



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 113454086 A

(43) 申请公布日 2021.09.28

(21) 申请号 202080013422.6

(22) 申请日 2020.02.06

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2019/074732 2019.02.07 CN

PCT/CN2019/098757 2019.07.31 CN

PCT/CN2020/073673 2020.01.22 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2020/074437 2020.02.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/160711 EN 2020.08.13

(71) 申请人 百济神州有限公司

地址 英属开曼群岛大开曼岛卡玛纳海湾索
纳瑞斯大道94号

(72) 发明人 张国良 苗建壮 周昌友 陈刚
李菁

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书128页

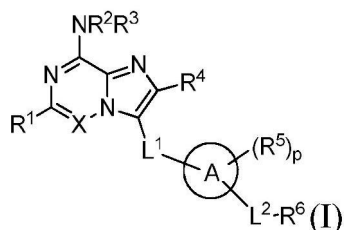
(54) 发明名称

作为TLR7激动剂的咪唑并[2,1-f][1,2,4]
三嗪-4-胺衍生物

(57) 摘要

本文披露了可用作TLR7激动剂的咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐,以及包含所述咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文还披露了使用所述咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐作为TLR7激动剂治疗癌症的方法。

1. 一种式 (I) 化合物,



或其药学上可接受的盐、或其立体异构体, 其中

X 是N;

其中 R^7 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基;

L^1 是 $-(CR^aR^b)_m-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、 $-NR^aC(O)NR^b-$ 、 $-SO_2NR^a-$ 、 $-NR^aSO_2-$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^b-$ 、 $-NR^aS(O)NR^b-$ 、 $-C(O)NR^aSO_2-$ 、 $-C(O)NR^aSO-$ 、或 $-C(=NR^a)NR^b-$;

其中 m 是1至8中的一个数字, 并且 $-(CR^aR^b)_m-$ 中的一个或两个 CR^aR^b 部分未被替换或被一个或多个部分替换, 所述部分选自 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)$ 和 NR^a ;

R^a 和 R^b 在每次出现时独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、杂芳基、或 $-OR^c$;

其中 R^c 是氢、烷基、烷氧基-烷基-、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基;

R^1 是 $-OR^{1a}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-SO_2R^{1a}$ 、 $-C(=O)OR^{1a}$ 、 $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-C(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-N(R^{1a})C(=O)R^{1b}$ 、 $-N(R^{1a})C(=O)OR^{1b}$ 、 $-N(R^{1a})C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-N(R^{1a})S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-N(R^{1a})S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}SO_2R^{1b}$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基, 所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{1d} 取代;

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基, 所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被一个或两个或三个取代基取代, 所述取代基选自卤素、任选地被 R^{1e} 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基、任选地被 R^{1e} 取代的环烷基、任选地被 R^{1e} 取代的杂环基、任选地被 R^{1e} 取代的芳基、任选地被 R^{1e} 取代的杂芳基、 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (其中 n 是3至10中的一个数字) 或 $-OR^{1f}$;

其中 R^{1e} 是卤素、硝基、氰基、羟基、氨基 $(-NH_2)$ 、烷基氨基、二烷基氨基、或任选地被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;

其中 R^{1f} 是烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基, 其各自任选地被 $-C_{1-4}$ 烷基或卤素取代;

R^{1d} 在每次出现时独立地是氢、氧代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氨基 $(-NH_2)$ 、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、卤代烷基、烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基;

R^2 和 R^3 在每次出现时独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基任选地被1-3取代基取代, 所述取代基选自氧代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氨基 $(-NH_2)$ 、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、卤代烷基、烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、

杂环基、芳基、或杂芳基；

R^4 是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{4a}$ 、 $-\text{SR}^{4a}$ 、 $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{COR}^{4a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{4a})\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{S}(\text{O})\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$ 、 $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2\text{R}^{4b}$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{4d} 取代；

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被卤素、羟基、 NH_2 -、烷基氨基、二烷基氨基或烷氧基取代；

R^{4d} 在每次出现时独立地是氢、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤素、 NH_2 -、烷基氨基、二烷基氨基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被卤素、羟基、 NH_2 -、烷基氨基、二烷基氨基或烷氧基取代；

环A是芳基或杂芳基；

R^5 是卤素、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、-氧代-、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5a}$ ，其中 R^{5a} 是氢、烷基、或卤代烷基；

p是0、1、2或3中的一个数字；

L^2 是直接键、 $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_t$ -、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、或 $-\text{NR}^d-$ ，其中 R^d 是 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，其中t是1至8中的一个数字，并且 $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_t$ -中的一个或两个 CR^fR^g 部分未被替换或被一个或多个部分替换，所述部分选自O、S、SO、 SO_2 、 $\text{C}(\text{O})$ 和 NR^f ；

R^f 和 R^g 在每次出现时独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基；

R^6 是 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6c} 取代；

R^{6a} 和 R^{6b} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被卤素、羟基、 NH_2 -、烷基氨基、二烷基氨基或烷氧基取代；

R^{6c} 独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{6d}$ 、 $-\text{SR}^{6d}$ 、 $-\text{NR}^{6d}\text{R}^{6e}$ 、 $-\text{COR}^{6d}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{6d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6d}\text{R}^{6e}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{6d})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6e}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6e}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{S}(\text{O})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6d})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ 、 $-\text{NR}^{6d}\text{SO}_2\text{R}^{6e}$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6g} 取代；

R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6g} 取代；

R^{6g} 在每次出现时独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{6h}$ 、 $-\text{SR}^{6h}$ 、 $-\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ 、 $-\text{COR}^{6h}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{6h}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6h}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{6h})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6i}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6i}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{S}(\text{O})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、 $-\text{NR}^{6h}\text{SO}_2\text{R}^{6i}$ 、烷基、烯基、炔基、环

烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，

R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 独立地是氢、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基、羟基、硝基、 $-NH_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、或氰基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 $-OR^{1a}$ 或 $-NR^{1a}R^{1b}$ ；其中 R^{1a} 、 R^{1b} 独立地是氢、 C_{1-8} 烷基、或 $-C_{2-8}$ 烯基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基中的每一个任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自任选地被 R^{1e} 取代的杂环基、任选地被 R^{1e} 取代的芳基、 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ （其中n是3至10中的一个数字）、或 $-OR^{1f}$ ；

其中 R^{1e} 是卤素、或任选地被卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基；

其中 R^{1f} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、芳基、或杂芳基，其各自任选地被 $-C_{1-4}$ 烷基或卤素取代。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是任选地被一个或两个或三个取代基取代的 $-C_{1-8}$ 烷基，所述取代基选自卤素、任选地被 R^{1e} 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基、任选地被 R^{1e} 取代的环烷基、任选地被 R^{1e} 取代的杂环基、任选地被 R^{1e} 取代的芳基、任选地被 R^{1e} 取代的杂芳基、 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ （其中n是3至10中的一个数字）或 $-OR^{1f}$ ，其中 R^{1e} 和 R^{1f} 是如权利要求1中所定义的。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 $-OR^{1a}$ 或 $-NHR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是支链 $-C_{4-8}$ 烷基，其中所述支链取代基相对于氧原子位于 α 位置。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是 $-OR^{1a}$ 或 $-NHR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是丁烷-2-基、戊烷-2-基、戊烷-3-基、庚烷-2-基、庚烷-3-基、庚烷-4-基、辛烷-2-基、辛烷-3-基、辛烷-4-基、或辛烷-5-基。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物，其中 R^5 是卤素、羟基、 $-C_{1-8}$ 烷基、-卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷氧基、-卤代 C_{1-8} 烷氧基、或 $-C(=O)OR^{5a}$ ，其中 R^{5a} 是氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、或-卤代 C_{1-8} 烷基；并且p是0、1、或2中的一个数字。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，其中环A是苯基或5至8元杂芳基，所述杂芳基包含一个或两个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物，其中 L^2 是直接键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、或 $-NR^d$ ，其中 R^d 是 $-C_{1-6}$ 烷基。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中 R^6 是 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、-环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、-环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6c} 取代；

R^{6a} 和 R^{6b} 独立地是氢或 $-C_{1-8}$ 烷基；

R^{6c} 独立地是氢、卤素、 $-OR^{6d}$ 、 $-SR^{6d}$ 、 $-NR^{6d}R^{6e}$ 、 $-COR^{6d}$ 、 $-SO_2R^{6d}$ 、 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ 、或 $-C_{1-8}$ 烷基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6g} 取代；

R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢、 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、杂环基、或芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、杂环基、或芳基中的每一个任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6g} 取代；

R^{6g} 在每次出现时独立地是氢、卤素、 $-OR^{6h}$ 、 $-SR^{6h}$ 、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$ 、 $-C_{1-8}$ 烷基、杂环基、芳基、或杂芳基，其中 R^{6h} 和 R^{6i} 独立地是氢或 $-C_{1-8}$ 烷基。

10. 根据权利要求9所述的化合物，其中 L^2-R^6 选自：

a) L^2 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 并且 R^6 是包含一个或两个或三个氮杂原子作为环成员的5、6、7或8元饱和单环, 或者包含一个、二个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员的双环, 其中的每一个任选地被一个或两个取代基 R^{6c} 取代, 其中 R^{6c} 是 $-NR^{6d}R^{6e}$ 、 $-COR^{6d}$ 、 $-OR^{6d}$ 、或任选地被羟基取代的 $-C_{1-8}$ 烷基, 其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢或 $-C_{1-8}$ 烷基或苯基, 其中所述烷基任选地被 NH_2- 、烷基氨基或二烷基氨基取代;

b) L^2 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 并且 R^6 是 $-NR^{6a}R^{6b}$, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 独立地是氢或 C_{1-8} 烷基;

c) L^2 是直接键并且 R^6 是 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、或 $-C_{2-8}$ 炔基;

d) L^2 是 $-O-$, 并且 R^6 是 $-C_{1-8}$ 烷基或杂环基, 所述 $-C_{1-8}$ 烷基和杂环基任选地被一个或两个 R^{6c} 取代, 其中 R^{6c} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-NR^{6d}R^{6e}$ 和 $-COR^{6d}$, 其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是任选地被 NH_2- 、烷基氨基、或二烷基氨基取代的 $-C_{1-8}$ 烷基;

e) L^2 是 $-NR^d-$, 其中 R^d 是 $-C_{1-6}$ 烷基, 并且 R^6 是 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、或 $-C_{2-8}$ 炔基, 其中的每一个任选地被一个或两个 R^{6c} 取代, 其中 R^{6c} 是 $-C_{1-8}$ 烷基或 $-NR^{6d}R^{6e}$, 其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是 $-C_{1-8}$ 烷基; 或者

f) L^2 是直接键并且 R^6 是环烷基、芳基、或杂芳基, 其中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6c} 取代。

11. 根据权利要求10所述的化合物, 其中 L^2 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 并且 R^6 是吡咯烷基、哌啶基、三唑基、氮杂环庚烷基、哌嗪基或吗啉代或 (1S, 4S) -2, 5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-基, 其中的每一个进一步任选地被一个或两个取代基 R^{6c} 取代, 其中 R^{6c} 是 $-NR^{6d}R^{6e}$ 、 $-COR^{6d}$ 、 $-OR^{6d}$ 、或任选地被羟基取代的 $-C_{1-8}$ 烷基, 其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢或 $-C_{1-8}$ 烷基或苯基, 其中所述烷基任选地被 NH_2- 、烷基氨基或二烷基氨基取代。

12. 根据权利要求10所述的化合物, 其中 L^2 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$, 并且 R^6 是吡咯烷-1-基、吗啉代、哌啶-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基、哌啶-4-基、4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基、(1S, 4S) -2, 5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-基、4-氨基哌啶-1-基、3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基、4-苯氧基哌啶-1-基、1H-1, 2, 4-三唑-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基、或哌啶-3-基。

13. 根据权利要求10所述的化合物, 其中 L^2-R^6 选自:

a) 吡咯烷-1-基甲基、吗啉代甲基、哌啶-1-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、哌嗪-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、(4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基)甲基、(1S, 4S) -2, 5-二氮杂双环 [2.2.1] 庚烷-2-基甲基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、(4-氨基哌啶-1-基)甲基、(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基、(4-苯氧基哌啶-1-基)甲基、(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)甲基、(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基)甲基、或哌啶-3-基甲基;

b) 氨基甲基;

d) 3-(甲基氨基)丙氧基、3-(二甲基氨基)丙氧基、3-(二乙基氨基)丙氧基、2-氨基乙氧基、3-(二甲基氨基)-2, 2-二甲基丙氧基、甲氧基、2-(甲基氨基)乙氧基、2-(N-甲基乙酰氨基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、3-吗啉代丙氧基、3-(吡咯烷-1-基)丙氧基、3-氨基丙氧基、(1R, 5S) -8-氮杂双环 [3.2.1] 辛烷-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、(1R, 5S) -8-乙基-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛烷-3-基氧基、1-乙基吡咯烷-3-基氧基、或吡咯烷-3-基氧基; 或者

e) (2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基。

14. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物, 其中环A是苯基, 并且 L^1 和 L^2-R^6 位于所述

苯基环的对位,并且所述苯基环进一步任选地被一个 R^5 取代,其中 L^1 、 L^2 、 R^5 和 R^6 是如权利要求1中所定义的。

15. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中环A是吡啶基,并且所述吡啶基环上的亚甲基基团和Het位于所述吡啶基环的对位,并且 L^1 和 L^2 - R^6 位于所述吡啶基环的对位,并且所述吡啶基环进一步任选地被一个 R^5 取代,其中 L^1 、 L^2 、 R^5 和 R^6 是如权利要求1中所定义的。

16. 一种化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体,所述化合物、或其药学上可接受的盐、或其立体异构体选自实例A1至A124中的任一个。

17. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

18. 一种调节TLR7的方法,所述方法包括向个体施用根据权利要求1-17中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

19. 一种治疗患者的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1-16中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐作为TLR7激动剂。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述疾病或障碍是癌症。

作为TLR7激动剂的咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物

技术领域

[0001] 本文披露了可用作TLR7激动剂的咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐,以及包含所述咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文还披露了使用所述咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐作为TLR7激动剂治疗癌症的方法。

背景技术

[0002] Toll样受体 (TLR) 属于模式识别受体 (PRR) 家族,其通过感知不同病原体的高度保守的分子模式 (PAMP) 以及内源性危险相关分子模式 (DAMP) 而在早期先天免疫应答中发挥关键作用 (Barton, G.M. 和 R. Medzhitov (2002) “Toll-like receptors and their ligands. [Toll样受体及其配体]” Curr Top Microbiol Immunol [微生物学和免疫学的当前主题] 270:81-92)。

[0003] 在人类中已经鉴定出十种不同的TLR。其中,TLR7、TLR8及TLR9基于其基因组结构、序列相似性及核内体定位而属于TLR的同一子家族。它们具有受限的表达模式(由某些类型的免疫细胞限制)。TLR7在B细胞和浆细胞样树突状细胞 (pDC) 中表达;TLR8在单核细胞和髓样树突状细胞 (mDC) 中表达 (Iwasaki, A. 和 R. Medzhitov (2004) . “Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. [Toll样受体对适应性免疫应答的控制]” Nat Immunol [自然免疫] 5 (10) :987-995)。

[0004] 除天然配体单链RNA外,咪唑并喹诺酮类(或“咪喹莫特样”配体)和鸟苷类似物还显示出以不同特异性激活TLR7和/或8。TLR7和/或TLR8的激活触发树突状细胞 (DC) 的成熟和促炎性细胞因子的分泌 (van Duin, D. 等人 (2006) . “Triggering TLR signaling in vaccination. [在疫苗接种中触发TLR信号]” Trends Immunol [免疫趋势] 27 (1) :49-55)。CTL和NK细胞通过细胞因子和抗原呈递刺激的DC进一步被激活和增殖。因此,TLR激动剂的特性构成了增强抗癌免疫力的有效策略 (Adams, S. (2009) . “Toll-like receptor agonists in cancer therapy. [癌症疗法中的Toll样受体激动剂]” Immunotherapy [免疫疗法] 1 (6) :949-964)。

[0005] 咪喹莫特 (TLR7激动剂) 作为具有免疫刺激能力的单一抗肿瘤药,已成功用于许多原发性皮肤肿瘤和皮肤转移的治疗 (Stry, G. 等人 (2007) . “Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells. [TLR7/8激活的炎性树突状细胞的杀肿瘤活性]” J Exp Med [实验医学杂志] 204 (6) :1441-1451. , Aranda, F. 等人 (2014) . “Trial Watch:Toll-like receptor agonists in oncological indications. [试验观察:肿瘤适应症中的Toll样受体激动剂]” Oncoimmunology [肿瘤免疫学] 3:e29179)。

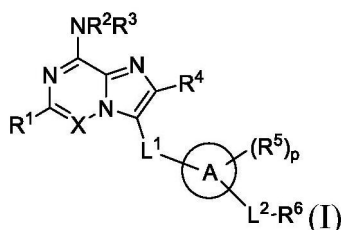
[0006] WO 2016023511披露了吡咯并嘧啶化合物作为TLR7激动剂用于治疗抗病毒药物。

[0007] 当前,已经在TLR激动剂用于癌症疗法的临床前和临床开发中投入了大量精力。因此,需要开发用于治疗癌症的更有效的TLR激动剂。

发明内容

[0008] 意想不到的并且令人惊讶的是, 诸位发明人发现本文披露的咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物展示出更有效的TLR7激动剂活性, 尤其是当式(I)中的环A进一步直接被杂环基环取代时。诸位发明人还发现, 咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺衍生物的位置2处的烷基部分的支链意想不到地改善了TLR7激动剂活性。

[0009] 在第一方面, 本文披露的是式(I)化合物,



或其药学上可接受的盐、或其立体异构体, 其中

X是N或CR⁷;

其中R⁷是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基;

L¹是-(CR^aR^b)_m-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NR^a-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)-、-NR^aC(O)O-、-NR^aC(O)NR^b-、-SO₂NR^a-、-NR^aSO₂-、-NR^aS(O)₂NR^b-、-NR^aS(O)NR^b-、-C(O)NR^aSO₂-、-C(O)NR^aSO-、或-C(=NR^a)NR^b-,

其中m是1至8中的一个数字, 并且-(CR^aR^b)_m-中的一个或两个CR^aR^b部分未被替换或被一个或多个部分替换, 所述部分选自O、S、SO、SO₂、C(O)和NR^a;

R^a和R^b在每次出现时独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、杂芳基、或-OR^c;

其中R^c是氢、烷基、烷氧基-烷基-、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基;

R¹是-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1b}、-COR^{1a}、-SO₂R^{1a}、-C(=O)OR^{1a}、-C(=O)NR^{1a}R^{1b}、-C(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-N(R^{1a})C(=O)R^{1b}、-N(R^{1a})C(=O)OR^{1b}、-N(R^{1a})C(O)NR^{1b}R^{1c}、-N(R^{1a})S(O)NR^{1b}R^{1c}、-N(R^{1a})S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}SO₂R^{1b}、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基, 所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基R^{1d}取代;

R^{1a}、R^{1b}、和R^{1c}独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基, 所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被一个或两个或三个取代基取代, 所述取代基选自卤素、任选地被R^{1e}取代的-C₁₋₈烷基、任选地被R^{1e}取代的环烷基、任选地被R^{1e}取代的杂环基、任选地被R^{1e}取代的芳基、任选地被R^{1e}取代的杂芳基、CH₃-(OCH₂CH₂)_n- (其中n是3至10中的一个数字) 或-OR^{1f};

其中R^{1e}是卤素、硝基、氰基、羟基、氨基(-NH₂)、烷基氨基、二烷基氨基、或任选地被卤素取代的-C₁₋₆烷基;

其中R^{1f}是烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基, 其各自任选地被-C₁₋₄烷基或卤素取代;

R^{1d}在每次出现时独立地是氢、氧代、-CN、-NO₂、氨基(-NH₂)、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、卤代烷基、烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基;

R^2 和 R^3 在每次出现时独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基任选地被1-3取代基取代,所述取代基选自氧代、-CN、-NO₂、氨基(-NH₂)、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、羟基、卤代烷基、烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基;

R^4 是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OR^{4a}、-SR^{4a}、-NR^{4a}R^{4b}、-COR^{4a}、-SO₂R^{4a}、-C(=O)OR^{4a}、-C(=O)NR^{4a}R^{4b}、-C(=NR^{4a})NR^{4b}R^{4c}、-N(R^{4a})C(=O)R^{4b}、-N(R^{4a})C(=O)OR^{4b}、-N(R^{4a})C(O)NR^{4b}R^{4c}、-N(R^{4a})S(O)NR^{4b}R^{4c}、-N(R^{4a})S(O)₂NR^{4b}R^{4c}、-NR^{4a}SO₂R^{4b}、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{4d} 取代;

R^{4a} 、 R^{4b} 和 R^{4c} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被卤素、羟基、NH₂-、烷基氨基、二烷基氨基或烷氧基取代;

R^{4d} 在每次出现时独立地是氢、氧代、-CN、-NO₂、卤素、NH₂-、烷基氨基、二烷基氨基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被卤素、羟基、NH₂-、烷基氨基、二烷基氨基或烷氧基取代;

环A是芳基或杂芳基;

R^5 是卤素、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、-氧代-、或-C(=O)OR^{5a},其中 R^{5a} 是氢、烷基、或卤代烷基;

p是0、1、2或3中的一个数字;

L^2 是直接键、-(CR^fR^g)_t-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、或-NR^d-,其中 R^d 是-C₁₋₆烷基,其中t是1至8中的一个数字,并且-(CR^fR^g)_t-中的一个或两个CR^fR^g部分未被替换或被一个或多个部分替换,所述部分选自O、S、SO、SO₂、C(O)和NR^f;

R^f 和 R^g 在每次出现时独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基;

R^6 是-NR^{6a}R^{6b}、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6c} 取代;

R^{6a} 和 R^{6b} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个任选地被卤素、羟基、NH₂-、烷基氨基、二烷基氨基或烷氧基取代;

R^{6c} 独立地是氢、卤素、氰基、-NO₂、-OR^{6d}、-SR^{6d}、-NR^{6d}R^{6e}、-COR^{6d}、-SO₂R^{6d}、-C(=O)OR^{6d}、-C(=O)NR^{6d}R^{6e}、-C(=NR^{6d})NR^{6e}R^{6f}、-N(R^{6d})C(=O)R^{6e}、-N(R^{6d})C(=O)OR^{6e}、-N(R^{6d})C(O)NR^{6e}R^{6f}、-N(R^{6d})S(O)NR^{6e}R^{6f}、-N(R^{6d})S(O)₂NR^{6e}R^{6f}、-NR^{6d}SO₂R^{6e}、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6g} 取代;

R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基,所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一

个任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6g} 取代；

R^{6g} 在每次出现时独立地是氢、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{6h}$ 、 $-\text{SR}^{6h}$ 、 $-\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ 、 $-\text{COR}^{6h}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{6h}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6h}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{6h})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6i}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6i}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{S}(\text{O})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6i}\text{R}^{6h}$ 、 $-\text{NR}^{6h}\text{SO}_2\text{R}^{6i}$ 、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，

R^{6h} 、 R^{6i} 和 R^{6j} 独立地是氢、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、硝基、 $-\text{NH}_2$ 、烷基氨基、二烷基氨基、或氰基。

X的定义

[0010] 在一些实施例中，X是N。在一些实施例中，X是 CR^7 ，其中 R^7 是如针对式(I)所定义的。在一些实施例中，X是CH。

L^1 的定义

[0011] 在一些实施例中，m是1至5中的一个数字、或1至3中的一个数字、或数字1。

[0012] 在一些实施例中， L^1 是 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 R^a 和 R^b 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-8} 烷基、或 $-\text{OR}^c$ ，其中 R^c 是氢或 C_{1-4} 烷基。在其他实施例中， L^1 是 $-\text{CR}^a\text{R}^b-$ ，其中 R^a 和 R^b 在每次出现时独立地是氢、 C_{1-8} 烷基（优选 C_{1-4} 烷基，更优选甲基）或 $-\text{OH}$ 。在一些实施例中， L^1 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。在其他实施例中， L^1 是 $-\text{CH}_2-$ 。

R^1 的定义

[0013] 在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ 或 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 是如针对式(I)所定义的。

[0014] 在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ 、或 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ ；其中 R^{1a} 、 R^{1b} 独立地是氢、 C_{1-8} 烷基、或 C_{2-8} 烯基，所述 C_{1-8} 烷基中的每一个任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自任选地被 R^{1e} 取代的杂环基、任选地被 R^{1e} 取代的芳基、 $\text{CH}_3-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ （其中n是3至10、优选4-8、更优选5-7中的一个数字）或 $-\text{OR}^{1f}$ ；

其中 R^{1e} 是卤素、或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

其中 R^{1f} 是 C_{1-8} 烷基、芳基、或杂芳基，其各自任选地被 C_{1-4} 烷基或卤素取代。

[0015] 在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是氢。

[0016] 在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是任选地被一个或两个或三个取代基取代的 C_{1-8} 烷基，所述取代基选自卤素、任选地被 R^{1e} 取代的 C_{1-8} 烷基、任选地被 R^{1e} 取代的环烷基、任选地被 R^{1e} 取代的杂环基、任选地被 R^{1e} 取代的芳基、任选地被 R^{1e} 取代的杂芳基、 $\text{CH}_3-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ （其中n是3至10中的一个数字）或 $-\text{OR}^{1f}$ ，其中 R^{1e} 和 R^{1f} 是如针对式(I)所定义的。

[0017] 在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是未取代的 C_{1-8} 烷基。在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是直链的。在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是支链烷基。在一些实施例中， R^1 是 $-\text{OR}^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是支链烷基、优选 C_{4-8} 烷基（其中所述支链取代基相对于氧原子位于 α 位置），包括但不限于丁烷-2-基、戊烷-2-基、戊烷-3-基、庚烷-2-基、庚烷-3-基、庚烷-4-基、辛烷-2-基、辛烷-3-基、辛烷-4-基、或辛烷-5-基。在一些实施例中， R^1 是甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基或辛氧基。在一些实施例中， R^1 优选是丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、丁烷-2-基氧基（仲丁氧基）、戊烷-2-基氧基、戊烷-3-基氧基、2-甲基丁氧基、庚烷-2-基氧基、庚烷-3-基氧基、庚烷-4-基氧基、辛烷-2-基氧基、辛烷-3-基氧基。

基、辛烷-4-基氧基、或辛烷-5-基氧基。在一些实施例中， R^1 是正丁氧基、丁烷-2-基氧基（仲丁氧基）、戊烷-2-基氧基、戊烷-3-基氧基、庚烷-2-基氧基、庚烷-3-基氧基、庚烷-4-基氧基、辛烷-2-基氧基、辛烷-3-基氧基、辛烷-4-基氧基、或辛烷-5-基氧基。

[0018] 在一些实施例中， R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、优选 $-C_{4-5}$ 烷基，所述烷基被1至3个卤素（例如氟）取代。

[0019] 在一些实施例中， R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是 $-C_{1-8}$ 烷基，优选 $-C_{1-3}$ 烷基，所述烷基被以下取代：任选地被 R^{1e} 取代的环烷基、任选地被 R^{1e} 取代的杂环基、任选地被 R^{1e} 取代的芳基、或任选地被 R^{1e} 取代的杂芳基，其中 R^{1e} 是如针对式(I)所定义的。

[0020] 在一些实施例中， R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、优选 $-C_{1-3}$ 烷基，所述烷基被杂芳基（例如包含一个或两个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员的5至6元杂芳基）取代，所述杂芳基任选地被 $-C_{1-6}$ 烷基、优选 $-C_{1-4}$ 烷基、更优选甲基取代。在一些实施例中，杂芳基是吡啶基或咪唑基或异噁唑基。在一些实施例中， R^1 是吡啶-3-基甲氧基、2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基、或(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基。

[0021] 在一些实施例中， R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、优选 $-C_{1-3}$ 烷基，所述烷基被芳基（例如苯基）取代。在一些实施例中， R^1 是2-苯乙氧基或3-苯基丙氧基。

[0022] 在一些实施例中， R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、优选 $-C_{1-3}$ 烷基，所述烷基被 $-OR^{1f}$ 取代，其中 R^{1f} 是 $-C_{1-8}$ 烷基或芳基（例如苯基）。在一些实施例中， R^1 是2-甲氧基乙氧基或2-苯氧基乙氧基。

[0023] 在一些实施例中， R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、优选 $-C_{1-3}$ 烷基，所述烷基被 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ 取代，其中n是3至10中的一个数字，优选3或4或5。在一些实施例中， R^1 是2,5,8,11-四氧杂三癸-13-基氧基。

[0024] 在一些实施例中， R^1 是 $-OR^{1a}$ ，其中 R^{1a} 是 $-C_{2-8}$ 烯基；优选 $-C_{2-6}$ 烯基；最优选 $-C_{4-6}$ 烯基。在实例中， R^1 是丁-3-烯基氧基。

[0025] 在一些实施例中， R^1 是 $-NR^{1a}R^{1b}$ ，其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自是氢，或 $-C_{1-8}$ 烷基、优选 $-C_{1-6}$ 烷基，所述烷基任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自卤素、任选地被 R^{1e} 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基、任选地被 R^{1e} 取代的环烷基、任选地被 R^{1e} 取代的杂环基、任选地被 R^{1e} 取代的芳基、或任选地被 R^{1e} 取代的杂芳基，其中 R^{1e} 是 $-C_{1-6}$ 烷基、例如甲基。

[0026] 在一些实施例中， R^1 是 $-NR^{1a}R^{1b}$ ，其中 R^{1a} 是氢，并且 R^{1b} 是直链或支链 $-C_{1-8}$ 烷基。在一些实施例中， R^1 是 $-NR^{1a}R^{1b}$ ，其中 R^{1a} 是氢， R^{1b} 是支链烷基、优选 $-C_{4-8}$ 烷基（其中所述支链取代基相对于氧原子位于 α 位置），包括但不限于丁烷-2-基、戊烷-2-基、戊烷-3-基、庚烷-2-基、庚烷-3-基、庚烷-4-基、辛烷-2-基、辛烷-3-基、辛烷-4-基、或辛烷-5-基。

[0027] 在一些实施例中， R^1 是丁基氨基、正丁基-N-甲基氨基、或异戊基氨基。

[0028] 在一些实施例中， R^1 被任选地部分或完全氘化，即， R^1 的定义中的一个或多个碳键合的氢被一个或多个氘替换。

R^2 和 R^3 的定义

[0029] 在一些实施例中， R^2 和 R^3 在每次出现时独立地是氢或 $-C_{1-8}$ 烷基，优选 $-C_{1-6}$ 烷基。在一些实施例中， R^2 和 R^3 均为氢。

R^4 的定义

[0030] 在一些实施例中， R^4 是氢。

R⁵的定义

[0031] 在一些实施例中, R⁵是卤素、羟基、C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、卤代C₁₋₈烷氧基、或-C(=O)OR^{5a}, 其中R^{5a}是氢、C₁₋₈烷基、或卤代C₁₋₈烷基; 并且p是0、1、或2中的一个数字。

[0032] 在一些实施例中, R⁵是卤素、C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、或卤代C₁₋₈烷氧基。在一些实施例中, R⁵是甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、或三氟甲基。在一些实施例中, R⁵是甲基。

[0033] 在一些实施例中, p是数字1。

[0034] 在一些实施例中, R⁵和L²-R⁶位于环A上的邻位。

环A的定义

[0035] 在一些实施例中, 环A是苯基。

[0036] 在一些实施例中, 环A是5至8元, 优选包含一个或两个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员的5至6元杂芳基, 优选包含一个或两个氮原子作为环成员的5至6元杂芳基。在一些实施例中, 环A是吡啶基, 例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基或吡啶-6-基、优选吡啶-2-基或吡啶-3-基。在一些实施例中, 环A是吡唑基, 即1H-吡唑-4-基。

[0037] 在一些实施例中, 环A是1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基, 例如1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-6-基或1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-基。

L²-R⁶的定义

[0038] 在一些实施例中, L²是直接键、-(CH₂)_t-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、或-NR^d-, 其中R^d是-C₁₋₆烷基, 其中t是1至8、优选1至5、更优选1或2或3中的一个数字; 并且R^d是-C₁₋₆烷基。

[0039] 在一些实施例中, L²是直接键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-O-、或-NR^d-, 其中R^d是-C₁₋₆烷基, 优选-C₁₋₄烷基, 更甲基。

[0040] 在一些实施例中, R⁶是-NR^{6a}R^{6b}、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、-环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基, 所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、-C₂₋₈炔基、-环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基R^{6c}取代;

R^{6a}和R^{6b}独立地是氢或-C₁₋₈烷基;

R^{6c}独立地是氢、卤素、-OR^{6d}、-SR^{6d}、-NR^{6d}R^{6e}、-COR^{6d}、-SO₂R^{6d}、-C(=O)NR^{6d}R^{6e}、或-C₁₋₈烷基, 所述-C₁₋₈烷基独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基R^{6g}取代;

R^{6d}和R^{6e}独立地是氢、-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、杂环基、或芳基, 所述-C₁₋₈烷基、-C₂₋₈烯基、杂环基、或芳基中的每一个任选地被一个或两个或三个取代基R^{6g}取代;

R^{6g}在每次出现时独立地是氢、卤素、-OR^{6h}、-SR^{6h}、-NR^{6h}R⁶ⁱ、-N(R^{6h})C(=O)OR⁶ⁱ、-C₁₋₈烷基、杂环基、芳基、或杂芳基, 其中R^{6h}和R⁶ⁱ独立地是氢或-C₁₋₈烷基。

L²-R⁶的定义, 其中L²是-(CR^fR^g)_t-并且R⁶是杂环基

[0041] 在一些实施例中, L²是-(CR^fR^g)_t- (其中t、R^f和R^g是如针对式(I)所定义的), 优选-CH₂-或-CH₂CH₂-, 并且R⁶是任选地被一个或两个取代基R^{6c}取代的杂环基, 其中R^{6c}是如针对式(I)所定义的。

[0042] 在一些实施例中, 所述杂环基(如R⁶)是单环。在一些实施例中, 杂环基是双环。在

一些实施例中,杂环基是饱和的。在一些实施例中,杂环基是5至8元饱和单环,其包含一个、二个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员。在一些实施例中,杂环基是5、6、7、或8元饱和单环,其包含一个或两个或三个氮杂原子作为环成员。

[0043] 在一些实施例中,所述杂环基(如 R^6)是吡咯烷基(例如吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基)、哌啶基(例如哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-5-基)、三唑基(例如1H-1,2,4-三唑-1-基)、氮杂环庚烷基(例如氮杂环庚烷-2-基、氮杂环庚烷-3-基、氮杂环庚烷-4-基、氮杂环庚烷-5-基)、哌嗪基(例如哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基)或吗啉代。在一些实施例中,杂环基是双环,其包含一个、二个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员。在一些实施例中,杂环基是(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基。在上述实施例中,所述杂环基(如 R^6)进一步任选地被一个或两个取代基 R^{6c} 取代。在一些实施例中, R^{6c} 是 $-NR^{6d}R^{6e}$ 、 $-COR^{6d}$ 、 $-OR^{6d}$ 、或任选地被羟基取代的 $-C_{1-8}$ 烷基,其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢或 $-C_{1-8}$ 烷基(优选 $-C_{1-3}$ 烷基)或苯基,其中所述烷基任选地被 NH_2 -、烷基氨基、或二烷基氨基取代。在一些实施例中, R^{6c} 是氨基、二甲基氨基、2-(二甲基氨基)乙酰基、甲基、3-羟基丙基或苯氧基。在一些实施例中, L^2 是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。在一些实施例中, R^6 是吡咯烷-1-基、吗啉代、哌啶-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基、哌啶-4-基、4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、4-氨基哌啶-1-基、3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基、4-苯氧基哌啶-1-基、1H-1,2,4-三唑-1-基、4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基、或哌啶-3-基。

[0044] 在一些实施例中, L^2-R^6 是吡咯烷-1-基甲基、吗啉代甲基、哌啶-1-基甲基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、哌嗪-1-基甲基、哌啶-4-基甲基、4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基)甲基、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、(4-氨基哌啶-1-基)甲基、(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基、(4-苯氧基哌啶-1-基)甲基、(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基、(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基)甲基、或哌啶-3-基甲基。

L^2-R^6 的定义,其中 L^2 是 $-(CR^fR^g)_t-$ 并且 R^6 是 $-NR^{6a}R^{6b}$

[0045] 在一些实施例中, L^2 是 $-(CR^fR^g)_t-$ (其中 t 、 R^f 和 R^g 是如针对式(I)所定义的),优选 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 并且 R^6 是 $-NR^{6a}R^{6b}$,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 是如针对式(I)所定义的。在一些实施例中, L^2 是 $-(CH_2)_t-$ (其中 t 是1至8、优选1至5、更优选1或2或3中的一个数字),优选 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$,并且 R^6 是 $-NR^{6a}R^{6b}$,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 独立地是氢或 C_{1-8} 烷基,优选 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, L^2-R^6 是氨基甲基。

L^2-R^6 的定义,其中 L^2 是直接键并且 R^6 是烷基、烯基、或炔基

[0046] 在一些实施例中, L^2 是直接键并且 R^6 是 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、或 $-C_{2-8}$ 炔基。

L^2-R^6 的定义,其中 L^2 是 $-O-$ 或 $-NR^d-$ 并且 R^6 是烷基、烯基、炔基、杂环基、芳基或杂芳基

[0047] 在一些实施例中, L^2 是 $-O-$ 并且 R^6 是 $-C_{1-8}$ 烷基或杂环基,所述 $-C_{1-8}$ 烷基和杂环基任选地被一个或两个 R^{6c} 取代。在一些实施例中, R^{6c} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-NR^{6d}R^{6e}$ 和 $-COR^{6d}$,其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是任选地被 NH_2 -、烷基氨基、或二烷基氨基取代的 $-C_{1-8}$ 烷基(优选 $-C_{1-3}$ 烷基)。在一些实施例中, L^2-R^6 是3-(甲基氨基)丙氧基、3-(二甲基氨基)丙氧基、3-(二乙基氨基)丙氧基、2-氨基乙氧基、3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基、甲氧基、2-(甲基氨基)乙氧基、2-(N-甲基乙酰氨基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、3-吗啉代丙氧基、3-(吡咯烷-1-基)丙氧基、

3-氨基丙氧基、(1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基、哌啶-4-基氧基、(1R,5S)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基、1-乙基吡咯烷-3-基氧基、或吡咯烷-3-基氧基。

[0048] 在一些实施例中, L^2 是 $-NR^d$, 其中 R^d 是 $-C_{1-6}$ 烷基, 并且 R^6 是 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、或 $-C_{2-8}$ 炔基, 其中的每一个任选地被一个或两个 R^{6c} 取代。在一些实施例中, R^{6c} 是 $-C_{1-8}$ 烷基或 $-NR^{6d}R^{6e}$, 其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是 $-C_{1-8}$ 烷基 (优选 $-C_{1-3}$ 烷基)。在一些实施例中, L^2-R^6 是 (2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基。

L^2-R^6 的定义, 其中 L^2 是直接键并且 R^6 是环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基

[0049] 在一些实施例中, L^2 是直接键并且 R^6 是环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基, 其中的每一个独立地并且任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6c} 取代。

[0050] 在一些实施例中, L^2 是直接键并且 R^6 是杂环基, 所述杂环基任选地被一个或两个或三个取代基 R^{6c} 取代。

[0051] 如 R^6 , 在一些实施例中, 所述杂环基是单环; 在一些实施例中, 杂环基是稠合双环杂环基; 并且在一些实施例中, 杂环基是螺双环杂环基。

[0052] 在一些实施例中, 杂环基是饱和的。在一些实施例中, 杂环基是4、5、6、7、或8元饱和单环, 其包含一个、二个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员。在一些实施例中, 杂环基是5、6、7、或8元饱和单环, 其包含一个或两个或三个氮杂原子作为环成员。在一些实施例中, 杂环基是5或6元饱和单环, 其包含一个或两个氮杂原子作为环成员。在一些实施例中, 所述杂环基是吡咯烷基 (例如吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基)、哌啶基 (例如哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-5-基,)、三唑基 (例如1H-1,2,4-三唑-1-基)、氮杂环庚烷基 (例如氮杂环庚烷-2-基、氮杂环庚烷-3-基、氮杂环庚烷-4-基、氮杂环庚烷-5-基)、二氮杂环庚烷基 (例如1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-2-基、1,4-二氮杂环庚烷-3-基、1,4-二氮杂环庚烷-4-基)、哌嗪基 (例如哌嗪-1-基、哌嗪-2-基、哌嗪-3-基) 或吗啉代。

[0053] 在一些实施例中, 杂环基是双环, 其包含一个、二个或三个选自氧、氮或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员。在一些实例中, 杂环基是2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基。

[0054] 在一些实施例中, 所述杂环基是6至14元、并且更优选7至10元螺双环杂环基。在一些实施例中, 杂环基是包含一个或两个氮原子作为环成员的螺庚基、螺癸烷基或螺壬基。在一些实施例中, 杂环基是8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基。

[0055] 在上述实施例中, 所述杂环基 (如 R^6) 进一步任选地被一个或两个取代基 R^{6c} 取代。

[0056] 在一些实施例中, R^{6c} 是 $-COR^{6d}$, 其中 R^{6d} 是任选地被一个或两个取代基 R^{6g} 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基, 其中 R^{6g} 是 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$ 、 $-C_{1-8}$ 烷基、芳基或杂芳基, 其中 R^{6h} 和 R^{6i} 是针对式 (I) 所定义的。在一些实施例中, R^{6c} 是 $-COR^{6d}$, 其中 R^{6d} 是任选地被一个或两个取代基 R^{6g} 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基 (优选 C_{1-6} 烷基、更优选 C_{1-4} 烷基), 其中 R^{6g} 是 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$ 、 $-C_{1-8}$ 烷基、芳基或杂芳基, 其中 R^{6h} 和 R^{6i} 各自独立地是氢或 $-C_{1-8}$ 烷基 (优选 C_{1-6} 烷基、更优选 C_{1-4} 烷基)。

[0057] 在一些实施例中, R^{6c} 是 $-COR^{6d}$, 其中 R^{6d} 是 $-C_{2-8}$ 烯基。

[0058] 在一些实施例中, R^{6c} 是 $-COR^{6d}$, 其中 R^{6d} 是杂环基。

[0059] 在一些实施例中, R^{6c} 是乙酰基、2-(二甲基氨基)乙酰基、2-(二甲基氨基)乙酰基、

氨基乙酰基、2-(甲基氨基)乙酰基、3-(二甲基氨基)丙酰基、4-(二甲基氨基)丁酰基、5-(二甲基氨基)戊酰基、(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基、2-(甲基氨基)乙酰基、2-氨基-4-甲基戊酰基、2-氨基-3-甲基丁酰基、2-(二甲基氨基)乙酰基、苯基丙酰基、2-(哌嗪-1-基)乙酰基、丙烯酰基、哌嗪-2-羰基、哌啶-4-羰基、吡咯烷-2-羰基、或2-(N-甲基乙酰氨基)乙酰基。

[0060] 在一些实施例中， R^{6c} 是 $-C_{1-8}$ 烷氧基、优选 $-C_{1-6}$ 烷氧基，例如甲氧基。

[0061] 在一些实施例中， R^{6c} 是 $-C_{1-8}$ 烷基，优选 $-C_{1-6}$ 烷基，其任选地被一个或两个取代基 R^{6g} 取代，其中 R^{6g} 是 $-OR^{6h}$ 、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、杂环基、芳基，其中 R^{6h} 和 R^{6i} 是如针对式(I)所定义的。在一些方面， R^{6c} 是任选地被一个取代基 R^{6g} 取代的 $-C_{1-8}$ 烷基、优选 $-C_{1-6}$ 烷基，其中 R^{6g} 是 $-OR^{6h}$ 、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、杂环基(例如吗啉代)、芳基(例如苯基)，其中 R^{6h} 和 R^{6i} 是 $-C_{1-4}$ 烷基、优选甲基。在一些实施例中， R^{6c} 是甲基、乙基、异丁基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、(甲基氨基)甲基、2-(二甲基氨基)乙基、(二甲基氨基)甲基、2-氨基乙基、2-(甲基氨基)乙基、2-(二甲基氨基)乙基、吗啉代甲基、或苯乙基。

[0062] 在一些实施例中， R^{6c} 是任选地被一个取代基 R^{6g} 取代的杂环基。在一些实施例中， R^{6c} 是任选地被一个取代基 R^{6g} 取代的杂环基，所述取代基是杂环基。在一些实施例中， R^{6c} 是4-吗啉代哌啶-1-基。

[0063] 在一些实施例中， R^{6c} 是 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ ，其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢、 $-C_{1-8}$ 烷基(优选 $-C_{1-3}$ 烷基)、或芳基，所述 $-C_{1-8}$ 烷基或芳基独立地并且任选地被卤素或 $-C_{1-4}$ 烷基取代。在一些实施例中， R^{6c} 是 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ ，其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢和 $-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施例中， R^{6c} 是 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ ，其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢和芳基任选地取代的卤素。在一些实施例中， R^{6c} 是二甲基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、或2,4,5-三氟苯基氨基甲酰基。

[0064] 在一些实施例中， R^{6c} 是 $-NR^{6d}R^{6e}$ (其中 R^{6d} 和 R^{6e} 独立地是氢)、或 $-C_{1-8}$ 烷基(优选 $-C_{1-6}$ 烷基、更优选 $-C_{1-3}$ 烷基、最优选甲基)。在一些实施例中， R^{6c} 是二甲基氨基、或氨基。

[0065] 在一些实施例中， R^{6c} 是 $-SO_2R^{6d}$ ，其中 R^{6d} 是 $-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{2-8}$ 烯基、 $-C_{2-8}$ 炔基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、芳基、或杂芳基。在一些实施例中， R^{6c} 是 $-SO_2R^{6d}$ ，其中 R^{6d} 是 $-C_{1-8}$ 烷基(优选 $-C_{1-6}$ 烷基)。在一些实施例中， R^{6c} 是丙基磺酰基。

[0066] 在一些实施例中， L^2 是直接键， R^6 是吡咯烷基，所述吡咯烷基任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自甲基、(二甲基氨基)甲基、或二甲基氨基。在一些实施例中， L^2-R^6 是1-甲基吡咯烷-3-基、吡咯烷-1-基、3-((二甲基氨基)甲基)吡咯烷-1-基、或3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基。

[0067] 在一些实施例中， L^2 是直接键， R^6 是哌嗪基，所述哌嗪基任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自丙烯酰基、2-(二甲基氨基)乙酰基、氨基乙酰基、2-(甲基氨基)乙酰基、3-(二甲基氨基)丙酰基、2-(哌嗪-1-基)乙酰基、哌嗪-2-羰基、4-(二甲基氨基)丁酰基、5-(二甲基氨基)戊酰基、甲基、哌啶-4-羰基、乙酰基、2-(N-甲基乙酰氨基)乙酰基、异丙基氨基甲酰基、2,4,5-三氟苯基氨基甲酰基、(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基、2-甲氧基乙基、2-(甲基氨基)乙酰基、乙基、异丁基、吡咯烷-2-羰基、2-氨基-4-甲基戊酰基、2-氨基-3-甲基丁酰基、2-(二甲基氨基)乙酰基、2-(甲基氨基)乙基、2-(二甲基氨基)乙基、氨基、苯基丙酰基、丙基磺酰基、或2-氨基乙基。在一些实施例中， L^2-R^6 是哌嗪-1-基、4-丙烯酰基哌嗪-1-基、4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基、(4-氨基乙酰基)哌嗪-1-基、哌嗪-1-基、4-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基、4-(3-(二甲基氨基)丙酰基)哌嗪-1-基、4-(2-

(哌嗪-1-基)乙酰基)哌嗪-1-基、4-(哌嗪-2-羰基)哌嗪-1-基、4-丙烯酰基哌嗪-1-基、4-(4-(二甲基氨基)丁酰基)哌嗪-1-基、4-(5-(二甲基氨基)戊酰基)哌嗪-1-基、3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基、4-乙酰基哌嗪-1-基、4-(2-(N-甲基乙酰氨基)乙酰基)哌嗪-1-基、4-(异丙基氨基甲酰基)哌嗪-1-基、4-(2,4,5-三氟苯基氨基甲酰基)哌嗪-1-基、4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基、4-((2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰基)哌嗪-1-基、4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-(甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基、4-乙基哌嗪-1-基、4-异丁基哌嗪-1-基、4-(吡咯烷-2-羰基)哌嗪-1-基、4-(2-氨基-4-甲基戊酰基)哌嗪-1-基、4-(2-氨基-3-甲基丁酰基)哌嗪-1-基、4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌嗪-1-基、(S)-2-甲基哌嗪-1-基、(R)-2-甲基哌嗪-1-基、4-(2-(甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基、4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基、4-(2-氨基-3-苯基丙酰基)哌嗪-1-基、4-(丙基磺酰基)哌嗪-1-基、4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基、或3-甲基哌嗪-1-基。

[0068] 在一些实施例中， L^2 是直接键， R^6 是哌啶基，所述哌啶基任选地被一个或两个或三个取代基取代，所述取代基选自2-(二甲基氨基)乙酰基、甲氧基、甲氧基甲基、(甲基氨基)甲基、4-吗啉代哌啶-1-基、吗啉代甲基、2-(二甲基氨基)乙基、苯乙基、(二甲基氨基)甲基、氨基、二甲基氨基、或二甲基氨基甲酰基。在一些实施例中， L^2-R^6 是哌啶-4-基、4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)哌啶-1-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、4-甲氧基哌啶-1-基、4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基、4-((甲基氨基)甲基)哌啶-1-基、(4-吗啉代哌啶-1-基)吡啶-3-基、4-(吗啉代甲基)哌啶-1-基、4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌啶-1-基、1-苯乙基哌啶-4-基、4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基、4-氨基哌啶-1-基、4-(二甲基氨基)哌啶-1-基、或4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基。

[0069] 在一些实施例中， L^2-R^6 是氮杂环庚烷-1-基或1,4-二氮杂环庚烷-1-基。

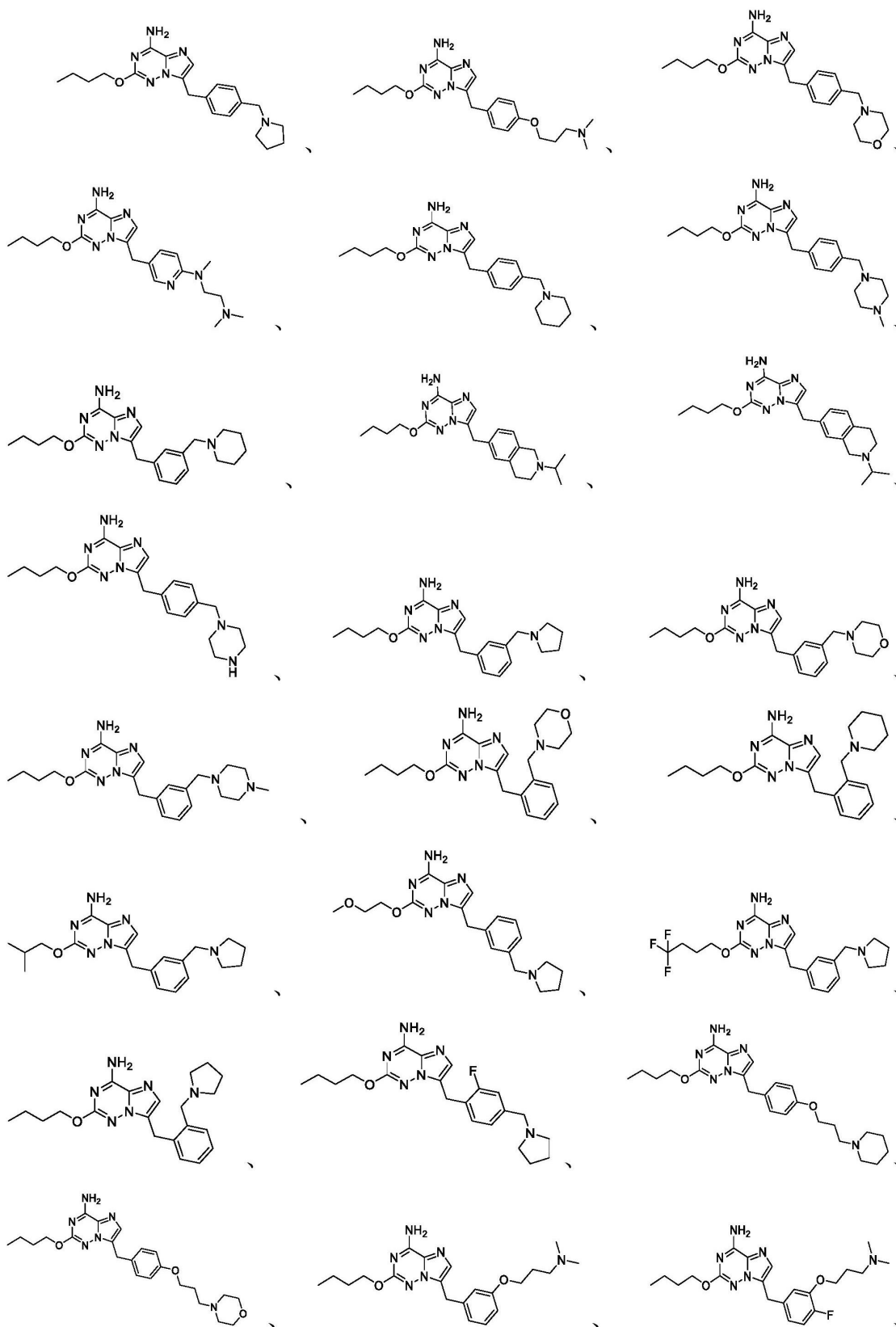
[0070] 在一些实施例中， L^2-R^6 是八氢-2H-异吲哚-2-基。

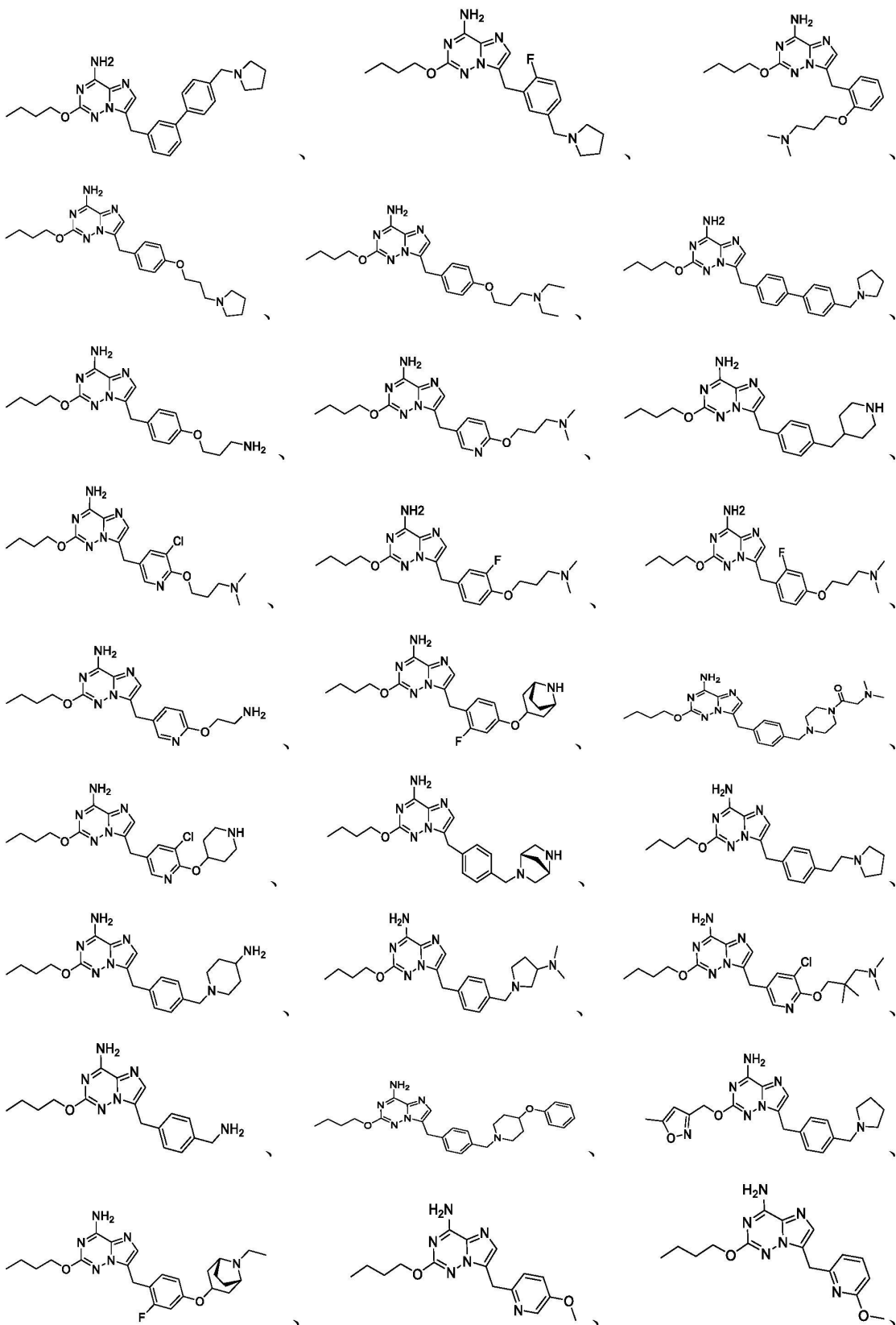
[0071] 在一些实施例中， L^2-R^6 是吗啉代。

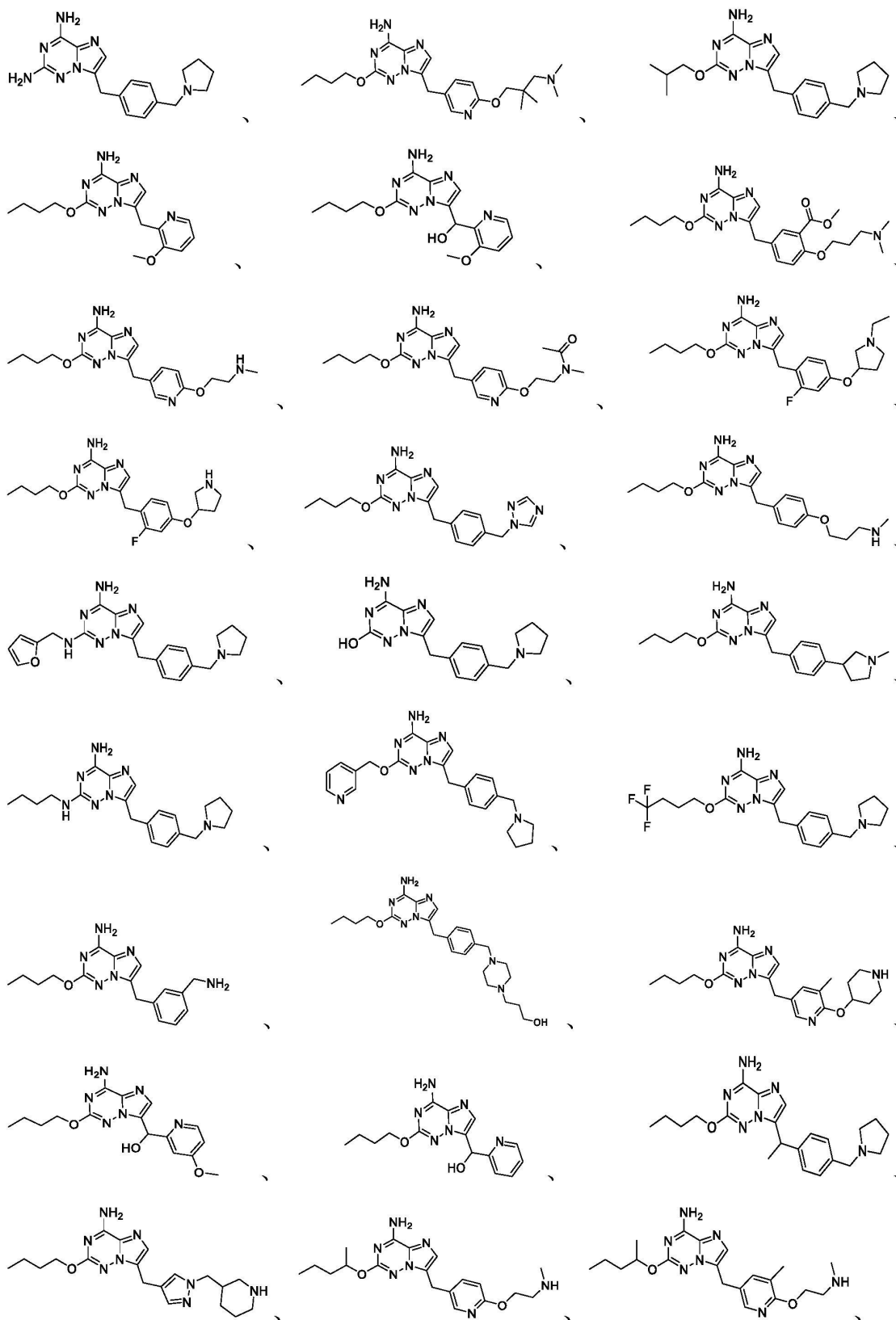
[0072] 在一些实施例中， L^2-R^6 是8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基、(1R,4R)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基。

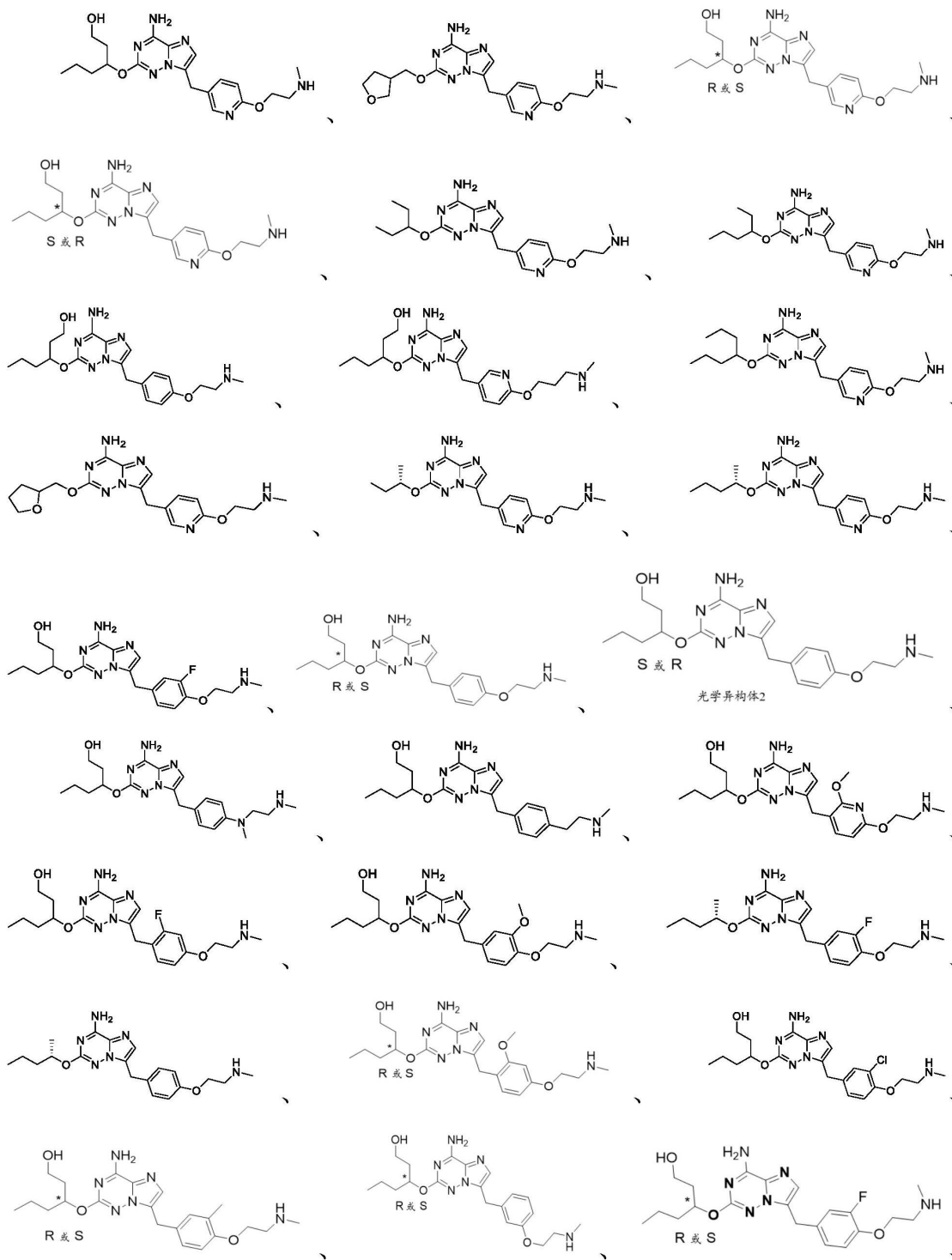
[0073] 在一些实施例中，环A是苯基，并且 L^1 和 L^2-R^6 位于所述苯基环的对位，并且所述苯基环进一步任选地被一个 R^5 取代，其中 L^1 、 L^2 、 R^5 和 R^6 是如在以上每个实施例中所定义的。在一些实施例中，环A是吡啶基，并且 L^1 和 L^2-R^6 位于所述吡啶基环的对位，并且所述吡啶基环进一步任选地被一个 R^5 取代，其中 L^1 、 L^2 、 R^5 和 R^6 是如在以上每个实施例中所定义的。

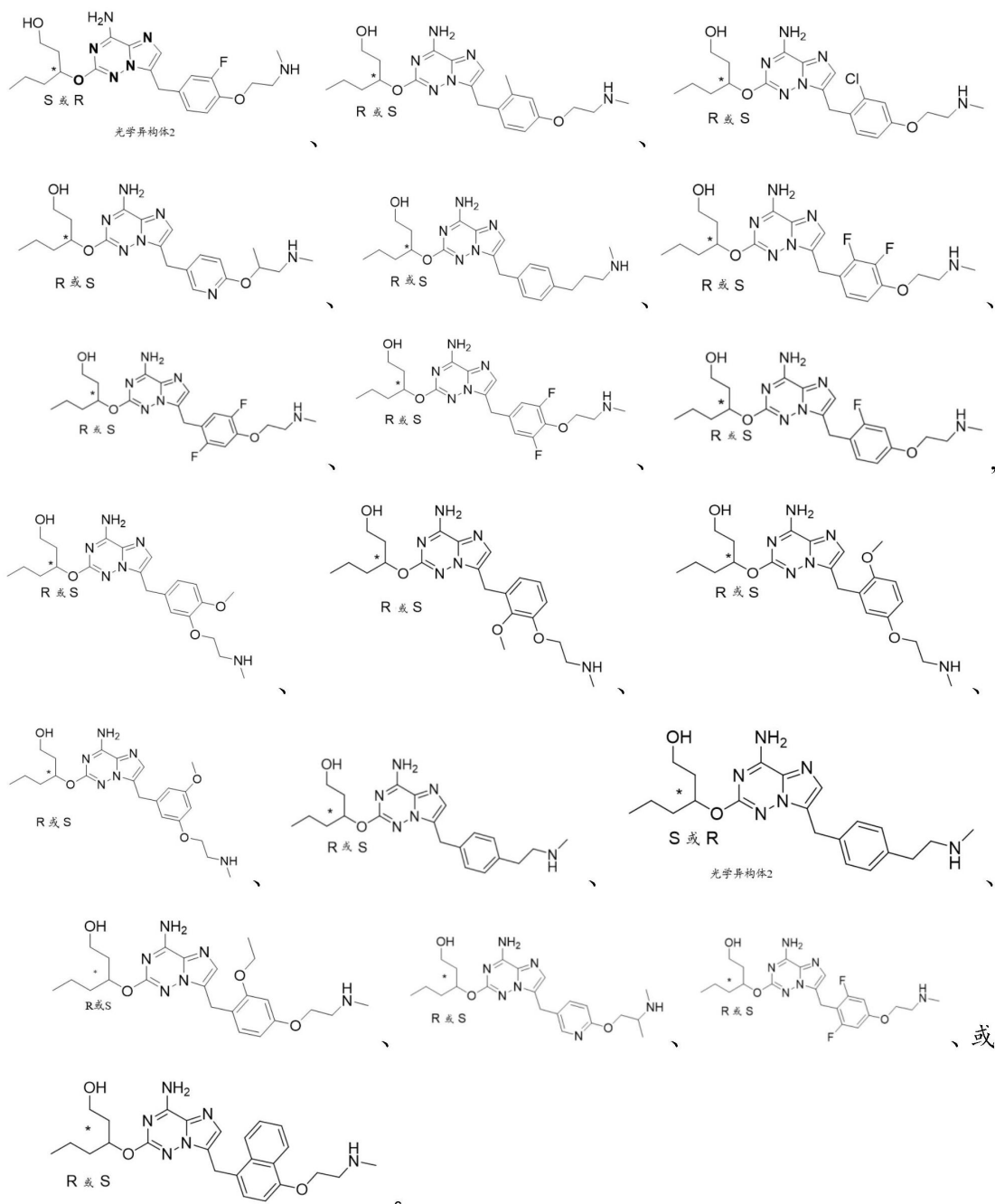
[0074] 在一些实施例中，本文披露的是一种化合物，或其药学上可接受的盐、或其立体异构体，所述化合物选自本文示例的具体化合物：











[0075] 在第三方面,本文披露的是一种药物组合物,所述药物组合物包含本文披露的化合物(包括式(I)化合物或本文示例的具体化合物),或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0076] 在第四方面,本文披露的是一种调节TLR7的方法,所述方法包括向个体施用本文披露的化合物或其药学上可接受的盐,包括式(I)化合物或本文示例的具体化合物。

[0077] 在第五方面,本文披露的是一种治疗患者的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文披露的化合物或其药学上可接受的盐作为TLR7激动剂,其中所述本文披露的化合物包括式(I)化合物或本文示例的具体化合物。在一些实施例中,所述疾病或障碍与TLR(例如TLR-7)的调节(例如激动TLR-7)相关。在一些实施例中,所述疾病或障碍包括由病毒引起的病毒感染,所述病毒选自自由以下组成的组:登革病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱媒脑炎病毒、昆津病毒(Kunjin virus)、墨累山谷脑炎病毒、

圣路易斯脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、寨卡病毒和丙型肝炎。在一些实施例中,所述疾病或障碍包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肾细胞癌、骨髓瘤、变应性鼻炎、哮喘、COPD、溃疡性结肠炎、肝纤维化、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS、HIV或流行性感冒。优选地,所述疾病或障碍是癌症。

具体实施方式

[0078] 以下术语在整个说明书中具有指示的含义:

[0079] 如本文使用的,包括所附权利要求,例如“一个”、“一种”和“所述”的单数形式包括它们相应的复数指代,除非上下文另外明确说明。

[0080] 除非上下文另外明确说明,否则术语“或”意指术语“和/或”并且可与术语“和/或”互换使用。

[0081] 本文中的术语“烷基”是指选自包含从1至18(例如从1至12,进一步例如从1至10,更进一步例如从1至8、或从1至6、或从1至4)个碳原子的直链和支链饱和烃基团的烃基团。包含从1至6个碳原子的烷基基团(即C₁₋₆烷基)的实例包括但不限于:甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基基团。

[0082] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如先前所定义的烷基基团。

[0083] 术语“氨基”是指-NH₂。术语“烷基氨基”是指-NH(烷基)。术语“二烷基氨基”是指-N(烷基)₂。本文中的术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、和碘(I)。

[0084] 本文中的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢被一个或多个卤素原子(例如氟、氯、溴和碘)替换的烷基。卤代烷基的实例包括卤代C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₄烷基,但不限于-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CCl₂、CF₃等。

[0085] 本文中的术语“烯基”是指选自包含至少一个C=C双键和从2至18(例如从2至8,进一步例如从2至6)个碳原子的直链和支链烃基团的烃基团。烯基基团(例如C₂₋₆烯基)的实例包括但不限于:乙烯基或乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁烷-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基,和己-1,3-二烯基基团。

[0086] 本文中的术语“炔基”是指选自包含至少一个C≡C三键和从2至18(例如从2至8,进一步例如2至6)个碳原子的直链和支链烃基团的烃基团。炔基基团(例如C₂₋₆炔基)的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基、和3-丁炔基基团。

[0087] 本文中的术语“烷基氧基”或“烷氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如上文所定义的烷基基团。烷基氧基(例如C₁₋₆烷基氧基或C₁₋₄烷基氧基)的实例包括但不限于:甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基等。

[0088] 术语“烷氧基-烷基-”是指被如上所定义的烷氧基进一步取代的如上所定义的烷

基。烷氧基-烷基- (例如C1-8烷氧基-C1-8烷基-或C1-6烷氧基-C1-6烷基-) 的实例包括但不限于: 甲氧基甲基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、异丙氧基甲基、或丙氧基甲基等。

[0089] 术语“环烷基”是指选自包含单环和多环 (例如双环和三环) 基团 (包括稠合的、桥联的或螺的环烷基) 的饱和环烃基团的烃基团。

[0090] 例如, 环烷基基团可以包含从3至12个, 例如从3至10个, 进一步例如3至8个, 进一步例如3至6个、3至5个或3至4个碳原子。甚至进一步例如, 环烷基基团可以选自包含从3至12个, 例如从3至10个, 进一步例如3至8个、3至6个碳原子的单环基团。单环环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、和环十二烷基基团。特别地, 饱和单环环烷基基团 (例如C₃₋₈环烷基) 的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、和环辛基基团。在优选实施例中, 环烷基是包含3至6个碳原子的单环 (缩写为C₃₋₆环烷基), 包括但不限于: 环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。双环环烷基基团的实例包括具有从7至12个环原子、具有稠合双环排列 (选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系统) 或具有桥联的双环排列 (选自双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、和双环[3.2.2]壬烷) 的那些。双环环烷基基团的另外实例包括具有双环排列 (选自[5,6]和[6,6]环系统) 的那些。

[0091] 术语“环烯基”是指具有单环或多个环并且具有至少一个双键和优选从1至2个双键的、从3至10个碳原子的非芳族环烷基基团。在一个实施例中, 环烯基是环戊烯基或环己烯基, 优选环己烯基。

[0092] 术语“环炔基”是指具有单环或多个环并且具有至少一个三键的、从5至10个碳原子的非芳族环烷基基团。

[0093] 本文使用术语“氘化”来修饰化学结构或有机基团 (group或radical), 其中一个或多个碳键合的氢被一个或多个氘取代, 例如“氘化烷基”、“氘化环烷基”、“氘化杂环烷基”、“氘化-芳基”、“氘化吗啉基”等。例如, 以上定义的术语“氘化烷基”是指如本文所定义的烷基, 其中至少一个与碳键合的氢原子被氘替换。在氘化烷基基团中, 至少一个碳原子与氘键合; 并且碳原子可能与至多一个氘键合; 烷基中多于一个碳原子也可以与氘键合。

[0094] 单独或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指选自以下的基团:

- 5元和6元碳环芳族环, 例如苯基;
- 双环系统, 例如7至12元双环环系统, 其中至少一个环是碳环和芳族, 例如萘基和茚满基; 以及
- 三环环系统, 例如10至15元三环环系统, 其中至少一个环是碳环和芳族, 例如芴基。

[0095] 术语“芳族烃环”和“芳基”在本文的整个披露中可互换使用。在一些实施例中, 单环或双环芳族烃环具有5至10个成环碳原子 (即C₅₋₁₀芳基)。单环或双环芳族烃环的实例包括但不限于, 苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽基、菲基等。在一些实施例中, 芳族烃环是萘环 (萘-1-基或萘-2-基) 或苯基环。在一些实施例中, 芳族烃环是苯基环。

[0096] 本文中的术语“杂芳基”是指选自以下的基团:

- 5元、6元或7元芳族单环, 其包含选自氮 (N)、硫 (S)、和氧 (O) 的至少一个杂原子 (例如从1至4个、或在一些实施例中从1至3个、在一些实施例中从1至2个杂原子), 其中剩余

的环原子为碳；

-7至12元双环，其包含选自氮、氧或任选地氧化的硫的至少一个杂原子（例如从1至4个、或在一些实施例中从1至3个、或在其他实施例中1或2个杂原子）作为环成员，其中剩余的环原子是碳，并且其中至少一个环是芳族且至少一个杂原子存在于芳族环中；以及

-11至14元三环，其包含选自氮、氧或任选地氧化的硫的至少一个杂原子（例如从1至4个、或在一些实施例中从1至3个、或在其他实施例中1或2个杂原子）作为环成员，其中剩余的环原子是碳，并且其中至少一个环是芳族且至少一个杂原子存在于芳族环中。

[0097] 当杂芳基基团中的S和O原子的总数超过1时，那些杂原子彼此不相邻。在一些实施例中，杂芳基基团中的S和O原子的总数不超过2。在一些实施例中，芳族杂环中的S和O原子的总数不超过1。当杂芳基基团含有一个以上的杂原子环成员时，所述杂原子可以是相同的或不同的。杂芳基基团的环中的氮原子可被氧化以形成N-氧化物。

[0098] 本文使用的术语“任选地氧化的硫”是指S、S0或S02。

[0099] 术语“芳族杂环”和“杂芳基”在本文的整个披露中可互换使用。在一些实施例中，单环或双环芳族杂环具有5、6、7、8、9或10个成环成员，其中1、2、3、或4个杂原子环成员独立地选自氮(N)、硫(S)、和氧(O)，并且剩余的环成员是碳。在一些实施例中，单环或双环芳族杂环是单环或双环，其包含独立地选自氮(N)、硫(S)、和氧(O)的1或2个杂原子环成员。在一些实施例中，单环或双环芳族杂环是5至6元杂芳基环，其是单环并且具有1或2个独立地选自氮(N)、硫(S)、和氧(O)的杂原子环成员。在一些实施例中，单环或双环芳族杂环是8至10元杂芳基环，其是双环并且具有1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。

[0100] 杂芳基基团、或单环或双环芳族杂环的实例包括但不限于：（从指定为优先次序1的连接位置开始编号）吡啶基（例如2-吡啶基、3-吡啶基、或4-吡啶基）、噌啉基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基（例如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、或1,3,4-噻二唑基）、四唑基、噻吩基（例如噻吩-2-基、噻吩-3-基）、三嗪基、苯并噻吩基、呋喃基或呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、噁二唑基（例如1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、或1,3,4-噁二唑基）、酞嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、三唑基（例如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、或1,3,4-三唑基）、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、吡咯并吡啶基（例如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）、吡唑并吡啶基（例如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基）、苯并氧氮茂基（例如苯并[d]噁唑-6-基）、蝶啶基、嘌呤基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、呋喃基（例如呋喃-2-基、呋喃-3-基）、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并噻唑基、苯并氧氮茂基、喹唑啉基、喹喔啉基、蔡啶基、氟吡啶基、苯并噻唑基（例如苯并[d]噻唑-6-基）、吲唑基（例如1H-吲唑-5-基）和5,6,7,8-四氢异喹啉。

[0101] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”是可互换的，并且是指非芳族杂环基基团（其包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员，其中剩余的环成员是碳），包括单环的、稠合的、桥联的、和螺的环，即含有单环杂环基、桥联杂环基、螺杂环基、和稠合杂环基团。

[0102] 术语“单环杂环基”是指其中至少一个环成员选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子的单环基团。杂环可以是饱和的或部分饱和的。

[0103] 示例性单环4至9元杂环基基团包括但不限于：(从指定为优先次序1的连接位置开始编号)吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、咪唑烷酮-2-基、咪唑烷酮-4-基、吡唑烷-2-基、吡唑烷-3-基、哌啶-1-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、2,5-哌嗪基、吡喃基、吗啉基、吗啉代、吗啉-2-基、吗啉-3-基、环氧乙烷基、氮丙环-1-基、氮丙环-2-基、氮杂环辛-1-基、氮杂环辛-2-基、氮杂环辛-3-基、氮杂环辛-4-基、氮杂环辛-5-基、硫杂环丙烷基(thiiranyl)、氮杂环丁烷-1-基、氮杂环丁烷-2-基、氮杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-硫代环丁烷、1,3-硫代环丁烷、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫代吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷-1-基、氮杂环庚烷-2-基、氮杂环庚烷-3-基、氮杂环庚烷-4-基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,4-二氧杂环庚烷基、1,4-氧硫杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、1,4-二硫杂环庚基、1,4-硫氮杂环庚烷基(thiazepanyl)和1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-二噻烷基、1,4-氮杂噻烷基、氧氮杂茛基、二氮杂茛基、硫氮杂茛基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二噻烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫戊环基、吡唑烷基、咪唑啉基、噻唑酮基、或1,1-二氧化-硫代吗啉基。

[0104] 术语“螺杂环基”是指具有通过一个共用的碳原子(称为螺原子)连接的环的5至20元多环杂环基,其包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,并且剩余的环成员是碳。螺杂环基基团的一个或多个环可以含有一个或多个双键,但是没有一个环具有完全缀合的 π 电子系统。优选地,螺杂环基是6至14元、并且更优选7至12元。根据共用的螺原子数目,螺杂环基分为单螺杂环基、二-螺杂环基、或多螺杂环基,并且优选地是指单螺杂环基或二-螺杂环基,并且更优选4元/4元、3元/5元、4元/5元、4元/6元、5元/5元、或5元/6元单螺杂环基。

[0105] 术语“稠合杂环基团”是指5至20元多环杂环基基团(其中系统中的每个环与另一个环共享相邻的原子对(碳和碳原子、或碳和氮原子)),包含一个或多个选自氮、氧或任选地氧化的硫的杂原子作为环成员,并且剩余的环成员是碳。稠合杂环基团的一个或多个环可以含有一个或多个双键,但是没有一个环具有完全缀合的 π 电子系统。优选地,稠合杂环基是6至14元、并且更优选7至10元。根据成员环的数目,稠合杂环基分为双环、三环、四环、或多环稠合杂环基,优选地是指双环或三环稠合杂环基,并且更优选5元/5元、或5元/6元双环稠合杂环基。稠合杂环的代表性实例包括但不限于以下基团:八氢环戊[c]吡咯(例如八氢环戊[c]吡咯-2-基)、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢异吡啶基、异吡啶啉基(例如异吡啶啉-2-基)、八氢-苯并[b][1,4]二噻英。

[0106] 术语“桥联杂环基”是指5至14元多环杂环烷基基团(其中系统中的每两个环共享两个不连续的原子),包含一个或多个选自氮、氧或任选地被氧化的硫的杂原子作为环成员,其中剩余的环成员是碳。桥联杂环基基团的一个或多个环可以含有一个或多个双键,但是没有一个环具有完全缀合的 π 电子系统。优选地,桥联杂环基是6至14元、并且更优选7至10元。根据成员环的数目,桥联杂环基分为双环、三环、四环或多环桥联杂环基,并且优选是指双环、三环或四环桥联杂环基,并且更优选双环或三环桥联杂环基。桥联杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团:2-氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂双环[3.1.0]己基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基和2-氮杂双环[3.3.2]癸基。

[0107] 本文披露的化合物可以含有不对称中心,因此可以作为对映异构体存在。“对映异构体”是指化合物的两种立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。当本文披露的化合物具有两个或更多个手性中心时,它们可以另外以非对映异构体存在。对映异构体和非对映异构体属于更广泛的立体异构体类别。旨在包括所有可能的立体异构体,例如基本上纯的拆分的对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物。旨在包括所有本文披露的化合物和/或其药学上可接受的盐的立体异构体。除非另外具体说明,否则提及一种异构体适用于任何可能的异构体。每当未指定异构体的组成时,均包括所有可能的异构体。

[0108] 如本文使用的,术语“基本上纯的”是指目标立体异构体含有按重量计不超过35%,例如不超过30%、进一步例如不超过25%、甚至进一步例如不超过20%的任何一种或多种其他立体异构体。在一些实施例中,术语“基本上纯的”意指目标立体异构体含有按重量计不超过10%、例如不超过5%、例如不超过1%的任何其他一种或多种立体异构体。

[0109] 当本文披露的化合物含有烯烃双键时,除非另外说明,否则此类双键意在包括E和Z几何异构体。

[0110] 当本文披露的化合物含有二取代的环己基或环丁基时,在环己基或环丁基环上发现的取代基可以采用顺式和反式形成。顺式形成意指两个取代基均位于碳上2个取代基位置的上侧,而反式表示它们位于相对侧。

[0111] 将反应产物彼此和/或与起始材料分离可能是有利的。通过本领域的普通技术,将每个步骤或一系列步骤的所需产物分离和/或纯化(以下称为分离)至所需均匀度。通常,此类分离涉及多相提取、从溶剂或溶剂混合物中结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可以涉及许多方法,包括:反相和正相;尺寸排阻;离子交换;高、中、低压液相色谱方法和装置;小规模分析;模拟移动床(“SMB”)和制备型薄层或厚层色谱,以及小规模薄层和快速色谱的技术。本领域技术人员将应用最有可能实现所需分离的技术。

[0112] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心但彼此不是镜像的化合物的立体异构体。非对映混合物可以基于其物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法(例如通过色谱法和/或分步结晶)分成其单独的非对映异构体。对映异构体可以如下分离:通过与适当的光学活性化合物(例如,手性助剂,如手性醇或莫舍酸氯化物(Mosher's acid chlorid))反应将对映异构体混合物转变成非对映混合物,分离所述非对映异构体,并将单独的非对映异构体转变(例如,水解)成对应的纯对映异构体。还可以使用手性HPLC柱分离对映异构体。

[0113] 单一立体异构体(例如基本上纯的对映异构体)可以通过使用如下方法拆分外消旋混合物而获得:使用光学活性拆分剂形成非对映异构体(ElieI, E. 和 Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. [有机化合物的立体化学] New York: John Wiley & Sons, Inc. [纽约:约翰威利父子出版公司], 1994; Lochmuller, C.H. 等人 “Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review. [对映异构体的色谱拆分: 选择性综述]” J. Chromatogr., 113 (3) (1975): 第283-302页)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何合适的方法分离和分开,所述方法包括: (1) 与手性化合物形成离子型非对映异构体盐,并通过分步结晶或其他方法分离; (2) 与手性衍生试剂形成非对映异构体化合物,分离所述非对映异构体并转化为纯立体异构体; 以及 (3) 直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。参见: Wainer, Irving W. 编辑 Drug

Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. [药物立体化学: 分析方法和药理学] New York: Marcel Dekker, Inc. [纽约: 马塞尔德克尔公司], 1993。

[0114] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断的范围内合适用于与人和低等动物的组织接触, 而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等, 并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐可以在本文披露的化合物的最终分离和纯化期间原位制备, 或者通过使游离碱基团与合适的有机酸反应而单独地制备, 或通过使酸性基团与合适的碱反应而单独地制备。

[0115] 另外, 如果以酸加成盐获得本文披露的化合物, 则可以通过碱化酸式盐的溶液来获得游离碱。相反, 如果产物是游离碱, 则可以按照由碱化合物制备酸加成盐的常规程序, 通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理所述溶液, 来生产加成盐 (例如药学上可接受的加成盐)。本领域技术人员将认识到可以使用多种合成方法而无需过度实验来制备无毒的药学上可接受的加成盐。

[0116] 如本文所定义的, “其药学上可接受的盐”包括至少一种式 (I) 化合物的盐, 和式 (I) 化合物的立体异构体的盐, 例如对映异构体的盐, 和/或非对映异构体的盐。

[0117] 本文中的术语“施用 (administration, administering)”和“治疗 (treating, treatment)”, 当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时, 意指外源性药物的、治疗的、诊断的药剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体接触。细胞的处理涵盖试剂与细胞的接触以及试剂与流体的接触, 其中流体与细胞接触。术语“施用”和“治疗”还意指例如通过试剂、诊断剂、结合化合物或另一种细胞进行的细胞的体外和离体处理。本文中的术语“受试者”包括任何生物, 优选动物, 更优选哺乳动物 (例如, 大鼠、小鼠、狗、猫、兔), 最优选人。

[0118] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指当施用于受试者以治疗疾病、或疾病或障碍的至少一种临床症状时, 足以影响这种疾病、障碍或症状的治疗的活性成分 (例如化合物) 的量。“治疗有效量”可以随化合物, 疾病, 障碍, 和/或疾病或障碍的症状, 疾病、障碍、和/或疾病或障碍的症状的严重程度, 待治疗的受试者的年龄, 和/或待治疗的受试者的体重而变化。在任何给定情况下的合适量对于本领域技术人员而言是显而易见的, 或者可以通过常规实验确定。在一些实施例中, “治疗有效量”是本文披露的至少一种化合物和/或至少一种其立体异构体、和/或至少一种其药学上可接受的盐如上文所定义的有效治疗受试者的疾病或障碍的量。在组合疗法的情况下, “治疗有效量”是指用于有效治疗疾病、障碍或病症的组合对象的总量。

[0119] 包含本文披露的化合物的药物组合物可以通过口服、吸入、直肠、肠胃外或局部施用至有需要的受试者。对于口服施用, 药物组合物可以是常规固体配制品, 例如片剂、粉末、颗粒、胶囊等; 液体配制品, 例如水或油悬浮液; 或其他液体配制品, 例如糖浆、溶液、悬浮液等; 对于肠胃外施用, 药物组合物可以是溶液、水溶液、油悬浮液浓缩物、冻干粉等。优选地, 药物组合物的配制品选自片剂、包衣片剂、胶囊、栓剂、鼻喷雾剂或注射剂, 更优选片剂或胶囊。药物组合物可以是具有精确剂量的单一单位施用。另外, 药物组合物可以进一步包含其他活性成分。

[0120] 本文披露的药物组合物的所有配制品可以通过药物领域中的常规方法生产。例如, 可以将活性成分与一种或多种赋形剂混合, 然后制成所需配制品。“药学上可接受的赋

形剂”是指适合所需药物配制品的常规药物载体,例如:稀释剂、运载体(例如水、各种有机溶剂等)、填充剂(例如淀粉、蔗糖等)、粘合剂(例如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮(PVP));润湿剂,例如甘油;崩解剂,例如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠;吸收增强剂,例如季铵化合物;表面活性剂,例如十六烷醇;吸收载体,例如高岭土和皂土;润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、聚乙二醇等。另外,药物组合物还包含其他药学上可接受的赋形剂,例如分散剂、稳定剂、增稠剂、络合剂、缓冲剂、渗透促进剂、聚合物、芳族化合物、甜味剂和染料。

[0121] 术语“疾病”是指任何疾病、不适、病、症状或适应症,并且可以与术语“障碍”或“病症”互换。

[0122] 在整个本说明书和随附权利要求书中,除非上下文另外要求,否则术语“包含”以及例如“包括”和“含有”等变体旨在指定其后特征的存在,但不排除一个或多个其他特征的存在或添加。当在本文中使用时,术语“包含”可以用术语“含有”或“包括”来取代,或者有时用“具有”取代。

[0123] 在整个说明书和随附权利要求书中,术语“C_n-m”指示包括端点的范围,其中n和m是整数,并且指示碳的数目。实例包括C₁-8、C₁-6等。

[0124] 除非在本文件的其他地方具体定义,否则本文使用的所有其他技术和科学术语具有本披露所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

通用合成

[0125] 本文披露的化合物(包括其盐)可以使用已知的有机合成技术制备并且可以根据众多可能的合成途径中的任何途径来合成。

[0126] 可以在有机合成领域的技术人员可以容易地选择的合适的溶剂中进行用于制备本文披露的化合物的反应。合适的溶剂在进行反应的温度(例如,范围可以从室温至溶剂的沸腾温度的温度)下与起始材料(中间体)或产物可以基本上无反应性。给定反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。

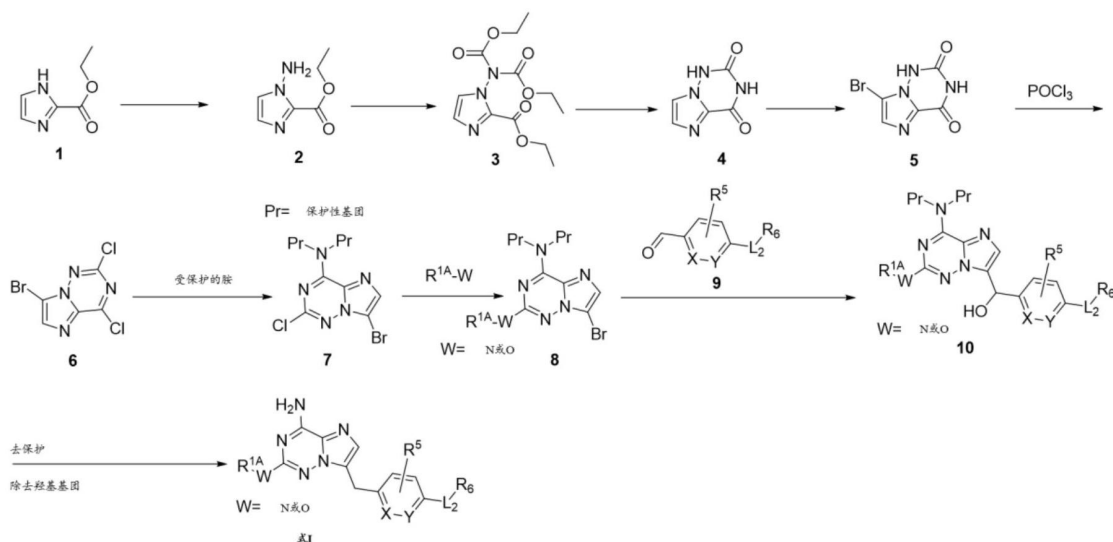
[0127] 适当的保护性基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。

[0128] 可以根据本领域中已知的任何适合的方法(例如,NMR、UV、HPLC、LC-MS和TLC)监测反应。化合物可以通过多种方法(包括HPLC和正相硅胶色谱法)纯化。

[0129] 将手性分析型HPLC用于不同手性实例的保留时间分析,根据所用的柱、流动相和溶剂比例,将条件分为以下方法。

[0130] 本文披露的化合物可以通过以下方案I制备。

方案I

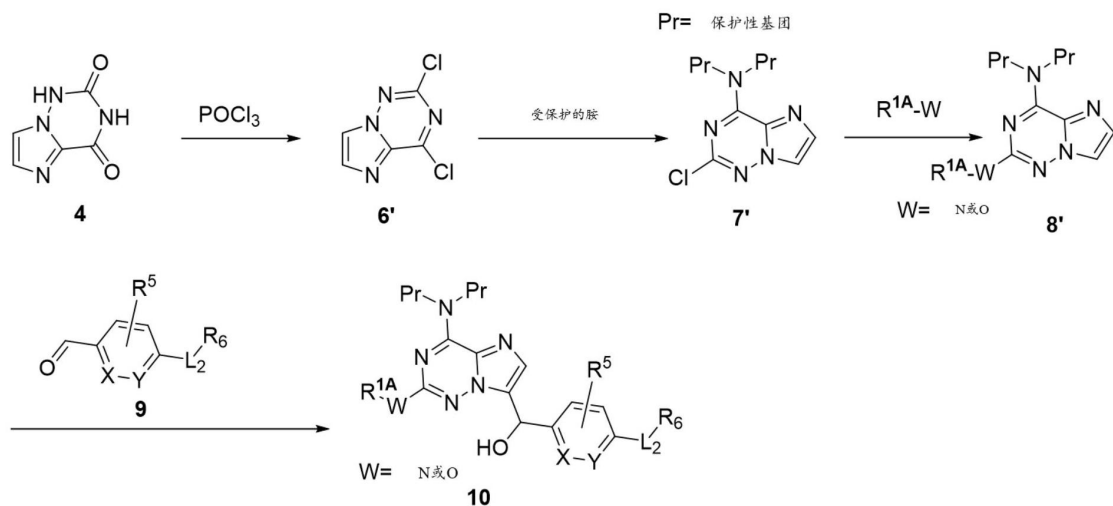


其中-W-R^{1A}是-OR^{1a}或-NR^{1a}R^{1b},并且L₂、R⁵、R⁶、R^{1a}和R^{1b}是如针对式(I)所定义的,X和Y独立地是CH或N;W独立地是N或O。

[0131] 在方案I中,将可商购的乙基1H-咪唑-2-甲酸酯与2-0-(4-硝基苯甲酰基)羟基胺反应以形成化合物2,将其与氯甲酸乙酯反应,然后在氢氧化铵存在下将所述环封闭以给出咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮。在使用溴化试剂引入一个Br原子后获得中间体5,并且然后将所述二酮氯化以形成中间体6。一个氯原子被受保护的胺替换以获得中间体7,将中间体7与R^{1A}-W反应以给出关键中间体8,随后将中间体8与不同的醛类在碱性条件反应以形成中间体10。除去所述胺上受保护的基团和羟基基团以给出式I。

[0132] 中间体10也可以通过随后的方案II制备。

方案II



[0133] 在方案II中,将化合物4氯化以形成中间体6'。一个氯原子被受保护的胺替换以获得中间体7',将中间体7'与R^{1A}-W反应以给出关键中间体8',随后将中间体8'与不同的醛类在碱性条件反应以形成中间体10。

实例

[0134] 以下实例旨在纯示例性的,并且不应当视为以任何方式限制。除非另外说明,否则下述实例中的实验方法为常规方法。除非另外说明,否则试剂和材料都是可商购的。使用的

所有溶剂和化学品均为分析级或化学纯度。使用前将溶剂全部再蒸馏。无水溶剂均根据标准方法或参考方法制备。用于柱色谱的硅胶(100-200目)和用于薄层色谱(TLC)的硅胶(GF254)可从中国的青岛海洋化工有限公司(Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.)或烟台化学有限公司(Yantai Chemical Co., Ltd.)商购获得;除非 另外说明,否则所有均用石油醚(60℃-90℃)/乙酸乙酯(v/v)洗脱,并用碘或磷钼酸在乙醇中的溶液显影。除非另外说明,否则将所有提取溶剂经无水Na₂SO₄干燥。在Bruker-400核磁共振光谱仪上以TMS(四甲基硅烷)为内标记录¹H NMR谱。使用配备有在214nm和254nm处检测的二极管阵列检测器(DAD)和离子阱(ESI源)的Agilent1100高效液相色谱-离子阱质谱仪(LC-MSD阱)记录LC/MS数据。除试剂外的所有化合物名称均由ChemDraw®生成。

[0135] 在以下实例中,使用以下简写:

AcOH	乙酸
Aq.	水性
BINAP	2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘
Brine	饱和氯化钠水溶液
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
BPO	过氧化苯甲酰
BSA	N,O-双(三甲基硅烷基)乙酰胺
CH ₂ Cl ₂ 或DCM	二氯甲烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DIEA或DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EtOAc或EA	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O或ether	二乙醚
g	克
h或hr	小时
HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
Hex	己烷
HCl	盐酸
HMDS	六甲基二硅氮烷
HPLC	高效液相色谱法
IBX	2-碘酰基苯甲酸

IPA	异丙醇
i-PrOH	异丙醇
LCMS	液相色谱-质谱
mg	毫克
mL	毫升
mmol	毫摩尔
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分钟
ms或MS	质谱
MTBE	甲基叔丁醚
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基吡咯烷酮
PE	石油醚
PMB	(4-甲氧基苄基) 甲胺
prep	制备型
Rt或rt	室温
sat.	饱和
TBAF	四丁基氟化铵
TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
t-BuOK	叔丁醇钾
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
μL	微升

中间体-I的合成

[0136] 7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0137] 步骤A:乙基1-氨基-1H-咪唑-2-甲酸酯盐酸盐

[0138] 在20℃至30℃,向乙基1H-咪唑-2-甲酸酯(56g,0.4mol)在NMP(1.2L)中的搅拌溶液里添加t-BuOK(1M在THF中,440ml,0.44mol)。将混合物搅拌0.5h。在30℃以下,滴加O-(4-硝基苯甲酰基)羟基胺(80.08g,0.44mol)在NMP(0.4L)中的溶液。将溶液在rt搅拌2h。将溶液用MTBE(500ml)稀释。添加HCl(4M在EA中,100ml)以淬灭反应。将硅藻土(20g)添加至上述混合物中,并且然后搅拌0.5h。将混合物过滤。将滤液用MTBE(2L)稀释并滴加HCl(4M在EA中,200ml)。将悬浮液搅拌0.5h并过滤。将滤饼用MTBE漂洗,并微波干燥以得到产物(70g,91%)。MS:M/e 156(M+1)⁺。

[0139] 步骤B:乙基1-((乙氧基羰基)氨基)-1H-咪唑-2-甲酸酯和乙基1-(二(乙氧基羰基)氨基)-1H-咪唑-2-甲酸酯(1:1)的混合物

[0140] 向乙基1-氨基-1H-咪唑-2-甲酸酯盐酸盐(80g,0.42mol)在THF(900ml)和H₂O

(900ml) 中的搅拌溶液里分若干批次添加 NaHCO_3 (178.9g, 2.1mol)。在 30°C 以下, 滴加乙基氯甲酸酯 (98.55g, 0.9mol)。将混合物在rt搅拌4h。将混合物用EA (1L) 稀释, 并且然后分离。将水层用EA (800ml) 提取。将收集的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物 (113g), 其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 228 ($M+1$)⁺ & M/e 300 ($M+1$)⁺。

[0141] 步骤C: 咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮

[0142] 向密封管中填充乙基1-((乙氧基羰基)氨基)-1H-咪唑-2-甲酸酯和乙基1-(二(乙氧基羰基)氨基)-1H-咪唑-2-甲酸酯 (110g) 在氢氧化铵 (400ml, 3.6V) 和IPA (200ml, 1.8V) 中的混合物。将混合物在 120°C 搅拌过夜。冷却后, 将混合物过滤。将滤饼用MeOH漂洗。将滤液在减压下浓缩。将所得残余物在MeOH中制成浆液, 过滤并用MeOH漂洗。将所得滤饼和先前的滤饼混合并微波干燥以得到呈白色固体的产物 (56g)。MS: M/e 153 ($M+1$)⁺。

[0143] 步骤D: 7-溴咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮

[0144] 在 25°C 以下, 向咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (30g, 0.20mol) 在 H_2O (1.2L) 中的溶液里分若干批次添加NBS (24.6g, 0.14mol)。将混合物在rt搅拌1h。将混合物过滤。将滤液浓缩以除去溶剂。将所得残余物和先前的滤饼混合, 并在MeOH (20V) 中、然后在MeOH: H_2O (1:1, 20V) 中制成浆液, 以得到呈白色固体的产物 (30.4g, 94%)。MS: M/e 231 ($M+1$)⁺。

[0145] 步骤E: 7-溴-2,4-二氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪

[0146] 向350ml密封管中填充7-溴咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮 (10g, 43mmol)、三乙胺盐酸盐 (12g, 88mmol) 和 POCl_3 (100ml)。将混合物在 120°C 搅拌过夜。将混合物浓缩以除去 POCl_3 。将残余物用EA (200ml) 稀释, 并在 20°C 以下滴加饱和 NaHCO_3 (水性) 直到pH值大于7。将溶液分离。将有机层用 H_2O 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法、用在PE中的0-20%EA纯化以得到呈白色固体的产物 (8.5g, 73%)。MS: M/e 267 ($M+1$)⁺。

[0147] 步骤F: 7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0148] 向7-溴-2,4-二氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (30g, 0.11mol) 在THF (500ml) 中的搅拌溶液中滴加TEA (22.6g, 0.22mol)。将混合物在rt搅拌10min。将双(4-甲氧基苄基)胺 (31.6g, 0.12mol) 在THF (80ml) 中的溶液滴加至上述溶液里。将混合物在rt搅拌2h。将溶液用 H_2O (300ml) 淬灭, 并且然后用EA (200ml X 2) 提取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物在PE (300ml) 中制成浆液并过滤以得到呈白色固体的产物 (41.4g, 76%)。MS: M/e 488 ($M+1$)⁺。

[0149] 步骤G: 7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0150] 在 N_2 下, 将7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (35g, 71.6mmol) 和n-BuONa/n-BuOH (20%, 200ml) 的混合物在 80°C 搅拌1h。将溶液用 H_2O (200ml) 淬灭。将水溶液用EA (150ml X 2) 提取。将收集的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法、用在PE中的0-20%EA纯化以得到呈无色油状物的产物 (33g, 88%), 所述产物将在若干小时后固化。MS: M/e 526 ($M+1$)⁺。

[0151] 化合物A1: 2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0152] 步骤A:7-溴-2-氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0153] 将7-溴-2,4-二氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪(2.37g,8.84mmol)和氢氧化铵(30mL)的反应混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并将沉淀物过滤以给出粗产物(1.7g,77%)。MS:M/e 248 (M+1)⁺。

[0154] 步骤B:7-溴-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0155] 将步骤A的产物(1.7g,6.84mmol)和丁醇酸钠(50mL,1M在1-丁醇中)的混合物在70℃下搅拌过夜。将混合物蒸发并将残余物用甲醇稀释。将沉淀物过滤以给出粗产物(1g,51%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.31(s,1H),8.24(s,1H),7.60(s,1H),4.24(t,J=6.5Hz,2H),1.81-1.62(m,2H),1.53-1.34(m,2H),0.94(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 286 (M+1)⁺。

[0156] 步骤C:叔丁基(7-溴-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯

[0157] 向步骤B的产物(525mg,1.84mmol)和DMAP(224mg,1.84mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加二-叔丁基二碳酸酯(1.2g,5.51mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发以给出粗产物(650mg,72%),其无需进一步纯化而用于下一步骤。MS:M/e 486 (M+1)⁺。

[0158] 步骤D:叔丁基(2-丁氧基-7-(羟基(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯

[0159] 在-78℃下,在氮气下,向步骤C的产物(650mg,1.33mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加正丁基锂(0.8mL,2.00mmol,2.5M在己烷中),并搅拌0.5hr。添加4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(378mg,2.00mmol)后,将混合物加温至室温过夜。将反应用水性饱和NH₄Cl溶液淬灭并将所得混合物用乙酸乙酯(30mL X3)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且真空蒸发。将残余物通过柱色谱(洗脱液:MeOH/DCM=0.1%至5%)纯化以给出产物(200mg,30%)。MS:M/e 597 (M+1)⁺。

[0160] 步骤E:2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A1)

[0161] 将步骤D的产物(140mg,0.28mmol)、三氟乙酸(2mL)、三乙基硅烷(2mL)和二氯甲烷(1mL)的反应混合物在40℃下搅拌过夜。完成后,将混合物蒸发并碱化。将残余物通过combi-flash(洗脱液:MeOH/DCM=0%至10%)纯化以给出产物(50mg,47%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.15(s,1H),8.04(s,1H),7.30(s,1H),7.29-7.18(m,4H),4.19(t,J=6.6Hz,2H),4.11(s,2H),3.59(s,2H),2.49-2.33(m,4H),1.70-1.61(m,6H),1.50-1.32(m,2H),0.92(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 381 (M+1)⁺。

[0162] 化合物A2:2-丁氧基-7-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0163] 步骤A:4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯甲醛

[0164] 在N₂气氛下,在0℃下,将DIAD(2.5g,12.3mmol)滴加至4-羟基苯甲醛(1g,8.2mmol)、3-(二甲基氨基)丙-1-醇(1.2g,12.3mmol)和三苯基膦(3.2g,12.3mmol)在THF(20mL)中的溶液。将混合物加温至rt并搅拌6hr。将反应用水(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL)提取并用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash纯化以得到呈无色油状物的产物(1.1g,65%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.88(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),

7.00 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.11 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.46 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.02-1.96 (m, 2H) ppm. MS: M/e 208 (M+1)⁺.

[0165] 步骤B:叔丁基(2-丁氧基-7-((4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)(羟基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯

[0166] 在-78℃下,将溴化物(100mg, 0.2mmol)在THF(3mL)中的冷却的溶液用N₂吹扫,并且然后滴加正丁基锂(1.6M, 0.3mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(1mL)中的4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄甲醛(83mg, 0.4mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt过夜。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化以得到呈白色固体的纯产物(35mg, 33%)。MS: M/e 615 (M+1)⁺。

[0167] 步骤C:2-丁氧基-7-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A2)

[0168] 将三乙基硅烷(0.5mL)和三氟乙酸(0.5mL)添加至步骤B的产物(35mg, 0.07mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将混合物在40℃下加热1hr并且然后浓缩。向残余物中添加水(5mL),用乙酸乙酯(5mL)提取,用NaHCO₃(5mL)和盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM:MeOH=6:1)纯化以得到产物(9mg, 33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (br. s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.20 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.11 (t, J=4.0Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.93 (t, J=8.0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 399 (M+1)⁺。

[0169] 化合物A3:2-丁氧基-7-(4-(吗啉代甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0170] 步骤A:4-(溴甲基)苯甲醛

[0171] 向4-(羟基甲基)苯甲醛(7g, 50.7mmol)在DCM(400mL)中的搅拌溶液中添加NBS(17.8g, 100mmol)和PPh₃(27.3g, 104mmol)。添加后,将反应混合物在rt下搅拌4hr。将反应混合物用H₂O(150mL x 3)洗涤。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1)纯化以给出呈白色固体的4-(溴甲基)苯甲醛(9.5g, 95%)。MS: M/e 199 (M+1)⁺。

[0172] 步骤B:4-(吗啉代甲基)苯甲醛

[0173] 向4-(溴甲基)苯甲醛(3g, 15mmol)在MeCN(40mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(1.39g, 16mmol)和K₂CO₃(4.17g, 30mmol)。添加后,将反应混合物在Rt下搅拌过夜。将混合物过滤。将滤液倾倒入H₂O中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以给出呈黄色油状物的4-(吗啉代甲基)苯甲醛(2g, 66.7%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.74-3.67 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.50-2.42 (m, 4H) ppm. MS: M/e 206 (M+1)⁺。

[0174] 步骤C:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吗啉代甲基)苄基)甲醇

[0175] 向在氮气气氛下冷却至-78℃的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.3mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂

(1.6M在己烷中,0.75mmol,0.47mL)。搅拌20min后,缓慢添加4-(吗啉代甲基)苯甲醛(114mg,0.45mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以给出标题产物(220mg,100%),其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 653 (M+1)⁺。

[0176] 步骤D:2-丁氧基-7-(4-(吗啉代甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A3)

[0177] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吗啉代甲基)苄基)甲醇(220mg,0.3mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(DCM/MeOH=5:1)纯化以给出产物(40mg,33.6%)。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.13(s,1H),8.04(s,1H),7.57-7.25(m,5H),4.23-4.15(m,2H),3.83-3.65(m,2H),3.62-3.49(m,4H),2.43-2.29(m,4H),1.71-1.57(m,2H),1.47-1.33(m,2H),0.90(t,J=7.6 3H) ppm。MS:M/e 397 (M+1)⁺。

[0178] 化合物A4:N¹-(5-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)吡啶-2-基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺

[0179] 步骤A:6-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)烟醛

[0180] 将6-氯烟醛(1g,7.1mmol)、N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.87g,8.5mmol)和DIEA(1.8g,14.2mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在90℃下加热过夜。将溶液冷却并添加水(10mL),用乙酸乙酯(10mL)提取,并用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=4%)纯化以得到呈红色油状物的产物(0.8g,57%)。 ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.76(s,1H),8.54(d,J=4.0Hz,1H),7.90(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),6.55(d,J=4.0Hz,1H),3.77(t,J=8.0Hz,2H),3.17(s,3H),2.53(t,J=8.0Hz,2H),2.30(s,6H) ppm。MS:M/e 208 (M+1)⁺。

[0181] 步骤B:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲醇

[0182] 在-78℃(用N²吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.5mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的6-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)烟醛(88mg,0.43mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续1小时。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取,并用盐水(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过Combiflash(DCM:MeOH=20%)纯化以得到呈白色固体的纯产物(130mg,70%)。MS:M/e 655 (M+1)⁺。

[0183] 步骤C:N¹-(5-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)吡啶-2-基)-N¹,N²,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(化合物A4)

[0184] 将三乙基硅烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)添加至(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)甲醇(130mg,0.2mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将混合物在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其用NaHCO₃(5mL)处理,用乙酸乙酯(5mL)提取,用盐水(5mL)洗涤。将有

机层干燥,浓缩并通过CombiFlash (DCM:MeOH=8:1)纯化以得到产物(28mg,35%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.13-8.05 (m,3H),7.52 (dd,J=8.0,4.0Hz,1H),7.27 (s,1H),6.85 (d,J=8.0Hz,1H),4.22 (t,J=8.0Hz,2H),4.01 (s,2H),3.83 (t,J=8.0Hz,2H),3.22 (s,2H),2.95 (s,3H),2.79 (s,6H),1.70-1.67 (m,2H),1.44-1.39 (m,2H),0.93 (t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 399 (M+1)⁺。

[0185] 化合物A5:2-丁氧基-7-(4-(哌啶-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0186] 步骤A:4-(哌啶-1-基甲基)苯甲醛

[0187] 向4-(溴甲基)苯甲醛(3g,15mmol)在MeCN(40mL)中的搅拌溶液中添加哌啶(1.36g,16mmol)和K₂CO₃(4.17g,30mmol)。添加后,将反应混合物在Rt下搅拌过夜。将混合物过滤。将滤液倾倒入H₂O中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以给出呈黄色油状物的标题产物(2.7g,88%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.99 (s,1H),7.83 (d,J=7.9Hz,2H),7.50 (d,J=7.9Hz,2H),3.53 (s,2H),2.38 (s,4H),1.62-1.54 (m,4H),1.45 (d,J=4.9Hz,2H) ppm。MS:M/e 204 (M+1)⁺。

[0188] 步骤B:4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基(4-(哌啶-1-基甲基)苄基)甲醇

[0189] 向冷却至-78℃并在氮气气氛下的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.3mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,0.75mmol,0.47mL)。搅拌20min后,缓慢添加4-(哌啶-1-基甲基)苯甲醛(114mg,0.45mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以给出产物(270mg,100%),其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 651 (M+1)⁺。

[0190] 步骤C:2-丁氧基-7-(4-(哌啶-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A5)

[0191] 将4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基(4-(哌啶-1-基甲基)苄基)甲醇(270mg,0.3mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(50mg,42%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.12 (s,1H),8.03 (s,1H),7.30 (s,1H),7.24-7.17 (m,4H),4.19 (t,J=6.5Hz,2H),4.11 (s,2H),3.35 (s,2H),2.31-2.21 (m,4H),1.70-1.61 (m,2H),1.45 (m,4H),1.42-1.31 (m,4H),0.91 (t,J=7.3Hz,3H) ppm。MS:M/e 395 (M+1)⁺。

[0192] 化合物A6:2-丁氧基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0193] 步骤A:4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醛

[0194] 向4-(溴甲基)苯甲醛(3g,15mmol)在MeCN(40mL)中的搅拌溶液中添加哌啶(1.6g,16mmol)和K₂CO₃(4.17g,30mmol)。添加后,将反应混合物在Rt下搅拌过夜。将混合物过滤。将滤液倾倒入H₂O中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,

并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以给出呈黄色油状物的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醛(2.3g,71.8%)。MS:M/e 219 (M+1)⁺。

[0195] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲醇

[0196] 向冷却至-78℃并在氮气气氛下的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.3mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,0.75mmol,0.47mL)。搅拌20min后,缓慢添加4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醛(122mg,0.45mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以给出产物(300mg,100%),其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 666 (M+1)⁺。

[0197] 步骤C: 2-丁氧基-7-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A6)

[0198] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲醇(300mg,0.3mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(60mg,49.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.13(s,1H),8.03(s,1H),7.30(s,1H),7.24(d,J=7.9Hz,2H),7.19(d,J=7.9Hz,2H),4.19(t,J=6.5Hz,2H),4.11(s,2H),3.38(s,2H),3.21-2.17(m,8H),2.12(s,3H),1.71-1.59(m,2H),1.45-1.33(m,2H),0.92(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 410 (M+1)⁺。

[0199] 化合物A7: 2-丁氧基-7-(3-(哌啶-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0200] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(哌啶-1-基甲基)苯基)甲醇

[0201] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.38mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M,0.60mL,0.96mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2mL)中的3-(哌啶-1-基甲基)苯甲醛(116mg,0.57mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20mL)淬灭并且然后用DCM(20mL x 3)提取。将有机相用H₂O(10mL)洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 651 (M+1)⁺。

[0202] 步骤B: 2-丁氧基-7-(3-(哌啶-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A7)

[0203] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(哌啶-1-基甲基)苯基)甲醇(粗制)在TFA(2mL)和三乙基硅烷(2mL)中的溶液在80℃下搅拌15hr。将溶液在减压下浓缩以除去三乙基硅烷。将残余物溶解于TFA(2mL)并在80℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物用水性NaHCO₃(饱和,25mL)淬灭并且然后用DCM(20mL x 3)提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到

产物 (81.54mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.40 (d, J=8Hz, 4H), 7.32 (s, 1H), 4.31-4.09 (m, 6H), 3.31-3.12 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 1.87-1.60 (m, 7H), 1.45-1.28 (m, 3H), 0.91 (t, J=8Hz, 3H) ppm。MS: M/e 395 (M+1)⁺。

[0204] 化合物A8: 2-丁氧基-7-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0205] 步骤A: 6-溴-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0206] 向6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.06g, 5mmol) 在MeOH (3mL) 中的溶液中添加丙酮 (3mL) 和AcOH (10滴)。然后将混合物在80℃下搅拌1.5h。将混合物冷却至室温, 分若干批次添加NaBH₃CN (0.93g, 15mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应浓缩, 用水 (30mL) 稀释, 用EtOAc (50mL x 2) 提取。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combi flash纯化以给出呈油状物的目标化合物 (450mg, 36%)。MS: M/e 254 (M+1)⁺。

[0207] 步骤B: 2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-甲醛

[0208] 向步骤A的产物 (450mg, 1.77mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (2.2mL, 1.6mol/L, 3.54mmol), 将温度保持在-75℃~-65℃之间。30min后, 滴加DMF (258mg, 3.54mmol) 并将所得混合物在-65℃下搅拌30min。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc (60mL) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以给出呈油状物的目标化合物 (250mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 6H) ppm。MS: M/e 204 (M+1)⁺。

[0209] 步骤C: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲醇

[0210] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (150mg, 0.285mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (0.44mL, 0.71mmol), 将温度保持在-75℃~-65℃之间。30min后, 滴加步骤B的产物 (87mg, 0.423mmol) 在THF (4mL) 中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续1h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc (80mL) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=50/1) 纯化以给出目标化合物 (60mg, 32%)。MS: M/e 651 (M+1)⁺。

[0211] 步骤D: 2-丁氧基-7-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A8)

[0212] 向步骤C的产物 (60mg, 0.092mmol) 在TFA (2mL) 中的混合物中添加Et₃SiH (2mL)。将反应在80℃下加热2h。将混合物浓缩至干燥, 并将残余物用TFA (4mL) 处理。将反应在85℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化, 用DCM (60mL) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以给出产物 (20mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85-6.15 (m, 3H), 4.20 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.91-2.76 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.03 (d, J=5.6Hz, 6H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 395 (M+1)⁺。

[0213] 化合物A9: 2-丁氧基-7-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)咪唑并[2,

1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0214] 步骤A:7-溴-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉

[0215] 向7-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(1.06g,5mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中添加丙酮(3mL)和AcOH(10滴)。然后将混合物在80℃下搅拌1.5h。将混合物冷却至室温,分若干批次添加NaBH₃CN(0.93g,15mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应浓缩,用水(30mL)稀释,用EtOAc(50mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过快速色谱法纯化以给出呈油状物的目标化合物(930mg,73%)。MS:M/e 254 (M+1)⁺。

[0216] 步骤B:2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-甲醛

[0217] 向步骤A的产物(930mg,3.64mmol)在THF(20mL)中的溶液中滴加正丁基锂(4.5mL,7.2mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。30min后,滴加DMF(532mg,7.3mmol)并将所得混合物在-65℃下搅拌30min。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以给出呈油状物的目标化合物(80mg,11%)。MS:M/e 204 (M+1)⁺。

[0218] 步骤C:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲醇

[0219] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.285mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.44mL,0.71mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。30min后,滴加步骤B的产物(80mg,0.42mmol)在THF(4mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续1h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(80mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(DCM/MeOH=40/1)纯化以给出目标化合物(50mg,粗制)。MS:M/e 651 (M+1)⁺。

[0220] 步骤D:2-丁氧基-7-((2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A9)

[0221] 向步骤C的产物(50mg,粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(1mL)。将反应在85℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化,用DCM(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以给出产物(20mg,对于两个步骤12%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.19-7.98(m,2H),7.28(s,1H),7.10-6.65(m,3H),4.20(t,J=6.4Hz,2H),4.05(s,2H),3.56(s,2H),2.85-2.76(m,1H),2.74-2.62(m,4H),1.74-1.62(m,2H),1.49-1.34(m,2H),1.02(d,J=6.4Hz,6H),0.92(t,J=7.6Hz,3H)ppm。MS:M/e 395 (M+1)⁺。

[0222] 化合物A10:2-丁氧基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0223] 步骤A:叔丁基4-(4-甲酰基苄基)哌嗪-1-甲酸酯

[0224] 向4-(溴甲基)苯甲醛(4g,20mmol)在THF(40mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(4.6g,25mmol)和DIEA(5.04g,40mmol)。添加后,将反应混合物在Rt下搅拌过夜。将混合物过滤。将滤液倾倒入H₂O中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以给出呈黄色油状物的叔丁基4-(4-甲酰基苄基)哌嗪-1-甲酸酯(4.1g,68%)。MS:M/e 305 (M+1)⁺。

[0225] 步骤B:叔丁基4-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸酯

[0226] 向冷却至-78℃并在氮气气氛下的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.3mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,0.75mmol,0.47mL)。搅拌20min后,缓慢添加4-(4-甲酰基苄基)哌嗪-1-甲酸酯(137mg,0.45mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以给出产物(270mg,100%),其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 752 (M+1)⁺。

[0227] 步骤C:2-丁氧基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A10)

[0228] 将叔丁基4-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸酯(270mg,0.3mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(40mg,33.8%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.13(s,1H),8.03(s,1H),7.30(s,1H),7.24(d,J=8Hz,2H),7.19(d,J=8Hz,2H),4.19(t,J=6.4Hz,2H),4.11(s,2H),3.40(s,2H),2.71-2.61(m,4H),2.32-2.28(m,4H),1.65(dd,J=14.2,6.8Hz,2H),1.42-1.36(m,2H),0.92(t,J=7.3Hz,3H) ppm。MS:M/e 396 (M+1)⁺。

[0229] 化合物A11:2-丁氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0230] 步骤A:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0231] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(170mg,0.32mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M,0.51mL,0.82mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2mL)中的3-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(92mg,0.49mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20mL)淬灭并且然后用DCM(20mL x 3)提取。将有机相用H₂O(10mL)洗涤,干燥并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC用PE:EA(1:1)纯化以得到呈灰白色油状物的产物(120mg,58%)。MS:M/e 637 (M+1)⁺。

[0232] 步骤B:2-丁氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A11)

[0233] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇(120mg,0.19mmol)在TFA(2mL)和三乙基硅烷(2mL)中的溶液在80℃下搅拌15hr。将溶液在减压下浓缩以除去三乙基硅烷。将残余物溶解于TFA(2mL)并在80℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物用水性NaHCO₃(饱和,25mL)淬灭并且然后用DCM(20mL x 3)提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(15.11mg,21%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.11(s,1H),8.02(s,1H),7.43-7.11(m,5H),4.26(s,2H),4.18(t,J=8Hz,2H),3.65(s,2H),2.40(s,4H),1.73-1.60

(m, 6H), 1.42-1.35 (m, 2H), 0.91 (t, J=8Hz, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

[0234] 化合物A12: 2-丁氧基-7-(3-(吗啉代甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0235] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吗啉代甲基)苄基)甲醇

[0236] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg, 0.38mmol)在THF(10ml)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M, 0.60ml, 0.96mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2ml)中的3-(吗啉代甲基)苯甲醛(117mg, 0.57mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 653 (M+1)⁺。

[0237] 步骤B: 2-丁氧基-7-(3-(吗啉代甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A12)

[0238] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吗啉代甲基)苄基)甲醇(粗制)在TFA(2ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌15hr。将溶液在减压下浓缩以除去三乙基硅烷。将残余物溶解于TFA(2ml)并在80℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物用水性NaHCO₃(饱和, 25ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(59.43mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30-7.13 (m, 5H), 4.19 (t, J=8Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.30 (s, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 0.92 (t, J=8Hz, 3H) ppm. MS: M/e 397 (M+1)⁺。

[0239] 化合物A13: 2-丁氧基-7-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0240] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)甲醇

[0241] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg, 0.38mmol)在THF(10ml)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M, 0.60ml, 0.96mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2ml)中的3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醛(124mg, 0.57mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到呈绿色油状物的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 666 (M+1)⁺。

[0242] 步骤B: 2-丁氧基-7-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A13)

[0243] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)甲醇(粗制)在TFA(2ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌15hr。将溶液在减压下浓缩以除去三乙基硅烷。将残余物溶解于TFA(2ml)并在80℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物用水性NaHCO₃(饱和, 25ml)淬灭并且然后用DCM(20ml

X 3) 提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(49.03mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.13(s,1H),8.06(s,1H),7.31-7.15(m,5H),4.20(t,J=8Hz,2H),4.13(s,2H),3.50(s,2H),3.31-2.82(m,6H),2.72(s,3H),2.43-2.13(m,2H),1.73-1.61(m,2H),1.48-1.34(m,2H),0.92(t,J=8Hz,3H) ppm。MS:M/e 410(M+1)⁺。

[0244] 化合物A14:2-丁氧基-7-(2-(吗啉代甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0245] 步骤A:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-(吗啉代甲基)苄基)甲醇

[0246] 在-78℃下向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.27mL,0.43mmol)并搅拌1h。然后在-78℃下滴加2-(吗啉代甲基)苯甲醛(88mg,0.43mmol)在THF(2mL)中的溶液,添加后,将混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,用DCM(30mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1~5:1)纯化以给出呈黄色油状物的目标产物(83mg,44.6%)。MS:M/e 653(M+1)⁺。

[0247] 步骤B:2-丁氧基-7-(2-(吗啉代甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A14)

[0248] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-(吗啉代甲基)苄基)甲醇(83mg,0.13mmol)和三乙基硅烷(1mL)在TFA(2mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并用制备型HPLC纯化以给出目标产物(23mg,46%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.12(s,1H),8.02(s,1H),7.29-7.15(m,4H),7.09(s,1H),4.27(s,2H),4.18(t,J=6.6Hz,2H),3.51(s,2H),3.40(s,4H),2.28(s,4H),1.71-1.60(m,2H),1.46-1.32(m,2H),0.91(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 397(M+1)⁺。

[0249] 化合物A15:2-丁氧基-7-(2-(哌啶-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0250] 步骤A:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-(哌啶-1-基甲基)苄基)甲醇

[0251] 在-78℃下向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.27mL,0.43mmol)并搅拌1h。然后在-78℃下滴加2-(哌啶-1-基甲基)苯甲醛(87mg,0.43mmol)在THF(2mL)中的溶液,添加后,将混合物搅拌至60℃并搅拌过夜。将混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,用DCM(30mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1~5:1)纯化以给出呈黄色油状物的产物(79mg,43%)。MS:M/e 651(M+1)⁺。

[0252] 步骤B:2-丁氧基-7-(2-(哌啶-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A15)

[0253] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-(哌啶-1-基甲基)苄基)甲醇(79mg,0.12mmol)和三乙基硅烷(1mL)在TFA(2mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并用制备型HPLC纯化以给出目标产物(19mg,40%)。¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.18 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.28-2.13 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 8H), 0.91 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

[0254] 化合物A16: 2-异丁氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0255] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-异丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0256] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-异丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(180mg, 0.34mmol)在THF(10ml)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M, 0.54ml, 0.86mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2ml)中的3-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(97mg, 0.51mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 637 (M+1)⁺。

[0257] 步骤B: 2-异丁氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A16)

[0258] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-异丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇(粗制)在TFA(2ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌15hr。将溶液在减压下浓缩以除去三乙基硅烷。将残余物溶解于TFA(2ml)并在80℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物用水性NaHCO₃(饱和, 25ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(24.30mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.32-7.14 (m, 5H), 4.27 (s, 2H), 3.96 (d, J=4Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.63 (s, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺。

[0259] 化合物A17: 2-(2-甲氧基乙氧基)-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0260] 步骤A: 7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0261] 向2-甲氧基乙烷-1-醇(6g, 79mmol)的溶液中添加一些小片的Na(约0.6g)。向所得混合物(5mL)中添加7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(250mg, 0.51mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌3h。将混合物浓缩,用水(30mL)稀释,用EtOAc(80mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(200mg, 75%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.8Hz, 4H), 5.60 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.52 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.77 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.42 (s, 3H) ppm. MS: M/e 528 (M+1)⁺。

[0262] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0263] 向步骤A的产物(200mg, 0.38mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.6mL, 0.9mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1.5h后,滴加3-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲

醛 (107mg, 0.57mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。将所得混合物在 -70℃ 下搅拌 1h 并且然后加温至室温持续 1h。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 用 EtOAc (50mL) 提取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过 combi flash 纯化以给出一种固体 (150mg, 62%)。MS: M/e 639 ($M+1$)⁺。

[0264] 步骤C: 2-(2-甲氧基乙氧基)-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A17)

[0265] 向步骤B的产物 (150mg, 0.235mmol) 在 TFA (6mL) 中的混合物中添加 Et_3SiH (2mL)。将反应在 80℃ 下加热 16h。将混合物浓缩至干燥, 并将残余物用 TFA (6mL) 处理。将反应在 85℃ 下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型 HPLC 纯化。将收集的级分用 NaHCO_3 溶液碱化, 用 DCM (60mL) 提取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以给出产物 (48mg, 53%)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.37 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 4.42 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.05-3.88 (m, 2H), 3.69 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.01-2.61 (m, 4H), 1.95-1.71 (m, 4H) ppm。MS: M/e 383 ($M+1$)⁺。

[0266] 化合物A18: 7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0267] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0268] 在 N_2 气氛下, 在 -78℃ 下, 向 7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(4,4,4-三氟

[0269] 丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (130mg, 0.22mmol) 在 THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加正丁基锂 (1.6M, 0.35mL, 0.56mmol)。将溶液在 -78℃ 搅拌 30min。将在 THF (2mL) 中的 3-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛 (64mg, 0.34mmol) 滴加至上述溶液中。添加后, 将溶液自然加温至 rt 并且然后搅拌 3hr。完成后, 将反应混合物用 H_2O (20mL) 淬灭并且然后用 DCM (20mL \times 3) 提取。将有机相用 H_2O (10mL) 洗涤, 干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物, 其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 691 ($M+1$)⁺。

[0270] 步骤B: 7-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A18)

[0271] 将 (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇 (粗制) 在 TFA (6mL) 和三乙基硅烷 (2mL) 中的溶液在 80℃ 下搅拌 24hr。完成后, 将反应混合物用水性 NaHCO_3 (饱和, 25mL) 淬灭并且然后用 DCM (20mL \times 3) 提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型 TLC 用 DCM:MeOH (10:1) 纯化以得到产物 (19.75mg)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.28-7.13 (m, 5H), 4.26 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.48-2.25 (m, 6H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.88-1.51 (m, 4H) ppm。MS: M/e 435 ($M+1$)⁺。

[0272] 化合物A19: 2-丁氧基-7-(2-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0273] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0274] 在 -78℃, 向 7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (150mg, 0.29mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液里滴加正丁基锂 (0.27mL, 0.43mmol) 并搅拌

1h。然后在-78℃下滴加2-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(81mg, 0.43mmol)在THF(2mL)中的溶液, 添加后, 将混合物加温至60℃并搅拌过夜。将混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭, 用DCM(30mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1~5:1)纯化以给出呈黄色油状物的目标产物(67mg, 37%)。MS:M/e 637 (M+1)⁺。

[0275] 步骤B: 2-丁氧基-7-(2-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A19)

[0276] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇(67mg, 0.11mmol)和三乙基硅烷(1mL)在TFA(2mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化以给出目标产物(15mg, 38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.22-8.03(m, 2H), 7.44-7.15(m, 5H), 4.55(s, 1H), 4.28(s, 2H), 4.17(t, J=6.6Hz, 2H), 3.71-3.38(m, 2H), 3.17(s, 1H), 2.42-2.32(m, 2H), 2.05-1.74(m, 2H), 1.70-1.56(m, 4H), 1.38(dt, J=14.6, 7.4Hz, 2H), 0.91(t, J=7.4Hz, 3H) ppm。MS:M/e 381 (M+1)⁺。

[0277] 化合物A20: 2-丁氧基-7-(2-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0278] 步骤A: 2-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苄腈

[0279] 向2-氟-4-甲酰基苄腈(447mg, 3mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加吡咯烷(234mg, 3.3mmol), 然后将混合物搅拌2小时, 随后添加NaBH₃CN(378mg, 6mmol)。添加后, 将反应混合物浓缩以给出残余物, 将其通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以给出呈黄色油状物的目标化合物(400mg, 65.4%)。MS:M/e 205 (M+1)⁺。

[0280] 步骤B: 2-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛

[0281] 在-20℃下, 向步骤A的产物(400mg, 1.96mmol)在干燥THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加DIBAL-H(1.2M, 4mL, 4.9mmol)。添加后, 将反应在室温下搅拌3小时。将反应用水性NH₄Cl淬灭, 用EtOAc(20mL x 3)提取并过滤。将滤液用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=3:1~1:1)纯化以给出呈淡黄色油状物的目标化合物(182mg, 44.3%)。MS:M/e 208 (M+1)⁺。

[0282] 步骤C: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇

[0283] 在-78℃下, 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.285mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(0.44mL, 0.71mmol)。搅拌1小时后, 滴加步骤B的产物(88.7mg, 0.428mmol)在THF(2mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续1h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 用EtOAc(10mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以给出目标化合物(60mg, 32%)。MS:M/e 655 (M+1)⁺。

[0284] 步骤D: 2-丁氧基-7-(2-氟-4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A20)

[0285] 将步骤C的产物(60mg, 0.092mmol)在Et₃SiH/TFA(0.5mL/2mL)中的混合物在80℃

下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(23mg,62.8)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.42-1.36 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.6Hz, 3H) ppm。MS: M/e 399 (M+1)⁺。

[0286] 化合物A21: 2-丁氧基-7-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0287] 步骤A: 4-(3-溴丙氧基)苯甲醛

[0288] 在0℃下,将4-羟基苯甲醛(2g,16mmol)、3-溴丙-1-醇(2.3g,16mmol)和三苯基膦(6.3g,24mmol)在干燥THF(60mL)中的溶液用DTAD(5.5g,24mmol)逐滴处理。将反应混合物缓慢加温至rt过夜。将溶液用水(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL)提取,并用盐水(20mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(PE:EA=15:1)纯化以得到产物(1.3g,33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.88 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=12.0Hz, 2H), 4.21 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.68 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H) ppm。MS: M/e 243 (M+1)⁺。

[0289] 步骤B: 4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯甲醛

[0290] 将4-(3-溴丙氧基)苯甲醛(200mg,0.8mmol)、哌啶(136mg,1.6mmol)、碳酸钠(170mg,1.6mmol)和碘化钾(17mg,0.1mmol)在n-BuOH(5mL)中的混合物在105℃下加热4hr。将溶液冷却,用水(10mL)淬灭并用二氯甲烷(10mL)提取。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=8%)纯化以得到产物(190mg,93%)。MS: M/e 248 (M+1)⁺。

[0291] 步骤C: 4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-(基)(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苄基)甲醇

[0292] 在-78℃(用N₂吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.4mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.7mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯甲醛(148mg,0.6mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续1小时。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取,并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过Combiflash(DCM:MeOH=5%)纯化以得到纯产物(140mg,37%)。MS: M/e 695 (M+1)⁺。

[0293] 步骤D: 2-丁氧基-7-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A21)

[0294] 将4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-(基)(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苄基)甲醇三乙基硅烷(140mg,0.2mmol)在三氟乙酸(3mL)和三乙基硅烷(1mL)中的溶液在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其用NaHCO₃溶液碱化,用乙酸乙酯(5mL)提取,用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=8%)纯化以得到产物(35mg,40%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.20 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.97-3.95 (m, 2H), 2.49-2.20 (m, 4H), 2.18-1.75 (m, 3H), 1.67-1.38 (m, 11H), 0.91 (t, J=7.6Hz, 3H) ppm。MS: M/e 439 (M+1)⁺。

[0295] 化合物A22: 2-丁氧基-7-(4-(3-吗啉代丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0296] 步骤A: 4-(3-吗啉代丙氧基) 苯甲醛

[0297] 将4-(3-溴丙氧基) 苯甲醛(300mg, 1.2mmol)、吗啉(209mg, 2.4mmol)和碳酸钾(193mg, 2.4mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在80℃下加热过夜。将溶液冷却, 浓缩, 向其中添加水(10mL)并用乙酸乙酯(10mL)提取。将有机层干燥, 浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=8%)纯化以得到呈无色油状物的产物(260mg, 84%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.87(s, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 2H), 7.12(d, J=8.0Hz, 2H), 4.13(t, J=8.0Hz, 2H), 3.59-3.51(m, 4H), 2.44-2.36(m, 6H), 1.99-1.87(m, 2H) ppm。MS:M/e 250 (M+1)⁺。

[0298] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基) 甲醇

[0299] 在-78℃(用N₂吹扫)下, 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg, 0.4mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.7mL)。在-78℃下搅拌30min后, 添加在THF(2mL)中的4-(3-吗啉代丙氧基) 苯甲醛(150mg, 0.6mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min, 并且然后加温至rt持续1小时。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭, 用乙酸乙酯(10mL)提取, 并用盐水(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其进一步通过CombiFlash(DCM:MeOH=6%)纯化以得到纯产物(190mg, 71%)。MS:M/e 697 (M+1)⁺。

[0300] 步骤C: 2-丁氧基-7-(4-(3-吗啉代丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A22)

[0301] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基) 甲醇(190mg, 0.27mmol)在三氟乙酸(2mL)和三乙基硅烷(2mL)中的溶液在80℃下加热1小时。浓缩后, 将三氟乙酸(2mL)添加至残余物并将混合物在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物, 将其用NaHCO₃溶液碱化, 用乙酸乙酯(5mL)提取, 用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥, 浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=8%)纯化以得到产物(84mg, 70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.12(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.20(d, J=8.0Hz, 2H), 6.83(d, J=8.0Hz, 2H), 4.20(t, J=8.0Hz, 2H), 4.05(s, 2H), 3.95(t, J=8.0Hz, 2H), 3.55(t, J=4.0Hz, 4H), 2.40-2.34(m, 6H), 1.87-1.81(m, 2H), 1.68-1.63(m, 2H), 1.43-1.37(m, 2H), 0.92(t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS:M/e 441 (M+1)⁺。

[0302] 化合物A23: 2-丁氧基-7-(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0303] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯基) 甲醇

[0304] 在N₂气氛下, 在-78℃下, 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(180mg, 0.34mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M, 0.54mL, 0.86mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2mL)中的3-(3-(二甲基氨基)丙氧基) 苯甲醛(71mg, 0.34mmol)滴加至上述溶液中。添加后, 将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后, 将反应混合物用H₂O(20mL)淬灭并且然后用DCM(20mL X 3)提取。将有机相用H₂O(10mL)洗涤, 干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物, 其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 655 (M+1)⁺。

[0305] 步骤B: 2-丁氧基-7-(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三

噻-4-胺

[0306] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-7-基)(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)甲醇(粗制)在TFA(6ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌24hr。完成后,将反应混合物用水性NaHCO₃(饱和,25ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(18.32mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.15(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.23(t, J=8Hz, 1H), 6.91(d, J=8Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.80(d, J=8Hz, 1H), 4.21(t, J=8Hz, 2H), 4.12(s, 2H), 4.00(t, J=8Hz, 2H), 3.17(t, J=8Hz, 2H), 2.78(s, 6H), 2.13-2.03(m, 2H), 1.72-1.64(m, 2H), 1.45-1.36(m, 2H), 0.93(t, J=8Hz, 3H) ppm。MS:M/e 399 (M+1)⁺。

[0307] 化合物A24:2-丁氧基-7-(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-4-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-4-胺

[0308] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-7-基)(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-4-氟苄基)甲醇

[0309] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-4-胺(257mg, 0.49mmol)在THF(10ml)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M, 0.76ml, 1.22mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2ml)中的3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-4-氟苄醛(110mg, 0.49mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 673 (M+1)⁺。

[0310] 步骤B: 2-丁氧基-7-(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-4-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-4-胺(化合物A24)

[0311] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-7-基)(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-4-氟苄基)甲醇(粗制)在TFA(6ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌24hr。完成后,将反应混合物用水性NaHCO₃(饱和,25ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相在减压下浓缩并将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(43.52mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.14(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.22-7.08(m, 2H), 6.92-6.83(m, 1H), 4.20(t, J=8Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 4.08(t, J=8Hz, 2H), 3.15(t, J=8Hz, 2H), 2.75(s, 6H), 2.18-2.06(m, 2H), 1.72-1.61(m, 2H), 1.45-1.34(m, 2H), 0.92(t, J=8Hz, 3H) ppm。MS:M/e 417 (M+1)⁺。

[0312] 化合物A25:2-丁氧基-7-((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-4-胺

[0313] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-7-基)(4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲醇

[0314] 在N₂下,在-78℃下向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三噻-4-胺(150mg, 0.29mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.27ml, 0.43mmol)并搅拌1h。然后在-78℃下滴加4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-甲醛(114mg, 0.4278mmol)在THF(2mL)中的溶液,添加后,将混合物加温至rt并搅拌3h。将混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,用DCM(30mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经

Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1~5:1)纯化以给出呈黄色油状物的标题产物(103mg,51%)。MS:M/e 713 (M+1)⁺。

[0315] 步骤B:2-丁氧基-7-((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A25)

[0316] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)甲醇(103mg,0.1447mmol)和三乙基硅烷(1mL)在TFA(2mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并用制备型HPLC纯化以给出目标产物(50mg,75.63%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.80(br.s,1H),8.13(1H),8.09(s,1H),7.73-7.54(m,6H),7.39-7.28(m,3H),4.39(d,J=5.5Hz,2H),4.23(s,2H),4.18(t,J=6.5Hz,2H),3.43-3.35(m,2H),3.16-3.11(m,2H),2.08-2.03(m,2H),1.94-1.78(m,2H),1.69-1.57(m,2H),1.41-1.28(m,2H),0.88(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 457 (M+1)⁺。

[0317] 化合物A26:2-丁氧基-7-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0318] 步骤A:2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苄腈

[0319] 向2-氟-5-甲酰基苄腈(447mg,3mmol)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加吡咯烷(234mg,3.3mmol),然后将混合物搅拌2小时,随后添加NaBH₃CN(378mg,6mmol)。添加后,将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以给出呈黄色油状物的目标化合物(350mg,57.2%)。MS:M/e 205 (M+1)⁺。

[0320] 步骤B:2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛

[0321] 在-20℃下,向步骤A的产物(350mg,1.7mmol)在干燥THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加DIBAL-H(1.2M,3.57mL,4.3mmol)。添加后,将反应在室温下搅拌3小时。将反应用水性NH₄Cl淬灭,用EtOAc(20mL×3)提取并过滤。将滤液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=3:1~2:1)纯化以给出呈淡黄色油状物的目标化合物(180mg,51.1%)。MS:M/e 208 (M+1)⁺。

[0322] 步骤C:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0323] 在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.285mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.44mL,0.71mmol)。搅拌1小时后,滴加步骤B的产物(88.7mg,0.428mmol)在THF(2mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续1h。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用EtOAc(10mL×3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以给出目标化合物(55mg,29.4%)。MS:M/e 655 (M+1)⁺。

[0324] 步骤D:2-丁氧基-7-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A26)

[0325] 将步骤C的产物(55mg,0.084mmol)在Et₃SiH/TFA(0.5mL/3mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(20mg,59.8%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.13(s,1H),8.03(s,1H),7.26(s,1H),7.24-7.04(m,3H),4.18-4.13(m,4H),3.45(s,2H),2.35-2.28(m,4H),1.66-1.61(m,6H),1.37-1.29(m,2H),0.90(t,J=7.2Hz,3H) ppm。MS:M/e399 (M+1)⁺。

[0326] 化合物A27:2-丁氧基-7-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0327] 步骤A:2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯甲醛

[0328] 将2-羟基苯甲醛(1.73g,10mmol)、3-氯-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(1.74g,1.1mmol)和 K_2CO_3 (2.76g,20mmol)在DMF(10mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物倾倒入 H_2O (50mL),并用EtOAc(20mL×3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1~100%EtOAc)纯化以给出呈淡黄色油状物的目标化合物(1.96g,76%)。MS:M/e 208(M+1)⁺。

[0329] 步骤B:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)甲醇

[0330] 在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.285mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.44mL,0.71mmol)。搅拌1小时后,滴加步骤A的产物(88.7mg,0.428mmol)在THF(2mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续1h。将反应用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,用EtOAc(10mL×3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC($CH_2Cl_2/MeOH=10:1$)进行纯化以给出呈白色固体的目标化合物(62mg,33%)。MS:M/e 655(M+1)⁺。

[0331] 步骤C:2-丁氧基-7-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A27)

[0332] 将步骤B的产物(62mg,0.095mmol)在 Et_3SiH/TFA (0.5mL/3mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(24mg,63.4%)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.22-7.18(m,2H),7.10(s,1H),6.95(d,J=8.4Hz,1H),6.85(t,J=7.6Hz,1H),4.21(t,J=6.4Hz,2H),4.07(s,2H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),2.23(t,J=7.2Hz,2H),2.08(s,6H),1.85-1.61(m,4H),1.48-1.35(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 399(M+1)⁺。

[0333] 化合物A28:2-丁氧基-7-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0334] 步骤A:4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛

[0335] 将4-(3-溴丙氧基)苯甲醛(300mg,1.2mmol)、吡咯烷(170mg,2.4mmol)、碳酸钠(254mg,2.4mmol)和碘化钾(17mg,0.1mmol)在乙腈(10mL)中的溶液在80℃下加热过夜。将溶液浓缩,用水(10mL)处理并用二氯甲烷(10mL)提取。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=8%)纯化以得到呈无色油状物的产物(200mg,70%)。MS:M/e 234(M+1)⁺。

[0336] 步骤B:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苄基)甲醇

[0337] 在-78℃(用 N^2 吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(210mg,0.4mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.7mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯甲醛(140mg,0.6mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续1小时。将

溶液用 NH_4Cl 溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取,并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过Combiflash(DCM:MeOH=7%)和制备型TLC(DCM:MeOH=6:1)纯化以得到纯产物(108mg,40%)。MS:M/e 681 (M+1)⁺。

[0338] 步骤C:2-丁氧基-7-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A28)

[0339] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苄基)甲醇(108mg,0.16mmol)在三氟乙酸(2mL)和三乙基硅烷(2mL)中的溶液在80℃下加热1小时。浓缩后,将三氟乙酸(1mL)添加至残余物并将混合物在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其用 NaHCO_3 碱化,用乙酸乙酯(5mL)提取,用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=18%)纯化以得到产物(25mg,37%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.11(s,1H),8.02(s,1H),7.25(s,1H),7.20(d,J=8.0Hz,2H),6.83(d,J=8.0Hz,2H),4.20(t,J=8.0Hz,2H),4.05(s,2H),3.95(t,J=8.0Hz,2H),2.51(s,2H),2.43(s,4H),1.88-1.81(m,2H),1.70-1.63(m,6H),1.43-1.37(m,2H),0.92(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 425 (M+1)⁺。

[0340] 化合物A29:2-丁氧基-7-(4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0341] 步骤A:4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)苯甲醛

[0342] 在 N_2 气氛下,在0℃下,将DEAD(1g,6mmol)滴加至4-羟基苯并-醛(0.5g,4mmol)、3-(二乙基氨基)丙-1-醇(0.5g,4mmol)和三苯基膦(1.6g,6mmol)在THF(10mL)中的溶液。将混合物加温至rt且搅拌过夜。将溶液浓缩并通过CombiFlash(PE:EA=80%)纯化以得到呈无色油状物的产物(0.4g,42%)。MS:M/e 236 (M+1)⁺。

[0343] 步骤B:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)苄基)甲醇

[0344] 在-78℃(用 N_2 吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.4mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.6mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)苯甲醛(134mg,0.6mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续1小时。将溶液用 NH_4Cl 溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取,并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过Combiflash(DCM:MeOH=8%)和制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)纯化以得到纯产物(150mg,58%)。MS:M/e 683 (M+1)⁺。

[0345] 步骤C:2-丁氧基-7-(4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A29)

[0346] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(二乙基氨基)丙氧基)苄基)甲醇(150mg,0.22mmol)在三氟乙酸(2mL)和三乙基硅烷(2mL)中的溶液在80℃下加热1小时。浓缩后,将三氟乙酸(2mL)添加至残余物并将混合物在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其用 NaHCO_3 碱化,用乙酸乙酯(5mL)提取,用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)纯化以得到产物(50mg,54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.12(s,1H),8.04(s,1H),7.25(s,1H),7.23(d,J=8.0Hz,2H),6.86(d,J=12.0Hz,2H),4.20(t,J=8.0Hz,2H),4.07(s,2H),4.02(t,J=

8.0Hz, 2H), 3.13 (s, 6H), 2.08 (br. s, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.20 (t, J=8.0Hz, 6H), 0.93 (t, J=8.0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 427 (M+1)⁺.

[0347] 化合物A30: 2-丁氧基-7-((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0348] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲醇

[0349] 在-78℃下向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.23mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.27mL, 0.43mmol)并搅拌1h。然后在-78℃下滴加4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-甲醛(114mg, 0.43mmol)在THF(2mL)中的溶液, 添加后, 将混合物加温至rt并搅拌3h。将混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭, 用DCM(30mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1~5:1)纯化以给出呈黄色油状物的标题产物(124mg, 61%)。MS: M/e 713 (M+1)⁺。

[0350] 步骤B: 2-丁氧基-7-((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A30)

[0351] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲醇(124mg, 0.17mmol)和三乙基硅烷(1mL)在TFA(2mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并用制备型HPLC纯化以给出2-丁氧基-7-((4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(58mg, 73%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.38 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.26-4.18 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H) ppm. MS: M/e 457 (M+1)⁺。

[0352] 化合物A31: 7-(4-(3-氨基丙氧基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0353] 步骤A: 叔丁基(3-(4-甲酰基苯氧基)丙基)氨基甲酸酯

[0354] 向4-羟基苯甲醛(1.22g, 10mmol)、叔丁基(3-羟基丙基)氨基甲酸酯(2.62g, 15mmol)和PPh₃(3.93g, 15mmol)在THF(15mL)中的溶液中滴加DIAD(7.57g, 15mmol, 40%在甲苯溶液中)。然后将混合物在室温下搅拌5小时。将混合物用水(50mL)稀释, 用EtOAc(60mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 并将残余物通过combi flash纯化以给出目标化合物(2.53g, 90%)。MS: M/e 224 (M+H-t-Bu)⁺。

[0355] 步骤B: 叔丁基(3-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)丙基)氨基甲酸酯

[0356] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(300mg, 0.57mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.9mL, 1.42mmol)溶液, 并将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加步骤A的产物(238mg, 0.855mmol)在THF(2mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌0.5h并且然后加温至室温持续2小时。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(50mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通

过制备型TLC (EA/PE=1/3) 纯化以给出目标化合物 (100mg, 粗制)。MS: M/e 727 (M+1)⁺。

[0357] 步骤C: 7-(4-(3-氨基丙氧基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A31)

[0358] 向步骤B的产物 (100mg, 粗制) 在TFA (3mL) 中的混合物中添加Et₃SiH (1mL)。将反应在85℃下加热过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA (3mL), 并将所得混合物在85℃加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化, 用DCM (50mL x 2) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以给出目标化合物 (30mg, 对于两个步骤15%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.68 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.86-1.59 (m, 4H), 1.49-1.35 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H) ppm。MS: M/e 371 (M+1)⁺。

[0359] 化合物A32: 2-丁氧基-7-((6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]吡啶-4-胺

[0360] 步骤A: 6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)烟醛

[0361] 在N₂气氛下, 在0℃下, 将DEAD (2.1g, 12mmol) 滴加至6-羟基烟醛 (1g, 8.1mmol)、3-(二甲基氨基)丙-1-醇 (837mg, 8.1mmol) 和三苯基膦 (3.1g, 12mmol) 在THF (20mL) 中的溶液。将混合物加热至rt且搅拌过夜。将溶液用水 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20mL) 提取, 并用盐水 (10mL) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩并通过CombiFlash (EA至DCM:MeOH=10%) 纯化以得到呈无色油状物的产物 (0.5g, 30%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.40 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.37-2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.88-1.85 (m, 2H) ppm。MS: M/e 209 (M+1)⁺。

[0362] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲醇

[0363] 在-78℃ (用N₂吹扫) 下, 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (420mg, 0.8mmol) 在THF (12mL) 中的冷却的溶液中滴加正丁基锂 (1.6M, 1.3mL)。在-78℃下搅拌30min后, 添加在THF (3mL) 中的6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)烟醛 (250mg, 1.2mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min, 并且然后加热至rt过夜。将溶液用NH₄Cl溶液 (5mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10mL) 提取并用盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其进一步通过Combiflash (DCM:MeOH=8%) 纯化以得到呈白色固体的纯产物 (133mg, 46%)。MS: M/e 656 (M+1)⁺。

[0364] 步骤C: 2-丁氧基-7-((6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A32)

[0365] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲醇 (78mg, 0.12mmol) 在三氟乙酸 (2mL) 和三乙基硅烷 (2mL) 中的溶液在80℃下加热1小时。浓缩后, 将三氟乙酸 (2mL) 添加至残余物并将混合物在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物, 将其用NaHCO₃碱化, 用乙酸乙酯 (5mL) 提取, 用盐水 (5mL) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩并通过制备型TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化以得到产物 (10mg, 21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.20 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.09

(s, 2H), 3.14 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.93 (t, J=8.0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 400 (M+1)⁺。

[0366] 化合物A33: 2-丁氧基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0367] 步骤A: 甲基4-((二乙氧基磷酰基)甲基)苯甲酸酯

[0368] 将甲基4-(溴甲基)苯甲酸酯(5.5g, 24mmol)在亚磷酸三乙酯(15mL)中的溶液在115℃下搅拌4h。将混合物冷却至室温, 浓缩并将残余物通过combi flash纯化以给出目标化合物(6.16g, 90%)。MS: M/e 287 (M+1)⁺。

[0369] 步骤B: 叔丁基4-(4-(甲氧基羰基)苄基)哌啶-1-甲酸酯

[0370] 在-70℃下, 向步骤A的产物(6.16g, 21.54mmol)在THF(60mL)中的溶液中滴加LDA(12mL, 23.69mmol)。在该温度下搅拌30min后, 添加叔丁基4-氧代哌啶-1-甲酸酯(4.7g, 23.69mmol)在THF(10mL)中的溶液。将所得混合物缓慢加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(80mL x 2)提取。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combi flash纯化以给出目标化合物(4.5g, 63%)。MS: M/e 276 (M+H-tBu)⁺。

[0371] 步骤C: 叔丁基4-(4-(甲氧基羰基)苄基)哌啶-1-甲酸酯

[0372] 向步骤B的产物(4.5g, 13.6mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中添加10% Pd/C(450mg)。在H₂气氛(气囊)下, 将反应在室温下搅拌4h。将催化剂滤出, 并将滤液浓缩以给出目标化合物(4g, 88%)。MS: M/e 278 (M+H-tBu)⁺。

[0373] 步骤D: 叔丁基4-(4-(羟基甲基)苄基)哌啶-1-甲酸酯

[0374] 在0℃下, 向LiAlH₄(273mg, 7.2mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加在THF(10mL)中的步骤C的产物(2g, 6mmol)。添加后, 将所得混合物缓慢加温至室温过夜。将反应用饱和的水(0.3mL)、10% NaOH溶液(0.3mL)和水(0.9mL)淬灭。将所得混合物过滤并将滤液浓缩以给出目标化合物(1.65g, 90%)。¹H NMR(400MHz, CD₃Cl) δ 7.28 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.06 (d, J=12.8Hz, 2H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.53 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.73-1.54 (m, 5H), 1.44 (s, 9H) ppm。

[0375] 步骤E: 叔丁基4-(4-甲酰基苄基)哌啶-1-甲酸酯

[0376] 在0℃下, 向步骤D的产物(1.65g, 5.4mmol)在THF(30mL)中的溶液中分若干批次添加戴斯-马丁试剂(4.58g, 10.8mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应用饱和K₂CO₃溶液淬灭, 通过硅藻土垫过滤, 用EA(50mL)洗涤。将滤液用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过combi flash纯化以给出目标化合物(475mg, 29%)。MS: M/e 248 (M+H-tBu)⁺。

[0377] 步骤F: 叔丁基4-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄基)哌啶-1-甲酸酯

[0378] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg, 0.38mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.6mL, 0.95mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加步骤E的产物(172mg, 0.57mmol)在THF(2mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌0.5h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(50mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型

TLC (EA/PE=1/2) 纯化以给出目标化合物 (60mg, 粗制)。MS: M/e 751 (M+1)⁺。

[0379] 步骤G: 2-丁氧基-7-(4-(哌啶-4-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A33)

[0380] 向步骤F的产物 (60mg, 0.08mmol) 在TFA (3mL) 中的混合物中添加Et₃SiH (0.5mL)。将反应在85℃下加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化, 用DCM (60mL) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以给出目标化合物 (4mg, 对于两个步骤3%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.19 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.00 (d, J=12.0Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.44 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.75-1.49 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 395 (M+1)⁺。

[0381] 化合物A34: 2-丁氧基-7-((5-氯-6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0382] 步骤A: 5-氯-6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)烟醛

[0383] 向5,6-二氯烟醛 (1.76g, 10mmol) 和K₂CO₃ (1.65g, 12mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中添加3-(二甲基氨基)丙-1-醇 (1.13g, 11mmol)。然后将混合物在N₂下在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 用水 (50mL) 稀释, 用EtOAc (50mL x 2) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 并将残余物通过快速色谱纯化以给出目标化合物 (0.5g, 21%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.50 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.56 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.15-2.03 (m, 2H) ppm。MS: M/e 243 (M+1)⁺。

[0384] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(5-氯-6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲醇

[0385] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (200mg, 0.38mmol) 在THF (8mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (0.6mL, 0.95mmol) 溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加步骤A的产物 (138mg, 0.57mmol) 在THF (2mL) 中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc (50mL x 2) 提取, 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) 纯化以给出目标化合物 (60mg, 粗制)。MS: M/e 690 (M+1)⁺。

[0386] 步骤C: 2-丁氧基-7-((5-氯-6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A34)

[0387] 向步骤B的产物 (60mg, 粗制) 在TFA (3mL) 中的混合物中添加Et₃SiH (0.5mL) 并将所得混合物在80℃下加热过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA (3mL), 并将所得混合物在85℃加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化, 用DCM (50mL x 2) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以给出目标化合物 (8mg, 对于两个步骤5%)。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.38 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.28 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.59 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 434 (M+1)⁺。

[0388] 化合物A35: 2-丁氧基-7-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-3-氟苄基)咪唑并[2,1-f]

[1,2,4]三嗪-4-胺

[0389] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-3-氟苄基)甲醇

[0390] 在N₂下,在-78℃下向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.27mL,0.43mmol)并搅拌1h。然后在-78℃下,滴加4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-3-氟苯甲醛(96mg,0.43mmol)在THF(2mL)中的溶液,然后将混合物加温至rt并搅拌3h。将混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,用DCM(30mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1~5:1)纯化以给出呈黄色油状物的产物(136mg,70.86%)。MS:M/e 673 (M+1)⁺。

[0391] 步骤B:2-丁氧基-7-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-3-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A35)

[0392] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-3-氟苄基)甲醇(136mg,0.2mmol)和三乙基硅烷(1mL)在TFA(2mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并用制备型HPLC纯化以给出产物(34mg,40%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.36(br.s,1H),8.14(s,1H),8.07(s,1H),7.30(s,1H),7.19(d,J=12.6Hz,1H),7.13-7.02(m,2H),4.20(t,J=6.5Hz,2H),4.11-4.02(m,4H),3.20(dd,J=15.2,5.5Hz,2H),2.81(d,J=4.8Hz,6H),2.09(dt,J=12.3,6.1Hz,2H),1.76-1.57(m,2H),1.47-1.33(m,2H),0.92(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 417 (M+1)⁺。

[0393] 化合物A36:2-丁氧基-7-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0394] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟苄基)甲醇

[0395] 在-78℃下向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.27mL,0.43mmol)并搅拌1h。然后在-78℃下滴加4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟苯甲醛(96mg,0.43mmol)在THF(2mL)中的溶液,添加后,将混合物加温至rt并搅拌3hr。将混合物用饱和氯化铵溶液(5mL)淬灭,用DCM(30mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1~5:1)纯化以给出呈黄色油状物的产物(107mg,55.8%)。MS:M/e 673 (M+1)⁺。

[0396] 步骤B:2-丁氧基-7-(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A36)

[0397] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-氟苄基)甲醇(107mg,0.16mmol)和三乙基硅烷(1mL)在TFA(2mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并用制备型HPLC纯化以给出标题产物(48mg,72.6%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.32(s,1H),8.14(s,1H),8.06(s,1H),7.37-7.07(m,2H),6.82(dd,J=11.9,2.1Hz,1H),6.72(d,J=8.4Hz,1H),4.19(t,J=6.5Hz,2H),4.08(s,2H),4.02(t,J=5.9Hz,2H),3.25-3.17(m,2H),2.80(s,6H),2.12-2.00(m,2H),1.74-1.59(m,2H),1.47-1.34(m,2H),0.92(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 417 (M+1)⁺。

[0398] 化合物A37:7-((6-(2-氨基乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0399] 步骤A:叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯

[0400] 将 K_2CO_3 (2.76g, 20mmol) 添加至6-氯烟醛 (1.41g, 10mmol) 和叔丁基(2-羟基乙基)氨基甲酸酯 (1.61g, 10mmol) 在DMA (20mL) 中的溶液中, 将反应混合物在80℃下搅拌过夜, 冷却至室温。将溶液用 H_2O (10mL) 淬灭。将水溶液用EA (20mL x 4) 提取。将收集的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到产物 (120mg, 4%)。MS: M/e 267 (M+1)⁺。

[0401] 步骤B:叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯

[0402] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (158mg, 0.3mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (0.38mL, 0.6mmol) 溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。10min后, 滴加步骤A的产物 (120mg, 0.45mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌20min。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 用EtOAc (5mL x 3) 提取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以给出目标化合物 (80mg, 37%)。MS: M/e 714 (M+1)⁺。

[0403] 步骤C:7-((6-(2-氨基乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A37)

[0404] 向步骤B的产物 (80mg, 0.11mmol) 在TFA (1mL) 中的混合物中添加 Et_3SiH (1mL)。将反应在80℃下加热3h。将混合物浓缩至干燥, 并将残余物用TFA (2mL) 处理。将反应在80℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用 $NaHCO_3$ 溶液碱化, 用DCM (30mL) 提取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以给出标题产物 (12mg, 33%)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.35-4.21 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.06 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 4H), 0.98 (t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS: M/e 358 (M+1)⁺。

[0405] 化合物A38:7-(4-(((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0406] 步骤A:叔丁基(1R,5S)-3-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯

[0407] 在 N_2 气氛下, 在0℃下, 将DIAD (3.8mL, 7.2mmol) 滴加至2-氟-4-羟基苯甲醛 (500mg, 3.6mmol)、叔丁基(1R,5S)-3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯 (817mg, 3.6mmol) 和三苯基膦 (1.8g, 7.2mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中。将混合物加温至rt且搅拌过夜。将溶液用水 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20mL) 提取, 并用盐水 (10mL) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩并通过CombiFlash (PE:EA=10%) 纯化以得到呈无色油状物的产物 (330mg, 27%)。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 7.83 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.72 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 6.57 (dd, J=12, 4.0Hz, 1H), 4.70 (t, J=4.0Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.20 (d, J=12.0Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.49 (s, 9H) ppm。MS: M/e 350 (M+1)⁺。

[0408] 步骤B:叔丁基(1R,5S)-3-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯

[0409] 在-78℃(用N²吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.38mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.6mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的叔丁基(1R,5S)-3-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(199mg,0.57mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt过夜。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过CombiFlash(PE:EA=30%)纯化以得到呈红色油状物的纯产物(190mg,63%)。MS:M/e 797 (M+1)⁺。

[0410] 步骤C:7-(4-(((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A38)

[0411] 将叔丁基(1R,5S)-3-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯三乙基硅烷(190mg,0.24mmol)在三乙基硅烷(3mL)和三氟乙酸(3mL)中的混合物在80℃下加热2hr。将溶液浓缩,向其中添加三氟乙酸(2mL)并在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其用NaHCO₃水(5mL)碱化,用乙酸乙酯(5mL)提取,用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到产物(30mg,33%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.14(s,1H),8.04(s,1H),7.25(s,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),6.72(d,J=12.0Hz,1H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),4.59(s,1H),4.19(t,J=8.0Hz,2H),4.06(s,2H),3.37(s,2H),1.99-1.91(m,4H),1.77(s,1H),1.74(s,1H),1.68-1.64(m,4H),1.44-1.35(m,2H),0.92(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 441 (M+1)⁺。

[0412] 化合物A39:1-(4-(4-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-2-(二甲基氨基)乙烷-1-酮

[0413] 向2-丁氧基-7-(4-(哌嗪-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(20mg,0.052mmol)、二甲基甘氨酸(5mg,0.05mmol)和DIEA(12mg,0.1mmol)在THF(4mL)中的混合物中添加HATU(19mg,0.05mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将反应用水稀释,用DCM(20mL x 2)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(2mg,8.3%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.34-7.24(m,5H),4.28(t,J=6.4Hz,2H),4.19(s,2H),4.09(s,2H),3.66-3.58(m,2H),3.54(s,2H),3.43-3.36(m,2H),2.84(s,6H),2.55-2.40(m,4H),1.83-1.70(m,2H),1.55-1.45(m,2H),0.98(t,J=7.6Hz,3H) ppm。MS:M/e 481 (M+1)⁺。

[0414] 化合物A40:2-丁氧基-7-((5-氯-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0415] 步骤A:叔丁基4-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

[0416] 向NaH(0.6g,15mmol)在DMA(15mL)中的溶液中添加叔丁基4-羟基哌啶-1-甲酸酯(2.2g,11mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。然后添加5-溴-2,3-二氯吡啶(2.26g,10mmol)在DMA(5mL)中的溶液,并将所得混合物在N₂保护下,在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,用EtOAc(60mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(2.23g,57%)。MS:M/e 335 (M+H-t-Bu)⁺。

[0417] 步骤B:叔丁基4-((3-氯-5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

[0418] 向步骤A的产物(2.23g, 5.7mmol)在THF(15mL)中的溶液中滴加正丁基锂(5.3mL, 8.55mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加DMF(500mg, 6.3mmol)并将所得混合物在-70℃下搅拌2h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(40mL x 2)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过combi flash纯化以给出呈油状物的目标化合物(350mg, 18%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.93(s, 1H), 8.49(d, J=2.0Hz, 1H), 8.12(d, J=2.0Hz, 1H), 5.49-5.41(m, 1H), 3.79-3.65(m, 2H), 3.49-3.38(m, 2H), 2.05-1.92(m, 2H), 1.91-1.78(m, 2H), 1.47(s, 9H) ppm。MS:M/e 341 (M+1)⁺。

[0419] 步骤C:叔丁基4-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

[0420] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg, 0.38mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.6mL, 0.95mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加步骤B的产物(155mg, 0.456mmol)在THF(2mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续5h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(EA/PE=1/2)纯化以给出目标化合物(80mg, 粗制)。MS:M/e 788 (M+1)⁺。

[0421] 步骤D:2-丁氧基-7-((5-氯-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A40)

[0422] 向步骤C的产物(80mg, 粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(0.5mL)并将所得混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将残余物通过备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化,用DCM(50mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以给出目标化合物(20mg, 对于两个步骤45%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.15(s, 1H), 8.10-8.01(m, 2H), 7.84(d, J=2.0Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 5.15-5.04(m, 1H), 4.19(t, J=6.4Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 3.02-2.90(m, 2H), 2.64-2.53(m, 2H), 1.98-1.86(m, 2H), 1.72-1.60(m, 2H), 1.59-1.46(m, 2H), 1.44-1.32(m, 2H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 432 (M+1)⁺。

[0423] 化合物A41:7-(4-(((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0424] 步骤A:叔丁基(1S,4S)-5-(4-甲酰基苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

[0425] 将4-(氯甲基)苯甲醛(2g, 12.9mmol)、叔丁基(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯(3.06g, 15.5mmol)和K₂CO₃(3.56g, 25.8mmol)在CH₃CN(30mL)中的混合物在50℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温。将混合物用水(50mL)稀释并用EA(30mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过combi flash纯化以获得呈棕色油状物的标题化合物(3.8g, 产率:93.1%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.98(s, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 2H), 7.56(d, J=8.0Hz, 2H), 3.79(s, 2H), 3.42-3.37(m, 2H), 3.19-3.00(m, 1H), 2.83-2.70(m, 1H), 2.53-2.38(m, 1H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.72-1.55(m, 1H), 1.48-1.32(m, 10H) ppm。MS:M/e 317 (M+1)⁺。

[0426] 步骤B:叔丁基(1S,4S)-5-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,

1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯

[0427] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.45mL)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后在-78℃下将在THF(0.5mL)中的步骤A的产物(135mg,0.43mmol)添加至系统。将反应加温至室温并搅拌过夜。在室温,将反应用饱和水性NH₄Cl淬灭。将混合物用EA(20mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过combiflash纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(140mg,产率:63.3%)。MS:M/e 764 (M+1)⁺。

[0428] 步骤C:7-(4-(((1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A41)

[0429] 在室温下向步骤B的产物(140mg,0.18mmol)在Et₃SiH(4mL)中的搅拌溶液中添加CF₃COOH(4mL)。将混合物在80℃搅拌1小时。将反应冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于CF₃COOH(4mL)。并将混合物在80℃搅拌过夜。将反应冷却至室温。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(12mg,产率:16.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.19-7.97(m,2H),7.30(s,1H),7.25-7.19(m,4H),4.20(t,J=6.4Hz,2H),4.11(s,2H),3.67-3.55(m,2H),3.31-3.18(m,2H),3.03(d,J=9.6Hz,1H),2.68(t,J=8.4Hz,2H),2.36(d,J=9.6Hz,1H),1.77-1.60(m,3H),1.49-1.33(m,3H),0.92(t,J=7.2Hz,3H) ppm。MS:M/e408 (M+1)⁺。

[0430] 化合物A42:2-丁氧基-7-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0431] 步骤A:4-溴苯乙基4-甲基苯磺酸酯

[0432] 向2-(4-溴苯基)乙烷-1-醇(4g,20mmol)在DCM(40mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(4.12g,20.14mmol)和Et₃N(2.18g,20.14mmol)。将反应混合物在rt下搅拌过夜。向混合物中添加1N HCl水溶液(40mL)并用DCM(20mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩以给出呈黄色油状物的产物(7.7g,100%),并无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0433] 步骤B:1-(4-溴苯乙基)吡咯烷

[0434] 向4-溴苯乙基4-甲基苯磺酸酯(7g,20mmol)在MeCN(50mL)中的搅拌溶液中添加吡咯(5.6g,77mmol)和Et₃N(8g,80mmol)。将反应混合物在rt下搅拌过夜。将混合物真空浓缩。向残余物中添加H₂O(40mL)并用DCM(20mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出呈黄色油状物的产物(4.3g,86%)。MS:M/e 254 (M+1)⁺。

[0435] 步骤C:4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲醛

[0436] 向冷却至-78℃并在氮气气氛下的1-(4-溴苯乙基)吡咯烷(1g,4mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,4.4mmol,2.7mL)。搅拌60min后,缓慢添加DMF(876mg,12mmol)在THF(3mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(600mg,73.8%)。MS:M/e 204 (M+1)⁺。

[0437] 步骤D: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)甲醇

[0438] 向在氮气气氛下冷却至-78℃的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.29mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中, 0.71mmol, 0.47mL)。搅拌20min后, 缓慢添加4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲醛(87.5mg, 0.43mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌过夜。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(80mg, 43%)。MS: M/e 651 (M+1)⁺。

[0439] 步骤E: 2-丁氧基-7-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A42)

[0440] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苄基)甲醇(80mg, 0.123mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(14mg, 29%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.12(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.21(d, J=7.8Hz, 2H), 7.13(d, J=7.8Hz, 2H), 4.20(t, J=6.5Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 2.71-2.59(m, 2H), 2.65(s, 2H), 2.50(s, 4H), 1.68-1.57(m, 6H), 1.45-1.36(m, 2H), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS: M/e 395 (M+1)⁺。

[0441] 化合物A43: 7-(4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0442] 步骤A: 叔丁基(1-(4-甲酰基苄基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯

[0443] 向4-(溴甲基)苯甲醛(0.4g, 2mmol)和DIEA(0.52g, 4mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加叔丁基哌啶-4-基氨基甲酸酯(0.44g, 2.2mmol)。然后将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释, 用EtOAc(80mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 并将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(0.6g, 94%)。MS: M/e 319 (M+1)⁺

[0444] 步骤B: 叔丁基(1-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄基)哌啶-4-基)氨基甲酸酯

[0445] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(380mg, 0.72mmol)在THF(12mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1mL, 1.6mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加步骤A的产物(276mg, 0.868mmol)在THF(3mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(50mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(60mg, 粗制)。MS: M/e 766 (M+1)⁺。

[0446] 步骤C: 7-(4-((4-氨基哌啶-1-基)甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A43)

[0447] 向步骤B的产物(60mg, 粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(0.5mL)。将所得混合物在85℃下加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化, 用DCM(50mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以

给出目标化合物 (7mg, 对于两个步骤 2.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.19 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.15-2.80 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 1.89 (t, J=10.4Hz, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H) ppm。MS: M/e 410 (M+1)⁺。

[0448] 化合物 A44: 2-丁氧基-7-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0449] 步骤 A: 4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯甲醛

[0450] 向 4-(溴甲基)苯甲醛 (459mg, 2.3mmol) 在 MeCN (15mL) 中的搅拌溶液中添加 N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (319mg, 2.8mmol) 和 Et₃N (929mg, 9.2mmol)。将反应混合物在 rt 下搅拌过夜。将混合物真空浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以给出呈黄色油状物的产物 (100mg, 18.7%)。MS: M/e 233 (M+1)⁺。

[0451] 步骤 B: 4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)甲醇

[0452] 向在氮气气氛下冷却至 -78℃ 的 4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-7-溴咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)丁烷-2-吡咯 (150mg, 0.28mmol) 在 THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加正丁基锂 (1.6M 在己烷中, 0.7mmol, 0.43mL)。搅拌 60min 后, 缓慢添加 4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯甲醛 (80mg, 0.34mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。将反应混合物缓慢升温至 rt 并搅拌 2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并用 EtOAc (15mL x 3) 提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩以给出粗产物 (110mg, 57.8%), 其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 680 (M+1)⁺。

[0453] 步骤 C: 2-丁氧基-7-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物 A44)

[0454] 将 4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苄基)甲醇 (110mg, 0.162mmol) 在 TFA (3mL) 和 Et₃SiH (3mL) 中的溶液在 80℃ 下搅拌 2h。将反应混合物真空浓缩以除去 TFA 和 Et₃SiH。向残余物中添加 TFA (5mL) 并在 85℃ 搅拌过夜。将混合物冷却至 rt 并真空浓缩。将粗产物通过制备型 HPLC 纯化以给出产物 (30mg, 43.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 4H), 4.19 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.61 (t, J=8.0Hz, 1H), 2.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.38 (dd, J=14.7, 8.5Hz, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.81 (dd, J=13.3, 6.0Hz, 1H), 1.72-1.53 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H) ppm。MS: M/e 424 (M+1)⁺。

[0455] 化合物 A45: 2-丁氧基-7-((5-氯-6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0456] 步骤 A: 3-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)-N,N,2,2-四甲基丙-1-胺

[0457] 向 NaH (60%, 600mg, 15mmol) 在 DMA (15mL) 中的搅拌悬浮液中添加 3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇 (1.44g, 1.1mmol) 在 DMA (2mL) 中的溶液。搅拌 30min 后, 添加 5-溴-2,3-二氯吡啶 (2.26g, 10mmol) 在 DMA (2mL) 中的溶液。添加后, 将反应在 80℃ 下搅拌过夜。将反应用 H₂O (10mL) 淬灭, 并用 EtOAc (20mL x 3) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄

干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=20:1~5:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(2.3g,71.5%)。MS:M/e 321 (M+1)⁺。

[0458] 步骤B:5-氯-6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)烟醛

[0459] 在-78℃下,向步骤A的产物(961.5mg,3mmol)在干燥THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M,2.8mL,4.5mL)。搅拌30min后,添加DMF(337mg,4.5mmol)并搅拌2小时。将反应用水性NH₄Cl淬灭,并用EtOAc(10mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1~1:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(550mg,68%)。MS:M/e 271 (M+1)⁺。

[0460] 步骤C:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(5-氯-6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基)甲醇

[0461] 在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.286mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.44mL,0.71mmol)。搅拌1小时后,滴加步骤B的产物(115mg,0.428mmol)在THF(2mL)中的溶液。将所得混合物搅拌过夜。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用EtOAc(10mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(100%EtOAc)纯化以给出目标化合物(60mg,29.3%)。MS:M/e 718 (M+1)⁺。

[0462] 步骤D:2-丁氧基-7-((5-氯-6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A45)

[0463] 将步骤C的产物(70mg,0.095mmol)在Et₃SiH/TFA(0.5mL/3mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(20mg,54.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.15(s,1H),8.07(s,2H),7.85(d,J=2.0Hz,1H),7.34(s,1H),4.19(t,J=6.4Hz,2H),4.10(s,2H),4.04(s,2H),2.30-2.15(m,8H),1.73-1.61(m,2H),1.44-1.35(m,2H),0.98-0.88(m,9H) ppm。MS:M/e 462 (M+1)⁺。

[0464] 化合物A46:7-(4-(氨基甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0465] 步骤A:叔丁基(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄基)氨基甲酸酯

[0466] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.38mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.5mL,0.76mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1.5h后,滴加叔丁基(4-甲酰基苄基)氨基甲酸酯(107mg,0.456mmol)在THF(1mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续1h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(50mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(90mg,粗制)。MS:M/e 683 (M+1)⁺。

[0467] 步骤B:7-(4-(氨基甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A46)

[0468] 向步骤A的产物(90mg,粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(0.5mL)。将反应在85℃下加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化,用DCM(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以得到产物(10mg,对于两个步骤10%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.11(s,1H),8.03(s,1H),7.27(s,1H),7.25-7.22(m,4H),4.42(t,J=6.4Hz,2H),4.10(s,2H),3.67(s,2H),1.75-1.60(m,

2H), 1.50-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.6Hz, 3H) ppm. MS: M/e 327 (M+1)⁺。

[0469] 化合物A47: 2-丁氧基-7-(4-((4-苯氧基哌啶-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0470] 步骤A: 4-((4-苯氧基哌啶-1-基)甲基)苯甲醛

[0471] 向4-(溴甲基)苯甲醛(0.4g, 2mmol)和DIPEA(0.36g, 3mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加4-苯氧基哌啶(0.35g, 2mmol)。然后将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用水(50mL)稀释, 用EtOAc(60mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 并将残余物通过快速色谱纯化以给出目标化合物(0.22g, 37%)。MS: M/e 296 (M+1)⁺。

[0472] 步骤B: 叔丁基(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-((4-苯氧基哌啶-1-基)甲基)苄基)甲醇

[0473] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.285mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.4mL, 0.64mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加步骤A的产物(100mg, 0.34mmol)在THF(1mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(50mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC(EA/PE=1/1)纯化以给出目标化合物(95mg, 粗制)。MS: M/e 743 (M+1)⁺。

[0474] 步骤C: 2-丁氧基-7-(4-((4-苯氧基哌啶-1-基)甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A47)

[0475] 向步骤B的产物(95mg, 粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(1mL)并将所得混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(3mL), 并将所得混合物在85℃加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化, 用DCM(60mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以给出目标化合物(15mg, 对于两个步骤11%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.29-7.18(m, 6H), 6.96-6.85(m, 3H), 4.42-4.28(m, 1H), 4.19(t, J=6.4Hz, 2H), 4.12(s, 2H), 3.43(s, 2H), 2.70-2.58(m, 2H), 2.25-2.10(m, 2H), 1.98-1.82(m, 2H), 1.72-1.50(m, 4H), 1.46-1.32(m, 2H), 0.91(t, J=7.8Hz, 3H) ppm. MS: M/e 487 (M+1)⁺。

[0476] 化合物A48: 2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0477] 步骤A: 7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0478] 向NaH(80mg, 2mmol)在THF(5mL)中的悬浮液中添加(5-甲基异噁唑-3-基)甲醇(226mg, 2mmol)。在室温下搅拌30min后, 添加7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(240mg, 0.5mmol)在THF(2mL)中的溶液。然后将混合物在80℃下搅拌6h。将混合物冷却至室温, 用水(30mL)稀释, 用EtOAc(60mL)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 并将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(200mg, 71%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.50(s, 1H), 7.18(d, J=8.4Hz, 4H), 6.88-6.82(m, 4H), 6.18(s, 1H), 5.61(s, 2H), 5.43(s, 2H), 4.85(s, 2H), 3.80(s, 6H), 2.40(s, 3H) ppm. MS: M/e 565 (M+1)⁺。

[0479] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)咪唑并

[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0480] 向步骤A的产物(100mg,0.177mmol)在THF(3mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.3mL,0.44mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(80mg,0.424mmol)在THF(1mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续4h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(50mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(50mg,粗制)。MS:M/e 676 (M+1)⁺。

[0481] 步骤C:2-((5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基)-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A48)

[0482] 向步骤B的产物(50mg,粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(0.5mL)。将反应在85℃下加热16h。将混合物浓缩至干燥,并将残余物用TFA(3mL)处理。将反应在85℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化,用DCM(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以给出目标化合物(10mg,对于两个步骤13%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.28(s,1H),8.19(s,1H),7.34(s,1H),7.30-7.15(m,4H),6.27(s,1H),5.31(s,2H),4.12(s,2H),3.51(s,2H),2.44-2.33(m,7H),1.75-1.62(m,4H) ppm。MS:M/e 420 (M+1)⁺。

[0483] 化合物A49:2-丁氧基-7-(4-(((1R,5S)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0484] 步骤A:4-(((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苯甲醛盐酸盐

[0485] 将叔丁基(1R,5S)-3-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(330mg,1mmol)在HCl/二噁烷(4M,4mL)中的溶液在rt下搅拌过夜。将溶液浓缩以得到呈白色固体的HCl盐的产物(250mg,92%)。MS:M/e 252 (M+1)⁺。

[0486] 步骤B:4-(((1R,5S)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苯甲醛

[0487] 将碘乙烷(156mg,1mmol)添加至4-(((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苯甲醛盐酸盐(150mg,0.5mmol)和K₂CO₃(138mg,1mmol)在THF(3mL)和DMF(3mL)中的溶液中。将溶液在rt下搅拌过夜,添加水(10mL),用乙酸乙酯(10mL)提取,并用盐水(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)纯化以得到纯产物(60mg,41%)。MS:M/e 278 (M+1)⁺。

[0488] 步骤C:4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(((1R,5S)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)甲醇

[0489] 在-78℃(用N₂吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(100mg,0.19mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.3mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的4-(((1R,5S)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苯甲醛(58mg,0.21mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续2hr。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(5mL)提取并用盐水(5mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过制备型TLC(DCM:MeOH=8:1)纯化以得到产物(30mg,22%)。MS:M/e 725 (M+1)⁺。

[0490] 步骤D:2-丁氧基-7-(4-(((1R,5S)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A49)

[0491] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(((1R,5S)-8-乙基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)甲醇(28mg, 0.04mmol)在三乙基硅烷(2mL)和三氟乙酸(2mL)中的溶液在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化以得到产物(15mg,83%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.22(s,1H),8.16(s,1H),8.09(s,1H),7.28(s,1H),7.24(t,J=8.0Hz,1H),6.91(dd,J=12.0,J=4.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),4.71(s,1H),4.20(t,J=8.0Hz,2H),4.08(s,2H),3.96(s,2H),3.03-2.96(m,2H),2.34-2.30(m,2H),2.21-2.08(m,6H),1.70-1.63(m,2H),1.45-1.36(m,2H),1.24-1.21(m,3H),0.92(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 469(M+1)⁺。

[0492] 化合物A50:2-丁氧基-7-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0493] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲醇

[0494] 向冷却至-78℃并在氮气气氛下的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.28mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,0.7mmol,0.43mL)。搅拌60min后,缓慢添加5-甲氧基吡啶甲醛(50mg,0.34mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并通过EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩以给出标题产物(200mg,100%),其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 585(M+1)⁺。

[0495] 步骤B: 2-丁氧基-7-((5-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A50)

[0496] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(5-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(200mg,0.28mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(10mg,10.8%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.18(d,J=2.8Hz,1H),8.13(s,1H),8.03(s,1H),7.31(dd,J=8.5,2.8Hz,1H),7.28(s,1H),7.24(d,J=8.6Hz,1H),4.23(s,2H),4.15(t,J=6.5Hz,2H),3.78(s,3H),1.68-1.57(m,2H),1.43-1.30(m,2H),0.90(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 329(M+1)⁺。

[0497] 化合物A51:2-丁氧基-7-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0498] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇

[0499] 向冷却至-78℃并在氮气气氛下的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.28mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,0.7mmol,0.43mL)。搅拌60min后,缓慢添加6-甲氧基吡啶甲醛(50mg,0.34mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,

真空浓缩以给出标题产物 (250mg, 100%), 其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 585 (M+1)⁺。

[0500] 步骤B: 2-丁氧基-7-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A51)

[0501] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-甲氧基吡啶-2-基)甲醇(250mg, 0.28mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(25mg, 27.2%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.15(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60(t, J=7.8Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.80(d, J=7.3Hz, 1H), 6.65(d, J=8.2Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 4.15(t, J=6.5Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 1.68-1.56(m, 2H), 1.37(dd, J=15.0, 7.5Hz, 2H), 0.90(t, J=7.4Hz, 3H) ppm。MS: M/e 329 (M+1)⁺。

[0502] 化合物A52: 7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺

[0503] 步骤A: 7-溴-N2-(呋喃-2-基甲基)-N4,N4-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺

[0504] 将7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg, 0.41mmol)、呋喃-2-基甲胺(80mg, 0.28mmol)和DIEA(106mg, 0.82mmol)在n-BuOH(5mL)中的溶液在密封管中在120℃下加热48hr。将溶液冷却, 浓缩并进一步通过制备型TLC(PE:EA=2:1)纯化以得到纯产物(70mg, 31%)。MS: M/e 549 (M+1)⁺。

[0505] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((呋喃-2-基甲基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0506] 在-78℃(用N₂吹扫)下, 向(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((呋喃-2-基甲基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇(70mg, 0.13mmol)在THF(5mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.2mL)。在-78℃下搅拌30min后, 添加在THF(1mL)中的4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(37mg, 0.20mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min, 并且然后加温至rt过夜。将溶液用NH₄Cl溶液(2mL)淬灭, 用乙酸乙酯(10mL)提取, 并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其进一步通过制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)纯化以得到产物(15mg, 18%)。MS: M/e 660 (M+1)⁺。

[0507] 步骤C: 7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺(化合物A52)

[0508] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((呋喃-2-基甲基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇(15mg, 0.02mmol)在三乙基硅烷(2mL)和三氟乙酸(2mL)中的溶液在80℃下加热过夜。将溶液蒸发以得到残余物, 将其通过制备型HPLC纯化以得到产物(5mg, 50%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.86(br.s, 1H), 7.86(br.s, 1H), 7.44(d, J=8.0Hz, 2H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 7.31(s, 1H), 4.31(d, J=8.0Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 3.35-3.31(m, 2H), 3.12-3.05(m, 2H), 2.05-2.02(m, 2H), 1.86-1.81(m, 2H) ppm。MS: M/e 324 (M+1)⁺。

[0509] 化合物A53: 2-丁氧基-7-((6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基)

甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0510] 步骤A:6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)烟腈

[0511] 向NaH(60%,600mg,15mmol)在DMA(15mL)中的搅拌悬浮液中添加3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙-1-醇(1.44g,1.1mmol)在DMA(2mL)中的溶液。搅拌30min后,添加6-氯烟腈(1.38g,10mmol)在DMA(2mL)中的溶液。添加后,将反应在80℃下搅拌过夜。将反应用水性NH₄Cl淬灭,并用EtOAc(20mL×3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=20:1)纯化以给出呈白色固体的目标化合物(240mg,10.3%)。MS:M/e 234(M+1)⁺。

[0512] 步骤B:6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)烟醛

[0513] 在-20℃下,向步骤A的产物(233mg,1mmol)在干燥THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加DIBAL-H(1.2M,2mL,2.5mmol)。添加后,将反应搅拌3小时。将反应用水性NH₄Cl淬灭,并用EtOAc(10mL×3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1~2:1)纯化以给出呈白色固体的目标化合物(120mg,50.8%)。MS:M/e 237(M+1)⁺。

[0514] 步骤C:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基)甲醇

[0515] 在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.286mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.44mL,0.71mmol)。搅拌1小时后,滴加步骤B的产物(115mg,0.428mmol)在THF(2mL)中的溶液。将所得混合物搅拌过夜。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,用EtOAc(10mL×3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(100%EtOAc)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(45mg,23%)。MS:M/e 684(M+1)⁺。

[0516] 步骤D:2-丁氧基-7-((5-氯-6-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A53)

[0517] 将步骤C的产物(45mg,0.066mmol)在Et₃SiH/TFA(0.5mL/3mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(10mg,35.4%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.14(s,1H),8.11(s,1H),8.05(s,1H),7.59(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.30(s,1H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),4.19(t,J=6.5Hz,2H),4.07(s,2H),3.94(s,2H),2.18(s,8H),1.72-1.59(m,2H),1.47-1.34(m,2H),0.96-0.86(m,9H)ppm。MS:M/e 428(M+1)⁺。

[0518] 化合物A54:2-异丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0519] 步骤A:7-溴-2-异丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0520] 分若干批次将钠(1g)添加至搅拌的2-甲基丙-1-醇(10g)中。将混合物在80℃下搅拌2h。将上述澄清溶液添加至7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.25g,0.51mmol)中。将该混合物加热至80℃并且搅拌1h。完成后,将混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml×3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法用0-20%在PE中的EA纯化以得到呈白色固体的产物

(0.18g, 67%)。MS: M/e 526 (M+1)⁺。

[0521] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-异丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇

[0522] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-异丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(180mg, 0.34mmol)在THF(10ml)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M, 0.54ml, 0.86mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2ml)中的4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(97mg, 0.51mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS: M/e 637 (M+1)⁺。

[0523] 步骤C: 2-异丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A54)

[0524] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-异丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇(粗制)在TFA(6ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌24h。完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于EA(30ml)中并用水性NaHCO₃(饱和, 25ml)和盐水(20ml)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(13.83mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.49-7.42(m, 4H), 7.33(s, 1H), 4.65(s, 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.33(s, 2H), 4.26(s, 2H), 4.04(d, J=4Hz, 2H), 2.16-1.98(m, 7H), 1.02(d, J=8Hz, 6H) ppm。MS: M/e 381 (M+1)⁺。

[0525] 化合物A55: 2-丁氧基-7-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0526] 步骤A: 叔丁基(2-丁氧基-7-(羟基(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯

[0527] 向叔丁基(2-丁氧基-7-(羟基(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯(150mg, 0.3mmol)在THF(5mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.4mL, 0.6mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加3-甲氧基吡啶甲醛(55mg, 0.45mmol)在THF(1mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(20mg, 粗制)。MS: M/e 545 (M+1)⁺。

[0528] 步骤B: 2-丁氧基-7-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A55)

[0529] 向步骤A的产物(20mg, 粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(0.5mL)。将反应在85℃下加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出标题产物(8mg, 对于两个步骤6%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.23(d, J=5.4Hz, 1H), 8.04(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.0, 5.4, Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 4.60(s, 2H), 4.14(t, J=6.4Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 1.75-1.62(m, 2H), 1.50-1.38(m, 2H), 0.96(t, J=7.6Hz, 3H) ppm。MS: M/e 329 (M+1)⁺。

[0530] 化合物A56: (4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(3-甲氧基吡

啉-2-基) 甲醇

[0531] 向叔丁基(2-丁氧基-7-(羟基(3-甲氧基吡啉-2-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯(35mg,粗制)在DCM(3mL)中的混合物中添加TFA(1mL)和Et₃SiH(1mL)。将反应在40℃下加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出标题产物(20mg,68%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.25(d,J=4.0Hz,1H),8.20(s,1H),8.14(s,1H),7.81(d,J=6.0Hz,1H),7.66(d,J=3.2Hz,1H),7.43(s,1H),6.43(s,1H),4.10-3.98(m,1H),3.96-3.86(m,1H),3.82(s,3H),1.66-1.52(m,2H),1.45-1.26(m,2H),0.91(t,J=7.6Hz,3H) ppm。MS:M/e 345 (M+1)⁺。

[0532] 化合物A57:甲基5-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯甲酸酯

[0533] 步骤A:甲基2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-甲酰基苯甲酸酯

[0534] 将甲基5-甲酰基-2-羟基苯甲酸酯(500mg,2.7mmol)、3-氯-N,N-二甲基丙-1-胺盐酸盐(512mg,3.2mmol)和Cs₂CO₃(1.7g,5.4mmol)在DMF(20mL)中的混合物在80℃下加热过夜。将溶液用水(20mL)洗脱,用乙酸乙酯(20mL)提取,并用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(DCM:MeOH=10%,用10%的NH₃·MeOH)纯化以得到产物(400mg,54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.91(s,1H),8.20(s,1H),8.06(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),7.35(d,J=12.0Hz,1H),4.20(t,J=8.0Hz,2H),3.84(s,3H),2.42(t,J=8.0Hz,2H),2.16(s,6H),1.91-1.85(m,2H) ppm。MS:M/e 266 (M+1)⁺。

[0535] 步骤B:甲基5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯甲酸酯

[0536] 在-78℃(用N₂吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.5mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的甲基2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-甲酰基苯甲酸酯(115mg,0.44mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续2hr。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)纯化以得到产物(54mg,27%)。MS:M/e 713 (M+1)⁺。

[0537] 步骤C:甲基5-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯甲酸酯(化合物A57)

[0538] 将甲基5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯甲酸酯(54mg,0.08mmol)在三乙基硅烷(2mL)和三氟乙酸(2mL)中的溶液在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化以得到产物(23mg,67%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.50(br.s,1H),8.14(s,1H),8.06(s,1H),7.73(s,1H),7.50(d,J=8.0Hz,1H),7.33(s,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),4.20(t,J=8.0Hz,2H),4.12-4.09(m,4H),3.80(s,3H),3.27-3.23(m,2H),2.82(d,J=4.0Hz,6H),2.14-2.10(m,2H),1.70-1.65(m,2H),1.43-1.38(m,2H),0.92(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 457 (M+1)⁺。

[0539] 化合物A58:2-丁氧基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啉-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0540] 步骤A叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0541] 将 K_2CO_3 (5.52g, 40mmol) 添加至6-氯烟醛 (2.82g, 20mmol) 和叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (4.2g, 24mmol) 在DMA (40mL) 中的溶液中, 将反应混合物在80℃下加热过夜, 冷却至室温。将溶液用 H_2O (40ml) 淬灭。将水溶液用EA (40ml x 3) 提取。将收集的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到产物 (560mg, 10%) MS:M/e 281 (M+1)⁺

[0542] 步骤B:叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0543] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (158mg, 0.3mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (0.28mL, 0.45mmol) 溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。10min后, 滴加步骤A的产物 (126mg, 0.45mmol) 在THF (1mL) 中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌30min。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 用EtOAc (10mL x 3) 提取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以给出目标化合物 (200mg, 91%)。MS:M/e 728 (M+1)⁺。

[0544] 步骤C:2-丁氧基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A58)

[0545] 向步骤B的产物 (180mg, 0.25mmol) 在TFA (1mL) 中的混合物中添加 Et_3SiH (1mL)。将反应在80℃下加热过夜。将混合物浓缩至干燥, 并将残余物用TFA (1mL) 处理。将反应在80℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用 $NaHCO_3$ 溶液碱化, 用DCM (30mL) 提取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以给出标题产物 (20mg, 22%)。¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.11 (s, 1H) 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.40 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.28 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.99 (t, J=8.3Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J=6.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 372 (M+1)⁺。

[0546] 化合物A59:N-(2-((5-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)-N-甲基乙酰胺

[0547] 将 Ac_2O (4mg, 0.04mmol) 添加至2-丁氧基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (11mg, 0.03mmol) 和 Et_3N 在DCM (0.5mL) 中的溶液中, 将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用 $NaHCO_3$ 溶液碱化, 用DCM (30mL) 提取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以给出标题产物 (10mg, 80%)。¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 8.11 (s, 1H) 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.45 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.33 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.15-2.10 (m, 3H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.98 (t, J=6.0Hz, 3H) ppm。MS:M/e 414 (M+1)⁺。

[0548] 化合物A60:2-丁氧基-7-(4-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0549] 步骤A:2-氟-4-(吡咯烷-3-基氧基)苯甲醛盐酸盐

[0550] 将叔丁基3-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)吡咯烷-1-甲酸酯 (500mg, 1.6mmol) 在HCl/二噁烷 (4M, 3mL) 中的溶液在rt下搅拌过夜。将溶液浓缩以得到呈白色固体的HCl盐的产物

(400mg, 100%)。MS: M/e 210 (M+1)⁺。

[0551] 步骤B: 4-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-2-氟苯甲醛

[0552] 将碘乙烷 (500mg, 1.6mmol) 添加至 2-氟-4-(吡咯烷-3-基氧基) 苯甲醛盐酸盐 (400mg, 1.6mmol) 和 K₂CO₃ (442mg, 3.2mmol) 在 DMF (10mL) 中的混合物中。将溶液在 rt 下搅拌过夜, 用水 (10mL) 洗脱, 用乙酸乙酯 (10mL) 提取, 并用盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其进一步通过 CombiFlash (PE:EA=1:1 至 EA) 纯化以得到纯产物 (133mg, 34%)。MS: M/e 238 (M+1)⁺。

[0553] 步骤C: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)甲醇

[0554] 在 -78℃ (用 N₂ 吹扫) 下, 向 7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (100mg, 0.2mmol) 在 THF (8mL) 中的冷却的溶液中滴加正丁基锂 (1.6M, 0.3mL)。在 -78℃ 下搅拌 30min 后, 添加在 THF (2mL) 中的 4-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-2-氟苯甲醛 (68mg, 0.3mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌 30min, 并且然后加温至 rt 持续 2hr。将溶液用 NH₄Cl 溶液 (5mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10mL) 提取并用盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 将其进一步通过制备型 TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化以得到产物 (78mg, 60%)。MS: M/e 685 (M+1)⁺。

[0555] 步骤D: 2-丁氧基-7-(4-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (化合物A60)

[0556] 将 (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-((1-乙基吡咯烷-3-基)氧基)-2-氟苄基)甲醇 (78mg, 0.1mmol) 在三乙基硅烷 (2mL) 和三氟乙酸 (2mL) 中的溶液在 80℃ 下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物, 将其通过制备型 TLC (DCM:MeOH=8:1) 纯化以得到产物 (18mg, 38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.75 (dd, J=12.0Hz, J₂=4.0Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.19 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.02 (t, J=8.0Hz, 3H), 0.92 (t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS: M/e 429 (M+1)⁺。

[0557] 化合物A61: 2-丁氧基-7-(2-氟-4-(吡咯烷-3-基氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0558] 步骤A: 叔丁基3-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)吡咯烷-1-甲酸酯

[0559] 将 2-氟-4-羟基苯甲醛 (1g, 7.1mmol)、叔丁基3-溴吡咯烷-1-甲酸酯 (2.7g, 10.7mmol) 和 Cs₂CO₃ (4.6g, 14.2mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液在 80℃ 下加热过夜。将溶液过滤并向滤液中添加水 (10mL), 用乙酸乙酯 (20mL) 提取, 并用盐水 (10mL) 洗涤。将有机层干燥, 浓缩并通过 CombiFlash (PE:EA=20%) 纯化以得到呈无色油状物的产物 (1.1g, 50%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.83 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 1H), 6.62 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.67-3.50 (m, 4H), 2.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。MS: M/e 310 (M+1)⁺。

[0560] 步骤B: 叔丁基3-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)吡咯烷-1-甲酸酯

[0561] 在 -78℃ (用 N₂ 吹扫) 下, 向 7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f]

[1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.5mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的叔丁基3-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)吡咯烷-1-甲酸酯(132mg,0.43mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt过夜。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过CombiFlash(PE:EA=1:1)纯化以得到产物(110mg,51%)。MS:M/e 757 (M+1)⁺。

[0562] 步骤C:2-丁氧基-7-(2-氟-4-(吡咯烷-3-基氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A61)

[0563] 将叔丁基3-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)吡咯烷-1-甲酸酯(110mg,0.15mmol)在三乙基硅烷(2mL)和三氟乙酸(2mL)中的溶液在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化以得到产物(33mg,57%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.15(s,1H),8.04(s,1H),7.23(s,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),6.77-6.66(m,2H),4.81(s,1H),4.19(t,J=8.0Hz,2H),4.06(s,2H),3.04-3.01(m,1H),2.82-2.71(m,3H),1.98-1.95(m,1H),1.72-1.63(m,3H),1.41-1.37(m,2H),0.92(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 401 (M+1)⁺。

[0564] 化合物A62:7-(4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0565] 步骤A:4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯甲醛

[0566] 向4-(溴甲基)苯甲醛(200mg,1mmol)和K₂CO₃(200mg,1.5mmol)在丙酮(5mL)中的溶液中添加1H-1,2,4-三唑(75mg,2.2mmol)。然后将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(130mg,69%)。MS:M/e 188 (M+1)⁺。

[0567] 步骤B:4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲醇

[0568] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.38mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.48mL,1.6mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加步骤A的产物(107mg,0.57mmol)在THF(1mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(40mL x 2)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(130mg,粗制)。MS:M/e 635 (M+1)⁺。

[0569] 步骤C:7-(4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A62)

[0570] 向步骤B的产物(60mg,粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(0.5mL)。将所得混合物在85℃下加热过夜。将混合物浓缩至干燥并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化,用DCM(50mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以给出目标化合物(25mg,对于两个步骤17%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.62(s,1H),8.13(s,1H),8.03(s,1H),7.95(s,1H),7.34-7.27(m,3H),7.19(d,J=8.4Hz,2H),5.36(s,2H),4.17(t,J=6.4Hz,2H),4.12(s,2H),1.72-1.59(m,2H),1.46-1.30(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H) ppm。MS:M/e 379 (M+1)⁺。

[0571] 化合物A63:2-丁氧基-7-(4-(3-(甲基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0572] 步骤A:叔丁基(3-(4-甲酰基苯氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0573] 向4-羟基苯甲醛(0.61g,5mmol)、叔丁基(3-羟基丙基)(甲基)氨基甲酸酯(0.95g,5mmol)和PPh₃(1.96g,7.5mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加在甲苯溶液(3.7g,7.5mmol)中的40%DIAD。然后将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(40mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过combi flash纯化以给出目标化合物(0.71g,48%)。MS:M/e 238 (M+H-t-Bu)⁺。

[0574] 步骤B:叔丁基(3-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0575] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.38mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.4mL,0.57mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加步骤A的产物(168mg,0.57mmol)在THF(1mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌0.5h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(50mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(EA/PE=1/2)纯化以给出目标化合物(130mg,粗制)。MS:M/e 741 (M+1)⁺。

[0576] 步骤C:2-丁氧基-7-(4-(3-(甲基氨基)丙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A63)

[0577] 向步骤B的产物(130mg,粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(1mL)。将反应在85℃下加热过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将残余物通过备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化,用DCM(60mL x 2)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以给出目标化合物(36mg,对于两个步骤25%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.12(s,1H),8.02(s,1H),7.25(s,1H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),6.83(d,J=8.4Hz,2H),4.20(t,J=6.4Hz,2H),4.05(s,2H),3.96(t,J=6.4Hz,2H),2.63(t,J=7.2Hz,2H),2.30(s,3H),1.90-1.79(m,2H),1.73-1.62(m,2H),1.46-1.34(m,2H),0.92(t,J=7.6Hz,3H) ppm。MS:M/e 385 (M+1)⁺。

[0578] 化合物A64:N²-(呋喃-2-基甲基)-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺

[0579] 步骤A:7-溴-N²-(呋喃-2-基甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺

[0580] 将在密封管中的7-溴-2-氯咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(500mg,2mmol)、呋喃-2-基甲胺(388mg,4mmol)和DIEA(516mg,4mmol)在n-BuOH(10mL)中的溶液在120℃下加热过夜。减压浓缩后,将残余物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)提取。将有机层干燥,浓缩并通过CombiFlash(PE:EA=50%)纯化以得到产物(180mg,29%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.86(br.s,2H),7.54(s,1H),7.44(s,1H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.37(d,J=4.0Hz,1H),6.30(d,J=4.0Hz,1H),4.38(d,J=4.0Hz,2H) ppm。MS:M/e 309 (M+1)⁺

[0581] 步骤B:叔丁基(7-溴-2-((叔丁氧基羰基)(呋喃-2-基甲基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯

[0582] 将7-溴-N²-(呋喃-2-基甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺(150mg,0.5mmol)、(Boc)₂O(327mg,1.5mmol)和DMAP(31mg,0.25mmol)在DCM(10mL)中的溶液在rt下

搅拌过夜。将溶液浓缩并通过CombiFlash (PE:EA=20%) 纯化以得到纯产物 (270mg, 91%)。MS:M/e 609 (M+1)⁺。

[0583] 步骤C:叔丁基(叔丁氧基羰基)(2-((呋喃-2-基甲基)氨基)-7-(羟基(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基甲酸酯

[0584] 在-78℃(用N²吹扫)下,向叔丁基(7-溴-2-((叔丁氧基羰基)(呋喃-2-基甲基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯(150mg, 0.25mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.4mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(70mg, 0.37mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt过夜。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取并用盐水(10mL)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过CombiFlash (DCM:MeOH=7:1) 纯化以得到纯产物(15mg, 10%)。MS:M/e 620 (M+1)⁺。

[0585] 步骤D:N²-(呋喃-2-基甲基)-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺(化合物A64)

[0586] 将三乙基硅烷(0.5mL)和三氟乙酸(0.5mL)添加至叔丁基(叔丁氧基羰基)(2-((呋喃-2-基甲基)氨基)-7-(羟基(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)氨基甲酸酯(15mg, 0.02mmol)在DCM(1mL)中的混合物中,并将其在40℃下加热2hr。将溶剂蒸发以得到残余物,将其通过制备型HPLC纯化以得到产物(3mg, 31%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.47-7.41 (m, 6H), 6.32 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.21 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.19-3.44 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H) ppm。MS:M/e 404 (M+1)⁺。

[0587] 化合物A65:4-氨基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-醇

[0588] 步骤A:7-溴-2-(呋喃-2-基甲氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0589] 在0℃下,向呋喃-2-基甲醇(73mg, 0.75mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaH(80mg, 2mmol, 60%在油中)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。将7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(243mg, 0.5mmol)添加至混合物中并将反应混合物在70℃下搅拌6h。将混合物用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(10mL x3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出呈白色固体的产物(150mg, 57.4%)。MS:M/e 550 (M+1)⁺。

[0590] 步骤B:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0591] 向冷却至-78℃并在氮气气氛下的7-溴-2-(呋喃-2-基甲氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(120mg, 0.22mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中, 0.55mmol, 0.34mL)。搅拌50min后,缓慢添加4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(66mg, 0.33mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液中并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。

将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(30mg, 20.6%)。MS:M/e 661 (M+1)⁺。

[0592] 步骤C:4-氨基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-醇

[0593] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇(30mg,0.045mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(13mg,88%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.83(s,1H),8.08(s,1H),7.95(s,1H),7.44(d,J=7.6Hz,2H),7.34(d,J=7.6Hz,2H),7.26(s,1H),4.32(s,2H),4.17(s,2H),3.34(s,2H),3.07(s,2H),1.96-1.91(m,2H),1.86-1.75(m,2H) ppm。MS:M/e 325 (M+1)⁺。

[0594] 化合物A66:2-丁氧基-7-(4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0595] 步骤A:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苄基)甲醇

[0596] 向在氮气气氛下冷却至-78℃的7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(105mg,0.2mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,0.5mmol,0.31mL)。搅拌50min后,缓慢添加4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯甲醛(43mg,0.2mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并用EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩以给出产物(30mg,23.5%)。MS:M/e 638 (M+1)⁺。

[0597] 步骤B:2-丁氧基-7-(4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A66)

[0598] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苄基)甲醇(30mg,0.047mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃下搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(5mg,28%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.12(s,1H),8.03(s,1H),7.29(s,1H),7.25-7.19(m,4H),4.20(t,J=6.4Hz,2H),4.09(s,2H),3.11-2.95(m,1H),2.82-2.75(m,2H),2.59-5.52(m,2H),2.44(s,3H),2.26-2.18(m,1H),1.79-1.61(m,3H),1.42-1.37(m,2H),0.92(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e381 (M+1)⁺。

[0599] 化合物A67:N2-丁基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺

[0600] 步骤A:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(丁基氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0601] 在-78℃下,向7-溴-N2-丁基-N4,N4-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺(150mg,0.285mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.35mL,0.428mmol)。在N₂下搅拌一小时后,在-78℃下滴加4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(87.4mg,0.428mmol)在THF(2mL)中的溶液。添加后,将反应搅拌3小时。将反应用水性NH₄Cl淬灭,用EtOAc(10mL x 3)提取。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(CH₂Cl₂:MeOH=10:1)纯化以给出呈白色固体的目标化合物(65mg,35.8%)。MS:M/e 636 (M+1)⁺。

[0602] 步骤B:N2-丁基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺

[0603] 将步骤A的产物(65mg,0.102mmol)在Et₃SiH/TFA(0.5mL/3mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(26mg,67.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.72(br.s,1H),7.69(s,2H),7.46-7.37(m,4H),7.36-7.28(m,1H),6.45(s,1H),4.30(d,J=5.6Hz,2H),4.14(s,2H),3.38-3.26(m,2H),3.16(t,J=6.8Hz,2H),3.15-3.02(m,2H),2.05-1.96(m,2H),1.90-1.76(m,2H),1.56-1.45(m,2H),1.39-1.26(m,2H),0.89(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 380(M+1)⁺。

[0604] 化合物A68:2-(吡啶-3-基甲氧基)-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0605] 步骤A:7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(吡啶-3-基甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0606] 向NaH(80mg,2mmol)在THF(8mL)中的悬浮液中添加吡啶-3-基甲醇(218mg,2mmol)。在室温下搅拌30min后,添加7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(240mg,0.5mmol)在THF(2mL)中的溶液。然后将混合物在80℃下搅拌4h。将混合物冷却至室温,用水(30mL)稀释,用EtOAc(50mL x 2)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(250mg,89%)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.84(s,1H),8.59(d,J=2.4Hz,1H),8.07(d,J=6.8Hz,1H),7.51-7.45(m,2H),7.17(d,J=8.4Hz,4H),6.85(d,J=8.0Hz,4H),5.60(s,2H),5.46(s,2H),4.83(s,2H),3.81(s,3H),3.80(s,3H)ppm。MS:M/e 561(M+1)⁺。

[0607] 步骤B:(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(吡啶-3-基甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲醇

[0608] 向步骤A的产物(250mg,0.44mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.41mL,0.66mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(100mg,0.53mmol)在THF(1mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续5h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(50mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(80mg,粗制)。MS:M/e 672(M+1)⁺。

[0609] 步骤C:2-(吡啶-3-基甲氧基)-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A68)

[0610] 向步骤B的产物(80mg,粗制)在TFA(3mL)中的混合物中添加Et₃SiH(1mL)。将反应在85℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化。将收集的级分用NaHCO₃溶液碱化,用DCM(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以给出目标化合物(8mg,对于两个步骤5%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.66(s,1H),8.49(d,J=4.4Hz,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.50-7.39(m,1H),7.37-7.20(m,5H),5.39(s,2H),4.21(s,2H),3.67(s,2H),2.71-2.50(m,4H),1.91-1.75(m,4H)ppm。MS:M/e 416(M+1)⁺。

[0611] 化合物A69:7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0612] 步骤A:7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,

2,4]三嗪-4-胺

[0613] 分若干批次将钠(0.4g)添加至搅拌的4,4,4-三氟丁烷-1-醇(5g)中。将混合物在80℃下搅拌2hr。取上述澄清溶液并添加7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(0.3g,0.61mmol)。将该混合物加热至80℃并且搅拌1h。完成后,将混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法用0-15%在PE中的EA纯化以得到呈淡黄色固体的产物(0.2g,56%)。MS:M/e 580 (M+1)⁺。

[0614] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇

[0615] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.34mmol)在THF(15ml)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M,0.54ml,0.86mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2ml)中的4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(97mg,0.51mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 691 (M+1)⁺。

[0616] 步骤C: 7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A69)

[0617] 将(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(4,4,4-三氟丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇(粗制)在TFA(6ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌24hr。完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于EA(30ml)中并用水性NaHCO₃(饱和,25ml)和盐水(20ml)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH(10:1)纯化以得到产物(15.11mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.21(s,1H),8.11(s,1H),7.55-7.30(m,5H),4.47-3.86(m,6H),3.30-2.70(m,4H),2.46-2.32(m,2H),2.03-1.71(m,6H) ppm。MS:M/e 435 (M+1)⁺。

[0618] 化合物A70: 7-(3-(氨基甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0619] 步骤A: 3-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄腈

[0620] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg,0.29mmol)在THF(15ml)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(1.6M,0.22ml,0.35mmol)。将溶液在-78℃搅拌30min。将在THF(2ml)中的3-甲酰基苄腈(37.4mg,0.29mmol)滴加至上述溶液中。添加后,将溶液自然加温至rt并且然后搅拌3hr。完成后,将反应混合物用H₂O(20ml)淬灭并且然后用DCM(20ml X 3)提取。将有机相用H₂O(10ml)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈灰白色半固体的粗产物(180mg),其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 579 (M+1)⁺。

[0621] 步骤B: (3-(氨基甲基)苯基)(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲醇

[0622] 向3-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苄腈(180mg,0.31mmol)在THF(15ml)中的搅拌溶液中添加LiAlH₄(24mg,

0.63mmol)。将混合物在66℃下搅拌过夜。完成后,将反应混合物倾倒入冰水中,并且然后用EA (15ml x 2) 提取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到呈淡黄色半固体的粗产物,其无需进一步纯化而直接用于下一步骤。MS:M/e 583 (M+1)⁺。

[0623] 步骤C:7-(3-(氨基甲基)苄基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A70)

[0624] 将(3-(氨基甲基)苄基)(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲醇(粗制)在TFA (6ml)和三乙基硅烷(2ml)中的溶液在80℃下搅拌24h。完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于EA (30ml)中并用水性NaHCO₃(饱和,25ml)和盐水(20ml)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过制备型TLC用DCM:MeOH (10:1)、并且然后通过制备型HPLC纯化以得到产物(5.04mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.25-7.98 (m, 4H), 7.41-7.27 (m, 5H), 4.20 (t, J=8Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 2H), 0.97-0.84 (m, 3H) ppm。MS:M/e 327 (M+1)⁺。

[0625] 化合物A71:3-(4-(4-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)丙-1-醇

[0626] 步骤A:乙基叔丁基4-(4-甲酰基苄基)哌嗪-1-甲酸酯

[0627] 将4-(氯甲基)苯甲醛(1.8g, 11.6mmol)、叔丁基哌嗪-1-甲酸酯(2.6g, 13.9mmol)和K₂CO₃(3.2g, 23.2mmol)在CH₃CN (50mL)中的混合物在50℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温。将混合物用水(100mL)稀释并用EA (80mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过combiflash纯化以获得呈黄色油状物的标题化合物(2g, 产率:56.7%)。MS:M/e 305 (M+1)⁺。

[0628] 步骤B:4-(哌嗪-1-基甲基)苯甲醛氯化氢盐

[0629] 在室温下将步骤A的产物(2g, 6.6mmol)溶解于HCl/EA (4M, 20mL)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩。将呈黄色固体的残余物(2HCl盐)直接用于下一步骤。MS:M/e 205 (M+1)⁺。

[0630] 步骤C:4-((4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)甲基)苯甲醛

[0631] 将步骤B的产物(508mg, 1.84mmol)、叔丁基(3-氯丙氧基)二甲基硅烷(574mg, 2.76mmol)、K₂CO₃(1.02g, 7.36mmol)和KI (61mg, 0.37mmol)在DMF (10mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。将反应冷却至室温。将混合物用水(20mL)淬灭并用EA (20mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过combiflash纯化以得到呈黄色油状物的标题化合物(440mg, 产率:63.6%)。MS:M/e 377 (M+1)⁺。

[0632] 步骤D:4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-((4-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)甲醇

[0633] 在N₂气氛下,在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(140mg, 0.27mmol)在THF (2mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.21mL)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后在-78℃下将在THF (0.3mL)中的步骤C的产物(150mg, 0.40mmol)添加至系统。将反应在-78℃下搅拌0.5小时。将反应加温至室温并搅拌过夜。在室温,将反应用饱和水性NH₄Cl淬灭。将混合物用EA (10mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过combiflash纯化以得到呈黄

色油状物的标题化合物(160mg,产率:72.1%)。MS:M/e 824 (M+1)⁺。

[0634] 步骤E:3-(4-(4-((4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苄基)哌啶-1-基)丙-1-醇(化合物A71)

[0635] 将步骤D的产物(80mg,0.10mmol)溶解于Et₃SiH(0.5mL)和CF₃COOH(0.1mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩。在室温下将残余物溶解于CF₃COOH(0.5mL)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将反应冷却至室温。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(6.5mg,产率:14.4%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.25-7.95(m,2H),7.36-7.13(m,5H),4.31-4.17(m,2H),4.12(s,2H),3.51-3.41(m,4H),2.50-2.28(m,8H),1.73-1.54(m,4H),1.46-1.34(m,2H),1.29-1.06(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 454 (M+1)⁺。

[0636] 化合物A72:2-丁氧基-7-((5-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0637] 步骤A:叔丁基4-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

[0638] 向NaH(0.3g,7.5mmol)在DMA(15mL)中的溶液中添加叔丁基4-羟基哌啶-1-甲酸酯(1.1g,5.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。然后添加5-溴-2-氯-3-甲基吡啶(1.1g,5mmol)在DMA(5mL)中的溶液,并将所得混合物在N₂保护下,在80℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,用EtOAc(60mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,并将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(1.3g,70%)。MS:M/e 371 (M+H)⁺。

[0639] 步骤B:叔丁基4-((5-甲酰基-3-甲基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

[0640] 向步骤A的产物(1.1g,3mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(2.81mL,4.5mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加DMF(266mg,3.6mmol)在THF(1mL)中的溶液并将所得混合物在-70℃下搅拌2h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(60mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(900mg,93%)。MS:M/e 321 (M+H)⁺。

[0641] 步骤C:叔丁基4-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯

[0642] 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg,0.38mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(0.6mL,0.95mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加步骤B的产物(150mg,0.456mmol)在THF(1mL)中的混合物。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续5h。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(50mL)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过combi-flash纯化以给出目标化合物(180mg,粗制)。MS:M/e 768 (M+1)⁺。

[0643] 步骤D:2-丁氧基-7-((5-甲基-6-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A72)

[0644] 向步骤C的产物(180mg,粗制)在TFA(12mL)中的混合物中添加Et₃SiH(4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(8mL)并将所得混合物在85℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(120mg,对于两个步骤60%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)

δ 8.71-8.35 (m, 2H), 8.17 (s, 2H), 7.94 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 4.21 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.35-3.05 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 412 ($M+1$)⁺.

[0645] 化合物A73: (4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) (4-甲氧基吡啶-2-基) 甲醇

[0646] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) (4-甲氧基吡啶-2-基) 甲醇

[0647] 在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.286mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.45mL, 0.715mmol)。在N₂下搅拌一小时后,在-78℃下滴加4-甲氧基吡啶甲醛(58.6mg, 0.48mmol)在THF(2mL)中的溶液并将反应搅拌4小时。将反应用水性NH₄Cl淬灭,用EtOAc(10mL x 3)提取。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(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(42mg, 25%)。MS: M/e 585 ($M+1$)⁺。

[0648] 步骤B: (4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) (4-甲氧基吡啶-2-基) 甲醇(化合物A73)

[0649] 将步骤A的产物(42mg, 0.072mmol)在TFA/Et₃SiH(3mL/0.5mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(5mg, 20%)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.14 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 345 ($M+1$)⁺。

[0650] 化合物A74: (4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) (吡啶-2-基) 甲醇

[0651] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) (吡啶-2-基) 甲醇

[0652] 在-78℃下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(300mg, 0.572mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.9mL, 1.43mmol)。在N₂下搅拌一小时后,在-78℃下滴加吡啶甲醛(92mg, 0.856mmol)在THF(2mL)中的溶液并将反应搅拌3小时。将反应用水性NH₄Cl淬灭,用EtOAc(30mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=3:1)纯化以给出呈无色糖浆的目标化合物(240mg, 75.7%)。MS: M/e 585 ($M+1$)⁺。

[0653] 步骤B: (4-氨基-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基) (吡啶-2-基) 甲醇(化合物A74)

[0654] 将步骤A的产物(100mg, 0.18mmol)在TFA/Et₃SiH(3mL/0.5mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(6mg, 10.6%)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 7.84 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.17 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.47-1.29 (m,

2H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H) ppm. MS: M/e 315 (M+1)⁺。

[0655] 化合物A75: 2-丁氧基-7-(1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)乙基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0656] 步骤A: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇

[0657] 在-78℃(用N₂吹扫)下,向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(200mg, 0.38mmol)在THF(8mL)中的冷却的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.6mL)。在-78℃下搅拌30min后,添加在THF(2mL)中的4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(100mg, 0.57mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续2hr。将反应用NH₄Cl溶液(2mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL)提取并用盐水(10mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过Combi-Flash(DCM:MeOH=6%)纯化以得到纯产物(170mg, 70%)。MS: M/e 637 (M+1)⁺。

[0658] 步骤B: (4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲酮

[0659] 在0℃下,将戴斯-马丁试剂(229mg, 0.54mmol)分批添加至步骤A的产物(170mg, 0.27mmol)在THF(3mL)中的溶液中。在rt下搅拌4hr后,TLC显示反应完成。将溶液用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(10mL)提取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过CombiFlash(DCM:MeOH=5%)纯化以得到产物(130mg, 76%)。MS: M/e 635 (M+1)⁺。

[0660] 步骤C: 1-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)乙烷-1-醇

[0661] 在N₂气氛下,在0℃下,将步骤B的产物(30mg, 0.05mmol)在THF(3mL)中的溶液用CH₃MgBr(3M在乙醚中, 0.2mL)逐滴处理。将反应混合物在rt下搅拌3hr,并且然后用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭。将溶液用乙酸乙酯(10mL)提取,用盐水(10mL)洗涤,干燥并浓缩以得到粗产物,将其直接用于下一步骤而不需进一步纯化。MS: M/e 651 (M+1)⁺。

[0662] 步骤D: 2-丁氧基-7-(1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)乙基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A75)

[0663] 将1-(4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)乙烷-1-醇(25mg, 0.04mmol)在三乙基硅烷(1mL)和三氟乙酸(1mL)中的溶液在80℃下加热1hr。将溶液浓缩,添加三氟乙酸(1mL)并在80℃下加热过夜。将溶剂蒸发以得到残余物,将其用NaHCO₃碱化,用乙酸乙酯(5mL)提取,用盐水(5mL)洗涤。将有机层干燥,浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到产物(6mg, 40%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.74(br.s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.46-7.37(m, 5H), 4.48(q, J=8.0Hz, 1H), 4.29(s, 2H), 4.14-4.08(m, 2H), 3.33(s, 2H), 3.07-3.04(m, 2H), 2.03-2.01(m, 2H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.68-1.59(m, 5H), 1.42-1.32(m, 2H), 0.91(t, J=8.0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺。

[0664] 化合物A76: 2-丁氧基-7-((1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0665] 步骤A: 叔丁基-(溴甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0666] 在室温下将叔丁基3-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸酯(2.15g, 10mmol)和 CBr_4 (4.98g, 15mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (50mL), 添加 PPh_3 (3.1g, 12mmol)。添加后, 将反应混合物浓缩以给出残余物, 将其通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=20:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(2.3g, 82.7%)。MS: M/e 278 ($M+1$)⁺。

[0667] 步骤B: 叔丁基3-((4-甲酰基-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0668] 在0℃下, 向NaH(60%, 0.6g, 5mmol)在DMF(5mL)中的搅拌悬浮液中添加1H-吡唑-4-甲醛(0.32g, 3.3mmol)在DMF(3mL)中的溶液。搅拌30min后, 添加步骤A的产物(1.1g, 4mmol)在DMF(3mL)中的溶液。然后将混合物搅拌过夜。将反应混合物用 H_2O (20mL)淬灭, 并用EtOAc(20mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1~1:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(420mg, 43.4%)。MS: M/e 294 ($M+1$)⁺。

[0669] 步骤C: 叔丁基3-((4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-丁氧基咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-1H-吡唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

[0670] 在-78℃下, 向7-溴-2-丁氧基-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(150mg, 0.286mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.44mL, 0.71mmol)。搅拌1小时后, 滴加步骤B的产物(125mg, 0.428mmol)在THF(2mL)中的溶液。将所得混合物在-70℃下搅拌1h并且然后加温至室温持续1h。将反应用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 用EtOAc(10mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以给出呈灰白色固体的目标化合物(70mg, 33%)。MS: M/e 741 ($M+1$)⁺。

[0671] 步骤D: 2-丁氧基-7-((1-(哌啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A76)

[0672] 将步骤C的产物(70mg, 0.095mmol)在 Et_3SiH /TFA(0.5mL/3mL)中的混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物, 将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(24mg, 63.4%)。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.21(s, 1H), 4.22(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.93(s, 2H), 3.88(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.80-2.76(m, 1H), 2.70-2.66(m, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.23-2.13(m, 1H), 1.92-1.83(m, 1H), 1.75-1.63(m, 2H), 1.56-1.46(m, 2H), 1.48-1.36(m, 2H), 1.33-1.22(m, 1H), 1.06-0.96(m, 1H), 0.93(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm。MS: M/e 385 ($M+1$)⁺。

[0673] 化合物A77: 7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0674] 步骤A: 叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0675] 在-78℃下, 向N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(754mg, 1.64mmol)在干燥THF(15mL)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(2.05mL, 3.28mmol)。搅拌半小时后, 滴加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(550mg, 1.96mmol)在THF(5mL)中的溶液。添加后, 将反应搅拌2小时。将反应用水性 NH_4Cl 淬灭, 用EtOAc(30mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=2:1)纯化以给出呈棕色糖浆的目标化合物(256mg, 21%)。MS:

M/e 742 (M+1)⁺。

[0676] 步骤B: 7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A77)

将步骤A的产物(256mg, 0.345mmol)在TFA/Et₃SiH(3mL/3mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物, 将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(20mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.21-7.94(m, 4H), 7.65(dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 6.78(d, J=8.4Hz, 1H), 5.03-4.89(m, 1H), 4.41(t, J=5.2Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 3.24-3.12(m, 2H), 2.55(s, 3H), 1.70-1.47(m, 2H), 1.43-1.29(m, 2H), 1.25(d, J=6.0Hz, 3H), 0.89(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 386 (M+1)⁺。

[0677] 化合物A78: 7-((5-甲基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0678] 步骤A: 叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0679] 在-78℃下, 向N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(461mg, 1mmol)在干燥THF(10mL)中的搅拌溶液里滴加正丁基锂(1.25mL, 2mmol)。搅拌半小时后, 滴加叔丁基(2-((5-甲酰基-3-甲基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(353mg, 1.2mmol)在THF(2mL)中的溶液。添加后, 将反应搅拌过夜。将反应用水性NH₄Cl淬灭, 用EtOAc(30mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=5:1~2:1)纯化以给出呈棕色糖浆的目标化合物(340mg, 45%)。MS: M/e 756 (M+1)⁺。

[0680] 步骤B: 7-((5-甲基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-(戊烷-2-基氧基)

咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A78)

[0681] 将步骤A的产物(340mg, 0.45mmol)在TFA/Et₃SiH(3mL/3mL)中的混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩以给出残余物, 将其通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(42mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.58(br.s, 2H), 8.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.95(d, J=1.6Hz, 1H), 7.51(d, J=1.4Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 5.03-4.94(m, 1H), 4.49-4.44(m, 2H), 4.07(s, 2H), 3.38-3.29(m, 2H), 2.64(t, J=5.6Hz, 3H), 2.15(s, 3H), 1.71-1.48(m, 2H), 1.45-1.30(m, 2H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H), 0.89(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 400 (M+1)⁺。

[0682] 化合物A79: 3-((4-氨基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0683] 步骤A: 己烷-1,3-二醇

[0684] 在0℃, 向LAH(0.76g, 20mmol)在THF(10mL)中的搅拌的悬浮液里滴加甲基3-羟基己酸酯(1.46g, 10mmol)在THF(5mL)中的溶液。添加后, 将反应搅拌2小时。将反应用H₂O(0.76mL)、水性NaOH(15%, 0.76mL)、随后用H₂O(2.28mL)淬灭, 然后过滤。将滤液浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=2:1至1:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(634mg, 53.7%)。

[0685] 步骤B: 1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己烷-3-醇

[0686] 在0℃,向步骤A的产物(634mg,5.37mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的搅拌溶液里添加咪唑(730mg,10.74mmol),然后滴加TBS-Cl(730mg,4.83mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液。添加后,将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物浓缩以给出残余物,将其通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=1:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(1.1g,88.2%)。

[0687] 步骤C:7-溴-2-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0688] 向步骤B的产物(464mg,2mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液里添加NaH(60%,80mg)。搅拌30min后,添加7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(488mg,1mmol)。添加后,将反应在60℃搅拌过夜。将反应混合物用H₂O(20mL)处理,用EtOAc(15mL x 2)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化以给出呈无色油状物的目标化合物(530mg,77.5%)。MS:M/e 684 (M+1)⁺。

[0689] 步骤D:叔丁基(2-((5-((4-(双(3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0690] 在-78℃下,在N₂下,向7-溴-2-((1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(700mg,0.939mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.8mL,2.88mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(400mg,1.429mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(30mL)淬灭并用DCM(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(60%)洗脱以得到标题化合物(590mg,66%)。MS:M/e 946 (M+1)⁺。

[0691] 步骤E:3-((4-氨基-7-(羟基(6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0692] 在N₂下,将步骤D的产物(800mg,0.846mmol)溶解于TFA(9mL)和H₂O(1mL)中。将反应混合物在35℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释并将水相用1N HCl酸化以调节PH=2至3。将水相用DCM(3x30mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1,3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到标题化合物(320mg,粗制)。MS:M/e 432 (M+1)⁺。

[0693] 步骤F:3-((4-氨基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A79)

[0694] 在N₂下,将步骤E的产物(320mg)溶解于TFA(5mL)和Et₃SiH(5mL)中。将反应混合物在90℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释并将水相用1N HCl酸化以调节pH=2至3。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1,3x60mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(15mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.09(s,1H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.33(s,1H),6.77(d,J=8.4Hz,1H),5.24-5.10(m,1H),4.37(s,2H),4.15(s,2H),3.70-3.56(m,2H),2.99(s,2H),2.47(s,3H),1.98-

1.79 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 2H), 1.50-1.33 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 416 (M+1)⁺。

[0695] 化合物A80: 7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0696] 步骤A: 叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0697] 向7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(134mg, 0.24mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.3mL, 0.48mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(100mg, 0.36mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(20mL X 3)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(160mg, 88%)。MS:M/e 756.9 (M+1)⁺。

[0698] 步骤B: 7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A80)

[0699] 向步骤A的产物(160mg, 0.21mmol)在TFA(4mL)中的混合物中添加Et₃SiH(4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(19mg, 22.6%)。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.27 (t, J=5.5Hz, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 3H), 3.77 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.86 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.64 (dd, J=13.6, 6.9Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 1H) ppm。MS:M/e 400 (M+1)⁺。

[0700] 化合物A81和化合物A82: (R或S) 3-((4-氨基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇, 和(S或R) 3-((4-氨基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0701] 通过制备型SFC将化合物A79 3-((4-氨基-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(70mg, 0.168mmol)分离成两个光学异构体化合物A81和化合物A82以得到化合物A 81(18mg)和化合物A82(38mg)。制备型SFC的条件如下。

柱	手性 PAK AD-H
柱尺寸	3 cm × 25 cm, 5 μm
流动相	己烷 (2 mM NH ₃ -MeOH): IPA = 75: 25
流速	45 mL/min
波长	UV: 220 nm
温度	25 °C

[0702] 化合物A81 (R或S光学异构体1): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.24-5.08 (m, 1H), 4.37 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.65 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 416 ($M+1$) $^+$.

[0703] 化合物A82 (S或R光学异构体2): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.36 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.66 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.91 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 416 ($M+1$) $^+$.

[0704] 化合物A83: 7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-(戊烷-3-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0705] 步骤A: N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(戊烷-3-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0706] 在0度下,向戊烷-3-醇(88mg, 1mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%, 80mg, 2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20min。将2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(204mg, 0.5mmol)添加至混合物中。将反应混合物在70度下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(220mg, 95.6%)。MS: m/e : 462 ($M+1$) $^+$ 。

[0707] 步骤B: 叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(戊烷-3-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0708] 向N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(戊烷-3-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(220mg, 0.48mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.44mL, 0.72mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(200mg, 0.72mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(120mg, 47%)。MS: M/e 742 ($M+1$) $^+$ 。

[0709] 步骤C: 7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-(戊烷-3-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A83)

[0710] 向步骤B的产物(120mg, 0.161mmol)在TFA(4mL)中的混合物中添加 Et_3SiH (4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(25mg, 38.6%)。1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.28 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.89 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 4H), 0.87 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H) ppm. MS: M/e 386 ($M+1$) $^+$ 。

[0711] 化合物A84: 2-(己烷-3-基氧基)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0712] 步骤A: 2-(己烷-3-基氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-

4-胺

[0713] 在0度下,向己烷-3-醇(102mg,1mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%,80mg,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20min。将2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(204mg,0.5mmol)添加至混合物中。将反应混合物在70度下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(260mg,100%)。MS:m/e:476 (M+1)⁺。

[0714] 步骤B:叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(己烷-3-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0715] 向2-(己烷-3-基氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(260mg,0.5mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.44mL,0.72mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(200mg,0.72mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(130mg,34.4%)。MS:M/e 756 (M+1)⁺。

[0716] 步骤C:2-(己烷-3-基氧基)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A84)

[0717] 向步骤B的产物(130mg,0.172mmol)在TFA(4mL)中的混合物中添加Et₃SiH(4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(12mg,16.9%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.11(s,2H),8.00(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.31(s,1H),6.74(d,J=8.6Hz,1H),4.89-4.83(m,1H),4.30(t,J=5.5Hz,2H),4.07(s,2H),2.94(s,2H),2.39(s,3H),1.61-1.54(m,4H),1.38-1.26(m,2H),0.87(t,J=6.9Hz,6H) ppm。MS:M/e 400 (M+1)⁺。

[0718] 化合物A85:3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇。

[0719] 步骤A:2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基甲磺酸酯。

[0720] 在0℃下,向叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(3.5g,20mmol)在THF(40mL)中的溶液中滴加DIEA(7.8g,60mmol)并且随后滴加MsCl(3.4g,30mmol)。将所得混合物在rt下搅拌2hr。将悬浮液过滤,并将滤液用EA(100mL)稀释,用盐水(100mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(PE/EA=3:1)纯化以获得标题化合物(3.1g,粗制)。MS:M/e 254 (M+1)⁺。

[0721] 步骤B:叔丁基(2-(4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0722] 将2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基甲磺酸酯(1.5g,粗制)、4-羟基苯甲醛(800mg,6.5mmol)和K₂CO₃(2.5g,18.1mmol)在DMF(10mL)中的混合物在60℃下搅拌16hr。将混合物用EA(50mL)稀释,过滤。将滤液用盐水(20mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(PE/EA=4:1)纯化以获得标题化合物(105mg,产率:对于2个步骤4%)。MS:M/e 280 (M+1)⁺。

[0723] 步骤C:叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0724] 在N₂气氛下,在-78℃下,向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(156mg,0.24mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.6M,0.3mL,0.48mmol)。将混合物在-78℃下搅拌20min。然后在-78℃下,将叔丁基(2-(4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(102mg,0.36mmol)在THF(2mL)中的溶液添加至系统。将反应搅拌30min,并且然后加温至室温并搅拌2hr。在室温下将反应用饱和NH₄Cl(20mL)淬灭并用EA(10mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水(10mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以获得标题化合物(80mg,产率:36%)。MS:M/e 921 (M+1)⁺。

[0725] 步骤D:叔丁基(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0726] 将叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(60mg,0.065mmol)和Pd/C(湿,60mg)在MeOH(2mL)中的混合物在H₂下在rt下搅拌2天。将混合物过滤并将滤液浓缩以获得标题产物(50mg,产率:94%)。MS:M/e 815 (M+1)⁺。

[0727] 步骤E:3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A85)。

[0728] 将在TFA/H₂O(9:1,5mL)中的叔丁基(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(50mg,0.06mmol)在rt下搅拌16hr。并将反应在减压下浓缩。添加2mL H₂O。将混合物在RT下搅拌20min,然后过滤。将滤液用DCM(20mL x 2)提取以除去杂质。将水层用水性NaOH(4M)碱化至pH>10,用DCM/IPA(5:1,3mL x 5)提取。将合并的提取物用盐水(5mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC(DCM/MeOH(NH₃) = 10:1)纯化以获得标题化合物(5mg,产率:12%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.32-7.23(m,3H),6.94(d,J=8.8Hz,2H),5.26-5.11(m,1H),4.26-4.19(m,2H),4.18-4.11(m,2H),3.75-3.54(m,2H),3.46-3.37(m,2H),2.77(s,3H),1.95-1.82(m,2H),1.77-1.61(m,2H),1.49-1.37(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 415 (M+1)⁺。

[0729] 化合物A86:3-((4-氨基-7-((6-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇。

[0730] 步骤A:叔丁基(3-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0731] 将6-氯烟醛(400mg,2.84mmol)、叔丁基(3-羟基丙基)(甲基)氨基甲酸酯(600mg,3.17mmol)、Pd₂(dba)₃(180mg,0.20mmol)、RuPhos(187mmol,0.40mmol)和Cs₂CO₃(2.3g,7.0mmol)在二噁烷(5mL)中的混合物在100℃下搅拌4hr。将混合物用20mL的EA和20mL的H₂O处理。将混合物通过硅藻土垫过滤。将水层用EA(20mL x 2)提取。将合并的有机物用盐水(30mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(PE/EA=2:1)纯化以获得标题化合物(490mg,产率:59%)。MS:M/e 295 (M+1)⁺。

[0732] 步骤B:叔丁基(3-((5-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基

基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0733] 在N₂气氛下,在-78℃下,向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(642mg,1.0mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.6M,1.5mL,2.4mmol)。将混合物在-78℃下搅拌20min。然后在-78℃下,将叔丁基(3-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(480mg,1.6mmol)在THF(3mL)中的溶液添加至系统。将反应搅拌30min,并且然后加温至室温并搅拌2hr。在室温下将反应混合物用饱和NH₄Cl(20mL)淬灭并用EA(10mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水(10mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以获得标题化合物(510mg,产率:54%)。MS:M/e 936 (M+1)⁺。

[0734] 步骤C:叔丁基(3-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0735] 将叔丁基(3-((5-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(120mg,0.128mmol)和Pd/C(湿,120mg)在MeOH(4mL)中的混合物在H₂下在rt下搅拌5天。将混合物过滤并将滤液浓缩以获得标题产物(100mg,粗制),将其直接用于下一步骤。MS:M/e 846 (M+1)⁺。

[0736] 步骤D:3-((4-氨基-7-(羟基(6-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇。

[0737] 将在TFA/H₂O(9:1,5mL)中的叔丁基(3-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(100mg,粗制)在rt下搅拌16hr。并将反应混合物在减压下浓缩。添加2mL H₂O。将混合物在RT下搅拌30min,然后过滤。将滤液用DCM(5mL x 2)提取以除去杂质。将水层通过水性NaOH(4M)碱化至pH>10,用DCM/IPA(5:1,10mL x 3)提取。将合并的提取物用盐水(10mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩以获得标题化合物(45mg,粗制)。MS:M/e 446 (M+1)⁺。

[0738] 步骤E:3-((4-氨基-7-((6-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A86)。

[0739] 将3-((4-氨基-7-(羟基(6-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(45mg,粗制)、TFA(2.5mL)和Et₃SiH(2.5mL)的混合物在70℃下搅拌20hr。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于H₂O(2mL)并用DCM(2mL x 2)提取。丢弃有机相。将无机相通过水性NaOH(4M)碱化至pH>10。将混合物用DCM/iPrOH(5:1,3mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水(5mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH(NH₃) = 9:1)纯化以获得标题化合物(3.2mg,产率:对于3个步骤6%)。 ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.12(s,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.36(s,1H),6.78(d,J=8.8Hz,1H),5.23-5.11(m,1H),4.37(t,J=5.6Hz,2H),4.16(s,2H),3.69-3.60(m,2H),3.20-3.12(m,2H),2.71(s,3H),2.21-2.10(m,2H),1.95-1.83(m,2H),1.76-1.62(m,2H),1.49-1.36(m,2H),0.92(t,J=7.6Hz,3H) ppm。MS:M/e 430 (M+1)⁺。

[0740] 化合物A87:2-(庚烷-4-基氧基)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0741] 步骤A:2-(庚烷-4-基氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0742] 在0度下,向庚烷-4-醇(116mg,1mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%,80mg,2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20min。将2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(204mg,0.5mmol)添加至混合物中。将反应混合物在70度下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(160mg,65.5%)。MS:m/e:490 (M+1)⁺。

[0743] 步骤B:叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(庚烷-4-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0744] 向2-(庚烷-4-基氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(160mg,0.327mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.31mL,0.5mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(130mg,0.46mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(100mg,39.8%)。MS:M/e 770 (M+1)⁺。

[0745] 步骤C:2-(庚烷-4-基氧基)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A87)

[0746] 向步骤B的产物(100mg,0.13mmol)在TFA(4mL)中的混合物中添加Et₃SiH(4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(3mg,5.4%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.69(s,2H),8.13(s,2H),8.01(s,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.31(s,1H),6.78(d,J=8.6Hz,1H),5.04-4.92(m,1H),4.44(s,2H),4.09(s,2H),2.98(s,2H),2.60(s,3H),1.61-1.54(m,4H),1.42-1.33(m,4H),0.87(t,J=7.3Hz,6H)ppm。MS:M/e 414 (M+1)⁺。

[0747] 化合物A88:7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0748] 步骤A:7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0749] 在0度下,向(四氢呋喃-2-基)甲醇(204mg,2mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(60%,160mg,4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20min。将7-溴-2-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(487mg,1mmol)添加至混合物中。将反应混合物在70度下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(440mg,79.4%)。MS:m/e:554 (M+1)⁺。

[0750] 步骤B:叔丁基(2-((5-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲氧基

基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0751] 向7-溴-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(220mg,0.39mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.45mL,0.72mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(151mg,0.54mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(130mg,44.2%)。MS:M/e 756 (M+1)⁺。

[0752] 步骤C:7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A88)

[0753] 向步骤B的产物(130mg,0.172mmol)在TFA(4mL)中的混合物中添加Et₃SiH(4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(5mg,7.2%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.18(s,1H),8.14(s,1H),8.10(s,1H),7.66(d,J=8.2Hz,1H),7.30(s,1H),6.78(d,J=8.5Hz,1H),4.38(t,J=4.9Hz,2H),4.17(t,J=8.3Hz,2H),4.14(s,1H),4.10(s,2H),3.76(t,J=7.3Hz,1H),3.72-3.62(m,1H),3.14(s,2H),2.51(s,3H),1.99(s,1H),1.84(dd,J=13.9,6.8Hz,2H),1.66(d,J=8.0Hz,1H) ppm。MS:M/e 400 (M+1)⁺。

[0754] 化合物A89:(S)-2-(仲丁氧基)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0755] 步骤A:2-氯-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。

[0756] 在60℃下,在30min期间,向咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4(1H,3H)-二酮(10g,65.8mmol)、POCl₃(50g,0.33mol)和甲苯(60mL)的混合物中添加DIPEA(25.5g,0.20mmol)。此时注意到放热,并且温度上升至90℃。(固体逐渐溶解)。添加完成后,将反应加温至100℃(内部温度为约95℃)并搅拌过夜。然后将反应冷却至室温。将混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF(100mL),然后将DIPEA(25.5g,0.20mmol)滴加至混合物中。在1小时期间,在0℃下,将该混合物添加至双(2,4-二甲氧基苄基)胺(31.3g,0.10mol)、K₂CO₃(18g,1.32mol)、THF(260mL)和水(260mL)的溶液中。完成添加后,将混合物用EA(300mL x3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物溶解于EA(400mL),将混合物在回流下搅拌1小时并在该温度下过滤。将滤液在减压下浓缩。将EA更换为MeOH并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并收集固体(灰白色)。将产物直接用于下一步骤(20g,HPLC:98.87%,产率:54.4%)。

[0757] 步骤B:(S)-2-(仲丁氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0758] 在0℃下,在N₂下,向(S)-丁烷-2-醇(236mg,3.19mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(128mg,3.2mmol)。在25℃下搅拌0.5h后,添加2-氯-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(500mg,1.06mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌6h。完成后,将反应混合物用水(20mL)淬灭并用EtOAc(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在

真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(40%)洗脱以得到标题化合物(540mg,粗制)。MS:M/e 508 (M+1)⁺。

[0759] 步骤C:叔丁基(2-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((R)-仲丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0760] 在-78℃下,在N₂下,向步骤B的产物(540mg,1.06mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.4mL,2.24mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(445mg,1.59mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(30mL)淬灭并用DCM(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(70%)洗脱以得到标题化合物(340mg,41%)。MS:M/e 788 (M+1)⁺。

[0761] 步骤D: (4-氨基-2-((S)-仲丁氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲醇

[0762] 在N₂下,将步骤C的产物(340mg,0.431mmol)溶解于TFA(6mL)和H₂O(0.6mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节PH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1,3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到标题化合物(120mg,粗制)。MS:M/e 388 (M+1)⁺。

[0763] 步骤E: (S)-2-((仲丁氧基)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A89)

[0764] 在N₂下,将步骤D的产物(120mg,0.31mmol)溶解于TFA(4mL)和Et₃SiH(4mL)中。将反应混合物在90℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1,3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/CH₃OH(NH₃)=15/1)纯化以得到标题化合物(17mg)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.13(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.34(s,1H),6.82(d,J=8.4Hz,1H),4.99-4.94(m,1H),4.55-4.44(m,2H),4.16(s,2H),3.32(s,2H),2.68(s,3H),1.80-1.59(m,2H),1.31(d,J=6.0Hz,3H),0.97(t,J=7.2Hz,3H) ppm。MS:M/e 372 (M+1)⁺。

[0765] 化合物A90: (S)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-((戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0766] 步骤A:叔丁基(2-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((R)-戊烷-2-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0767] 在-78℃下,在N₂下,向(S)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-2-((戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(600mg,1.15mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.4mL,2.24mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(2-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(480mg,1.71mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(30mL)淬灭并用DCM(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯

(40%) 洗脱以得到标题化合物 (720mg, 78%)。MS: M/e 802 (M+1)⁺。

[0768] 步骤B: (4-氨基-2-((S)-戊烷-2-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲醇

[0769] 在N₂下,将叔丁基(2-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((R)-戊烷-2-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(720mg, 0.898mmol)溶解于TFA(9mL)和H₂O(1mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(30mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节pH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1, 3x120mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到标题化合物(290mg, 粗制)。MS: M/e 402 (M+1)⁺。

[0770] 步骤C: (S)-7-((6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A90)

[0771] 在N₂下,将(4-氨基-2-((S)-戊烷-2-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲醇(290mg, 粗制)溶解于TFA(5mL)和Et₃SiH(5mL)中。将反应混合物在90℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1, 3x120mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/CH₃OH(NH₃) = 20/1至15/1)纯化以得到标题化合物(70mg)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.01(s, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.69(d, J=8.4Hz, 1H), 4.95(qt, J=12.0, 6.4Hz, 1H), 4.37-4.27(m, 2H), 4.05(s, 2H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.71-1.55(m, 1H), 1.54-1.25(m, 3H), 1.21(d, J=6.0Hz, 3H), 0.84(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 386 (M+1)⁺。

[0772] 化合物A91: 3-((4-氨基-7-(3-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0773] 步骤A: 叔丁基(2-(2-氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0774] 向3-氟-4-羟基苯甲醛(280mg, 2mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(350mg, 2mmol)和PPh₃(628mg, 2.4mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(552mg, 2.4mmol)在THF(2mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(400mg, 67.3%)。MS: m/e: 298 (M+1)⁺。

[0775] 步骤B: 叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0776] 向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(291mg, 0.5mmol)在THF(8mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.44mL, 0.72mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-(2-氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(400mg, 1.3mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(20mL X

3) 提取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(340mg,77%)。MS:M/e 879 (M+1)⁺。

[0777] 步骤C:叔丁基(2-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0778] 向步骤B的产物(340mg,0.38mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(800mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(230mg,75.4%)。MS:m/e:789 (M+1)⁺。

[0779] 步骤D:3-((4-氨基-7-(3-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A91)

[0780] 向步骤C的产物(230mg,0.291mmol)在TFA(4mL)中的混合物中添加 Et_3SiH (4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(8mg,6.4%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.13(s,1H),8.02(s,1H),7.31(s,1H),7.19(d,J=12.2Hz,1H),7.08(d,J=8.5Hz,2H),5.04(d,J=5.3Hz,1H),4.17(d,J=4.8Hz,2H),4.08(s,2H),3.55-3.39(m,5H),3.11(s,2H),1.82-1.70(m,2H),1.61(d,J=6.2Hz,2H),1.31(dd,J=14.8,7.3Hz,2H),1.23(s,1H),0.86(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 433 (M+1)⁺。

[0781] 化合物A92和化合物A93:(R或S)3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇,和(S或R)3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇。

[0782] 通过制备型SFC将化合物A85 3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(1.1g,2.66mmol)分离成两个光学异构体化合物A92(441mg)和化合物A93(410mg)。制备型SFC的条件如下。

柱	CHIRAL ART Amylose-C NEO
柱尺寸	3 cm × 25 cm, 5 μm
注射	3.0 mL
流动相	CO ₂ :IPA (2mM NH ₃ -MeOH) = 60 : 40
流速	50mL/min
波长	UV 220 nm
温度	35℃
样品溶液	19.6 mg/ml 在 IPA: MeOH = 3 : 1 中

[0783] 化合物A92 (R或S光学异构体1):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.25(s,1H),7.20(d,J=8.8Hz,2H),6.87(d,J=8.4Hz,2H),5.27-5.08(m,1H),4.12(s,2H),4.04(t,J=5.2Hz,2H),3.65(t,J=6.0Hz,2H),2.92(t,J=5.2Hz,2H),2.43(s,3H),1.98-1.81(m,2H),1.78-1.57(m,2H),1.51-1.32(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 415 (M+1)⁺。

[0784] 化合物A93:(S或R光学异构体2):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.25(s,1H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),6.87(d,J=8.4Hz,2H),5.24-5.09(m,1H),4.12(s,2H),4.05(t,J=5.2Hz,2H),3.65(t,J=6.4Hz,2H),2.92(t,J=5.2Hz,2H),2.44(s,3H),2.00-1.82(m,2H),1.80-1.58

(m, 2H), 1.50-1.31 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 415 (M+1)⁺.

[0785] 化合物A94: 3-((4-氨基-7-(4-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0786] 步骤A: 叔丁基(2-((4-甲酰基苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0787] 在N₂下,向4-氯苯甲醛(500mg, 3.57mmol)、叔丁基甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸酯(740mg, 3.94mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加Pd(OAc)₂(100mg, 0.446mmol)、BINAP(350mg, 0.562mmol)和Cs₂CO₃(2.4g, 7.36mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物用水(30mL)淬灭并用EtOAc(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(50%)洗脱以得到标题化合物(510mg, 49%)。MS: M/e 293. (M+H)⁺.

[0788] 步骤B: 叔丁基(2-((4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7基)(羟基)甲基)苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0789] 在-78℃下,在N₂下,向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(480mg, 0.748mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加正丁基锂(0.7mL, 1.12mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,滴加叔丁基(2-((4-甲酰基苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(260mg, 0.89mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(30mL)淬灭并用DCM(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(50%)洗脱以得到标题化合物(470mg, 67%)。MS: M/e 934 (M+1)⁺.

[0790] 步骤C: 叔丁基(2-((4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7基)甲基)苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0791] 向叔丁基(2-((4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7基)(羟基)甲基)苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(470mg, 0.503mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(500mg)。在H₂(1atm)下,在40℃下,将反应混合物搅拌48h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(80%)洗脱以得到标题化合物(90mg, 22%)。MS: M/e 828 (M+1)⁺.

[0792] 步骤D: 3-((4-氨基-7-(4-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A94)

[0793] 在N₂下,将叔丁基(2-((4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7基)甲基)苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(90mg, 0.109mmol)溶解于TFA(4mL)和H₂O(0.4mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x30mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节PH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1, 3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/CH₃OH(NH₃)=20/1至10/1)纯化以得到标题化合物(16mg,

35%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.65 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.44 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 428 (M+1)⁺。

[0794] 化合物A95: 3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0795] 步骤A: 甲基4-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)苯甲酸酯

[0796] 在0℃下, 在N₂下, 向4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)苯甲酸 (2.5g, 9.43mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液中添加NaH (1.5g, 37.5mmol)。在25℃下搅拌0.5h后, 滴加在DMF (10mL) 中的CH₃I (5.4g, 38.03mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16h。完成后, 在0℃下将反应混合物用冰水 (50mL) 淬灭并用EtOAc (3x100mL) 提取。将合并的有机层用水 (3x50mL)、盐水 (3x50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩以得到粗产物 (2.2g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.45 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm。MS: M/e 316。 (M+H)⁺。

[0797] 步骤B: 叔丁基(4-(羟基甲基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0798] 在0℃下, 在N₂下, 向甲基4-(2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基)苯甲酸酯 (2.1g, 7.17mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中添加LiAlH₄ (1.1g, 28.94mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌0.5h。完成后, 在0℃下将反应混合物用水 (1.1mL)、15% NaOH (1.1mL) 和水 (3.3mL) 淬灭, 并添加Na₂SO₄。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩以得到粗产物 (2.2g)。MS: M/e 288。 (M+Na)⁺。

[0799] 步骤C: 叔丁基(4-甲酰基苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0800] 在0℃下, 在N₂下, 向叔丁基(4-(羟基甲基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (2.15g, 8.11mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加DMP (4.1g, 9.67mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。完成后, 将反应混合物用水性Na₂S₂O₃ (50mL) 淬灭并用DCM (3x50mL) 提取。将合并的有机层用水性NaHCO₃ (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 并经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯 (40%) 洗脱以得到标题化合物 (1.1g, 对于三个步骤44%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.43 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.43-1.16 (m, 9H) ppm。

[0801] 步骤D: 叔丁基(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0802] 在-78℃下, 在N₂下, 向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (500mg, 0.78mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中添加正丁基锂 (0.73mL, 1.17mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后, 滴加叔丁基(4-甲酰基苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (246mg, 0.935mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后, 将反应混合物用水性NH₄Cl (50mL) 淬灭并用DCM (3x50mL) 提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯 (50%) 洗脱以得到标题化合物 (430mg, 61%)。MS: M/e 905 (M+1)⁺。

[0803] 步骤E: 叔丁基(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基

基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0804] 向叔丁基(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯(430mg, 0.475mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(500mg)。在H₂(1atm)下,在40℃下,将反应混合物搅拌16h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(80%)洗脱以得到标题化合物(190mg,50%)。MS:M/e 799 (M+1)⁺。

[0805] 步骤F:3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A95)

[0806] 在N₂下,将叔丁基(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苯乙基)(甲基)氨基甲酸酯(190mg, 0.238mmol)溶解于TFA(4mL)和H₂O(0.4mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节pH=1~2。将水相用DCM(3x30mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1, 3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/CH₃OH(NH₃) = 20/1至15/1)纯化以得到标题化合物(50mg,53%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.31-7.25(m,3H),7.18(d,J=7.6Hz,2H),5.24-5.11(m,1H),4.18(s,2H),3.68-3.58(m,2H),3.00(d,J=7.6Hz,2H),2.86(t,J=7.6Hz,2H),2.54(s,3H),1.95-1.88(m,2H),1.78-1.56(m,2H),1.51-1.31(m,2H),0.92(t,J=7.2Hz,3H) ppm。MS:M/e 399 (M+1)⁺。

[0807] 化合物A96:3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇。

[0808] 步骤A:叔丁基(2-((5-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0809] 在N₂气氛下,在-78℃下,向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(250mg,0.39mmol)在THF(3mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.6M,1.0mL,1.6mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30min。然后在-78℃下,将叔丁基(2-((5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(170mg, 0.55mmol)在THF(2mL)中的溶液添加至系统。将反应搅拌30min,并且然后加温至室温并搅拌16hr。在室温下将反应用饱和NH₄Cl(10mL)淬灭并用EA(10mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水(10mL x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以获得标题化合物(120mg,产率:32%)。MS:M/e 952 (M+1)⁺。

[0810] 步骤B:叔丁基(2-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0811] 将叔丁基(2-((5-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(120mg,0.126mmol)和Pd/C(湿,200mg)在MeOH(5mL)中的混合物在H₂

下在rt下搅拌16hr。将混合物过滤并将滤液浓缩。将所得残余物通过制备型TLC (PE/EA=1:1) 纯化以获得标题产物 (65mg, 产率:60%)。MS:M/e 846 (M+1)⁺。

[0812] 步骤C:3-((4-氨基-7-((2-甲氧基-6-(2-(甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇 (化合物A96)。

[0813] 将在TFA (2mL) 中的叔丁基(2-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (65mg, 0.077mmol) 在rt下搅拌24hr。并将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用NaOH (2mL, 4M) 处理, 用DCM/IPA (5:1, 3mL x 3) 提取。将合并的有机物用盐水 (5mL x 3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH (NH₃) = 8:1) 纯化以获得标题化合物 (5mg, 产率:15%)。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 3H) ppm。MS:M/e 446 (M+1)⁺。

[0814] 化合物A97:3-((4-氨基-7-(2-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0815] 步骤A:叔丁基(2-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0816] 向2-氟-4-羟基苯甲醛 (1.4g, 10mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (1.75g, 10mmol) 和PPh₃ (3.1g, 12mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD (2.4g, 12mmol) 在THF (5mL) 中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物 (867mg, 29.2%)。MS:m/e:298 (M+1)⁺。

[0817] 步骤B:叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0818] 向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (867mg, 1.35mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (1.6M, 2.1mL, 3.3mmol) 溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (400mg, 1.34mmol) 在THF (2mL) 中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc (20mL x 3) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物 (670mg, 52.9%)。MS:M/e 939 (M+1)⁺。

[0819] 步骤C:叔丁基(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0820] 向叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (670mg, 0.71mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加Pd/C (600mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物 (100mg, 16.9%)。MS:m/e:834 (M+1)⁺。

[0821] 步骤D:3-((4-氨基-7-(2-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A97)

[0822] 向步骤C的产物(100mg,0.12mmol)在TFA(9mL)中的混合物中添加H₂O(1mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH(10mL)溶液和DCM(20mL),并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(10mg,19.2%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.11(s,1H),8.00(s,1H),7.29-7.14(m,2H),6.82(d,J=11.7Hz,1H),6.71(d,J=8.0Hz,1H),5.04(s,1H),4.43(s,1H),4.03(dd,J=14.1,8.4Hz,4H),3.48(d,J=6.0Hz,2H),2.89(s,2H),2.37(s,3H),1.77(d,J=6.1Hz,2H),1.59(s,2H),1.37-1.26(m,2H),0.86(t,J=7.3Hz,3H)ppm。MS:M/e 433(M+1)⁺。

[0823] 化合物A98:3-((4-氨基-7-(3-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0824] 步骤A:叔丁基(2-(4-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0825] 向4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(1.52g,10mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.75g,10mmol)和PPh₃(3.4g,13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(2.6g,13mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(1.6g,51.7%)。MS:m/e:310(M+1)⁺。

[0826] 步骤B:叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0827] 向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(867mg,1.35mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,2.1mL,3.3mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-(4-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(618mg,2mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过HPLC纯化以给出目标化合物(650mg,50.7%)。MS:M/e 951(M+1)⁺。

[0828] 步骤C:叔丁基(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0829] 向叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(650mg,0.68mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(600mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(200mg,34.7%)。MS:m/e:845(M+1)⁺。

[0830] 步骤D:3-((4-氨基-7-(3-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A98)

[0831] 向步骤C的产物(200mg,0.24mmol)在TFA(9mL)中的混合物中添加H₂O(1mL)并将所

得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH (10mL) 溶液和DCM (20mL), 并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物 (50mg, 47.6%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.95 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.78 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS: M/e 445 (M+1)⁺。

[0832] 化合物A99: (S)-7-(3-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0833] 步骤A: 叔丁基(2-(4-((4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-2-(((S)-戊烷-2-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0834] 向(S)-N,N-双(4-甲氧基苄基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(234mg, 0.5mmol)在THF (10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.9mL, 1.5mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-(2-氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(297mg, 1mmol)在THF (2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc (20mL X 3)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(120mg, 31.6%)。MS: M/e 759 (M+1)⁺。

[0835] 步骤B: (S)-7-(3-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(化合物A99)

[0836] 向步骤C的产物(120mg, 0.158mmol)在TFA (4mL)中的混合物中添加Et₃SiH (4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA (5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(22mg, 34.9%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.07 (s, 4H), 2.90 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.51 (d, J=5.9Hz, 1H), 1.35 (dd, J=14.8, 7.5Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 403 (M+1)⁺。

[0837] 化合物A100: (S)-7-(4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺。

[0838] 步骤A: 叔丁基(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-(((S)-戊烷-2-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[0839] 在N₂气氛下, 在-78℃下, 向(S)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)-2-(戊烷-2-基氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(521mg, 1.0mmol)在THF (5mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.6M, 3.1mL, 5.0mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30min。然后在-78℃下, 将叔丁基(2-(4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(500mg, 2.0mmol)在THF (5mL)中的溶液添加至系统。将反应搅拌30min, 并且然后加温至室温并搅拌16hr。在室温下将反应用饱和NH₄Cl

(10mL) 淬灭并用EA (10mL x 3) 提取。将合并的有机相用盐水 (10mL x 3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以获得标题化合物 (265mg, 产率: 33%)。MS: M/e 801 (M+1)⁺。

[0840] 步骤B: 叔丁基 (S) - (2- (4- ((4- (双 (2, 4-二甲氧基苄基) 氨基) -2- (戊烷-2-基氧基) 咪唑并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-7-基) 甲基) 苯氧基) 乙基) (甲基) 氨基甲酸酯。

[0841] 将叔丁基 (2- (4- ((4- (双 (2, 4-二甲氧基苄基) 氨基) -2- ((S) -戊烷-2-基) 氧基) 咪唑并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-7-基) (羟基) 甲基) 苯氧基) 乙基) (甲基) 氨基甲酸酯 (210mg, 0.26mmol)、Pd/C (湿, 200mg) 和AcOH (0.5mL) 在MeOH (20mL) 中的混合物在H₂下在rt下搅拌24hr。将混合物过滤并且将滤液在高真空下浓缩以获得标题产物 (205mg, 粗制)。MS: M/e 785 (M+1)⁺。

[0842] 步骤C: (S) -7- (4- (2- (甲基氨基) 乙氧基) 苄基) -2- (戊烷-2-基氧基) 咪唑并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-4-胺 (化合物A100)。

[0843] 将在TFA (5mL) 中的叔丁基 (S) - (2- (4- ((4- (双 (2, 4-二甲氧基苄基) 氨基) -2- (戊烷-2-基氧基) 咪唑并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-7-基) 甲基) 苯氧基) 乙基) (甲基) 氨基甲酸酯 (205mg, 0.26mmol) 在rt下搅拌16hr。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用NaOH (2mL, 4M) 处理, 用DCM/IPA (5:1, 3mL x 3) 提取。将合并的有机物用盐水 (5mL x 3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过制备型TLC (DCM/MeOH (NH₃) = 10:1) 纯化以获得标题化合物 (5mg, 产率: 15%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.30 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 385 (M+1)⁺。

[0844] 化合物A101: (R或S) -3- ((4-氨基-7- (2-甲氧基-4- (2- (甲基氨基) 乙氧基) 苄基) 咪唑并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪-2-基) 氧基) 己烷-1-醇

[0845] 步骤A: (R或S) -2- (2- (苄基氧基) 乙基) 环氧乙烷

[0846] 设置具有振荡器的反应器R-1。(注: 反应器R-1: 500mL瓶), 填充NaH (19.1g, 0.54X按重量计, 60%纯度) 到反应器R-1中。填充THF (210mL, 6.00X按体积计) 到反应器R-1中。在0℃下填充 (R或S) -2- (环氧乙烷-2-基) 乙烷-1-醇 (35.0g, 1.00X按重量计) 到反应器R-1中。在0℃下将混合物搅拌0.5h。在0℃下填充BnBr (81.5g, 2.33X按重量计) 和TBAI (14.7g, 0.42X按重量计) 到反应器R-1中。在25℃下将混合物搅拌16h。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f=0.42) 显示反应完成。向混合物中添加H₂O (150mL, 4.29X按体积计)。用EtOAc (200mL x 2, 11.4X按体积计) 提取混合物。合并有机层并用盐水洗涤有机层。用Na₂SO₄干燥有机层。浓缩有机层以得到粗产物。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1) 纯化。以得到呈黄色油状物的目标化合物 (40.0g, 56.5%产率)。¹H NMR: 400MHz CDCl₃: δ 7.30-7.36 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 1H), 2.53-2.55 (m, 1H), 1.90-1.92 (m, 1H), 1.81-1.82 (m, 1H) ppm。

[0847] 步骤B: (R或S) -1- (苄基氧基) 己烷-3-醇

[0848] 设置具有振荡器的反应器R-1。(注: 反应器R-1: 1L瓶), 填充EtMgBr (150mL, 3.75X按体积计) 到反应器R-1中。填充THF (240mL, 6.00X按体积计) 到反应器R-1中。在0℃下填充CuI (0.85g, 0.02X按重量计) 到反应器R-1中。在0℃下将混合物搅拌0.5h。填充 (R或S) -2-

(2-(苄基氧基)乙基)环氧乙烷(40.0g,1.00X按重量计)到反应器R-1中。在25℃下将混合物搅拌1h。TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1, R_f =0.35)显示反应完成。向混合物中添加水性 NH_4Cl (200mL,5.00X按体积计)。用EtOAc(200mL x 2,10.0X按体积计)提取混合物。合并有机层并用盐水洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机层。浓缩有机层以得到粗产物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)纯化。呈黄色油状物的目标物(22.7g,47.1%产率,97.0%纯度)。 ^1H NMR:400MHz CDCl_3 : δ 7.30-7.38(m,5H),4.54(s,2H),3.74-3.83(m,1H),3.69-3.73(m,1H),3.65-3.67(m,1H),2.87(s,1H),1.75-1.77(m,2H),1.36-1.48(m,4H),0.92-0.95(m,3H) ppm。

[0849] 步骤C: (R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺

[0850] 在0℃下,在 N_2 下,向(R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-醇(10.0g,48.07mmol)在DMF(100mL)中的溶液中添加NaH(3.8g,95.0mmol)。在25℃下搅拌0.5h后,添加2-氯-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(18.8g,40.0mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌0.5h。完成后,将反应混合物用水性 NH_4Cl (80mL)淬灭并用EtOAc(3x100mL)提取。将合并的有机层用水(3x50mL)、盐水(3x50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(50%)洗脱以得到标题化合物(24.9g,97%)。MS:M/e 642(M+1) $^+$ 。

[0851] 步骤D:叔丁基(2-(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0852] 向4-羟基-2-甲氧基苯甲醛(304g,2mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(350g,2mmol)和 PPh_3 (665g,2.5mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(505mg,2.5mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(300mg,48.5%)。MS:m/e:310(M+1) $^+$ 。

[0853] 步骤E:叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0854] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(237mg,0.37mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.7mL,1.1mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(340mg,1mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(100mg,28.4%)。MS:M/e 951(M+1) $^+$ 。

[0855] 步骤F:叔丁基(R或S)-(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-3-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0856] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-甲氧基苯氧基)乙基)

(甲基)氨基甲酸酯(100mg, 0.105mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加Pd/C (200mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(60mg, 67.6%)。MS:m/e: 845 (M+1)⁺。

[0857] 步骤G: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-甲氧基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A101)

[0858] 向步骤F的产物(60mg, 0.071mmol) 在TFA (9mL) 中的混合物中添加H₂O (1mL) 并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH (10mL) 溶液和DCM (20mL), 并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(8mg, 25.3%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.88 (br. s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.78 (s, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。MS:M/e 445 (M+1)⁺。

[0859] 化合物A102: 3-((4-氨基-7-(3-氯-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0860] 步骤A: 叔丁基(2-(2-氯-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0861] 向3-氯-4-羟基苯甲醛(1.56g, 10mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.75g, 10mmol) 和PPh₃ (3.4g, 13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD (2.6g, 13mmol) 在THF (5mL) 中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(1.6g, 49.8%)。MS: m/e: 314 (M+1)⁺。

[0862] 步骤B: 叔丁基(2-(4-((2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-氯苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0863] 向2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(288mg, 0.5mmol) 在THF (10mL) 中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 1.25mL, 2mmol) 溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-(2-氯-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(313mg, 1mmol) 在THF (2mL) 中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc (20mL X 3) 提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(320mg, 71.8%)。MS:M/e 896 (M+1)⁺。

[0864] 步骤C: 3-((4-氨基-7-(3-氯-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A102)

[0865] 向步骤C的产物(320mg, 0.357mmol) 在TFA (4mL) 中的混合物中添加Et₃SiH (4mL) 并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA (5mL) 并将反应在80℃下加热过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(25mg, 15.6%)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.07-5.01 (m,

1H), 4.44 (s, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.93 (d, J=4.5Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.60 (d, J=6.3Hz, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H), 0.85 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。MS: M/e 449 (M+1)⁺。

[0866] 化合物A103: (R或S)-3-((4-氨基-7-(3-甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0867] 步骤A: 叔丁基(2-(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0868] 向4-羟基-3-甲基苯甲醛(1.36g, 10mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.75g, 10mmol)和PPh₃(3.4g, 13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(2.6g, 13mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(1.7g, 58%)。MS: m/e: 294 (M+1)⁺。

[0869] 步骤B: 叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0870] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(384mg, 0.6mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.75mL, 1.2mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-(4-甲酰基-2-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(300mg, 1mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(20mL X 3)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过HPLC纯化以给出目标化合物(400mg, 71.4%)。MS: M/e 935 (M+1)⁺。

[0871] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0872] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(400mg, 0.428mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(400mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(200mg, 56.4%)。MS: m/e: 829 (M+1)⁺。

[0873] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(3-甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A103)

[0874] 向步骤C的产物(200mg, 0.24mmol)在TFA(9mL)中的混合物中添加H₂O(1mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH(10mL)溶液和DCM(20mL), 并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(40mg, 38.8%)。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, J=10.3Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.96 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.49 (d, J=5.0Hz, 2H), 2.84 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.79 (dd, J=

12.5, 6.1 Hz, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.33 (dt, $J=14.5, 7.1$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 429 ($M+1$)⁺.

[0875] 化合物A104: (R或S)-3-((4-氨基-7-(3-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0876] 步骤A: 叔丁基(2-(3-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0877] 在0℃下,在N₂下,向3-羟基苯甲醛(2g, 16.39mmol)、叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(2.9g, 16.57mmol)和PPh₃(6.4g, 24.4mmol)在THF(60mL)中的溶液中添加DTAD(4.1g, 17.83mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3x80mL)提取。将合并的有机层用水性NaHCO₃(3x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(20%)洗脱以得到标题化合物(4.3g, 粗制)。MS: M/e 302 ($M+Na$)⁺.

[0878] 步骤B: 叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0879] 在-78℃下,在N₂下,向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(500mg, 0.78mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加正丁基锂(2mL, 3.2mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(2-(3-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(870mg, 粗制)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(30mL)淬灭并用DCM(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(50%)洗脱以得到标题化合物(150mg, 21%)。MS: M/e 921 ($M+1$)⁺.

[0880] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0881] 向叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(150mg, 0.163mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(150mg)和AcOH(0.1mL)。在H₂(1atm)下,在40℃下,将反应混合物搅拌24h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(90%)洗脱以得到标题化合物(120mg, 90%)。MS: M/e 815 ($M+1$)⁺.

[0882] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(3-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A104)

[0883] 在N₂下,将叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(120mg, 0.147mmol)溶解于TFA(3mL)和H₂O(0.3mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x30mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节PH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1, 3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/CH₃OH(NH₃) = 15/1至10/1)纯化以得到标题化合物(30mg)。¹H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.29 (s, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.99-6.79 (m, 3H), 5.17 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.64 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 2H), 1.48-1.31 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 415 (M+1)⁺.

[0884] 化合物A105和化合物A106: (R或S) -3-((4-氨基-7-(3-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇, 和 (S或R) -3-((4-氨基-7-(3-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇以及

[0885] 通过制备型SFC将化合物A91 3-((4-氨基-7-(3-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇分离成两个光学异构体化合物A105和化合物A106。制备型SFC的条件如下。

柱	CHIRALPAK AD-H
柱尺寸	5 cm × 25 cm, 5 μ m
注射	4.8 mL
流动相	CO ₂ : IPA (2mMNH ₃ -MeOH) =55:45
流速	200 mL/min
波长	UV 220 nm
温度	35°C
样品溶液	36.5 mg/ml 在 MeOH:DCM=3:1 中

[0886] 化合物A105 (R或S光学异构体1): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.31 (s, 1H), 7.12-6.99 (m, 3H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺.

[0887] 化合物A106 (S或R光学异构体2): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.31 (s, 1H), 7.12-6.98 (m, 3H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 4H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺.

[0888] 化合物A107: (R或S) -3-((4-氨基-7-(2-甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0889] 步骤A:叔丁基(2-(4-甲酰基-3-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0890] 向4-羟基-2-甲基苯甲醛(1.36g, 10mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.7g, 10mmol)和PPh₃(3.4g, 13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(2.6g, 13mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(1.5g, 51.2%)。MS: m/e: 294 (M+1)⁺。

[0891] 步骤B:叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0892] 向(R或S) -2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑

并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(530mg,0.82mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,1mL,1.6mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-(4-甲酰基-3-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(400mg,1.36mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(400mg,52.2%)。MS:M/e 935 (M+1)⁺。

[0893] 步骤C:叔丁基(R或S)-(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-3-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0894] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-甲基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(400mg,0.42mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(400mg)。将混合物置于氢气下并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(200mg,57.6%)。MS:m/e:829 (M+1)⁺。

[0895] 步骤D:(R或S)-3-((4-氨基-7-(2-甲基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A107)

[0896] 向步骤C的产物(200mg,0.24mmol)在TFA(9mL)中的混合物中添加H₂O(1mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH(10mL)溶液和DCM(20mL),并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(36mg,34.9%)。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.10(s,1H),7.98(s,1H),7.13(s,1H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.77(s,1H),6.68(d,J=7.9Hz,1H),5.06(s,1H),4.5(br.s,1H),4.02(s,2H),3.96(s,2H),3.48(s,2H),2.83(d,J=3.3Hz,2H),2.34(d,J=2.7Hz,3H),2.27(s,3H),1.77(s,2H),1.60(s,2H),1.39-1.26(m,2H),0.86(t,J=7.1Hz,3H) ppm。MS:M/e 429 (M+1)⁺。

[0897] 化合物A108:(R或S)-3-((4-氨基-7-(2-氯-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0898] 步骤A:叔丁基(2-(3-氯-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0899] 向2-氯-4-羟基苯甲醛(1.56g,10mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.75g,10mmol)和PPh₃(3.4g,13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(2.6g,13mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(0.8g,25.6%)。MS:m/e:314 (M+1)⁺。

[0900] 步骤B:叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(4-甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氯苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0901] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(288mg,0.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,1.25mL,2mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-(3-氯-4-甲酰

基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(313mg, 1mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(120mg, 26.8%)。MS:M/e 895 (M+1)⁺。

[0902] 步骤C: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-氯-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A108)

[0903] 向步骤C的产物(120mg, 0.134mmol)在TFA(4mL)中的混合物中添加Et₃SiH(4mL)并将所得混合物在85℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加TFA(5mL)并将反应在80℃下加热过夜。将混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(15mg, 25%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.13(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.25(d, J=8.4Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.86(d, J=8.6Hz, 1H), 5.09-5.01(m, 1H), 4.5(br.s, 2H), 4.14(s, 2H), 4.02(t, J=4.9Hz, 2H), 3.48(d, J=5.3Hz, 2H), 2.85(d, J=5.1Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 1.77(d, J=6.0Hz, 2H), 1.59(d, J=4.6Hz, 2H), 1.31(dt, J=14.5, 7.0Hz, 2H), 0.85(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 449 (M+1)⁺。

[0904] 化合物A109: (3R或S)-3-((4-氨基-7-((6-((1-(甲基氨基)丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0905] 步骤A: 叔丁基(2-羟基丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0906] 在-0℃下,在N₂下,向叔丁基甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸酯(3.9g, 22.5mmol)在THF(80mL)中的溶液中添加CH₃BrMg(24.8mL, 24.8mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(50mL)淬灭并用EtOAc(3x50mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(50%)洗脱以得到标题化合物(3.87g, 91%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ4.64(s, 1H), 3.77(d, J=5.6Hz, 1H), 3.14(dd, J=13.6, 5.2Hz, 1H), 2.97(dd, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 2.89-2.75(m, 3H), 1.36(s, 9H), 1.00(d, J=5.6Hz, 3H) ppm。

[0907] 步骤B: 叔丁基(2-(4-甲酰基苯氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0908] 在N₂下,向6-氯烟醛(500mg, 3.52mmol)、叔丁基(2-羟基丙基)(甲基)氨基甲酸酯(800mg, 4.23mmol)、Pd₂(dba)₃(240mg, 0.262mmol)和Cs₂CO₃(2.3g, 7.05mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加RuPhos(247g, 0.528mmol)。将反应混合物在95℃下搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(30%)洗脱以得到标题化合物(600mg, 58%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.95(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 5.57(s, 1H), 3.43(s, 2H), 2.80(d, J=9.2Hz, 3H), 1.35(s, 9H), 1.27(d, J=5.6Hz, 3H) ppm。MS:M/e 295 (M+H)⁺。

[0909] 步骤C: 叔丁基(2-((5-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0910] 在-78℃下,在N₂下,向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(600mg, 0.934mmol)在THF(15mL)的溶液中添加正丁基锂(0.88mL, 1.41mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(2-(4-甲酰基苯氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(328mg, 1.12mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完

成后,将反应混合物用水性 NH_4Cl (30mL) 淬灭并用DCM (3x50mL) 提取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯 (50%) 洗脱以得到标题化合物 (510mg, 58%)。MS: m/e 936 ($M+H$)⁺。

[0911] 步骤D:叔丁基 (2-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((R或S)-1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0912] 向叔丁基 (2-((5-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯 (410mg, 0.438mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中添加Pd/C (410mg) 和AcOH (0.4mL)。在 H_2 (1atm) 下,在40℃下,将反应混合物搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯 (70%) 洗脱以得到标题化合物 (180mg, 50%)。MS: m/e 830 ($M+H$)⁺。

[0913] 步骤E: (3R或S)-3-((4-氨基-7-((6-((1-(甲基氨基)丙-2-基)氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇 (化合物A109)

[0914] 在 N_2 下,将叔丁基 (2-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((R或S)-1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯 (180mg, 0.217mmol) 溶解于TFA (3mL) 和 H_2O (0.3mL) 中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水 (20mL) 和DCM (20mL) 稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节pH=1~2。将水相用DCM (3x20mL) 洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH (5/1, 3x100mL) 提取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM/ CH_3OH (NH_3) = 15/1) 纯化以得到标题化合物 (50mg, 53%)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.30-5.13 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.94-2.69 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.53-1.34 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: m/e 430 ($M+H$)⁺。

[0915] 化合物A110: (R或S)-3-((4-氨基-7-(4-(3-(甲基氨基)丙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0916] 步骤A: 3-(4-溴苯基)-N-甲基丙酰胺

[0917] 在-0℃下,在 N_2 下,向3-(4-溴苯基)丙酸 (2g, 8.73mmol) 和 $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (712mg, 10.47mmol) 和HATU (3.98g, 10.47mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中添加DIEA (2.7g, 20.93mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。完成后,将反应混合物用冰水 (50mL) 淬灭并用EtOAc (3x80mL) 提取。将合并的有机层用水 (50mL)、盐水 (3x50mL) 洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯 (60%) 洗脱以得到标题化合物 (3g, 粗制)。MS: m/e 242, 244。 ($M+H$)⁺。

[0918] 步骤B: 3-(4-溴苯基)-N-甲基丙-1-胺

[0919] 在0℃下,在 N_2 下,向3-(4-溴苯基)-N-甲基丙酰胺 (2.6g, 粗制) 在THF (50mL) 中的溶液中添加在THF (42mL, 42.0mmol) 中的 BH_3 。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h并且在70℃下搅拌另外4h。完成后,将反应混合物冷却至0℃并滴加MeOH (20mL) 和6N HCl (20mL)。将混合物回流0.5h并真空除去溶剂。将水相用50% NaOH碱化并用MTBE (3x80mL) 提取。将合并的有

机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到粗产物(2.5g)。MS:M/e 228, 230. (M+H)⁺。

[0920] 步骤C:叔丁基(3-(4-溴苯基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0921] 在0℃下,在 N_2 下,向3-(4-溴苯基)-N-甲基丙-1-胺(2.5g,粗制)在DCM(30mL)中的溶液中添加 Et_3N (1.8g, 17.82mmol)和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.3g, 10.55mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌12h。完成后,将反应混合物用水(30mL)淬灭并用DCM(3x50mL)提取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(20%)洗脱以得到标题化合物(1.8g,对于三个步骤63%)。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.46(d, J=6.8Hz, 2H), 7.19(d, J=6.8Hz, 2H), 3.15(s, 2H), 2.76(s, 3H), 2.52(s, 2H), 1.73(s, 2H), 1.35(s, 9H) ppm。MS:M/e 350, 352 (M+H)⁺。

[0922] 步骤D:叔丁基(3-(4-甲酰基苯基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0923] 在-78℃下,在 N_2 下,向叔丁基(3-(4-溴苯基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.7g, 5.18mmol)在THF(25mL)中的溶液中添加正丁基锂(4.8mL, 7.68mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,滴加DMF(570mg, 7.8mmol)。将反应混合物加温至25℃并搅拌0.5h。完成后,将反应混合物用水性 NH_4Cl (50mL)淬灭并用DCM(3x50mL)提取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(40%)洗脱以得到标题化合物(1.2g, 84%)。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97(s, 1H), 7.84(d, J=7.2Hz, 2H), 7.46(d, J=7.2Hz, 2H), 3.18(s, 2H), 2.77(s, 3H), 2.64(s, 2H), 1.80(s, 2H), 1.36(s, 9H) ppm。MS:M/e 300 (M+Na)⁺。

[0924] 步骤E:叔丁基(3-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0925] 在-78℃下,在 N_2 下,向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(600mg, 0.934mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加正丁基锂(0.88mL, 1.41mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(3-(4-甲酰基苯基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(310mg, 1.12mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性 NH_4Cl (30mL)淬灭并用DCM(3x50mL)提取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(50%)洗脱以得到标题化合物(660mg, 77%)。MS:M/e 919 (M+H)⁺。

[0926] 步骤F:叔丁基(R或S)-(3-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苯基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0927] 向叔丁基(3-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)苯基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(560mg, 0.609mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中添加Pd/C(560mg)和AcOH(0.5mL)。在 H_2 (1atm)下,在40℃下,将反应混合物搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(60%)洗脱以得到标题化合物(470mg, 94%)。MS:M/e 813 (M+H)⁺。

[0928] 步骤G:(R或S)-3-((4-氨基-7-(4-(3-(甲基氨基)丙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A110)

[0929] 在 N_2 下,将叔丁基(R或S)-(3-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基

己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)苄基)丙基)(甲基)氨基甲酸酯(470mg, 0.578mmol)溶解于TFA (5mL) 和H₂O (0.5mL) 中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL) 和DCM (20mL) 稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节pH=1~2。将水相用DCM (3x20mL) 洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14并用DCM/i-PrOH (5/1, 3x100mL) 提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM/CH₃OH (NH₃) = 15/1) 纯化以得到标题化合物(125mg, 53%)。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.63 (dd, J=13.6, 6.8Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 413 (M+H)⁺。

[0930] 化合物A111: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0931] 步骤A:叔丁基(2-(2,3-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0932] 向2,3-二氟-4-羟基苯甲醛(1.58g, 10mmol)在THF (20mL) 中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.75g, 10mmol) 和PPh₃ (3.4g, 13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD (2.6g, 13mmol) 在THF (5mL) 中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(1.1g, 34.9%)。MS: m/e: 316 (M+1)⁺。

[0933] 步骤B:叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0934] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(320mg, 0.5mmol)在THF (10mL) 中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.7mL, 1.1mmol) 溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-(2,3-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(315mg, 1mmol) 在THF (2mL) 中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc (20mL X 3) 提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过HPLC纯化以给出目标化合物(100mg, 23.3%)。MS: M/e 957 (M+1)⁺。

[0935] 步骤C:叔丁基(R或S)-(2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0936] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2,3-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(100mg, 0.104mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加Pd/C (100mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(60mg, 68.1%)。MS: m/e: 851 (M+1)⁺。

[0937] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2,3-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A111)

[0938] 向步骤C的产物(60mg, 0.07mmol)在TFA (9mL) 中的混合物中添加H₂O (1mL) 并将所

得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH (10mL) 溶液和DCM (20mL), 并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(4mg, 12.9%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.32 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.68 (d, J=5.7Hz, 2H), 1.40 (s, 2H), 0.91 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。MS: M/e 451 (M+1)⁺。

[0939] 化合物A112: (R或S) -3-((4-氨基-7-(2,5-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0940] 步骤A: 叔丁基(2-(2,5-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0941] 向2,5-二氟-4-羟基苯甲醛(316mg, 2mmol)在THF (20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(350mg, 2mmol)和PPh₃ (655mg, 2.5mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD (505mg, 2.5mmol)在THF (5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(448g, 71.1%)。MS: m/e: 316 (M+1)⁺。

[0942] 步骤B: 叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0943] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(448mg, 0.7mmol)在THF (10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.9mL, 1.4mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-(2,5-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(310mg, 1mmol)在THF (2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc (20mL X 3)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过HPLC纯化以给出目标化合物(280mg, 41.8%)。MS: M/e 957 (M+1)⁺。

[0944] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0945] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2,5-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(280mg, 0.295mmol)在MeOH (20mL)中的溶液中添加Pd/C (300mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(110mg, 44%)。MS: m/e: 851 (M+1)⁺。

[0946] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2,5-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A112)

[0947] 向步骤C的产物(110mg, 0.129mmol)在TFA (9mL)中的混合物中添加H₂O (1mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH (10mL) 溶液和DCM (20mL), 并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(22mg, 37.9%)。¹H NMR

(400MHz, CD₃OD) δ 7.30 (s, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.65 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.91 (d, J=5.9Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.40 (s, 2H), 0.90 (d, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 451 (M+1)⁺.

[0948] 化合物A113: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-甲氧基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0949] 步骤A: 叔丁基(2-(3-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0950] 在0℃下, 在N₂下, 向5-羟基-2-甲氧基苯甲醛(1g, 6.58mmol)、叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.15g, 6.57mmol)和PPh₃(2.6g, 9.92mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加DTAD(1.7g, 7.39mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16h。完成后, 将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3x50mL)提取。将合并的有机层用水性NaHCO₃(3x50mL)、水(30mL)、盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯(20%)洗脱以得到标题化合物(1.7g, 粗制)。MS: M/e 332. (M+Na)⁺.

[0951] 步骤B: 叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0952] 在-78℃下, 在N₂下, 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(500mg, 0.78mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.4mL, 3.84mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后, 添加叔丁基(2-(3-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(720mg, 粗制)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后, 将反应混合物用水性NH₄Cl(50mL)淬灭并用DCM(3x50mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯(60%)洗脱以得到标题化合物(370mg, 50%)。MS: M/e 952 (M+1)⁺.

[0953] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0954] 向叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(370mg, 0.389mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(370mg)和AcOH(0.3mL)。在H₂(1atm)下, 在40℃下, 将反应混合物搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯(80%)洗脱以得到标题化合物(200mg, 61%)。MS: M/e 845 (M+1)⁺.

[0955] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-甲氧基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A113)

[0956] 在N₂下, 将叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-4-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(200mg, 0.237mmol)溶解于TFA(5mL)和H₂O(0.5mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后, 真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释, 并将水相用1N HCl酸化以调节pH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节pH=13~14

并用DCM/i-PrOH (5/1, 3x100mL) 提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM/CH₃OH (NH₃) = 15/1) 纯化以得到标题化合物 (60mg, 57%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.20 (s, 1H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.27-5.09 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.99 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.95 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.90 (d, J=5.2Hz, 2H), 1.81-1.56 (m, 2H), 1.52-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 445 (M+1)⁺。

[0957] 化合物A114: (R或S) -3-((4-氨基-7-(3,5-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0958] 步骤A: 叔丁基(2-(2,6-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0959] 向3,5-二氟-4-羟基苯甲醛(1.58g, 10mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.7g, 10mmol)和PPh₃(3.4g, 13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(2.6g, 13mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(1g, 31.7%)。MS: m/e: 316 (M+1)⁺。

[0960] 步骤B: 叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(3,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2,6-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0961] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(300mg, 0.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 0.9mL, 1.5mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-(2,6-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(315mg, 1mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(280mg, 58.5%)。MS: M/e 957 (M+1)⁺。

[0962] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(4-((4-(双(3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2,6-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0963] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(3,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2,6-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(280mg, 0.292mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(300mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(140mg, 56.4%)。MS: m/e: 851 (M+1)⁺。

[0964] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(3,5-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A114)

[0965] 向步骤C的产物(140mg, 0.164mmol)在TFA(9mL)中的混合物中添加H₂O(1mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH(10mL)溶液和DCM(20mL),并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(9mg, 12.1%)。1H NMR

(400MHz, CD₃OD) δ 7.38 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.19 (d, J=9.4Hz, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.4Hz, 3H) ppm. MS: M/e 451 (M+1)⁺.

[0966] 化合物A115: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0967] 步骤A: 叔丁基(2-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0968] 向2-氟-4-羟基苯甲醛(1.4g, 10mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.75g, 10mmol)和PPh₃(3.4g, 13mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(2.6g, 13mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液, 并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(0.9g, 30.3%)。MS: m/e: 298 (M+1)⁺。

[0969] 步骤B: 叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(3,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0970] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(641mg, 1mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 1.25mL, 2mmol)溶液, 将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后, 滴加叔丁基(2-(3-氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(450mg, 1.5mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭, 用EtOAc(20mL X 3)提取, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(700mg, 74.6%)。MS: M/e 939 (M+1)⁺。

[0971] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(4-((4-(双(3,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0972] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(3,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(700mg, 0.746mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(700mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(350mg, 56.4%)。MS: m/e: 833 (M+1)⁺。

[0973] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A115)

[0974] 向步骤C的产物(2.2g, 2.6mmol)在TFA(18mL)中的混合物中添加H₂O(2mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH(20mL)溶液和DCM(60mL), 并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(0.8g, 70%)。1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.25 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.78-6.64 (m, 2H), 5.25-5.13 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 4H), 3.76-3.59 (m, 2H), 2.94 (d, J=4.3Hz, 2H), 2.44 (d, J=3.1Hz, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm. MS: M/e 433 (M+1)⁺。

[0975] 化合物A116: (R或S) -3-((4-氨基-7-(3-甲氧基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0976] 步骤A:叔丁基(2-(3-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0977] 在0℃下,在N₂下,向3-羟基-5-甲氧基苯甲醛(1g,6.58mmol)、叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.15g,6.57mmol)和PPh₃(2.6g,9.92mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加DTAD(1.7g,7.39mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3x50mL)提取。将合并的有机层用水性NaHCO₃(3x50mL)、水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(33%)洗脱以得到标题化合物(2g,粗制)。MS:M/e 332(M+Na)⁺。

[0978] 步骤B:叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0979] 在-78℃下,在N₂下,向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(500mg,0.78mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加正丁基锂(3.2mL,5.12mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(2-(3-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.1g,粗制)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(30mL)淬灭并用DCM(3x50mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(60%)洗脱以得到标题化合物(250mg,34%)。MS:M/e 951(M+1)⁺。

[0980] 步骤C:叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0981] 向叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(250mg,0.263mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(250mg)和AcOH(0.26mL)。在H₂(1atm)下,在40℃下,将反应混合物搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(80%)洗脱以得到标题化合物(120mg,54%)。MS:M/e 845(M+1)⁺。

[0982] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(3-甲氧基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A116)

[0983] 在N₂下,将叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(120mg,0.142mmol)溶解于TFA(4mL)和H₂O(0.4mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节PH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1,3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/CH₃OH(NH₃)=15/1)纯化以得到标题化合物(45mg,71%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.31(s,1H),6.56(s,1H),6.46(s,1H),6.42(s,1H),5.21-

5.13 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 445 (M+1)⁺.

[0984] 化合物A117: (R或S)-3-((4-氨基-7-(4-甲氧基-3-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0985] 步骤A: 叔丁基(2-(5-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0986] 在0℃下,在N₂下,向3-羟基-4-甲氧基苯甲醛(1g,6.58mmol)、叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.15g,6.57mmol)和PPh₃(2.6g,9.92mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加DIAD(1.7g,8.42mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(3x50mL)提取。将合并的有机层用水性Na₂CO₃(3x50mL)、水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(33%)洗脱以得到标题化合物(2.8g,粗制)。MS: M/e 332. (M+Na)⁺.

[0987] 步骤B: 叔丁基(2-(5-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0988] 在-78℃下,在N₂下,向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(500mg,0.78mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加正丁基锂(3.2mL,5.12mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后,添加叔丁基(2-(5-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(830mg,粗制)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后,将反应混合物用水性NH₄Cl(30mL)淬灭并用DCM(3x30mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(60%)洗脱以得到标题化合物(240mg,32%)。MS: M/e 951 (M+1)⁺.

[0989] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0990] 向叔丁基(2-(5-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(240mg,0.252mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(240mg)和AcOH(0.24mL)。在H₂(1atm)下,在40℃下,将反应混合物搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用在石油醚中的乙酸乙酯(80%)洗脱以得到标题化合物(100mg,54%)。MS: M/e 845 (M+1)⁺.

[0991] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(4-甲氧基-3-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A117)

[0992] 在N₂下,将叔丁基(R或S)-2-(5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(100mg,0.118mmol)溶解于TFA(4mL)和H₂O(0.4mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节PH=13~14

并用DCM/i-PrOH (5/1, 3x100mL) 提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC (DCM/CH₃OH (NH₃) = 15/1) 纯化以得到标题化合物 (30mg, 58%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.27 (s, 1H), 6.99-6.86 (m, 3H), 5.22-5.18 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.61-2.49 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS: M/e 445 (M+1)⁺。

[0993] 化合物A118: (R或S) - 3-((4-氨基-7-(2-甲氧基-3-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[0994] 步骤A: 叔丁基(2-(3-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0995] 在0℃下, 在N₂下, 向3-羟基-2-甲氧基苯甲醛 (1g, 6.58mmol)、叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (1.15g, 6.57mmol) 和PPh₃ (2.6g, 9.92mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中添加DTAD (1.7g, 7.39mmol) 在THF (20mL) 中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16h。完成后, 将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用EtOAc (3x50mL) 提取。将合并的有机层用水性NaHCO₃ (3x50mL)、水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯 (20%) 洗脱以得到标题化合物 (2.3g, 粗制)。MS: M/e 332 (M+Na)⁺。

[0996] 步骤B: 叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0997] 在-78℃下, 在N₂下, 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺 (500mg, 0.78mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中添加正丁基锂 (3.2mL, 5.12mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后, 添加叔丁基(2-(3-甲酰基-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (1.1g, 粗制)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后, 将反应混合物用水性NH₄Cl (30mL) 淬灭并用DCM (3x30mL) 提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯 (60%) 洗脱以得到标题化合物 (260mg, 35%)。MS: M/e 951 (M+1)⁺。

[0998] 步骤C: 叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[0999] 向叔丁基(2-(3-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (260mg, 0.273mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液中添加Pd/C (260mg) 和AcOH (0.26mL)。在H₂ (1atm) 下, 在40℃下, 将反应混合物搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯 (80%) 洗脱以得到标题化合物 (150mg, 65%)。MS: M/e 845 (M+1)⁺。

[1000] 步骤D: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-甲氧基-3-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇 (化合物A118)

[1001] 在N₂下, 将叔丁基(R或S)-2-(3-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-2-甲氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯 (150mg, 0.177mmol) 溶解于TFA (5mL) 和H₂O (0.5mL) 中。将反应混合物在40℃下

搅拌12h。完成后,真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释,并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1-2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节PH=13-14并用DCM/i-PrOH(5/1,3x100mL)提取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/CH₃OH(NH₃) = 15/1)纯化以得到标题化合物(48mg, 61%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.20(s, 1H), 7.02-6.91(m, 2H), 6.85(d, J=6.8Hz, 1H), 5.25-5.15(m, 1H), 4.24-4.11(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.65(t, J=6.0Hz, 2H), 3.10(t, J=4.8Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.97-1.81(m, 2H), 1.79-1.57(m, 2H), 1.50-1.22(m, 2H), 0.91(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 445 (M+1)⁺。

[1002] 化合物A119和化合物A120: (R或S)-3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇, 和(S或R)-3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[1003] 将化合物A95 3-((4-氨基-7-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(45mg, 0.168mmol)通过制备型SFC(手性PAK AD-H柱, 3cm*25cm, 5μm, 流速45mL/min, 相:己烷(2mM NH₃-MeOH):IPA=80:20, UV:220nm, 25℃)纯化以得到化合物A119(20mg)和化合物A120(23mg)。

[1004] 化合物A119(光学异构体1): ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.29(s, 1H), 7.24(d, J=7.6Hz, 2H), 7.16(d, J=7.6Hz, 2H), 5.18(s, 1H), 4.17(s, 2H), 3.64(s, 2H), 2.80(s, 4H), 2.40(s, 3H), 1.90(s, 2H), 1.78-1.55(m, 2H), 1.49-1.34(m, 2H), 0.91(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 399 (M+1)⁺。

[1005] 化合物A120(光学异构体2): ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.31-7.25(m, 3H), 7.19(d, J=7.6Hz, 2H), 5.25-5.10(m, 1H), 4.18(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.04(t, J=7.6Hz, 2H), 2.87(t, J=7.6Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.94-1.81(m, 2H), 1.79-1.56(m, 2H), 1.49-1.34(m, 2H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 399 (M+1)⁺。

[1006] 化合物A121: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2-乙氧基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇。

[1007] 步骤A: 4-氯-2-乙氧基苯甲醛。

[1008] 在rt下向4-氯-2-羟基苯甲醛(1.56g, 10mmol)和K₂CO₃(3.45g, 25mmol)在DMF(10mL)中的混合物中添加碘乙烷(2.34g, 15mmol)并将所得混合物在rt下搅拌16hr。将混合物用EA(50mL)稀释, 过滤。将滤液用盐水(50mL x 3)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以获得标题产物(1.70g, 产率:92%)。MS:M/e 185 (M+1)⁺。

[1009] 步骤B: 叔丁基(2-(3-乙氧基-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[1010] 将4-氯-2-乙氧基苯甲醛(736mg, 4mmol)、叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(1.05g, 6mmol)、Pd₂(dba)₃(183mg, 0.2mmol)、RuPhos(186mg, 0.4mmol)和Cs₂CO₃(2.6g, 8mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在100℃下在N₂下搅拌16hr。将混合物冷却并用EA(20mL)稀释, 过滤并将滤液用盐水(10mL x 3)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以获得标题产物(500mg, 产率:38%)。MS:M/e 324 (M+1)⁺。

[1011] 步骤C: 叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-乙氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[1012] 在 N_2 气氛下,在 -78°C 下,向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(340mg,0.53mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加正丁基锂(1.6M,2.0mL,3.2mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌30min。然后在 -78°C 下,将叔丁基(2-(3-乙氧基-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(340mg,1.05mmol)在THF(3mL)中的溶液添加至系统。T将反应搅拌30min,并且然后加温至室温并搅拌16小时。在室温下,将反应用饱和 NH_4Cl (100mL)淬灭并用EA(10mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水(10mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以获得标题化合物(125mg,产率:25%)。MS:M/e 965 (M+1)⁺。

[1013] 步骤D:叔丁基(R或S)-2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-3-乙氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯。

[1014] 将叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3-乙氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(180mg,0.187mmol)、Pd/C(湿,200mg)和AcOH(5滴)在MeOH(5mL)中的混合物在 40°C 下在 H_2 下在rt下搅拌16hr。将混合物过滤并将滤液在高真空下浓缩以获得标题产物(85mg,粗制)。MS:M/e 859 (M+1)⁺。

[1015] 步骤E:(R或S)-3-((4-氨基-7-(2-乙氧基-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A121)。

[1016] 将在TFA(3mL)中的叔丁基(R或S)-2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-3-乙氧基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(85mg,粗制)在rt下搅拌6hr。并将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用MeOH(3mL)稀释,用NaOH(1mL,4M)处理,在rt下搅拌1小时并浓缩以除去MeOH。将所得水溶液用DCM(3mL x 3)提取。将合并的有机物用盐水(5mL x 2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩并通过制备型HPLC纯化以获得标题化合物(5.5mg,产率:对于2个步骤6%)。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) 7.20-7.11(m,2H),6.59(s,1H),6.50(d,J=8.0Hz,1H),5.29-5.13(m,1H),4.25-4.16(m,2H),4.09(s,2H),4.07-3.97(m,2H),3.70-3.60(m,2H),3.41-3.34(m,2H),2.73(s,3H),1.96-1.85(m,2H),1.78-1.61(m,2H),1.51-1.39(m,2H),1.37(t,J=6.8Hz,3H),0.93(t,J=7.2Hz,3H)ppm。MS:M/e 459 (M+1)⁺。

[1017] 化合物A122:(R或S)-3-((4-氨基-7-((6-(2-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[1018] 步骤A:叔丁基(1-羟基丙-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1019] 在 0°C 下,在 N_2 下,向N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基丙氨酸(1g,4.93mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加 BH_3 (7.5mL,7.5mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌2h。然后在 0°C 下滴加水(5mL)。搅拌10min后,滴加10% Na_2CO_3 (10mL)。将反应混合物在 25°C 下搅拌1h。完成后,将反应混合物用EtOAc(3x50mL)提取。将合并的有机层用盐水(3x20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩以得到粗产物(900mg,96%)。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.66(s,1H),4.14-3.86(m,1H),3.43-3.26(m,2H),2.64(s,3H),1.39(s,9H),0.97(s,3H)。

[1020] 步骤B:叔丁基(1-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1021] 在 N_2 下,向6-氯烟醛(570mg,4.01mmol)、叔丁基(1-羟基丙-2-基)(甲基)氨基甲酸

酯(900mg, 4.76mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (311mg, 0.3mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.6g, 7.97mmol) 在二噁烷(20mL)中的溶液中添加RuPhos(280mg, 0.599mmol)。将反应混合物在95℃下搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯(25%)洗脱以得到标题化合物(1g, 85%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.60-4.16 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.47-1.06 (m, 12H) ppm。MS: M/e 295. (M+H)⁺。

[1022] 步骤C: 叔丁基(1-((5-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1023] 在-78℃下, 在 N_2 下, 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(600mg, 0.934mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加正丁基锂(0.88mL, 1.41mmol)。在-78℃下搅拌0.5h后, 添加叔丁基(1-((5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(328mg, 1.12mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2.5h。完成后, 将反应混合物用水性 NH_4Cl (30mL)淬灭并用DCM(3x30mL)提取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯(70%)洗脱以得到标题化合物(700mg, 80%)。MS: M/e 936 (M+H)⁺。

[1024] 步骤D: 叔丁基(1-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((R或S)-1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)(甲基)氨基甲酸酯

[1025] 向叔丁基(1-((5-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(700mg, 0.748mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中添加Pd/C(700mg)和AcOH(0.8mL)。在 H_2 (1atm)下, 在40℃下, 将反应混合物搅拌12h。将混合物过滤并将滤液合并在一起并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化, 用在石油醚中的乙酸乙酯(70%)洗脱以得到标题化合物(200mg, 32%)。MS: M/e 830 (M+H)⁺。

[1026] 步骤E: (R或S)-3-((4-氨基-7-((6-(2-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A122)

[1027] 在 N_2 下, 将叔丁基(1-((5-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((R或S)-1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)吡啶-2-基)氧基)丙-2-基)(甲基)氨基甲酸酯(200mg, 0.241mmol)溶解于TFA(4mL)和 H_2O (0.4mL)中。将反应混合物在40℃下搅拌12h。完成后, 真空除去溶剂。将残余物用水(20mL)和DCM(20mL)稀释, 并将水相用1N HCl酸化以调节PH=1~2。将水相用DCM(3x20mL)洗涤并用2N NaOH碱化以调节PH=13~14并用DCM/i-PrOH(5/1, 3x100mL)提取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型TLC(DCM/ CH_3OH (NH_3)=15/1)纯化以得到标题化合物(60mg, 58%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.81 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.54-1.31 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm。MS: M/e 430 (M+H)⁺。

[1028] 化合物A123: (R或S)-3-((4-氨基-7-(2,6-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)

咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[1029] 步骤A:叔丁基(2-(3,5-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[1030] 向3,5-二氟-4-羟基苯甲醛(316mg,2mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(350mg,2mmol)和PPh₃(655mg,2.5mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(505mg,2.5mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(180mg,28.5%)。MS:m/e:316(M+1)⁺。

[1031] 步骤B:叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[1032] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(300mg,0.5mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M,0.9mL,1.5mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-(3,5-二氟-4-甲酰基苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(180mg,0.57mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(120mg,25.1%)。MS:M/e 957(M+1)⁺。

[1033] 步骤C:叔丁基(R或S)-2-(4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

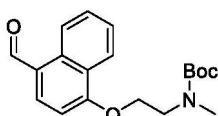
[1034] 向叔丁基(2-(4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)-3,5-二氟苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(120mg,0.125mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(200mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(60mg,56.2%)。MS:m/e:851(M+1)⁺。

[1035] 步骤D:(R或S)-3-((4-氨基-7-(2,6-二氟-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇(化合物A123)

[1036] 向步骤C的产物(60mg,0.07mmol)在TFA(9mL)中的混合物中添加H₂O(1mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH(10mL)溶液和DCM(20mL),并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(8mg,25.2%)。1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.21(s,1H),6.68(d,J=9.2Hz,2H),5.26(s,1H),4.15(dd,J=12.0,7.3Hz,4H),3.67(s,2H),3.09(s,2H),2.56(s,3H),1.94(d,J=6.4Hz,2H),1.72(s,2H),1.45(s,2H),0.97(t,J=7.4Hz,3H) ppm。MS:M/e 451(M+1)⁺。

[1037] 化合物A124:(R或S)-3-((4-氨基-7-((4-(2-(甲基氨基)乙氧基)萘-1-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[1038] 步骤A:叔丁基(2-((4-甲酰基萘-1-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯



[1039] 向4-羟基-1-萘甲醛(344mg, 2mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加叔丁基(2-羟基乙基)(甲基)氨基甲酸酯(350mg, 2mmol)和PPh₃(655mg, 2.5mmol)。将混合物用氮保护并冷却至0度。将DIAD(505mg, 2.5mmol)在THF(5mL)中的溶液添加至混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加氯化铵水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯提取。将合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(400mg, 60.7%)。MS:m/e:330 (M+1)⁺。

[1040] 步骤B:叔丁基(2-((4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)萘-1-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[1041] 向(R或S)-2-((1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(519mg, 0.8mmol)在THF(10mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6M, 1.5mL, 2.4mmol)溶液,将温度保持在-75℃~-65℃之间。1h后,滴加叔丁基(2-((4-甲酰基萘-1-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(400mg, 1.2mmol)在THF(2mL)中的悬浮液。将所得混合物在-70℃下搅拌2h并且然后加温至室温过夜。将反应用饱和NH₄Cl溶液淬灭,用EtOAc(20mL X 3)提取,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化以给出目标化合物(220mg, 22.6%)。MS:M/e 971 (M+1)⁺。

[1042] 步骤C:叔丁基(R或S)-2-((4-((4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-2-((1-羟基己烷-3-基)氧基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)甲基)萘-1-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯

[1043] 向叔丁基(2-((4-((2-((R或S)-1-(苄基氧基)己烷-3-基)氧基)-4-(双(2,4-二甲氧基苄基)氨基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)(羟基)甲基)萘-1-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯(220mg, 0.226mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(300mg)。将混合物用氢保护并在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(60mg, 30%)。MS:m/e:865 (M+1)⁺。

[1044] 步骤D:(R或S)-3-((4-氨基-7-((4-(2-(甲基氨基)乙氧基)萘-1-基)甲基)咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)氧基)己烷-1-醇

[1045] 向步骤C的产物(60g, 0.069mmol)在TFA(18mL)中的混合物中添加H₂O(2mL)并将所得混合物在40℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温并浓缩至干燥。向残余物中添加2N NaOH(20mL)溶液和DCM(60mL),并在rt下搅拌30min。将混合物分离。将有机相经Na₂SO₄干燥并且真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出目标化合物(10mg, 31.1%)。1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.41(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.53(s, 2H), 7.33(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.91(s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.58(s, 2H), 4.33(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.23(s, 2H), 2.61(s, 3H), 1.93(s, 2H), 1.74(s, 2H), 1.41(s, 2H), 0.91(s, 3H) ppm。MS:M/e 465 (M+1)⁺。

[1046] 化合物C1:2-丁氧基-8-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺

[1047] 步骤A:叔丁基(2-丁氧基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯

[1048] 向2-丁氧基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺(50mg,0.24mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液里添加二碳酸二叔丁酯(130mg,0.6mmol)和DMAP(10mg,0.08mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。将混合物用H₂O(20mL)稀释并用EtOAc(10mL x 3)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出呈白色固体的产物(100mg,100%)。MS:M/e 308 (M+1)⁺。

[1049] 步骤B:叔丁基(8-溴-2-丁氧基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯

[1050] 向叔丁基(2-丁氧基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯(100mg,0.3mmol)在MeCN(10mL)中的搅拌溶液里添加NBS(115mg,0.6mmol)。将反应混合物在rt搅拌2h。将混合物真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出呈白色固体的产物(150mg,100%)。MS:M/e 386 (M+1)⁺。

[1051] 步骤C:叔丁基(2-丁氧基-8-(羟基(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯

[1052] 向冷却至-78℃并在氮气氛下的叔丁基(8-溴-2-丁氧基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯(150mg,0.3mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液里滴加正丁基锂(1.6M在己烷中,0.75mmol,0.47mL)。搅拌20min后,缓慢添加3-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(85mg,0.45mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并通过EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出标题产物(100mg,67%)。MS:M/e 498 (M+1)⁺。

[1053] 步骤D:2-丁氧基-8-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺

[1054] 将叔丁基(2-丁氧基-8-(羟基(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯(100mg,0.2mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(10mg,13.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.45(s,1H),8.16(s,1H),7.80(s,1H),7.35-7.02(m,4H),4.27(s,2H),3.95(s,2H),3.67(s,2H),2.38-2.32(m,4H),1.68-1.62(m,4H),1.40(s,2H),1.19-1.15(m,2H),0.90-0.85(m,3H)ppm。MS:M/e 381 (M+1)⁺。

[1055] 化合物C2:2-丁氧基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺

[1056] 步骤A:叔丁基(2-丁氧基-8-(羟基(4-(吡咯烷-1基甲基)苯基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯

[1057] 向冷却至-78℃并在氮气氛下的叔丁基(8-溴-2-丁氧基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯(100mg,0.26mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液里滴加正丁基锂(1.6M,在己烷中,0.75mmol,0.47mL)。搅拌20min后,缓慢添加4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛(100mg,0.52mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并通过EtOAc(15mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩以给出粗产物(220mg,100%),将其直接用于下一步骤。MS:M/e 497 (M+1)⁺。

[1058] 步骤B:2-丁氧基-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-胺

[1059] 将叔丁基(2-丁氧基-8-(羟基(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲基)吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基)氨基甲酸酯(220mg,0.26mmol)在TFA(3mL)和Et₃SiH(3mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA(5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(10mg,10.1%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.47(s,1H),8.17(s,1H),7.87(s,1H),7.19(s,4H),4.26(t,J=6.4Hz,2H),3.82(s,2H),3.50(s,2H),2.39-2.31(m,4H),1.72-1.61(m,6H),1.40(dq,J=14.3,7.2Hz,2H),0.98-0.87(m,3H) ppm。MS:M/e 381(M+1)⁺。

[1060] 化合物C3:5-丁氧基-3-((5-氯-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-c]嘧啶-7-胺

[1061] 步骤A:甲基7-氨基-5-羟基吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-甲酸酯

[1062] 向二甲基3-氧代戊二酸酯(50g,0.29mol)在乙醇(500mL)中的溶液里添加DMF-DMA(34.5g,0.29mol),并将混合物在rt搅拌2小时。然后添加氨基胍盐酸盐(35.4g,0.32mol),并将溶液在80℃加热3小时。冷却至rt后,将沉淀的固体过滤并干燥以得到呈黄色固体的产物(24g,40%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.99(br.s,1H),8.24(s,1H),7.82(br.s,2H),6.27(s,1H),3.76(s,3H) ppm。MS:M/e 209(M+1)⁺

[1063] 步骤B:甲基7-氨基-5-丁氧基吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-甲酸酯

[1064] 1-碘丁烷(6.6g,36mmol)添加至甲基7-氨基-5-羟基吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-甲酸酯(5g,24mmol)在DMF(100mL)中的溶液。将溶液在rt搅拌过夜。添加水(50mL)并将沉淀的固体过滤并干燥以得到所需呈黄色固体的产物(6.1g,96%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.30(s,1H),8.01(br.s,1H),6.35(s,1H),4.20(t,J=8.0Hz,2H),3.77(s,3H),1.71-1.66(m,2H),1.45-1.38(m,2H),0.89(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 265(M+1)⁺。

[1065] 步骤C:甲基7-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-5-丁氧基吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-甲酸酯

[1066] (Boc)₂O(7.7g,35.2mmol)滴加至甲基7-氨基-5-丁氧基吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-甲酸酯(3.1g,11.7mmol)和DMAP(714mg,5.9mmol)在THF(250mL)中的溶液。添加后,悬浮液变得澄清。继续在rt搅拌2小时,然后浓缩并通过CombiFlash(PE:EA=25%)纯化以得到产物(4.2g,78%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.37(s,1H),7.27(s,1H),7.23(s,1H),4.30(t,J=8.0Hz,2H),3.91(s,3H),1.80-1.76(m,2H),1.54-1.45(m,2H),1.29(s,9H),0.97(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 465(M+1)⁺。

[1067] 步骤D:叔丁基(5-丁氧基-3-(羟基甲基)吡唑并[1,5-c]嘧啶-7-基)氨基甲酸酯

[1068] 在0℃,向氢化锂铝(782mg,20.6mmol)在THF(60mL)中的溶液里滴加在THF(20mL)中的甲基7-(双(叔丁氧基羰基)氨基)-5-丁氧基吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-甲酸酯(4.2g,10.3mmol)。将所得混合物经2小时逐渐搅拌至rt。然后用0.8mL的水、随后用0.8mL的NaOH溶液(15%)和2.4mL的水淬灭。将固体过滤并将用100mL的甲醇制成浆液持续1小时。过滤后,将滤饼用100mL的甲醇再次制成浆液。过滤后,将合并的滤液蒸发以得到所需产物(1.9g,50%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.76(s,1H),6.14(s,1H),4.64(s,1H),4.04(t,J=8.0Hz,2H),1.79-1.75(m,2H),1.54-1.44(m,12H),0.97(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 337(M+1)⁺。

[1069] 步骤E:叔丁基(5-丁氧基-3-甲酰基吡唑并[1,5-c]嘧啶-7-基)氨基甲酸酯

[1070] 在0℃,向叔丁基(5-丁氧基-3-(羟基甲基)吡唑并[1,5-c]嘧啶-7-基)氨基甲酸酯(1.2g,3.6mmol)在THF(110mL)中的冷却的溶液里添加戴斯-马丁试剂(3.1g,7.2mmol)。在0℃搅拌30min,并且然后逐渐至rt持续30min。在0℃,将溶液用水淬灭至澄清溶液,并用乙酸乙酯(80mL)提取。将有机层浓缩并通过CombiFlash(PE:EA=25%)纯化以得到呈无色油状物的产物(270mg,23%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.19(s,1H),9.91(s,1H),8.60(s,1H),7.01(s,1H),4.31(t,J=8.0Hz,2H),1.76-1.70(m,2H),1.52-1.40(m,12H),0.95(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 335 (M+1)⁺。

[1071] 步骤F:叔丁基4-(5-((5-丁氧基-7-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-基)(羟基)甲基)-3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1072] 在-78℃(用N₂吹扫)下,向叔丁基4-(5-溴-3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(289mg,0.8mmol)在THF(15mL)中的冷却的溶液里滴加正丁基锂(1.6M,1.2mL)。在-78℃搅拌30min后,添加在THF(5mL)中的叔丁基(5-丁氧基-3-甲酰基吡唑并[1,5-c]嘧啶-7-基)氨基甲酸酯(270mg,0.8mmol)。将所得混合物在该温度下搅拌30min,并且然后加温至rt持续2小时。将溶液用NH₄Cl溶液(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(10mL)提取。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,将其进一步通过CombiFlash(PE:EA=50%)和制备型TLC(PE:EA=1:1)纯化以得到纯产物(80mg,16%)。MS:M/e 632 (M+1)⁺。

[1073] 步骤G:5-丁氧基-3-((5-氯-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)吡唑并[1,5-c]嘧啶-7-胺

[1074] 将叔丁基4-(5-((5-丁氧基-7-((叔丁氧羰基)氨基)吡唑并[1,5-c]嘧啶-3-基)(羟基)甲基)-3-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(20mg,0.03mmol)在三乙基硅烷(0.5mL)和三氟乙酸(0.5mL)中的混合物在30℃加热2小时。然后在60℃在油泵下浓缩以得到粗产物,将其通过制备型TLC(DCM:MeOH=7:1)纯化以得到产物(5mg,38%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.12(t,J=8.0Hz,1H),7.75(d,J=4.0Hz,1H),7.64(s,1H),6.97(d,J=4.0Hz,1H),5.97(d,J=8.0Hz,1H),4.12-4.09(m,3H),3.51-3.38(m,4H),2.91-2.65(m,4H),1.76-1.72(m,2H),1.49-1.45(m,2H),0.98(t,J=8.0Hz,3H) ppm。MS:M/e 416 (M+1)⁺。

[1075] 化合物C4:6-丙氧基-3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺

[1076] 步骤A:6-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺

[1077] 向8-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(2g,8.7mmol)在DMF(20mL)中的搅拌溶液里添加双(4-甲氧基苄基)胺(2.7g,10.44mmol)和DIEA(2.3g,17.4mmol)。将反应混合物在90℃搅拌过夜。将混合物用H₂O(50mL)稀释并用EtOAc(20mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出呈白色固体的产物(2.8mg,80%)。MS:M/e 308 (M+1)⁺。

[1078] 步骤B:N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺

[1079] 向6-氯-N,N-双(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺(2.2g,5.4mmol)在丁醇(10mL)中的搅拌溶液里添加丁醇酸钠(50mL,4M,在丁醇中)。将反应混合物在95℃搅拌过夜。将混合物真空浓缩。向残余物中添加H₂O(50mL)并用EtOAc(20mL x 3)提取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出呈白色固体的产物(2g,85.8%)。MS:M/e 437 (M+1)⁺。

[1080] 步骤C:8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲醛

[1081] 在100ml圆底烧瓶中添加DMF (5ml), 在0℃将POCl₃ (900mg, 5.88mmol) 添加至DMF。将反应在0℃搅拌30min。向该溶液中添加N,N-双(4-甲氧基苄基)-6-丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺(300mg, 0.69mmol)。将反应在rt下搅拌过夜。向混合物中添加H₂O (50mL) 并用EtOAc (20ml x 3) 提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以给出呈黄色固体的产物(300mg, 94%)。MS:M/e 475 (M+1)⁺。

[1082] 步骤D: (8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇

[1083] 向冷却至-78℃并在氮气氛下的1-(4-溴苄基)吡咯烷(140mg, 0.55mmol)在THF (10mL)中的搅拌溶液里滴加正丁基锂(1.6M, 在己烷中, 0.93mmol, 0.58mL)。搅拌50min后, 缓慢添加8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲醛(150mg, 0.37mmol)在THF (2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并通过EtOAc (15mL x 3) 提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩以给出产物(60mg, 25.6%)。MS:M/e:636 (M+1)⁺。

[1084] 步骤E: 6-丁氧基-3-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺

[1085] 将(8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲醇(60mg, 0.09mmol)在TFA (3mL)和Et₃SiH (3mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA (5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(5mg, 14.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.30 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.29 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.35-1.19 (m, 2H), 0.85 (t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS:M/e 380 (M+1)⁺。

[1086] 化合物C5: 6-丁氧基-3-((5-甲基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺

[1087] 步骤A: 叔丁基4-(5-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-丁氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)(羟基)甲基)-3-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1088] 向冷却至-78℃并在氮气氛下的叔丁基4-(5-溴-3-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(180mg, 0.44mmol)在THF (10mL)中的搅拌溶液里滴加正丁基锂(1.6M, 在己烷中, 0.99mmol, 0.618mL)。搅拌50min后, 缓慢添加8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-丙氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-甲醛(201mg, 0.66mmol)在THF (2mL)中的溶液。将反应混合物缓慢加温至rt并搅拌2h。将反应混合物倾倒入饱和氯化铵溶液并通过EtOAc (15mL x 3) 提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩以给出产物(120mg, 24.2%)。MS:M/e:752 (M+1)⁺。

[1089] 步骤B: 6-丁氧基-3-((5-甲基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-胺

[1090] 将叔丁基4-(5-((8-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-6-丁氧基咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)(羟基)甲基)-3-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(120mg, 0.16mmol)在TFA (3mL)和Et₃SiH (3mL)中的溶液在80℃搅拌2h。将反应混合物真空浓缩以除去TFA和Et₃SiH。向残余物中添加TFA (5mL)并在85℃搅拌过夜。将混合物冷却至rt并真空浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以给出产物(10mg, 15.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.68 (br. s, 2H), 8.14-

8.10 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.24 (br. s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.26-3.14 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.6, 3H) ppm. MS: M/e 396 (M+1)⁺.

[1091] 化合物C6:2-丁氧基-7-((5-甲基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

C

[1092] 步骤A:2,4-二氯-5-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶

[1093] 向2,4-二氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(3.76g, 20mmol)在DMF(40mL)中的溶液里添加DIPEA(4.2mL, 24mmol)和(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(4.3mL, 24mmol)。然后将混合物在室温搅拌过夜。将反应浓缩,用水(5mL)稀释,用EtOAc(30mL x 5)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过快速色谱法纯化以给出呈白色固体的目标化合物(3g, 47%)。MS: M/e 318 (M+1)⁺。

[1094] 步骤B:2-氯-5-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[1095] 将氨水(20mL)添加至2,4-二氯-5-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(5g, 15.8mmol)在丙-2-醇(20mL)中的溶液里,将反应混合物在95℃的高压灭菌器中搅拌7小时,用EtOAc(25mL x 4)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过快速色谱法纯化以给出呈白色固体的目标化合物(3.2g, 68%)。MS: M/e 299 (M+1)⁺。

[1096] 步骤C:2-丁氧基-5-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[1097] 将2-氯-5-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(3g, 10mmol)和n-BuONa/n-BuOH(20%, 9.6mL)的混合物在80℃搅拌5小时。将溶液用H₂O(10mL)淬灭。将水溶液用EA(20mL x 4)提取。将收集的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到产物(3.3g, 95%)。MS: M/e 337 (M+1)⁺。

[1098] 步骤D:2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[1099] 将2-丁氧基-5-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(3.3g, 10mmol)和CF₃COOH的混合物在室温搅拌过夜。将反应用饱和NaHCO₃溶液淬灭。将水溶液用EA(20mL x 3)提取。将收集的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到产物(1.53g, 74%)。MS: M/e 207 (M+1)⁺。

[1100] 步骤E:叔丁基4-(5-((4-氨基-2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-7-基)(羟基)甲基)-3-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯

[1101] 将2-丁氧基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(206mg, 1mmol)、叔丁基4-(5-甲酰基-3-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸酯(458mg, 1.5mmol)和K₂CO₃(166mg, 1.5mmol)在CH₃OH(1mL)和H₂O(1mL)中的混合物在室温搅拌两天。将反应用饱和NaHCO₃溶液淬灭。将水溶液用EA(25mL x 4)提取。将收集的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到产物(203mg, 40%)。MS: M/e 512 (M+1)⁺。

[1102] 步骤F:2-丁氧基-7-((5-甲基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[1103] 在-15℃,向产物步骤A(206mg, 0.5mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液里添加Et₃SiH

(0.5mL) 和TFA (0.5mL)。将反应混合物在0℃搅拌过夜。将溶液用饱和NaHCO₃溶液 (5mL) 淬灭。将水溶液用EA (10ml X 4) 提取。将收集的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法纯化以得到产物 (82mg, 41%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.45 (s, 1H), 8.04 (d, J=4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, J=4Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.19 (t, J=4Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.91-2.75 (m, 8H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 0.93 (t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS: M/e 396 (M+1)⁺。

HEK293-Blue hTLR7报道测定:

[1104] 设计HEK-Blue-hTLR7细胞系 (英沃杰公司 (Invivogen), 目录号hkb-htlr7), 使得通过用TLR7激动剂刺激人TLR7来激活NF-κ和AP-1, 从而诱导分泌的胚胎碱性磷酸酶 (SEAP) 的表达。

[1105] 将HEK-Blue-hTLR7细胞以4×10⁴个细胞/孔的密度、以180μL的体积接种于96孔板上, 所述板位于DMEM (目录号11965-092) 中, 其补充有10% (v/v) 热灭活的胎牛血清 (FBS) (Gibco公司, 10099-1441)、100U/ml青霉素和100μg/ml链霉素 (Gibco公司, 15140122), 含有50U/mL青霉素、50mg/mL链霉素和10% (v/v) 热灭活的胎牛血清。将细胞静置5小时, 然后在37℃用增加量的测试化合物处理24小时。然后将来自每个孔的20μL上清液与180uL Quanti-blue底物溶液在37℃孵育10-30分钟, 然后使用分光光度计确定620-655nm处的SEAP的活性。使用S型剂量响应函数, 用GraphPad Prism软件计算每种化合物的EC50值。

[1106] 使用HEK-Blue Detection确定TLR7刺激

[1107] 该测定法旨在通过监测NF-κB的激活来研究HEK-Blue hTLR7工具细胞系中人TLR7蛋白的刺激。通过将hTLR7基因和优化的分泌型胚胎碱性磷酸酶 (SEAP) 报道基因共转染到HEK293细胞中, 获得HEK-Blue hTLR7细胞。将SEAP报道基因置于与五个NF-κB和AP-1-结合位点融合的IFN-β最小启动子的控制下。用TLR7配体刺激可激活NF-κB和AP-1, 从而诱导SEAP的表达。可使用HEK-Blue Detection (一种可以实时检测SEAP的细胞培养基) 容易地确定SEAP的水平。HEK-Blue Detection含有细胞生长所必需的所有营养物质和特异性SEAP显色底物。SEAP对底物的水解产生紫色/蓝色, 这可以用分光光度计测量。

[1108] 当生长至50%-80%汇合时, 将HEK-Blue hTLR7细胞以40000个细胞/孔的密度铺板到96孔板 (costar 3599) 中。然后以0.1%DMSO/HEK-Blue Detection中0.04nM-10μM的最终浓度范围、经10点连续稀释来添加化合物。然后将板在37℃、在5%CO₂中孵育16小时, 并涡旋30秒, 然后进行测量。在BMG PHERAstar FSX仪器上读取620-655nm处的光密度。通过计算用雷西莫特 (Resiquimod) 鉴定的最大激活百分比来确定每种化合物的EC50。

[1109] 表1: 化合物A系列 (“D”是指EC50>10μmol; 通过QUANTI-BLUE测定测试A1-A76, 通过HEK-Blue Detection测试A77-A124)

化合物编号	EC50 (nmol)	化合物编号	EC50 (nmol)
A1	900	A2	920
A3	D	A4	1846
A5	1271	A6	1507
A7	D	A8	3029
A9	D	A10	1174
A11	D	A12	D
A13	D	A14	D
A15	D	A16	D
A17	D	A18	D
A19	D	A20	1749
A21	2866	A22	5708
A23	D	A24	D
A25	D	A26	D
A27	D	A28	1789
A29	2601	A30	3519
A31	D	A32	861
A33	1059	A34	3369
A35	2068	A36	880
A37	D	A38	1858
A39	543	A40	602
A41	1591	A42	1380
A43	822	A44	1012
A45	3845	A46	D
A47	D	A48	D
A49	4319	A50	D
A51	D	A52	D

A53	1432	A54	D
A55	D	A56	D
A57	375	A58	246
A59	D	A60	246
A61	183	A62	D
A63	996	A64	3998
A65	D	A66	387
A67	585	A68	D
A69	1238	A70	D
A71	1174	A72	462
A73	D	A74	D
A75	D	A76	D
A77	19.2	A78	23
A79	10	A80	446
A81	310	A82	5
A83	42.6	A84	6.9
A85	4.5	A86	57.7
A87	10.5	A88	D
A89	10	A90	8.9
A91	2.1	A92	122
A93	1.7	A94	13.8
A95	8.0	A96	4.3
A97	1.0	A98	11
A99	14.4	A100	15
A101	0.78	A102	3.7
A103	2.4	A104	10
A105	61	A106	1.6
A107	1.3	A108	0.8
A109	3.4	A110	4.0
A111	1.9	A112	0.93
A113	24	A114	1
A115	0.72	A116	37.8
A117	13	A118	11
A119	146	A120	3.9
A121	0.63	A122	6.0
A123	0.7	A124	1.2

[1110] 表2:化合物C系列 (“D”是指EC₅₀>10 μ mol;通过QUANTI-BLUE测定来测试C1-C6;

化合物编号	EC ₅₀ (nmol)	化合物编号	EC ₅₀ (nmol)
C1	D	C2	D
C3	D	C4	D
C5	D	C6	1075

[1111] 使用HEK-Blue Detection确定TLR8刺激

[1112] 该测定法旨在通过监测NF- κ B的激活来研究HEK-Blue hTLR8工具细胞系中人TLR

8蛋白的刺激。通过将hTLR8基因和优化的分泌型胚胎碱性磷酸酶(SEAP)报道基因共转染到HEK293细胞中,获得HEK-Blue hTLR8细胞。将SEAP报道基因置于与五个NF- κ B和AP-1-结合位点融合的IFN- β 最小启动子的控制下。用TLR 8配体刺激可激活NF- κ B和AP-1,从而诱导SEAP的表达。可使用HEK-Blue Detection(一种可以实时检测SEAP的细胞培养基)容易地确定SEAP的水平。HEK-Blue Detection含有细胞生长所必需的所有营养物质和特异性SEAP显色底物。SEAP对底物的水解产生紫色/蓝色,这可以用分光光度计测量。

[1113] 当生长至50%-80%汇合时,将HEK-Blue hTLR7/8细胞以40000个细胞/孔的密度铺板到96孔板(costar 3599)中。然后以0.1%DMSO/HEK-Blue Detection中1nM-10uM的最终浓度范围、经10点连续稀释来添加化合物。然后将板在37℃在5%CO₂下孵育16hr。在BMG PHERAstar FSX仪器上读取620-655nm处的光密度。通过计算用雷西莫特(Resiquimod)或莫托莫德(Motolimod)鉴定的最大激活百分比来确定每种化合物的EC50。

[1114] 表3:HEK-Blue hTLR8细胞的化合物(“D”是指EC50>10 μ mol)

化合物编号	EC50 (nmol)	化合物编号	EC50 (nmol)
A8	187	A10	572
A43	255	A58	183
A77	293	A78	1135
A79	69	A80	D
A81	6246	A82	22
A83	458	A84	192
A85	41	A86	541
A87	434	A88	D
A89	199	A90	112
A91	15	A92	872
A93	13.5	A94	146
A95	19	A96	29
A97	10	A98	163
A99	129	A100	195
A101	8.6	A102	134
A103	47	A104	24
A105	622	A106	12
A107	16	A108	21
A109	47	A110	65
A111	47	A112	9
A113	98	A114	6.8
A115	7	A116	51
A117	532	A118	21
A119	2972	A120	59
A121	19	A122	113
A123	15	A124	105

[1115] 尽管已经结合上面阐述的特定实施例描述了本披露,但是其许多替代方案、修改和其他变化对于本领域普通技术人员将是显而易见的。所有这些替代方案、修改和变化旨

在落入本披露的精神和范围内。