶剂用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (粗品), 其在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 189.1。

[2583] 7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在干乙腈 (200mL) 中的N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (粗品, 约126.89mmol) 的溶液中添加三氯氧磷 (18mL, 1.5当量), 并将所得反应混合物回流搅拌3h。反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 然后小心地倒入H₂O (200mL) 中。用饱和碳酸氢钠将pH调节至8, 然后将所得混合物用乙酸乙酯 (200mL × 3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯) 纯化, 以得到呈白色固体的7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶 (12.0g, 产率: 56%)。ESI-MS [M+H]⁺: 171.1。

[2584] 7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。用冰水浴将在干DMF (12mL) 中的7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶 (9.0g, 52.6mmol) 的溶液冷却到0-5℃。逐滴添加三氯化磷 (7.4g, 78.9mmol, 1.5当量), 然后将反应混合物在100℃下搅拌2h。反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 并小心地倒入饱和碳酸氢钠水性溶液 (200mL) 中。将所得混合物在室温下搅拌2h, 并用乙酸乙酯 (3 × 200mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过重结晶 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 以得到呈棕色固体的7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (5.2g, 产率: 47%)。ESI-MS [M+H]⁺: 181.1。

[2585] (Z)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF (200mL) 中的7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (5.2g, 26.19mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (3.2g, 26.71mmol) 的溶液中添加四乙氧基钛 (15.0g, 65.50mmol)。将反应混合物回流搅拌过夜。反应完成后, 将反应混合物浓缩并将残余物通过柱色谱法 (乙酸乙酯) 纯化, 以得到呈白色固体的(E)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 亚甲

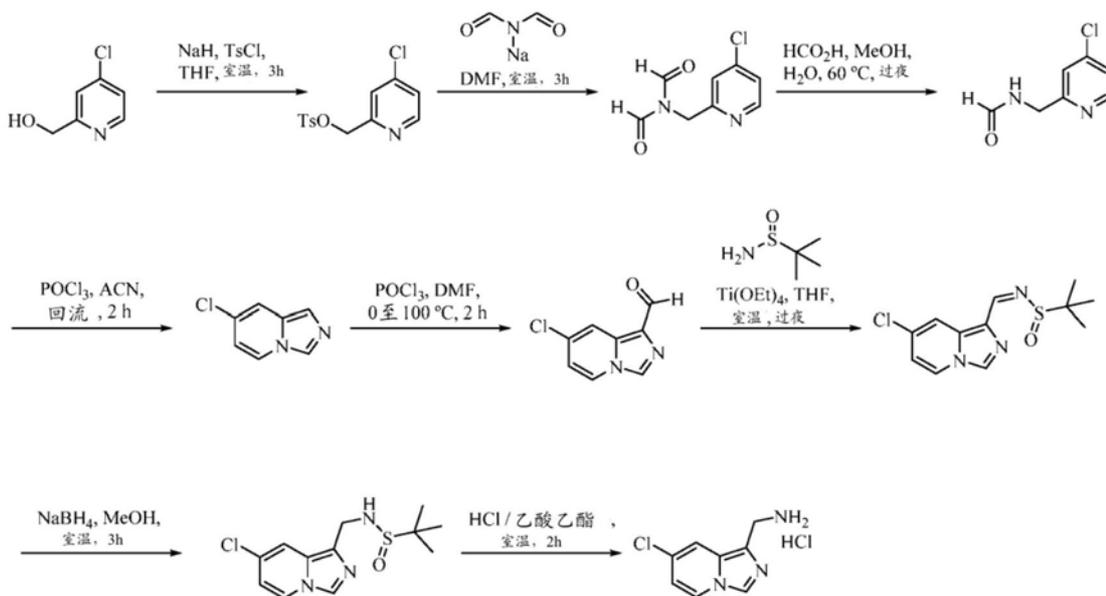
基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (7.77g, 98%)。ESI-MS [M+H]⁺: 302.1。

[2586] N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在MeOH (200mL) 中的(E)-N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (7.77g, 25.75mmol) 的溶液中缓慢添加硼氢化钠 (2.44g, 64.37mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。反应完成后, 将反应物用H₂O (50mL) 淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯 (200mL × 3) 萃取, 将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 以得到呈白色固体的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (7.77g, 99%)。ESI-MS [M+H]⁺: 304.1。

[2587] (7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐的合成。将在乙酸乙酯 (3M, 100mL) 中的N-((7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (7.77g, 25.5mmol) 和盐酸的混合物在室温下搅拌2h, 然后将反应混合物过滤以得到粗产物, 将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥, 以得到呈白色固体的(7-氯-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐 (6.03g, 定量)。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 182.9。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.44 (br, 3H), 8.33 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=6.8Hz, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H)。

[2588] 实施例307

[2589] 方案304



[2591] 4-甲基苯磺酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯的合成。在0℃下, 将氢化钠 (44g, 60%, 1.096mol) 添加到在THF (1500mL) 中的(4-氯吡啶-2-基)甲醇 (80g, 548mmol) 的冷却(0℃) 溶液中。将混合物在0℃下搅拌1h, 并添加对甲苯磺酰氯 (104g, 548mmol)。在0℃下再搅拌3h后, 将混合物用H₂O (50mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (120mL × 3) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈棕色油状物的4-甲基苯磺酸(4-氯吡啶-2-基)甲酯 (162g, 粗品), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 296.1。

[2592] N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-N-甲酰基甲酰胺的合成。在室温下, 向在DMF (500mL) 中的4-甲基苯磺酸(4-溴吡啶-2-基)甲酯 (粗品, 162g, 548mmol) 的溶液中添加二甲酰胺钠 (52g, 548mmol)。将混合物搅拌3h并在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯洗涤三次。将合并

的滤液浓缩,并将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-N-甲酰基甲酰胺(100g,产率:83%)。ESI-MS[M+H]⁺:198.1。

[2593] N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)甲酰胺的合成。在室温下,向在MeOH(100mL)中的N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-N-甲酰基甲酰胺(100g,465mmol)的溶液中添加H₂O(8.4g,465mmol)和甲酸(55.7g,929mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜,然后浓缩以得到N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:171.1。

[2594] 7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在干乙腈(300mL)中的N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(粗品,约465mmol)的溶液中添加三溴氧化磷(100mL,1.5当量),并将反应混合物回流搅拌2h。冷却后,将混合物倒在H₂O(200mL)上。用饱和碳酸氢钠将混合物的pH调节至8,然后用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶(59g,产率:71%)。ESI-MS[M+H]⁺:153.1。

[2595] 7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在干DMF(26.9g,368mmol)中的7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶(47g,307mmol)的溶液在冰浴中冷却到0-5℃。在0-5℃下逐滴添加三氯氧化磷(56.4g,368mmol,1.2当量),并且随后将反应混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却并倒在饱和水性碳酸氢钠(200mL)上,并再不断搅拌2h,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(32g,产率:58%)。ESI-MS[M+H]⁺:181.1。

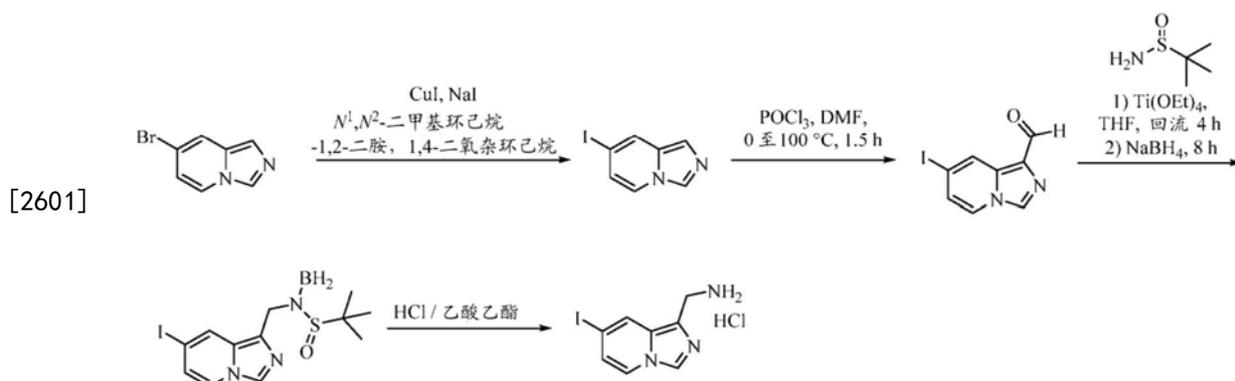
[2596] (Z)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF(500mL)中的7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(22g,121mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(14.7g,121mmol)的溶液中添加四乙氧基钛(Ti(OEt)₄)(55g,243mmol)。将混合物回流搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物通过柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的(Z)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(32g,定量)。ESI-MS[M+H]⁺:284.1。

[2597] N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在MeOH(200mL)中的(Z)-N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(32g,121.67mmol)的溶液中缓慢添加硼氢化钠(13.5g,365mmol)。将混合物在室温下搅拌3h并浓缩。将残余物用50mL H₂O稀释并用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。用盐水洗涤后,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(32.3g,定量)。ESI-MS[M+H]⁺:286.1。

[2598] (7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐的合成。将在乙酸乙酯(3M,100mL)中的N-((7-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(33.73g,117.6mmol)和盐酸盐的混合物在室温下搅拌2h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈白色固体的(27.33g,定量)。ESI-MS[M-NH₂]⁺:164.9。纯度:98.7%。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.91(s,1H),8.58(br,3H),8.52(d,J=7.6Hz,1H),8.18(dd,J=0.8Hz,1H),6.93(dd,J=2.0,7.6Hz,1H),4.34(q,J=5.6Hz,2H)。

[2599] 实施例308

[2600] 方案305



[2602] 7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在管中的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(2.8g, 14.2mmol)的溶液中添加碘化铜(I)(270mg, 1.42mmol)、碘化钠(10.7g, 71.1mmol)、 N^1, N^2 -二甲基环己烷-1,2-二胺(404mg, 2.84mmol)和1,4-二氧杂环己烷(15mL)。将混合物在 100°C 下搅拌16h。将混合物用 H_2O (100mL)稀释,用乙酸乙酯($30\text{mL} \times 3$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,蒸发并通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶(2.7g, 产率:77%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:245.0。

[2603] 7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在干 DMF (3mL)中的7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶(2.45g, 10mmol)的溶液在冰浴中冷却至 0°C 。在 0°C 下,逐滴添加三氯化磷(2.3g, 15mmol, 1.5当量),并且随后将反应混合物在 100°C 下搅拌1.5h。冷却后,将溶剂除去,并用水性饱和碳酸氢钠将混合物的pH调节至8,然后用乙酸乙酯($50\text{mL} \times 3$)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(1.1g, 产率:40%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:273.0。

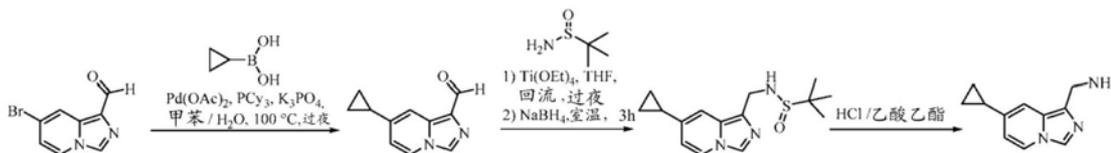
[2604] N-硼基-N-((7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在 THF (50mL)中的7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(1.1g, 4.04mmol)的混合物中添加2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(592mg, 4.85mmol)和四乙氧基钛($\text{Ti}(\text{OEt})_4$, 1.84g, 8.09mmol)。将混合物回流搅拌4h。冷却后,缓慢添加硼氢化钠(615mg, 16.18mmol),并将混合物在室温下搅拌8h。将30mL的 H_2O 添加到混合物中,用乙酸乙酯($30\text{mL} \times 3$)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,以得到呈白色固体的N-硼基-N-((7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(950mg, 产率:60%)。ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:390.0。

[2605] (7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐的合成。将在乙酸乙酯(3M, 20mL)中的N-硼基-N-((7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(950mg, 2.44mmol)和盐酸盐的混合物在室温下搅拌4h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈白色固体的(7-碘咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(757mg, 定量)。ESI-MS $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$:256.9。纯度:97.9%。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.79(s, 1H), 8.45(br, 3H), 8.43(s, 1H), 8.26(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.03(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.31(q, $J=5.6\text{Hz}$, 2H)。

[2606] 实施例309

[2607] 方案306

[2608]



[2609] 7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在甲苯/H₂O (30mL, 10/1) 中的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (1.4g, 6.22mmol)、环丙基硼酸 (5.4g, 62.2mmol)、二乙酸钼 (100mg, 0.6mmol)、三环己基膦 (200mg, 0.6mmol) 和磷酸钾 (2.7g, 12.4mmol) 的混合物回流搅拌过夜。将混合物浓缩以得到粗产物, 将其通过快速色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 以得到呈棕色固体的7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (750mg, 产率: 64%)。ESI-MS [M+H]⁺: 187.1。

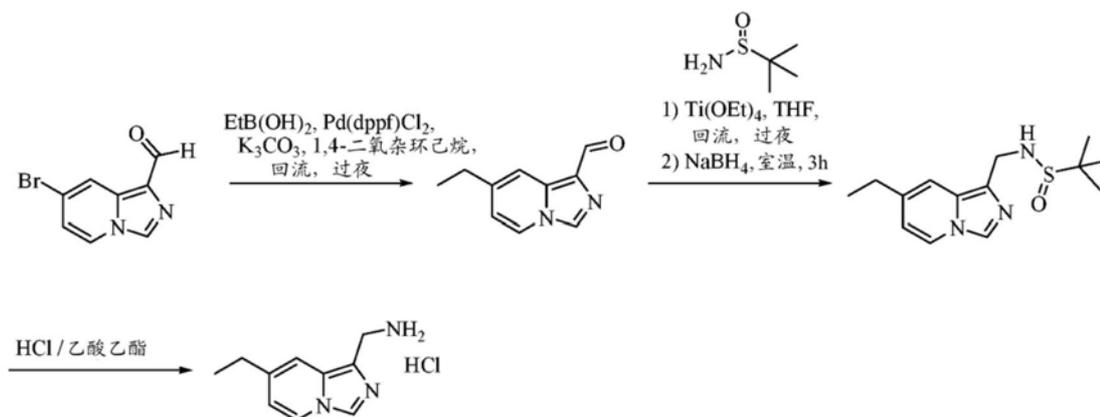
[2610] N-((7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF (10mL) 中的7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (720mg, 3.87mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (710mg, 5.86mmol) 的溶液中添加乙醇钛 (2.7g, 11.61mmol)。将混合物回流搅拌过夜。反应完成后, 添加硼氢化钠 (580mg, 11.5mmol), 再搅拌3h。然后将混合物用H₂O (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-((7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (700mg, 产率: 62%)。

[2611] (7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。向在乙酸乙酯 (20mL) 中的N-((7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (650mg, 2.14mmol) 的溶液中添加在乙酸乙酯 (3M, 10mL) 中的盐酸盐。将混合物在室温下搅拌3h, 然后过滤以得到粗产物, 将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥, 以得到呈白色固体的(7-环丙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (500mg, 定量)。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 171.1。纯度: 92.4%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.81 (br, 3H), 8.48 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.87 (dd, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 4.42 (q, J=5.6Hz, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 2H)。

[2612] 实施例310

[2613] 方案307

[2614]



[2615] 7-乙基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 中的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (2.5g, 11.11mmol)、乙基硼酸 (8.2g, 111.1mmol)、碳酸钾

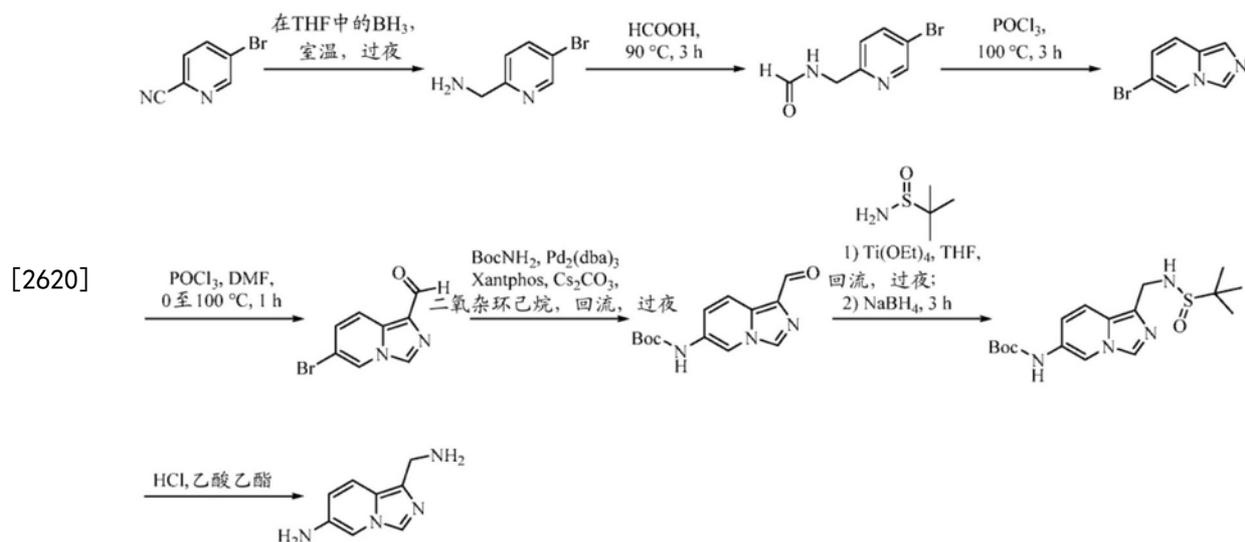
(3.2g, 22.2mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (880mg, 1.2mmol) 的混合物加热至回流过夜。将混合物用 H₂O (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL × 3) 萃取。将合并的有机层干燥并浓缩。将粗产物用快速色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的 7-乙基咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-甲醛 (1.2g, 产率: 62%)。ESI-MS [M+H]⁺: 175.2。

[2616] N-((7-乙基咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在 THF (10mL) 中的 7-乙基咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-甲醛 (1.2g, 6.89mmol) 和 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (880mg, 7.23mmol) 的溶液中添加四乙氧基钛 (Ti(OEt)₄) (7.9g, 34.4mmol)。将混合物回流搅拌过夜。冷却后, 添加硼氢化钠 (1.05g, 27.5mmol), 并将混合物在室温下再搅拌 3h。然后将混合物用 H₂O (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗滌, 干燥并浓缩, 以得到呈白色固体的 N-((7-乙基咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.4g, 产率: 73%)。ESI-MS [M+H]⁺: 280.1。

[2617] (7-乙基咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲胺的合成。向在乙酸乙酯 (10mL) 中的 N-((7-乙基咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.4g, 5.0mmol) 的溶液中添加在乙酸乙酯 (3M, 10mL) 中的盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 3h, 然后过滤以得到粗产物, 将其用乙酸乙酯洗滌并在真空中干燥, 以得到呈白色固体的 (7-乙基咪唑并 [1,5-a] 吡啶-1-基) 甲胺 (1.0g, 定量)。ESI-MS [M-NH₂]⁺: 159.0。纯度: 97.4%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.78 (br, 3H), 8.51 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.99 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.6Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6Hz, 3H)。

[2618] 实施例 311

[2619] 方案 308



[2621] (5-溴吡啶-2-基) 甲胺的合成。向 5-溴吡啶甲腈 (15g, 81.96mmol) 的溶液中添加硼烷 THF 络合物溶液 (107mL, 1M)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应物用 MeOH (50mL) 淬灭, 在室温下搅拌 1h, 然后浓缩, 以得到呈棕色油状物的 (5-溴吡啶-2-基) 甲胺 (粗品), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 188.1。

[2622] N-((5-溴吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺的合成。将在甲酸 (150mL) 中的 (5-溴吡啶-2-基) 甲胺 (粗品) 的溶液在 100°C 下搅拌 3h, 然后浓缩, 以得到呈棕色油状物的 N-((5-溴吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (粗品), 其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 216.1。

[2623] 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。将在三氯化磷(50mL)中的N-((5-溴吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(粗品)的溶液加热至100℃,持续3h。将三氯化磷在真空中除去。将残余物倒入冰水中。用水性饱和碳酸氢钠将混合物的pH调节至8,然后用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(1.2g,产率:7.4%)。ESI-MS[M+H]⁺:198.1。

[2624] 6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在干DMF(944mg,12.9mmol)中的6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(1.7g,8.63mmol)的溶液在冰浴中冷却到0-5℃。在0-5℃下逐滴添加三氯化磷(1.98g,12.9mmol,1.5当量),并且随后将反应混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却并倒在水性饱和碳酸氢钠(200mL)上,再不断搅拌2h,并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(500mg,产率:26%)。ESI-MS[M+H]⁺:226.0。

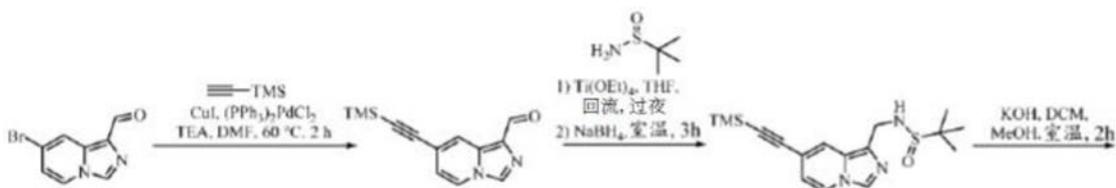
[2625] (1-甲酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。向在二氧杂环己烷(50mL)中的6-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(860mg,3.82mmol)的溶液中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd₂(dba)₃,696mg,0.76mmol)、Xantphos(440mg,0.76mmol)、碳酸铯(3g,9.51mmol)、氨基甲酸叔丁酯(2.22g,9.0mmol)。将混合物回流搅拌过夜并浓缩。将残余物通过柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(800mg,产率:80%)。ESI-MS[M+H]⁺:262.0。

[2626] (1-((1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。向在THF(50mL)中的(1-甲酰基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(800mg,3mmol)的溶液中添加2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(370mg,3mmol)、四乙氧基钛(2.1g,9.2mmol)。将混合物回流搅拌过夜。冷却后,缓慢添加硼氢化钠(348mg,9.2mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩,并将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=100/0至90/10)纯化,以得到呈白色固体的(1-((1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,产率:54%)。ESI-MS[M+BH₂]⁺:379.1。

[2627] 1-(氨基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-胺的合成。向在乙酸乙酯(3mL)中的(1-((1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.63mmol)的溶液中添加在乙酸乙酯(3mL,2mL)中的盐酸盐。将混合物在室温下搅拌3h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈白色固体的1-(氨基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-胺盐酸盐(343g,产率:89%)。ESI-MS[M-NH₂]⁺:146。纯度:99.0%。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.29(s,1H),8.78(br,3H),8.00(s,1H),7.79(dd,J=10Hz,1H),7.70(br,3H),7.79(dd,J=10Hz,2Hz,1H),4.41(d,J=5.6Hz,2H)。

[2628] 实施例312

[2629] 方案309



[2630]



[2631] 7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。向在DMF (10mL) 中的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (660mg, 2.93mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (350mg, 3.52mmol) 的溶液中添加碘化亚铜 (60mg, 0.3mmol)、双(三苯基膦)氯化钯 (II) (210mg, 0.3mmol) 和三乙胺 (600mg, 5.86mmol)。将混合物在100°C下搅拌2h。反应完成后,将混合物用H₂O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物用快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化,以得到呈黄色固体的7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (430mg, 产率:45%)。ESI-MS[M+H]⁺: 243.2。

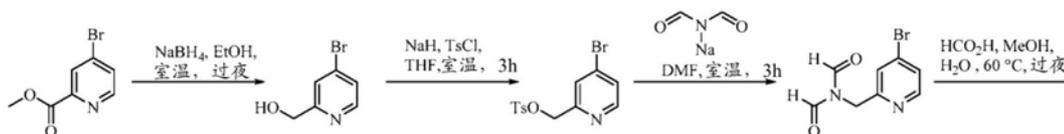
[2632] 2-甲基-N-((7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF (10mL) 中的7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛 (430mg, 1.77mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (230mg, 1.90mmol) 的溶液中添加乙醇钛 (800mg, 3.54mmol)。将混合物回流搅拌过夜。冷却后,添加硼氢化钠 (270mg, 7.08mmol), 并将混合物再搅拌3h。反应完成后,将混合物用H₂O (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。将合并的有机层干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的2-甲基-N-((7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)丙烷-2-亚磺酰胺 (500mg, 产率:81%)。ESI-MS[M+H]⁺:348.2。

[2633] N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在DCM/MeOH (5/1, 6mL) 中的2-甲基-N-((7-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)丙烷-2-亚磺酰胺 (500mg, 1.44mmol) 的溶液中添加氢氧化钾 (162mg, 2.88mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后用H₂O (10mL) 稀释并用DCM (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,以得到N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (380mg粗品, 产率:95%), 其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:276.1。

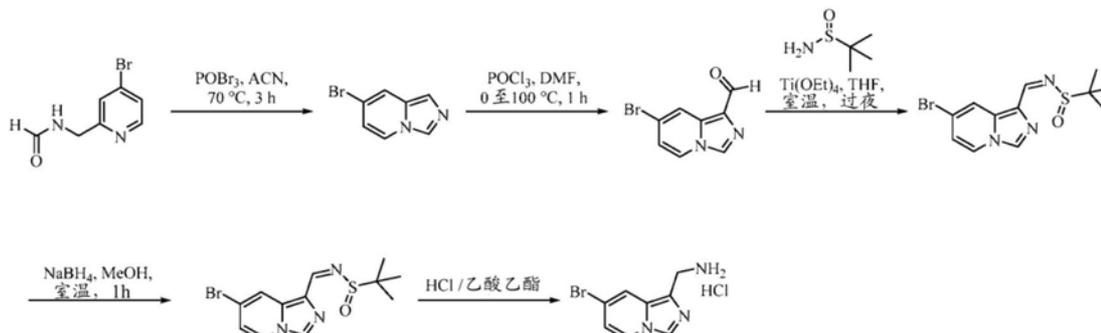
[2634] (7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。向在乙酸乙酯 (5mL) 中的N-((7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (380mg, 1.32mmol) 的溶液中添加在乙酸乙酯 (3M, 10mL) 中的盐酸盐。将混合物在室温下搅拌3h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈黄色固体的(7-乙炔基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺 (270mg, 定量)。ESI-MS[M-NH₂]⁺:154.9。纯度:99.1%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.99 (s, 1H), 8.63 (br, 3H), 8.47 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.86-8.84 (dd, J=3.6Hz, 6.0Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.37 (q, J=5.6Hz, 2H)。

[2635] 实施例313

[2636] 方案310



[2637]



[2638] (4-溴吡啶-2-基) 甲醇的合成。使用冰水浴将在EtOH (150mL) 中的4-溴吡啶甲酸甲酯 (30g, 0.139mol) 的溶液冷却至0℃。在0℃下, 将硼氢化钠 (11.61g, 0.306mol) 缓慢添加到溶液中。将所得混合物在室温下搅拌18h, 然后用丙酮 (50mL) 淬灭。将所得混合物再搅拌1h。将溶剂去除后, 将残余物用H₂O (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (200mL × 3) 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈无色油状物的 (4-溴吡啶-2-基) 甲醇 (24.4g, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 188.0。

[2639] 4-甲基苯磺酸 (4-溴吡啶-2-基) 甲酯的合成。在0℃下, 向在THF (300mL) 中的 (4-溴吡啶-2-基) 甲醇 (24.46g, 0.13mol) 的溶液中添加氢化钠 (7.29g, 0.183mol, 60%)。将所得混合物在0℃下搅拌1h, 并添加对甲苯磺酰氯 (25.97g, 0.137mol)。再搅拌3h后, 将反应混合物用H₂O (50mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (120mL × 3) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 以得到呈棕色油状物的 4-甲基苯磺酸 (4-溴吡啶-2-基) 甲酯 (44.5g, 粗品), 其在没有纯化的情况下直接用于下一步骤中。ESI-MS [M+H]⁺: 344.0。

[2640] N-((4-溴吡啶-2-基) 甲基)-N-甲酰基甲酰胺的合成。在室温下, 向在DMF (100mL) 中的 4-甲基苯磺酸 (4-溴吡啶-2-基) 甲酯 (44.5g, 粗品, 0.13mol) 的溶液中添加二甲酰胺钠 (14.41g, 0.136mmol, 1.05当量)。将所得反应混合物搅拌3h并在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯洗涤三次。将合并的有机层浓缩, 并将粗产物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 以得到 N-((4-溴吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (23.7g, 70%)。ESI-MS [M+H]⁺: 244.1。

[2641] N-((4-溴吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺的合成。向在MeOH (100mL) 中的 N-((4-溴吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (17.6g, 72.43mmol) 的溶液中添加 H₂O (1.30g, 72.43mol) 和甲酸 (6.66g, 144.86mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜, 然后浓缩, 以得到 N-((4-溴吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (14.7g, 粗品)。ESI-MS [M+H]⁺: 217.0。

[2642] 7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在干乙腈 (200mL) 中的 N-((4-溴吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺 (10.0g, 46.5mmol) 的溶液中添加三溴氧化磷 (20g, 69.75mmol, 1.5当量), 并将所得混合物回流搅拌2h。反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 并倒入 H₂O (200mL) 中。用饱和水性碳酸氢钠将溶液的pH调节至8。将溶液用乙酸乙酯 (200mL × 3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以得到残余物。将此残余物通过硅胶色

谱法(乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(7.5g,82%)。ESI-MS $[M+H]^+$:197.0。

[2643] 7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在干DMF(10mL)中的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶(7.5g,38.1mmol)的溶液用冰浴冷却到0-5℃。在此温度下逐滴添加三氯化磷(8.76g,57.1mmol,1.5当量),然后随后将反应混合物在100℃下搅拌2h。反应完成后,将反应混合物冷却至室温,并倒入饱和水性碳酸氢钠(200mL)中,并再不断搅拌2h。将溶液用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以得到残余物,将其通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(5.5g,64%)。ESI-MS $[M+H]^+$:224.9。

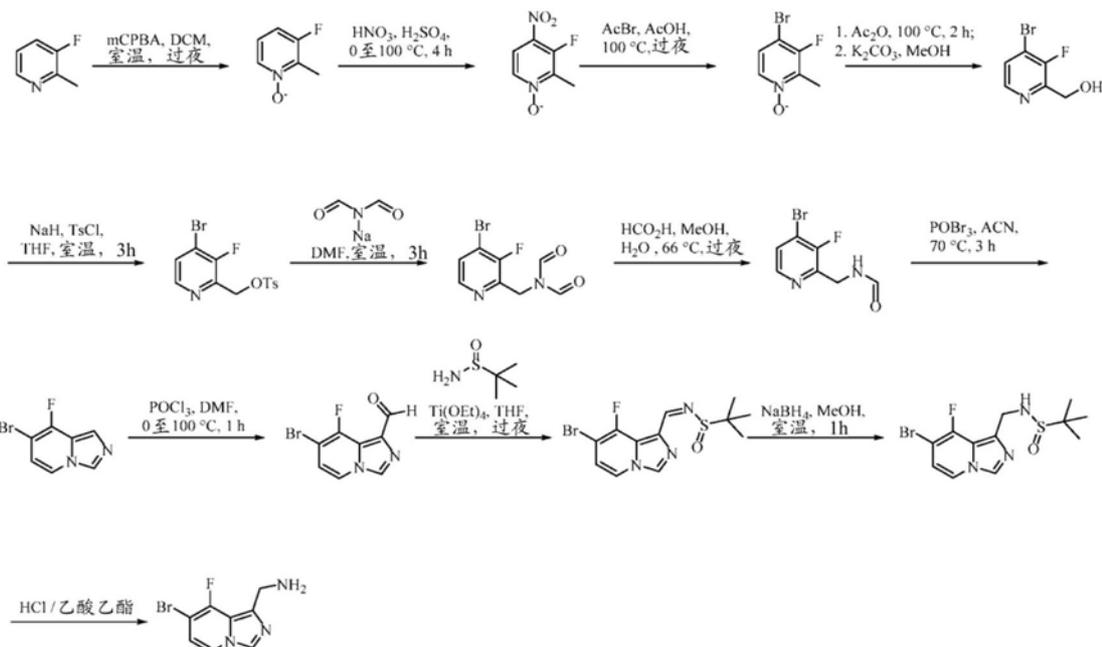
[2644] (E)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF(50mL)中的7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(4.3g,19.1mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.36g,19.49mmol)的溶液中添加乙醇钛(8.7g,38.21mmol)。将所得混合物回流搅拌过夜。反应完成后,将混合物浓缩并将残余物通过柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的(E)-N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.7g,91%)。ESI-MS $[M+H]^+$:327.9。

[2645] N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在MeOH(50mL)中的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.7g,17.26mmol)的溶液中缓慢添加硼氢化钠(1.97g,51.78mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩以得到残余物,将其用50mL H₂O稀释并用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。用盐水洗涤后,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.6g,98%)。ESI-MS $[M+H]^+$:330.0。

[2646] (7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐的合成。向在乙酸乙酯(30mL)中的N-((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.6g,16.96mmol)的溶液中添加在乙酸乙酯(3M,20mL)中的盐酸盐溶液。将所得混合物在室温下搅拌3h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈白色固体的(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(3.9g,定量)。ESI-MS $[M-NH_2]^+$:208.8。纯度:98.5%。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.99(s,1H),8.62(br,3H),8.46(d,J=7.2Hz,1H),8.37(s,1H),7.02(dd,J=1.6,7.2Hz,1H),4.34(q,J=5.6Hz,2H)。

[2647] 实施例314

[2648] 方案311



[2650] 3-氟-2-甲基吡啶1-氧化物的合成。向在干DCM (150mL) 中的3-氟-2-甲基吡啶 (5g, 45.05mmol) 的溶液中添加间氯过苯甲酸 (9.3g, 54.05mmol)。将混合物在室温下搅拌16h, 并过滤出沉淀物。将滤液蒸发至干, 并将残余物通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的3-氟-2-甲基吡啶1-氧化物 (4.2g, 73%)。ESI-MS [M+H]⁺: 128.1。

[2651] 3-氟-2-甲基-4-硝基吡啶1-氧化物的合成。在0°C下, 将发烟硝酸 (10mL) 逐滴添加到在浓硫酸 (30mL) 中的2-甲基-3-氟吡啶-N-氧化物 (4.2g, 33.07mmol) 的溶液中。将溶液在室温下搅拌1.5h, 然后在100°C下搅拌2h。冷却后, 将混合物倒在冰上, 并用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。干燥后, 将萃取物蒸发并通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的2-甲基-3-氟-4-硝基吡啶-N-氧化物 (4.6g, 产率: 81%)。ESI-MS [M+H]⁺: 173.1。

[2652] 4-溴-3-氟-2-甲基吡啶1-氧化物的合成。向在乙酸 (50mL) 中的2-甲基-3-氟-4-硝基吡啶-N-氧化物 (4.4g, 25.58mmol) 的溶液中添加乙酰溴 (15.7g, 128mmol)。将混合物在100°C下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物用H₂O (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 干燥, 蒸发, 然后通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 以得到呈白色固体的4-溴-3-氟-2-甲基吡啶1-氧化物 (4, 3.6g, 产率: 65%)。ESI-MS [M+H]⁺: 206.0, 208.0。

[2653] (4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇的合成。将在乙酸酐 (50mL) 中的4-溴-3-氟-2-甲基吡啶1-氧化物 (3.4g, 16.5mmol) 的溶液在100°C下搅拌2h。将溶剂去除后, 将残余物溶解在MeOH (100mL) 中, 并添加碳酸钾 (4.6g, 33mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物用H₂O稀释并用乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥, 蒸发, 然后通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化, 以得到呈黄色固体的(4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇 (1.6g, 产率: 44%)。ESI-MS [M+H]⁺: 206.0, 208.0。

[2654] 4-甲基苯磺酸(4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲酯的合成。在0°C下, 向在THF (50mL) 中的(4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇 (1.4g, 6.8mmol) 的溶液中分批添加氢化钠 (326mg, 8.16mmol, 60%)。将混合物搅拌1h, 并添加对甲苯磺酰氯 (1.3g, 6.8mmol)。在室温下再搅拌3h后, 将反

应物用H₂O (50mL) 淬灭,并将混合物用乙酸乙酯(20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的4-甲基苯磺酸(4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲酯(2.4g,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺: 360.0。

[2655] N-((4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲基)-N-甲酰基甲酰胺的合成。在室温下,向在DMF (30mL) 中的4-甲基苯磺酸(4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲酯(2.4g,粗品,6.67mmol) 的溶液中添加二甲酰胺钠(950mg,10mmol)。将混合物搅拌3h并在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯洗涤三次。将合并的滤液浓缩,以得到呈黄色油状物的粗品N-((4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲基)-N-甲酰基甲酰胺(1.6g粗品,产率:92%),其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:261.0。

[2656] N-((4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺的合成。在室温下,向在MeOH(50mL) 中的N-((4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲基)-N-甲酰基甲酰胺(1.6g,6.15mmol) 的溶液中添加H₂O (110mg,6.15mmol) 和甲酸(566mg,12.3mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(在石油醚中的乙酸乙酯,0%至100%) 纯化,以得到呈灰白色固体的N-((4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺(1.1g,产率:77%)。ESI-MS[M+H]⁺:233.0。

[2657] 7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。向在干乙腈(50mL) 中的N-((4-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲基) 甲酰胺(1.1g,4.72mmol) 的溶液中添加三溴氧化磷(2.03g,7.08mmol)。将所得反应混合物回流搅拌2h。冷却后,将混合物倒在H₂O(200mL) 上。用水性饱和碳酸氢钠将混合物的pH调节至8,然后用乙酸乙酯(30mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯) 纯化,以得到呈黄色固体的7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶(950mg,产率:94%)。ESI-MS[M+H]⁺:215.0。

[2658] 7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在干DMF(3mL) 中的7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶(944mg,4.39mmol) 的溶液在冰浴中冷却到0-5℃。在0-5℃下逐滴添加三氯化磷(950mg,6.62mmol),并且随后将反应混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却并倒在饱和碳酸氢钠水性溶液(50mL) 上,并再不断搅拌2h,并用乙酸乙酯(30mL×3) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=0%至100%) 纯化,以得到呈黄色固体的7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(550mg,产率:51%)。ESI-MS[M+H]⁺:245.0。

[2659] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF(30mL) 中的7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(300mg,1.24mmol) 和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(182mg,1.49mmol) 的溶液中添加乙醇钛(IV)(565mg,2.48mmol)。将混合物回流搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物通过柱色谱法(乙酸乙酯) 纯化,以得到呈黄色固体的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(380mg,产率:89%)。ESI-MS[M+H]⁺:346.0。

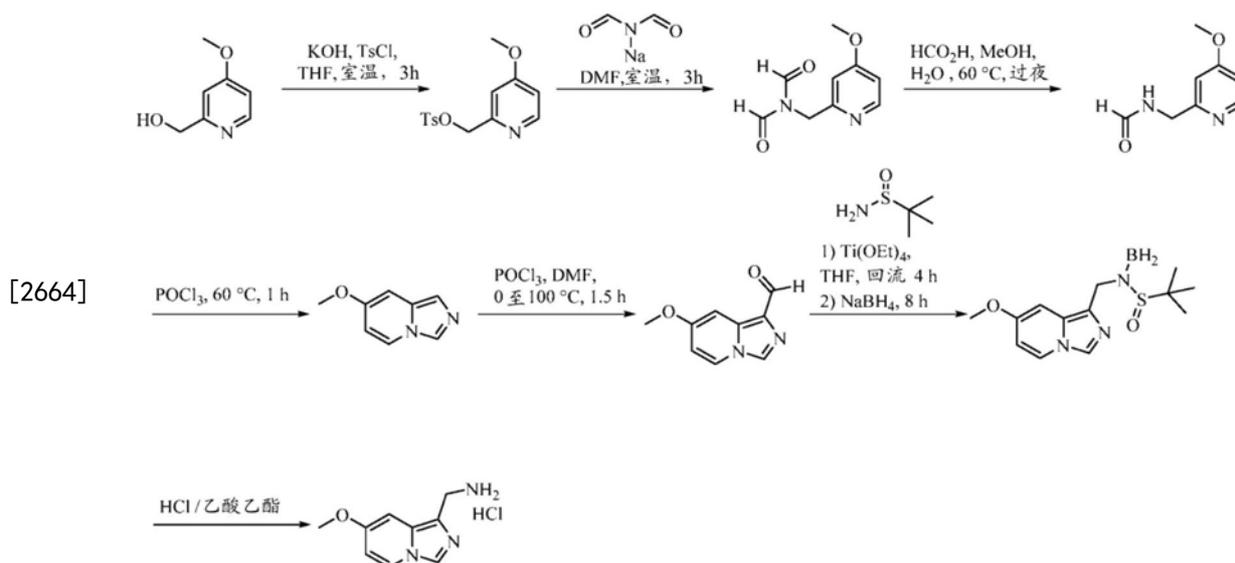
[2660] N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在MeOH(30mL) 中的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基) 亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(380mg,1.1mmol) 的溶液中缓慢添加硼氢化钠(126mg,3.3mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将混合物浓缩,并将残余物用50mL的H₂O稀释并用乙酸乙酯(30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的

N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(345mg,产率:89%)。ESI-MS[M+H]⁺:348.0。

[2661] (7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。向在乙酸乙酯(20mL)中的N-((7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(340mg,0.98mmol)的溶液中添加在乙酸乙酯(3M,20mL)中的盐酸盐。将混合物在室温下搅拌3h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈白色固体的(7-溴-8-氟咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(270mg,定量)。ESI-MS[M-NH₂]⁺:227.8。纯度:95.8%。¹H NMR(400MHz,DMSO)δ8.65(s,1H),8.44(br,3H),8.25(d,J=7.2Hz,1H),6.95(t,J=6.8Hz,1H),4.24(q,J=5.6Hz,2H)。

[2662] 实施例315

[2663] 方案312



[2665] 4-甲基苯磺酸(4-甲氧基吡啶-2-基)甲酯的合成。在0℃下,向在THF(300mL)中的(4-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(10g,71.86mmol)的溶液中添加氢氧化钾(6.05g,107.8mmol),之后添加对甲苯磺酰氯(16.45g,86.24mmol)。将反应混合物在搅拌下升温至室温,持续12h,并用硅藻土过滤。将滤液浓缩,以得到呈黄色油状物的4-甲基苯磺酸(4-甲氧基吡啶-2-基)甲酯(21.0g,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:294.0。

[2666] N-甲酰基-N-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺的合成。在室温下,向在DMF(300mL)中的4-甲基苯磺酸(4-甲氧基吡啶-2-基)甲酯(21.0g,粗品,71.86mmol)的溶液中添加二甲酰胺钠(8.2g,86.23mmol,1.2当量)。将混合物搅拌3h并除去溶剂,添加50mL的H₂O,然后用乙酸乙酯(50mL×6)萃取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,以得到呈棕色油状物的N-甲酰基-N-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(12.0g,粗品),其在没有纯化的情况下用于下一步骤中。ESI-MS[M+H]⁺:194.1。

[2667] N-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺的合成。在室温下,向在MeOH(150mL)中的N-甲酰基-N-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(12g,粗品,61.85mmol)的溶液中添加H₂O(1mL)和甲酸(3mL)。将混合物在60℃下搅拌过夜,然后浓缩,以得到N-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺(10.0g,粗品)。ESI-MS[M+H]⁺:167.0。

[2668] 7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶的合成。将N-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)甲酰胺

(10.0g, 60.2mmol) 和三氯氧磷 (50mL) 的混合物在60°C下搅拌1h。冷却后,将溶剂去除,并用饱和和水性碳酸氢钠将混合物的pH调节至8,然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色油状物的7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶(2.37g,产率:27%)。ESI-MS $[M+H]^+$:149.0。

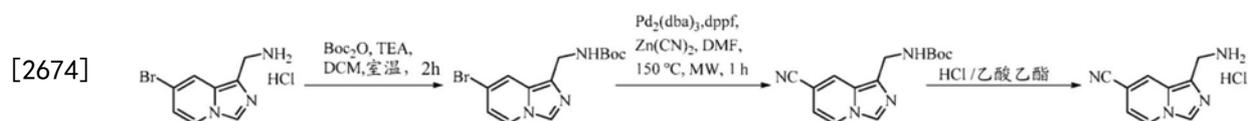
[2669] 7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛的合成。将在干DMF (10mL) 中的7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶(2.37g, 16.02mmol) 的溶液在冰浴中冷却至0°C。在0°C下逐滴添加三氯化磷(3.68g, 24.02mmol, 1.5当量), 并且随后将反应混合物在100°C下搅拌1.5h。冷却后,将溶剂去除,并用饱和碳酸氢钠水性溶液将混合物的pH调节至8,然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(727mg, 产率:26%)。ESI-MS $[M+H]^+$:177.1。

[2670] N-硼基-N-((7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成。向在THF (10mL) 中的7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲醛(727mg, 4.13mmol) 的溶液中添加2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(525mg, 4.34mmol) 和四乙氧基钛(Ti(OEt)₄, 2.83g, 12.391mmol)。将混合物回流搅拌4h。冷却后,缓慢添加硼氢化钠(471mg, 12.39mmol), 并将混合物在室温下搅拌8h。将30mL的H₂O添加到混合物中,并将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-硼基-N-((7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.12g, 产率:93%)。ESI-MS $[M+H]^+$:294.1。

[2671] (7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺的合成。将在乙酸乙酯(3M, 10mL) 中的N-硼基-N-((7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(720mg, 2.45mmol) 和盐酸盐的混合物在室温下搅拌4h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈白色固体的(7-甲氧基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺(500.5mg, 产率:95%)。ESI-MS $[M-NH_2]^+$:161.1。纯度:97.4%。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 8.81 (br, 3H), 8.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J=7.6, 2.4Hz, 1H), 4.41 (q, J=5.6Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[2672] 实施例316

[2673] 方案313



[2675] ((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成。向在DCM (30mL) 中的(7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲胺盐酸盐(2g, 7.66mmol) 的溶液中添加三乙胺(4.3mL, 30.6mmol) 和二碳酸二叔丁酯(3.5mL, 15.3mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。TLC显示反应完成。将混合物浓缩,溶解在乙酸乙酯中,用饱和氯化铵洗涤。将有机层浓缩,通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2g, 产率:80%)。ESI-MS $[M+H]^+$:326.1。

[2676] ((7-氰基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成。向在DMF (3mL)

中的((7-溴咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.615mmol)的溶液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(64mg,0.12mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 55mg,0.06mmol)和氰化锌(144mg,1.23mmol)。将混合物在150℃下在微波反应器中搅拌1h并浓缩。将残余物通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的((7-氰基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(117mg,产率:70%)。ESI-MS[M+H]⁺: 273.1。

[2677] 1-(氨基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈的合成。将在乙酸乙酯(3M,20mL)中的((7-氰基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(270mg,0.99mmol)和盐酸盐的混合物在室温下搅拌2h,然后过滤以得到粗产物,将其用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,以得到呈黄色固体的1-(氨基甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-甲腈(201.3mg,定量)。ESI-MS[M-NH₂]⁺:156.0。纯度:96.3%。