



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114423758 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 27

(21) 申请号 202080064727.X

(22) 申请日 2020.09.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114423758 A

(43) 申请公布日 2022.04.29

(30) 优先权数据
19197183.7 2019.09.13 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/075458 2020.09.11

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/048342 EN 2021.03.18

(73) 专利权人 爱尔兰詹森科学公司
地址 爱尔兰科克郡

(72) 发明人 J·E·G·吉尔蒙特
M·M·S·莫特
M·C·维莱拉斯阿里拉
G·M·J·拉门斯

A·J·D·M·勒内 M·L·让蒂
D·A·兰普雷赫特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 李志强 彭昶

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 104718213 A, 2015.06.17

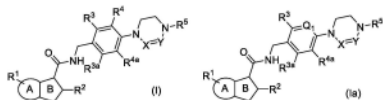
审查员 陈瑜

权利要求书7页 说明书152页

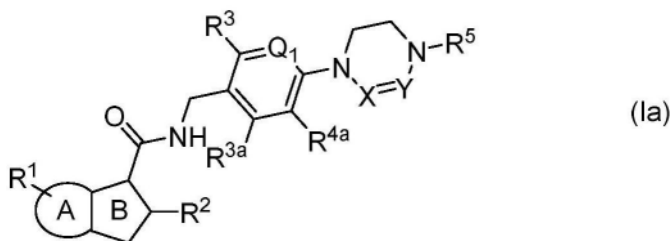
(54) 发明名称
抗菌化合物

(57) 摘要

本发明涉及以下化合物,其中整体如说明书所定义,并且其中这些化合物可以用作药物,例如用于在结核病的治疗中使用。



1. 一种具有式 (Ia) 的化合物



其中

Q₁代表=N-或=C(R⁴)-;

A是5或6元环,其可以是芳香族或非芳香族,并且任选地含有选自氮和硫的1或2个杂原子;

B是含有1或2个氮杂原子的5元芳香族环;

R¹是氢或者代表一个或多个取代基,这些取代基独立地选自卤代、-R^{6a}、-O-R^{6b}、-C(=O)-R^{6c}、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-CN和-N(R^{7a})R^{7b};或当附接到A环的相邻原子上时,任两个R¹基团可以一起形成5或6元环,该环任选地含有一个或两个杂原子,并且该环任选地被一个或两个C₁₋₃烷基取代基取代;

R²是-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代和-OC₁₋₃烷基的一个或多个取代基取代;

R³、R^{3a}、R⁴和R^{4a}中的任两个代表H,并且另外两个独立地代表选自H、F、-C₁₋₃烷基和-O-C₁₋₃烷基的取代基;

R⁵是H、-R^{9a}、-C(=O)-R^{9b}、-SO₂-R¹⁰或Het¹;

X和Y中的任一个代表-CR^{11a},并且另一个代表N或-CR^{11b};

R^{6a}和R^{6b}独立地代表氢或-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代、-O-CH₃和苯基的一个或多个取代基取代;

R^{6c}是-C₁₋₃烷基;

R⁷和R⁸独立地选自H和-C₁₋₃烷基;

R^{7a}和R^{7b}独立地代表H、C₁₋₆烷基,或R^{7a}和R^{7b}连接在一起形成3至6元环;

R^{9a}代表-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代、-OC₁₋₃烷基和Het²的一个或多个取代基取代;

R^{9b}是氢或-C₁₋₃烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代;

R¹⁰是-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代和-O-CH₃的一个或多个取代基取代;

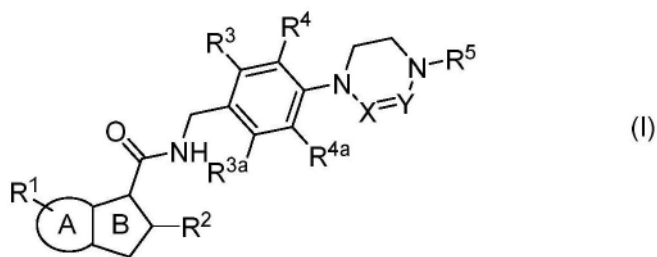
R^{11a}和R^{11b}独立地代表H;C₁₋₄烷基,其任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:氟、-CN、-R^{12a}、-OR^{12b}、-N(R^{12c})R^{12d}和-C(O)N(R^{12e})R^{12f};或-O-C₁₋₄烷基,其任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:氟、-R^{12g}、-OR^{12h}和-N(R¹²ⁱ)R^{12j};

R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R¹²ⁱ和R^{12j}独立地代表氢或C₁₋₃烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代;

Het¹和Het²独立地代表5或6元芳香族环,其含有选自氮和硫的一个或两个杂原子,并任选地被选自卤代和C₁₋₃烷基的一个或多个取代基取代,所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个氟原子取代,

或其药学上可接受的盐。

2. 一种具有式 (I) 的化合物



其中

A是5或6元环,其可以是芳香族或非芳香族,并且任选地含有选自氮和硫的1或2个杂原子;

B是含有1或2个氮杂原子的5元芳香族环;

R¹是氢或者代表一个或多个取代基,这些取代基独立地选自卤代、-R^{6a}、-O-R^{6b}、-C(=O)-R^{6c}、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-CN和-N(R^{7a})(R^{7b});

R²是-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代和-OC₁₋₃烷基的一个或多个取代基取代;

R³、R^{3a}、R⁴和R^{4a}中的任两个代表H,并且另外两个独立地代表选自H、F、-C₁₋₃烷基和-O-C₁₋₃烷基的取代基;

R⁵是H、-R^{9a}、-C(=O)-R^{9b}、-SO₂-R¹⁰或Het¹;

X和Y中的任一个代表-CR^{11a},并且另一个代表N或-CR^{11b};

R^{6a}和R^{6b}独立地代表-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代和-O-CH₃的一个或多个取代基取代;

R^{6c}是-C₁₋₃烷基;

R⁷和R⁸独立地选自H和-C₁₋₃烷基;

R^{7a}和R^{7b}独立地代表H、C₁₋₆烷基,或R^{7a}和R^{7b}连接在一起形成3至6元环;

R^{9a}代表-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代、-OC₁₋₃烷基和Het²的一个或多个取代基取代;

R^{9b}是氢或-C₁₋₃烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代;

R¹⁰是-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代和-O-CH₃的一个或多个取代基取代;

R^{11a}和R^{11b}独立地代表H;C₁₋₄烷基,其任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:氟、-CN、-R^{12a}、-OR^{12b}、-N(R^{12c})(R^{12d})和-C(O)N(R^{12e})(R^{12f});或-O-C₁₋₄烷基,其任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:氟、-R^{12g}、-OR^{12h}和-N(R¹²ⁱ)(R^{12j});

R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R¹²ⁱ和R^{12j}独立地代表氢或C₁₋₃烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代;

Het¹和Het²独立地代表5或6元芳香族环,其含有选自氮和硫的一个或两个杂原子,并且任选地被选自卤代和C₁₋₃烷基的一个或多个取代基取代,所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个氟原子取代,

或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

环A上可以不存在、存在一个或存在两个R¹取代基;

R¹当存在时代表一个或两个取代基,其独立地选自F、Cl、-R^{6a}、-O-R^{6b}、-C(=O)-R^{6c}、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-CN和-N(R^{7a})(R^{7b});

R^{6a}代表C₁₋₃烷基,其任选地被-O-CH₃取代;

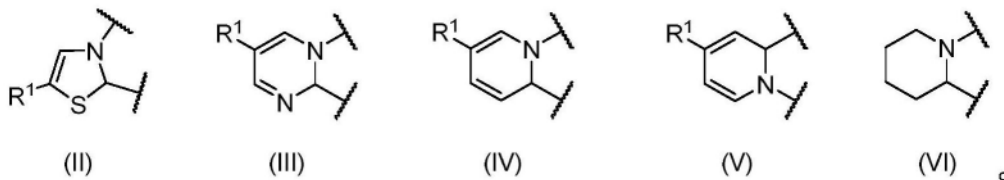
R^{6b} 和 R^{6c} 代表 C_{1-3} 烷基；

R^7 和 R^8 独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基；

R^{7a} 和 R^{7b} 连接在一起形成4-6元环。

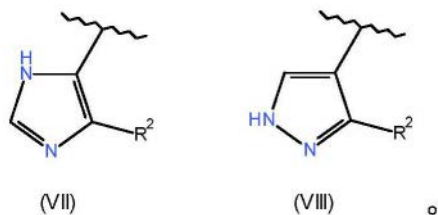
4. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

环A和 R^1 的组合是如下所代表的:



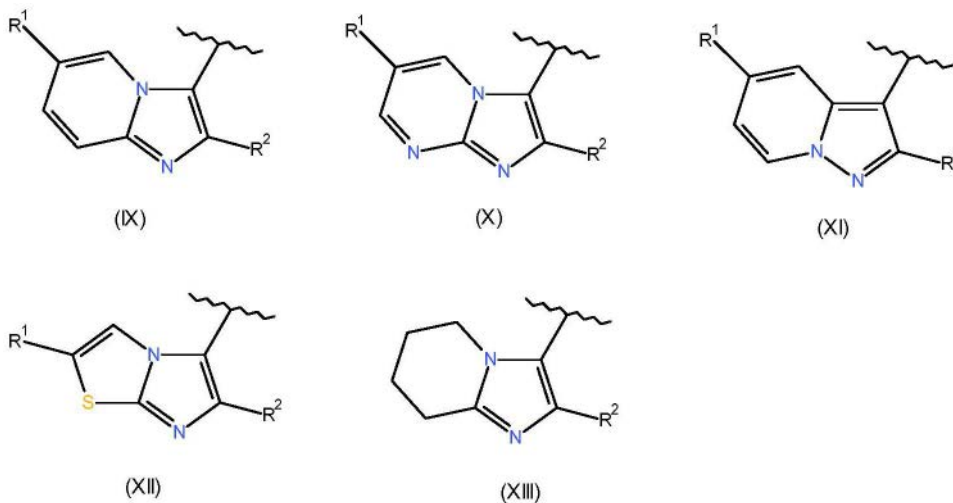
5. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

环B和 R^2 的组合是如下所代表的:



6. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

组合的环系统,即环A、环B、 R^1 和 R^2 的组合是如下所代表的:



7. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

R^2 是直链- C_{1-4} 烷基,其任选地被选自- $O-C_{1-2}$ 烷基的一个或多个取代基取代。

8. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

R^3 、 R^{3a} 、 R^4 和 R^{4a} 中的任两个代表H,并且另外两个独立地代表选自H、F、 $-CH_3$ 和 $-OCH_3$ 的取代基。

9. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

R^5 是H、 $-R^{9a}$ 、 $-C(=O)-R^{9b}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 或Het¹。

10. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

R^{9a} 代表未经取代的或被一个选自卤代、 $-OC_{1-3}$ 烷基和Het²的取代基取代的 C_{1-3} 烷基。

11. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

R^{9b} 代表H或 C_{1-3} 烷基,其任选地被一个或多个氟原子取代。

12. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

R^{10} 代表 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、异丙基、 $-CH_2C(H)(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 。

13. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

Het¹和Het²独立地代表任选地被 $-CF_3$ 取代基取代的噻唑基基团。

14. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

X和Y中的任一个代表 $-CR^{11a}$,并且另一个代表N或 $-CR^{11b}$;

当 R^{11a} 或 R^{11b} 代表 C_{1-4} 烷基时,它是未经取代的或被选自 $-CN$ 、 $-OR^{12b}$ 和 $-N(R^{12c})R^{12d}$ 的一个或多个取代基取代;

R^{12b} 代表H或 C_{1-2} 烷基;

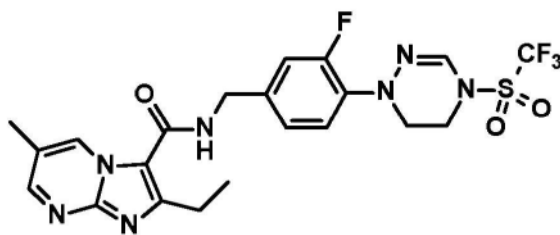
R^{12c} 和 R^{12d} 独立地代表 C_{1-2} 烷基;

当 R^{11a} 或 R^{11b} 代表 $-O-C_{1-4}$ 烷基时,它是未经取代的并且代表 $-OC_{1-2}$ 烷基。

15. 如权利要求14所述的化合物,其中:

当 R^{11a} 或 R^{11b} 代表 C_{1-4} 烷基时,它是 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2-OCH_3$ 、 $-C(H)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 或 $-CH_2-CN$ 。

16. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

17. 一种药物组合物,该药物组合物包含药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的如权利要求1至16中任一项所述的化合物。

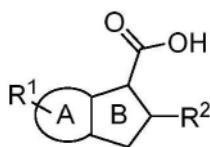
18. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物用于制造用于治疗分枝杆菌感染的药物的用途。

19. 一种 (a) 如权利要求1至16中任一项所述的化合物和 (b) 一种或多种其他抗分枝杆菌剂或抗结核病剂的组合。

20. 一种产品在制备用于在细菌感染的治疗中同时或单独使用的药物中的用途,该产品含有 (a) 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,和 (b) 一种或多种其他抗分枝杆菌剂或抗结核病剂,该产品作为组合的制剂。

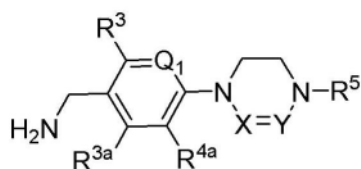
21. 一种用于制备如权利要求1所述的具有式 (Ia) 的化合物的方法,该方法包括:

使具有式 (XIV) 的化合物,



(XIV)

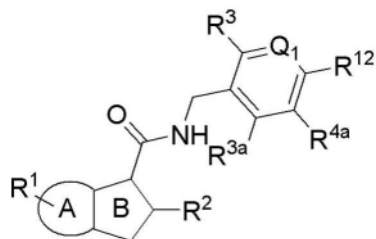
其中整体是如在权利要求1中所定义的,与具有式 (XVA) 的化合物反应,



(XVA)

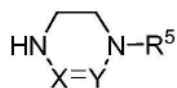
其中整体如权利要求1所定义。

22. 一种用于制备如权利要求1所述的具有式 (Ia) 的化合物的方法, 该方法包括: 使具有式 (XVIIA) 的化合物,



(XVIIA)

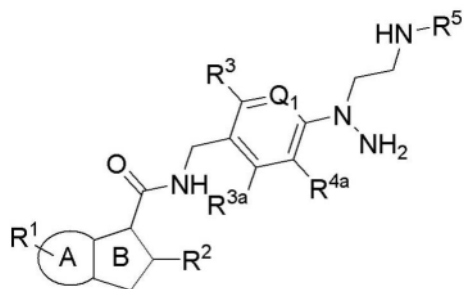
其中整体如权利要求1所定义, 并且R¹²代表离去基团, 与具有式 (XVI) 的化合物,



(XVI)

其中R⁵如权利要求1所定义, 进行偶联。

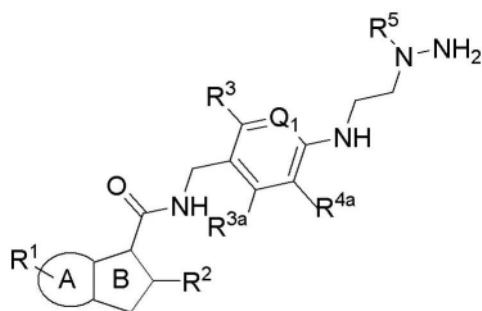
23. 一种用于制备如权利要求1所述的具有式 (Ia) 的化合物的方法, 该方法包括: 对于具有式 (Ia) 的化合物, 其中X代表N, 使具有式 (XVIII A) 的化合物,



(XVIII A)

其中整体如权利要求1所定义, 与具有式 (XIX) 的化合物反应, R^{11x}C(OCH₃)₃ (XIX) 其中R^{11x}代表R^{11a}, 如权利要求1所定义。

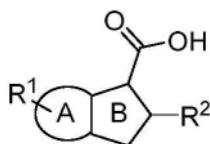
24. 一种用于制备如权利要求1所述的具有式 (Ia) 的化合物的方法, 该方法包括: 对于具有式 (Ia) 的化合物, 其中Y代表N, 使具有式 (XXA) 的化合物,



(XXA)

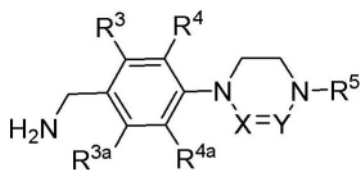
其中整体如权利要求1所定义,与具有式 (XIX) 的化合物反应, $R^{11x}C(OCH_3)_3$ (XIX) 其中 R^{11x} 代表 R^{11a} , 如权利要求1所定义。

25. 一种用于制备如权利要求2所述的具有式 (I) 的化合物的方法, 该方法包括: 使具有式 (XIV) 的化合物,



(XIV)

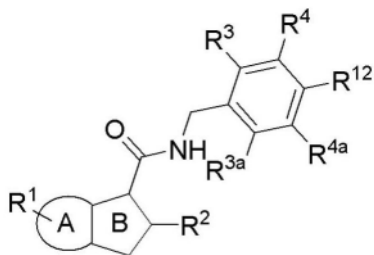
其中整体是如在权利要求2中所定义的, 与具有式 (XV) 的化合物反应,



(XV)

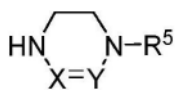
其中整体如权利要求2所定义。

26. 一种用于制备如权利要求2所述的具有式 (I) 的化合物的方法, 该方法包括: 使具有式 (XVII) 的化合物,



(XVII)

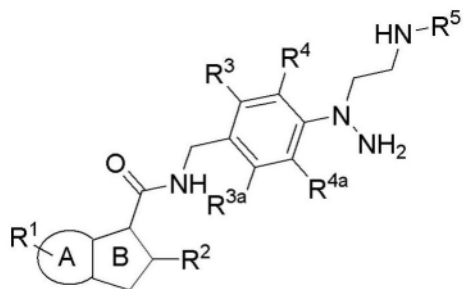
其中整体如权利要求2所定义, 并且 R^{12} 代表离去基团, 与具有式 (XVI) 的化合物,



(XVI)

其中 R^5 如权利要求2所定义,进行偶联。

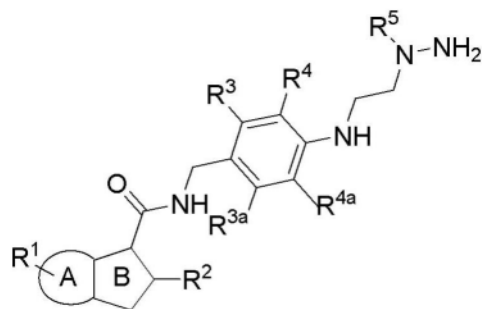
27.一种用于制备如权利要求2所述的具有式(I)的化合物的方法,该方法包括:
对于具有式(I)的化合物,其中X代表N,使具有式(XVIII)的化合物,



(XVIII)

其中整体如权利要求2所定义,与具有式(XIX)的化合物反应, $R^{11x}C(OCH_3)_3$ (XIX)
其中 R^{11x} 代表 R^{11a} ,如权利要求2所定义。

28.一种用于制备如权利要求2所述的具有式(I)的化合物的方法,该方法包括:
对于具有式(I)的化合物,其中Y代表N,使具有式(XX)的化合物,



(XX)

其中整体如权利要求2所定义,与具有式(XIX)的化合物反应, $R^{11x}C(OCH_3)_3$ (XIX)
其中 R^{11x} 代表 R^{11a} ,如权利要求2所定义。

29.一种用于制备如权利要求2所述的具有式(I)的化合物的方法,该方法包括:

对于制备具有式(I)的化合物,其中 R^5 代表 $-C(=O)-R^{9b}$ 、 $-S(O)_2-R^{10}$ 或 Het^1 ,使如权利要求2所定义的具有式(I)的化合物,其中 R^5 代表H,与具有式(XXI)的化合物反应,

LG^1-Z (XXI)

其中Z代表 $-C(=O)-R^{9b}$ 、 $-S(O)_2-R^{10}$ 或 Het^1 ,并且 LG^1 代表合适的离去基团,并且其中整体如权利要求2所定义,并且在 Het^1 的情况下,该 LG^1 附接至杂芳香族环的适当C原子。

抗细菌化合物

[0001] 本发明涉及新颖的化合物。本发明还涉及这样的化合物,这些化合物用作药物并且进一步用于在治疗细菌性疾病中使用,这些细菌性疾病包括由病原性分枝杆菌(如结核分枝杆菌)引起的疾病。这样的化合物可以通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶来起作用,其中细胞色素bc₁活性的抑制作为主要作用模式。因此,这样的化合物主要是抗结核药物。

背景技术

[0002] 结核分枝杆菌是结核病(TB)的病原体,结核病是一种遍及全世界分布的严重且潜在致命的感染。来自世界卫生组织的估计值指出每年超过800万人感染TB,并且每年200万人死于结核病。在最近十年中,TB病例已经在世界范围增长20%,成为大多数贫穷社区的最重负担。如果这些趋势继续下去,那么TB发病率将在接下来的二十年内增加41%。自从引入有效的化学疗法五十年来,TB仍然是位于AIDS之后的造成世界上成人死亡的主要传染性原因。使TB流行病复杂化的是多重耐药菌株的增多趋势,以及致死性的与HIV的共生。HIV阳性并且感染TB的人比HIV阴性的人多30倍地发展活动性TB的可能性,并且TB是世界范围每三个患有HIV/AIDS的人中就有一个死亡的原因。

[0003] 用于治疗结核病的现有方法均涉及多种药剂的组合。例如,由美国公共卫生局推荐的方案是异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的组合持续两个月,随后是单独的异烟肼和利福平持续另外的四个月。在感染HIV的患者中,将这些药物继续使用另外的七个月。对于感染结核分枝杆菌的多重耐药菌株的患者而言,将药剂(例如乙胺丁醇、链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、乙硫异烟胺、环丝氨酸、环丙沙星以及氧氟沙星)添加至组合疗法中。在结核病的临床治疗中既不存在有效的单一药剂,也不存在提供少于六个月持续时间的疗法的可能性的药剂的任何组合。

[0004] 对于通过实现有助于患者和提供者依从性的方案而改善当前治疗的新药存在高度医学需要。较短的方案以及需要较少监督的那些方案是实现该需要的最佳方式。当一起给予四种药物时,在加强期,或杀菌期过程中,来自治疗的大部分益处出现在前2个月;细菌负担大大减少,并且患者变得不再有传染性。需要4个月至6个月的继续或灭菌期来消除持久性杆菌并使复发的风险最小化。将治疗缩短至2个月或更短的有效灭菌药物会是极为有益的。通过需要较少集中监督来有助于依从性的药物也是需要的。显然,减少治疗的整个长度和药物施用的频率两者的化合物会提供最大益处。

[0005] 使TB流行病复杂化的是多重耐药菌株或MDR-TB的增加的发病率。世界范围内所有病例中高达百分之四被认为是MDR-TB-耐受四药标准(four-drug standard)中的最有效药物异烟肼和利福平的那些。当不治疗时,MDR-TB是致命的,并且通过标准疗法不能得到充分治疗,所以治疗需要多达2年的“二线”药物。这些药物通常是有毒的、昂贵的且略微有效的。在缺乏有效疗法的情况下,传染性MDR-TB患者继续传播疾病,用MDR-TB菌株产生新的感染。对于具有新的作用机制的新药存在高度医学需要,该新药可能对耐药的、特别是MDR菌株展现活性。

[0006] 如在上文或下文中所使用,术语“耐药”是一个被微生物学的技术人员所很好理解

的术语。耐药的分枝杆菌是以下分枝杆菌,该分枝杆菌不再易受至少一种先前有效的药物影响;该分枝杆菌已经发展了抵抗被至少一种先前有效的药物的抗生素攻击的能力。耐药菌株可以将抵抗能力传递给其子代。所述耐受性可以归因于改变其对单一药物或对不同药物的敏感性的细菌细胞中的随机遗传突变。

[0007] MDR结核病是归因于至少耐受异烟肼和利福平的细菌(耐受或不耐受其他药物)的耐药结核病的一种具体形式,异烟肼和利福平是目前两种最强大的抗TB药物。因此,无论何时在上文或下文中使用,“耐药”包括多重耐药。

[0008] 控制TB流行病的另一个因素是潜伏性TB的问题。不管数十年的结核病(TB)防治规划如何,但是仍有约20亿人无症状地被结核分枝杆菌感染。这些个体中约10%在其寿命期间处于发展为活动性TB的风险中。TB的全球流行通过HIV患者由TB的感染以及多重耐药TB菌株(MDR-TB)的出现而激化。潜伏性TB的再活化对于疾病发展而言是一个高风险因素并且导致32%的HIV感染个体死亡。为了控制TB流行病,需要发现可以杀伤休眠性或潜伏性杆菌的新药。休眠性TB可以被再活化,以通过几种因素引起疾病,像通过使用免疫抑制剂而抑制宿主免疫力,这些免疫抑制剂是像针对肿瘤坏死因子 α 或干扰素- γ 的抗体。在HIV阳性患者的情况下,可用于潜伏性TB的唯一预防性治疗是两个月-三个月的利福平、吡嗪酰胺方案。该治疗方案的功效仍不清楚,并且此外,治疗的长度在资源受限的环境中是一种重要约束。因此,对于鉴定可以充当带有潜伏性TB杆菌的个体的化学预防剂的新药存在强烈需要。

[0009] 结核杆菌通过吸入进入健康个体;它们被肺的肺泡巨噬细胞吞噬。这导致有效的免疫应答以及肉芽肿的形成,肉芽肿由被T细胞包围的结核分枝杆菌感染的巨噬细胞组成。在6-8周的一段时间后,宿主免疫应答通过以下方式导致被感染细胞死亡:被巨噬细胞包围的某些细胞外杆菌、上皮样细胞和周围淋巴组织层坏死和干酪样物质累积。在健康个体的情况下,大部分分枝杆菌在这些环境中被杀伤,但小部分杆菌仍存活,并且认为其以非复制、低代谢状态存在且耐受抗TB药物(例如异烟肼)杀伤。这些杆菌可以在改变的生理环境中维持甚至持续个体的一生,而不显示疾病的任何临床症状。然而,在10%的这些病例中,这些潜伏性杆菌可以再活化而引起疾病。关于这些顽固性细菌发展的假说之一是人类损害中的病理生理环境,也就是降低的氧张力、营养限制以及酸性pH。已经假定这些因素使得这些细菌对主要的抗分枝杆菌药物显型地有耐药力。

[0010] 除了管理TB流行病之外,还存在耐受一线抗生素的新兴问题。一些重要的实例包括耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多药耐受沙门氏菌。

[0011] 耐受抗生素的后果是严重的。由耐受性微生物引起的感染不能对治疗做出反应,造成疾病的延长和更大的死亡风险。治疗失败还导致更长期的传染性,这增加了在社区中活动的感染人数,并且因此使一般人群暴露于接触耐受性菌株感染的风险之中。

[0012] 医院是世界范围内抗微生物剂耐受性问题的关键构成。高度易感的患者、集中且延长的抗微生物剂的使用和交叉感染的组合已经造成高度耐受性的细菌性病原体的感染。

[0013] 用抗微生物剂自行药物治疗是引起耐受性的另一主要因素。自我药疗的抗微生物剂可以是不必要的,常是不适当地给药,或可能不包含适当量的活性药物。

[0014] 患者对推荐治疗的依从性是另一主要问题。患者忘记服药,当他们开始感觉变好时中断了其治疗,或可能负担不起整个疗程,由此创造了微生物适应而非被杀伤的理想环

境。

[0015] 因为对多重抗生素出现耐受性,医师面临不存在有效疗法的感染。这样的感染的发病率、死亡率和财务成本为世界范围的卫生保健系统强加了增加的负担。

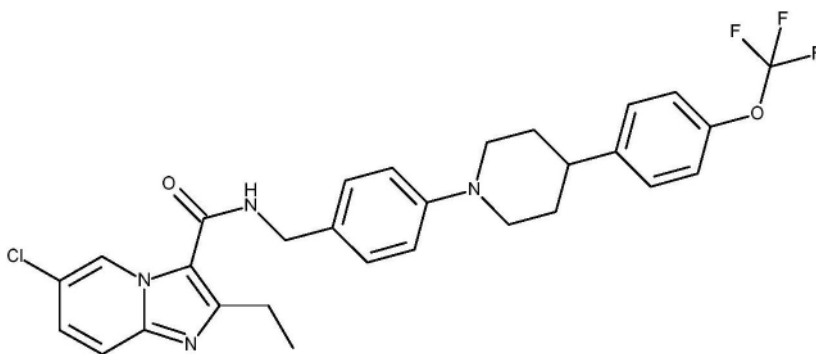
[0016] 因此,对于治疗细菌性感染,尤其是分枝杆菌感染(包括耐药性和潜伏性分枝杆菌感染)以及还有其他细菌性感染,尤其是由耐受性细菌菌株引起的那些感染的新的化合物存在高度需要。

[0017] 例如在国际专利申请W0 2011/113606中已经披露了用于治疗结核病的抗感染化合物。这样的文献关注在宿主巨噬细胞内预防结核分枝杆菌增殖的化合物,并且涉及连接(例如通过氨基部分)至例如任选取代的苕基的、具有二环核心的化合物——咪唑并吡啶。

[0018] 国际专利申请W0 2014/015167也披露了被披露为具有治疗结核病的潜在用途的化合物。本文披露的这样的化合物具有作为必需元素的二环(5,5-稠合二环),其被接头基团(例如氨基基团)取代,该接头基团本身可附接至另一个二环或芳香族基团。在本文献中的这样的化合物不包含一系列的三个以上的环。

[0019] Pethe等人在Nature Medicine[自然医学],19,1157-1160(2013)中的杂志文章“Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis [Q203, 治疗结核病的有效临床候选药物的发现]”中鉴定了针对结核分枝杆菌进行测试的具体化合物。以下描述了化合物Q203。

[0020]



[0021] 这种临床候选药物也在J.Medicinal Chemistry[医药化学杂志]的杂志文章2014,57(12),第5293-5305页中进行过讨论。据称在巨噬细胞内,在MIC₅₀为0.28nM下,具有针对MDR结核病的活性,并且具有针对菌株结核分枝杆菌H37Rv的活性。还报告了阳性对照数据(使用已知的抗TB化合物贝达喹啉,异烟肼和莫西沙星)。该文件还建议了基于对突变体的研究的作用模式。假设其通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶起作用,并且细胞色素bc₁活性的抑制是主要作用模式。细胞色素bc₁是ATP合成所需的电子传递链的必需组分。似乎Q203对复制和非复制细菌均具有高度活性。

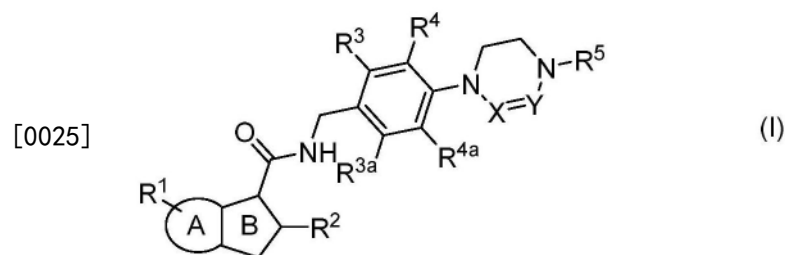
[0022] 国际专利申请W0 2015/014993还披露了作为具有针对结核分枝杆菌活性的化合物,国际专利申请W0 2014/4015167、W0 2017/001660、W0 2017/001661、W0 2017/216281和W0 2017/216283也是如此。国际专利申请W0 2013/033070和W0 2013/033167披露了作为激酶调节剂的不同化合物。

[0023] 本发明的目的是提供用于在治疗细菌性疾病,尤其由病原性细菌例如结核分枝杆菌(包括潜伏性疾病并且包括耐药性结核分枝杆菌菌株)引起的那些疾病中使用的化合物。这样的化合物也是新颖的,并且能够通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶而起作用,其中细

胞色素bc₁活性的抑制被认为是主要的作用方式。

发明内容

[0024] 现在提供了具有式(I)的化合物,



[0026] 其中

[0027] A是5或6元环,其可以是芳香族或非芳香族,并且任选地含有选自氮和硫的1或2个杂原子;

[0028] B是含有1或2个氮杂原子的5元芳香族环;

[0029] R¹代表一个或多个(例如一个、两个或三个)任选的取代基,这些取代基独立地选自卤代(例如C₁-F)、-R^{6a}、-O-R^{6b}、-C(=O)-R^{6c}、-C(=O)-N(R⁷)(R⁸)、-CN和-N(R^{7a})R^{7b};

[0030] R²是-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代和-OC₁₋₃烷基的一个或多个取代基取代;

[0031] R³、R^{3a}、R⁴和R^{4a}中的任两个代表H,并且另外两个独立地代表选自H、F、-C₁₋₃烷基和-O-C₁₋₃烷基的取代基;

[0032] R⁵是H、-R^{9a}、-C(=O)-R^{9b}、-SO₂-R¹⁰或Het¹;

[0033] X和Y中的任一个代表-CR^{11a},并且另一个代表N或-CR^{11b};

[0034] R^{6a}和R^{6b}独立地代表-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代(例如F)和-O-CH₃的一个或多个取代基取代;

[0035] R^{6c}是-C₁₋₃烷基;

[0036] R⁷和R⁸独立地选自H和-C₁₋₃烷基;

[0037] R^{7a}和R^{7b}独立地代表H、C₁₋₆烷基,或R^{7a}和R^{7b}连接在一起形成3至6元环;

[0038] R^{9a}代表-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代、-OC₁₋₃烷基和Het²的一个或多个取代基取代;

[0039] R^{9b}是氢或-C₁₋₃烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

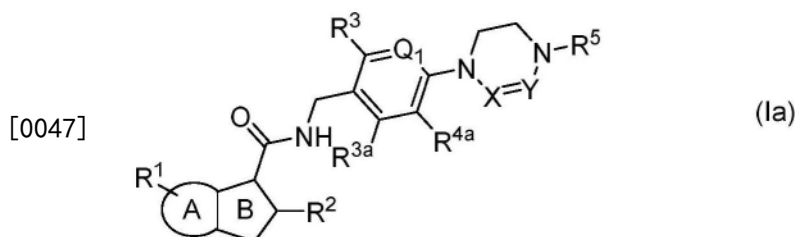
[0040] R¹⁰是-C₁₋₄烷基,其任选地被选自卤代(例如F)和-O-CH₃的一个或多个取代基取代;

[0041] R^{11a}和R^{11b}独立地代表H、C₁₋₄烷基(其本身任选地被选自以下的一个或多个、例如一个取代基取代:氟、-CN、-R^{12a}、-OR^{12b}、-N(R^{12c})R^{12d}和/或-C(O)N(R^{12e})R^{12f})或-O-C₁₋₄烷基(其本身任选地被选自以下的一个或多个、例如一个取代基取代:氟、-R^{12g}、-OR^{12h}和/或-N(R¹²ⁱ)R^{12j});

[0042] R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R¹²ⁱ和R^{12j}独立地代表氢或C₁₋₃烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

[0043] Het¹和Het²独立地代表5或6元芳香族环,其含有优选地选自氮和硫的一个或两个杂原子,任选地被选自卤代和C₁₋₃烷基(其本身任选地被一个或多个氟原子取代)的一个或多个取代基取代,

- [0044] 或其药学上可接受的盐，
 [0045] 这些化合物在本文可以被称为“本发明的化合物”。
 [0046] 在实施例中，还提供了具有式 (Ia) 的化合物



- [0048] 其中
 [0049] Q_1 代表 $=N-$ 或 $=C(R^4)-$;
 [0050] A 是 5 或 6 元环, 其可以是芳香族或非芳香族, 并且任选地含有选自氮和硫的 1 或 2 个杂原子;
 [0051] B 是含有 1 或 2 个氮杂原子的 5 元芳香族环;
 [0052] R^1 代表一个或多个 (例如一个、两个或三个) 任选的取代基, 这些取代基独立地选自卤代 (例如 Cl 、 F)、 $-R^{6a}$ 、 $-O-R^{6b}$ 、 $-C(=O)-R^{6c}$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^{7a})R^{7b}$; 或任两个 R^1 基团可以一起 (当附接到 A 环的相邻原子上时) 形成 5 或 6 元环, 该环任选地含有一个或两个杂原子, 并且该环任选地被一个或两个 C_{1-3} 烷基取代基取代;
 [0053] R^2 是 $-C_{1-4}$ 烷基, 其任选地被选自卤代和 $-OC_{1-3}$ 烷基的一个或多个取代基取代;
 [0054] R^3 、 R^{3a} 、 R^4 和 R^{4a} 中的任两个代表 H , 并且另外两个独立地代表选自 H 、 F 、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基;
 [0055] R^5 是 H 、 $-R^{9a}$ 、 $-C(=O)-R^{9b}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 或 Het^1 ;
 [0056] X 和 Y 中的任一个代表 $-CR^{11a}$, 并且另一个代表 N 或 $-CR^{11b}$;
 [0057] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地代表氢或 $-C_{1-4}$ 烷基, 其任选地被选自卤代 (例如 F)、 $-O-CH_3$ 和苯基的一个或多个取代基取代;
 [0058] R^{6c} 是 $-C_{1-3}$ 烷基;
 [0059] R^7 和 R^8 独立地选自 H 和 $-C_{1-3}$ 烷基;
 [0060] R^{7a} 和 R^{7b} 独立地代表 H 、 C_{1-6} 烷基, 或 R^{7a} 和 R^{7b} 连接在一起形成 3 至 6 元环;
 [0061] R^{9a} 代表 $-C_{1-4}$ 烷基, 其任选地被选自卤代、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 Het^2 的一个或多个取代基取代;
 [0062] R^{9b} 是氢或 $-C_{1-3}$ 烷基 (任选地被一个或多个氟原子取代);
 [0063] R^{10} 是 $-C_{1-4}$ 烷基, 其任选地被选自卤代 (例如 F) 和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代;
 [0064] R^{11a} 和 R^{11b} 独立地代表 H 、 C_{1-4} 烷基 (其本身任选地被选自以下的一个或多个、例如一个取代基取代: 氟、 $-CN$ 、 $-R^{12a}$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12c})R^{12d}$ 和/或 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 或 $-O-C_{1-4}$ 烷基 (其本身任选地被选自以下的一个或多个、例如一个取代基取代: 氟、 $-R^{12g}$ 、 $-OR^{12h}$ 和/或 $-N(R^{12i})R^{12j}$);
 [0065] R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 、 R^{12i} 和 R^{12j} 独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基 (任选地被一个或多个氟原子取代);
 [0066] Het^1 和 Het^2 独立地代表 5 或 6 元芳香族环, 其含有优选地选自氮和硫的一个或两个杂原子, 任选地被选自卤代和 C_{1-3} 烷基 (其本身任选地被一个或多个氟原子取代) 的一个或

多个取代基取代,

[0067] 或其药学上可接受的盐,

[0068] 这些化合物在本文也可以被称为“本发明的化合物”。

[0069] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。这样的盐可以通过常规手段,例如,通过将具有式I的化合物的游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当的酸或碱、任选地在溶剂中或在该盐不可溶于其中的介质中进行反应,随后使用标准技术(例如,在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质来形成。盐还可以通过例如使用适合的离子交换树脂将呈盐形式的本发明的化合物的反离子与另一种反离子进行交换来制备。

[0070] 如上文所提及的药学上可接受的酸加成盐意指包括具有式(I)的化合物所能形成的有治疗活性的无毒酸加成盐形式。这些药学上可接受的酸加成盐可以方便地通过用适当的酸处理碱形式来获得。适当的酸包括例如无机酸,如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸以及类似酸;或有机酸,例如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己氨磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸以及类似酸。

[0071] 出于本发明的目的,本发明的化合物的溶剂化物、前药、N-氧化物和立体异构体也包括在本发明的范围内。

[0072] 本发明的相关化合物的术语“前药”包括任何化合物,其在口服或肠胃外施用后,在体内被代谢以形成实验上-可检测的量的化合物,并且是在预定的时间(例如在6和24小时之间的给药间隔(即每天一次至四次))之内。为避免疑义,术语“肠胃外”施用包括除了口服施用外所有的施用形式。

[0073] 本发明的化合物的前药可以按以下方式通过修饰存在于该化合物上的官能团来制备,该方式使得当向哺乳动物受试者施用这样的前药时,这些修饰在体内被切割。通常,通过合成具有前药取代基的母体化合物来完成这些修饰。前药包括本发明的化合物,其中在本发明的化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团被结合到在体内可以被切割的任何基团上以分别再生出游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团。

[0074] 前药的实例包括但不限于,羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基、N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。有关前药的一般信息可以例如在Bundegaard, H. “Design of Prodrugs [前药的设计]”第1-92页,纽约牛津爱思唯尔出版社(Elsevier, New York-Oxford) (1985)中找到。

[0075] 本发明的化合物可以包含双键并且因此可以存在为关于每个单独双键的E(异侧)和Z(同侧)几何异构体。位置异构体也可以被包括在本发明的这些化合物中。所有这样的异构体(例如,如果本发明的化合物包含一个双键或稠环,则包括顺式和反式形式)及其混合物都包括在本发明的范围之内(例如,单一的位置异构体和位置异构体的混合物都可以包括在本发明的范围之内)。

[0076] 本发明的化合物还可以展示出互变异构现象。所有的互变异构形式(或互变异构体)及其混合物都包括在本发明的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”指的是具有不同能量的结构异构体,这些异构体可经由低能量势垒相互转换。例如,质子互变异构体(也称作质子移变互变异构体)包括经由质子移变产生的相互转换,例如酮-烯醇和亚胺-

烯胺异构化。价键互变异构体包括由一些成键电子的重组产生的相互转换。

[0077] 本发明的化合物还可以包含一个或多个不对称碳原子并且因此可以展示出旋光和/或非对映异构现象。可以使用常规技术,例如,色谱法或分步结晶来分离非对映异构体。可以通过使用常规技术,例如分步结晶或HPLC,对这些化合物的外消旋混合物或其他混合物进行分离来分选不同的立体异构体。可替代地,所希望的旋光异构体可以通过适当的旋光起始材料在不会引起外消旋作用或差向异构作用(epimerisation)的条件(即‘手性池’(‘chiral pool’)方法)下的反应;通过衍生化作用(即,拆分,包括动态拆分)适当的起始材料与可以在合适的阶段被去除的‘手性助剂’(例如与纯手性酸)反应,随后通过常规手段(例如色谱法)分离非对映异构体衍生物;或者通过与适当的手性试剂或手性催化剂反应来制备,所有都在技术人员已知的条件下。

[0078] 所有的立体异构体(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体)及其混合物(例如,外消旋混合物)都包含在本发明的范围之内。

[0079] 本文示出的这些结构中,在任何具体的手性原子的立体化学都未指明的情况下,那么所有的立体异构体都被认为是本发明的化合物并且包括在本发明的化合物中。在立体化学通过表示具体构型的实楔形线或虚线被指明的情况下,那么该立体异构体是所指明和定义的。

[0080] 本发明的化合物能以非溶剂化的形式连同与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化的形式存在,并且意在表明本发明包括溶剂化的以及非溶剂化的形式两者。

[0081] 本发明还包括本发明的同位素标记的化合物,这些同位素标记的化合物与本文列举的那些相同,但是事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然中通常发现(或自然中发现的最多的那一个)的原子质量或质量数的原子所替换。如在本文中指明的任何具体的原子或元素的所有同位素都被认为是在本发明的这些化合物的范围之内。可掺入本发明的化合物的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、和 ^{125}I 。本发明的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)在化合物中是有用的并且用于底物组织分布测定。氘化(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素是有用的,因为它们易于制备和检测。此外,用更重同位素(例如氙)(即, ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优点(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求)并且因此在一些环境下可以是优选的。正电子发射同位素(例如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F)可用于正电子发射断层术(PET)研究以检查底物受体占用率。一般可以通过与在说明书/或在下文的实例中披露的那些类似的以下程序、通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备本发明的同位素标记的化合物。

[0082] 除非另外指明,否则本文定义的 C_{1-q} 烷基基团(其中 q 是该范围的上限)可以是直链的,或者,当存在足够数目(即,如果适当的话,最少两个或三个)的碳原子时,可以是支链的和/或环的(从而形成 C_{3-q} -环烷基基团)。这样的环烷基基团可以是单环的或二环的并且可以进一步是桥接的。此外,当存在足够数目(即,最少四个)的碳原子时,这样的基团还可以是部分环的。这样的烷基基团还可以是饱和的,或者当存在足够数目(即,最少两个)的碳原子时,可以是不饱和的(例如,形成 C_{2-q} 烯基或 C_{2-q} 炔基基团)。

[0083] 可以被特别提及的 C_{3-q} 环烷基基团(其中 q 是该范围的上限)可以是单环的或二环的烷基基团,该环烷基基团可以进一步是桥接的(从而形成,例如,稠环系统,例如三个稠合

的环烷基基团)。这样的环烷基基团可以是饱和的或含有一个或多个双键的不饱和的(例如,形成环烯基基团)。多个取代基可以附接在环烷基基团上的任何位点处。此外,在存在足够数目(即,最少四个)的情况下,这样的环烷基基团还可以是部分环的。

[0084] 当在本文中使用时,术语“卤代”优选包含氟、氯、溴和碘。

[0085] 当本文提到时,杂环基团可以包括芳香族的或非芳香族的杂环基团,并且因此涵盖杂环烷基和杂芳基。同样地,“芳香族或非芳香族5或6元环”可以是在环中具有5或6个成员的杂环基团(以及碳环基团)。

[0086] 可以被提及的杂环烷基基团包括非芳香族单环和二环的杂环烷基基团,其中在该环系统中的这些原子中的至少一个(例如,一至四个)不是碳(即杂原子),并且其中在该环系统中的原子的总数在3与20之间(例如,在三和十之间,例如,在3和8之间,例如5-至8-)。这样的杂环烷基基团还可以是桥接的。此外,这样的杂环烷基基团可以是饱和的,或包含一个或多个双键和/或三键的不饱和的,从而形成,例如, C_{2-q} 杂环烯基(其中 q 是该范围的上限)基团。可以被提及的 C_{2-q} 杂环烷基基团包括7-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、6-氮杂二环[3.1.1]庚烷基、6-氮杂二环[3.2.1]-辛烷基、8-氮杂二环-[3.2.1]辛烷基、吡丙啶基、氮杂环丁烷基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢吡咯基(包括2,5-二氢吡咯基)、二氧戊环基(包括1,3-二氧戊环基)、二噁烷基(包括1,3-二噁烷基和1,4-二噁烷基)、二噻烷基(包括1,4-二噻烷基)、二硫戊环基(包括1,3-二硫戊环基)、咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、7-氧杂二环[2.2.1]庚烷基、6-氧杂二环-[3.2.1]辛烷基、氧杂环丁烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、非芳香族的吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、环丁砜基、3-丁二烯砜基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基(例如1,2,3,4-四氢吡啶基和1,2,3,6-四氢吡啶基)、硫杂环丁烷基、硫杂环丙烷基、硫杂环戊烷基、硫代吗啉基、三噻烷基(包括1,3,5-三噻烷基)、托烷基等。在适当的情况下,杂环烷基基团上的取代基可以位于该环系统中的任何原子(包括杂原子)上。杂环烷基基团的附接点可以是经由该环系统中的任何原子(在适当的情况下),包括杂原子(例如氮原子),或在可以作为该环系统的部分存在的任何稠合的碳环上的原子。杂环烷基基团还可以处于N-或S-氧化的形式。本文中提及的杂环烷基可以被确切地指定为单环的或二环的。

[0087] 芳香族基团可以是芳基或杂芳基。可以被提及的芳基基团包括 C_{6-20} ,例如 C_{6-12} (例如, C_{6-10})芳基基团。这样的基团可以是单环的、二环的或三环的并且具有6与12(例如,6与10)个之间的环碳原子,其中至少一个环是芳香族的。 C_{6-10} 芳基基团包括苯基、萘基等基团,例如1,2,3,4-四氢萘基。芳基基团的附接点可以是经由该环系统的任何原子。例如,当该芳基基团是多环的时候,该附接点可以是经由原子,包括非芳香族环的原子。然而,当芳基基团是多环(例如,二环或三环)的时候,它们优选地是经由一个芳香族环连接到该分子的其余部分上。本文中提及的最优选的芳基基团是“苯基”。

[0088] 除非另外指明,否则术语“杂芳基”当在本文中使用时是指包含一个或多个杂原子(例如一个至四个杂原子)的芳香族基团,该一个或多个杂原子优选地选自N、O和S。杂芳基包括具有5和20元之间(例如,5和10元之间)的那些,并且可以是单环的、二环的或三环的,其条件是这些环中至少一个是芳香族的(从而形成,例如,一个单-、二-或三环的杂芳香族基团)。当该杂芳基基团是多环的时,该附接点可以是经由任何原子,包括非芳香族环的原子。然而,当杂芳基基团是多环(例如,二环或三环)的时,它们优选地是经由一个芳香族环

连接到该分子的其余部分上。可以被提及的杂芳基包括3,4-二氢-1H-异喹啉基、1,3-二氢异吲哚基、1,3-二氢异吲哚基(例如,3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基、1,3-二氢异吲哚-2-基、1,3-二氢异吲哚-2-基;即,经由一个非芳环连接的杂芳基),或者,优选地是,吡啶基、苯并咪唑基、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环庚基、苯并二氧杂环戊烯基(包括1,3-苯并二氧杂环戊烯基)、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻二唑基(包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基(包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻吩基(包括3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻吩基)、苯并噻唑基、苯并吗啉基、苯并硒杂二唑基(包括2,1,3-苯并硒杂二唑基)、苯并噻吩基、呋唑基、色满基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吲哚基、二氢吲哚基、吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异硫代色满基(isothiochromanyl)、异噻唑基、萘啶基(包括1,6-萘啶基或者,优选地是,1,5-萘啶基和1,8-萘啶基)、噻二唑基(包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基(包括1,2,3,4-四氢异喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基)、四氢喹啉基(包括1,2,3,4-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉基)、四唑基、噻二唑基(包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、硫代色满基、硫代乙氧苯基、噻吩基、三唑基(包括1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基和1,3,4-三唑基)等基团。在适当的情况下,杂芳基基团上的取代基位于该环系统中的任何原子(包括杂原子)上。杂芳基基团的附接点可以是经由该环系统中的任何原子(在适当的情况下),包括杂原子(例如氮原子),或在可以作为该环系统的部分存在的任何稠合的碳环上的原子。杂芳基基团还可以处于N-或S-氧化的形式。本文中提及的杂芳基基团可以被确切地指定为单环的或二环的。当杂芳基基团是其中存在一个非芳香族环的多环时,该非芳香族环可以由一个或多个=O基团取代。本文中提及的最优选的杂芳基基团是含有1、2或3个杂原子(例如优选地选自氮、氧和硫)的5元或6元芳香族基团。

[0089] 可以特别指出地是,该杂芳基基团是单环的或二环的。在指定该杂芳基为二环的情况下,那么它可以由一个五、六或七元的单环(例如,单环的杂芳基环)与另一个五、六或七元的环(例如,单环的芳基或杂芳基环)稠合组成。

[0090] 可以被提及的杂原子包括磷、硅、硼,并且优选地是氧、氮和硫。

[0091] 当本文提到“芳香族”基团时,它们可以是芳基或杂芳基。当本文提到“芳香族接头基团”时,它们可以是如本文所定义的芳基或杂芳基,优选是单环的(但可以是多环的)并且经由该接头基团的任何可能的原子附接到分子的其余部分。然而,当具体涉及碳环芳香族接头基团时,这样的芳香族基团可以不含杂原子,即它们可以是芳基(但不是杂芳基)。

[0092] 为避免疑义,本文指出一个基团可以由一个或多个取代基(例如,选自C₁₋₆烷基)取代的情况下,那么这些取代基(例如烷基基团)是彼此独立的。即,这样的基团可以由相同的取代基(例如相同的烷基取代基)或不同的(例如烷基)取代基取代。

[0093] 本文中提及的所有个体特征(例如,优选特征)可以独立地或与本文中提及的任何其他特征(包括优选特征)组合地采用(因此,优选特征可以与其他优选特征结合或独立于它们地采用)。

[0094] 技术人员将理解为作为本发明主题的本发明的化合物包括稳定的那些。即,本发明的化合物包括足够鲁棒以承受从例如反应混合物分离至有用纯度的那些。

[0095] 本发明的化合物可指具有式(I)的化合物或具有式(Ia)的化合物。本发明的实施例因此可指具有式(I)的化合物或具有式(Ia)的化合物中的任一个(或两者)。具有式(I)的化合物是具有式(Ia)的化合物的实施例。在这方面,可以被提及的具有式(Ia)的化合物包括以下那些,其中:

[0096] Q_1 代表 $=(CR^4)-$;

[0097] A环上的两个 R^1 取代基不能连接在一起形成如上文所定义的5或6元环(即, R^1 代表一个或多个(例如一个、两个或三个)任选的取代基,这些取代基独立地选自卤代(例如Cl、F)、 $-R^{6a}$ 、 $-O-R^{6b}$ 、 $-C(=O)-R^{6c}$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^{7a})R^{7b}$);和/或

[0098] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地代表 $-C_{1-4}$ 烷基,其任选地被选自卤代(例如F)和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代。

[0099] 在本发明的实施例中,优选的化合物包括以下那些,其中:

[0100] 环A上可以不存在、存在一个或存在两个 R^1 取代基;

[0101] R^1 (当存在时)代表一个或两个取代基,其独立地选自F、Cl、 $-R^{6a}$ 、 $-O-R^{6b}$ 、 $-C(=O)-R^{6c}$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^{7a})R^{7b}$;

[0102] R^{6a} 代表 C_{1-3} 烷基(例如甲基、乙基、正丙基),其任选地被选自以下的(例如一个取代基)取代: $-O-C_{1-2}$ 烷基(例如 $-OCH_3$);

[0103] R^{6b} 和 R^{6c} 代表 C_{1-3} 烷基(例如甲基),其优选是未经取代的;

[0104] R^7 和 R^8 独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基(例如甲基),其优选是未经取代的;

[0105] R^{7a} 和 R^{7b} 连接在一起形成4-6(例如5)元环。

[0106] 因此,在实施例中,特定 R^1 基团可以是:F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-OCH_3$ 、 $-(CH_2)_3-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(H)CH_3$ 、 $-CN$ 和/或吡咯烷-1-基。

[0107] 在本发明的实施例中,优选的化合物包括以下那些,其中:

[0108] R^2 是直链 $-C_{1-4}$ 烷基,其任选地被例如选自 $-O-C_{1-2}$ 烷基(例如 $-OCH_3$)的一个或多个取代基(例如一个取代基)取代;

[0109] R^3 、 R^{3a} 、 R^4 和 R^{4a} 中的任两个代表H,并且另外两个独立地代表选自H、F、 $-CH_3$ 和 $-OCH_3$ 的取代基。

[0110] 在本发明的实施例中,优选的化合物包括以下那些,其中:

[0111] R^5 是H、 $-R^{9a}$ 、 $-C(=O)-R^{9b}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 或Het¹;

[0112] R^{9a} 代表未经取代的或被一个取代基(例如选自Het²)取代的 C_{1-3} 烷基(例如甲基);

[0113] R^{9b} 代表H或 C_{1-3} 烷基(例如甲基),其任选地被一个或多个氟原子取代(从而形成 $-CF_3$ 基团);

[0114] R^{10} 代表 C_{1-4} 烷基,其任选地被选自氟和 $-OC_{1-2}$ 烷基(例如 $-OCH_3$)的一个或多个取代基取代;并且因此 R^{10} 可以代表 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、异丙基、 $-CH_2C(H)(CH_3)_2$ (异丁基)、 $-CH_2CH_2-OCH_3$;

[0115] Het¹和Het²独立地代表5或6元杂芳基环,其含有选自氮和硫的一个或两个杂原子(从而形成,例如噻唑基环,例如2-噻唑基环),该环是未经取代的或被选自 C_{1-3} 烷基(其本身任选地被一个或多个氟原子取代,从而形成 $-CF_3$ 基团)的一个或两个(例如一个)取代基取代,并且因此,Het¹和Het²可以独立地代表任选地被 $-CF_3$ 取代基取代的噻唑基基团。

[0116] 在另外的实施例中,

[0117] X和Y中的任一个代表 $-CR^{11a}$,并且另一个代表N或 $-CR^{11b}$ (并且在实施例中,X代表N

并且Y代表 $-\text{CR}^{11a}$);

[0118] 当 R^{11a} 或 R^{11b} 代表 C_{1-4} 烷基时,它可以是未经取代的或被(例如一个取代基)例如 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{12b}$ 和/或 $-\text{N}(\text{R}^{12c})\text{R}^{12d}$ 取代;

[0119] R^{12b} 代表H或 C_{1-2} 烷基(例如甲基);

[0120] R^{12c} 和 R^{12d} 可以独立地代表 C_{1-2} 烷基(例如甲基);

[0121] 因此,当 R^{11a} 或 R^{11b} 代表这样的 C_{1-4} 烷基基团时,它可以是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CN}$;

[0122] 当 R^{11a} 或 R^{11b} 代表 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基时,它优选是未经取代的并且可以代表 $-\text{OC}_{1-2}$ 烷基(例如 $-\text{OCH}_3$)。

[0123] 在本发明的实施例中,优选的化合物包括以下那些,其中:

[0124] R^2 是直链 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基(例如未经取代的 C_{1-2} 烷基,例如甲基或乙基)、环丙基或 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$;

[0125] R^5 是H、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{9b}$ 或 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$;为避免疑义,当提及“Tf”作为取代基时,它指的是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$;

[0126] R^7 和 R^8 独立地选自H和 $-\text{CH}_3$;

[0127] R^{9b} 是H,或在另一实施例中, $-\text{CH}_3$;和/或

[0128] R^{10} 是 $-\text{CF}_3$ 、直链未经取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、或被 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0129] 在实施例中,其中 R^5 是H的本发明的化合物是有用的中间体,例如为了制备其中 R^5 不是H的本发明的化合物。

[0130] 在本发明的另一个实施例中,本发明的化合物包括以下那些,其中:

[0131] R^3 是H、F或 $-\text{O}-\text{CH}_3$;

[0132] R^4 是H、F、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$;

[0133] R^{3a} 是H;

[0134] R^{4a} 是H或F;和/或

[0135] R^3 、 R^4 、 R^{3a} 和 R^{4a} 均代表氢,或 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 和 R^{4a} 中的任一个或两个代表氢以外的取代基(其余代表氢),例如:(i) R^3 代表H以外的取代基(例如F或 $-\text{OCH}_3$),并且其余的 R^4 、 R^{3a} 、 R^{4a} 代表氢;(ii) R^4 代表H以外的取代基(例如F、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$),并且其余的 R^3 、 R^{3a} 、 R^{4a} 代表氢;(iii) R^4 和 R^{4a} 代表H以外的取代基(例如F),并且其余的,即 R^3 和 R^{3a} ,代表氢。

[0136] 在额外的或替代性实施例中,

[0137] Q_1 代表 $=\text{N}-$ 或 $=\text{C}(\text{R}^4)-$ (在实施例中, Q_1 代表 $=\text{C}(\text{R}^4)-$;和/或

[0138] R^3 、 R^4 、 R^{3a} 和 R^{4a} 均代表氢,或 R^4 或 R^{4a} 中的一个代表如本文所定义的取代基(例如氟、甲基或甲氧基;在实施例中,它代表氟)。

[0139] 在额外的或替代性实施例中,

[0140] X代表N,并且Y代表 CR^{11a} ;和/或

[0141] R^{11a} 代表H、 C_{1-3} 烷基(例如甲基或异丙基)或 $-\text{OC}_{1-2}$ 烷基(例如 $-\text{OCH}_3$)。

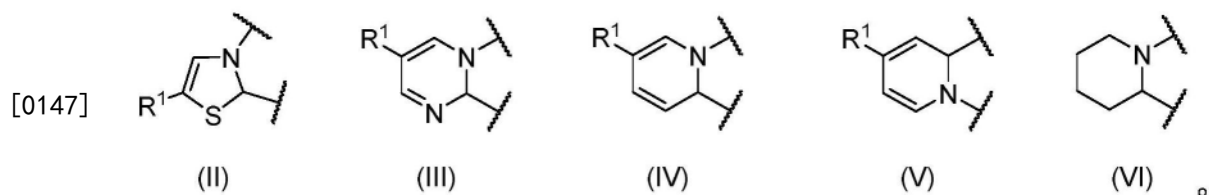
[0142] 在实施例中:

[0143] 环A上存在一个或两个(例如一个) R^1 取代基(其中 R^1 在一个实施例中不是氢而是如本文所定义的取代基);

[0144] 环B上存在一个 R^2 基团。

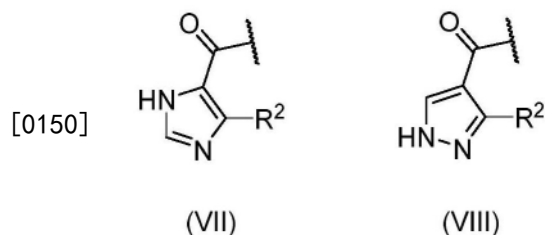
[0145] 在本发明的另外的实施例中,优选的化合物包括以下那些,其中:

[0146] 环A是如下所代表的:



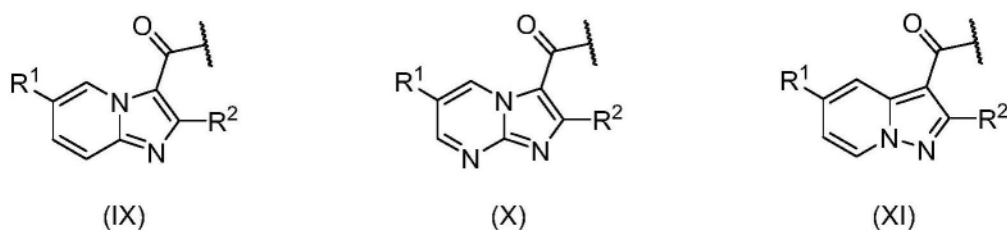
[0148] 在本发明的另一个实施例中,优选的化合物包括以下那些,其中:

[0149] 环B是如下所代表的:

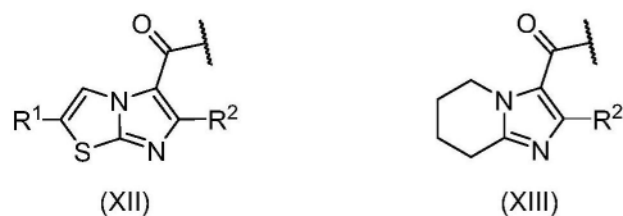


[0151] 在本发明的实施例中,本发明的优选的化合物包括以下那些,其中:

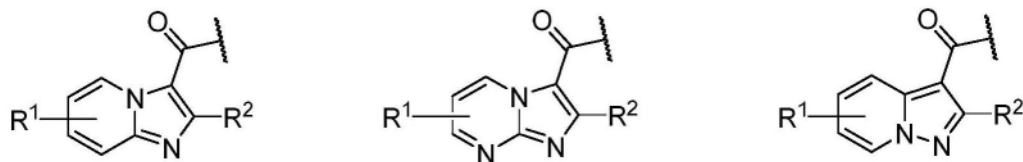
[0152] 组合的环系统,即环A和环B可以是如下所代表的:



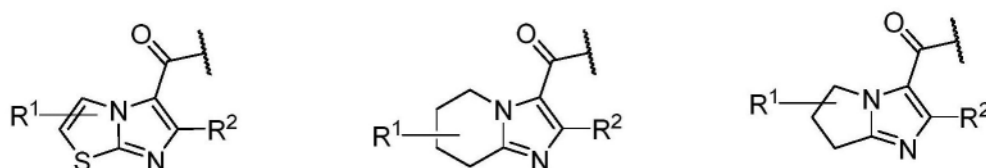
[0153]



[0154] 在本发明的另一个实施例中,组合的环系统,即环A和环B可以由以下子组中的任一个代表:



[0155]



[0156] 其中 R^2 是如本文所定义的,并且 R^1 代表如本文所定义的一个或多个(例如一个、两个或三个)任选的取代基(例如关于具有式(I)的化合物、具有式(Ia)的化合物、或任一个的另外的实施例)。

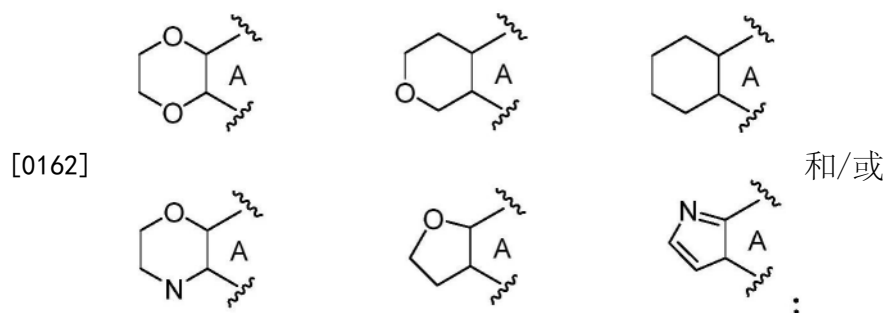
[0157] 在额外的或替代性实施例中, R^1 不存在或可以代表选自卤代(例如氯、氟、溴)、 C_{1-3} 烷基(例如甲基)和 $-N(R^{7a})R^{7b}$ (其中 R^{7a} 和 R^{7b} 独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基,例如甲基,或连接在一起形成4至6元环,并且因此可以形成 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和/或吡咯烷基)的取代基。任选地,两个 R^1 基团可以一起形成5或6元环。

[0158] 在本发明的额外的或替代性实施例中,当两个 R^1 基团一起形成5或6元环时:

[0159] -它可以只含有碳原子,或可以含有选自氮和氧的一个或两个杂原子;

[0160] -它可以不含其他双键(它可能是饱和的),或者它可以含有一个或两个双键,并且因此可以形成另一个芳环;

[0161] -它可以形成以下部分之一:



[0163] -它可以任选地被一个或两个(例如一个) C_{1-3} 烷基(例如甲基)基团取代,

[0164] 在实施例中,两个 R^1 基团可以不一起形成如本文所定义的另外的5或6元环。

[0165] 在本发明的实施例中:

[0166] R^1 代表一个或多个(例如一个、两个或三个)任选的(因此, R^1 还可以代表氢)取代基,这些取代基独立地选自卤代(例如Cl、F)、 $-R^{6a}$ 、 $-O-R^{6b}$ 、 $-C(=O)-R^{6c}$ 、 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$ 和 $-N(R^{7a})R^{7b}$;

[0167] R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 独立地代表 C_{1-3} 烷基(例如甲基、环丙基);

[0168] R^7 和 R^8 独立地选自H和 C_{1-3} 烷基;

[0169] R^{7a} 和 R^{7b} 独立地代表H、 C_{1-3} 烷基或连接在一起形成4-6元环(例如5元);和/或

[0170] R^2 代表 C_{1-4} 烷基,其任选地被一个取代基(例如选自 $-O-C_{1-3}$ 烷基)取代。

[0171] 在本发明的额外的或替代性实施例中, R^2 可以代表 C_{1-4} 烷基,其任选地被选自以下的一个或多个取代基取代:卤代(例如氟)和 $-OC_{1-3}$ 烷基,例如 R^2 可以代表 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、环丙基、 $-OCH_3$ 。

[0172] 本发明的另外的实施例包括以下那些,其中:

[0173] R^1 代表一个或两个(例如一个)选自以下的取代基:H、Cl、F、 $-R^{6a}$ 、 $-O-R^{6b}$ 、 $-C(=O)-R^{6c}$ 和 $-C(=O)-N(R^7)(R^8)$;

[0174] R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^{6c} 独立地代表 $-CH_3$;

[0175] R^7 和 R^8 独立地选自H和 $-CH_3$;和/或

[0176] R^2 是直链 C_{1-4} 烷基、环丙基或 CH_2-O-CH_3 。

[0177] 在额外的或替代性实施例中, R^1 不存在或可以代表选自以下的取代基:卤代(例如

氯、氟、溴)、 C_{1-3} 烷基(例如甲基)和 $-N(R^{7a})R^{7b}$ (其中 R^{7a} 和 R^{7b} 独立地代表氢或 C_{1-3} 烷基,例如甲基,或连接在一起形成4至6元环,并且因此可以形成 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 和/或吡咯烷基)。

[0178] 本发明的其他实施例包括以下那些,其中:

[0179] R^5 是 $-C_{1-4}$ 烷基(例如甲基)、 $-C(=O)-R^{9b}$ (例如 $-C(O)H$,或在另一实施例中, $-C(O)CH_3$)或 $-SO_2-R^{10}$;

[0180] 组合的环系统,即环A和环B是具有式(IX)或(X)的环,并且 R^5 是 $-SO_2-R^{10}$;

[0181] R^1 是H、Cl、F、 $-C_{1-4}$ 烷基(例如甲基、乙基或 $-CH_2-OCH_3$)或 $-O-C_{1-4}$ 烷基(例如 OCH_3),并且在另外的实施例中, R^1 更优选代表Cl;

[0182] R^2 是 $-C_{1-4}$ 烷基(例如甲基、乙基、环丙基或 $-CH_2-OCH_3$);和/或

[0183] R^{10} 是异丙基($-CH_2CH(CH_3)_2$)、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-OCH_3$,或在某些实施例中是 $-CF_3$ 。

[0184] 在替代性实施例中:

[0185] $-R^5$ 代表氢、 $-S(O)_2R^{10}$ 或 Het^1 (并且在特定实施例中, R^5 代表 $-S(O)_2R^{10}$);

[0186] $-R^{10}$ 代表 C_{1-3} 烷基(例如甲基),其任选地被一个或多个氟原子取代(从而形成(在特定实施例中) CF_3);和/或

[0187] $-Het^1$ 代表5元杂芳基基团,其含有一个或两个(例如一个)杂原子(例如选自氧、氮和硫;特别是硫),从而形成例如噻吩基基团。

[0188] 在特定实施例中, R^5 代表 $-S(O)_2R^{10}$;并且在另外的特定实施例中, R^{10} 代表 C_{1-3} 烷基(例如甲基),其任选地被一个或多个氟原子取代(从而形成(在特定实施例中) CF_3)。

[0189] 本发明的另外的实施例包括以下那些,其中:

[0190] R^{11a} 和 R^{11b} 独立地代表H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-OCH_3$;

[0191] X代表N,并且Y代表 $-CR^{11a}$,其中 R^{11a} 代表H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。

[0192] 指出X和Y中的任一个代表 $-CR^{11a}$,并且另一个代表N或 $-CR^{11b}$,并且在实施例中,X代表N并且Y代表 $-CR^{11a}$ (如本文所定义的)。

[0193] 药理学

[0194] 根据本发明的化合物出人意料地显示适于治疗细菌感染,包括分枝杆菌感染,特别是由病原性分枝杆菌,例如结核分枝杆菌(包括其潜伏性和耐药形式)引起的那些疾病。本发明因此还涉及如在上文中所定义的本发明的化合物,这些化合物用作药品,特别是用作作用于治疗细菌感染(包括分枝杆菌感染)的药品。

[0195] 本发明的这样的化合物可以通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶来起作用,其中细胞色素 bc_1 活性的抑制是主要作用模式。细胞色素 bc_1 是ATP合成所需的电子传递链的必需组分。

[0196] 此外,本发明还涉及本发明的化合物、连同其任何药物组合物(如下文所描述)用于制造用于治疗细菌感染(包括分枝杆菌感染)的药物的用途。

[0197] 因此,在另一方面,本发明提供了一种治疗患有细菌感染(包括分枝杆菌感染)或处于此风险的患者,该方法包括向该患者施用治疗有效量的根据本发明的化合物或药物组合物。

[0198] 本发明的化合物还显示抗耐受性细菌菌株的活性。

[0199] 无论何时在上文或下文中使用,这些化合物可以治疗细菌感染意指这些化合物可

以治疗一种或多种细菌菌株的感染。

[0200] 本发明还涉及一种组合物,该组合物包含药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的根据本发明的化合物。根据本发明的化合物可以被配制为用于施用目的的不同药物形式。可引用通常用于全身性施用药物的所有组合物作为适当的组合物。为制备本发明的药物组合物,将有效量的任选地呈加成盐形式的具体化合物作为活性成分与药学上可接受的载体组合于紧密混合物中,该载体可采用众多种形式,这取决于施用所希望的制剂形式。所希望地是,这些药物组合物处于单位剂型,特别地是适用于口服施用或通过注射剂施用的单位剂型。例如,在制备呈口服剂型的组合物时,可采用任何常见药物介质,在口服液体剂型(如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下,例如采用水、二醇、油、醇等;或者在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况中,固体载体例如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为其容易施用,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在该情况下显然使用固体药物载体。对于肠胃外组合物而言,载体通常将至少在很大程度上包含无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。例如可制备可注射溶液,其中载体包含盐溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在这种情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂等。还包括旨在使用前不久转化为液体形式制剂的固体形式制剂。

[0201] 取决于施用的模式,药物组合物将优选地包括按重量计从0.05%至99%、更优选地按重量计从0.1%至70%、甚至更优选地按重量计从0.1%至50%的一种或多种活性成分,以及按重量计从1%至99.95%、更优选地按重量计从30%至99.9%、甚至更优选地按重量计从50%至99.9%的药学上可接受的载体,所有的百分数都基于组合物的总重量。

[0202] 药物组合物另外可以包含本领域已知的不同其他成分,例如,润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、粘度调节剂、表面活性剂、防腐剂、香味剂或着色剂。

[0203] 为了易于施用和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。如本文所使用的单位剂型是指适合作为单位剂量的物理离散单位,每个单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算会与所希望的药物载体相结合而产生所需治疗效果。这样的单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉末包(powderpacket)、糯米纸囊剂(wafer)、栓剂、可注射溶液或悬浮液等剂型,及其分离多倍剂(segregated multiple)。当然,根据本发明的化合物的每日剂量将随着所采用的化合物、施用模式、所希望的治疗以及所针对的分枝杆菌疾病而变化。然而,一般而言,当根据本发明的化合物以不超过1克(例如,在从10mg/kg至50mg/kg体重的范围内)的每日剂量施用时,将获得令人满意的结果。

[0204] 考虑到具有式(Ia)或式(Ib)的化合物针对细菌感染是有活性的事实,本发明化合物可以与其他抗菌剂组合以便有效地对抗细菌感染。

[0205] 因此,本发明还涉及(a)根据本发明的化合物,以及(b)一种或多种其他抗菌剂的组合。

[0206] 本发明还涉及(a)根据本发明的化合物,以及(b)一种或多种其他抗菌剂的组合,该组合用作药品。

[0207] 本发明还涉及如上文直接定义的组合或药物组合物用于治疗细菌感染的用途。

[0208] 本发明还可以包括一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体以及作为活性成

分的治疗有效量的 (a) 根据本发明的化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂。

[0209] 当作为一个组合给出时, 本领域技术人员可以确定 (a) 根据本发明的化合物以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂的重量比。如本领域技术人员所熟知的, 所述比率以及精确的剂量以及施用的频率取决于根据本发明的具体化合物以及所使用的一种或多种其他抗菌剂、正治疗的具体病症、正治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、施用的时间以及总体身体健康状况、施用模式连同个体可以服用的其他药物。此外, 显而易见的是, 有效日用量可以降低或提高, 这取决于所治疗的受试者的应答和/或取决于给出本发明的化合物处方的医生的评估。本发明的化合物与另一种抗菌剂的特别重量比可以在从1/10到10/1、更特别从1/5到5/1、甚至更特别从1/3到3/1的范围内。

[0210] 根据本发明的化合物以及一种或多种其他抗菌剂可以组合在一个单一制剂中或者它们可以被配制为分开的制剂, 这样使得它们可以同时地、分开地或顺序地施用。因此, 本发明还涉及一种产品, 该产品含有 (a) 根据本发明的化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗菌剂, 该产品作为组合的制剂, 用于在细菌感染的治疗中同时地、分开地或顺序地使用。

[0211] 可以与本发明的化合物组合的其他抗菌剂是例如本领域已知的抗菌剂。例如, 本发明的化合物可以与已知的抗菌剂组合以干扰结核分枝杆菌的呼吸链, 已知的抗菌剂包括, 例如ATP合酶的直接抑制剂 (例如贝达喹啉、富马酸贝达喹啉或在现有技术中已经披露的任何其他化合物, 例如在WO 2004/011436中披露的化合物)、*ndh2*抑制剂 (例如氯法齐明) 和细胞色素*bd*抑制剂。可与本发明的化合物组合的额外的分枝杆菌剂是例如利福平 (= 雷发平); 异烟肼; 吡嗪酰胺; 阿米卡星; 乙硫异烟胺; 乙胺丁醇; 链霉素; 对氨基水杨酸; 环丝氨酸; 卷曲霉素; 卡那霉素; 氨基糖苷; PA-824; 德拉马尼; 喹诺酮类/氟喹诺酮类, 例如像莫西沙星、加替沙星、氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星; 大环内酯, 例如像克拉霉素、阿莫西林与克拉维酸; 利福霉素; 利福布汀; 利福喷汀; 以及目前正在开发的其他产品 (但可能尚未上市; 参见例如<http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>)。

[0212] 本发明的化合物 (包括包含本发明的化合物的形式和组合物/组合), 无论是用于上述适应症或其他适应症可以具有比现有技术已知化合物更有效、毒性更低、作用时间更长、更强效、产生更低副作用、更容易吸收, 和/或具有更佳的药代动力学特性 (例如更高的口服生物利用度和/或更低的清除率) 的优点, 和/或具有优于现有技术已知化合物的其他有用的药理、生理或化学性质。例如, 本发明的化合物可能具有与以下相关的优点: 较低的心脏毒性; 没有活性代谢物形成 (例如可能导致毒性问题, 例如遗传毒性); 不形成降解物 (例如, 不希望的或可能引起非意愿副作用); 和/或更快的口服吸收和改善的生物利用度。

[0213] 通用制备

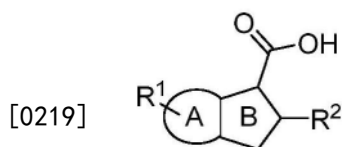
[0214] 根据本发明的化合物通常可以通过一系列步骤进行制备, 其中的每个步骤可以是技术人员已知的或在本文所描述的。

[0215] 实验部分

[0216] 具有式I的化合物可以根据在下文的实例中使用的技术 (以及本领域技术人员所已知的那些方法) 进行制备, 例如通过使用以下技术。

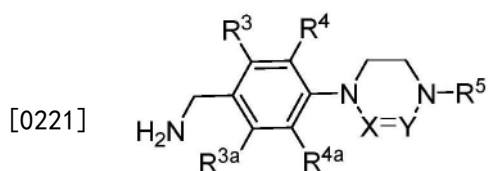
[0217] 具有式 (I) 或 (Ia) 的化合物可以通过以下来制备:

[0218] (i) 使具有式 (XIV) 的化合物,

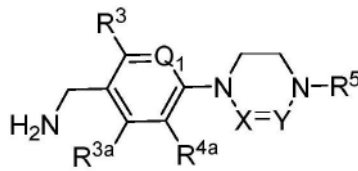


(XIV)

[0220] 其中整体如上文所定义,分别与具有式 (XV) 或 (XVA) 的化合物反应,



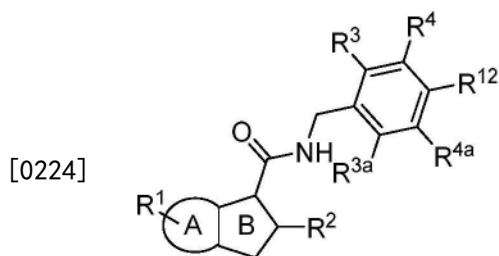
(XV)



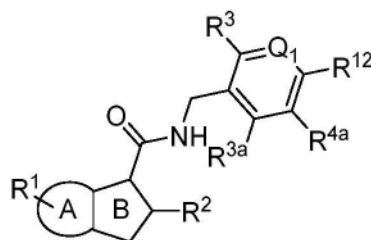
(XVA)

[0222] 其中整体如上文所定义,并且在实施例, R^5 如上文所定义,但优选代表 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)-R^{9b}$ 或 $-S(O)_2-R^{10}$, 该反应可以在以下情况进行: 在合适的偶联试剂 (例如选自二异丙基乙胺 (DIPEA)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸酯 (HATU)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二酰亚胺 (EDCI)、1-羟基苯并三唑 (HOBt)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU) 或其组合) 的存在下、在合适的条件 (例如在下文实例中描述的那些条件) 下; 例如, 在合适的偶联试剂 (例如 1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二环己基碳二酰亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二酰亚胺 (或其盐酸盐) 或 N,N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯) 的存在下, 任选地在合适的碱 (例如氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂 (或其变体) 和适当的溶剂 (例如四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯、二噁烷或三乙胺) 的存在下。可替代地, 具有式 (XIV) 的化合物的羧酸基团可以在标准条件下首先被转化为相应的酰氯 (例如在 $POCl_3$ 、 PCl_5 、 $SOCl_2$ 或草酰氯存在下), 然后例如在与以上提到的那些相似的条件, 该酰氯与具有式 (XV) 的化合物反应;

[0223] (ii) 分别使具有式 (XVII) 或 (XVIIA) 的化合物,

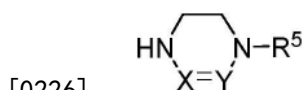


(XVII)



(XVIIA)

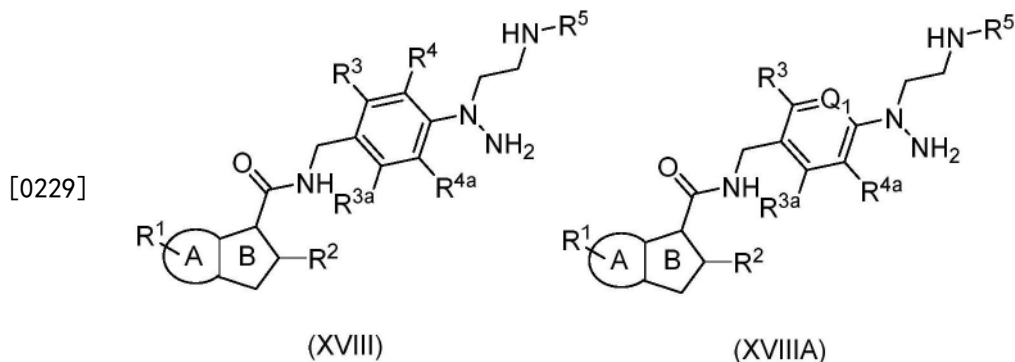
[0225] 其中整体如上文所定义, 并且 R^{12} 代表合适的基团, 例如合适的离去基团, 例如氯、溴、碘或磺酸酯基团 (例如, 可以用于偶联的基团类型), 与具有式 (XVI) 的化合物,



(XVI)

[0227] 其中 R^5 如上文所定义(但是优选不代表H),在标准条件下,例如任选地在适当的金属催化剂(或其盐或其复合物)例如 $Pd(dba)_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 Cu 、 $Cu(OAc)_2$ 、 CuI 、 $NiCl_2$ 等存在下,使用任选的添加剂(例如 Ph_3P 、X-phos等),在适当的碱(例如 $t-BuONa$ 等)存在下,在合适的溶剂(例如二噁烷等)中,在本领域技术人员已知的反应条件下,进行偶联;

[0228] (iii) 对于具有式(I)或(Ia)的化合物,其中X代表N(并且 R^5 优选代表H),分别使具有式(XVIII)或(XVIIIa)的化合物反应,

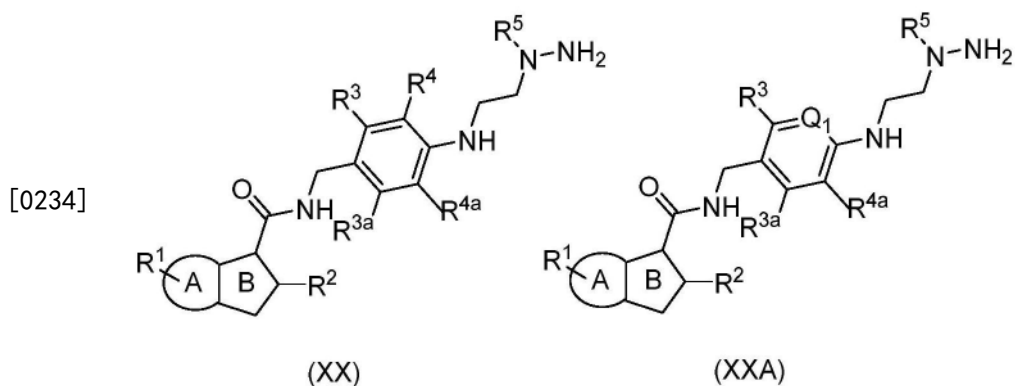


[0230] 其中整体如上文所定义(并且 R^5 优选代表H),与具有式(XIX)的化合物反应

[0231] $R^{11x}C(OCH_3)_3$ (XIX)

[0232] 等等,其中 R^{11x} 代表 R^{11a} 或 R^{11b} (如果适当的话),该反应在例如本文描述(例如在实例中)的那些反应条件下进行;

[0233] (iv) 对于具有式(I)或(Ia)的化合物,其中X代表N(并且优选 R^5 代表H),分别使具有式(XX)或(XXA)的化合物反应,



[0235] 其中整体如上文所定义(并且 R^5 优选代表H),与如上所定义的具有式(XIX)的化合物反应该反应在例如本文描述(例如在实例中)的反应条件下进行;和/或

[0236] (v) 用于制备具有式(I)或(Ia)的化合物,其中 R^5 代表 $-C(=O)-R^{9b}$ 、 $-S(O)_2-R^{10}$ 或 Het^1 ,使相应的具有式(I)的化合物,其中 R^5 代表H,与具有式(XXI)的化合物反应,

[0237] LG^1-Z (XXI)

[0238] 其中Z代表 $-C(=O)-R^{9b}$ 、 $-S(O)_2-R^{10}$ 或 Het^1 ,并且 LG^1 代表合适的离去基团,例如氯、溴、碘或磺酸酯基团,并且其中整体如本文所定义,并且在 Het^1 的情况下,该 LG^1 附接至杂芳香族环的适当C原子,使得附接到 R^5 的N原子可以与 Het^1 反应(例如经由其孤对电子)并取代该 LG^1 。

[0239] 显然在前述和以下反应中,反应产物可以从反应介质中分离出,并且,如果必要的

话,根据本领域中通常已知的方法学(例如,萃取、结晶和色谱法)进行进一步纯化。更加显然,以多于一种对映异构体的形式存在的反应产物可以通过已知的技术(特别地是制备型色谱法,例如制备型HPLC、手性色谱法)从它们的混合物中分离。还可以通过超临界流体色谱法(SCF)获得单独的非对映异构体或单独的对映异构体。

[0240] 起始材料以及中间体是可商购的化合物或根据本领域中通常已知的常规反应程序可以制备的化合物。

[0241] 实例

[0242] 1. 通用信息

[0243] 熔点

[0244] 使用差示扫描量热仪DSC 1(梅特勒-托利多公司(Mettler Toledo))记录熔点。用10℃/分钟的温度梯度从25℃至350℃测量熔点。值是峰值。除非另外说明,否则使用此方法。

[0245] 替代性方法是在Mettler Toledo MP50上使用开放式毛细管,可在“MT”处表示。使用此方法,以10℃/分钟的温度梯度测量熔点。最高温度是300℃。从数字显示器读取熔点数据并且从视频记录系统进行检查。

[0246] ^1H NMR

[0247] 在使用内部氕锁且配备有具有z梯度的反向双共振(^1H , ^{13}C , SEI)探头并且在针对质子的400MHz和针对碳的100MHz下操作的Bruker Avance DRX 400光谱仪或Bruker Avance III 400光谱仪上,以及在配备有具有z梯度的Bruker 5mm BBF0探头并且在针对质子的500MHz和针对碳的125MHz下操作的Bruker Avance 500MHz光谱仪上记录 ^1H -NMR光谱。

[0248] 除非另外说明,否则在环境温度下记录NMR谱。

[0249] 数据报告如下:在规模、积分、多重性(s=单峰、d=双重峰、t=三重峰、q=四重峰、quin=五重峰、sex=六重峰、m=多重峰、b=宽峰或它们的组合)方面,化学位移相对于TMS($\delta=0\text{ppm}$)以百万分率(ppm)为单位,偶联常数J以赫兹(Hz)计。

[0250] HPLC-LCMS

[0251] 分析方法

[0252] LCMS

[0253] 用LCMS(液相色谱质谱法)记录一些化合物的质量。在下文描述了所使用的方法。

[0254] 通用程序LCMS方法A和B

[0255] 使用LC泵、二极管阵列(DAD)或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱法(HPLC)测量。如果必要的话,包括其他检测器(参见下文的方法表格)。将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调谐参数(例如扫描范围、停留时间等)以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量(MW)的离子在技术人员知识内。利用适当的软件进行数据采集。

[0256] 通过其实验保留时间(R_t)和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定,那么报告的分子离子对应于 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (质子化的分子)和/或 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (去质子化的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下,指定加合物类型(即 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 、 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 等)。对于具有多种同位素模式的分子(Br、Cl等)来说,报告的值是针对最低同位素质量获得的值。获得的所有结

果具有通常与所使用的方法相关的实验不确定性。在下文中,“SQD”意指单四极检测器,“RT”意指室温,“BEH”意指桥连的乙基硅氧烷/二氧化硅杂合体,“HSS”意指高强度二氧化硅,“DAD”意指二极管阵列检测器,“MSD”意指质量选择性检测器。

[0257] 表:LCMS方法代码(以mL/min表示流量;以℃表示柱温(T);以分钟表示运行时间)。

方法 代码	仪器	柱	流动相	梯度	流量 柱 T	运行 时间
[0258]	A Waters: Acquity UPLC® - DAD 和 Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	84.2% A 持续 0.49 min, 在 2.18 min 内至 10.5% A, 保持 1.94 min, 在 0.73 min 内返回至 84.2% A, 保持 0.73 min。	0.343	6.2
					40	
B	Waters: Acquity® H-Class - DAD 和 SQD2™	Waters: BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 mM/5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	在 2.18 min 内从 84.2% A 至 10.5% A, 保持 1.96 min, 在 0.73 min 内返回至 84.2% A, 保持 0.73 min。	0.343	6.1
					40	
C	Waters: Acquity	Waters: BEH C18	A: 95% CH ₃ COONH ₄	在 2.1 min 内从 85% A 至 10% A, 保持 2 min,	0.35	6.1
[0259]	UPLC® H-Class - DAD 和 QDa	(1.7 μm, 2.1 x 100 mm)	7 mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	在 0.8 min 内返回至 85% A, 保持 0.7 min。	40	
	D Agilent 1100 HPLC DAD LC/MS G1956A	YMC-pa ck ODS-AQ C18(50 x 4.6 mm, 3 μm)	A: 在 H ₂ O 中 0.1% HCOOH B: CH ₃ CN	在 4.8 min 内从 95% A 至 5% A, 保持 1.0 min, 在 0.2 min 内至 95% A。	2.6 35	6.2

[0260] 当化合物是在LCMS方法中给出不同峰的异构体的混合物时,仅在LCMS表中给出主要成分的保留时间。

[0261] 2.缩写(和式)

[0262] AcOH 乙酸

[0263] AcCl 乙酰氯

[0264] BINAP 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基

[0265] BrettPhos 2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基

[0266] -1,1'-联苯基

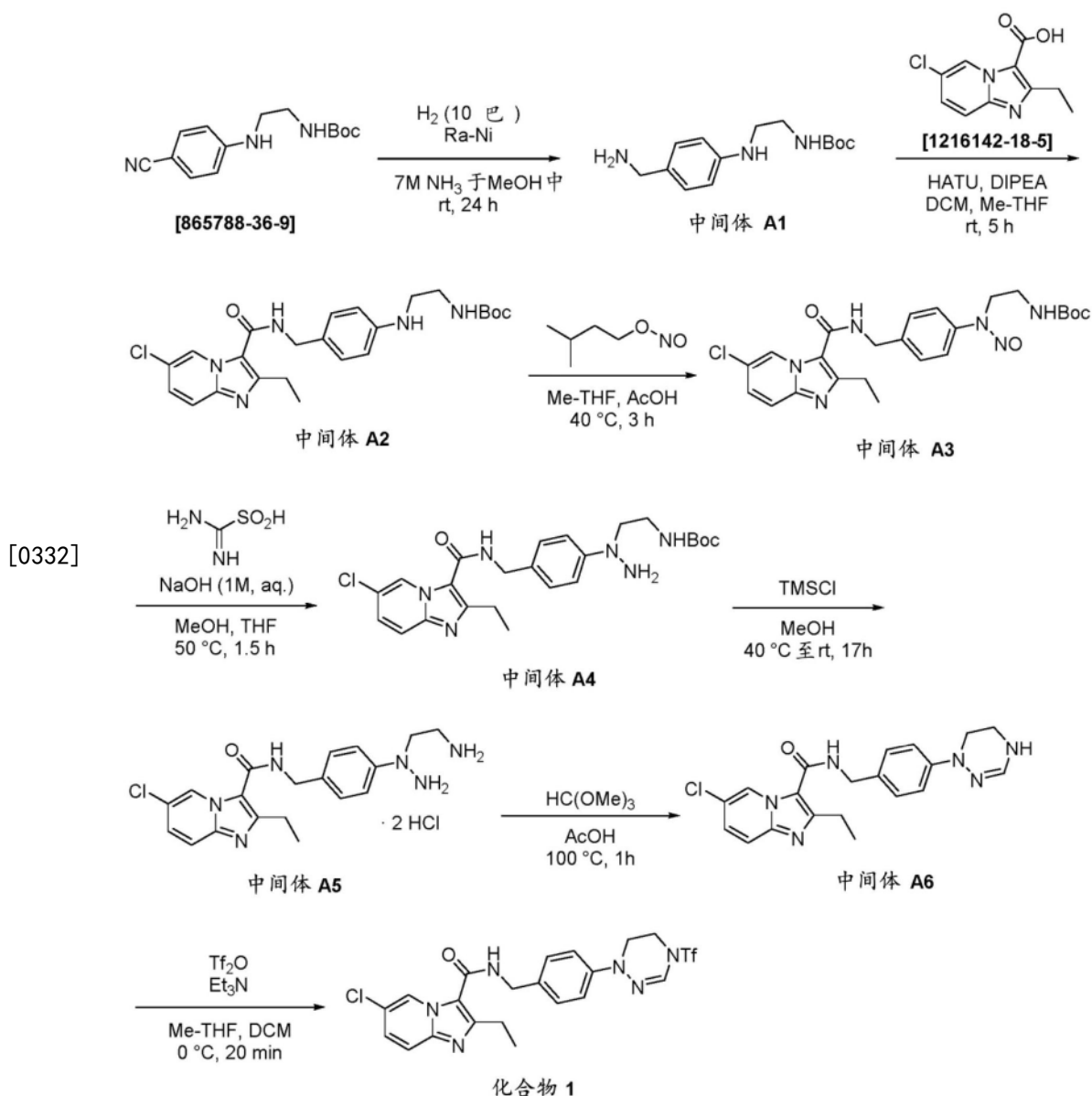
[0267] BrettPhos Pd G3[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基

[0268] -1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)CBr₄ 四溴甲烷

[0269] CbzCl 氯甲酸苄酯

- [0270] $\text{CH}_3\text{CN}/\text{ACN}$ 乙腈
- [0271] Cs_2CO_3 碳酸铯
- [0272] CSA 樟脑-10-磺酸
- [0273] DCE 二氯乙烷
- [0274] DCM或 CH_2Cl_2 二氯甲烷
- [0275] DIPEA N,N-二异丙基乙胺
- [0276] DMAP 4-(二甲基氨基)吡啶
- [0277] DME 1,2-二甲氧基乙烷
- [0278] DMF 二甲基甲酰胺
- [0279] DMF-DMA N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛
- [0280] DMSO 二甲亚砜
- [0281] EDCI • HCl N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二酰亚胺盐酸盐
- [0282] Et_2O 二乙醚
- [0283] Et_3N 或TEA 三乙胺
- [0284] EtOAc 乙酸乙酯
- [0285] EtOH 乙醇
- [0286] h 小时
- [0287] H_2 氢气
- [0288] HATU 六氟磷酸酯氮杂苯并三唑四甲基脒鎓
- [0289] HCl 盐酸
- [0290] HFIP 六氟异丙醇
- [0291] HOBT • H_2O 1-羟基苯并三唑水合物
- [0292] i-PrOH 异丙醇
- [0293] K_2CO_3 碳酸钾
- [0294] KHSO_4 硫酸氢钾
- [0295] LiOH 氢氧化锂
- [0296] LiHMDS 双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂
- [0297] MeOH 甲醇
- [0298] MeTHF/2-MeTHF 甲基四氢呋喃
- [0299] MgSO_4 硫酸镁
- [0300] min 分钟
- [0301] N_2 氮气
- [0302] NaCl 氯化钠
- [0303] NaHCO_3 碳酸氢钠
- [0304] NaOH 氢氧化钠
- [0305] NBS 1-溴吡咯烷-2,5-二酮
- [0306] NH_3 氨
- [0307] NH_4Cl 氯化铵
- [0308] NH_4HCO_3 碳酸氢铵

- [0309] NMR 核磁共振
- [0310] Pd/C 钯碳
- [0311] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 二氯双(三苯基膦)钯(II)
- [0312] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 乙酸钯(II)
- [0313] Pd^2dba^3 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
- [0314] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 钯-四(三苯基膦)
- [0315] PIDA (二乙酰氧基碘)苯
- [0316] POCl_3 三氯氧磷
- [0317] Ra-Ni/拉尼镍 **Raney®**-镍
- [0318] rt/RT 室温
- [0319] RuPhos 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯基
- [0320] RuPhos Pd G3 (2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)
- [0321] t-AmylOH 叔戊醇
- [0322] SiOH 硅胶
- [0323] TBTU 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐
- [0324] Tf_2O 三氟甲磺酸酐
- [0325] TFA 三氟乙酸
- [0326] THF 四氢呋喃
- [0327] TMSCl 三甲基甲硅烷基氯化物
- [0328] TsOH或PTSA 对甲苯磺酸
- [0329] XantPhos 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
- [0330] 3.程序
- [0331] 化合物1的合成



[0333] 中间体A1的制备

[0334] 在1L高压釜中,将N-Boc-[2-[(4-氰基苯基)氨基]乙基][865788-36-9] (50.0g, 191mmol)和拉尼镍(2.25g, 38.2mmol)在 NH_3 的7M溶液(于MeOH中)(600mL)中的混合物在室温、在10巴 H_2 下氢化24h。将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并用DCM和MeOH(9/1)的混合物洗涤。将滤液真空蒸发以得到呈淡绿色油状物的50.2g中间体A1(99%)。

[0335] 中间体A2的制备

[0336] 向2L烧瓶中装入在DCM(600mL)和Me-THF(100mL)中的6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1216142-18-5] (15.0g, 66.8mmol)、中间体A1 (18.6g, 70.1mmol)和DIPEA (17.3mL, 100mmol)。将反应混合物在室温搅拌10min,然后经5分钟分批添加HATU (27.9g, 73.4mmol),并将反应混合物在室温搅拌5h。将混合物用DCM(1L)和水(800mL)稀释。将有机层分离,并用水(400mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空蒸发。将残余物溶解于最少量的温热EtOAc中。将溶液冷却至室温,并且然后冷却至0 °C。通过过滤收集悬浮液,并将固体用冷EtOAc、然后用 Et_2O 洗涤,之后在真空下干燥以得到呈灰白色固体的21.7g中间体A2(69%)。

[0337] 中间体A3的制备

[0338] 在40℃,将中间体A2(5.00g,10.6mmol)溶解于Me-THF(80mL)和乙酸(6.1mL,106mmol)中。滴加亚硝酯异戊酯(7.12mL,53.0mmol),并将反应混合物在40℃搅拌3h。将溶液稀释于EtOAc和水中,用NaHCO₃(饱和,aq.) (两次)和盐水洗涤,经MgSO₄干燥并真空蒸发。将残余物在Et₂O中研磨。通过过滤收集产物,用Et₂O洗涤并在真空下干燥,以给出呈米色固体的4.26g中间体A3(80%)。

[0339] 中间体A4的制备

[0340] 将中间体A3(5.00g,9.98mmol)在THF(100mL)和MeOH(65mL)中的溶液用NaOH(1M,aq.,100mL)处理。添加甲脒亚磺酸(5.40g,49.9mmol),并将反应混合物在50℃搅拌1.5h。将反应混合物稀释于DCM中,并添加K₂CO₃(10%,aq.)。将各层分离。将水相用DCM和MeOH(95/5)萃取。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发,以给出呈白色固体的4.67g中间体A4(定量)。

[0341] 中间体A5的制备

[0342] 向中间体A4(4.67g,9.59mmol)在MeOH(96mL)中的溶液中滴加TMSCl(9.73mL,76.7mmol)。将反应混合物在40℃搅拌1.5h,并在室温再搅拌17h。将混合物真空浓缩。将残余物在Et₂O中研磨。通过过滤收集固体,用Et₂O洗涤,并在真空下干燥以得到呈浅黄色固体的4.76g中间体A5(定量)。

[0343] 中间体A6的制备

[0344] 将中间体A5(4.76g,10.4mmol)和三甲基原甲酸酯(3.40mL,31.1mmol)在乙酸(52mL)中的混合物在100℃搅拌1h。将反应混合物真空浓缩。将残余物稀释于DCM中,并添加K₂CO₃(10%,aq.)。将水层用DCM和MeOH(95/5)萃取两次。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发,以给出呈米色固体的3.44g中间体A6(83%)。

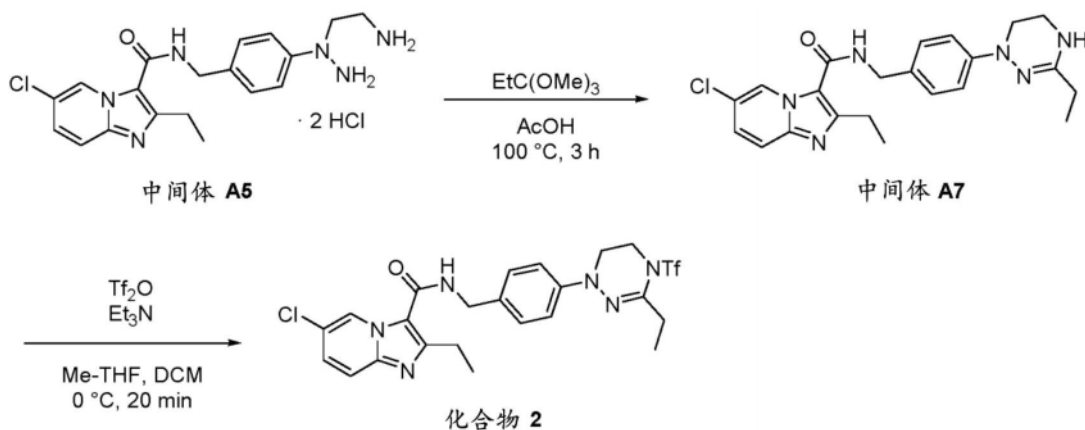
[0345] 化合物1的制备

[0346] 将中间体A6(80mg,0.202mmol)在DCM(6mL)和Me-THF(3mL)中的溶液用Et₃N(70μL,0.50mmol)处理。将混合物冷却至0℃,并滴加Tf₂O的溶液(1M于DCM中,302μL,0.302mmol)。将反应混合物在0℃搅拌20min。添加MeOH(0.3mL),随后添加K₂CO₃(10%,aq.,5mL)和DCM。将各层分离。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm,12g,干负载(Celite®),流动相:庚烷/EtOAc,梯度为从70:30至0:100)。将残余物(62mg)溶解于温热EtOAc(3mL)中,并冷却至室温。去除上清液。将固体在Et₂O中研磨。通过过滤收集产物并在真空下干燥,以得到呈白色固体的42mg化合物1(36%)。

[0347] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.07(s,1H),8.47(br s,1H),7.67(d,J=8.1Hz,1H),7.46(br d,J=9.1Hz,1H),7.30(br d,J=8.1Hz,2H),7.20(br d,J=7.6Hz,2H),4.49(br d,J=5.1Hz,2H),4.41(s,2H),4.18(s,2H),3.39-3.31(m,1H),2.98(q,J=7.4Hz,2H),2.63-2.58(m,2H),2.34-2.29(m,2H),1.26(br t,J=7.3Hz,3H)

[0348] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.12(s,1H)8.71(m,1H)7.79(d,J=9.4Hz,1H)7.68(d,J=8.8Hz,1H)7.26-7.37(m,3H)7.19(d,J=8.7Hz,2H)4.48(d,J=5.9Hz,2H)4.08(t,J=4.5Hz,2H)3.83(t,J=4.8Hz,2H)3.01(q,J=7.6Hz,2H)1.27(t,J=7.5Hz,3H)

[0349] 化合物2的合成



[0351] 中间体A7的制备

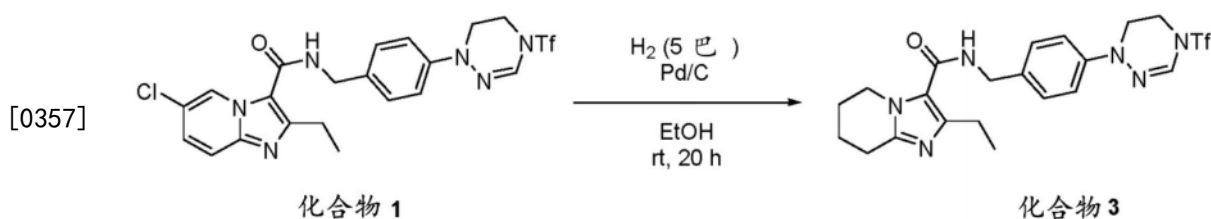
[0352] 将中间体A5 (300mg, 0.652mmol) 和三甲基原甲酸酯 (0.102mL, 0.718mmol) 在乙酸 (6mL) 中的混合物在100℃搅拌1h。添加另外量的三甲基原甲酸酯 (0.102mL, 0.718mmol) , 并将反应混合物在100℃再搅拌2h。将反应混合物稀释于DCM和NaOH (3M, aq.) 中。将各层分离, 并将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发, 以给出呈泡沫状物的138mg中间体A7 (50%)。

[0353] 化合物2的制备

[0354] 将中间体A7 (138mg, 0.325mmol) 在DCM (4mL) 中的溶液用Et₃N (113μL, 0.812mmol) 处理。将混合物冷却至0℃, 并滴加Tf₂O在DCM中的溶液 (1M于DCM中, 357μL, 0.357mmol) 。将反应混合物在0℃搅拌20min。将反应用MeOH (0.2mL) 和吡啶 (0.1mL) 淬灭。添加**Celite®**, 并将混合物真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 24g, 干负载 (**Celite®**), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从70:30至0:100)。第二次纯化通过反相进行 (固定相: YMC-actus Tria室温C18 10μm 30*150mm, 流动相: NH₄HCO₃ (0.2% 于水中) /MeCN, 梯度为从40:60至10:90), 以给出呈白色固体的60mg化合物2 (33%)。

[0355] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.07 (d, J=1.6Hz, 1H) 8.43 (t, J=5.9Hz, 1H) 7.66 (d, J=9.5Hz, 1H) 7.45 (dd, J=9.5, 2.1Hz, 1H) 7.32 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.18 (d, J=8.8Hz, 2H) 4.46 (d, J=5.9Hz, 2H) 3.91-4.02 (m, 2H) 3.79-3.90 (m, 2H) 2.98 (q, J=7.5Hz, 2H) 2.61 (q, J=7.3Hz, 2H) 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H) 1.18 (t, J=7.3Hz, 3H)。

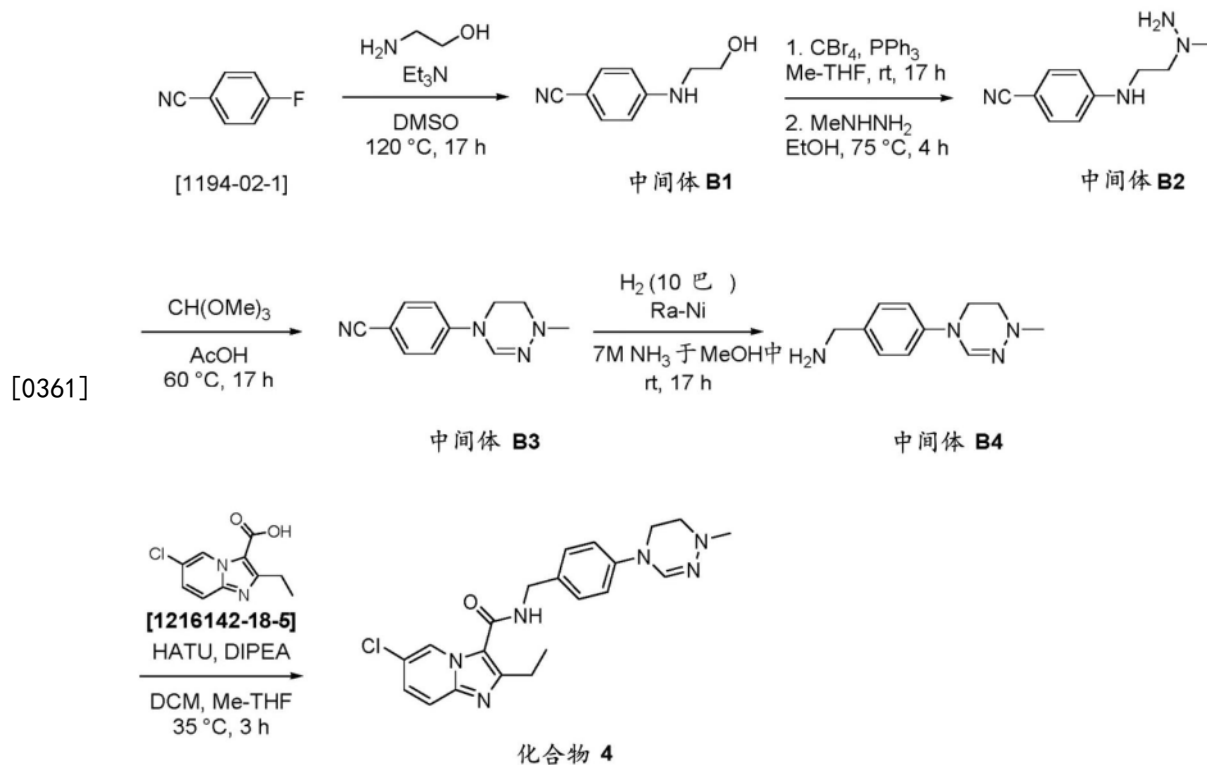
[0356] 化合物3的合成



[0358] 在压力容器反应器中, 将化合物1 (250mg, 0.473mmol) 和Pd/C (54mg, 50.5μmol) 在EtOH (15mL) 中的混合物在室温、在5巴H₂下搅拌20h。将混合物经**Celite®**垫过滤。将滤饼用EtOH和DCM洗涤, 并将滤液真空蒸发。将残余物与另一批次合并, 以给出250mg粗制混合物。将残余物通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Tria室温C18 10μm 30*150mm, 流动相: NH₄HCO₃ (0.2% 于水中) /MeCN, 梯度为从55:45至30:70)。将残余物在Et₂O中研磨, 并在减压下去除溶剂, 以给出呈白色固体的165mg化合物3 (58%)。

[0359] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.16 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H) 7.28 (s, 1H) 7.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 7.16 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 4.35 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H) 4.07 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H) 3.97 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H) 3.77-3.87 (m, 2H) 2.68-2.75 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) 2.60 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.73-1.90 (m, 4H) 1.09 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0360] 化合物4的合成



[0362] 中间体B1的制备

[0363] 向烧瓶(配备有findenser)中装入4-氟苄腈[1194-02-1] (1.00g, 8.26mmol)、DMSO (5.9mL) 和乙醇胺 (0.757g, 12.4mmol)。添加 Et_3N (1.72mL, 12.4mmol), 并将反应混合物在 120°C 搅拌17h。将混合物倾倒入盐水中。将各层分离, 并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤 (3次), 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发, 以得到呈浅黄色油状物的中间体 B1 (定量)。

[0364] 中间体B2的制备

[0365] 将中间体B1 (2.00g, 12.3mmol) 和三苯基膦 (4.21g, 16.0mmol) 在Me-THF (100mL) 中的溶液用 CBr_4 (5.32g, 16.0mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌17h。将混合物真空蒸发。将残余物溶解于EtOH (40mL) 中, 并用甲基肼 (5.19mL, 98.6mmol) 处理。将反应混合物在 75°C 搅拌4h, 并真空浓缩。将残余物用DCM稀释, 并添加HCl (3M, aq.)。将各层分离, 并将有机相用水洗涤。将合并的水性萃取物通过添加 K_2CO_3 碱化。将水相用DCM萃取 (两次)。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发以得到呈橙色油状物的2.54g化合物B2 (定量)。

[0366] 中间体B3的制备

[0367] 将中间体B2 (2.15g, 11.3mmol) 和三甲基原甲酸酯 (3.71mL, 33.9mmol) 在乙酸 (60mL) 中的溶液在 60°C 搅拌17h。将黄色溶液冷却至室温。添加水 (150mL) 和EtOAc (150mL)。分批添加 K_2CO_3 , 直至水层碱化。将有机层分离, 用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发, 以给出呈橙色固体的1.50g中间体B3 (66%)。

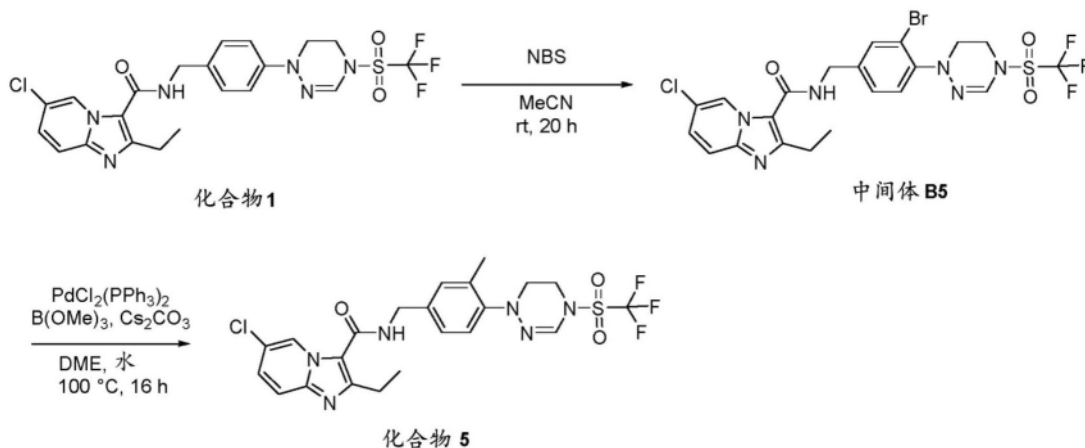
[0368] 中间体B4的制备

[0369] 在高压釜中,将中间体B3 (1.5g, 7.49mmol) 和拉尼镍 (440mg, 7.49mmol) 在NH₃的7M溶液(于MeOH中) (64mL) 中的混合物在室温、在5巴H₂下氢化17h。将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,并用DCM和MeOH(9/1)的混合物洗涤。将滤液真空蒸发以得到呈灰色固体的1.53g中间体B4(定量)。

[0370] 化合物4的制备

[0371] 将6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1216142-18-5] (600mg, 2.67mmol) 溶解于Me-THF (30mL) 中,并添加DCM(15mL) 和DIPEA (0.736mL, 4.27mmol)。完成溶解后,添加中间体B4 (627mg, 3.07mmol), 随后添加HATU (1.17g, 3.07mmol)。将反应混合物在35℃搅拌3h。添加EtOAc和水。将有机层分离,并用水洗涤,然后用盐水洗涤。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物溶解于最少量的温热EtOAc中。将溶液冷却至室温,并将悬浮液过滤。将固体用EtOAc洗涤,然后用EtOH和Et₂O洗涤。通过过滤收集固体并在真空下干燥,以得到210mg灰白色固体。将固体与滤液合并,并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 80g, 流动相:DCM/(DCM/MeOH/NH₃ aq., 18/20/2), 梯度为从90:10至60:40)。将残余物从EtOAc结晶,用Et₂O洗涤并在真空下干燥,以得到317mg化合物4。

[0372] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.07 (d, J=1.47Hz, 1H) 8.45 (t, J=5.81Hz, 1H) 7.67 (d, J=9.66Hz, 1H) 7.46 (dd, J=9.41, 2.08Hz, 1H) 7.30-7.36 (m, 3H) 7.11 (d, J=8.56Hz, 2H) 4.47 (d, J=5.87Hz, 2H) 3.70 (t, J=5.01Hz, 2H) 3.17 (d, J=5.14Hz, 1H) 2.88-3.01 (m, 4H) 2.54-2.65 (m, 4H) 1.26 (t, J=7.52Hz, 3H)。

[0373] 化合物5的合成**[0375] 中间体B5的制备**

[0376] 将NBS (204mg, 1.15mmol) 添加至化合物1 (600mg, 1.13mmol) 在MeCN (9.5mL) 中的溶液中,并将反应混合物在室温搅拌20h。将混合物用EtOAc和水稀释。将各层分离。将有机相用NaHCO₃ (饱和, aq.) 洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,以给出呈棕色残余物的700mg中间体B5。

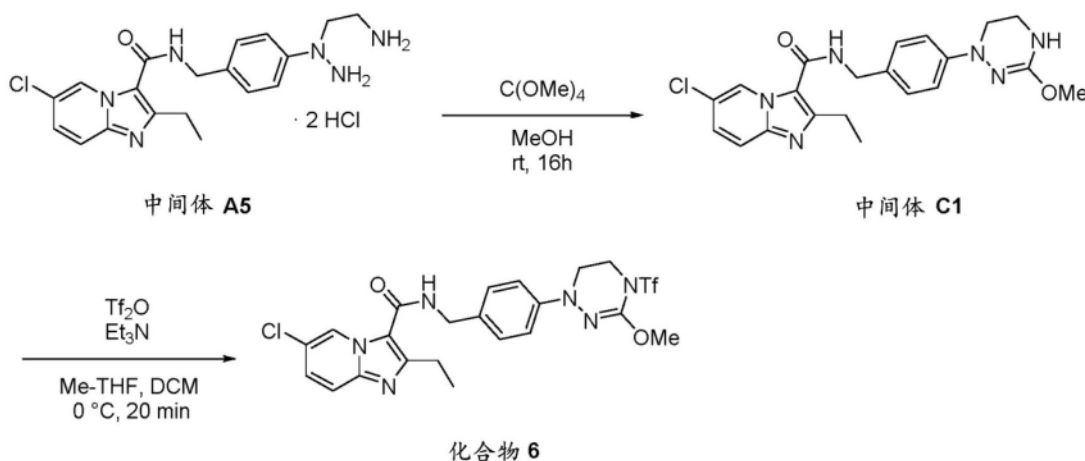
[0377] 化合物5的制备

[0378] 将中间体B5 (250mg, 0.234mmol)、三甲基硼氧六环 (131μL, 0.938mmol) 和Cs₂CO₃ (229mg, 0.703mmol) 在DME (3.6mL) 和水 (3.6mL) 中的混合物用N₂吹扫。添加PdCl₂(PPh₃)₂

(32.9mg, 0.0469mmol), 并将混合物再次用 N_2 吹扫。将反应混合物在100℃搅拌16h。添加水和EtOAc。将各层分离, 并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发至干燥。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μm , 24g, 干负载(**Celite®**), 流动相: DCM/MeOH, 梯度为从99:1至95:5)。第二次纯化经由反相进行(固定相: YMC-actus Trias室温C1810 μm 30*150mm, 流动相: NH_4HCO_3 (0.2%于水中)/MeCN, 梯度为从55:45至35:65), 以给出14mg白色残余物, 将其溶解于MeCN中, 用水扩展并冷冻-干燥, 以给出呈白色粉末的12mg化合物5 (7%)。

[0379] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, $J=1.34Hz$, 1H) 8.48 (t, $J=5.99Hz$, 1H) 7.67 (d, $J=9.41Hz$, 1H) 7.46 (dd, $J=9.54, 2.08Hz$, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.21 (d, $J=7.74Hz$, 2H) 7.12-7.17 (m, 1H) 4.49 (d, $J=6.11Hz$, 2H) 4.10 (br d, $J=4.28Hz$, 2H) 3.38-3.54 (m, 4H) 3.00 (q, $J=7.42Hz$, 2H) 2.67-2.69 (m, 1H) 2.52-2.56 (m, 5H) 2.33-2.45 (m, 2H) 2.25 (s, 3H) 1.19-1.33 (m, 3H)。

[0380] 化合物6的合成



[0382] 中间体C1的制备

[0383] 在密封管中, 将中间体A5 (300mg, 0.652mmol) 和分子筛3Å在MeOH (4.3mL) 中的混合物在室温搅拌10min。添加四甲基原碳酸酯 (347 μL , 2.61mmol), 并将反应混合物在室温搅拌16h。添加水和DCM。将各层分离, 并将有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发至干燥。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μm , 24g, 干负载(**Celite®**), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从60:40至0:100), 以给出呈白色固体的77mg中间体C1 (24%)。

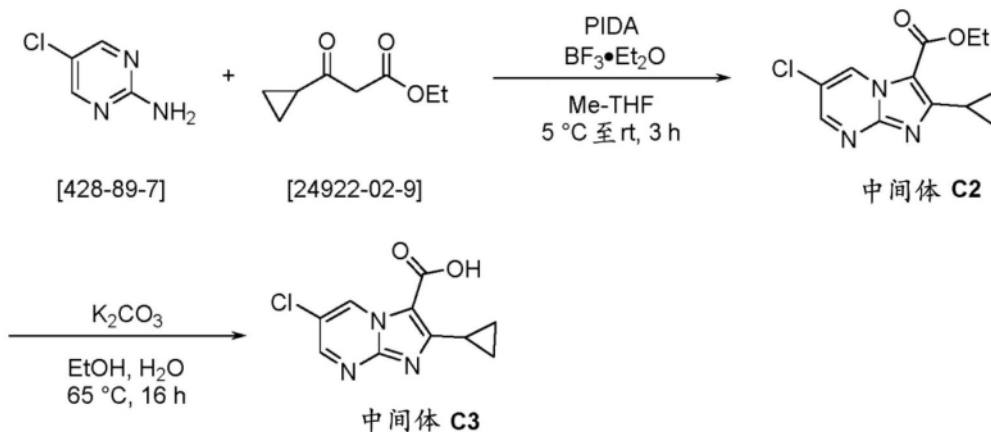
[0384] 化合物6的制备

[0385] 在室温, 向中间体C1 (48mg, 0.112mmol) 在无水DCM (1.3mL) 中的溶液中添加 Et_3N (23.4 μL , 0.169mmol), 并将混合物在室温搅拌10min。将混合物在0℃冷却, 并滴加 Tf_2O 在DCM中的溶液 (1M于DCM中, 112 μL , 0.112mmol)。将混合物搅拌, 伴随温热至室温1h。添加 Tf_2O 在DCM中的溶液 (1M于DCM中, 112 μL , 0.112mmol), 并将混合物在室温再搅拌1h。添加 $NaHCO_3$ (饱和, aq.) 和DCM。将各层分离, 并将有机相用 $NaHCO_3$ (两次) 和盐水洗涤。将合并的有机萃取物经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μm , 24g, 干负载(**Celite®**), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从50:50至0:100)。第二次纯化经由反相进行(固定相: YMC-actus Trias室温C1810 μm 30*150mm, 流动相: NH_4HCO_3 (0.2%于水

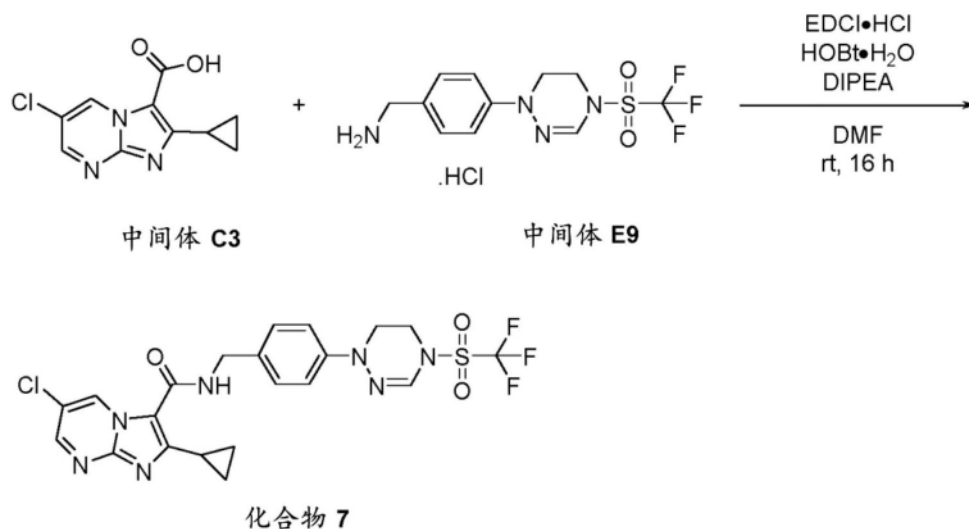
中)/MeCN,梯度为从45:55至25:75),以给出呈白色固体的33mg化合物6(37%)。

[0386] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.07 (d, $J=1.58\text{Hz}$, 1H) 8.39 (t, $J=5.83\text{Hz}$, 1H) 7.66 (d, $J=9.46\text{Hz}$, 1H) 7.44 (dd, $J=9.46, 2.21\text{Hz}$, 1H) 7.29 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 2H) 7.15 (d, $J=8.83\text{Hz}$, 2H) 4.46 (d, $J=5.99\text{Hz}$, 2H) 4.06-4.14 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.71-3.77 (m, 2H) 3.32-3.46 (m, 2H) 3.17 (d, $J=5.36\text{Hz}$, 1H) 2.97 (q, $J=7.36\text{Hz}$, 2H) 2.52-2.58 (m, 6H) 1.26 (t, $J=7.57\text{Hz}$, 3H)。

[0387] 化合物7的合成



[0388]



[0389] 中间体C2的制备

[0390] 在5℃,向2-氨基-5-氯嘧啶[428-89-7](500mg,3.86mmol)在Me-THF(40mL)中的溶液中添加乙基3-环丙基-3-氧代丙酸酯[24922-02-9](0.603g,3.86mmol)和(二乙酰氧基碘)苯(1.24g,3.86mmol)。滴加三氟化硼醚合物(50 μL ,0.191mmol),并将反应混合物在5℃搅拌30min,然后在室温搅拌1h。添加额外量的乙基3-环丙基-3-氧代丙酸酯(0.301g,1.93mmol)(二乙酰氧基碘)苯(0.622g,1.93mmol)和三氟化硼醚合物(50 μL ,0.191mmol)。将混合物用 N_2 吹扫并在室温搅拌1h。再次添加额外量的乙基3-环丙基-3-氧代丙酸酯(0.301g,1.93mmol)、(二乙酰氧基碘)苯(0.622g,1.93mmol)和三氟化硼醚合物(50 μL ,0.191mmol)。将混合物用 N_2 吹扫并在室温再搅拌1h。添加EtOAc和水。将各层分离,并将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μm ,

80g,干负载(**Celite®**),流动相:庚烷/EtOAc,80:20,65:35)。将残余物在戊烷中研磨。通过过滤收集固体并在真空下干燥,以给出呈白色固体的598mg中间体C2(58%)。

[0391] 中间体C3的制备

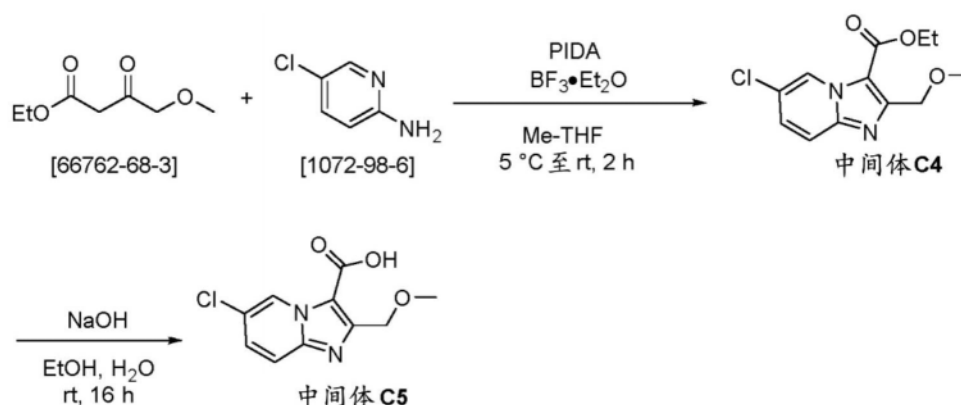
[0392] 向中间体C2(125mg,0.47mmol)在EtOH(2.2mL)和水(2.2mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (196mg,1.42mmol)。将反应混合物在65℃搅拌16h。将混合物冷却至室温,并将反应用HCl(1M于水中)淬灭直到pH约为3。将混合物真空蒸发,以得到呈白色固体的294mg中间体C3。将粗产物按原样用于下一步骤中。

[0393] 化合物7的制备

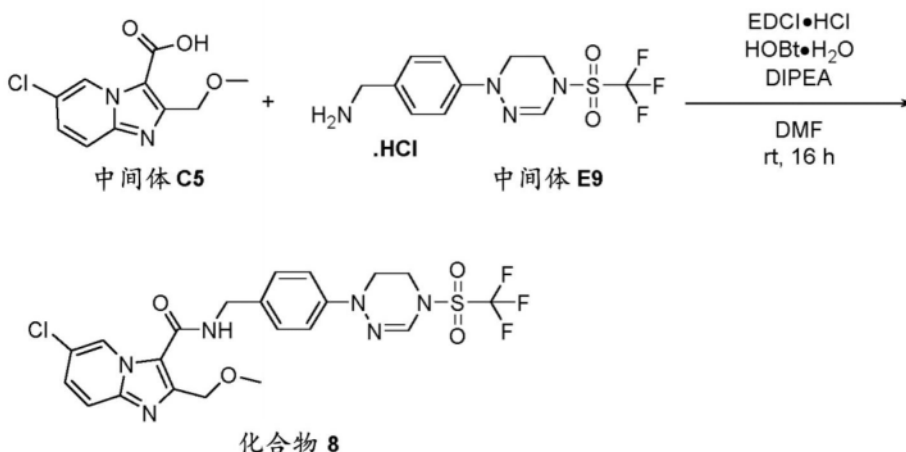
[0394] 向中间体C3(294mg,0.472mmol)在DMF(4.5mL)中的溶液中添加EDCI·HCl(110mg,0.574mmol)、HOBt·H₂O(76mg,0.496mmol)、DIPEA(0.245mL,1.42mmol)和中间体E9(185mg,0.516mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h,真空蒸发。将残余物吸收进EtOAc,用NaHCO₃(饱和,aq.)和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm,24g Büchi,干负载(**Celite®**),流动相:庚烷/(EtOAc/MeOH,9:1),梯度为从90:10至40:60),以得到淡黄色固体。将固体从EtOAc结晶并在戊烷中超声处理。通过过滤收集固体并在真空下干燥,以获得呈白色固体的121mg化合物7(47%)。

[0395] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.40(d,J=1.8Hz,1H) 8.58-8.75(m,2H) 7.34(d,J=8.1Hz,2H) 7.29(s,1H) 7.19(d,J=8.4Hz,2H) 4.50(d,J=5.6Hz,2H) 4.08(s,2H) 3.83(s,2H) 2.38-2.46(m,1H) 1.03-1.13(m,4H)。

[0396] 化合物8的合成



[0397]



[0398] 中间体C4的制备

[0399] 向2-氨基-5-氯吡啶[1072-98-6] (3.00g, 23.3mmol) 在Me-THF (100mL) 中的溶液中添加碘苯二乙酸酯 (7.50g, 23.3mmol) 和乙基-4-甲氧基-3-氧代丁酸酯[66762-68-3] (6.00g, 34.8mmol)。然后滴加三氟化硼醚合物 (0.30mL, 1.15mmol)。将溶液在5℃搅拌1h。将混合物加温至室温并再搅拌1h。添加EtOAc和NaHCO₃ (饱和, aq.)。将各层分离, 并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤 (两次), 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发, 以给出棕色液体。将粗制混合物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 120g, 干负载(Celite®), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从90:10至40:60), 以得到呈黄色固体的2.44g中间体C4 (39%)。

[0400] 中间体C5的制备

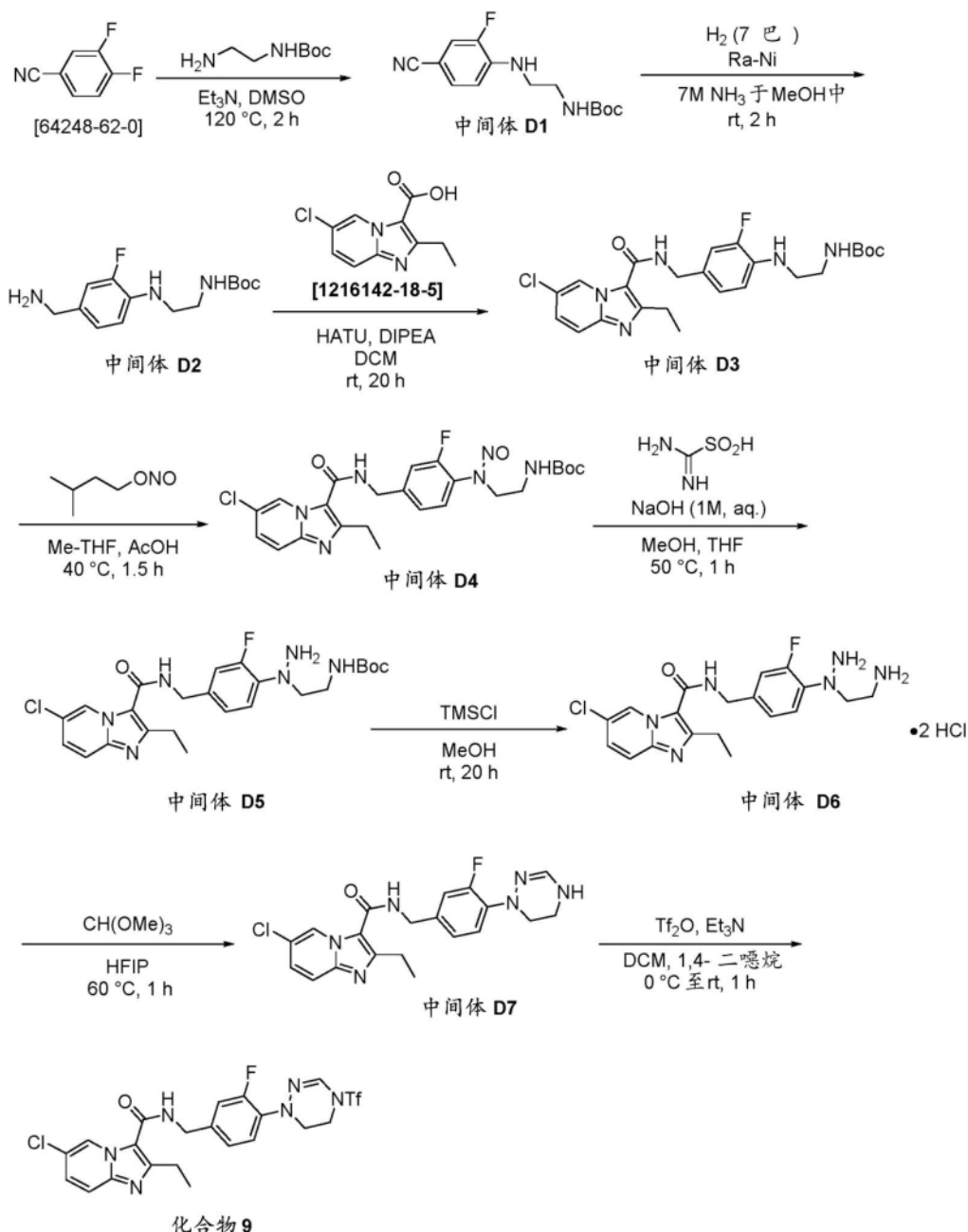
[0401] 向中间体C4 (1.44g, 5.36mmol) 在EtOH (11.5mL) 和水 (11.5mL) 中的溶液中添加NaOH (650mg, 16.3mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应用HCl (3N于水中) 淬灭直到pH~3。将混合物过滤, 以得到呈灰白色固体的996mg中间体C5 (77%)。

[0402] 化合物8的制备

[0403] 在室温, 向中间体C5 (125mg, 0.519mmol) 和DIPEA (270μL, 1.57mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物中添加EDCI·HCl (125mg, 0.652mmol) 和HOBt·H₂O (85mg, 0.555mmol)。添加中间体E9 (205mg, 0.571mmol), 并将所得混合物搅拌16h。添加NaHCO₃ (1%, aq.) 和EtOAc, 并将各层分离。将有机层用盐水洗涤 (3次), 经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩直到干燥, 以给出橙色固体, 将其通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 24g, 干负载(Celite®), 流动相: 庚烷/(EtOAc/MeOH, 9:1), 梯度为从75:20至30:70), 以获得白色固体。将残余物通过反相纯化 (球形C18, 25μm, 40g YMC-ODS-25, 干负载(Celite®), 流动相: NH₄HCO₃ (0.2%于水中)/MeCN, 梯度为从60:40至0:100), 以给出呈白色固体的233mg化合物8 (71%)。

[0404] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δppm 9.68 (dd, J=2.0, 0.8Hz, 1H) 8.51 (t, J=4.7Hz, 1H) 7.56 (d, J=9.4Hz, 1H) 7.31-7.36 (m, 3H) 7.18 (d, J=7.9Hz, 2H) 7.11 (s, 1H) 4.75 (s, 2H) 4.59 (d, J=5.5Hz, 2H) 4.06 (t, J=4.7Hz, 2H) 3.79 (t, J=4.7Hz, 2H) 3.28 (s, 3H)

[0405] 化合物9的合成



[0407] 中间体D1的制备

[0408] 在120℃,将3,4-二氟苄腈[64248-62-0] (3.67g, 26.4mmol)、N-Boc-1,2-二氨基乙烷(5.50g, 34.3mmol)和Et₃N(14.7mL, 105mmol)在DMSO(47mL)中的混合物搅拌2h。将反应混合物冷却并用EtOAc和水稀释。将各层分离,并将水相用EtOAc萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤(3次),经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 80g, 液体注射(DCM), 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度为从100:0至50:50),以给出呈白色固体的5.02g中间体D1(68%)。

[0409] 中间体D2的制备

[0410] 在高压釜中,向中间体D1(2.00g, 7.16mmol)在NH₃的7M溶液(于MeOH中)(70mL)中的溶液(用氮气吹扫)中添加拉尼镍(3.39g, 57.7mmol)。将反应混合物在7巴、在室温氢化2h。将混合物通过Celite®垫过滤并用MeOH冲洗。将滤液真空浓缩,以给出呈白色固体的

2.11g中间体D2(定量)。

[0411] 中间体D3的制备

[0412] 将HATU (2.57g, 6.77mmol) 添加至6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 [1216142-18-5] (1.52g, 6.77mmol) 和DIPEA (4.7mL, 27.1mmol) 在DCM (126mL) 中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌10min, 并且然后添加中间体D2 (2.11g, 7.45mmol), 并将反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用DCM和水稀释。将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤(两次), 经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 120g, 液体注射(DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从50:50至0:100), 以给出呈浅棕色固体的2.76g中间体D3 (83%)。

[0413] 中间体D4的制备

[0414] 在40 $^{\circ}$ C, 将中间体D3 (1.5g, 3.06mmol) 溶解于Me-THF (23.2mL) 和AcOH (1.75mL) 中。经10min滴加亚硝酯异戊酯 (2.06mL, 15.3mmol), 并将反应混合物在40 $^{\circ}$ C搅拌1h。将溶液稀释于EtOAc和NaHCO₃ (饱和, qa.) 中。将各层分离, 并将有机层用NaHCO₃ (饱和, aq.) (两次) 和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并真空蒸发, 以给出呈浅黄色油状物的1.74g中间体D4。

[0415] 中间体D5的制备

[0416] 将中间体D4 (1.59g, 3.06mmol) 在THF (47mL) 和MeOH (32mL) 中的溶液用NaOH (1M, aq., 37mL) 处理。添加二氧化硫脒(甲脒磺酸) (1.66g, 15.3mmol), 并将反应混合物在50 $^{\circ}$ C搅拌1h(使用finderer设备)。将反应混合物用DCM稀释, 并添加K₂CO₃ (10%, aq.)。将各层分离, 并将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂, 以给出呈黄色油状物的1.44g中间体D5。

[0417] 中间体D6的制备

[0418] 将中间体A5 (1.55g, 3.06mmol) 在MeOH (34mL) 中的溶液用TMSCl (3.88mL, 30.6mmol) 处理, 并将反应混合物在室温搅拌20h。将溶剂在减压下去除, 并将所得固体在Et₂O中研磨。将溶剂蒸发, 以给出呈浅黄色固体的1.51g中间体D6(定量)。

[0419] 中间体D7的制备

[0420] 将三甲基原甲酸酯 (0.618mL, 5.65mmol) 添加至中间体D6 (900mg, 1.88mmol) 在HFIP (18mL) 中的悬浮液中, 并将反应混合物在60 $^{\circ}$ C搅拌1h。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并且然后用NaHCO₃ (饱和, aq.) 碱化。将各层分离, 并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 24g, 液体注射(DCM), 流动相: DCM/MeOH, 梯度为从100:0至90:10), 以给出呈灰白色固体的202mg中间体D7 (33%)。

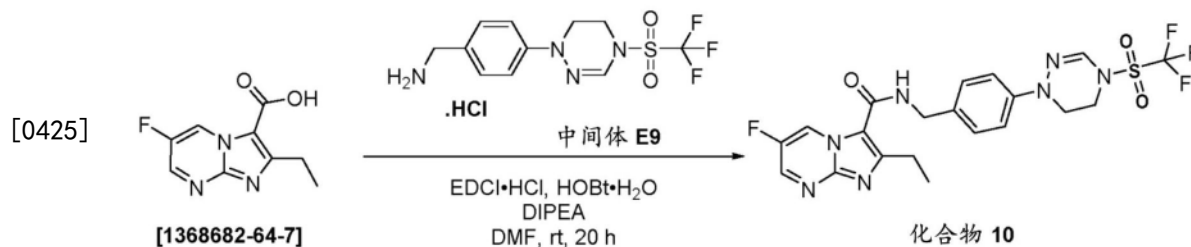
[0421] 化合物9的制备

[0422] 将Et₃N (0.169mL, 1.22mmol) 添加至中间体D7 (202mg, 0.487mmol) 在DCM (9mL) 和1, 4-二噁烷 (6mL) 中的溶液中。将溶液冷却至5 $^{\circ}$ C, 并经5min滴加Tf₂O在DCM中的溶液 (1M于DCM中, 0.487mL, 0.487mmol)。将反应混合物用DCM和NaHCO₃ (饱和, aq.) 稀释。将各层分离。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 液体注射(DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从70:30至0:100), 以给出183mg黄色固体。将固体在EtOAc中研磨并超声处理。将悬浮液滤出。合并固体和滤液。将残余物在Et₂O中研磨并超声处理, 滤出, 用Et₂O洗涤并收集, 以给出呈白色固体的

125mg化合物9 (47%)。

[0423] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.09 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H) 8.48 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) 7.67 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H) 7.47 (dd, $J=9.5, 2.0\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.41 (m, 2H) 7.16-7.30 (m, 2H) 4.50 (d, $J=5.9_{\text{Hz}}$, 2H) 4.10 (br t, $J=4.2\text{Hz}$, 2H) 3.65 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H) 3.00 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

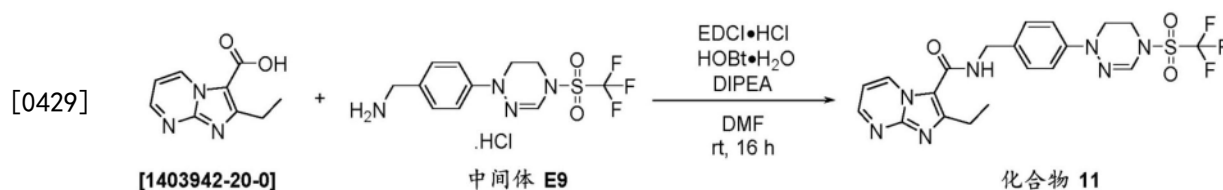
[0424] 化合物10的合成



[0426] 向2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1368682-64-7] (82mg, 0.393mmol) 在DMF (4.5mL) 中的溶液中添加EDCI·HCl (91mg, 0.474mmol)、HOBt·H₂O (63mg, 0.415mmol) 和DIPEA (203 μ L, 1.18mmol)。将混合物在室温搅拌15min。添加中间体B9 (155mg, 0.432mmol)，并将反应混合物在室温搅拌20h。将溶剂在减压下去除，并将残余物用EtOAc和水稀释。将各层分离，并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (两次)，经MgSO₄干燥，过滤，并在减压下去除溶剂。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 液体注射 (DCM)，流动相: DCM/MeOH, 梯度为从100:0至90:10)。第二次纯化通过反相进行 (固定相: YMC-actus Triart C18 10 μ m 30*150mm, 流动相: NH₄HCO₃ (0.2% 于水中) /MeCN, 梯度为从50:50至25:75)。将残余物溶解于MeCN和MeOH (50:50) 中，用水扩展并冷冻-干燥，以给出呈白色固体的44mg化合物10 (22%)。

[0427] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.40 (dd, $J=4.8, 2.9\text{Hz}$, 1H) 8.82 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H) 8.51 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H) 7.26-7.35 (m, 3H) 7.18 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 4.48 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H) 4.08 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H) 3.82 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 3.02 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0428] 化合物11的合成

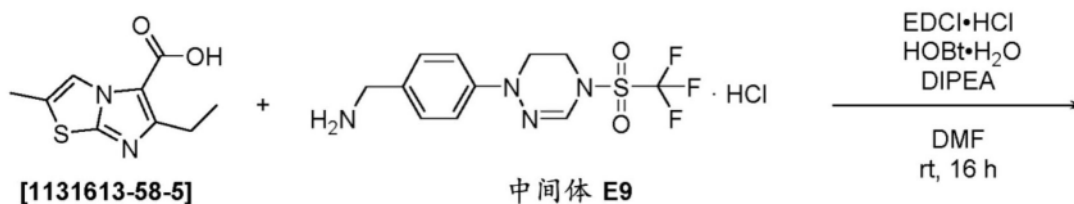


[0430] 在室温，向2-乙基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸[1403942-20-0] (125mg, 0.654mmol) 和DIPEA (228 μ L, 1.32mmol) 在DMF (6.5mL) 中的混合物中添加EDCI·HCl (150mg, 0.782mmol) 和HOBt·H₂O (105mg, 0.686mmol)。添加中间体E9 (230mg, 0.714mmol)，并将所得混合物搅拌16h。添加NaHCO₃ (1%, aq.) 和EtOAc。将各层分离，并将有机层用盐水洗涤 (两次)，经MgSO₄干燥，过滤并真空浓缩直到干燥。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40 μ m, 24g, 干负载 (Celite®)，流动相: 庚烷/(EtOAc/MeOH, 9/1)，梯度为从60:40至10:90)。将残余物从EtOAc结晶并通过过滤收集，以给出呈白色固体的170mg化合物11 (52%)。

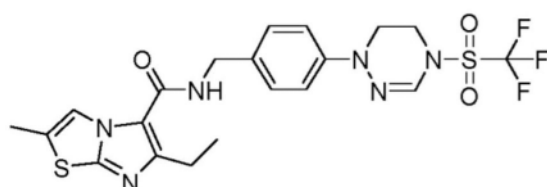
[0431] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.30 (dd, $J=7.0, 2.0\text{Hz}$, 1H) 8.61 (dd, $J=4.2, 2.0\text{Hz}$, 1H) 8.48 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) 7.27-7.35 (m, 3H) 7.13-7.21 (m, 3H) 4.47 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H)

4.05-4.11 (m, 2H) 3.83 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0432] 化合物12的合成



[0433]

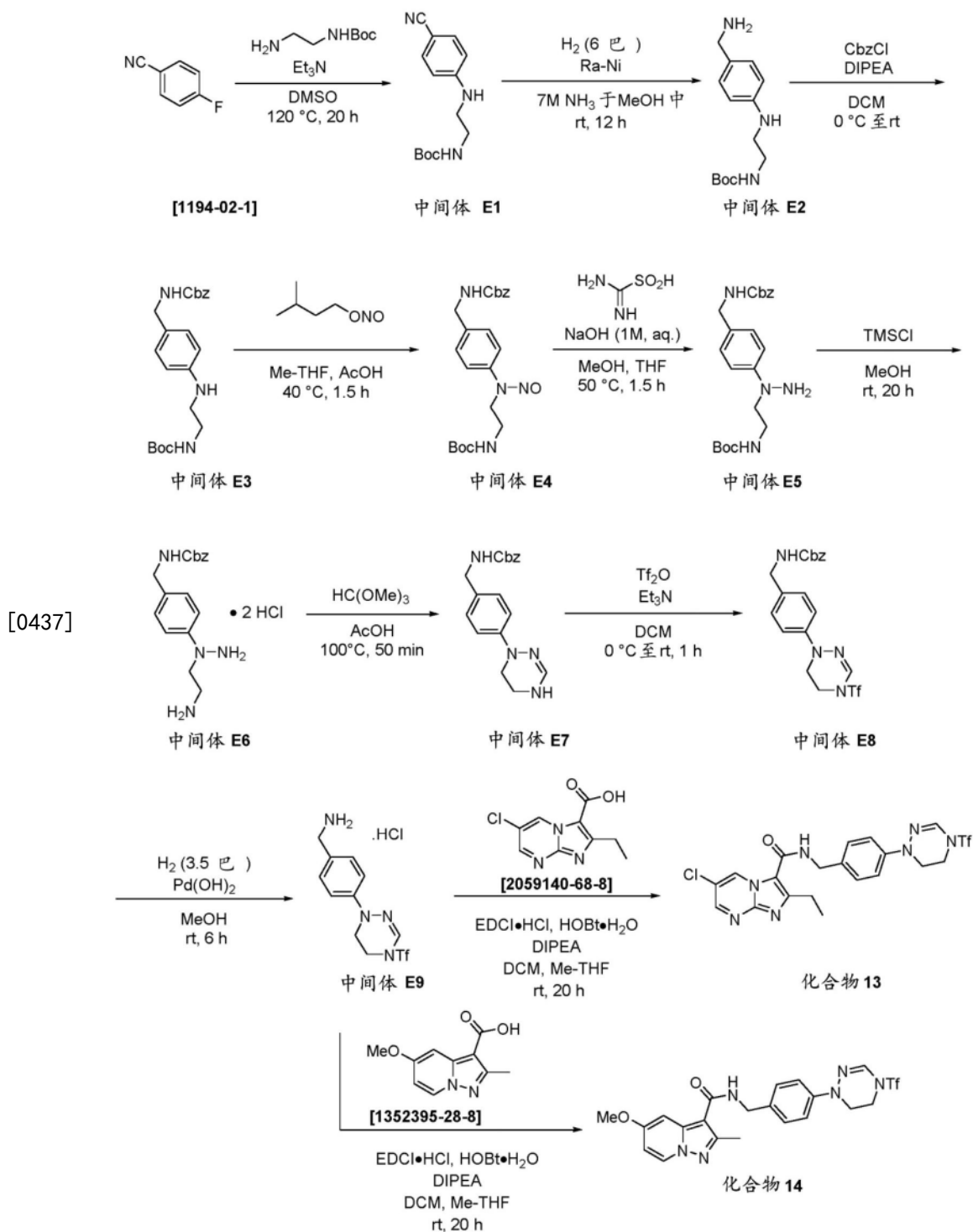


化合物 12

[0434] 向6-乙基-2-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[1131613-58-5] (150mg, 0.608mmol) 和DIPEA (345 μL , 2.00mmol) 在DMF (6.5mL) 中的混合物中添加EDCI·HCl (140mg, 0.730mmol) 和HOBT·H₂O (100mg, 0.653mmol)。将混合物在室温搅拌15min。然后添加中间体E9 (240mg, 0.669mmol), 并将所得混合物搅拌16h。将混合物真空蒸发。添加NaHCO₃ (1%, aq.) 和EtOAc, 并将各层分离。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩至干燥。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40 μm , 24g, 干负载(Celite®), 流动相: 庚烷/(EtOAc/MeOH, 9/1), 梯度为从95:5至50:50)。第二次纯化通过反相进行 (球形C18, 25 μm , 40g YMC-ODS-25, 干负载(Celite®), 流动相: NH₄HCO₃ (0.2% 于水中)/MeCN, 梯度为从60:40至5:95), 以给出呈白色固体的206mg化合物12 (66%)。

[0435] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.05 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.24-7.30 (m, 3H) 7.17 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H) 4.41 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H) 4.04-4.10 (m, 2H) 3.81 (brt, $J=4.7\text{Hz}$, 2H) 2.86 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 2.41 (s, 3H) 1.20 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0436] 化合物13和化合物14的合成



[0438] 中间体E1的制备

[0439] 反应以2个批次进行。本文报告用于一个批次的程序。本文使用“Tf”时,为避免疑义,它代表-S(O)₂CH₃。此外,中间体E9可以作为HCl盐制备和/或使用。向配备有findenser的1L烧瓶中装入4-氟苄腈[1194-02-1] (20g, 165mmol)、DMSO (320mL) 和N-boc-1,2-二氨基乙烷 (39.7g, 248mmol)。添加Et₃N (92mL, 661mmol), 并将反应混合物在120℃搅拌20h。合并两个批次, 并倾倒入碎冰和水 (1L) 的混合物中。添加盐水 (1kg), 并将混合物在室温搅拌30min。添加EtOAc (1L)。将各层分离, 并将水层用EtOAc萃取 (2x500mL)。将合并的有机层用盐水洗涤 (2x 1L), 经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物在戊烷中研磨 (500mL)。通过过

滤收集固体,用冷Et₂O洗涤,并在真空下干燥,以给出呈白色固体的48.28g中间体E1(46%,92%纯度)。

[0440] 中间体E2的制备

[0441] 在1L高压釜中,将中间体E1(41.5g,159mmol)和拉尼镍(4.66g,79.4mmol)在NH₃的7M溶液(于MeOH中)(500mL)中的混合物在室温、在6巴H₂下氢化12h。将反应混合物通过**Celite®**垫过滤,用DCM和MeOH(9/1)的混合物洗涤,并将滤液真空蒸发以得到呈绿色油状物的41.8g中间体E2(99%)。

[0442] 中间体E3的制备

[0443] 在N₂下,在0℃,将苄基氯甲酸酯(0.592mL,4.15mmol)滴加至中间体E2(1g,3.8mmol)和DIPEA(0.78mL,4.52mmol)在DCM(38mL)中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌16h并用DCM稀释。将混合物用NaHCO₃(饱和,aq.)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,以给出呈白色固体的1.11g中间体E3(74%)。

[0444] 中间体E4的制备

[0445] 在40℃,将中间体E3(1.11g,2.78mmol)溶解于Me-THF(21mL)和AcOH(1.6mL)中。经15min滴加亚硝酯异戊酯(1.87mL,13.9mmol),并将反应混合物在40℃搅拌1.5h。将溶液用EtOAc和NaHCO₃(饱和,aq.)稀释。将各层分离,并将有机相用NaHCO₃(饱和,aq.,两次)、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并真空蒸发,以给出呈浅黄色固体的1.23g中间体E4(定量)。

[0446] 中间体E5的制备

[0447] 将中间体E4(1.24g,2.89mmol)在THF(29mL)和MeOH(19mL)中的溶液用NaOH(1M,aq.,29mL)处理。然后添加二氧化硫脲(甲脒磺酸)(1.56g,14.5mmol),并将反应混合物在50℃搅拌1.5h。将反应混合物用DCM稀释,并添加K₂CO₃(10%,aq.)。将各层分离。将水层用DCM和MeOH(95/5)萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发,以给出呈浅黄色油状物的970mg中间体E5(81%)。

[0448] 中间体E6的制备

[0449] 向中间体E5(970mg,2.34mmol)在MeOH(23mL)中的溶液中滴加TMSCl(2.4mL,18.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h,并真空浓缩,以给出呈棕色固体的710mg中间体E6(78%)。

[0450] 中间体E7的制备

[0451] 在100℃,将中间体E6(0.71g,1.83mmol)和三甲基原甲酸酯(0.602mL,5.50mmol)在AcOH(9.2mL)中的混合物搅拌50min。将反应混合物真空浓缩。将残余物稀释于DCM和K₂CO₃(10%,aq.)的溶液中。将各层分离,并将水层用DCM和MeOH(95/5)萃取(两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm,40g,液体注射(DCM),流动相:DCM/MeOH,梯度为从100:0至90:10),以给出呈黄色残余物的273mg中间体E7(46%)。

[0452] 中间体E8的制备

[0453] 将Et₃N(0.292mL,2.10mmol)添加至中间体E7(273mg,0.842mmol)在DCM(12mL)中的溶液中。然后将溶液冷却至5℃,并经5min滴加Tf₂O(1M于DCM中,1.0mL,1.0mmol)的溶液。将反应混合物搅拌1h,并用DCM和NaHCO₃(饱和,aq.)稀释。将各层分离。将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过制备型LC

纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(**Celite®**), 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度为从100:0至0:100), 以给出呈白色固体的105mg中间体E8 (27%)。

[0454] 中间体E9的制备

[0455] 在钢制反应釜 (steel bomb) 中, 将中间体E8 (85mg, 0.186mmol) 和Pd(OH)₂ (21mg, 0.075mmol) 在MeOH (8.5mL) 中的混合物在室温、在10巴H₂下氢化6h。将混合物在**Celite®**垫上过滤, 并将滤液真空蒸发, 以给出呈白色残余物的65mg中间体E9 (定量)。

[0456] 化合物13的制备

[0457] 向6-氯-2-乙基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸[2059140-68-8] (46mg, 0.202mmol) 和DIPEA (0.070mL, 0.403mmol) 在DCM (3mL) 和Me-THF (3mL) 中的混合物中添加EDCI·HCl (39mg, 0.202mmol)、HOBt·H₂O (31mg, 0.202mmol) 和中间体E9 (65mg, 0.202mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用DCM稀释, 并用NaHCO₃ (饱和, aq.) 洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 液体注射 (DCM), 流动相:DCM/MeOH, 梯度为从100:0至90:10)。将固体 (70mg) 在Et₂O中研磨并超声处理, 并在减压下去除溶剂。将残余物 (68mg) 通过反相纯化 (固定相:YMC-actus Triart C1810 μ m 30*150mm, 流动相:NH₄HCO₃ (0.2%于水中)/MeCN, 梯度为从55:45至35:65), 以给出呈白色固体的42mg化合物13 (39%)。

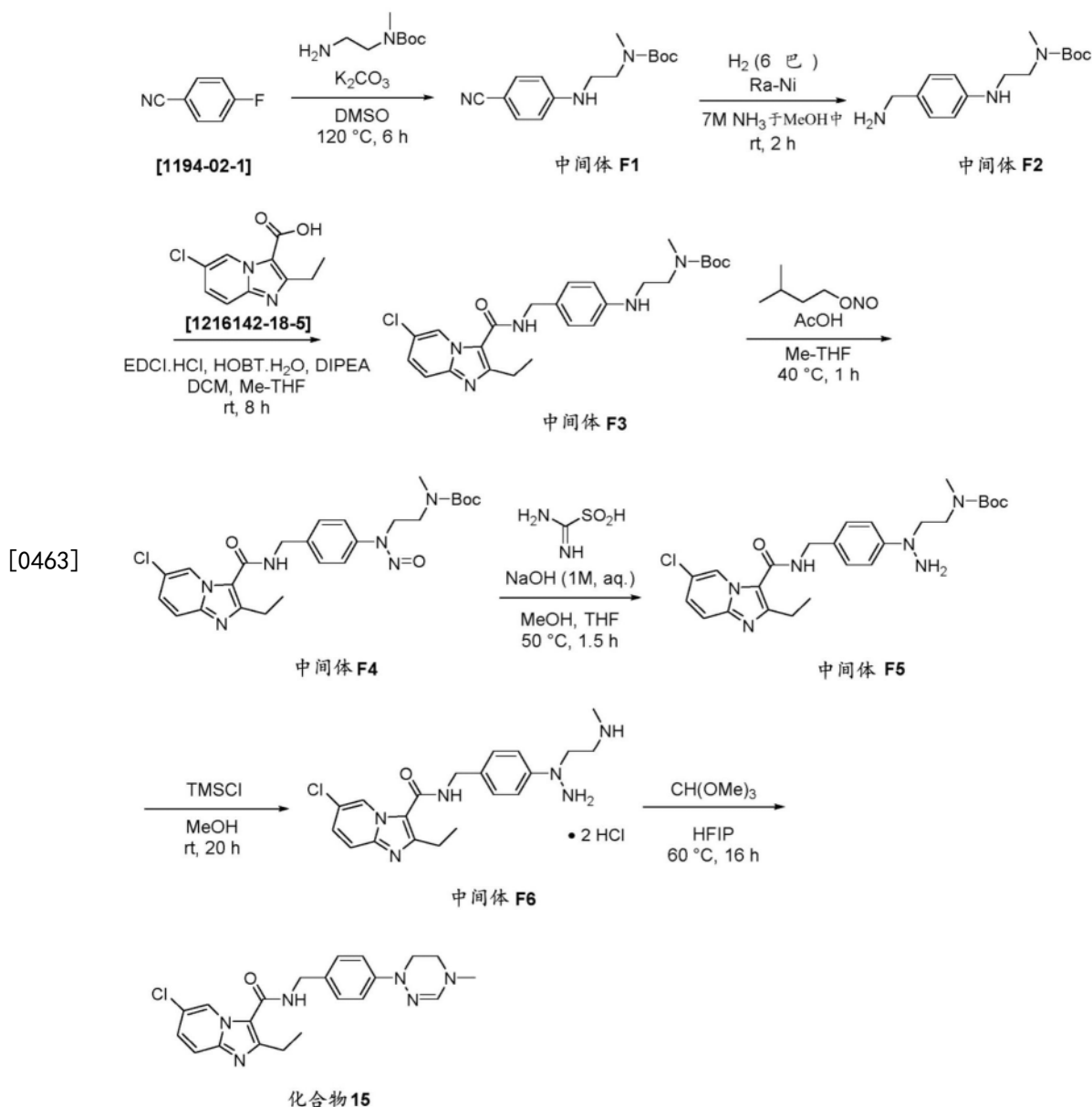
[0458] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.40 (d, J=2.69Hz, 1H) 8.68 (d, J=2.57Hz, 1H) 8.55 (t, J=5.87Hz, 1H) 7.32 (m, J=8.68Hz, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.19 (m, J=8.68Hz, 2H) 4.47 (d, J=5.87Hz, 2H) 4.08 (t, J=4.58Hz, 2H) 3.83 (t, J=4.77Hz, 2H) 3.01 (q, J=7.46Hz, 2H) 1.29 (t, J=7.46Hz, 3H)。

[0459] 化合物14的制备

[0460] 化合物14如下制备:遵循针对化合物13的合成所报告的程序, 起始于中间体E9和5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸[1352395-28-8], 得到32mg白色蓬松固体 (40%)。

[0461] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.50 (d, J=7.46Hz, 1H) 7.86 (t, J=5.99Hz, 1H) 7.25-7.33 (m, 3H) 7.24 (d, J=2.69Hz, 1H) 7.18 (d, J=8.68Hz, 2H) 6.63 (dd, J=7.46, 2.81Hz, 1H) 4.43 (d, J=5.99Hz, 2H) 4.08 (t, J=4.59Hz, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.79-3.83 (m, 2H)。

[0462] 化合物15的合成



[0464] 中间体F1的制备

[0465] 在120℃,将4-氟苄腈[1194-02-1](10.0g,82.6mmol)、N-boc-N-甲基乙烯二胺(20.2mL,116mmol)和K₂CO₃(13.7g,99.1mmol)在无水DMSO(40mL)中的混合物加热6h。将反应混合物倾倒入盐水中,并添加EtOAc。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm,330g,液体注射(DCM),流动相:庚烷/EtOAc,梯度为从90:10至30:70),以给出呈无色油状物的18.04g中间体F1(80%)。

[0466] 中间体F2的制备

[0467] 在1L高压釜中,将中间体F1(17.0g,61.7mmol)和拉尼镍(14.5g,247mmol)在MeOH(330mL)中的混合物在室温、在6巴H₂下搅拌2h。将混合物在Celite®垫上过滤,用MeOH洗涤,并将滤液真空蒸发,以给出呈蓝色/绿色油状物的17.25g中间体F2(定量)。

[0468] 中间体F3的制备

[0469] 向6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1216142-18-5](2.35g,10.0mmol)、

中间体F2 (3.07g, 11.0mmol) 和DIPEA (3.45mL, 20.0mmol) 在DCM (70mL) 和Me-THF (70mL) 中的混合物中添加EDCI·HCl (2.30g, 12.0mmol) 和HOBt·H₂O (1.62g, 12.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌8h。将混合物蒸发, 并将粗制混合物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 220g, 干负载(Celite®), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从70:30至EtOAc 0:100), 以给出呈棕色泡沫状物的3.703g中间体F3 (76%)。

[0470] 中间体F4的制备

[0471] 将中间体F3 (3.54g, 7.28mmol) 溶解于Me-THF (62mL) 和AcOH (4.17mL, 72.8mmol) 中。滴加亚硝酯异戊酯 (4.89mL, 36.4mmol), 并将反应混合物在40℃搅拌1h。将所得溶液稀释于EtOAc中。将有机层用K₂CO₃ (10%, aq.) (两次) 和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 80g, 干负载(Celite®), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从50:50至0:100), 以给出呈橙色糊状物的3.54g中间体F4 (94%)。

[0472] 中间体F5的制备

[0473] 将中间体F4 (1.13g, 2.19mmol) 在THF (22mL) 和MeOH (14mL) 中的溶液用NaOH (1M aq., 22mL, 22mmol) 处理。添加甲脒磺酸 (1.19g, 11.0mmol), 并将反应混合物在50℃搅拌1.5h。将反应混合物稀释于DCM中, 并添加K₂CO₃ (10% aq.)。将水层用DCM和MeOH (95/5) 萃取 (两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发, 以给出呈黄色泡沫状物的970mg中间体F5 (91%纯度, 80%)。

[0474] 中间体F6的制备

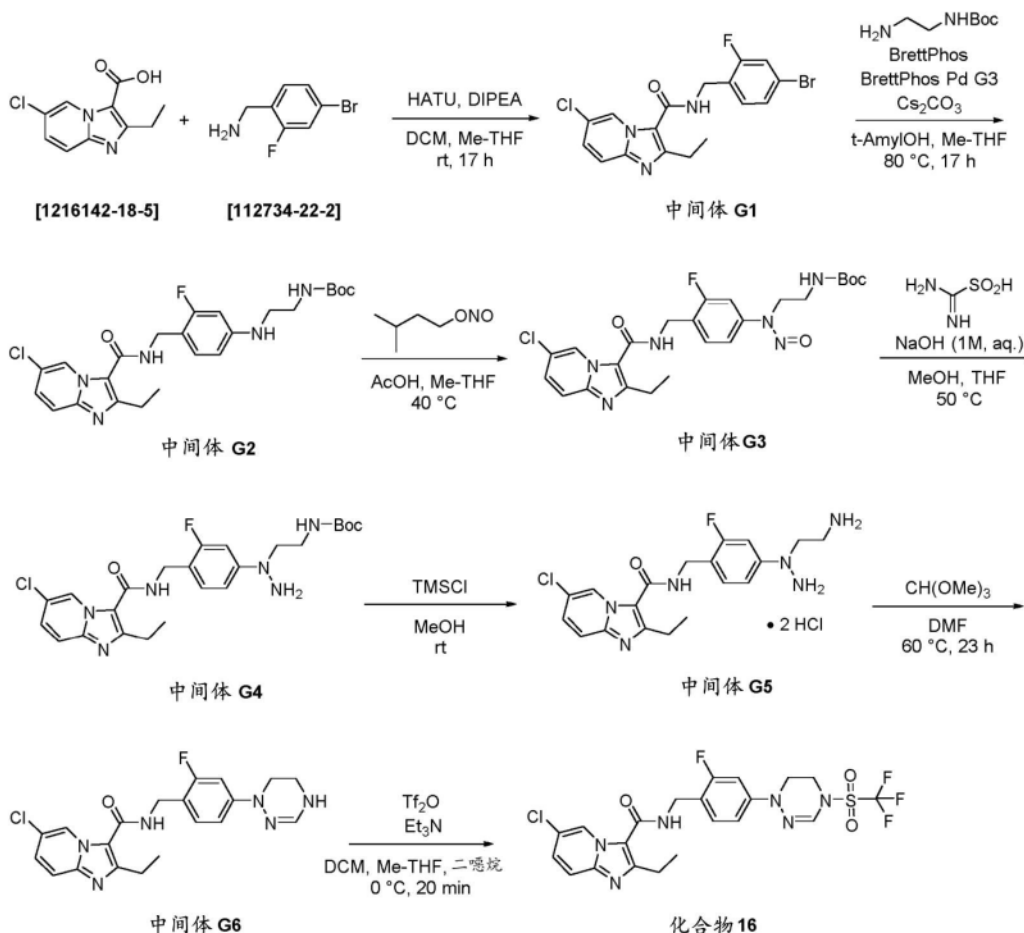
[0475] 将中间体F5 (932mg, 1.69mmol) 在MeOH (18mL) 中的溶液用TMSCl (2.15mL, 16.9mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌20h并真空蒸发。将固体在Et₂O中研磨。去除上清液, 并将黄色粉末在真空下干燥, 以给出915mg中间体F6 (定量)。

[0476] 化合物15的制备

[0477] 向中间体F6 (270mg, 0.570mmol) 在HFIP (4.86mL) 中的溶液中添加三甲基原甲酸酯 (187μL, 1.71mmol), 并将反应混合物在60℃搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释并用K₂CO₃ (10%, aq.) 淬灭。将有机层用H₂O (一次) 和盐水 (一次) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 12g, 干负载(Celite®), 流动相: DCM/ (DCM/MeOH, 80:20), 梯度为从95:5至75:25)。将残余物在回流下在EtOH中加热20min。将溶液冷却至室温和0℃。将混合物过滤。将固体用冷EtOH冲洗并在真空下在60℃干燥7h, 以给出呈米色柔软固体的51mg化合物15 (22%)。

[0478] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.03 (s, 1H) 8.40 (t, J=5.8Hz, 1H) 7.66 (d, J=9.4Hz, 1H) 7.45 (dd, J=9.5, 2.08Hz, 1H) 7.18 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.10 (d, J=8.7Hz, 2H) 6.70 (s, 1H) 4.42 (d, J=5.8Hz, 2H) 3.51 (t, J=5.2Hz, 2H) 3.34 (t, J=5.2Hz, 2H) 2.96 (q, J=7.6Hz, 2H) 2.83 (s, 3H) 1.25 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0479] 化合物16的合成



[0480]

[0481] 中间体G1的制备

[0482] 向烧瓶中装入6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1216142-18-5] (1.00g, 4.45mmol)、4-溴-2-氟苄基胺[112734-22-2] (0.954g, 4.67mmol)、Me-THF (15mL)、DCM (15mL) 和DIPEA (1.23mL, 7.12mmol)。分批添加HATU (1.86g, 4.90mmol), 并将反应混合物在室温搅拌17h。将混合物用EtOAc和水稀释。将各层分离, 并将有机层用盐水洗涤 (两次), 经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物溶解于温热EtOAc中。将溶液冷却至室温和0℃。将悬浮液滤出, 并将固体用冷EtOAc洗涤, 并且然后用Et₂O洗涤。将固体真空干燥, 以得到呈灰白色固体的773mg中间体G1 (42%)。

[0483] 中间体G2的制备

[0484] 将中间体G1 (740mg, 1.80mmol)、N-boc-乙烯二胺 (375mg, 2.34mmol) 和Cs₂CO₃ (1.06g, 3.24mmol) 在叔戊醇 (24mL) 和Me-THF (16mL) 中的混合物用N₂吹扫。添加Brettphos Pd G3 (82mg, 0.090mmol) 和Brettphos (97mg, 0.18mmol)。将反应混合物再次用N₂吹扫, 并在80℃搅拌17h。将反应混合物冷却至室温。添加**Celite®**, 并将混合物真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 40g, 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从50:500:100), 以给出呈浅黄色泡沫状物的444mg中间体G2 (50%)。

[0485] 中间体G3的制备

[0486] 中间体G3如下制备: 遵循针对中间体F4的合成所报告的合成, 起始于中间体G2, 并且得到408mg黄色固体 (87%)。

[0487] 中间体G4的制备

[0488] 中间体G4如下制备:遵循针对中间体F5的合成所报告的程序,起始于中间体G3,并且得到362mg米色固体(94%)。

[0489] 中间体G5的制备

[0490] 中间体G5如下制备:遵循针对中间体F6的合成所报告的程序,起始于中间体G4,并且得到343mg黄色粉末(定量)。

[0491] 中间体G6的制备

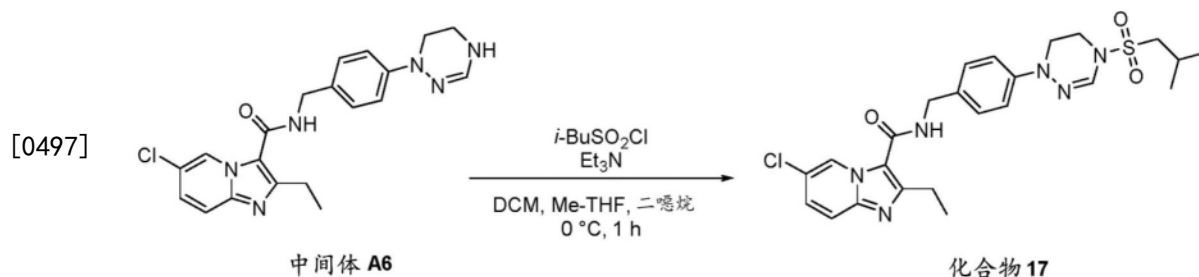
[0492] 将中间体G5(283mg, 0.592mmol)和三甲基原甲酸酯(194 μ L, 1.78mmol)在无水DMF(3.7mL)中的混合物在60℃搅拌23h。在室温,添加额外量的无水DMF(3.7mL)和三甲基原甲酸酯(194 μ L, 1.78mmol),并将反应混合物在60℃再搅拌1.5h。将反应混合物用DCM稀释,并用K₂CO₃(10%, aq.)淬灭。将各层分离,并将水层用DCM和MeOH(95/5)萃取(两次)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(**Celite®**), 流动相:DCM/(DCM/MeOH, 80/20), 梯度为从95:5至70:30),以给出呈白色固体的156mg中间体G6(63%)。

[0493] 化合物16的制备

[0494] 在N₂气氛下,将中间体G6(143mg, 0.345mmol)和Et₃N(240 μ L, 1.72mmol)在无水DCM(5mL)、无水Me-THF(5mL)和无水1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在40℃加热。将反应混合物冷却至0℃,并滴加三氟甲磺酸酐(0.517mL, 0.517mmol)。将混合物在0℃搅拌20min,并用DCM稀释。添加少量的MeOH并添加K₂CO₃(10%, aq.)。将各层分离,并将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(**Celite®**), 流动相:DCM/(DCM/MeOH, 80:20), 梯度为从100:0至80/20)。将残余物通过反相纯化(固定相:YMC-actus Triart C1810 μ m 30*150mm, 流动相:NH₄HCO₃(0.2%于水中)/MeCN, 梯度为从55:45至25:75),以给出呈白色固体的84mg化合物16(45%)。

[0495] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.05(s, 1H) 8.40(t, J=5.8Hz, 1H) 7.66(d, J=9.5Hz, 1H) 7.45(dd, J=9.5, 2.1Hz, 1H) 7.36(t, J=8.5Hz, 1H) 7.02(m, 2H) 7.32(s, 1H) 4.50(d, J=5.8Hz, 2H) 4.07(t, J=4.7Hz, 2H) 3.86(t, J=4.7Hz, 2H) 2.96(q, J=7.5Hz, 2H) 1.25(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0496] 化合物17的合成



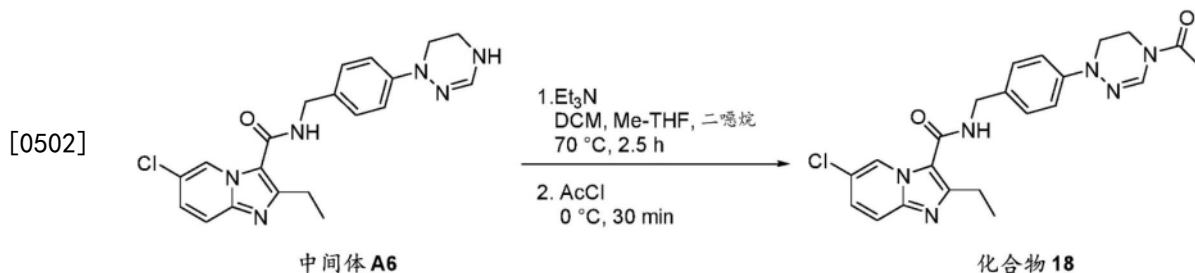
[0498] 化合物17的制备

[0499] 在N₂气氛下,将中间体A6(180mg, 0.454mmol)和Et₃N(315 μ L, 2.27mmol)在无水Me-THF(7mL)、无水1,4-二噁烷(7mL)和无水DCM(7mL)中的混合物冷却至0℃。滴加异丁烷磺酰氯(88.8 μ L, 0.680mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h并用DCM稀释,并用K₂CO₃(10%, aq.)淬

灭。将各层分离,并将水层用DCM和MeOH (95/5) 萃取(两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将固体通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(Celite®), 流动相:DCM/(DCM:MeOH, 80:20), 梯度为从100:0至95:5), 以给出呈淡黄色固体的124mg化合物17 (53%)。

[0500] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.51-9.54 (m, 1H) 7.51-7.55 (m, 1H) 7.32 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.29 (dd, J=9.5, 2.0Hz, 1H) 7.23 (s, 1H) 7.18 (d, J=8.7Hz, 2H) 6.03 (br t, 1H) 3.71 (t, J=4.6Hz, 2H) 3.00 (d, J=6.6Hz, 2H) 2.95 (q, J=7.6, 2H) 2.32 (m, 1H) 1.39 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.15 (s, 3H) 1.14 (s, 3H)。

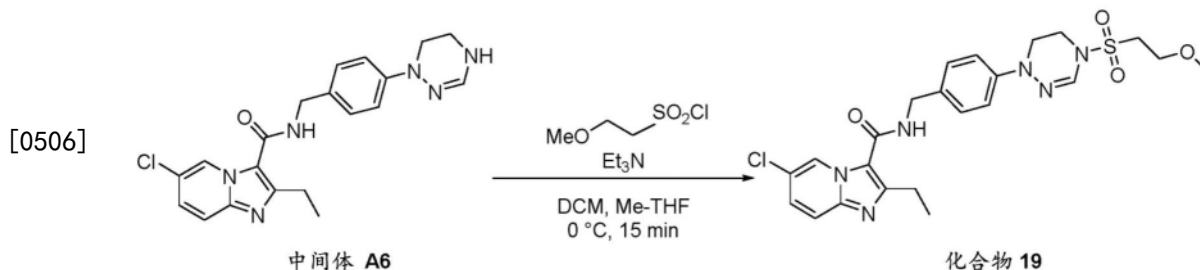
[0501] 化合物18的合成



[0503] 在N₂气氛下,将中间体A6 (300mg, 0.756mmol) 和Et₃N (0.525mL, 3.78mmol) 在无水DCM (11.5mL)、无水Me-THF (11.5mL) 和无水1,4-二噁烷 (11.5mL) 中的混合物在70℃搅拌2.5h。将混合物冷却至室温并且然后冷却至0℃。滴加乙酰氯 (53.9 μ L, 0.756mmol), 并将反应混合物在0℃搅拌30min。将反应混合物用DCM稀释,并用MeOH和K₂CO₃ (10%, aq.) 淬灭。将各层分离,并将水层用DCM和MeOH (95/5) 萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(Celite®), 流动相:DCM/(DCM/MeOH, 80/20), 梯度为从95:5至85:15), 以给出呈白色固体的180mg化合物18 (54%)。

[0504] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 旋转异构体: 9.08 (d, J=1.3Hz, 1H) 8.17 (br t, J=5.4Hz, 1H) 7.62 (d, J=9.8Hz, 1H) 7.58 (br s, 1H) 7.41 (dd, J=9.5, 2.2Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H) 7.20 (d, J=8.5Hz, 2H) 4.49 (d, J=6.0Hz, 2H) 3.86 (br s, 2H) 3.66 (t, J=5.0Hz, 2H) 2.99 (q, J=7.6Hz, 2H) 2.25 (s, 3H) 1.28 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0505] 化合物19的合成

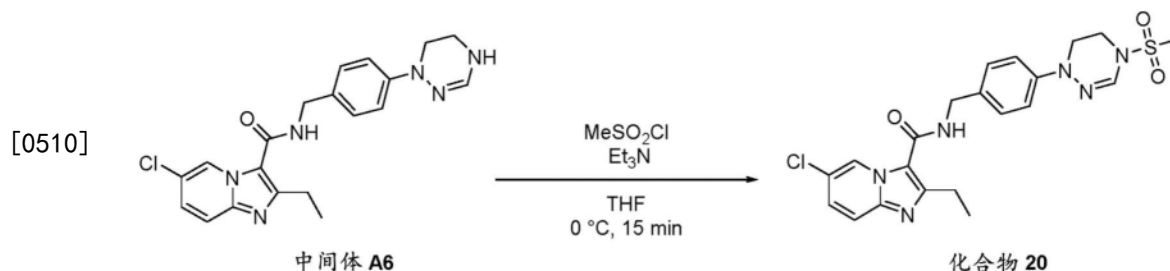


[0507] 在0℃,向中间体A6 (100mg, 0.252mmol) 和Et₃N (0.175mL, 1.26mmol) 在无水DCM (2.7mL) 和无水Me-THF (2.7mL) 中的混合物中添加2-甲氧基-1-乙烷磺酰氯 (88.3 μ L, 0.756mmol), 并将反应混合物在0℃搅拌15min。将反应用少量的MeOH淬灭,并添加K₂CO₃ (10%, aq.)。将各层分离,并将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用水(两次)和盐水

洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则 SiOH 15-40 μm , 12g,干负载(**Celite®**),流动相:庚烷/ EtOAc ,梯度为从55:45至0:100,然后 EtOAc/MeOH 99:1)。将固体在 MeCN 中研磨,去除上清液,并将固体在真空下干燥,以给出呈白色固体的53mg化合物19(41%)。

[0508] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.06(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H) 8.43(t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) 7.66(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H) 7.45(dd, $J=9.5, 2.1\text{Hz}$, 1H) 7.28(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.17(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.14(s, 1H) 4.45(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H) 3.84(t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H) 3.63-3.75(m, 6H) 3.24(s, 3H) 2.97(q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.25(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) 1.09(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H)。

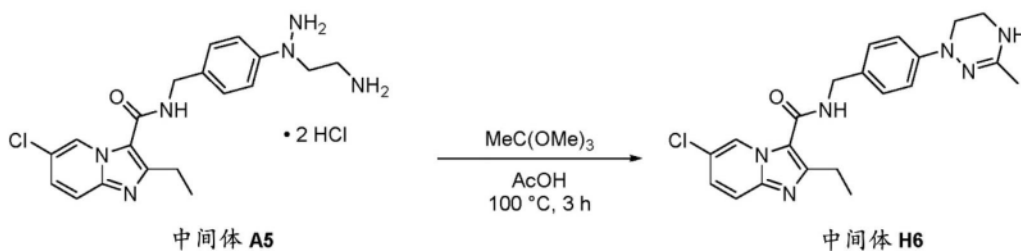
[0509] 化合物20的合成



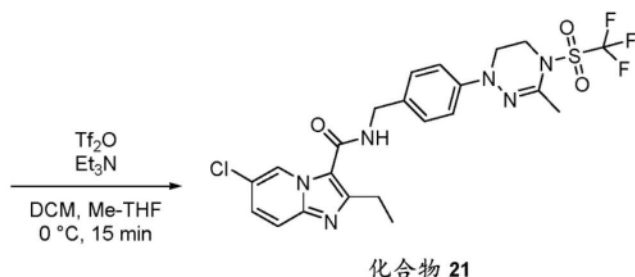
[0511] 将中间体A6(120mg, 0.302mmol)和 Et_3N (210 μL , 1.51mmol)在无水THF(6mL)中的混合物冷却至 0°C 。滴加甲烷磺酰氯(46.8 μL , 0.605mmol),并将反应混合物在 0°C 搅拌15min。在 0°C 滴加额外量的甲烷磺酰氯(23.4 μL , 0.302mmol),并在 0°C 将反应混合物再搅拌30min。将反应混合物用DCM稀释,并用少量的 MeOH 淬灭,并添加 K_2CO_3 (10%, aq.)。将各层分离,并将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则 SiOH 15-40 μm , 12g,干负载(**Celite®**),流动相:庚烷/ EtOAc ,梯度为从30:70至0:100,然后 EtOAc/MeOH 99:1)。将固体在 EtOAc 中研磨并去除上清液,以给出呈白色固体的68mg化合物20(47%)。

[0512] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.06(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H) 8.43(t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) 7.66(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H) 7.45(dd, $J=9.4, 2.08\text{Hz}$, 1H) 7.28(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 7.19(s, 1H) 7.17(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 4.46(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H) 3.86(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H) 3.70(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H) 3.27(s, 3H) 2.97(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.99(s, 1H) 1.25(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0513] 化合物21的合成



[0514]



[0515] 中间体H6的制备

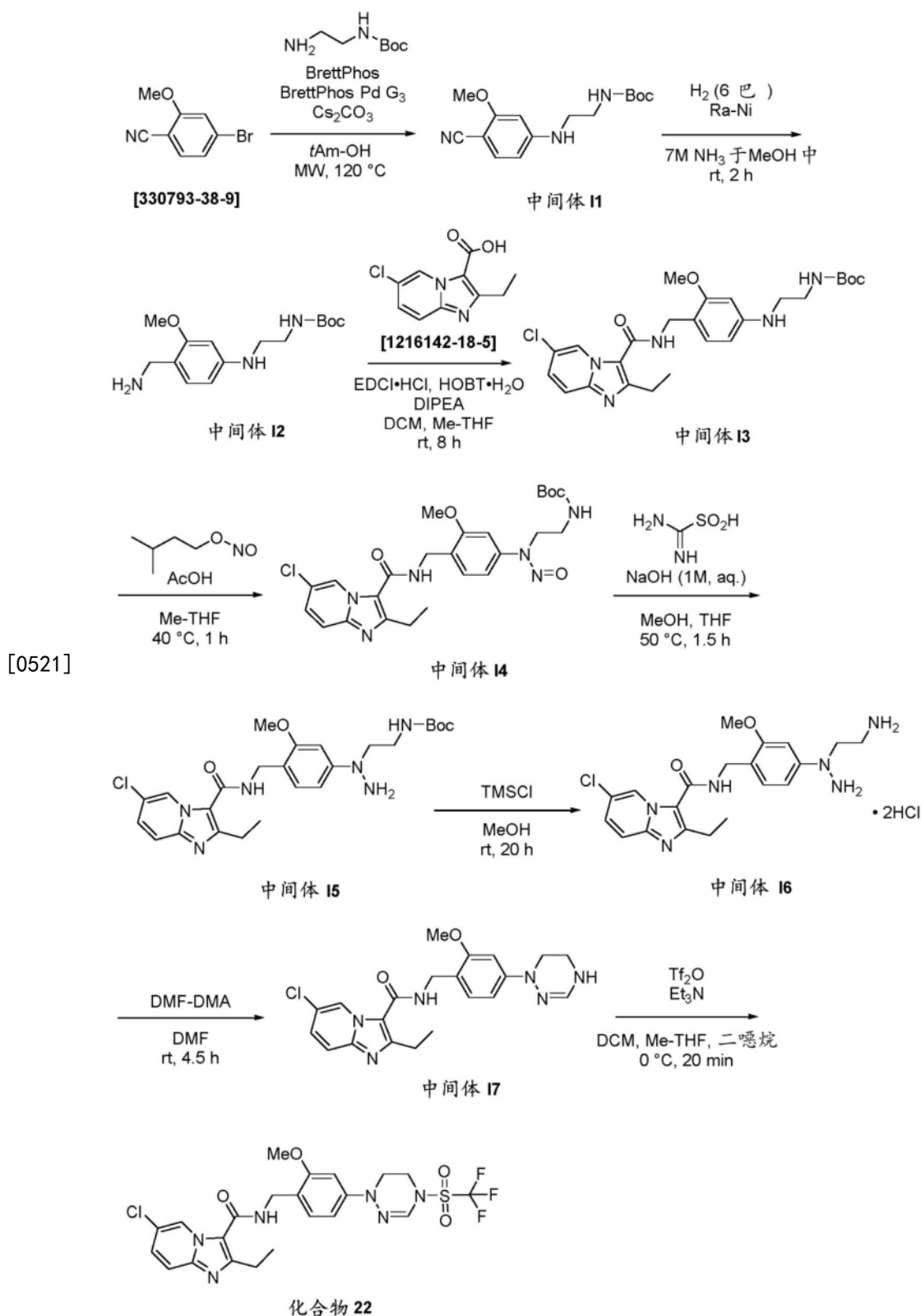
[0516] 将中间体A5 (200mg, 0.435mmol) 和三甲基原乙酸酯 (166 μ L, 1.31mmol) 在乙酸 (3.6mL) 中的混合物在100 $^{\circ}$ C搅拌3h。将反应混合物真空蒸发。将残余物用DCM稀释,并添加 K_2CO_3 (10%, aq.)。将各层分离,并将水层用DCM和MeOH (95/5) 萃取(两次)。将合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载,流动相:DCM/MeOH,梯度为从100:0至95:5),以给出呈黄色泡沫状物的132mg中间体H6 (77%纯度,57%)。

[0517] 化合物21的制备

[0518] 向中间体H6 (133mg, 0.249mmol) 在无水DCM (2.7mL) 和无水Me-THF (2.5mL) 中的混合物中添加 Et_3N (0.17mL, 1.3mmol)。将混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,并滴加三氟甲磺酸酐 (0.75mL, 0.75mmol)。将反应混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌15min并用少量的MeOH和 K_2CO_3 (10%, aq.) 淬灭。将各层分离,并将水相用DCM萃取(两次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(Celite®)),流动相:庚烷/EtAc,梯度为从80:20至0:100)。第二次纯化经由反相进行(固定相:YMC-actus Triart C1810 μ m 30*150mm,流动相: NH_4HCO_3 (0.2%于水中)/MeCN,梯度为从40:60至10:90),以给出呈灰白色固体的52mg化合物21 (38%)。

[0519] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.06 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) 8.44 (s, 1H) 7.66 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 7.45 (dd, $J=9.6, 2.1$ Hz, 1H) 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 4.46 (d, $J=6.0$ Hz, 2H) 4.00 (t, $J=5.4$ Hz, 2H) 3.82 (t, $J=5.4$ Hz, 2H) 2.97 (q, $J=5.6$ Hz, 2H) 2.26 (s, 3H) 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

[0520] 化合物22的合成



[0522] 中间体I11的制备

[0523] 将4-溴-2-甲氧基苕腈[330793-38-9] (1.55g, 7.31mmol)、N-boc-乙烯二胺 (1.76g, 11.0mmol) 和 Cs_2CO_3 (4.76g, 14.6mmol) 在无水叔戊醇 (46mL) 中的混合物用 N_2 吹扫。添加Brettphos Pd G₃ (331mg, 0.365mmol) 和Brettphos (392mg, 0.731mmol), 并使用单模微波 (Biotage Initiator60) 将反应混合物在120℃加热1h, 并且然后再加热45min。将两个批

次在 **Celite®** 垫上过滤,并将滤液真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 120g, 干负载(**Celite®**)), 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度为从90:10至0:100), 以给出1.64g中间体I1(74%)。

[0524] 中间体I2的制备

[0525] 中间体I2如下制备:遵循针对中间体F2的合成所报告的程序,起始于中间体I1,并且得到1.55g灰色油状物(94%)。

[0526] 中间体I3的制备

[0527] 中间体I3如下制备:遵循针对中间体F3的合成所报告的程序,起始于中间体I2,并且得到765mg米色固体(62%)。

[0528] 中间体I4的制备

[0529] 中间体I4如下制备:遵循针对中间体F4的合成所报告的程序,起始于中间体I3,并且得到724mg黄色固体(90%)。

[0530] 中间体I5的制备

[0531] 中间体I5如下制备:遵循针对中间体F5的合成所报告的程序,起始于中间体I4,并且得到692mg米色泡沫状物(99%)。

[0532] 中间体I6的制备

[0533] 中间体E6如下制备:遵循针对中间体F6的合成所报告的程序,起始于中间体I5,并且得到710mg米色固体(定量)。

[0534] 中间体I7的制备

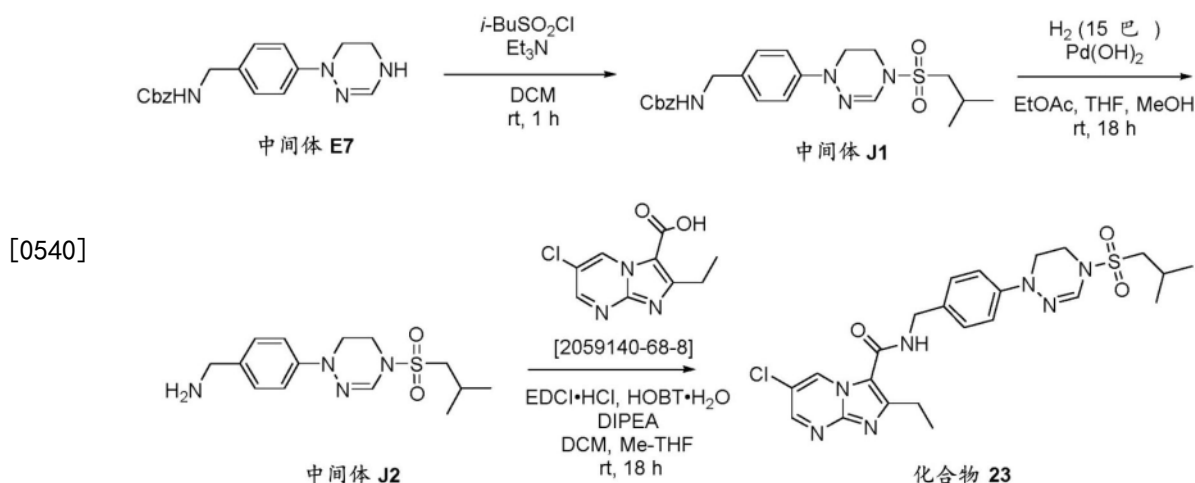
[0535] 将中间体I6(270mg, 0.551mmol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(73.8 μ L, 0.551mmol)在无水DMF(3.4mL)中的溶液在室温搅拌4.5h。将反应混合物用DCM稀释,并用K₂CO₃(10%, aq.)淬灭。将各层分离,并将水相用DCM和MeOH(95/5)萃取(两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(**Celite®**)), 流动相:DCM/(DCM:MeOH, 80/20), 梯度为从95:5至85:15), 以给出呈白色固体的100mg中间体I7(42%)。

[0536] 化合物22的制备

[0537] 在N₂气氛下,并在0℃,向中间体I7(92.0mg, 0.216mmol)和Et₃N(150 μ L, 1.08mmol)在无水DCM(3.1mL)、无水Me-THF(3.1mL)和无水1,4-二噁烷(3.1mL)中的混合物中滴加三氟甲磺酸酐(0.323mL, 0.323mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min,并用DCM和K₂CO₃(10%, aq.)稀释。将各层分离,并将水相用DCM和MeOH(95/5)萃取(两次)。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 12g, 干负载(**Celite®**)), 流动相:DCM/(DCM:MeOH, 95/5), 梯度为从100:0至80/20)。将固体在EtOAc中研磨。去除上清液,并将白色固体在真空下在60℃干燥1h,以给出28mg化合物22(23%)。

[0538] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.04(d, J=1.5Hz, 1H) 8.23(t, J=5.7Hz, 1H) 7.66(d, J=9.7Hz, 1H) 7.45(dd, J=9.5, 2.1Hz, 1H) 7.31(s, 1H) 7.19(d, J=8.3Hz, 1H) 6.93(d, J=2.0Hz, 1H) 6.70(dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H) 4.43(d, J=5.7Hz, 2H) 4.07(br d, J=4.6Hz, 2H) 3.86(br d, J=5.3Hz, 2H) 3.84(s, 3H) 2.96(d, J=7.5Hz, 2H) 1.25(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0539] 化合物23的合成



[0541] 中间 J1 的制备

[0542] 在 0℃, 向中间 E7 (400mg, 1.23mmol) 和 Et₃N (0.857mL, 6.17mmol) 在无水的 DCM (18mL) 中的混合物中滴加异丁烷磺酰氯 (0.161mL, 1.23mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1h。将反应用 NaHCO₃ (饱和, aq.) 淬灭。将各层分离, 并将水相用 DCM 和 MeOH (95/5) 萃取 (两次)。将合并的有机萃取物经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型 LC 纯化 (不规则 SiOH 15-40μm, 24g, 干负载 (Celite®), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从 100:0 至 0:100, 然后流动相 EtOAc/MeOH, 梯度为从 100:0 至 95:5), 以给出呈绿色固体的 406mg 中间 J1 (74%)。

[0543] 中间 J2 的制备

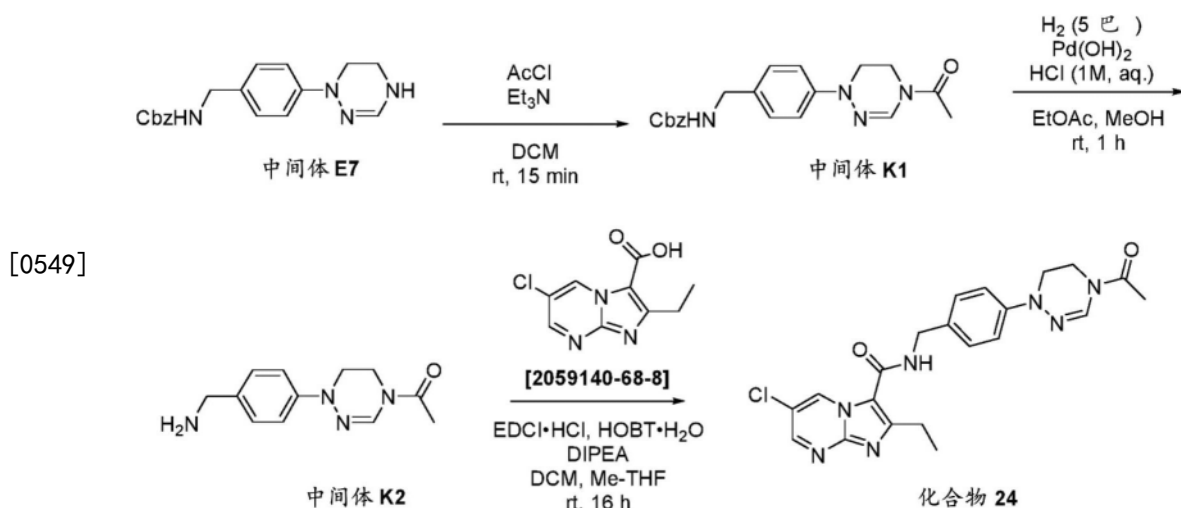
[0544] 将中间 J1 (406mg, 0.913mmol) 和 Pd(OH)₂ (264mg, 0.941mmol) 在 MeOH (20mL)、EtOAc (20mL) 和 THF (5mL) 中的混合物在室温、在 15 巴 H₂ 下搅拌 18h。将反应混合物滤出并用 MeOH、EtOAc 和 THF 冲洗。将滤液真空蒸发, 以给出呈黄色固体的 180mg 中间 J2 (60%)。

[0545] 化合物 23 的制备

[0546] 将 6-氯-2-乙基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸 [2059140-68-8] (113mg, 0.501mmol)、中间 J2 (180mg, 0.551mmol)、EDCI·HCl (96.0mg, 0.501mmol)、HOBT·H₂O (76.7mg, 0.501mmol) 和 DIPEA (431μL, 2.50mmol) 在 DCM (10mL) 和 Me-THF (6mL) 中的混合物在室温搅拌 18h。将反应混合物用 DCM 稀释, 并用水 (两次) 和盐水洗涤。将有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型 LC 纯化 (不规则 SiOH 15-40μm, 12g, 干负载 (Celite®), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从 90:10 至 0:100, 然后流动相: EtOAc/MeOH, 梯度为从 100:0 至 95:5), 以给出呈淡黄色固体的 101mg 化合物 23 (39%)。

[0547] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.39 (d, J=2.8Hz, 1H) 8.67 (d, J=2.6Hz, 1H) 8.51 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.28 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.19 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 3H) 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H) 3.86 (t, J=4.8Hz, 2H) 3.69 (t, J=4.9Hz, 2H) 3.32 (d, J=6.6Hz, 3H) 3.01 (q, J=7.5Hz, 2H) 2.13 (m, 1H) 1.27 (t, J=7.6Hz, 3H) 1.06 (s, 3H) 1.04 (s, 3H)。

[0548] 化合物 24 的合成



[0550] 中间体K1的制备

[0551] 在0℃,向中间体E7 (550mg, 1.70mmol) 和Et₃N (1.18mL, 8.48mmol) 在无水DCM (24mL) 中的混合物中滴加乙酰氯 (0.145mL, 2.04mmol)。将反应混合物在室温搅拌15min,并将反应用NaHCO₃ (饱和, aq.) 淬灭。将各层分离,并将水相用DCM和MeOH (95/5) 萃取 (两次)。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥,过滤,并真空蒸发。将残余物在EtOAc中研磨并通过过滤收集固体,以得到呈淡黄色固体的320mg中间体K1 (52%)。

[0552] 中间体K2的制备

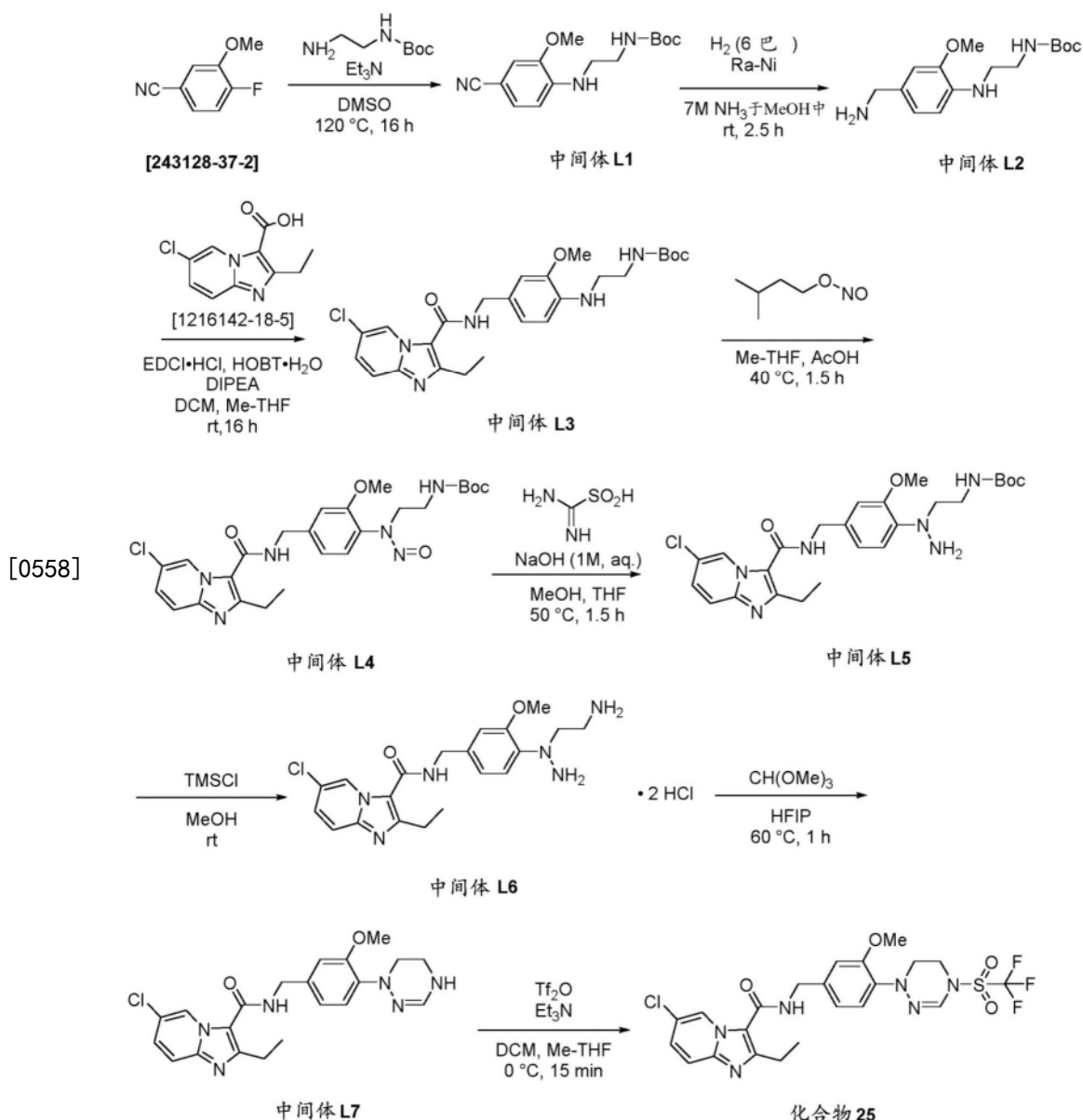
[0553] 将中间体K1 (256mg, 0.698mmol)、Pd(OH)₂ (157mg, 0.558mmol) 和HCl (1M于H₂O中, 0.698mL, 0.698mmol) 在MeOH (6.4mL) 和EtOAc (6.4mL) 中的混合物在室温、在5巴H₂下搅拌1h。将反应混合物过滤并用EtOAc和MeOH冲洗。将黄色固体通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 12g, 干负载 (Celite®), 流动相DCM/(DCM/MeOH/NH₃ aq., 80/20/0.5), 梯度为从100:0至70:30), 以给出130mg中间体K2 (75%)。

[0554] 化合物24的制备

[0555] 向6-氯-2-乙基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸[2059140-68-8] (98.5mg, 0.436mmol)、中间体K2 (129mg, 0.480mmol) 和DIPEA (752μL, 4.36mmol) 在DCM (8.8mL) 和Me-THF (5.2mL) 中的混合物中添加EDCI·HCl (83.7mg, 0.436mmol) 和HOBT·H₂O (66.8mg, 0.436mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h,过滤,并将固体用DCM洗涤,以给出呈淡黄色柔软固体的114mg化合物24 (59%)。

[0556] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.38 (d, J=2.2Hz, 1H) 8.61 (d, J=2.5Hz, 1H) 8.26 (br t, J=6.0Hz, 1H) 7.56 (br s, 1H) 7.28 (br d, J=8.5Hz, 2H) 7.18 (d, J=8.5Hz, 2H) 4.47 (d, J=5.7Hz, 2H) 3.84 (br s, 2H) 3.64 (t, J=5.0Hz, 2H) 3.01 (q, J=7.6Hz, 3H) 2.23 (br s, 3H) 1.28 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0557] 化合物25的合成



[0559] 中间体L1的制备

[0560] 向4-氟-3-甲氧基-苕腈[243128-37-2] (4.88g, 32.3mmol) 和N-boc-乙烯二胺 (18.0mL, 0.129mol) 在DMSO (58mL) 中的混合物中添加Et₃N (6.65mL, 42.0mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16h。将反应混合物冷却并倾倒入盐水中。添加EtOAc。将各层分离, 并将水相用EtOAc萃取 (两次)。将合并的有机萃取物用水和盐水 (1/1) 的混合物洗涤 (3次), 经MgSO₄ 干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 330g, 干负载 (Celite®), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从100:0至30:70), 以给出呈白色固体的5.23g中间体L1 (56%)。

[0561] 中间体L2的制备

[0562] 中间体L2如下合成: 根据针对中间体F2的合成所报告的程序, 起始于中间体L1, 并且得到1.09g绿色油状物 (定量)。

[0563] 中间体L3的制备

[0564] 向6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1216142-18-5] (701mg, 3.12mmol)、

中间体L2(1.01g, 3.43mmol)和DIPEA(2.69mL, 15.6mmol)在DCM(60mL)和Me-THF(40mL)中的混合物中添加EDCI·HCl(598mg, 3.12mmol)和HOBt·H₂O(478mg, 3.12mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h并用DCM和水稀释。将各层分离,并将水相用DCM萃取(两次)。将合并的有机萃取物用盐水洗涤(两次),经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 80g, 干负载(Celite®), 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度为从60:400:100), 以给出呈黄色固体的1.078g中间体L3(69%)。

[0565] 中间体L4的制备

[0566] 将中间体L3(1.08g, 2.15mmol)溶解于Me-THF(21mL)和乙酸(1.23mL, 21.5mmol)中。滴加亚硝酯异戊酯(1.44mL, 10.7mmol),并将反应混合物在40℃搅拌1.5h。将反应混合物用EtOAc和NaHCO₃(饱和, aq.)稀释。将各层分离。将有机相用NaHCO₃(饱和, aq.) (两次)和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物在戊烷中研磨并去除上清液,以给出黄色固体,将其在真空下干燥,以得到1.127g中间体L4(99%)。

[0567] 中间体L5的制备

[0568] 中间体L5如下制备:遵循针对中间体F5的合成所报告的程序,起始于中间体L4,并且得到1.07g橙色泡沫状物(97%)。

[0569] 中间体L6的制备

[0570] 中间体L6如下制备:遵循针对中间体F6的合成所报告的程序,起始于中间体L5,并且得到1.10g黄色粉末(定量)。

[0571] 中间体L7的制备

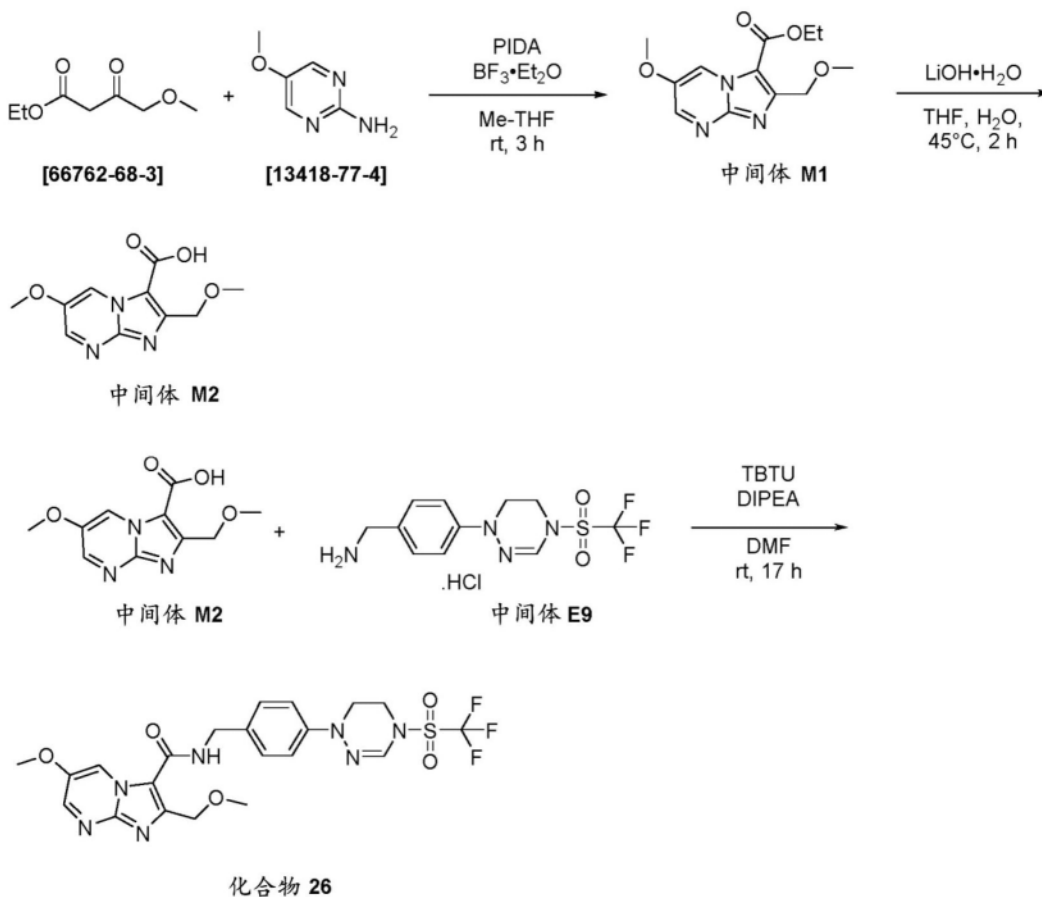
[0572] 将中间体L6(600mg, 1.14mmol)和三甲基原甲酸酯(374μL, 3.42mmol)在HFIP(10.8mL)中的混合物在60℃搅拌1h。将反应混合物用EtOAc稀释并用K₂CO₃(10%, aq.)淬灭。将各层分离,并将有机相用H₂O和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 25g, 干负载(Celite®), 流动相:DCM/(DCM/MeOH, 80/20), 梯度为从100:0至50:50),以给出呈淡橙色固体的290mg中间体L7(60%)。

[0573] 化合物25的制备

[0574] 在0℃,向中间体L7(290mg, 0.679mmol)和Et₃N(0.472mL, 3.40mmol)在无水DCM(10mL)和无水Me-THF(10mL)中的混合物中滴加三氟甲磺酸酐(0.815mL, 0.815mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15min并用DCM稀释。连续添加少量的MeOH和K₂CO₃(10%, aq.)。将各层分离,并将水相用DCM和MeOH(95/5)萃取(两次)。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 25g, 干负载(Celite®), 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度为从70:30至0:100)。将黄色固体在Et₂O中研磨,超声处理并通过过滤收集,以给出呈米色固体的135mg化合物25(36%)。

[0575] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.06(d, J=1.6Hz, 1H) 8.47(br t, J=6.0Hz, 1H) 7.66(d, J=9.5Hz, 1H) 7.46(dd, J=9.5, 2.2Hz, 1H) 7.29(s, 1H) 7.21(d, J=7.9Hz, 1H) 7.08(s, 1H) 6.96(d, J=7.9Hz, 1H) 4.52(d, J=6.0Hz, 2H) 4.06(br t, J=4.4Hz, 2H) 3.82(s, 3H) 3.55(br t, J=4.7Hz, 2H) 3.01(d, J=7.6Hz, 2H) 1.27(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0576] 化合物26的合成



[0578] 中间体M1的制备

[0579] 向2-氨基-5-甲氧基嘧啶[13418-77-4] (4.75g, 38.0mmol)、乙基-3-氧代戊酸乙酯-3-氧代戊酸酯[4949-44-4] (9.48mL, 66.4mmol)和(二乙酰氧基碘)苯(碘苯二乙酸酯) (12.2g, 38.0mmol)在无水Me-THF (150mL)中的混合物中滴加三氟化硼醚合物(0.993mL, 3.80mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。合并两个批次,并将混合物用EtOAc稀释。添加NaHCO₃(饱和,aq.)。将各层分离,并将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 330g,液体注射(DCM),流动相:庚烷/EtOAc,梯度为从85:15至50:50),以给出呈黄色固体的4.94g中间体M1 (26%)。

[0580] 中间体M2的制备

[0581] 向中间体M1 (500mg, 2.01mmol)在THF (10mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O (253mg, 6.02mmol)在水 (5mL)中的溶液。将反应混合物在45℃搅拌2h,冷却至室温,并添加HCl (1M, aq., 6mL),随后添加EtOAc。将各层分离,并将水相用DCM萃取,然后用DCM和MeOH (95/5)的混合物萃取。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发以得到80mg中间体M2 (18%)。

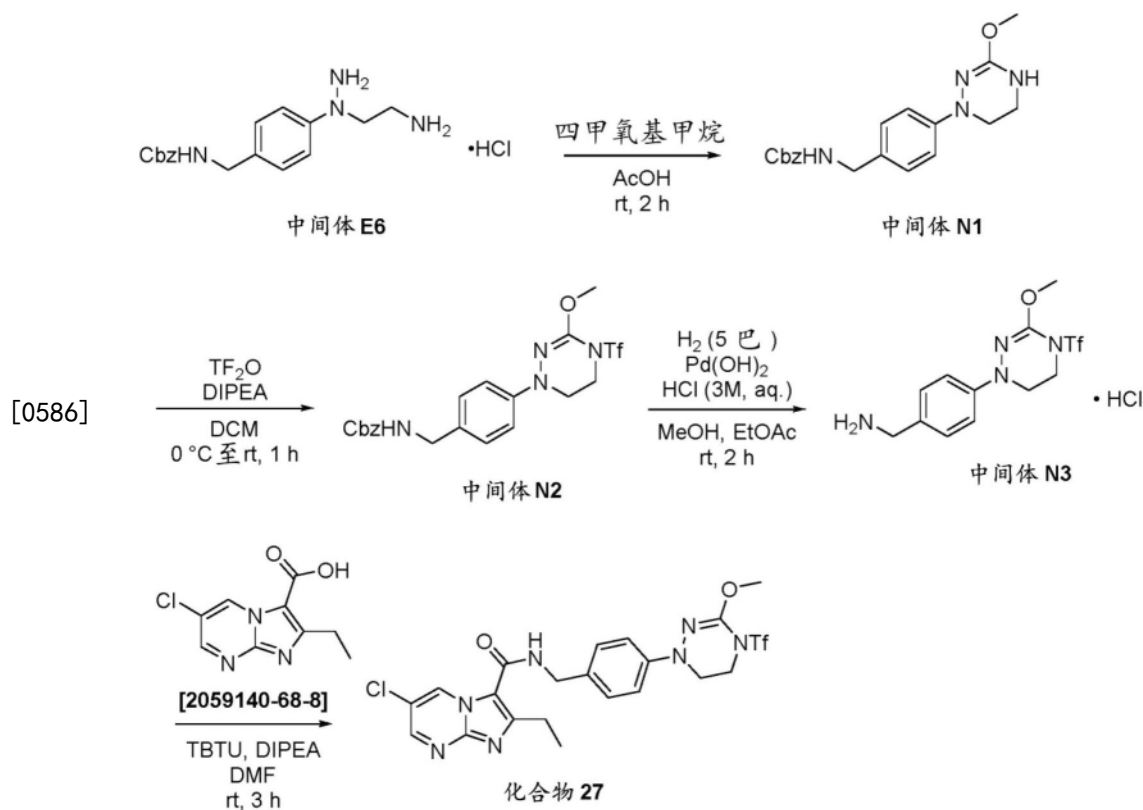
[0582] 化合物26的制备

[0583] 向中间体M2 (80mg, 0.362mmol)和中间体E9 (117mg, 0.362mmol)在DMF (2.44mL)中的混合物中连续添加DIPEA (0.156mL, 0.904mmol)和TBTU (128mg, 0.398mmol)。将反应混合物在室温搅拌17h。将反应混合物倾倒入EtOAc中。将有机相用盐水洗涤(两次),经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 24g,液体注射(DCM),流动相:庚烷/EtOAc,梯度为从50:50至0:100),以给出呈白色固体的78mg化合物26

(41%)。

[0584] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.40 (d, $J=2.57\text{Hz}$, 1H) 8.68 (d, $J=2.69\text{Hz}$, 1H) 8.53 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 1H) 7.30 (d, $J=8.68\text{Hz}$, 2H) 7.15 (d, $J=8.68\text{Hz}$, 2H) 4.46 (d, $J=5.87\text{Hz}$, 2H) 4.06-4.18 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.69-3.78 (m, 2H) 3.01 (q, $J=7.54\text{Hz}$, 2H) 1.27 (t, $J=7.52\text{Hz}$, 3H)。

[0585] 化合物27的合成



[0587] 中间体N1的制备

[0588] 将中间体E6 (3.00g, 7.75mmol) 在乙酸 (30mL) 中的溶液用四甲氧基甲烷 (2.58mL, 19.4mmol) 处理, 并在室温搅拌2h。将反应混合物倾倒入DCM中, 并用 K_2CO_3 (10%, aq.) 淬灭。将各层分离, 并将水相用DCM和MeOH (98/2) 萃取。将合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40 μm , 80g, 液体注射 (DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从70:30至0:100), 以给出呈油状物的1.09g中间体N1 (40%)。

[0589] 中间体N2的制备

[0590] 经10min, 向中间体N1 (1.00g, 2.82mmol) 和DIPEA (0.972mL, 5.64mmol) 在DCM (15mL) 中的混合物中滴加 Tf_2O 在DCM中的溶液 (1M于DCM中, 2.96mL, 2.96mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min并用DCM稀释。将混合物用 NaHCO_3 (饱和, aq.) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40 μm , 40g, 液体注射 (DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从80:20至40:60), 以给出呈白色固体的680mg中间体N2 (50%)。

[0591] 中间体N3的制备

[0592] 在钢制反应釜 (steel bomb) 中, 将中间体N2 (630mg, 1.30mmol)、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (132mg, 0.470mmol) 和HCl (3M于 H_2O 中, 0.432mL, 1.30mmol) 在MeOH (5mL) 和EtOAc (5mL) 中的混合物

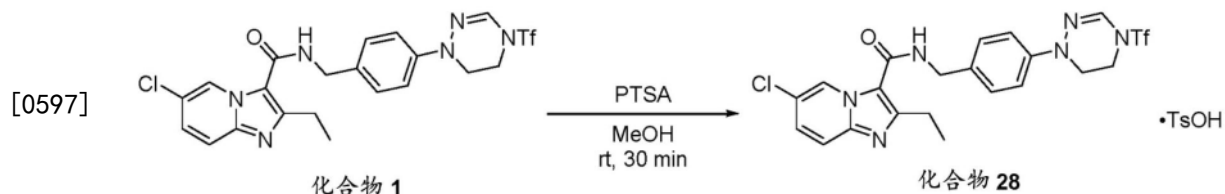
在5巴H₂下、在室温氢化2h。将混合物在Celite®垫上过滤,以给出呈白色固体的503mg中间体N3(定量)。

[0593] 化合物27的制备

[0594] 将中间体N3(150mg, 0.665mmol)、6-氯-2-乙基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸[2059140-68-8](284mg, 0.731mmol)和DIPEA(0.344mL, 1.99mmol)在DMF(4.5mL)中的混合物用TBTU(235mg, 0.731mmol)处理,并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 40μm, 24g, 液体注射(DCM), 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度为从80:20至20:80)。将白色固体溶解于温热EtOAc中,并将溶液冷却至室温,然后冷却至0℃。将悬浮液滤出,用Et₂O洗涤,并在真空下干燥,以给出固体(71mg)。将滤液真空蒸发并与固体合并。将残余物溶解于温热i-PrOH中,并冷却至室温。将悬浮液在真空(120毫巴)下缓慢地浓缩以获得稠溶液。过滤后,将固体用Et₂O洗涤,并在真空下干燥,以得到呈白色固体的135mg化合物27(36%)。

[0595] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94(d, J=3.06Hz, 1H) 8.51(d, J=3.06Hz, 1H) 8.40(t, J=5.87Hz, 1H) 7.32(d, J=8.68Hz, 2H) 7.28(s, 1H) 7.19(d, J=8.68Hz, 2H) 4.48(d, J=5.87Hz, 2H) 4.08(t, J=4.65Hz, 2H) 3.86(s, 3H) 3.79-3.84(m, 2H) 2.99(q, J=7.50Hz, 2H) 1.25(t, J=7.52Hz, 3H)。

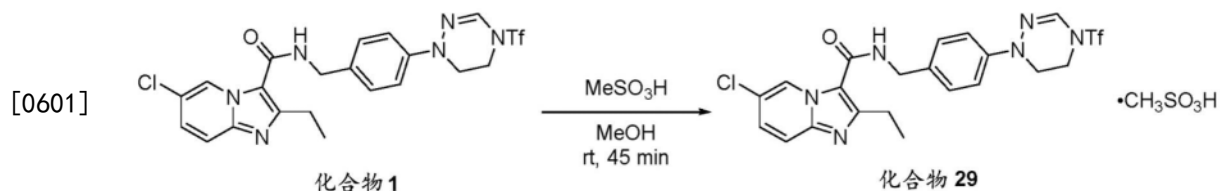
[0596] 化合物28的合成



[0598] 将PTSA(108mg, 567μmol)添加至化合物1(300mg, 567μmol)在MeOH(7.8mL)中的悬浮液中。超声处理后,将溶液在室温搅拌1h,并在减压下去除溶剂。将残余物在Et₂O中研磨,并在减压下去除溶剂(操作重复两次),以给出呈灰白色固体的406mg化合物28(定量)。

[0599] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.14(s, 1H) 8.80(t, J=5.7Hz, 1H) 7.74-7.89(m, 2H) 7.47(d, J=8.1Hz, 2H) 7.27-7.37(m, 3H) 7.19(d, J=8.7Hz, 2H) 7.11(d, J=7.8Hz, 2H) 4.49(d, J=5.9Hz, 3H) 4.08(t, J=4.4Hz, 2H) 3.83(t, J=4.8Hz, 2H) 3.02(q, J=7.5Hz, 2H) 2.29(s, 3H) 1.27(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0600] 化合物29的合成

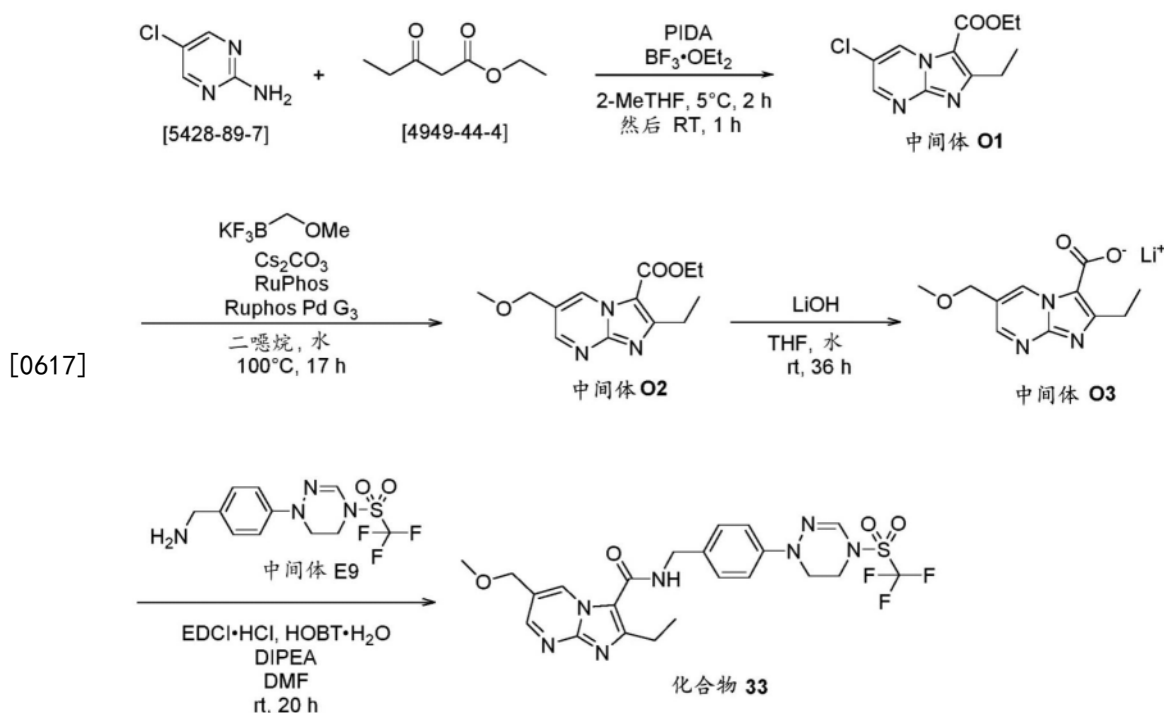


[0602] 将MeSO₃H在MeOH中的溶液(9.1% v/v, 368μL, 516μmol)添加至化合物1(300mg, 567μmol)在MeOH(15mL)中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌45min并蒸发至干燥。将残余物在Et₂O中研磨,并在减压下去除溶剂。将固体在减压下干燥,以给出呈灰白色固体的355mg化合物29(定量)。

[0603] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.13(s, 1H) 8.74(t, J=5.3Hz, 1H) 7.82(d, J=

9.5Hz, 1H) 7.62 (d, J=9.8Hz, 1H) 7.26-7.36 (m, 3H) 7.19 (d, J=8.7Hz, 2H) 4.48 (d, J=5.9Hz, 2H) 4.07 (t, J=4.7Hz, 2H) 3.83 (t, J=4.7Hz, 2H) 3.00 (q, J=7.5Hz, 2H) 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0616] 化合物33的合成



[0618] 中间体O1的制备

[0619] 在5℃,向配备有滴液漏斗的2L圆底烧瓶中装入2-氨基-5-氯嘧啶[5428-89-7] (10g, 77mmol) 在Me-THF (350L) 中的溶液。添加乙基-3-氧代戊酸酯[4949-44-4] (20mL, 140mmol) 和(二乙酰氧基碘) 苯(碘苯二乙酸酯) (25g, 78mmol)。经30min滴加三氟化硼二乙醚合物(1mL, 3.8mmol), 并将溶液在5℃搅拌2h。将混合物加温至室温并搅拌1h。将混合物过滤。将EtOAc和NaHCO₃ (饱和, aq.) 添加至滤液中。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH, 15-40μm, 330g, 液体注射(DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从85:15至50:50), 以给出中间体O1 (2.98g, 15%)。

[0620] 中间体O2的制备

[0621] 将中间体O1 (1.00g; 3.94mmol)、钾(甲氧基甲基) 三氟硼酸酯[910251-11-5] (1.80g, 11.8mmol) 和Cs₂CO₃ (3.85g, 11.8mmol) 在1,4-二噁烷(10mL) 和水(1.4mL) 中的溶液用氮气吹扫。添加RuPhos (184mg, 0.394mmol) 和RuPhos Pd G3 (330mg, 0.394mmol)。将反应混合物再次用氮气吹扫, 并在100℃搅拌17h。将反应混合物真空浓缩并通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 40g, 液体注射(DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从75:25至0:100)。将残余物通过反相纯化(固定相: YMC-actus Triart C18 10μm 30*150mm, 流动相: (水性NH₄HCO₃ 0.2%) /MeCN, 梯度为从70:30至30:70), 以给出呈白色固体的中间体O2 (212mg, 20%)。

[0622] 中间体O3的制备

[0623] 将中间体O2 (130mg, 0.494mmol) 和LiOH (14mg, 0.585mmol) 在THF (2.3mL) 和水 (2.3mL) 中的混合物在室温搅拌36h。将反应混合物真空蒸发, 以得到呈淡黄色胶状物的

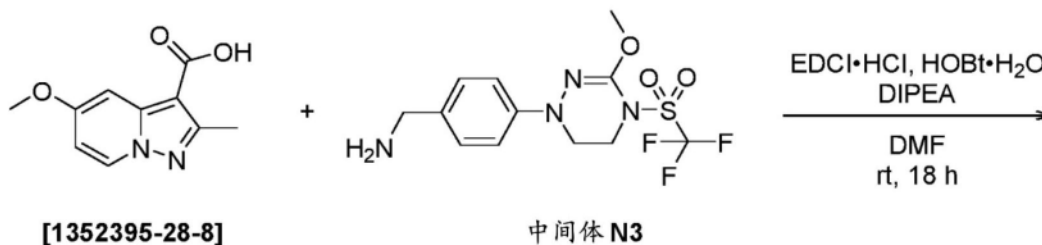
168mg中间体03。将粗产物按原样用于下一步骤中。

[0624] 化合物33的制备

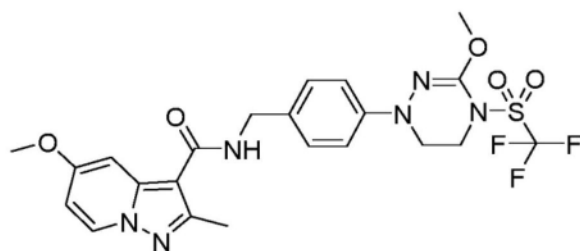
[0625] 向中间体03 (168mg, 0.529mmol) 和DIPEA (0.275mL, 1.59mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物中连续添加HOBt · H₂O (83.0mg, 0.542mmol)、EDCI · HCl (102mg, 0.533mmol) 和中间体E9 (223mg, 0.536mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。添加DCM和水。将各层分离, 并将有机层用NaHCO₃ (饱和, aq.) 和盐水 (3次) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 24g, 干负载(Celite®), 流动相: 庚烷/(EtOAc/MeOH, 9/1), 梯度为从90:10至0:100)。将残余物 (175mg) 通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C1810μm 30*150mm, 40g, 干负载(Celite®), 流动相: (水性NH₄HCO₃ 0.2%)/MeCN, 梯度为从90:10至30:70)。蒸发MeCN并将产物用DCM萃取 (两次)。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发以得到154mg白色固体。将产物通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C1810μm 30*150mm, 40g, 干负载(Celite®), 流动相: (水性NH₄HCO₃ 0.2%)/MeCN, 梯度为从60:40至45:55)。蒸发MeCN并将产物用DCM萃取 (两次)。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发。将产物在MeCN和EtOAc中研磨, 过滤并在高真空下在50℃干燥16h, 以得到呈白色固体的化合物33 (119mg, 42%)。

[0626] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.27 (d, J=2.3Hz, 1H) 8.60 (d, J=2.4Hz, 1H) 8.50 (t, J=6.0Hz, 1H) 7.27-7.34 (m, 3H) 7.19 (d, J=8.7Hz, 2H) 4.53 (s, 2H) 4.47 (d, J=5.9Hz, 2H) 4.03-4.12 (m, 2H) 3.79-3.86 (m, 2H) 3.34 (s, 3H) 3.00 (q, J=7.5Hz, 2H) 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0627] 化合物34的合成



[0628]

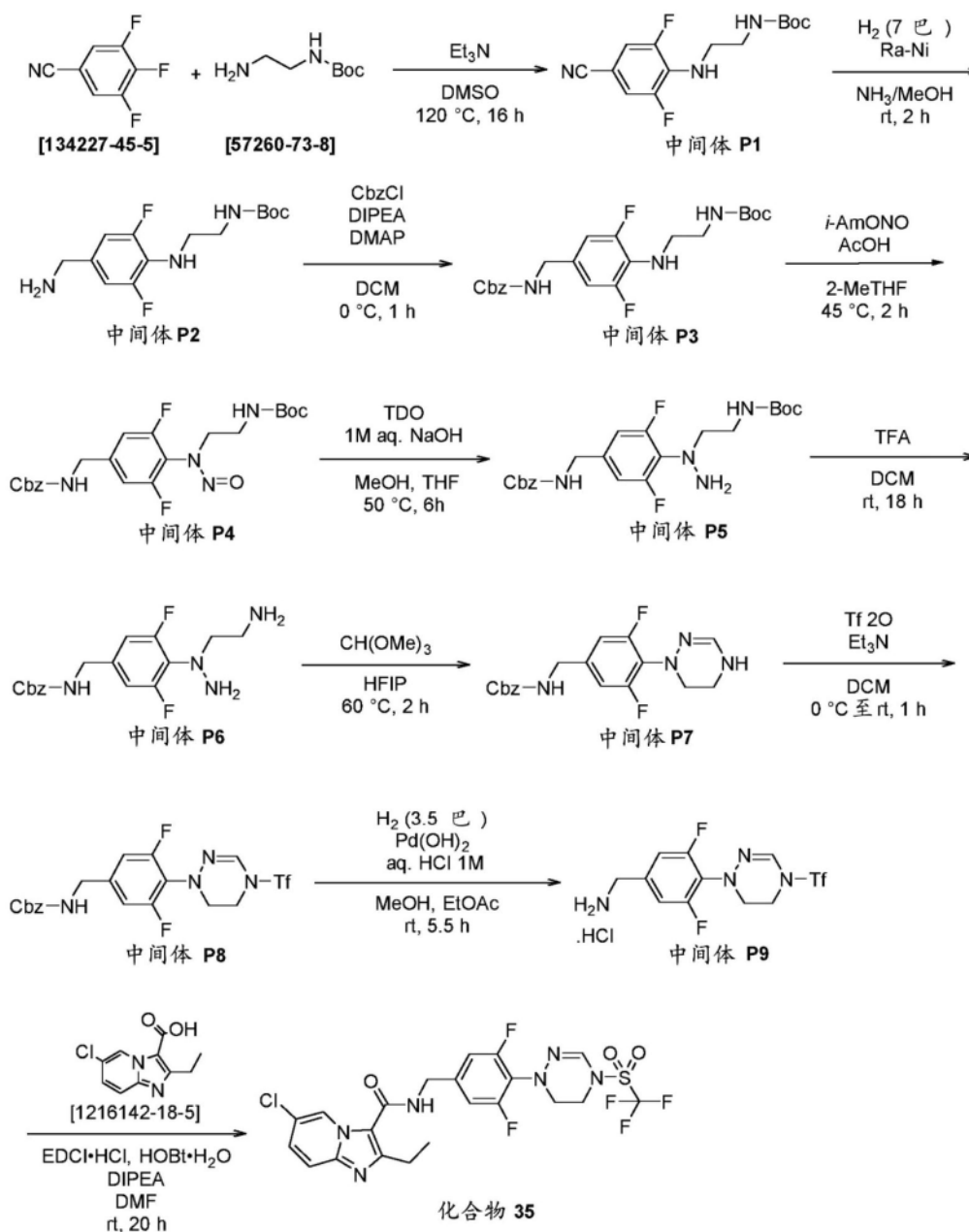


[0629] 向5-甲氧基-2-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸[1352395-28-8] (80mg, 0.39mmol)、中间体N3 (151mg, 0.39mmol) 和DIPEA (201μL, 1.17mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物中添加EDCI · HCl (74mg, 0.39mmol) 和HOBt · H₂O (59mg, 0.39mmol)。将反应混合物在室温搅拌18h, 并真空浓缩。将残余物稀释于EtOAc和水中。将各层分离, 并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物 (229mg) 通过反相纯化 (固定相: YMC-

actus Triart C1810 μ m (30*150mm), 流动相: (水性NH₄HCO₃0.2%)/MeCN, 梯度为从50:50至25:75), 得到118mg化合物34。

[0630] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.49 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.85 (t, J=5.9Hz, 1H) 7.22-7.29 (m, 3H) 7.14 (d, J=8.7Hz, 2H) 6.62 (dd, J=7.5, 2.8Hz, 1H) 4.41 (d, J=6.0Hz, 2H) 4.07-4.12 (m, 2H) 3.84 (d, J=2.3Hz, 6H) 3.69-3.75 (m, 2H) 2.52 (s, 3H)。

[0631] 化合物35的合成



[0633] 中间体P1的制备

[0634] 在圆底烧瓶中, 将3,4,5-三氟苄腈[134227-45-5] (5g, 31.8mmol)、N-boc-1,2-二氨基乙烷[57260-73-8] (5.2mL, 32.8mmol) 和Et₃N (17.7mL, 127mmol) 在无水DMSO (57mL) 中的溶液在120℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 并用Genevac蒸发DMSO。添加EtOAc、水和NaCl。将各层分离, 并将有机层用盐水洗涤 (3次), 经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发。将粗制混合物溶解于EtOAc中, 并添加SiOH。将干负载蒸发, 并用庚烷 (100mL) 洗涤。将产物用庚烷/

EtOAc (1:1, 3x 100mL) 洗脱。将滤液蒸发, 以得到呈无色油状物的9.30g中间体P1, 将其静置结晶 (98%)。

[0635] 中间体P2的制备

[0636] 中间体P2如下制备: 遵循针对中间体E2所报告的合成, 起始于中间体P1 (31.3mmol), 并且得到9.3g淡蓝色胶状物 (99%), 将其静置结晶。

[0637] 中间体P3的制备

[0638] 中间体P3如下制备: 遵循针对中间体E3所报告的合成, 起始于中间体P2 (6.64mmol), 并且得到1.63g无色油状物 (56%), 将其静置结晶。

[0639] 中间体P4的制备

[0640] 中间体P4如下制备: 遵循针对中间体E4所报告的合成, 起始于中间体P3 (3.74mmol), 并且得到1.91g黄色油状物 (91%)。

[0641] 中间体P5的制备

[0642] 中间体P5如下制备: 遵循针对中间体E5所报告的合成, 起始于中间体P4 (3.74mmol), 并且得到1.69g黄色油状物 (100%), 将其静置结晶。

[0643] 中间体P6的制备

[0644] 将中间体P5 (1.69g, 3.75mmol) 在无水DCM (35mL) 中的溶液用TFA (3.5mL, 45.7mmol) 处理, 并将反应混合物在室温搅拌18h。将反应混合物真空蒸发, 以给出呈橙色胶状物的3.42g中间体P6。

[0645] 中间体P7的制备

[0646] 将三甲基原甲酸酯 (1.24mL, 11.3mmol) 添加至中间体P6 (3.42g, 3.78mmol) 在HFIP (35mL) 中的溶液中, 并将混合物在60℃搅拌2h。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释并用NaHCO₃ (饱和, aq.) 碱化。将各层分离, 并将水层用EtOAc萃取 (一次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂, 以给出呈黄色胶状物的2.0g中间体P7。

[0647] 中间体P8的制备

[0648] 将三乙胺 (1mL, 7.19mmol) 添加至中间体P7 (1.5g, 2.83mmol) 在DCM (28mL) 中的溶液中。然后将溶液冷却至0℃ (冰/水浴), 并经5min滴加Tf₂O (1M于DCM中, 3.4mL, 3.4mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min。将混合物缓慢地加温至室温并搅拌2h。添加DCM、水和NaHCO₃ (10%, aq.)。将各层分离, 并将水层用DCM萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发。将残余物 (1.61g) 通过制备型LC纯化 (不规则SiOH, 30μm, 80g, 液体注射 (DCM), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从95:5至50:50), 以得到呈橙色胶状物的317mg中间体P8 (23%, 经3步)。

[0649] 中间体P9的制备

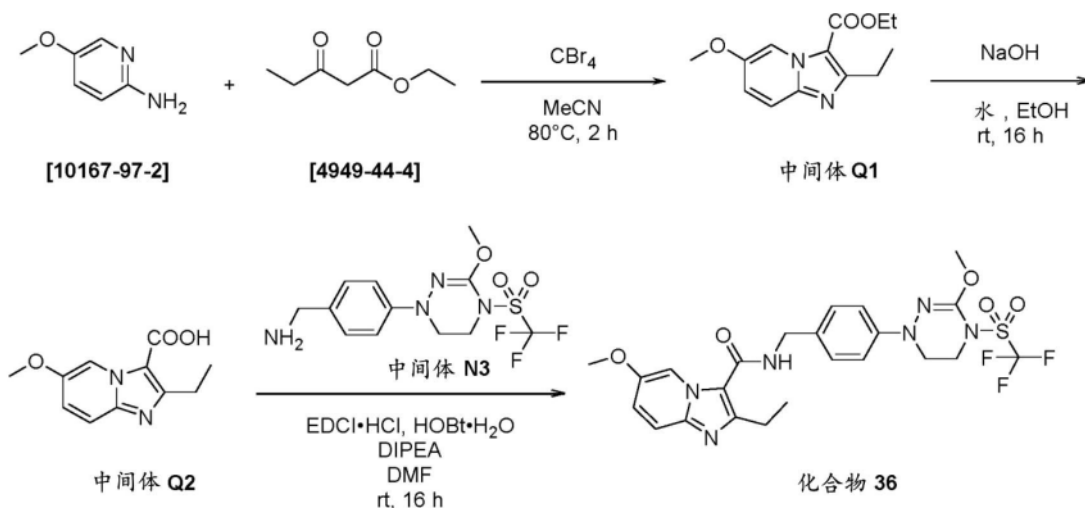
[0650] 在钢制反应釜 (steal bomb) 中, 将中间体P8 (317mg, 0.644mmol)、氢氧化钡、Pd (20%在碳上)、标称50%水 (120mg, 0.171mmol) 和HCl (1M, aq., 0.64mL, 0.64mmol) 在EtOAc (3.2mL) 和MeOH (3.2mL) 中的混合物在5巴H₂、在室温氢化4h。将混合物过滤。添加额外量的氢氧化钡、Pd (20%在碳上)、标称50%水 (60mg, 0.085mmol) 和HCl (1M, aq., 0.64mL, 0.64mmol)。将混合物在5巴H₂下、在室温氢化1.5h。将反应混合物过滤, 并将滤液真空蒸发以得到呈橙色胶状物的269mg中间体P9。将粗产物按原样用于下一步骤中。

[0651] 化合物35的制备

[0652] 向6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1216142-18-5] (80mg, 0.356mmol) 和 DIPEA (0.245mL, 1.42mmol) 在DMF (3.5mL) 中的混合物中连续添加EDCI·HCl (72mg, 0.376mmol)、HOBT·H₂O (60mg, 0.392mmol) 和中间体P9 (270mg, 0.356mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。将粗制混合物吸收进DCM中并添加NaHCO₃ (饱和, aq.)。将各层分离, 并将有机层用盐水洗涤 (两次), 经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发。将残余物 (409mg) 通过制备型LC纯化 (规则SiOH 30μm, 24g, 流动相: 庚烷/(EtOAc/MeOH, 9/1), 梯度为从80:20至20:80)。第二次纯化通过反相进行 (固定相: YMC-actus Triart C18 25μm 30*150mm, 40g, 干负载 (Celite®), 流动相: (水性NH₄HCO₃ 0.2%) / MeCN, 梯度为从65:35至25:75)。将所希望的级分合并, 并蒸发MeCN。将产物用DCM萃取 (3次), 并将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发, 以给出无色胶状物 (81mg)。将产物在戊烷和Et₂O (1/1) 中研磨, 蒸发并在高真空下在50℃干燥5h, 以得到呈淡黄色固体的66mg化合物35 (24%)。

[0653] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.11 (m, 1H) 8.45-8.53 (m, 1H) 7.69 (d, J=9.4Hz, 1H) 7.48 (dd, J=9.7, 1.8Hz, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.18 (d, J=9.5Hz, 2H) 4.54 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.05-4.13 (m, 2H) 3.61-3.70 (m, 2H) 3.03 (q, J=7.4Hz, 2H) 1.23-1.35 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0654] 化合物36的合成



[0656] 中间体Q1的制备

[0657] 将四溴化碳 (16g; 43.4mmol) 添加至2-氨基-5-甲氧基吡啶[10167-97-2] (3g, 24.2mmol) 和乙基-3-氧代戊酸酯[4949-44-4] (5.2mL, 36.6mmol) 在MeCN (50mL) 中的混合物中。将反应混合物在80℃加热2h。将反应混合物冷却至室温并浓缩至干燥。将残余物 (20g) 通过制备型LC纯化 (规则SiOH 30μm, 330g, 干负载 (SiOH), 流动相: 庚烷/EtOAc, 梯度为从80:20至0:100), 以给出呈浅绿色固体的1.89g中间体Q1 (32%)。

[0658] 中间体Q2的制备

[0659] 向中间体Q1 (1.89g, 7.61mmol) 在水 (20mL) 和EtOH (25mL) 中的溶液中添加NaOH (913mg, 22.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。添加额外量的NaOH (304mg, 7.61mmol), 并将反应混合物搅拌3h。浓缩EtOH。将混合物用HCl (1N) 酸化至pH 2-3。将白色沉淀物过滤, 并用水洗涤并在高真空下干燥, 以给出呈白色固体的750mg中间体Q2 (45%)。

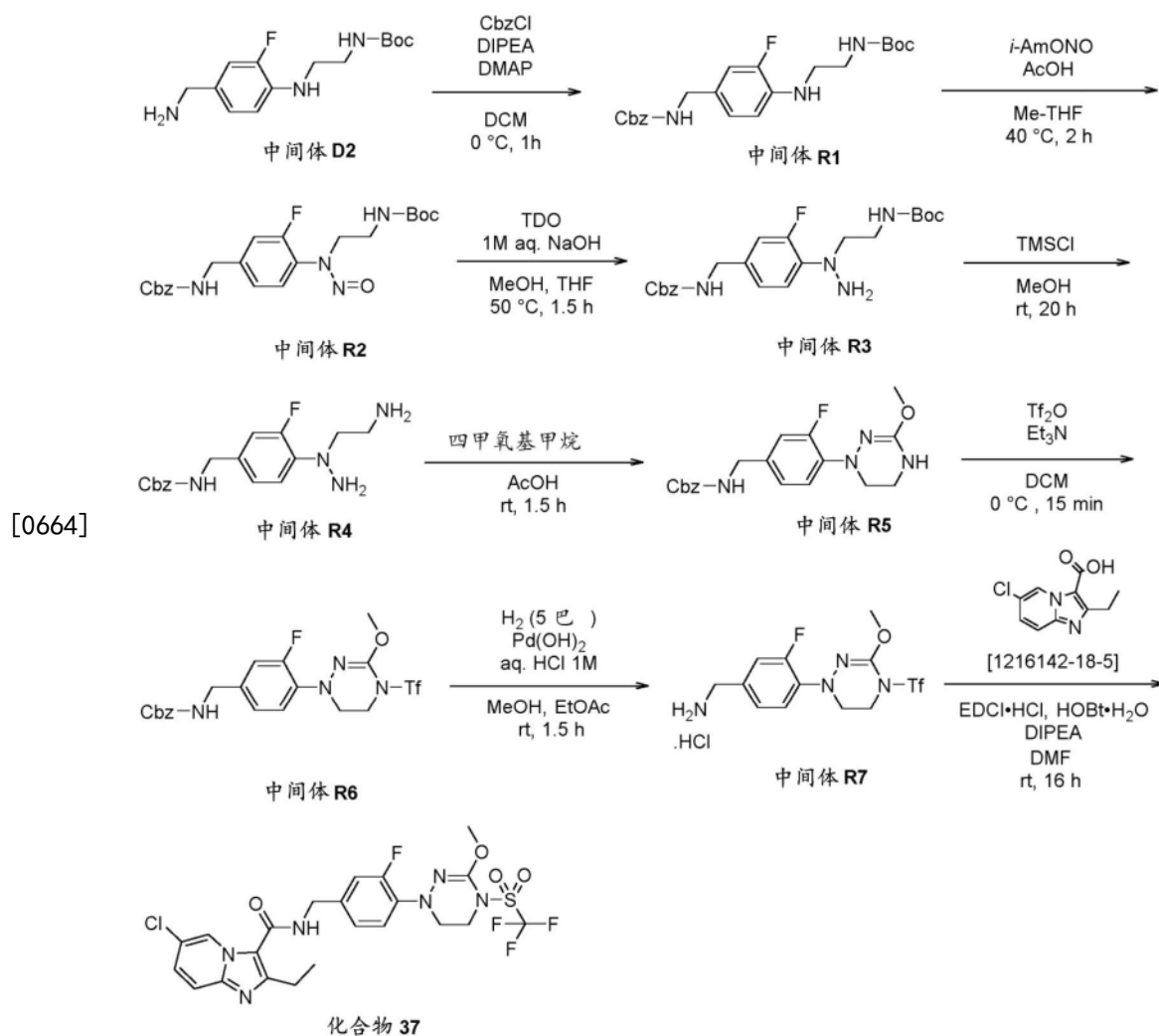
[0660] 化合物36的制备

[0661] 向中间体Q2 (150mg, 0.681mmol) 和DIPEA (0.48mL, 2.79mmol) 在DMF (7mL) 中的混合

物中连续添加EDCI·HCl (174mg, 0.908mmol)、HOBt·H₂O (144mg, 0.94mmol) 和中间体N3 (265mg, 0.681mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h并蒸发。将残余物吸收进DCM中, 并添加NaHCO₃ (饱和, aq.)。将各层分离, 并将有机层用水和盐水洗涤(两次), 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化(规则SiOH 30μm, 24g, 液体注射(DCM), 流动相: 庚烷/(EtOAc/MeOH, 9/1), 梯度为从80:20至20:80)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以得到白色固体(304mg)。将产物从MeCN再结晶, 过滤并在高真空下在50℃干燥3h, 以得到呈白色固体的200mg化合物36(53%)。

[0662] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.65(d, J=2.2Hz, 1H) 8.23-8.32(m, 1H) 7.53(d, J=9.5Hz, 1H) 7.29(d, J=8.7Hz, 2H) 7.13-7.21(m, 3H) 4.46(d, J=5.9Hz, 2H) 4.06-4.17(m, 2H) 3.85(s, 3H) 3.72-3.82(m, 5H) 2.95(q, J=7.5Hz, 2H) 1.24(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0663] 化合物37的合成



[0665] 中间体R1的制备

[0666] 中间体R1如下制备: 遵循针对中间体E3所报告的合成, 起始于中间体D2 (7.06mmol), 并且得到2.53g灰白色固体(86%)。

[0667] 中间体R2的制备

[0668] 中间体R2如下制备: 遵循针对中间体E4所报告的合成, 起始于中间体R1 (6.06mmol), 并且得到3.2g黄色油状物, 将其按原样不经纯化用于下一步骤中。

[0669] 中间体R3的制备

[0670] 中间体R3如下制备:遵循针对中间体E5所报告的合成,起始于中间体R2(6.06mmol理论值),并且得到2.22g黄色油状物(87%,经2步)。

[0671] 中间体R4的制备

[0672] 向中间体R3(2.22g, 5.13mmol)在MeOH(52mL)中的溶液中滴加TMSCl(5.2mL, 41mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h,并真空浓缩。将Et₂O添加至残余物中,并研磨胶状物。将溶剂在减压下去除,以给出呈浅绿色固体的2.06g中间体R4(99%)。

[0673] 中间体R5的制备

[0674] 将中间体R4(1.00g, 2.47mmol)在乙酸(25mL)中的溶液用四甲氧基甲烷(0.82mL, 6.17mmol)处理并在室温搅拌1h。添加额外量的四甲氧基甲烷(0.82mL, 6.17mmol),并将混合物在室温搅拌30min。将反应混合物倾倒入DCM和水中。将混合物用K₂CO₃粉末碱化,并将各层分离。将水层用DCM萃取(一次),并将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发。将残余物(685mg)通过制备型LC纯化(不规则SiOH 40μm, 24g, 液体注射(DCM), 流动相:DCM/MeOH, 梯度为从100:0至85:15),以给出呈无色油状物的445mg中间体R5(48%)。

[0675] 中间体R6的制备

[0676] 中间体R6如下制备:遵循针对中间体P8所报告的合成,起始于中间体R5(1.19mmol),并且得到0.45g无色油状物(72%)。

[0677] 中间体R7的制备

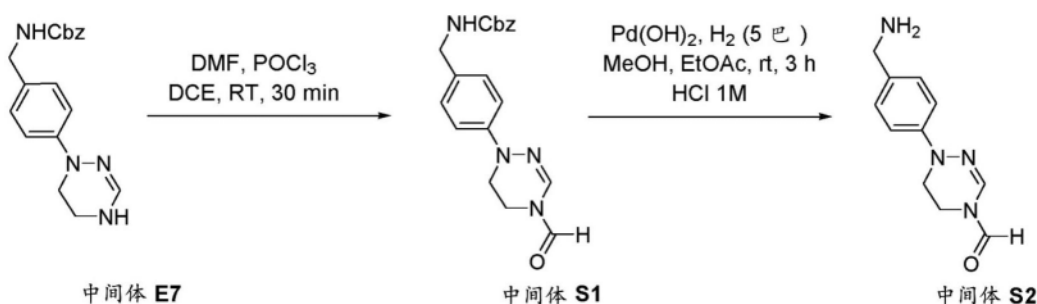
[0678] 中间体R7如下制备:遵循针对中间体P9所报告的合成,起始于中间体R6(0.61mmol),并且得到0.24g无色油状物(96%)。

[0679] 化合物37的制备

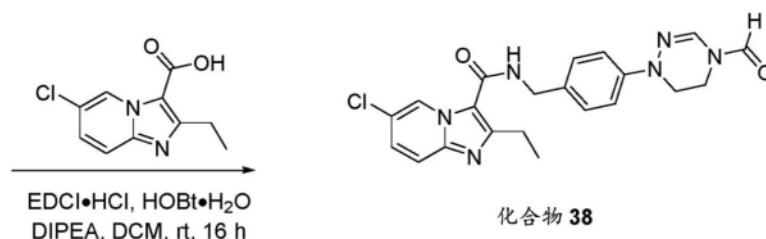
[0680] 向6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[1216142-18-5](87.3mg, 0.388mmol)、中间体R7(158mg, 0.388mmol)和DIPEA(0.335mL, 1.94mmol)在DMF(5.3mL)中的混合物中连续添加EDCI·HCl(74.5mg, 0.388mmol)和HOBt·H₂O(59.5mg, 0.388mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h并真空蒸发。将粗制混合物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm, 12g, 干负载(Celite®), 流动相:庚烷/EtOAc, 梯度为从80:20至30:70)。将所希望的级分合并,并在真空下蒸发。将产物(163mg)在Et₂O中超声处理并过滤,以给出呈白色固体的118mg化合物37(53%)。

[0681] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.09(d, J=1.6Hz, 1H) 8.47(t, J=5.9Hz, 1H) 7.68(d, J=9.5Hz, 1H) 7.42-7.50(m, 2H) 7.16-7.25(m, 2H) 4.49(d, J=5.9Hz, 2H) 4.07-4.15(m, 2H) 3.83(s, 3H) 3.53-3.61(m, 2H) 3.00(q, J=7.5Hz, 2H) 1.27(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0682] 化合物38的合成



[0683]



[0684] 中间体S1的制备

[0685] 在室温,向DMF (103 μ L, 1.33mmol) 在DCE (6.5mL) 中的溶液中添加POCl₃ (123 μ L, 1.33mmol), 并将混合物在室温搅拌30min。然后将混合物冷却至0℃, 并滴加在DCE (6.5mL) 中的中间体E7 (430mg, 1.33mmol), 并将混合物在0℃搅拌2小时。添加水和DCM。将水层用NaHCO₃缓慢地碱化至pH 8。将各层分离, 并将水层用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发, 以得到呈黄色固体的421mg中间体S1。将粗品按原样用于下一步骤中。

[0686] 中间体S2的制备

[0687] 在钢制容器 (steel vessel) 中, 将中间体S1 (421mg, 1.20mmol)、氢氧化钡 (100mg, 0.14mmol) 和HCl (1M于H₂O中) (1.2mL, 1.2mmol) 在MeOH (10.5mL) 和EtOAc (10.5mL) 中的混合物在5巴H₂下、在室温氢化3小时。将混合物在celite®垫上过滤, 以给出呈黄色固体的413mg中间体S2。将粗品按原样用于下一步骤中。

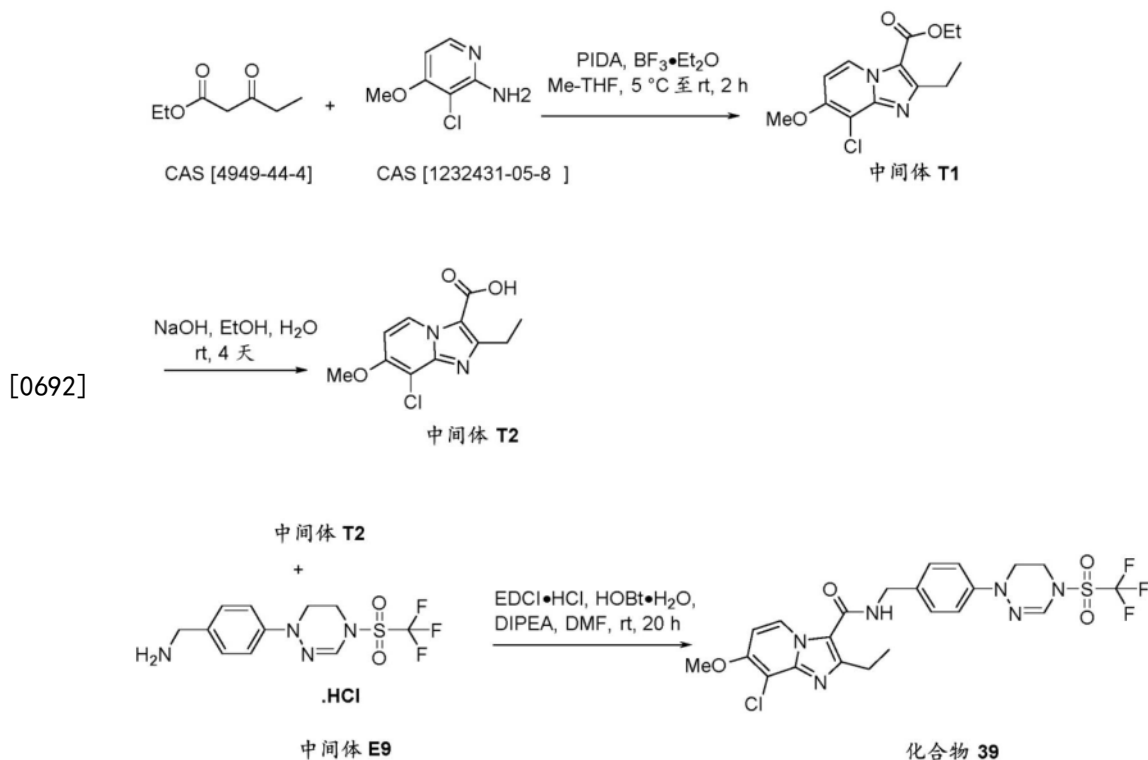
[0688] 化合物38的制备

[0689] 向6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (CAS [1216142-18-5], 240mg, 1.07mmol) 和二异丙基乙胺 (0.75mL, 4.35mmol) 在DCM (11mL) 中的溶液中添加EDCI·HCl (210mg, 1.10mmol) 和HOBT·H₂O (170mg, 1.11mmol), 然后添加中间体S2 (410mg, 1.13mmol), 并将混合物在室温搅拌16小时。添加DCM和水。将各层分离, 并将有机层用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发。将粗品通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C1810 μ m 30*150mm, 40g, 干负载 (在Celite®上), 流动相: 梯度为从80% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 20% MeCN至40% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 60% MeCN)。蒸发MeCN, 并将产物用DCM/MeOH (9:1) 萃取 (3次)。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发, 以得到176mg淡黄色固体。将其通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C1810 μ m 30*150mm, 40g, 干负载 (在Celite®上), 流动相: 梯度为从60% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 40% MeCN至45% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 55% MeCN, 经16CV)。合并所有级分, 以获得139mg黄色固体。将其通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C1810 μ m 30*150mm, 液体负载 (DMSO), 流动相: 梯度为从70%

(水性 NH_4HCO_3 0.2%), 30% ACN至50% (水性 NH_4HCO_3 0.2%), 50% ACN), 以得到39mg白色固体。将其溶解于DCM/MeOH中, 然后与先前级分合并, 蒸发并在高真空下干燥(50℃, 2h), 以得到68mg灰白色固体。将其在MeOH中共蒸发(5次), 然后在高真空下干燥(50℃, 6h), 以给出呈灰白色固体的65mg化合物38(12%)

[0690] 主要旋转异构体(84%) ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , 350K) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (br t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=9.6$, 2.0Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.47 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.78 (br t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H) 3.64 (br t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.97 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。次要旋转异构体(16%) ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , 350K) δ ppm 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (br t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=9.6$, 2.0Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.47 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.90 (m, 2H) 3.73 (m, 2H), 2.97 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0691] 化合物39的合成



[0693] 中间体T1的制备

[0694] 在5℃、在 N_2 下, 向3-氯-4-甲氧基吡啶-2-胺(CAS[1232431-05-8], 0.2g, 1.26mmol)在2-MeTHF(6mL)中的溶液中添加乙基-3-氧代戊酸酯(CAS[4949-44-4], 0.18mL, 1.26mmol)和碘苯二乙酸酯((二乙酰氧基碘)苯)(0.406g, 1.26mmol), 然后滴加三氟化硼醚合物(16.5 μL , 0.063mmol)。将溶液在5℃搅拌30min, 然后加温至室温并搅拌2小时。添加额外量的乙基-3-氧代戊酸酯(0.09mL, 0.63mmol)、碘苯二乙酸酯(0.203g, 0.63mmol)和三氟化硼醚合物(16.5 μL , 0.063mmol), 将混合物用 N_2 吹扫并在rt下搅拌1小时。添加EtOAc和水。将各层分离, 并将有机层经 MgSO_4 干燥, 滤出并浓缩。将粗品通过制备型LC纯化(规则SiOH, 30 μm , 24g液体负载(DCM), 流动相: 庚烷95%, EtOAc 5%, 等度3CV; 然后梯度至庚烷60%, EtOAc 40%, 经12CV), 以得到呈白色固体的295mg中间体T1(83%)。

[0695] 中间体T2的制备

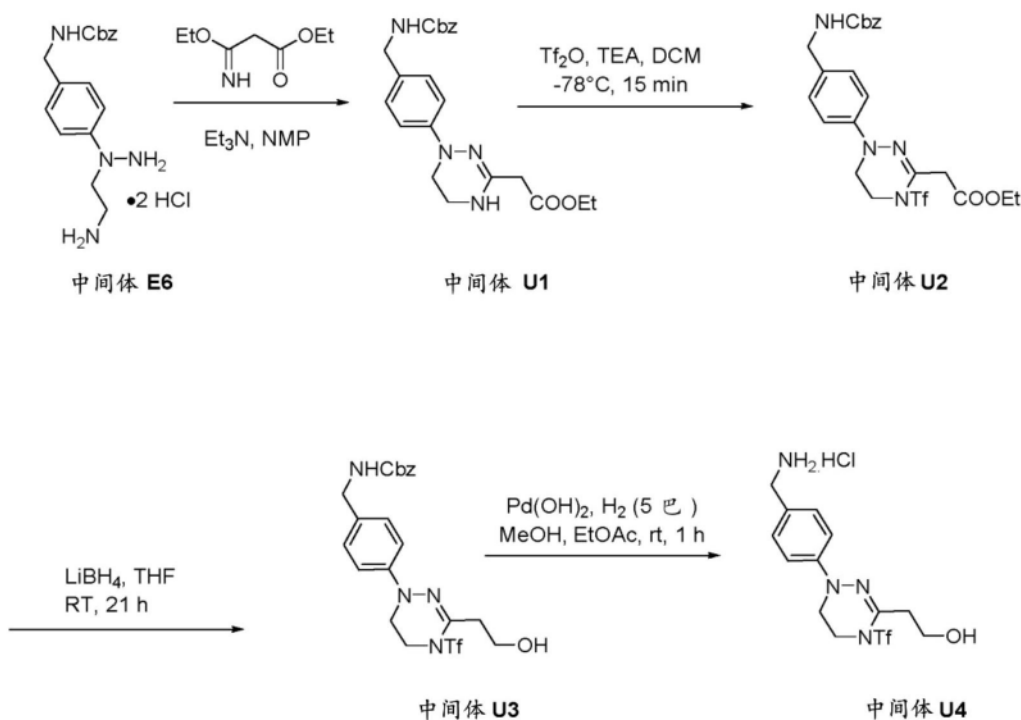
[0696] 向中间体T1 (270mg, 0.96mmol) 在水 (4.8mL) 和EtOH (4.8mL) 中的溶液中添加NaOH (115mg, 2.88mmol), 并将混合物在室温搅拌4天。将混合物蒸发, 以得到呈淡黄色固体的371mg中间体T2 (纯度71%)。将粗品按原样用于下一步骤中。

[0697] 化合物39的制备

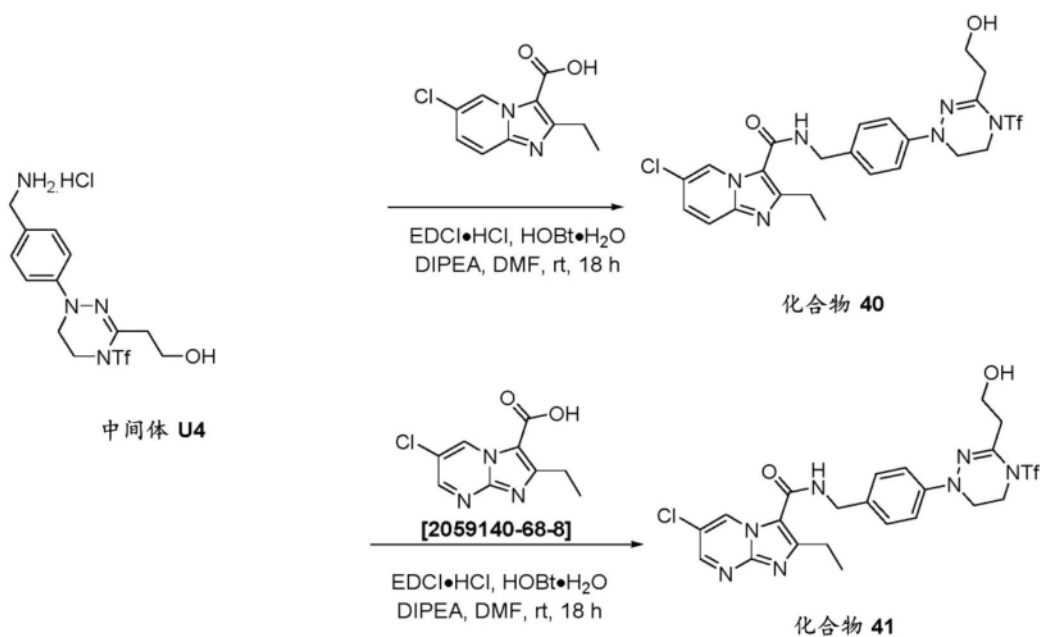
[0698] 向中间体T2 (371mg, 0.952mmol) 和二异丙基乙胺 (0.50mL, 2.90mmol) 在DMF (9.5mL) 中的溶液中添加HOBt · H₂O (160mg, 1.05mmol) 和EDCI · HCl (195mg, 1.02mmol), 然后添加中间体E9 (400mg, 0.959mmol)。将混合物在rt下搅拌20小时。将混合物蒸发, 然后吸收进DCM中, 并添加饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离, 并用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发, 以给出橙色胶状物。将粗品通过制备型LC纯化 (不规则SiOH, 15-40μm, 50g, 液体负载 (于DCM中), 流动相梯度: 从庚烷75%, EtOAc/MeOH (9:1) 25% 至庚烷25%, EtOAc/MeOH (9:1) 75%, 经12CV)。合并干净级分并蒸发, 以得到312mg淡黄色固体。将其通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C18 10μm 30*150mm, 40g, 干负载 (在Celite®上), 流动相: 梯度为从55% (水性NH₄HCO₃ 0.2%)、45% MeCN至5% (水性NH₄HCO₃ 0.2%)、95% MeCN (经12CV)), 以得到286mg灰白色固体。将其在MeCN (悬浮液) 中超声处理然后滤出。将固体在高真空下干燥 (50°C, 6h), 以得到呈白色固体的230mg化合物39 (43%)。

[0699] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.35 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.12-7.23 (m, 3H), 4.45 (br d, J=5.9Hz, 2H), 4.07 (br d, J=4.4Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (t, J=4.6Hz, 2H), 2.95 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0700] 化合物40和化合物41的合成



[0701]



[0702] 中间体U1的制备

[0703] 在密封管中,将中间体E6 (1.00g, 2.58mmol)、乙基-3-乙氧基-3-亚氨基丙酸酯盐酸盐(CAS[2318-25-4], 2.17g, 7.75mmol)和三乙胺(1.08mL, 7.75mmol)在NMP(14mL)中的混合物在150℃搅拌18h。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将水相用EtOAc萃取(x3)。将合并的有机相用饱和NaCl洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,以给出1.85g棕色油状物。将其稀释于EtOAc中,并用NaCl的稀释溶液洗涤。将有机层经MgSO₄干燥并浓缩,以给出1.03g中间体U1。基于理论量,将粗产物按原样用于下一步骤中。

[0704] 中间体U2的制备

[0705] 在-78℃,向中间体U1(900mg,2.19mmol)和三乙胺(914μL,6.58mmol)在干DCM(45mL)中的溶液中滴加在DCM中的Tf₂O 1M(3.1mL,3.1mmol),并将反应混合物搅拌15min。将反应混合物用DCM和水稀释。将有机相经MgSO₄干燥,滤出并蒸发,以给出1.0g。将残余物通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm,40g,液体负载(DCM),流动相梯度:(EtOAc/MeOH(90:10))于庚烷中,从0至50%经5CV,然后等度5CV),以给出呈橙棕色油状物的456mg中间体U2(38%)。

[0706] 中间体U3的制备

[0707] 将氢化硼锂(276μL;0.553mmol)添加至中间体U2(150mg;0.276mmol)在THF(5mL)中的溶液中,并将溶液在室温搅拌15小时。添加另外的氢化硼锂(276μL,0.553mmol),并将反应混合物搅拌6小时。将反应混合物用EtOAc和水稀释。将水层再次用EtOAc萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤(3次),经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,以给出呈黄色残余物的132mg中间体U3(95%)。

[0708] 中间体U4的制备

[0709] 因此,中间体U4的制备与中间体S2相同,起始于中间体U3(0.132g,0.26mmol),得到0.11g(定量)。

[0710] 化合物40的制备

[0711] 向6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[1216142-18-5],67mg,0.300mmol)、中间体U4(110mg,0.300mmol)、和二异丙基乙胺(155μL,0.901mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加EDCI·HCl(58mg,0.30mmol)和HOBt·H₂O(46mg,0.30mmol),并将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物浓缩。将残余物吸收进EtOAc和水中。将有机层用饱和NaCl洗涤,经MgSO₄干燥,滤出并浓缩,以给出143mg。将粗品通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40μm,80g,液体负载(DCM),流动相梯度:(EtOAc/MeOH(90:10))于庚烷中,从0至50%经5CV,然后等度5CV),以给出100mg白色固体。将其通过反相纯化(球形C18,25μm,40g YMC-ODS-25,干负载(Celite®),流动相梯度:从55%(水性NH₄HCO₃0.2%),45%MeCN至75%(水性NH₄HCO₃0.2%)MeCN),以给出19mg和59mg残余物,将其与EtOH和MeCN共蒸发,得到呈淡黄色固体的80mg化合物40(合并产率:57%)。

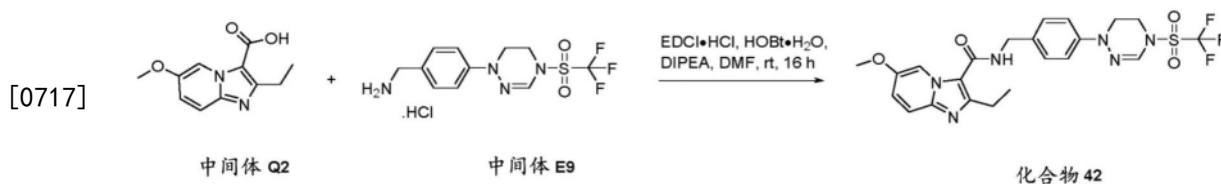
[0712] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δppm 9.03-9.13(m,1H)8.41(br t,J=6.0Hz,1H)7.66(d,J=9.5Hz,1H)7.45(dd,J=9.5,1.9Hz,1H)7.32(d,J=8.5Hz,2H)7.16(d,J=8.5Hz,2H)4.66(t,J=5.7Hz,1H)4.47(d,J=6.0Hz,2H)3.96(br t,J=5.0Hz,2H)3.84(t,J=4.9Hz,2H)3.73(q,J=6.6Hz,2H)2.98(q,J=7.6Hz,2H)2.74(t,J=6.9Hz,2H)1.26(t,J=7.6Hz,3H)

[0713] 化合物41的制备

[0714] 因此,化合物41的制备与化合物40相同,起始于6-氯-2-乙基-咪唑并[1,2-a]-嘧啶-3-羧酸(CAS[2059140-68-8],0.32mmol)和中间体U4(0.32mmol),得到0.067g(37%)淡绿色固体。

[0715] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δppm 9.39(d,J=2.5Hz,1H)8.68(d,J=2.5Hz,1H)8.55(t,J=5.8Hz,1H)7.31(m,J=8.5Hz,2H)7.15(m,J=8.5Hz,2H)4.70(t,J=5.7Hz,1H)4.47(d,J=6.0Hz,2H)3.95(br t,J=4.9Hz,2H)3.79-3.88(m,2H)3.72(q,J=6.6Hz,2H)3.01(q,J=7.4Hz,2H)2.73(t,J=6.8Hz,2H)1.27(t,J=7.6Hz,3H)

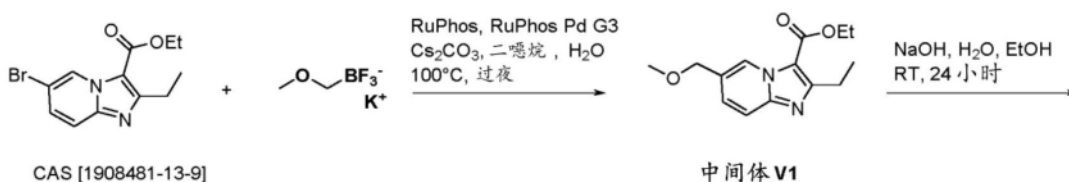
[0716] 化合物42的合成



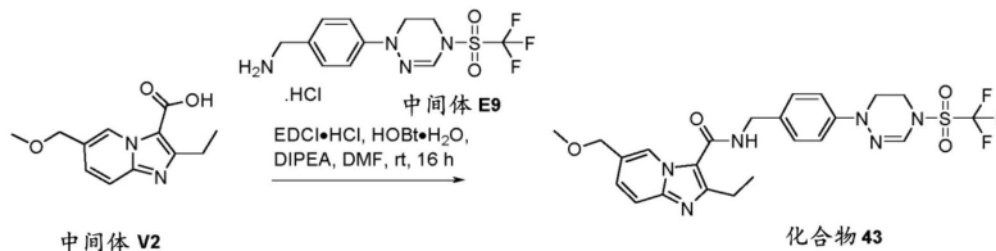
[0718] 向中间体Q2 (125mg, 0.568mmol) 在二异丙基乙胺 (0.4mL, 2.32mmol) 和DMF (6mL) 中的溶液中添加EDCI · HCl (145mg, 0.756mmol)、HOBT · H₂O (120mg, 0.784mmol), 然后添加中间体E9 (205mg, 0.571mmol)。将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物蒸发, 并吸收进DCM和饱和NaHCO₃水溶液中。将各层分离, 并将有机层用水、盐水 (两次) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发。将粗品通过制备型LC纯化 (规则SiOH, 30μm, 24g, 液体负载 (DCM), 流动相梯度: 从庚烷80%, EtOAc/MeOH (9:1) 20%至庚烷20%, EtOAc/MeOH (9:1) 80%, 经12CV), 以得到166mg白色固体。将其从MeCN再结晶, 然后滤出并在高真空下干燥, 以得到呈白色固体的107mg化合物42 (36%)。

[0719] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.64 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.30 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 3H), 4.47 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.08 (br t, J=4.5Hz, 2H), 3.83 (br t, J=4.5Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.24 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0720] 化合物43的合成



[0721]



[0722] 中间体V1的制备

[0723] 在密封管中, 将咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-羧酸、6-溴-2-乙基-乙酯 (CAS [1908481-13-9], 400mg, 1.35mmol), 钾(甲氧基甲基)三氟硼酸酯 (614mg, 4.04mmol) 和碳酸铯 (1.32g, 4.04mmol) 在1,4-二噁烷 (3.44mL) 和水 (0.49mL) 中的悬浮液用N₂吹扫。添加RuPhos (62.8mg, 0.135mmol) 和RuPhos Pd G3 (113mg, 0.135mmol), 将混合物再次用N₂吹扫, 然后在100℃搅拌过夜。将混合物滤出然后将滤液蒸发。将粗品通过制备型LC纯化 (规则SiOH, 30μm, 50g, 干负载 (在 Celite® 上), 流动相梯度: 从庚烷90%, EtOAc/MeOH (9:1) 10%至庚烷50%, EtOAc/MeOH (9:1) 50%, 经12CV) 以获得呈无色胶状物的317mg中间体V1, 将其静置结晶 (66%)。

[0724] 中间体V2的制备

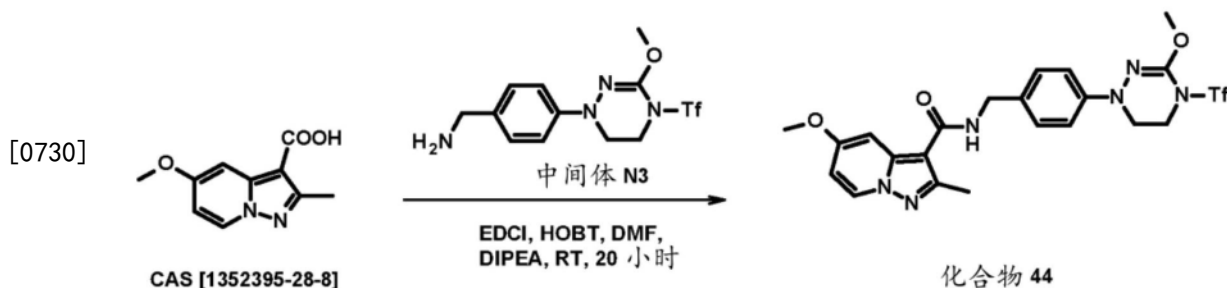
[0725] 向中间体V1 (317mg, 0.894mmol) 在水 (4mL) 和EtOH (4mL) 中的溶液中添加NaOH (107mg, 2.68mmol), 并将混合物在室温搅拌24小时。将混合物蒸发, 以得到呈黄色胶状物的518mg中间体V2。将粗品按原样用于下一步骤中。

[0726] 化合物43的制备

[0727] 因此, 化合物43的制备与化合物42相同, 起始于中间体V2 (0.9mmol) 和中间体E9 (0.84mmol), 得到0.113g (22%) 白色固体。

[0728] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.38 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.19 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.43-4.51 (m, 4H), 4.08 (br t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.83 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

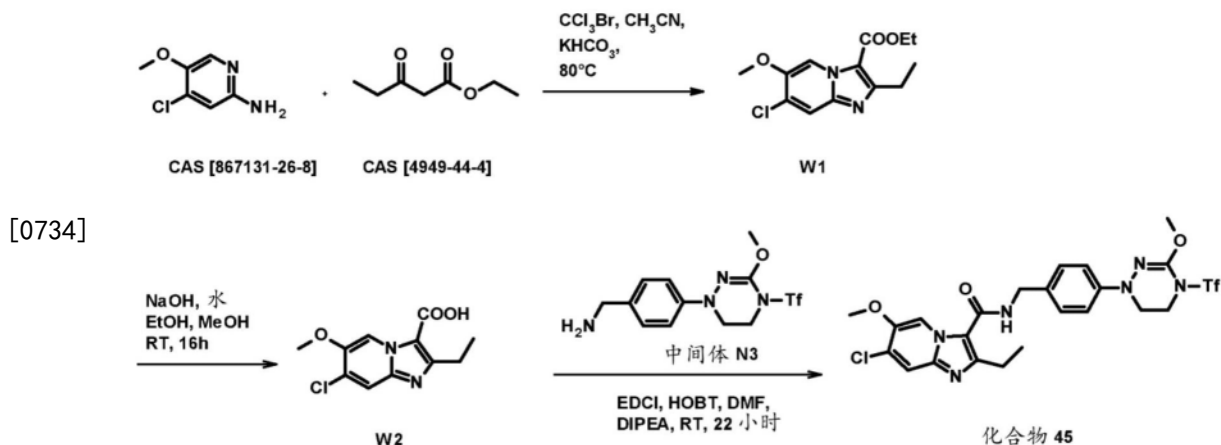
[0729] 化合物44的合成



[0731] 因此, 化合物44的制备与化合物42相同, 起始于5-甲氧基-2-甲基吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-羧酸 (CAS[1352395-28-8], 0.37mmol) 和中间体N3 (0.37mmol), 得到0.19g (42%) 白色固体。

[0732] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.91 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 7.43 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H) 7.12-7.23 (m, 2H) 6.64 (dd, $J=7.6, 2.8\text{Hz}$, 1H) 4.44 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H) 4.07-4.15 (m, 2H) 3.86 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.53-3.60 (m, 2H) 2.53 (s, 3H)

[0733] 化合物45的合成



[0735] 中间体W1的制备

[0736] 向4-氯-5-甲氧基吡啶-2-胺 (CAS[867131-26-8], 500mg, 3.15mmol) 在干乙腈 (7.5mL) 中的溶液中添加乙基3-氧代戊酸乙酯3-氧代戊酸酯 (0.90mL, 6.3mmol)、溴三氯甲烷 (1.1mL, 11mmol) 和碳酸氢钾 (947mg, 9.46mmol)。将混合物在80℃搅拌16小时。将反应混合物稀释于EtOAc和水中。然后将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 滤出并蒸发。将残余物

通过制备型LC纯化(不规则SiOH 15-40 μ m, 40g, 干负载于celite®上, 流动相梯度: 庚烷/EtOAc 95/5至庚烷/EtOAc 40/60, 经15CV), 以给出呈黄色固体的458mg中间体W1 (51%产率)。

[0737] 中间体W2的制备

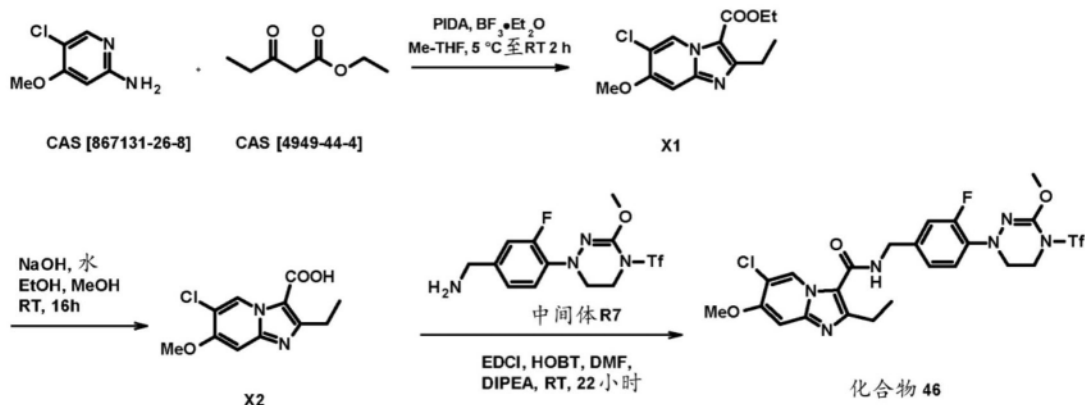
[0738] 将中间体W1 (456mg, 1.61mmol) 和NaOH (194mg, 4.86mmol) 在水 (8.1mL)、EtOH (8.1mL) 和MeOH (9.8mL) 中的混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物蒸发。将残余物用MeOH溶解, 并用HCl的3N水溶液酸化。将溶液蒸发, 以给出726mg黄色固体。将DCM和MeOH添加至黄色固体中。然后将混合物滤出, 并将滤液蒸发, 以给出呈米色固体的443mg中间体W2 (93%纯度, 定量)。

[0739] 化合物45的制备

[0740] 因此, 化合物45的制备与化合物42相同, 起始于中间体W2 (0.46mmol) 和中间体N3 (0.46mmol), 得到0.19g (69%) 米色固体。

[0741] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.77 (s, 1H) 8.32 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.29 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H) 7.15 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 4.46 (br d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H) 4.10 (br t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.85 (s, 3H) 3.74 (br t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H) 2.95 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[0742] 化合物46的合成



[0744] 中间体X1的制备

[0745] 因此, 中间体X1的制备与中间体T1相同, 起始于5-氯-4-甲氧基吡啶-2-胺CAS [662117-63-7] (6.31mmol), 得到1.23g (69%) 淡黄色固体。

[0746] 中间体X2的制备

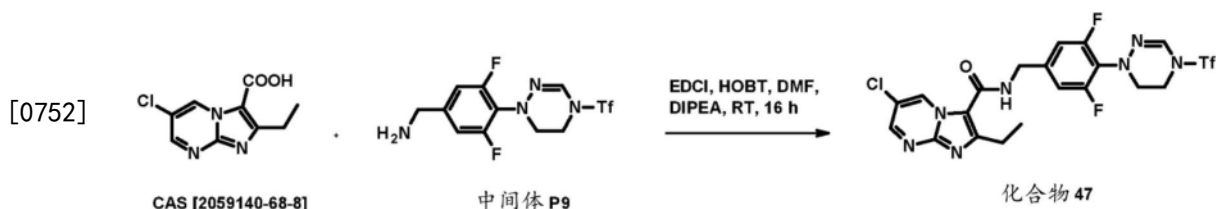
[0747] 因此, 中间体X2的制备与中间体V2相同, 起始于中间体X1 (4.35mmol), 得到0.83g (75%) 淡黄色固体。

[0748] 化合物46的制备

[0749] 因此, 化合物46的制备与化合物42相同, 起始于中间体X2 (0.45mmol) 和中间体R7 (0.43mmol), 得到0.14g (48%) 白色固体。

[0750] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.11 (s, 1H), 8.27 (br t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 4.47 (br d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.13 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 2H), 2.96 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

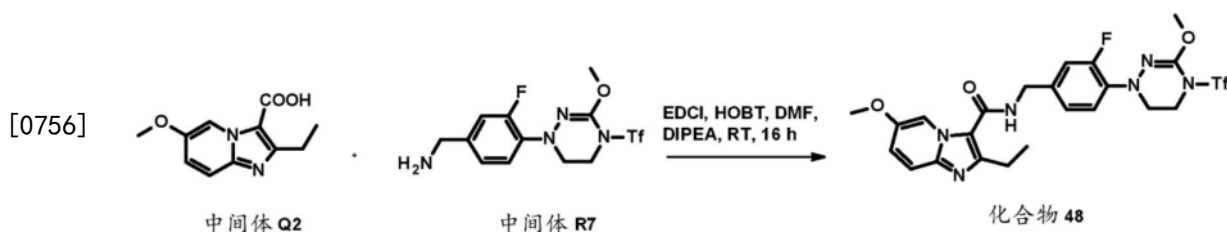
[0751] 化合物47的合成



[0753] 因此,化合物47的制备与化合物42相同,起始于中间体6-氯-2-乙基-咪唑并[1,2-a]-嘧啶-3-羧酸CAS[2059140-68-8] (0.38mmol) 和中间体P9 (0.31mmol),得到0.027g (15%) 白色蓬松固体。

[0754] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.35 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.63 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.52 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 4.46 (br d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.01 (br s, 2H), 3.57 (br t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 2.98 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.23 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

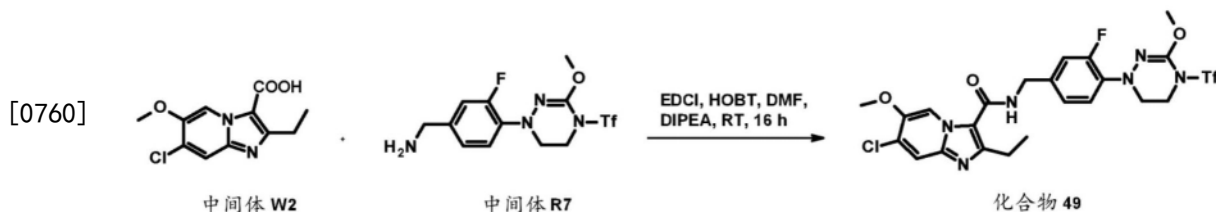
[0755] 化合物48的合成



[0757] 因此,化合物48的制备与化合物42相同,起始于中间体Q2 (0.52mmol) 和中间体R7 (0.51mmol),得到0.15g (52%) 白色固体。

[0758] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.67 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.31 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 4.49 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 2H), 2.98 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)

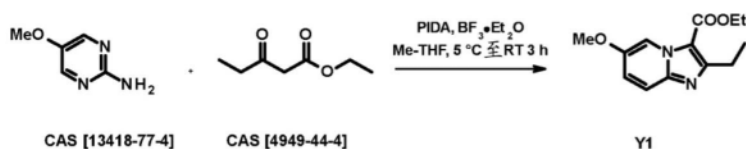
[0759] 化合物49的合成



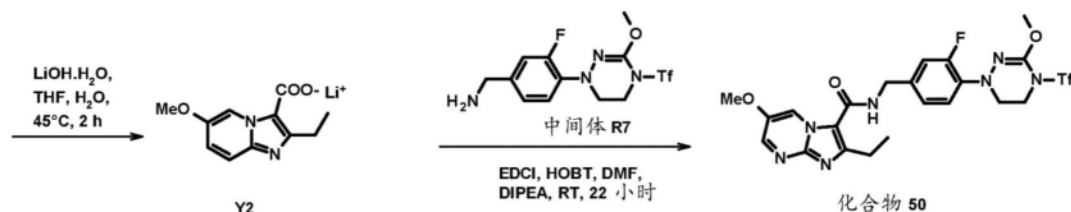
[0761] 因此,化合物49的制备与化合物42相同,起始于中间体W2 (0.44mmol) 和中间体R7 (0.44mmol),得到0.164g (62%) 白色固体。

[0762] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.80 (s, 1H) 8.36 (br t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.45 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 7.15-7.26 (m, 2H) 4.50 (br d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H) 4.10 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.56 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H) 2.98 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 1.26 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)

[0763] 化合物50的合成



[0764]



[0765] 中间体Y1的制备

[0766] 因此,中间体Y1的制备与中间体X1相同,起始于2-氨基-5-甲氧基咪唑CAS[13418-77-4] (75.92mmol),得到4.94g (26%) 黄色固体。

[0767] 中间体Y2的制备

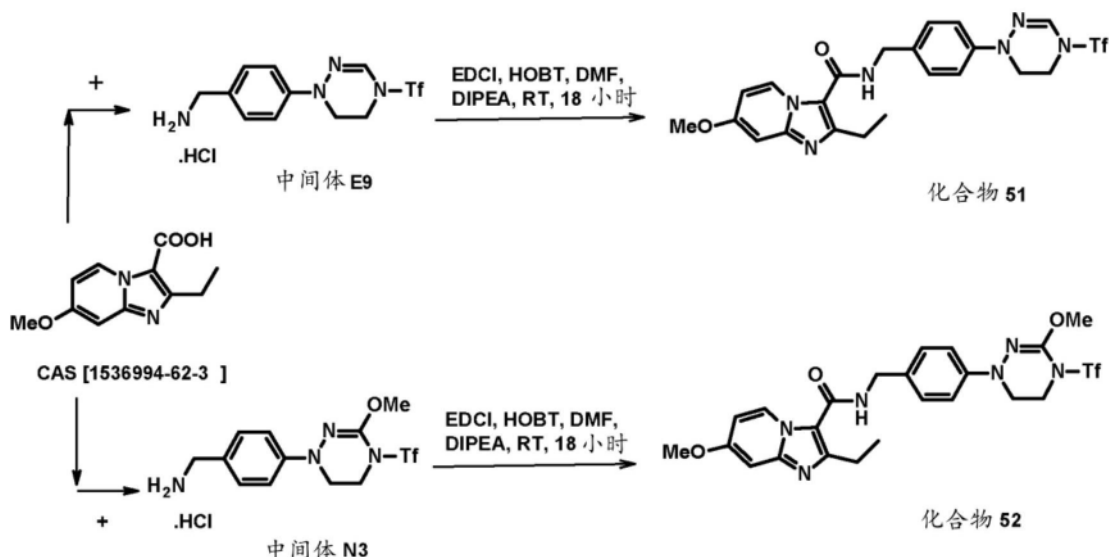
[0768] 向中间体Y1 (150mg, 0.602mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中添加LiOH (75.8mg, 1.81mmol) 在水 (1.5mL) 中的溶液。将反应混合物在45℃搅拌2小时。将混合物蒸发,以得到呈黄色固体的218mg中间体Y2。将粗品按原样用于下一步骤中。

[0769] 化合物50的制备

[0770] 因此,化合物50的制备与化合物42相同,起始于中间体Y2 (0.6mmol) 和中间体R7 (0.55mmol),得到0.098g (31%) 白色固体。

[0771] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.96 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 8.41 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.53-3.59 (m, 2H), 3.02 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[0772] 化合物51和化合物52的合成



[0774] 化合物51的制备

[0775] 因此,化合物51的制备与化合物42相同,起始于2-乙基-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-羧酸 (CAS[1536994-62-3], 0.46mmol) 和中间体E9 (0.46mmol),得到0.195g (72%)

白色固体。

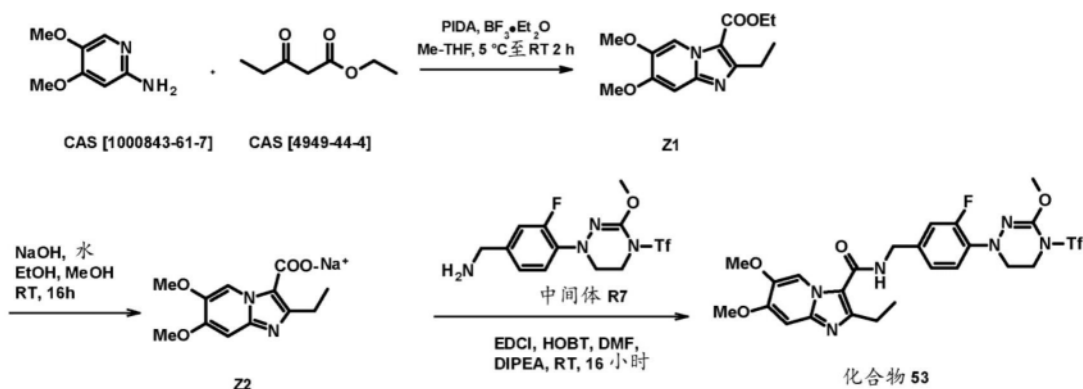
[0776] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.83 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.19 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H) 7.25-7.34 (m, 3H) 7.18 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.00 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) 6.70 (dd, $J=7.6, 2.6\text{Hz}$, 1H) 4.44 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H) 4.07 (br t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H) 3.78-3.88 (m, 5H) 2.92 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H) 1.24 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[0777] 化合物52的制备

[0778] 因此, 化合物52的制备与化合物42相同, 起始于2-乙基-7-甲氧基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-羧酸 (CAS [1536994-62-3], 0.46mmol) 和中间体N3 (0.46mmol), 得到0.178g (69%) 白色固体。

[0779] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.84 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.16 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 7.28 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 7.14 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H) 6.99 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H) 6.70 (dd, $J=7.7, 2.7\text{Hz}$, 1H) 4.43 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H) 4.10 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H) 3.84 (m, 6H) 3.73 (br t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H) 2.91 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H) 1.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)

[0780] 化合物53的合成



[0782] 中间体Z1的制备

[0783] 因此, 中间体Z1的制备与中间体X1相同, 起始于4,5-二甲氧基-吡啶-2-基胺CAS [1000843-61-7] (1.3mmol), 得到0.135g (37%) 淡黄色固体

[0784] 中间体Z2的制备

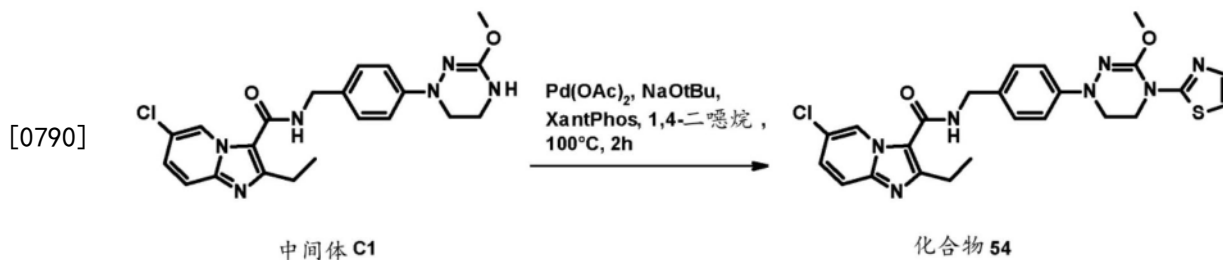
[0785] 因此, 中间体Z2的制备与中间体X2相同, 起始于中间体Z1 (0.49mmol), 得到0.209g (63%) 淡黄色固体。

[0786] 化合物53的制备

[0787] 因此, 化合物53的制备与化合物42相同, 起始于中间体Z2 (0.48mmol) 和中间体R7 (0.4mmol), 得到0.149g (39%, 经最后2步) 白色固体。

[0788] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 8.11 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.47 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.53-3.59 (m, 2H), 2.95 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

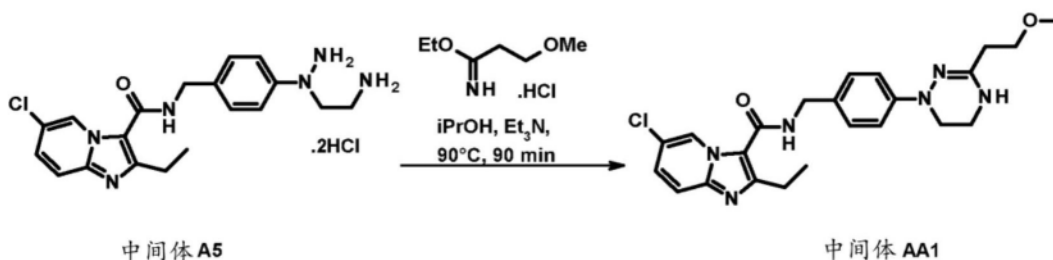
[0789] 化合物54的合成



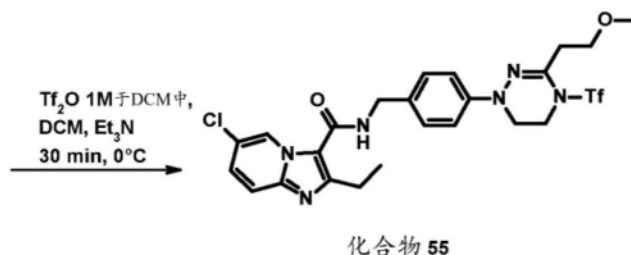
[0791] 将中间物C1 (190mg, 0.445mmol)、2-溴噻唑 (48.1 μ L, 0.534mmol) 和叔丁醇钠 (214mg, 2.23mmol) 在干1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物用N₂吹扫 (3次)。添加XantPhos (51.5mg, 89.0 μ mol) 和Pd(OAc)₂ (9.99mg, 44.5 μ mol), 并将混合物用N₂吹扫 (3次)。将反应混合物在100℃搅拌2小时。将反应混合物用EtOAc/MeOH (95/5) 和水稀释。将水层用EtOAc萃取 (两次)。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发, 以给出黄色固体。将固体通过制备型LC纯化 (规则SiOH 30 μ m, 25g, 干负载(celite®), 流动相梯度: DCM 100%至DCM/(DCM:MeOH 80:20) 90/10, 经15CV)。将含有产物的级分合并, 并在真空下蒸发, 以给出浅黄色固体。将固体在Et₂O中研磨, 滤出, 用Et₂O洗涤并且然后在真空下干燥, 以给出呈白色固体的153mg化合物54 (67%产率)。

[0792] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (d, J=1.5Hz, 1H) 8.42 (t, J=5.9Hz, 1H) 7.66 (d, J=9.6Hz, 1H) 7.45 (dd, J=9.5, 2.1Hz, 1H) 7.40 (d, J=3.7Hz, 1H) 7.27 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.22 (d, J=8.7Hz, 2H) 7.17 (d, J=3.7Hz, 1H) 4.46 (d, J=5.8Hz, 2H) 4.20 (t, J=5.1Hz, 2H) 3.92 (s, 3H) 3.67 (t, J=5.1Hz, 2H) 2.98 (q, J=7.6Hz, 2H) 1.26 (t, J=7.6Hz, 3H)

[0793] 化合物55的合成



[0794]



[0795] 中间物AA1的制备

[0796] 在密封管中, 将中间物A5 (300mg, 0.652mmol)、3-甲氧基丙亚胺酸乙酯盐酸盐 (328mg, 1.96mmol) 和三乙胺 (272 μ L, 1.96mmol) 在2-丙醇 (6mL) 中的混合物在90℃搅拌1.5h。冷却至室温后, 将反应混合物浓缩。将残余物吸收进EtOAc中, 并添加NaHCO₃水溶液 (1%)。分离后, 将水相用EtOAc萃取 (两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 滤出并浓缩, 以给出呈淡黄色油状物的280mg中间物AA1, 将其静置结晶 (94%)。

[0797] 化合物55的制备

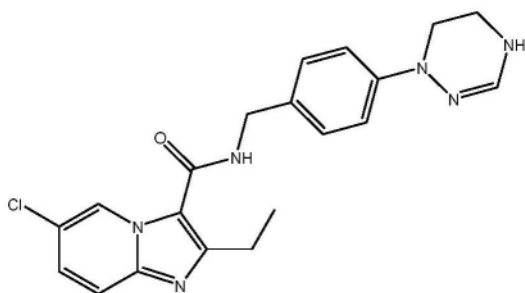
[0798] 将三乙胺 (0.281mL, 2.02mmol) 添加至中间体AA1 (230mg, 0.506mmol) 在干DCM (4.6mL) 中的溶液中。然后将溶液在0℃冷却(冰/水浴)。滴加Tf₂O的1M溶液 (1.01mL, 1.01mmol), 并将反应混合物在0℃搅拌30min。添加DCM和NaHCO₃水溶液 (10%)。将各层分离, 并将水层用DCM萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发, 以获得棕色胶状物, 将其通过制备型LC纯化 (规则SiOH, 30μm, 24g, 液体负载 (DCM), 流动相梯度: 从庚烷90%, EtOAc/MeOH (9:1) 10%至庚烷25%, EtOAc/MeOH (9:1) 75%, 经12CV)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以给出208mg黄色固体。将其通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C1825μm 30*150mm, 40g, 干负载 (Celite®) 流动相: 梯度为从60% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 40% MeCN至100% MeCN, 经12CV)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以得到175mg黄色固体。将其通过制备型LC纯化 (规则SiOH, 30μm, 24g, 液体负载 (DCM), 流动相梯度: 从庚烷90%, EtOAc/MeOH (9:1) 10%至庚烷25%, EtOAc/MeOH (9:1) 75%, 经12CV)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以给出146mg白色固体。将其通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C1825μm 30*150mm, 40g, 干负载 (Celite®) 流动相: 梯度为从60% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 40% MeCN/MeOH (1:1) 至15% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 85% MeCN/MeOH (1:1), 经14CV)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以得到129mg白色固体。将其通过手性SFC纯化 (固定相: 二乙基氨基丙基5μm 150x21.2 mm, 流动相: 90% CO₂, 10% MeOH)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以得到94mg白色固体。将其在MeCN (10mL) 中超声处理并蒸发 (3次), 然后添加MeCN (5mL), 将产物过滤并在高真空下干燥 (50℃, 2h), 以得到呈白色固体的84mg化合物55 (28%)

[0799] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.07 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.44 (br t, J=5.7Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.45 (dd, J=9.4, 2.1Hz, 1H), 7.32 (m, J=8.7Hz, 2H), 7.16 (m, J=8.7Hz, 2H), 4.47 (br d, J=5.9Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.66 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.26-3.29 (m, 3H), 2.98 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.82 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)

[0800] 根据本文描述的程序来制备以下化合物:

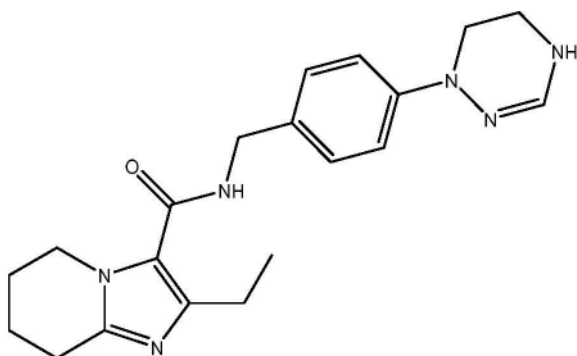
[0801] 化合物56

[0802]



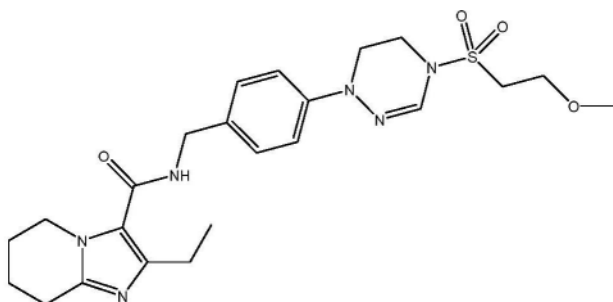
[0803] 化合物57

[0804]



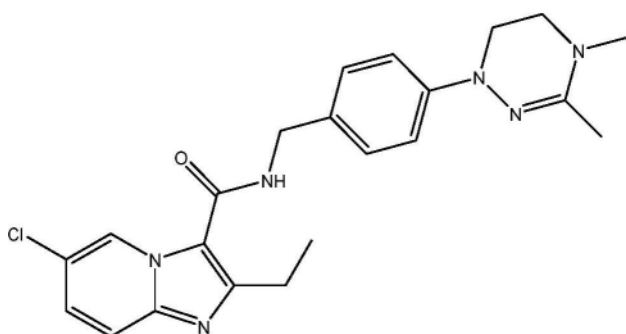
[0805] 化合物58

[0806]



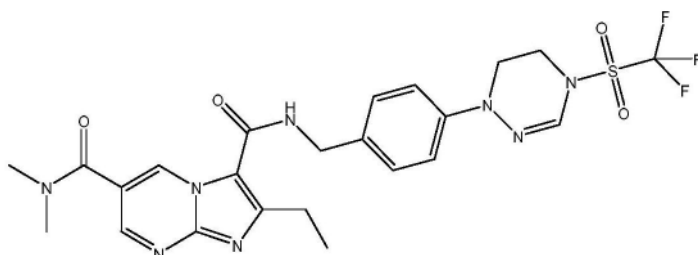
[0807] 化合物59

[0808]



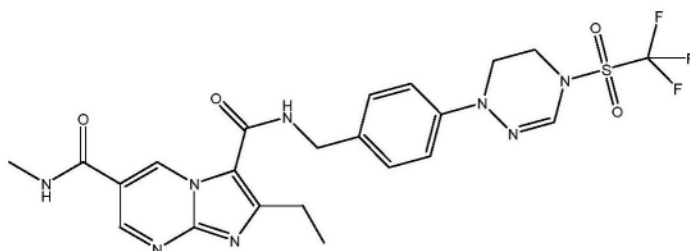
[0809] 化合物60

[0810]



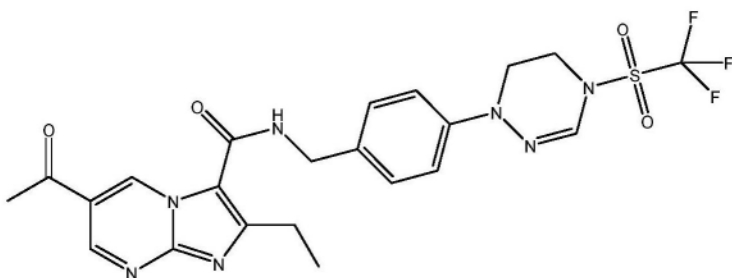
[0811] 化合物61

[0812]



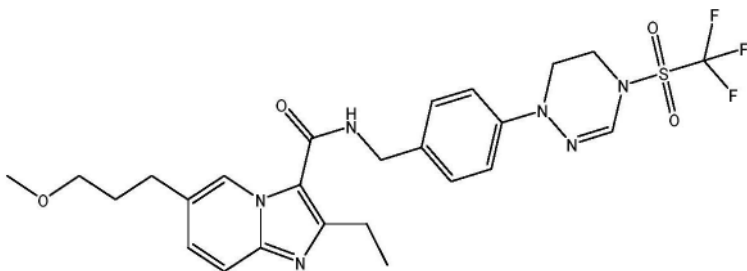
[0813] 化合物62

[0814]



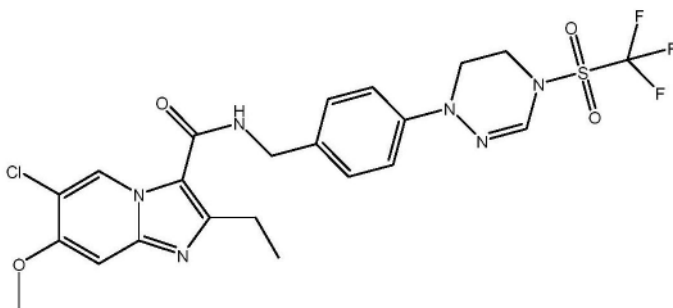
[0815] 化合物63

[0816]



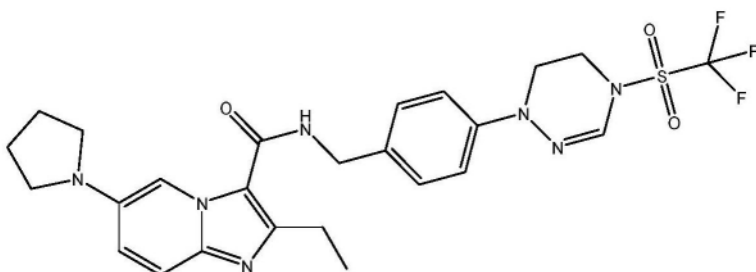
[0817] 化合物64

[0818]



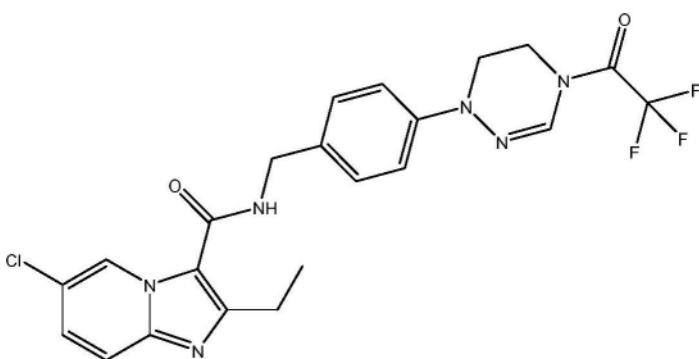
[0819] 化合物65

[0820]



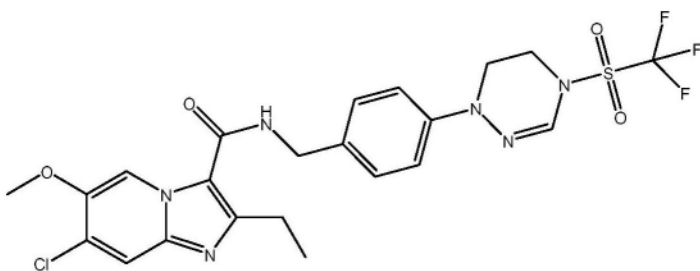
[0821] 化合物66

[0822]



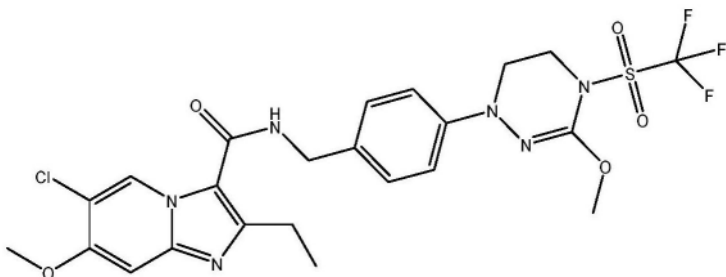
[0823] 化合物67

[0824]



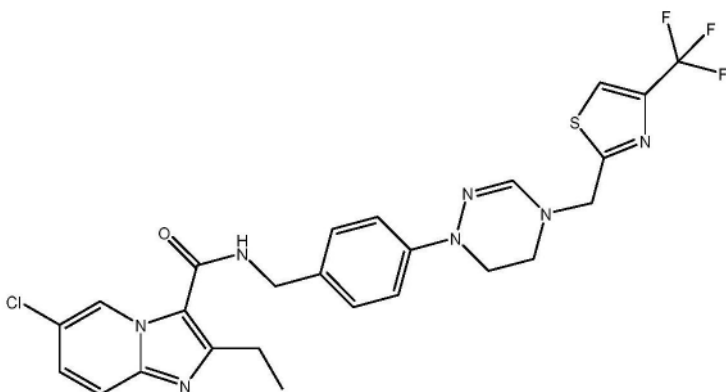
[0825] 化合物68

[0826]



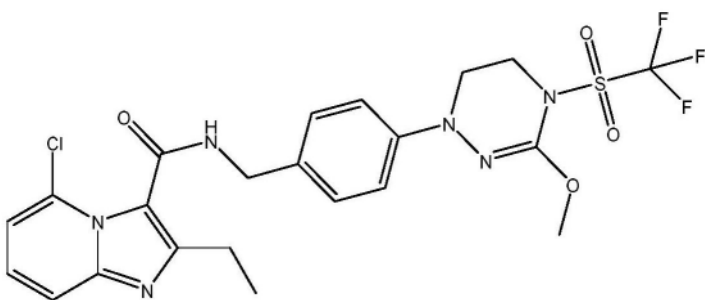
[0827] 化合物69

[0828]



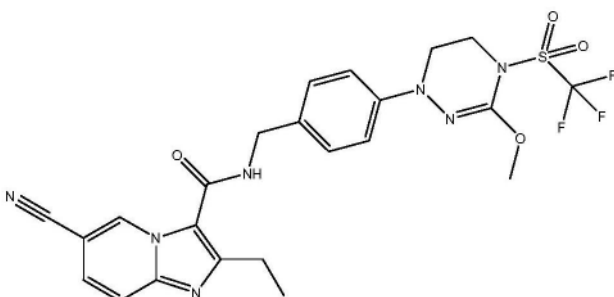
[0829] 化合物70

[0830]



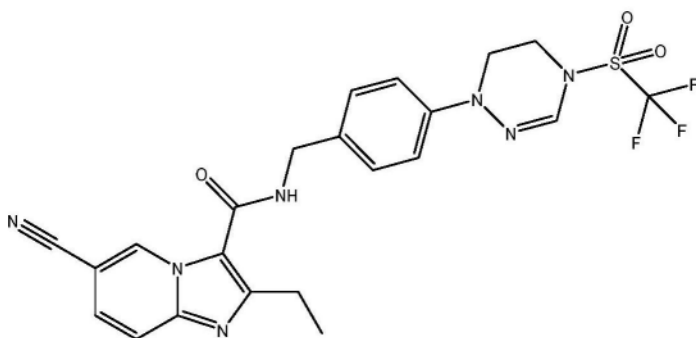
[0831] 化合物71

[0832]

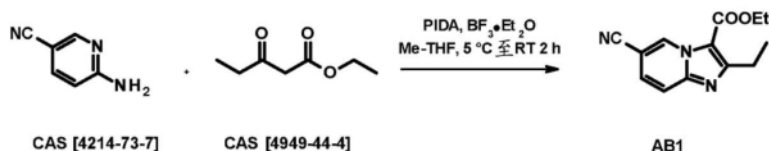


[0833] 化合物72

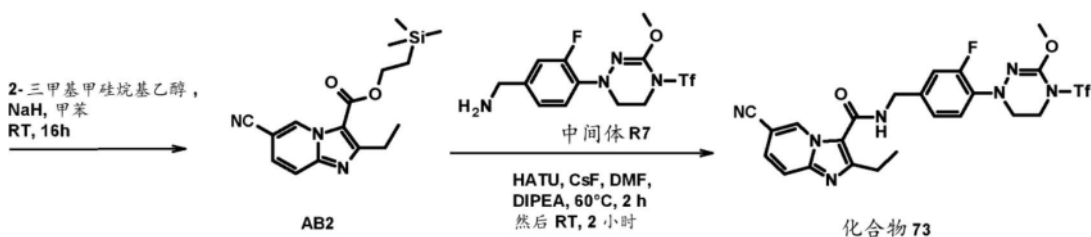
[0834]



[0835] 化合物73的合成



[0836]



[0837] 中间体AB1的制备

[0838] 在5℃,向2-氨基-5-氰基吡啶(CAS[4214-73-7];5g,42.0mmol)在Me-THF(200mL)中的溶液中添加碘苯二乙酸酯(13.5g,41.9mmol)和乙基-3-氧代戊酸酯(10mL,70.1mmol)。然后滴加三氟化硼醚合物(550μL,2.10mmol)。将溶液在5℃搅拌1h。将混合物加温至室温并搅拌2小时。添加EtOAc和饱和NaHCO₃溶液。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤(两次),经MgSO₄干燥,滤出然后蒸发,以给出26g棕色液体(将其静置结晶)。将粗产物通过制备型LC纯化(不规则SiOH,15-40μm,330g,Grace,干负载(Celite®)),流动相梯度:从庚烷85%,EtOAc 15%至庚烷30%,EtOAc 70%),以得到呈黄色固体的3.14g中间体AB1(30%)。

[0839] 中间体AB2的制备

[0840] 在氮气下,在0℃,将NaH 60%(0.677g;16.9mmol)添加至2-(三甲基甲硅烷基)乙醇(2.43mL;16.9mmol)在干甲苯(50mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃搅拌15min,然后添加中间体AB1(0.823g;3.38mmol),并将反应混合物搅拌16h,温热至室温。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液水解,并用EtOAc萃取。将水层用EtOAc萃取(两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,蒸发至干燥并通过制备型LC纯化(规则SiOH,30-40μm,40g,负载(DCM),流动相梯度:庚烷/EtOAc,从100:0至50:50)。将含有产物的级分蒸发,以给出呈白色固体的559mg中间体AB2(52%)。

[0841] 化合物73的制备

[0842] 将氟化铯(289mg,1.90mmol)添加至中间体AB2(200mg,0.634mmol)在F(8.4mL)中的溶液,并将反应混合物在60℃搅拌2h。然后添加二异丙基乙胺(139μL,0.817mmol)和HATU(267mg,0.701mmol),并将反应混合物在室温搅拌15min(反应混合物变成棕色)。添加中间

体R7 (266mg, 0.634mmol), 并将反应混合物在室温搅拌2小时。

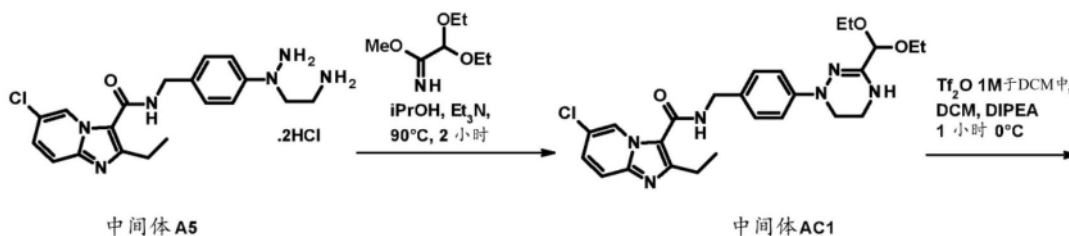
[0843] 将反应混合物用EtOAc稀释, 并将有机层用NaHCO₃ 1%水溶液洗涤, 然后用水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤出并浓缩。将DCM和MeOH添加至残余物中。将混合物过滤。将沉淀物在真空下在50℃干燥, 以给出呈白色固体的160mg粗产物。

[0844] 将粗产物与EtOAc (15mL) 加热至回流20min, 然后缓慢地冷却至室温持续18小时 (伴随缓慢地搅拌)。

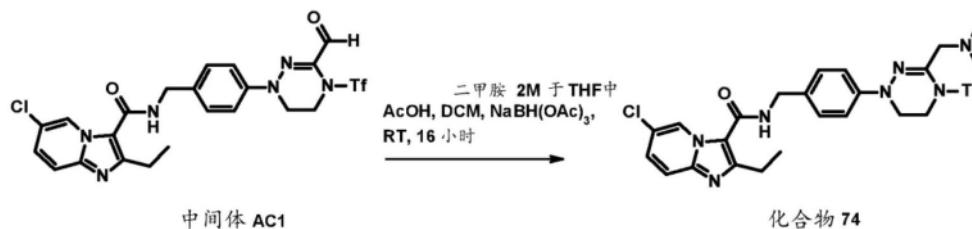
[0845] 将固体过滤, 用冷却的EtOAc漂洗并在真空下在60℃干燥, 以给出呈白色固体的128mg化合物73 (36%)。

[0846] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.50 (s, 1H) 8.63 (t, J=5.9Hz, 1H) 7.78 (d, J=9.3Hz, 1H) 7.66 (dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H) 7.45 (t, J=8.6Hz, 1H) 7.13-7.31 (m, 2H) 4.51 (d, J=5.87Hz, 2H) 4.06-4.19 (m, 2H) 3.53-3.62 (m, 2H) 3.02 (q, J=7.50Hz, 2H) 1.28 (t, J=7.46Hz, 3H)。

[0847] 化合物74的合成



[0848]



[0849] 中间体AC1的制备

[0850] 将中间体A5 (500mg, 1.09mmol)、甲基-2,2-二乙氧基亚氨逐乙酸酯 (526mg, 3.26mmol) 和三乙胺 (453μL, 3.26mmol) 在iPrOH (9.4mL) 中的混合物在90℃搅拌2h。冷却至室温后, 将反应混合物浓缩。将残余物吸收进EtOAc和水中。分离后, 将水相用EtOAc萃取 (一次)。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤出并浓缩。将残余物通过制备型LC纯化 (不规则SiOH 15-40μm, 80g, 液体负载 (DCM), 流动相梯度: 在庚烷中的EtOAc, 从20至80%, 然后等度)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以给出呈白色固体的343mg中间体AC1 (63%)。

[0851] 中间体AC2的制备

[0852] 将二异丙基乙胺 (0.311mL, 1.80mmol) 添加至中间体AC1 (300mg, 0.601mmol) 在DCM (5.5mL) 中的溶液中。然后将溶液在0℃冷却 (冰/水浴)。滴加Tf₂O在DCM中的1M溶液 (0.721mL, 1.2eq., 0.721mmol), 并将反应混合物在0℃搅拌1h。添加额外量的Tf₂O在DCM中的1M溶液 (0.721mL, 1.2eq., 0.721mmol), 并将混合物在0℃搅拌1小时。添加饱和NaHCO₃水溶液和DCM。将各层分离, 并将水层用DCM萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发, 以得到棕色胶状物。将该粗产物通过制备型LC纯化 (规则SiOH, 30μm, 24g, 液体负载 (DCM), 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 85%, MeOH/AcOH (9:1) 15%), 以得到呈橙色胶状物的94mg

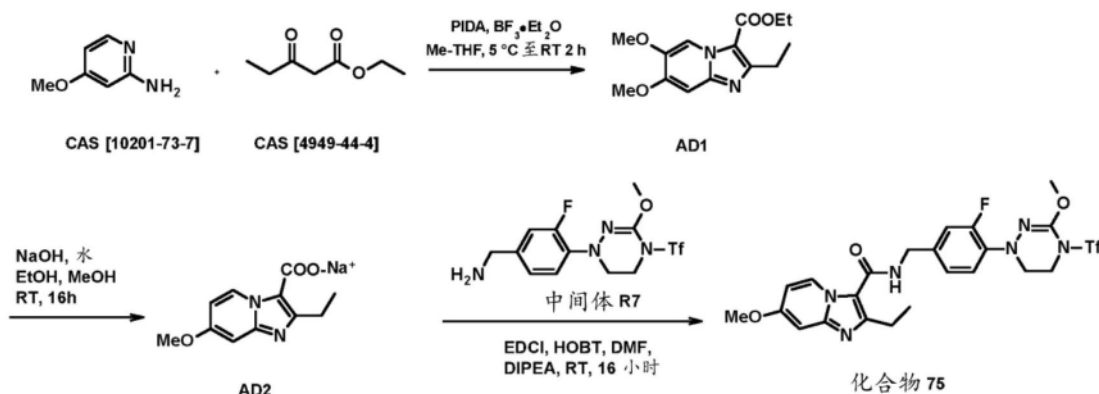
中间体AC2。

[0853] 化合物74的制备

[0854] 向中间体AC2 (94mg, 0.17mmol) 在AcOH (29μL, 0.51mmol) 和DCM (1.5mL) 中的溶液中添加二甲胺在THF中的2M溶液 (0.25mL, 0.51mmol), 并将混合物在室温搅拌6小时。然后, 添加三乙酰氧基硼氢化钠 (71.5mg, 0.34mmol), 并将混合物在室温搅拌16小时。小心添加饱和NaHCO₃水溶液, 然后将各层分离。将水层用DCM萃取 (两次), 然后将合并的有机层经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发。将粗产物通过制备型LC纯化 (规则SiOH, 30μm, 12g, 液体负载 (DCM), 流动相梯度: 从庚烷80%, EtOAc/MeOH (9:1) 20%至庚烷15%, EtOAc/MeOH (9:1) 85%)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以给出68mg淡黄色油状物, 将其通过反相纯化 (固定相: YMC-actus Triart C18 25μm 30*150mm, 12g, 干负载 (Celite®) 流动相: 梯度为从55% (水性NH₄HCO₃ 0.2%), 45% MeCN至100% MeCN)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以得到无色油状物, 将其在Et₂O中研磨, 在高真空下干燥 (50℃, 1h), 以得到呈白色固体的40mg化合物74 (40%)。

[0855] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.06 (d, J=1.0Hz, 1H) 8.44 (br t, J=5.8Hz, 1H) 7.67 (d, J=9.7Hz, 1H) 7.45 (dd, J=9.4, 1.8Hz, 1H) 7.33 (br d, J=8.6Hz, 2H) 7.19 (br d, J=8.6Hz, 2H) 4.47 (br d, J=5.5Hz, 2H) 3.90 (br dd, J=16.6, 4.2Hz, 4H) 2.97 (q, J=7.5Hz, 2H) 2.19 (s, 7H) 1.26 (t, J=7.5Hz, 4H)。

[0856] 化合物75的合成



[0858] 中间体AD1的制备

[0859] 将四溴化碳 (26.9g, 81.0mmol) 添加至2-氨基-4-甲氧基吡啶 [CAS: 10201-73-7] (5.02g, 40.4mmol) 和乙基-3-氧代戊酸酯 (8.69mL, 60.8mmol) 在MeCN (85mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在80℃搅拌4小时。将反应混合物蒸发直到干燥, 然后通过制备型LC纯化 (规则SiOH, 30μm, 330g, 干负载 (Celite®), 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc 95/5至EtOAc), 以给出669mg中间体AD1 (16%)。

[0860] 中间体AD2的制备

[0861] 向中间体AD1 (1.55g, 6.24mmol) 在水 (20mL) 和EtOH (20mL) 中的混合物中添加NaOH (752mg, 18.8mmol), 并将混合物在室温搅拌2天。将反应混合物蒸发, 以给出2.16g中间体AD2 (定量)。

[0862] 化合物75的制备

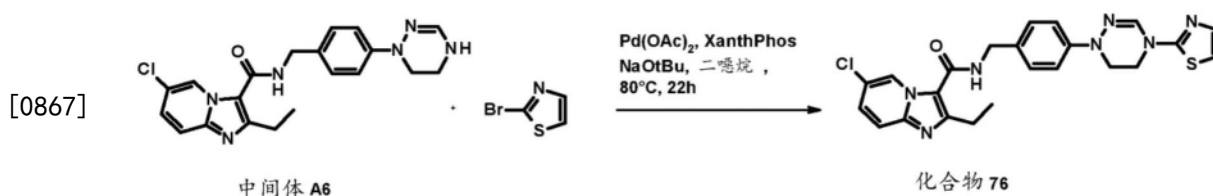
[0863] 将中间体AD2 (138mg, 0.397mmol)、中间体R7 (160mg, 397μmol)、EDCI·HCl

(99.1mg, 0.517mmol)、HOBt (79.1mg, 0.517mmol) 和二异丙基乙胺 (205μL, 1.19mmol) 在DMF (6mL) 中的混合物在室温搅拌20小时。

[0864] 将残余物溶解于EtOAc和水中。将水层用EtOAc萃取(两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发, 以给出橙色油状物。将油状物通过制备型LC纯化(规则SiOH 30μm, 12g, 干负载(**celite**®), 流动相梯度: 庚烷/EtOAc 70/30至EtOAc 100%)。将含有产物的级分合并, 并在真空下蒸发, 以给出黄色固体, 将其在Et₂O中研磨。通过移液管去除上清液, 并将固体在真空下干燥, 以给出124mg白色固体, 将其在Et₂O中共蒸发(3次), 以给出呈白色固体的120mg化合物75 (46%产率)。

[0865] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.86 (d, J=7.7Hz, 1H) 8.21 (br t, J=5.8Hz, 1H) 7.44 (t, J=8.5Hz, 1H) 7.12-7.26 (m, 2H) 7.01 (d, J=2.3Hz, 1H) 6.71 (dd, J=7.6, 2.5Hz, 1H) 4.47 (br d, J=5.9Hz, 2H) 4.07-4.15 (m, 2H) 3.84 (d, J=8.2Hz, 6H) 3.52-3.61 (m, 2H) 2.94 (q, J=7.5Hz, 2H) 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0866] 化合物76的合成



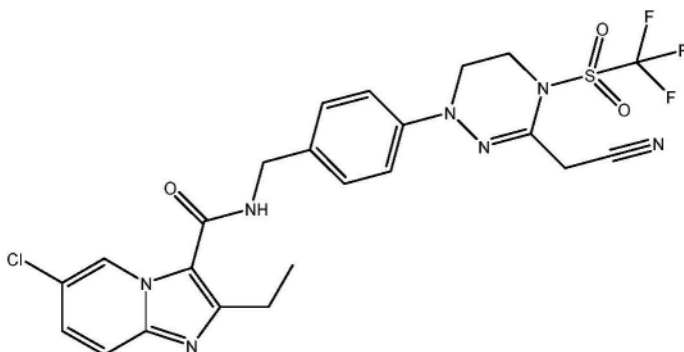
[0868] 将中间体A6 (30.0mg, 75.6μmol)、2-溴噻唑 (8.18μL, 90.7μmol) 和NaOtBu (36.3mg, 0.378mmol) 在干1,4-二噁烷 (1.3mL) 中的混合物用N₂吹扫(3次)。然后添加XanthPhos (8.7mg, 15μmol) 和乙酸钯II (1.7mg, 7.6μmol), 并将混合物用N₂吹扫(3次)。将反应混合物在80℃搅拌22小时。将反应混合物用EtOAc/MeOH和水稀释。将水层用EtOAc萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发, 以给出棕色固体。将固体通过制备型LC纯化(规则SiOH 30μm, 12g, 干负载(**celite**®), 流动相梯度: DCM 100%至DCM/(DCM:MeOH 80:20) 30/70)。将含有产物的级分合并, 并在真空下蒸发, 以给出呈黄色固体的17mg化合物76 (47%产率)。

[0869] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.07 (d, J=1.4Hz, 1H) 8.45 (t, J=5.9Hz, 1H) 7.63-7.69 (m, 2H) 7.45 (dd, J=9.5, 2.0Hz, 1H) 7.39 (d, J=3.5Hz, 1H) 7.26 (dd, J=36.7, 8.7Hz, 2H) 7.16 (d, J=3.5Hz, 1H) 4.46 (d, J=5.6Hz, 2H) 4.00 (t, J=5.0Hz, 2H) 3.78 (t, J=5.0Hz, 2H) 2.98 (q, J=7.5Hz, 2H) 1.26 (t, J=7.5Hz, 4H)。

[0870] 还根据本文描述的程序来制备以下化合物:

[0871] 化合物77

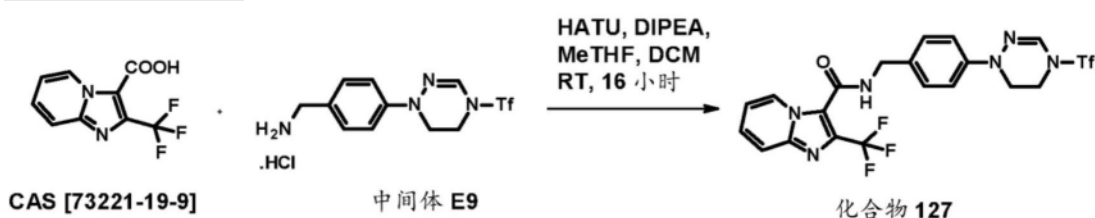
[0872]



[0873] B. 另外的程序

[0874] 化合物127的合成

[0875]

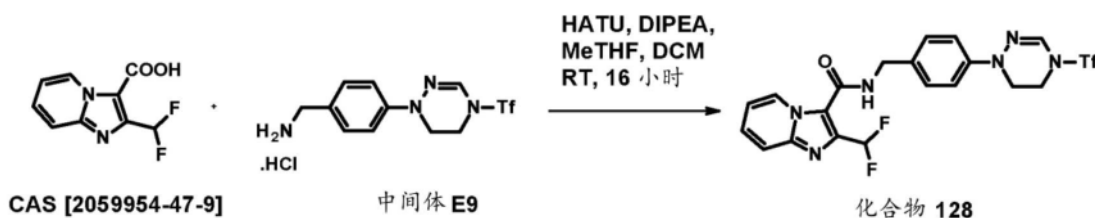


[0876] 在 N_2 下,将HATU(0.099g,0.26mmol)添加至2-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[73221-19-9],0.052g,0.23mmol)和DIPEA(0.097mL,0.56mmol)在干Me-THF(1.52mL)和DCM(0.51mL)中的溶液中。将溶液在室温搅拌15min。然后添加中间体E9(0.08g,0.25mmol),并将反应混合物在室温搅拌16小时。将溶剂蒸发,然后将残余物稀释于乙酸乙酯中,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水、然后盐水洗涤。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空蒸发,以给出黄色油状物,0.167g。通过硅胶快速色谱法进行纯化(12g,不规则SiOH 25-40 μ m,DCM/MeOH,从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发,得到无色油状物,将其静置结晶,0.102g。经由反相进行纯化(固定相:YMC-actus Triart C1810 μ m 30*150mm,流动相:梯度为从40% NH_4HCO_3 0.2%,60%ACN至10% NH_4HCO_3 0.2%,90%ACN)。收集纯的级分并蒸发,得到呈白色泡沫状物的0.037g。将其与DIPE和少量庚烷研磨,将沉淀物滤出并在真空下在60 $^{\circ}C$ 干燥,得到呈白色粉末的化合物127,0.032g(26%)。

[0877] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 9.23(br s,1H),8.53(br d, J =6.4Hz,1H),7.79(br d, J =8.9Hz,1H),7.55(br t, J =7.5Hz,1H),7.25-7.37(m,3H),7.20(br d, J =8.1Hz,3H),4.42-4.56(m,2H),4.08(br s,2H),3.84(br s,2H)

[0878] 化合物128的合成

[0879]

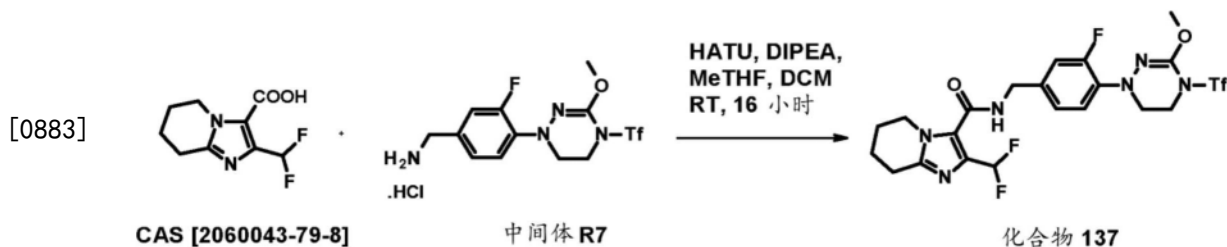


[0880] 因此,化合物128的制备与化合物127相同,起始于2-(二氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[2059954-47-9],0.23mmol)和中间体E9,得到白色粉末,0.045g(39%)。

[0881] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.96(br t, J =5.6Hz,1H),8.79(d, J =7.0Hz,1H),7.76(d, J =9.0Hz,1H),7.52(t, J =7.8Hz,1H),7.25-7.45(m,4H),7.20(d, J =8.7Hz,2H),

7.16 (td, $J=6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.08 (br t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.84 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)

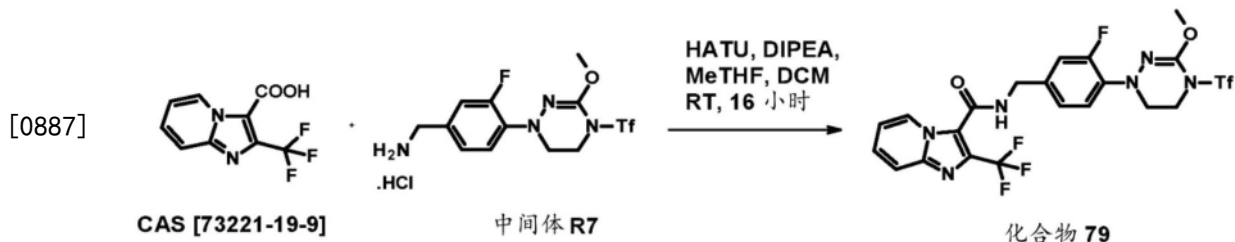
[0882] 化合物137的合成



[0884] 在 N_2 下,将HATU (0.093g, 0.24mmol)添加至2-(二氟甲基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸 (0.046g, 0.21mmol) 和DIPEA (0.091mL, 0.53mmol) 在干Me-THF (1.43mL) 和DCM (0.48mL) 中的溶液中。将溶液在室温搅拌15min。然后添加中间体R7 (0.095g, 0.23mmol), 并将反应混合物在室温搅拌16小时。将溶剂蒸发,然后将残余物稀释于乙酸乙酯中,用饱和 NaHCO_3 水溶液、水、然后盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空蒸发,以给出黄色油状物,0.271g。通过硅胶快速色谱法进行纯化 (12g, 不规则 SiOH 25-40 μM , DCM/MeOH, 从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发,得到0.112g (呈无色油状物), 将其静置结晶。将其与DIPE和少量庚烷研磨,将沉淀物滤出并在真空下在60 $^\circ\text{C}$ 干燥,得到呈白色粉末的化合物137, 0.096g (79%)。

[0885] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.77 (br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.95 (t, $J=54.3\text{Hz}$, 1H), 4.40 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.06-4.15 (m, 2H), 4.02 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.54-3.60 (m, 2H), 2.78 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 1.89 (br d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 1.83 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H)

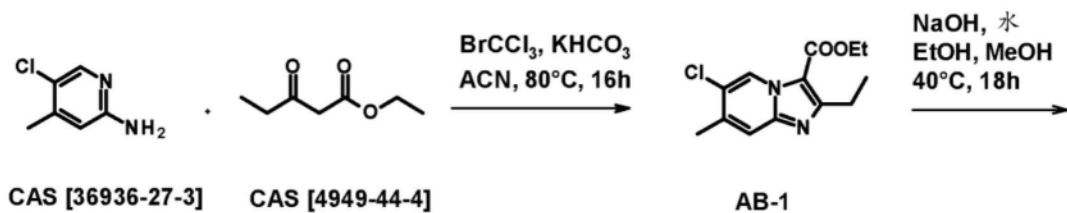
[0886] 化合物79的合成



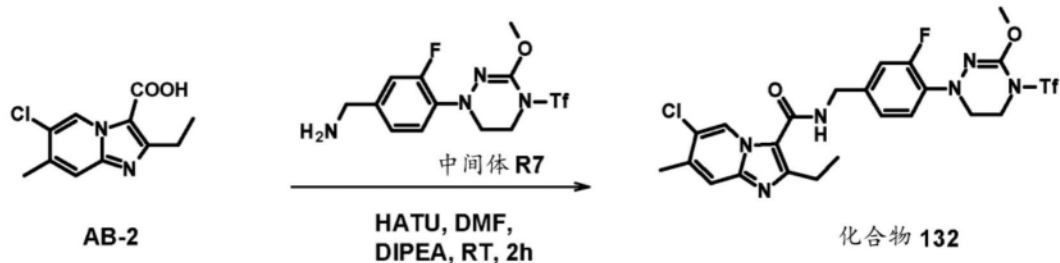
[0888] 因此,化合物79的制备与化合物137相同,起始于2-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸 (CAS [73221-19-9], 0.21mmol) 和中间体R-7 (0.23mmol), 得到白色粉末, 0.09g (70%)。

[0889] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.27 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.62 (m, 2H), 7.14-7.27 (m, 3H), 4.47-4.56 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.63 (m, 2H)

[0890] 化合物132的合成



[0891]



[0892] 中间体AB-1的制备

[0893] 在密封管中,向2-氨基-5-氯甲基吡啶(CAS[36936-27-3],1.00g,7.01mmol)在ACN(12mL)中的溶液中添加乙基-乙基3-氧代戊酸酯(CAS[4949-44-4],2.00mL,14.0mmol)、溴三氯甲烷(2.40mL,24.4mmol)和碳酸氢钾(2.12g,21.2mmol)。将混合物在80℃搅拌16h。添加EtOAc和水。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),蒸发并通过制备型LC纯化(不规则SiOH,15-40μm,80g,流动相梯度:从庚烷/EtOAc 90:10至10:90)。将含有产物的级分合并并蒸发,以得到呈橙色固体的0.95g中间体AB-1(51%)。

[0894] 中间体AB-2的制备

[0895] 向中间体AB-1(180mg,0.675mmol)在水(2.2mL)和EtOH(2.2mL)中的混合物中添加NaOH(81mg,2.03mmol),并将混合物在40℃搅拌18h。

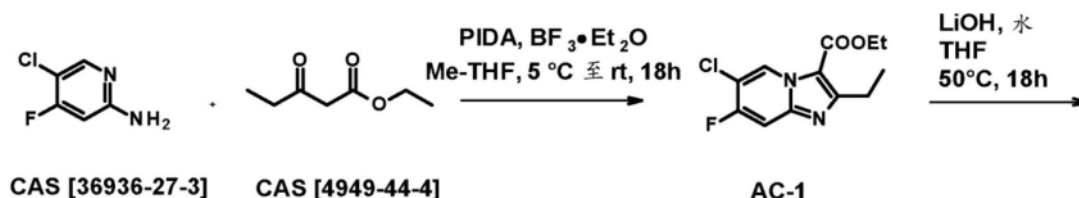
[0896] 将反应混合物蒸发,以给出270mg中间体AB-2(定量,纯度65%)。

[0897] 化合物132的制备

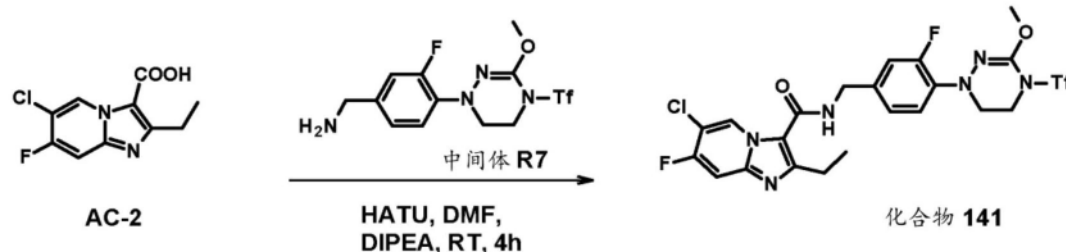
[0898] 将中间体AB-2(150mg,0.374mmol,纯度65%)、中间体R7(151mg,0.374mmol)、HATU(157mg,0.414mmol)、DIPEA(82μL,0.48mmol)和DMF(2.3mL)的混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释,并将有机层用NaHCO₃1%水溶液洗涤,然后用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,滤出,浓缩并通过制备型LC纯化(不规则SiOH,15-40μm,40g Grace,负载(DCM),流动相梯度:从庚烷/EtOAc:50/50至0/100经7CV,然后EtOAc 100%经7CV)。将含有产物的级分合并并蒸发,以给出116mg白色固体。将其通过制备型LC纯化(球形C1825μm,40g YMC-ODS-25,(MeOH/MeCN),流动相梯度0.2%水性NH₄⁺HCO₃⁻/MeCN,从70:30至0:100)。将含有产物的级分合并并蒸发,以给出呈白色固体的86mg化合物132(39%)。

[0899] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.12(s,1H),8.35(t,J=5.9Hz,1H),7.64(s,1H),7.45(t,J=8.6Hz,1H),7.11-7.27(m,2H),4.48(d,J=5.9Hz,2H),4.11(br t,J=5.2Hz,2H),3.83(s,3H),3.57(br t,J=4.9Hz,2H),2.99(q,J=7.5Hz,2H),2.40(s,3H),1.26(t,J=7.5Hz,3H)

[0900] 化合物141的合成



[0901]



[0902] 中间体AC-1的制备

[0903] 在5℃,向5-氯-4-氟-2-吡啶胺(CAS[1393574-54-3],250mg,1.71mmol)在Me-THF(8mL)中的溶液中添加碘苯二乙酸酯(550mg,1.71mmol)和乙基-乙基3-氧代戊酸酯(0.4mL,2.80mmol)。然后滴加三氟化硼醚合物(25μL,95.5μmol)。将溶液在5℃搅拌1h。将混合物加热至室温并搅拌18。添加EtOAc和水。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)、蒸发并通过制备型LC纯化(不规则SiOH,15-40μm,40g,grace,负载(DCM)流动相梯度:从庚烷/EtOAc 90:10至10:90,经10CV),以得到呈浅棕色固体的119mg中间体AC-1(P1;26%)

[0904] 中间体AC-2的制备

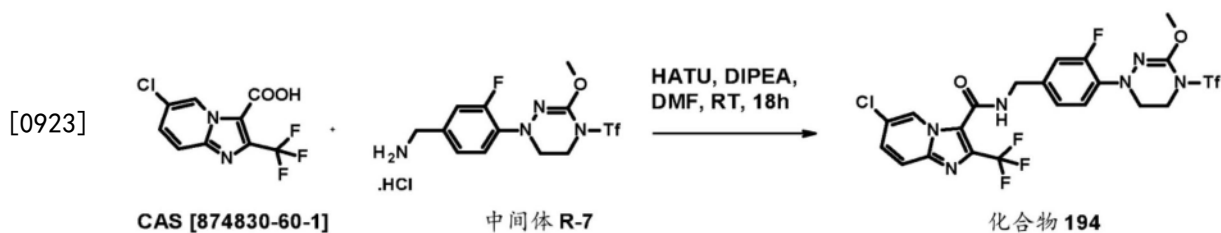
[0905] 将中间体AC-1(200mg,0.739mmol)、氢氧化锂(177mg,7.39mmol)、水(3.2mL)和THF(4.4mL)的混合物在50℃搅拌18h。添加EtOAc和水性KHSO₄10%。将有机层干燥(MgSO₄)并蒸发,以给出呈黄色固体的179mg中间体AC-2(定量)。

[0906] 化合物141的制备

[0907] 因此,化合物141的制备与化合物132相同,起始于中间体AC-2(0.78mmol)和中间体R7,得到0.127g(27%)白色粉末。

[0908] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.24(d,J=7.3Hz,1H),8.45(br t,J=5.8Hz,1H),7.79(d,t,J=9.9Hz,1H),7.45(t,t,J=8.7Hz,1H),7.12-7.27(m,2H),4.49(d,t,J=5.9Hz,2H),4.11(t,t,J=4.9Hz,2H),3.83(s,3H),3.57(t,t,J=4.9Hz,2H),2.99(q,t,J=7.5Hz,2H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)

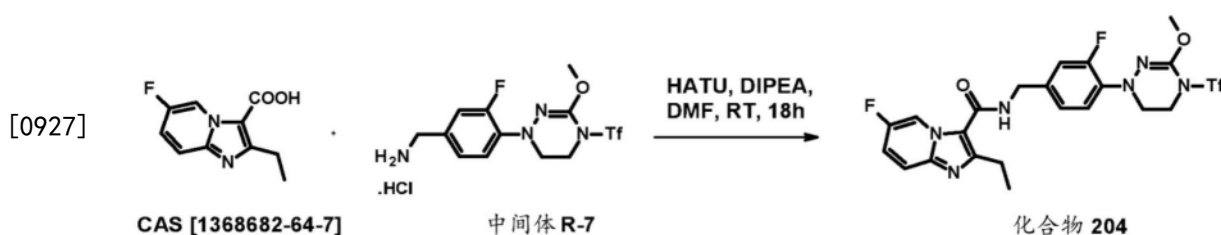
[0909] 化合物158的合成



[0924] 因此,化合物194的制备与化合物158相同,起始于6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[874830-60-1])(0.7mmol)和中间体R-7(0.47mmol),得到白色固体,0.110g(39%)。

[0925] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.23(t,J=5.8Hz,1H),8.35(s,1H),7.70(d,J=9.3Hz,1H),7.52-7.37(m,2H),7.19(m,2H),4.51(d,J=5.8Hz,2H),4.17-4.07(m,2H),3.84(s,3H),3.63-3.55(m,2H),2.34(s,3H)。

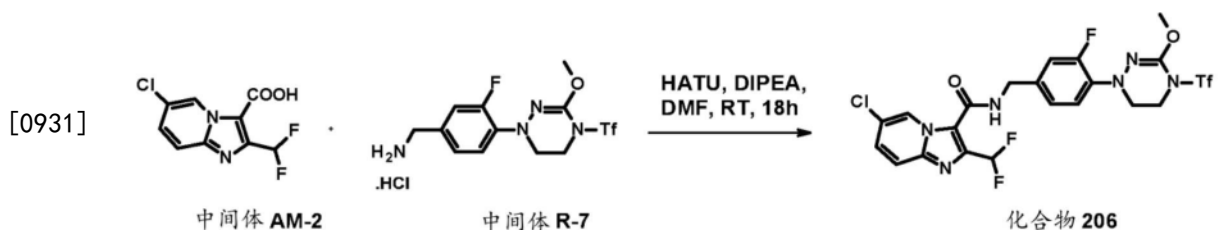
[0926] 化合物204的制备



[0928] 因此,化合物204的制备与化合物158相同,起始于2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[1368682-64-7])(0.84mmol)和中间体R-7(0.7mmol),得到白色固体,0.132g(34%)。

[0929] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.09-9.01(m,1H),8.40(t,J=5.9Hz,1H),7.73-7.64(m,1H),7.53-7.41(m,2H),7.25-7.14(m,2H),4.49(d,J=5.9Hz,2H),4.15-4.05(m,2H),3.83(s,3H),3.61-3.51(m,2H),3.00(q,J=7.5Hz,2H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

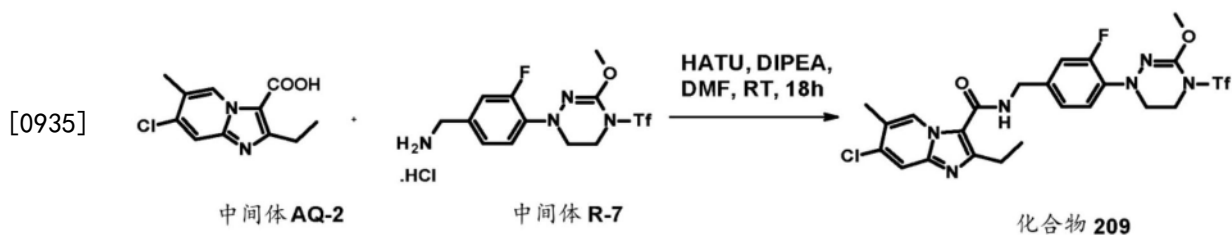
[0930] 化合物206的制备



[0932] 因此,化合物206的制备与化合物158相同,起始于中间体AM-2(0.61mmol)和中间体R-7(0.47mmol),得到米色粉末,0.07g(24%)。

[0933] ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.02(t,J=5.7Hz,1H),8.92(d,J=1.7Hz,1H),7.83(d,J=9.6Hz,1H),7.61(dd,J=9.6,2.0Hz,1H),7.52-7.16(m,4H),4.51(d,J=5.7Hz,2H),4.13-4.07(m,2H),3.83(s,3H),3.60-3.55(m,2H)。

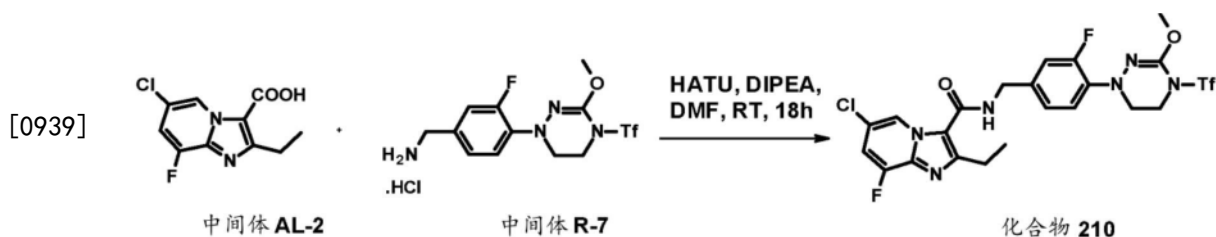
[0934] 化合物209的制备



[0936] 因此,化合物209的制备与化合物158相同,起始于中间体AQ-2 (0.56mmol) 和中间体R-7 (0.4mmol),得到白色粉末,0.142g (59%)。

[0937] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.41 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 4.48 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.97 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

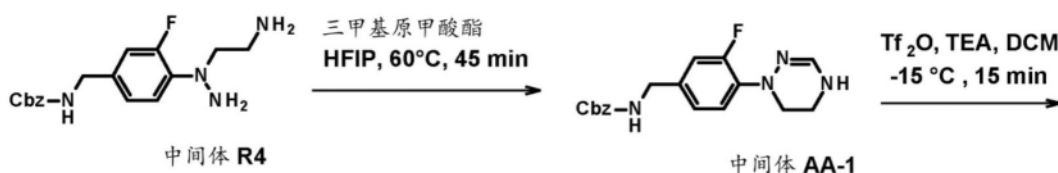
[0938] 化合物210的制备



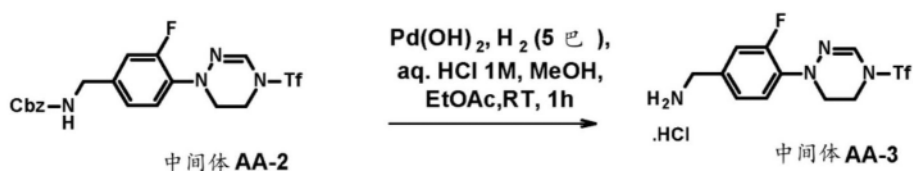
[0940] 因此,化合物210的制备与化合物158相同,起始于中间体AL-2 (0.55mmol) 和中间体R-7 (0.4mmol),得到白色固体,0.161g (68%)。

[0941] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.92 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.60 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=10.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0942] 中间体AA-3的制备



[0943]



[0944] 中间体AA-1的制备

[0945] 将中间体R4 (19.6g, 48.4mmol) 和三甲基原甲酸酯 (15.9mL, 145mmol) 在HFIP (490mL) 中的溶液在60°C搅拌45min。将反应混合物蒸发。将残余物稀释于DCM中,并添加 K_2CO_3 的10%水溶液。将水层用DCM/MeOH (95/5) 萃取两次。将合并的有机层在 MgSO_4 上干燥,滤出并蒸发。将粗品 ($m=25.6\text{g}$) 通过制备型LC纯化 (规则SiOH 30 μm , 330g, 干负载

(celite®), 流动相梯度: 从庚烷75%, EtOAc/MeOH (9:1) 25% 至庚烷25%, EtOAc/MeOH (9:1)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以给出呈无色油状物的14.61g中间体AA-1, 将其静置结晶(85%)。

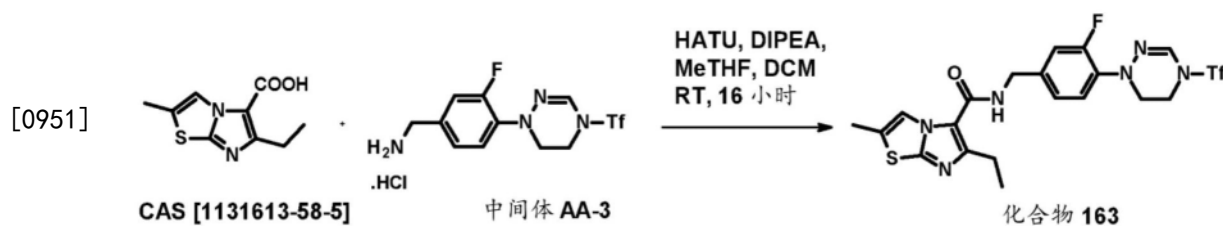
[0946] 中间体AA-2的制备

[0947] 在-5℃, 经15min, 使用滴液漏斗, 向中间体AA-1 (14.6g, 42.7mmol) 和DIPE (22.1mL, 128mmol) 在干DCM (340mL) (冰/NaCl固体) 中的溶液中滴加在DCM中的Tf₂O 1M (47mL, 47mmol), 并继续搅拌5min。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。将各层分离, 并将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 滤出并浓缩。将粗品 (m=36.4g) 通过制备型LC纯化(规则SiOH, 30μm, 120g, 干负载(celite®), 流动相梯度: 庚烷/EtOAc 90/10 至 70/30)。将含有产物的级分合并, 并在真空下蒸发, 以给出呈白色固体的10.18g中间体AA-2 (50%)。

[0948] 中间体AA-3的制备

[0949] 在钢制反应釜 (steal bomb) 中, 将中间体AA-2 (10.2g, 21.5mmol)、氢氧化钡 (20% 在碳上)、标称50%水 (3.01g, 2.15mmol) 和水性HCl 3M (7.15mL, 7.15mmol) 在MeOH (150mL) 和EtOAc (150mL) 中的混合物在5巴H₂下、在室温氢化1h。将混合物在celite®垫上过滤, 并用MeOH洗涤。将滤液蒸发, 然后与MeOH共蒸发(两次), 以给出7.86g中间体AA-3。

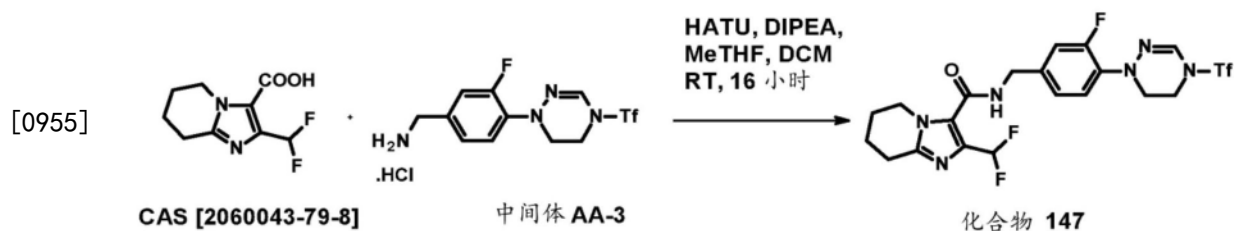
[0950] 化合物163的合成



[0952] 在N₂下, 将HATU (0.083g, 0.22mmol) 添加至6-乙基-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-羧酸 (CAS [1131613-58-5], 0.04g, 0.19mmol) 和DIPEA (0.082mL, 0.48mmol) 在干Me-THF (1.28mL) 和DCM (0.43mL) 中的溶液中。将溶液在室温搅拌15min。然后添加中间体AA-3 (0.083g, 0.22mmol), 并将反应混合物在室温搅拌16小时。将溶剂蒸发, 然后将残余物稀释于乙酸乙酯中, 用饱和NaHCO₃水溶液、水、然后盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空蒸发, 以给出无色油状物。通过硅胶快速色谱法进行纯化 (12g, 不规则SiOH 25-40μm, DCM/MeOH, 从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发, 得到白色泡沫状物, 0.096g, 将其与DIPE和少量庚烷研磨, 将沉淀物滤出并在真空下在60℃干燥, 得到呈白色粉末的化合物163, 0.088g, 86%。

[0953] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.14 (br t, J=5.8Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.20 (br d, J=13.1Hz, 1H), 7.16 (br d, J=8.2Hz, 1H), 4.44 (br d, J=6.0Hz, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 2.88 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.5Hz, 3H)

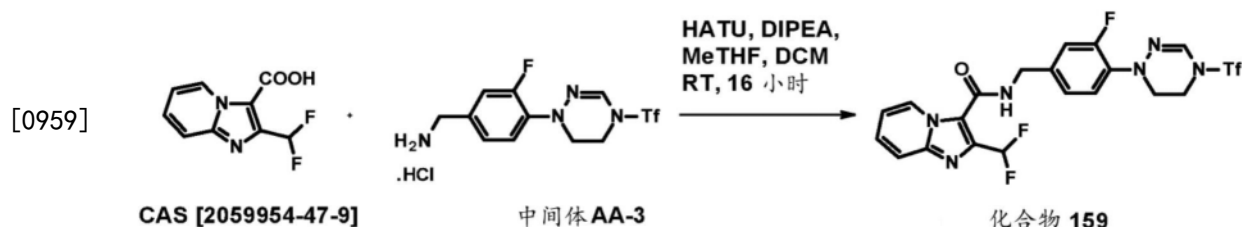
[0954] 化合物147的合成



[0956] 因此,化合物147的制备与化合物163相同,起始于2-(二氟甲基)-5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[2060043-79-8],0.19mmol)和中间体AA-3,得到白色粉末,0.08g(77%)。

[0957] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.79(br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33(t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.23(m, 2H), 6.95(t, $J=54.2\text{Hz}$, 1H), 4.41(br d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.10(br s, 2H), 4.02(br t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.65(br t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.91(m, 2H), 1.89(br d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 1.83(br d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H)

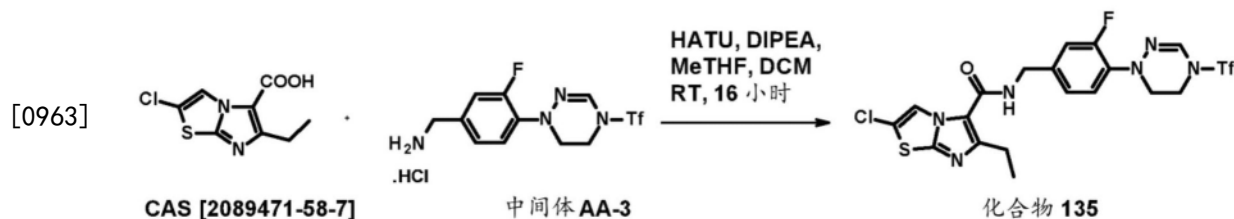
[0958] 化合物159的合成



[0960] 因此,化合物159的制备与化合物163相同,起始于2-(二氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[2059954-47-9],0.19mmol)和中间体AA-3,得到白色粉末,0.084g(82%)。

[0961] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.00(br s, 1H), 8.81(br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.59(m, 7H), 4.52(br s, 2H), 4.10(br s, 2H), 3.66(br t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H)

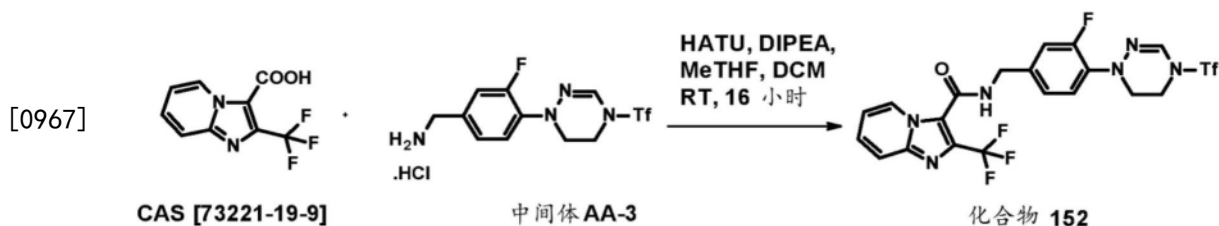
[0962] 化合物135的合成



[0964] 因此,化合物135的制备与化合物163相同,起始于2-氯-6-乙基-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-羧酸(CAS[2089471-58-7],0.21mmol)和中间体AA-3,得到白色粉末,0.056g(49%)。

[0965] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.31(m, 1H), 8.28(br t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.38(m, 1H), 7.33(br t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.21(br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 7.16(br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.45(br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.10(br s, 2H), 3.64(br t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 2.89(q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.22(br t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

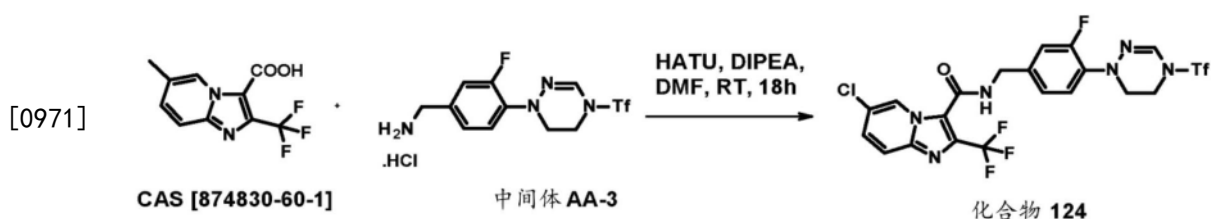
[0966] 化合物152的合成



[0968] 因此,化合物152的制备与化合物163相同,起始于2-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[73221-19-9],0.92mmol)和中间体AA-3,得到白色粉末,0.418g(82%)。

[0969] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.29 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (ddd, $J=9.1, 6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 4.53 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.11 (br t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 3.67 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H)

[0970] 化合物124的合成



[0972] 向6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[874830-60-1],100mg,0.378mmol)和DIPEA(0.306mL,1.80mmol)在DMF(1.7mL)中的溶液中添加HATU(164mg,0.432mmol)。搅拌10min后,添加中间体AA-3(137mg,0.360mmol),并将反应混合物在室温搅拌18h。将棕色糊状物通过制备型LC纯化(规则SiOH 30 μm ,25g,干负载(celite®),流动相梯度:庚烷/EtOAc90/10至30/70)。将含有产物的级分合并并蒸发,以给出216mg黄色固体。将其在Et₂O中研磨。将混合物滤出。将固体用Et₂O冲洗,收集并在真空下干燥,以给出172mg白色固体。将其溶解于EtOAc中并蒸发(3次),以给出158mg白色固体。将其与MeCN共蒸发(3次)并在真空下干燥,以给出呈白色固体的143mg化合物124(50%)。

[0973] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.28 (br s, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.87 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=9.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 2H), 4.54 (br d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H), 4.10 (br t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.67 (br t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H)

[0974] 化合物129的合成

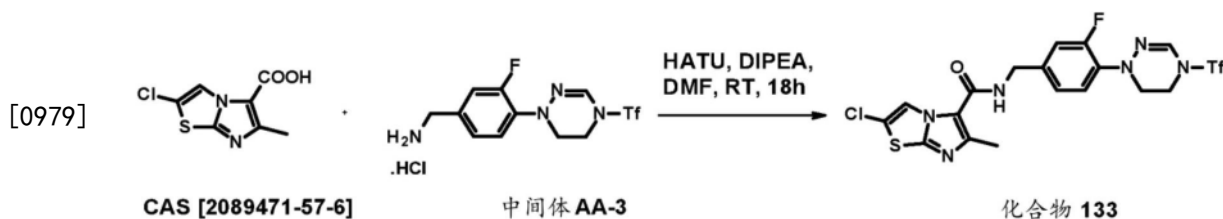


[0976] 因此,化合物129的制备与化合物124相同,起始于8-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[1517795-25-3],0.6mmol)和中间体AA-3,得到0.136g(41%)白色粉末。

[0977] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.90 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.59 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.46 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 2H), 7.01 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.10 (br t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.65 (br t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H),

3.01 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.27 (br t, J=7.6Hz, 3H)

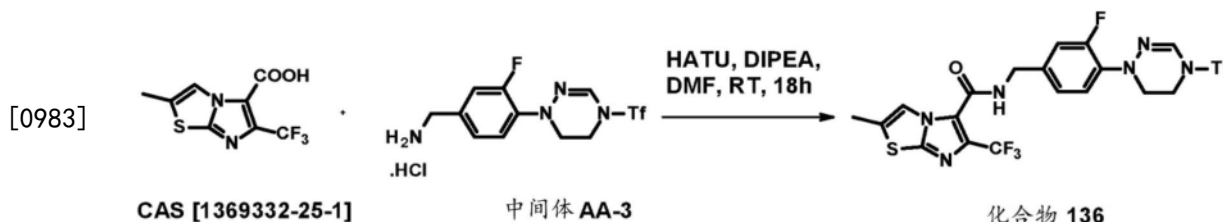
[0978] 化合物133的合成



[0980] 因此,化合物133的制备与化合物124相同,起始于2-氯-6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸(CAS[2089471-57-6], 0.52mmol)和中间体AA-3,得到0.142g (51%) 白色固体。

[0981] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.25 (br t, J=5.9Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.33 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 4.45 (br d, J=5.9Hz, 2H), 4.10 (br t, J=4.5Hz, 2H), 3.64 (br t, J=4.8Hz, 2H), 2.52 (s, 1H)

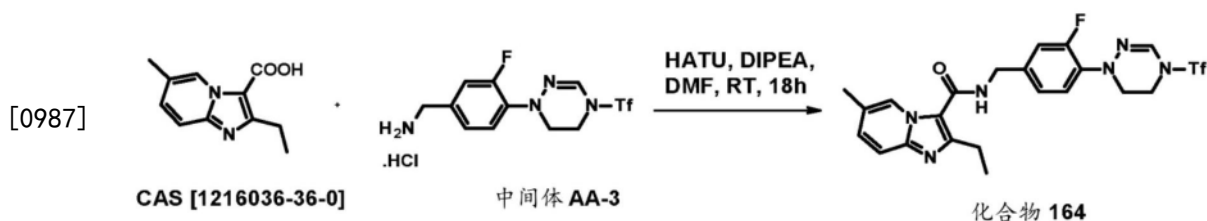
[0982] 化合物136的合成



[0984] 因此,化合物136的制备与化合物124相同,起始于2-甲基-6-(三氟甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸(CAS[1369332-25-1], 0.58mmol)和中间体AA-3,得到0.173g (56%) 白色粉末。

[0985] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.99 (br t, J=4.3Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.39, (m, 1H), 7.35 (br t, J=8.5Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 4.47 (br d, J=5.5Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.67 (br t, J=4.3Hz, 2H), 2.48 (br s, 3H)

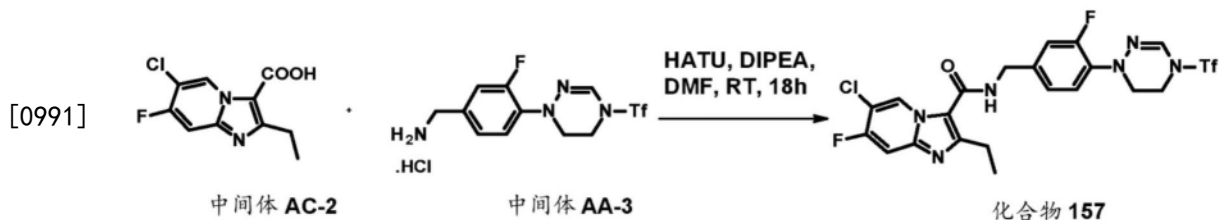
[0986] 化合物164的合成



[0988] 因此,化合物164的制备与化合物124相同,起始于2-乙基-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[1216036-36-0], 0.64mmol)和中间体AA-3,得到0.11g (33%) 白色固体。

[0989] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75-8.84 (br s, 1H), 8.37 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 3H), 4.50 (br d, J=5.9Hz, 2H), 4.11 (br t, J=4.2Hz, 2H), 3.66 (t, J=4.7Hz, 2H), 2.98 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.5Hz, 3H)

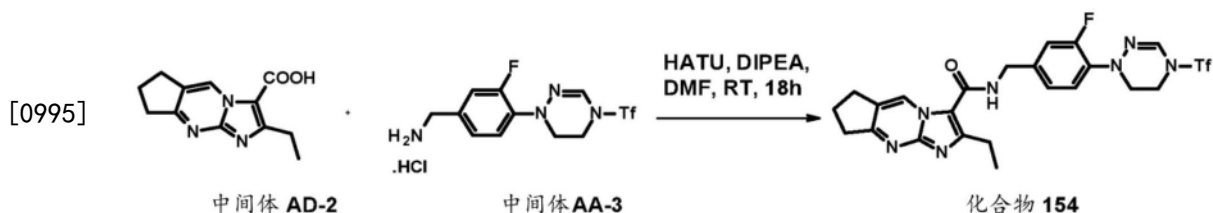
[0990] 化合物157的合成



[0992] 因此,化合物157的制备与化合物124相同,起始于中间体AC-2 (0.78mmol) 和中间体AA-3,得到0.106g (24%) 白色粉末。

[0993] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.23 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.42-8.53 (m, 1H), 7.80 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.65 (br t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.99 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

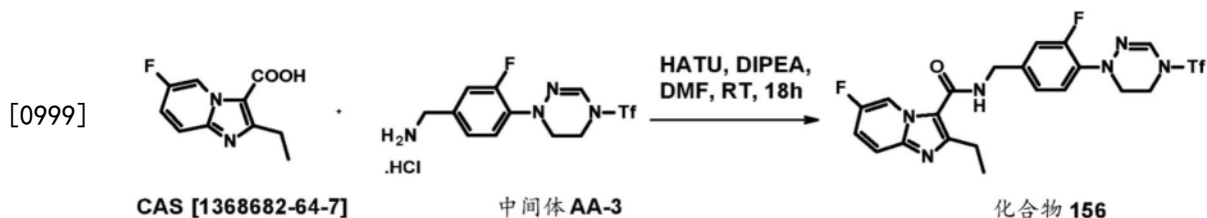
[0994] 化合物154的合成



[0996] 因此,化合物154的制备与化合物124相同,起始于中间体AD-2 (0.78mmol) 和中间体AA-3,得到0.092g (21%) 白色固体。

[0997] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.23 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.42-8.54 (br t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 2H), 4.50 (br d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.10 (br t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.65 (br t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 2.99 (br q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.27 (br t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

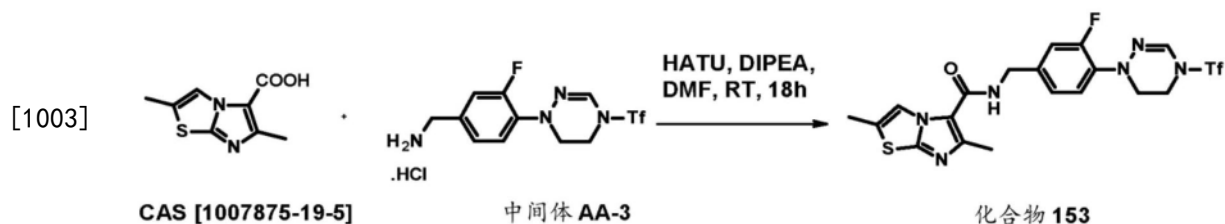
[0998] 化合物156的合成



[1000] 因此,化合物156的制备与化合物124相同,起始于2-乙基-6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (CAS[1368682-64-7], 0.27mmol) 和中间体AA-3,得到白色固体,0.096g (68%)。

[1001] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.99-9.12 (m, 1H), 8.41 (br t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.77 (m, 1H), 7.44-7.57 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 4.51 (br t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.11 (br t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.28 (br t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

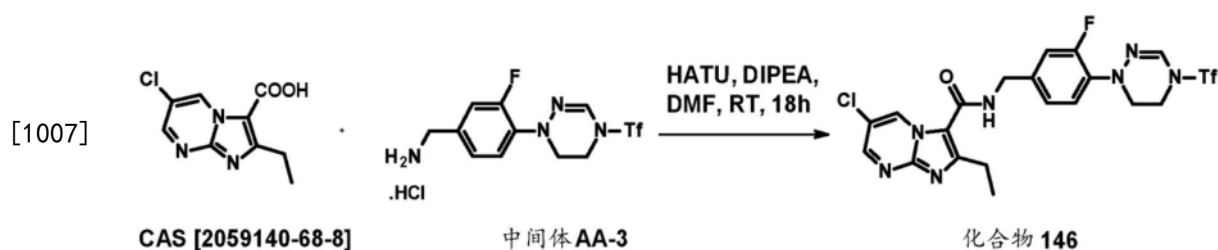
[1002] 化合物153的合成



[1004] 因此,化合物153的制备与化合物124相同,起始于2,6-二甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-羧酸(CAS[1007875-19-5],0.67mmol)和中间体AA-3,得到白色固体,0.138g(42%)。

[1005] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.11(t,J=6.0Hz,1H),7.84-7.95(m,1H),7.38(br s,1H),7.32(br t,J=8.7Hz,1H),7.14-7.23(m,2H),4.45(d,J=6.0Hz,2H),4.10(br t,J=4.4Hz,2H),3.64(br t,J=4.9Hz,2H),2.51(s,3H),2.41(d,J=1.2Hz,3H)

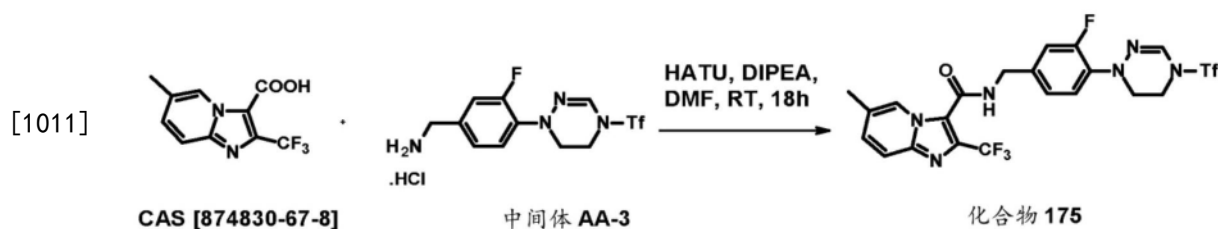
[1006] 化合物146的合成



[1008] 因此,化合物146的制备与化合物124相同,起始于6-氯-2-乙基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸(CAS[2059140-68-8],0.26mmol)和中间体AA-3,得到白色固体,0.154g(74%)。

[1009] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 9.41(d,J=2.7Hz,1H),8.69(d,J=2.7Hz,1H),8.58(m,1H),7.31-7.40(m,2H),7.18-7.28(m,2H),4.51(m,2H),4.10(br t,J=4.5Hz,2H),3.65(br t,J=4.8Hz,2H),3.04(br q,J=7.5Hz,2H),1.29(br t,J=7.5Hz,3H)

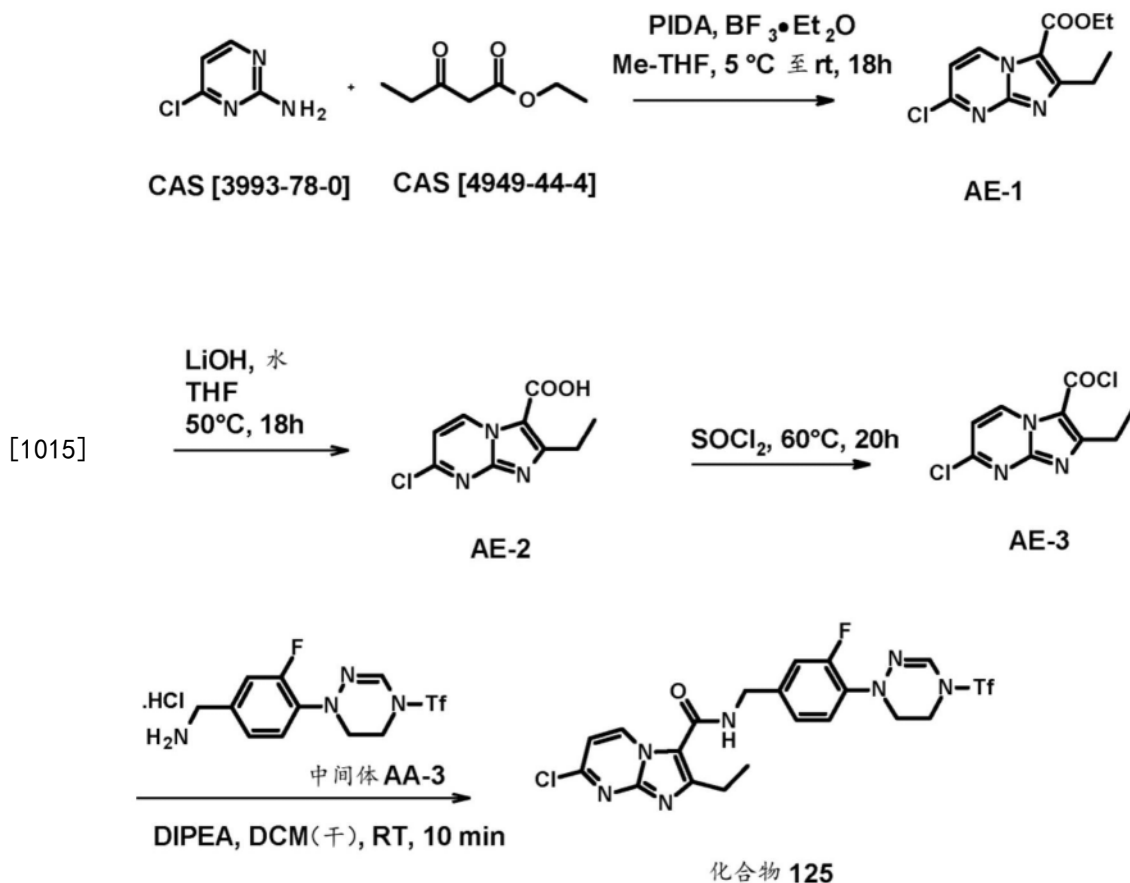
[1010] 化合物175的合成



[1012] 因此,化合物175的制备与化合物124相同,起始于6-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[874830-67-8],0.53mmol)和中间体AA-3,得到0.117g(53%)白色粉末。

[1013] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 9.08(s,1H),7.66(d,J=9.2Hz,1H),7.44(t,J=8.4Hz,1H),7.32(dd,J=9.2,1.6Hz,1H),7.19(s,1H),7.17-7.08(m,2H),6.63(br s,1H),4.64(d,J=5.7Hz,2H),4.13-4.04(m,2H),3.74-3.65(m,2H),2.41(s,3H)。

[1014] 化合物125的合成



[1016] 中间体AE-1的制备

[1017] 因此,中间体AE-1的制备与中间体AC-1相同,起始于2-氨基-4-氯嘧啶(CAS[3993-78-0],15.4mmol),得到0.94g(26%)。

[1018] 中间体AE-2的制备

[1019] 因此,中间体AE-2的制备与中间体AC-2相同,起始于中间体AE-1(1.25mmol),得到0.26g(92%)。

[1020] 中间体AE-3的制备

[1021] 将中间体AE-2(175mg,0.776mmol)在亚硫酰氯(4.4mL)中的混合物在60℃搅拌20h。将反应混合物蒸发,以给出0.288g棕色糊状物。(计算纯度以给出定量产率)。

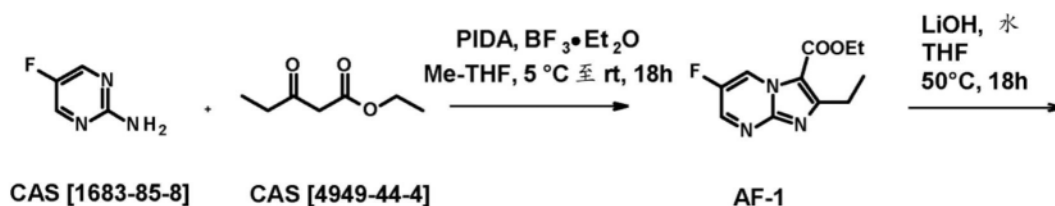
[1022] 化合物125的制备

[1023] 将中间体AE-3(288mg,0.779mmol)和中间体AA-3(295mg,0.779mmol)和DIPEA(0.331mL,1.95mmol)在干DCM(4.8mL)中的混合物在室温搅拌10min。添加水。将水层用DCM萃取(一次)。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,滤出并蒸发,以给出0.4g棕色泡沫状物。将其通过制备型LC纯化(规则SiOH 30μm,25g,干负载(celite®),流动相梯度:庚烷/EtOAc 90/10至50/50)。将含有产物的级分合并并蒸发,以给出0.229g黄色泡沫状物。将黄色泡沫状物在Et₂O中超声处理。将沉淀物滤出,以给出呈白色固体的146mg化合物125(33%)。

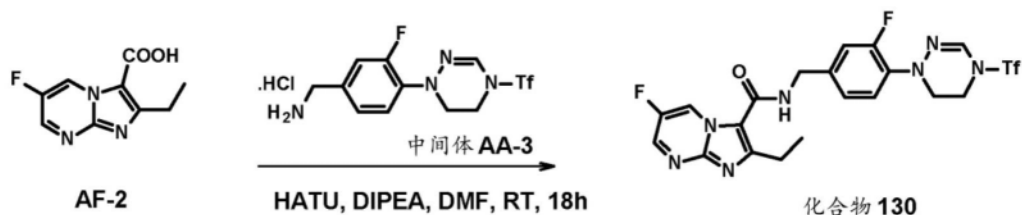
[1024] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δppm 9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.53-8.61(m,1H),7.38(br s,1H),7.34(br t,J=8.7Hz,1H),7.17-7.28(m,3H),4.49(br d,J=5.9Hz,2H),4.08-4.12(m,2H),3.65(br t,J=4.9Hz,2H),3.01(br q,J=7.4Hz,2H),1.27(br t,J=7.4Hz,

3H)

[1025] 化合物130的合成



[1026]



[1027] 中间体AF-1的制备

[1028] 因此,中间体AF-1的制备与中间体AC-1相同,起始于2-氨基-5-氟嘧啶(CAS[1683-85-8],17.68mmol),得到1.18g(27%)。

[1029] 中间体AF-2的制备

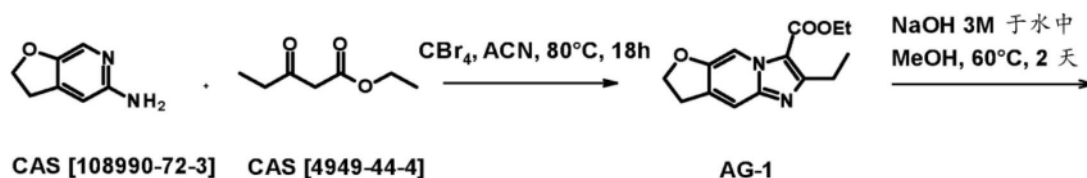
[1030] 向中间体AF-1(1.1g,4.64mmol)在EtOH(24mL)和水(24mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.2g,23.2mmol),并将混合物在65°C加热并搅拌3h。(上述方案中描述了替代条件)将混合物用HCl 3M酸化至pH=1(没有沉淀产生),然后真空蒸发。将残余物用EtOH/水(1:1)吸收,超声处理,然后滤出(沉淀物仅含有K₂CO₃),并将滤液浓缩,并且然后与DCM共蒸发两次,以给出呈棕色固体的0.92g中间体AF-2(95%)。将粗品按原样使用。

[1031] 化合物130的制备

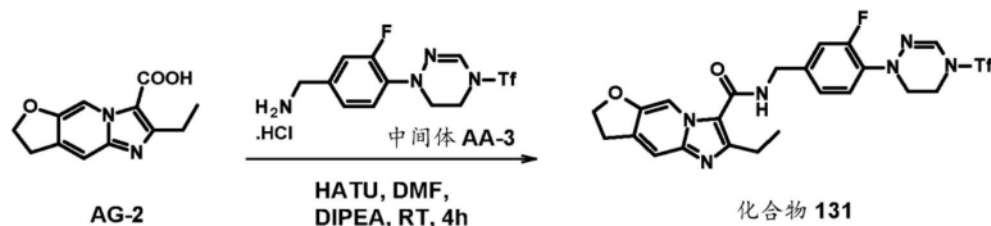
[1032] 因此,化合物130的制备与化合物124相同,起始于中间体AF-2(0.96mmol)和中间体AA-3,得到白色固体,0.194g(39%)。

[1033] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.39-9.48(m,1H),8.77-8.89(m,1H),8.50-8.59(m,1H),7.17-7.42(m,4H),4.52(br d,J=4.4Hz,2H),4.07-4.13(m,2H),3.62-3.68(m,2H),3.05(br q,J=7.2Hz,2H),1.29(br t,J=7.5Hz,3H)

[1034] 化合物131的合成



[1035]



[1036] 中间体AG-1的制备

[1037] 向2H,3H-呋喃[2,3-c]吡啶-5-胺(CAS[1785357-12-1],500mg,3.67mmol)在ACN(8.4mL)中的溶液中添加乙基氧代戊酸酯(1.05mL,7.35mmol)和四溴化硼(2.44g,7.35mmol),并将反应混合物在80℃搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释,并将有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,滤出,浓缩并通过制备型LC纯化(不规则SiOH,15-40μm,40g,液体负载(DCM),流动相梯度:从庚烷/EtOAc:100/0至0/100,经10CV;然后EtOAc 100%,5CV)。将含有产物的级分合并并蒸发,以给出0.21g中间体AG-1(22%)。

[1038] 中间体AG-2的制备

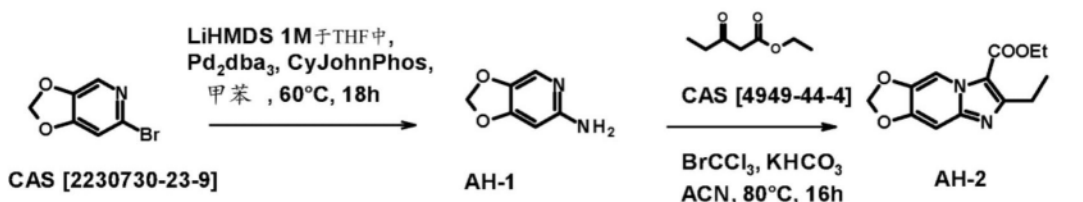
[1039] 将中间体AG-1(186mg,0.715mmol)、水性NaOH 3M(1.19mL,3.57mmol)和MeOH(2mL)的混合物在60℃搅拌2天。将混合物蒸发,以给出0.33g中间体AG-2(估计纯度以给出定量产率)。

[1040] 化合物131的制备

[1041] 因此,化合物131的制备与化合物124相同,起始于中间体AG-2(0.71mmol)和中间体AA-3,得到白色固体,0.09g(23%)。

[1042] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.50(s,1H),8.19-8.32(m,1H),7.47(s,1H),7.38(br s,1H),7.29-7.36(m,1H),7.14-7.25(m,2H),4.61(t,J=8.2Hz,2H),4.47(br d,J=5.7Hz,2H),4.09(br t,J=4.3Hz,2H),3.65(t,J=4.7Hz,2H),3.25-3.32(m,2H),2.94(q,J=7.5Hz,2H),1.24(t,J=7.5Hz,3H)

[1043] 化合物134的合成



[1044]

[1045] 中间体AH-1的制备

[1046] 将6-溴-1,3-二氧戊环并[4,5-c]-吡啶(CAS[2230730-23-9],3.87g,19.2mmol)在干甲苯(100mL)中的溶液用N₂(3次)。添加Pd₂(dba)₃(1.75g,1.92mmol)和CyJohnPhos(2.80g,7.66mmol),并将反应混合物用N₂脱气(3次)。然后在室温滴加LiHMDS(1.0M于THF中)(23mL,23mmol),并将反应混合物在60℃搅拌18h。将反应混合物稀释于EtOAc、水中,用HCl水溶液(1N)酸化。将水层用EtOAc萃取(两次)。然后将水层用NaOH溶液(3M)碱化并用EtOAc萃取(3次)。将合并的有机层经MgSO₄干燥,滤出并蒸发,以给出呈棕色固体的1.84g中间体AH-1(70%)。

[1047] 中间体AH-2的制备

[1048] 因此,中间体AH-2的制备与中间体AB-1相同,起始于中间体AH-1(3.62mmol),得到

0.165g (17%)。

[1049] 中间体AH-3的制备

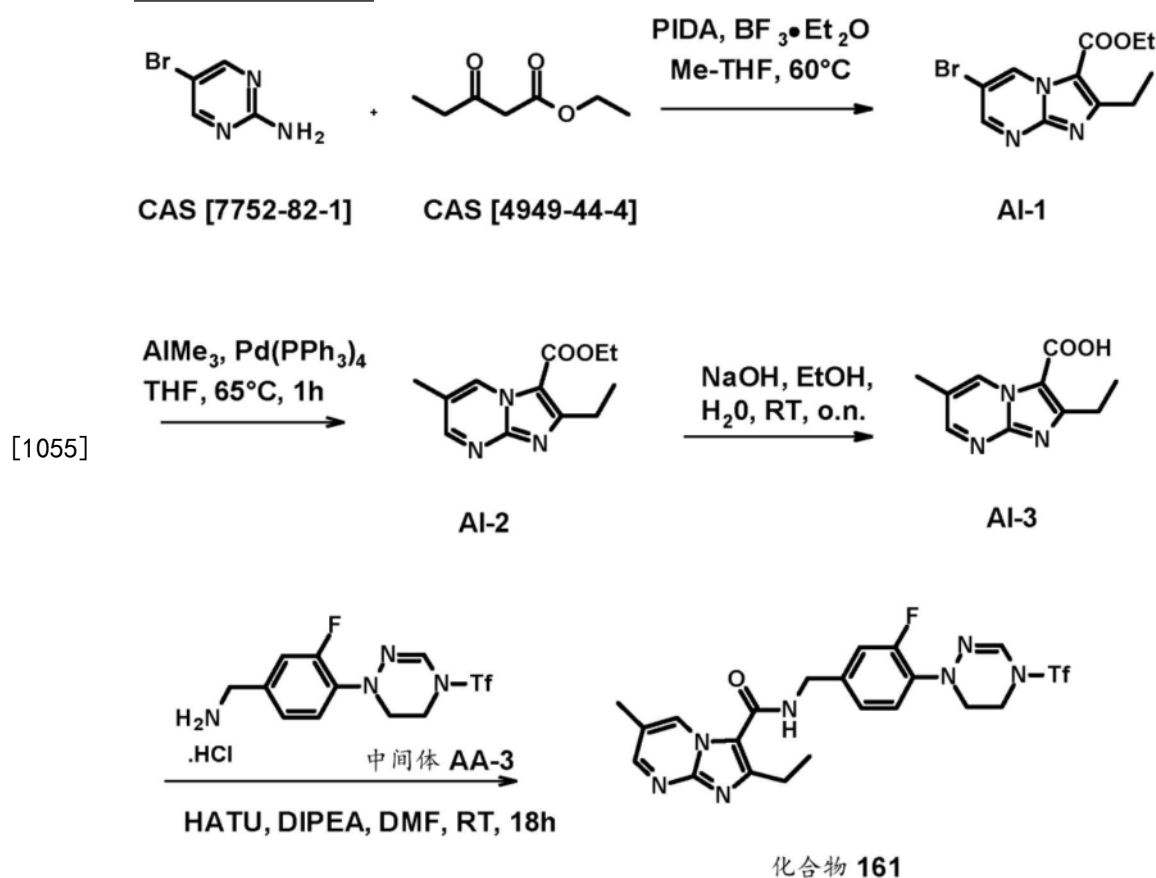
[1050] 因此,中间体AH-3的制备与中间体AB-2相同,起始于中间体AH-2 (0.95mmol),得到0.421g (估计纯度以给出定量产率)。

[1051] 化合物134的制备

[1052] 因此,化合物134的制备与化合物124相同,起始于中间体AH-3 (0.45mmol) 和中间体AA-3,得到白色固体,0.194g (84%)。

[1053] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.62 (br s, 1H), 8.24 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.16 (br s, 2H), 4.47 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.12 (m, 2H), 3.65 (br t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.91 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.23 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[1054] 化合物161的合成



[1056] 中间体AI-1的制备

[1057] 将2-氨基-5-溴嘧啶 (10.0g; 57.5mmol) 悬浮于干2-MeTHF (250mL) 中。添加乙基3-氧代戊酸酯 (8.2mL, 57.5mmol, 1eq.) 和碘苯二乙酸酯 (18.5g, 57.5mmol, 1eq.)。然后滴加三氟化硼醚合物 (0.75mL, 2.87mmol, 0.05eq.) , 并将反应混合物在60°C搅拌1.5小时。在室温添加额外量的乙基乙基3-氧代戊酸酯 (4.10mL, 28.7mmol, 0.5eq.)、碘苯二乙酸酯 (9.25g, 28.7mmol, 0.5eq.) 和三氟化硼醚合物 (0.75mL, 2.87mmol, 0.05eq.) , 并将混合物在60°C搅拌1h。将混合物冷却至室温, 然后添加EtOAc和水。将有机层分离, 并用饱和 NaHCO_3 溶液 (两次)、然后用盐水 (两次) 洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥, 滤出并浓缩, 以给出19.7g棕色油状

物。将粗品通过制备型LC纯化(不规则SiOH, 15-40 μ m, 330g, 干负载(SiOH), 流动相梯度: 从DCM 100%至DCM 85%, EtOAc 15%), 以给出呈黄色晶体的中间体AI-1, 9.03g (53%)。

[1058] 中间体AI-2的制备

[1059] 在密封管中, 在N₂下, 向中间体AI-1 (500mg, 1.68mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (96.9mg, 0.084mmol) 在THF (12mL) 中的溶液(在N₂下脱气) 中添加在己烷中的三甲基铝2m (2eq., 1.68mL, 3.35mmol)。将混合物再次用N₂吹扫, 并在65℃加热1h。添加额外量的在己烷中的三甲基铝2m (1eq., 0.839mL, 1.68mmol), 并将混合物在65℃搅拌1h。将混合物用DCM稀释, 冷却至0℃, 并小心地添加1mL水。将混合物在室温搅拌过夜, 然后添加MgSO₄。搅拌30min后, 将混合物经celite®塞过滤并蒸发, 以给出412mg橙色胶状物。将粗品通过制备型LC纯化(规则SiOH, 30 μ m, 40g, 干负载(celite®), 流动相洗脱液: 庚烷95%, EtOAc 5%至庚烷50%, EtOAc 50%)。将含有产物的级分合并并浓缩, 以获得中间体AI-2, 354mg黄色胶状物(90%)。

[1060] 中间体AI-3的制备

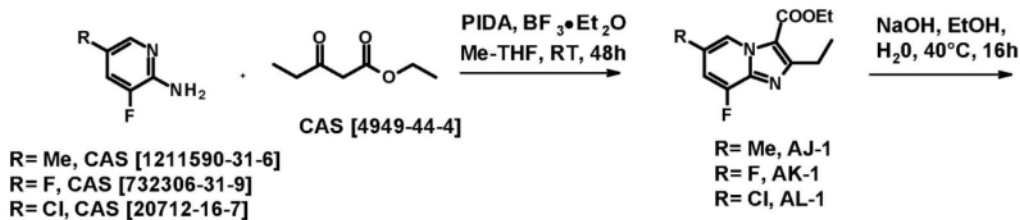
[1061] 向中间体AI-2 (120mg, 0.514mmol) 在水 (1mL) 和EtOH (4mL) 中的溶液中添加NaOH (62mg, 1.55mmol), 并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物蒸发, 然后与EtOH共蒸发, 以给出中间体AI-3, 190mg黄色固体。将粗品按原样用于下一步骤中。

[1062] 化合物161的制备

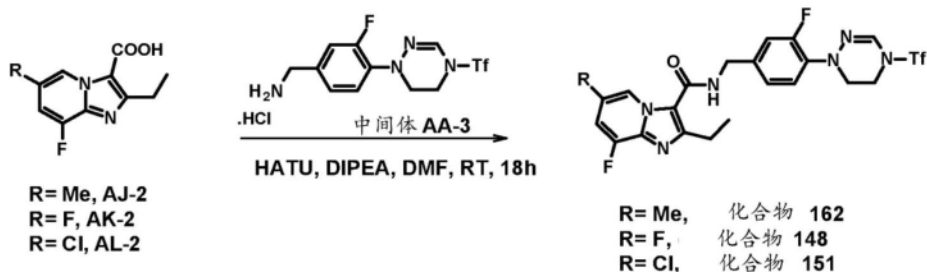
[1063] 将中间体AI-3 (190mg, 0.518mmol)、HATU (280mg, 0.736mmol)、DIPEA (0.163mL, 0.958mmol) 和DMF (2.5mL) 的混合物在室温搅拌15min, 然后添加中间体AA-3 (180mg, 0.473mmol) 并继续搅拌3天。蒸发DMF。将残余物吸收进DCM和水中, 然后用饱和NaHCO₃水溶液(两次)、盐水(两次)洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤出并浓缩。将粗品 (m=378mg) 通过制备型LC纯化(规则SiOH, 30 μ m, 24g, 流动相梯度: 从庚烷85%, EtOAc/MeOH (9:1) 15%至庚烷25%, EtOAc/MeOH (9:1) 75)。将含有产物的级分合并并浓缩, 以得到277mg白色固体。将固体从EtOAc再结晶, 滤出并在高真空下干燥, 以得到呈白色固体的162mg化合物161 (54%)。

[1064] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.15 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.52 (br d, J=2.3Hz, 1H), 8.44-8.49 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.34 (m, J=8.6Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 4.50 (br d, J=5.9Hz, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.65 (br t, J=4.6Hz, 2H), 3.01 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.34 (br s, 3H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)

[1065] 化合物162、148和151的合成



[1066]



[1067] 中间体AJ-1的制备

[1068] 将反应在无水条件中、在氮气气氛下进行。

[1069] 在5℃、在N₂下,向3-氟-5-甲基吡啶-2-胺(2.00g, 15.9mmol)在2-MeTHF(60mL)中的溶液中添加乙基丙酰乙酸酯(3.60mL, 24.8mmol)、碘苯二乙酸酯(7.80g, 24.2mmol)和三氟化硼二乙醚合物(200μL, 1.62mmol)。将反应在5℃搅拌1h,然后在室温搅拌48h。添加EtOAc(200mL)和水(200mL)。将各层分离,并将有机层用饱和NaHCO₃水溶液(200mL)、盐水(2x 100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,以得到4.92g棕色糊状物。将粗品经由制备型LC纯化(SiOH, 120g, 50μm, 洗脱液:环己烷/EtOAc, 从95:05至50:5),收集含有产物的级分,蒸发并与戊烷(2x 20mL)研磨以得到呈白色固体的1.68g中间体AJ-1(42%)。

[1070] 中间体AJ-2的制备

[1071] 向中间体AJ-1(500mg, 2.00mmol)在水(12.5mL)和EtOH(12.5mL)中的溶液中添加NaOH(275mg, 6.880mmol)。将反应混合物在40℃搅拌16h。将粗品用DCM(30mL)和EtOAc(30mL)洗涤,将水相用水溶液HCl(3N)酸化直到pH=2。使用烧结玻璃在真空下回收形成的沉淀物,用水洗涤(2x 2mL)并在真空室中在50℃干燥过夜,以得到呈灰白色固体的415mg中间体AJ-2(93%)。

[1072] 化合物162的制备

[1073] 因此,化合物162的制备与化合物161相同,起始于中间体AJ-2(0.36mmol)和中间体AA-3,得到0.113g(48%)白色固体。

[1074] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.61(br s, 1H), 8.53(br t, J=5.9Hz, 1H), 7.31-7.40(m, 2H), 7.17-7.27(m, 3H), 4.50(d, J=5.9Hz, 2H), 4.10(br t, J=4.5Hz, 2H), 3.65(br t, J=4.5Hz, 2H), 2.98(q, J=7.5Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 1.26(t, J=7.5Hz, 3H)

[1075] 中间体AK-1的制备

[1076] 因此,中间体AK-1的制备与中间体AJ-1相同,起始于2-氨基-3,5-二氟吡啶(CAS [732306-31-9], 15.37mmol),得到0.89g(23%)白色固体。

[1077] 中间体AK-2的制备

[1078] 因此,中间体AK-2的制备与中间体AJ-2相同,起始于中间体AK-1(1.97mmol),得到0.345g(78%)。

[1079] 化合物148的制备

[1080] 因此,化合物148的制备与化合物161相同,起始于中间体AK-2 (0.35mmol) 和中间体AA-3,得到0.189g (82%) 白色固体。

[1081] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.92 (dd, $J=4.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.58 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.74 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.35 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.10 (br t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)

[1082] 中间体AL-1的制备

[1083] 因此,中间体AL-1的制备与中间体AJ-1相同,起始于2-氨基-5-氯-3-氟吡啶 (CAS [20712-16-7], 17.06mmol), 得到0.52g (11%) 白色固体。

[1084] 中间体AL-2的制备

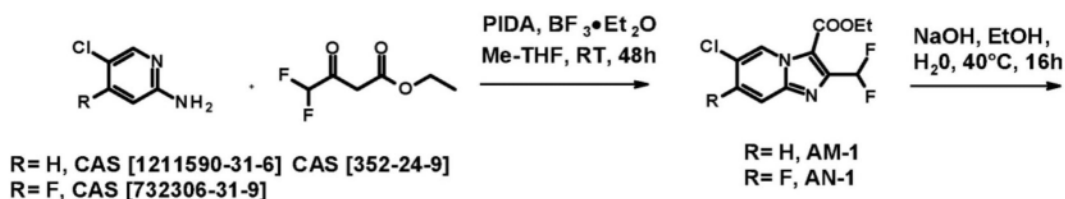
[1085] 因此,中间体AL-2的制备与中间体AJ-2相同,起始于中间体AL-1 (1.77mmol), 得到0.26g (60%)。

[1086] 化合物151的制备

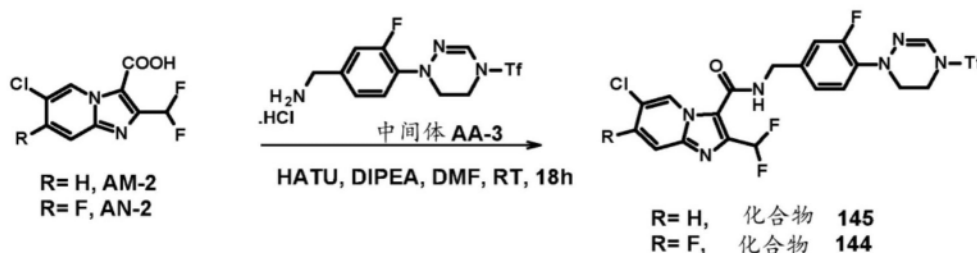
[1087] 因此,化合物151的制备与化合物161相同,起始于中间体AL-2 (0.43mmol) 和中间体AA-3,得到0.104g (38%) 白色固体。

[1088] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.92 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.58-8.67 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=10.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 2H), 4.51 (br d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.65 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.01 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.27 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[1089] 化合物145和144的合成



[1090]



[1091] 中间体AM-1的制备

[1092] 因此,中间体AM-1的制备与AJ-1相同,起始于2-氨基-5-氯吡啶 (CAS [1072-98-6], 3.89mmol) 和乙基4,4-二氟-3-氧代丁酸酯 (CAS [352-24-9]), 得到0.248g (23%) 白色固体。

[1093] 中间体AM-2的制备

[1094] 因此,中间体AM-2的制备与中间体AJ-2相同,起始于中间体AM-1 (0.73mmol), 得到0.175g (96%)。

[1095] 化合物145的制备

[1096] 因此,化合物145的制备与化合物161相同,起始于中间体AM-2 (0.39mmol) 和中间体AA-3,得到0.164g (64%) 白色固体。

[1097] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.88-8.96 (m, 1H), 7.83 (dd, $J=9.6$, 1Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=9.6$, 2.1Hz, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.66 (br t, $J=4.9$ Hz, 2H)

[1098] 中间体AN-1的制备

[1099] 因此, 中间体AN-1的制备与AJ-1相同, 起始于5-氯-4-氟吡啶-2-胺 (CAS[1393574-54-3], 6.82mmol) 和乙基4,4-二氟-3-氧代丁酸酯 (CAS[352-24-9]), 得到0.57g (28%) 白色固体。

[1100] 中间体AN-2的制备

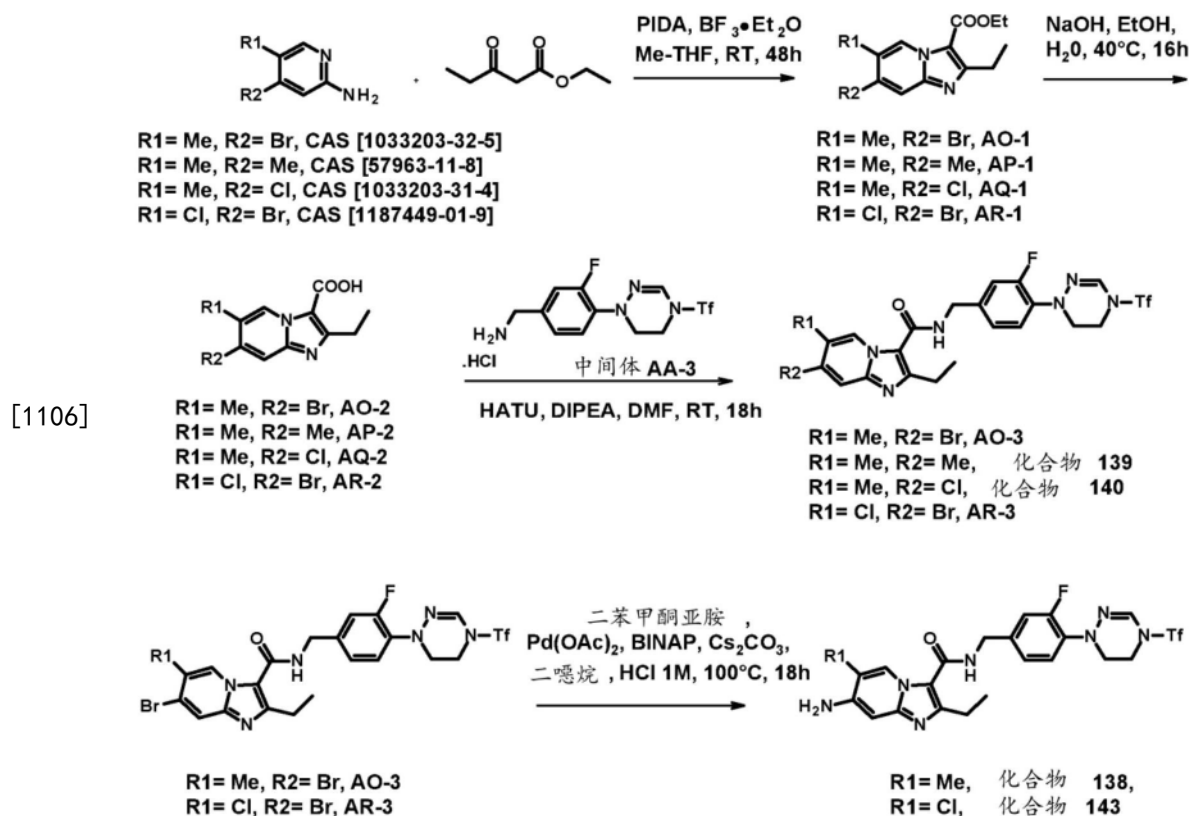
[1101] 因此, 中间体AN-2的制备与中间体AJ-2相同, 起始于中间体AN-1 (0.85mmol), 得到0.145g (64%)。

[1102] 化合物144的制备

[1103] 因此, 化合物144的制备与化合物161相同, 起始于中间体AM-2 (0.41mmol) 和中间体AA-3, 得到0.204g (72%) 白色固体。

[1104] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.09 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 9.03-9.07 (m, 1H), 7.98 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 4H), 4.52 (br d, $J=4.6$ Hz, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 3.65-3.68 (m, 2H), 2.53 (br s, 1H)

[1105] 化合物138、139和140以及化合物143的合成



[1107] 中间体A0-1的制备

[1108] 因此, 中间体A0-1的制备与AJ-1相同, 起始于4-溴-5-甲基吡啶-2-胺 (CAS [1033203-32-5], 5.35mmol) 和乙基3-氧代戊酸酯 (CAS[4949-44-4]), 得到0.88g (50%) 白色固体。

[1109] 中间体A0-2的制备

[1110] 因此,中间体A0-2的制备与中间体AJ-2相同,起始于中间体A0-1 (0.48mmol),得到0.205g (78%)。

[1111] 中间体A0-3的制备

[1112] 因此,中间体A0-3的制备与化合物161相同,起始于中间体A0-2 (0.49mmol) 和中间体AA-3,得到0.27g (71%) 白色固体。

[1113] 化合物138的制备

[1114] 将中间体A0-3 (210mg, 0.347mmol)、二苯甲酮亚胺 (116 μ L, 0.694mmol)、碳酸铯 (226mg, 0.694mmol) 和1,4-二噁烷 (1.75mL) 的混合物用N₂吹扫,添加Pd (OAc)₂ (3.9mg, 0.017mmol) 和BINAP (21.6mg, 0.0347mmol)。将混合物用N₂吹扫,并在100℃搅拌18h。将混合物经celite®垫过滤,并将滤饼用EtOAc洗涤。将有机层浓缩,然后将残余物在1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水性HCl 1M (2.5mL) 中在室温搅拌16h。将混合物用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃水溶液缓慢地淬灭。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取(两次)。将有机层合并,经MgSO₄干燥,滤出并蒸发。将残余物通过制备型LC纯化(规则SiOH, 30 μ m, 24g, 流动相洗脱液: 从庚烷90%, EtOAc/MeOH/aq. NH₃ (90:9.5:0.5) 10%至庚烷20%, EtOAc/MeOH/aq. NH₃ (90:9.5:0.5) 80%)。将含有产物的级分合并并浓缩,以获得0.125g白色固体。将该固体从EtOAc再结晶,滤出并在高真空下干燥,以获得呈白色固体的97mg化合物138 (52%)。

[1115] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61-8.70 (m, 1H), 7.89 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 6.46-6.47 (m, 1H), 5.69-5.72 (m, 2H), 4.44 (br d, J=5.8Hz, 2H), 4.10 (br t, J=4.3Hz, 2H), 3.64 (t, J=4.6Hz, 2H), 2.87 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.5Hz, 3H)

[1116] 中间体AP-1的制备

[1117] 因此,中间体AP-1的制备与AJ-1相同,起始于4,5-二甲基吡啶-2-胺 (CAS[57963-11-8], 4.09mmol) 和乙基3-氧代戊酸酯 (CAS[4949-44-4]), 得到0.73g (72%) 白色固体。

[1118] 中间体AP-2的制备

[1119] 因此,中间体AP-2的制备与中间体AJ-2相同,起始于中间体AP-1 (0.81mmol), 得到0.3g (定量)。

[1120] 化合物139的制备

[1121] 因此,化合物139的制备与化合物161相同,起始于中间体AP-2 (0.49mmol) 和中间体AA-3,得到0.142g (58%) 白色固体。

[1122] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.78 (br s, 1H), 8.24 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.34 (t, J=8.5Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 4.48 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.10 (br t, J=4.7Hz, 2H), 3.65 (t, J=4.5Hz, 2H), 2.95 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.5Hz, 3H)

[1123] 中间体AQ-1的制备

[1124] 因此,中间体AQ-1的制备与AJ-1相同,起始于4-氯-5-甲基吡啶-2-胺 (CAS[1033203-31-4], 7.01mmol) 和乙基3-氧代戊酸酯 (CAS[4949-44-4]), 得到0.39g (20%) 白色固体。

[1125] 中间体AQ-2的制备

[1126] 因此,中间体AQ-2的制备与中间体AJ-2相同,起始于中间体AQ-1 (0.45mmol), 得到

0.15g(定量)。

[1127] 化合物140的制备

[1128] 因此,化合物140的制备与化合物161相同,起始于中间体AQ-2(0.45mmol)和中间体AA-3,得到0.23g(68%)白色粉末。

[1129] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.95 (s, 1H), 8.45 (br t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.34 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 4.50 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.10 (br t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 2.97 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[1130] 中间体AR-1的制备

[1131] 因此,中间体AR-1的制备与AJ-1相同,起始于4-溴-5-氯吡啶-2-胺(CAS[1187449-01-9], 9.64mmol)和乙基3-氧代戊酸酯(CAS[4949-44-4]),得到0.655g(21%)。

[1132] 中间体AR-2的制备

[1133] 因此,中间体AR-2的制备与中间体AJ-2相同,起始于中间体AR-1(2.05mmol),得到0.94g(定量)。

[1134] 中间体AR-3的制备

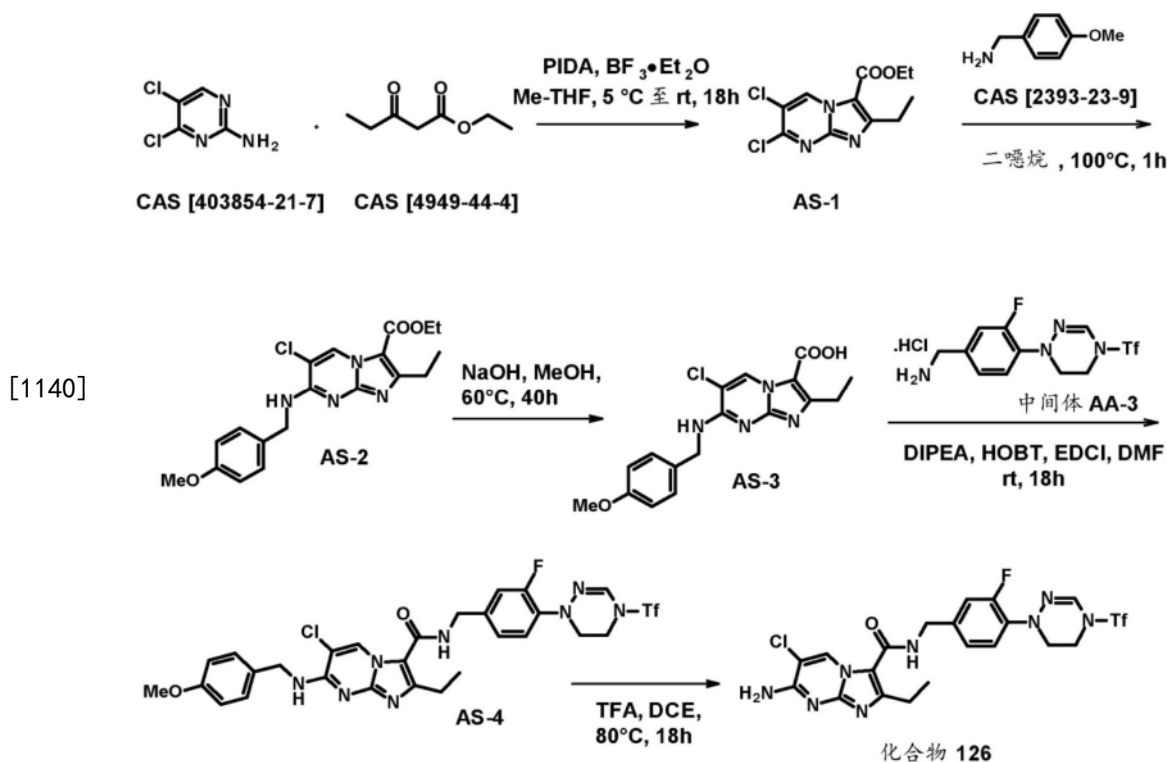
[1135] 因此,中间体AR-3的制备与化合物161相同,起始于中间体AR-2(2.06mmol)和中间体AA-3,得到0.42g(33%)灰白色固体。

[1136] 化合物143的制备

[1137] 因此,化合物143的制备与化合物138相同,起始于中间体AR-3(0.4mmol),得到0.08g(33%)白色固体。

[1138] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 9.03 (s, 1H), 8.01 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 6.63 (br s, 1H), 6.12 (br s, 2H), 4.45 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.12 (m, 2H), 3.64 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 2.90 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.22 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[1139] 化合物126的合成



[1141] 中间体AS-1的制备

[1142] 在0°C,向4,5-二氯嘧啶-2-胺(CAS[403854-21-7],12.5g,76.2mmol)在Me-THF(315mL)中的溶液中添加碘苯二乙酸酯(73.7g,229mmol)和乙基3-氧代戊酸酯(16.5mL,116mmol)。然后滴加三氟化硼醚合物(1.92mL,15.2mmol)。将混合物在5°C搅拌1h,并且然后在室温搅拌16h。滴加额外的三氟化硼醚合物(1.92mL,15.2mmol),并将反应混合物在室温搅拌28h。添加EtOAc和水。将有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并蒸发,以给出棕色油状物。将油状物通过制备型LC纯化(不规则SiOH,15-40μm,330g,梯度:庚烷100%至庚烷/EtOAc 75/25)。将含有产物的级分合并并蒸发,以给出黄色混合物,将其在戊烷中研磨。通过移液管去除上清液,并将残余物在真空下干燥,以给出呈白色固体的1.16g中间体AS-1(5%)。蒸发上清液,以给出黄色混合物。通过移液管去除上清液,以给出呈黄色糊状物的5.02g中间体AS-1(32%)。

[1143] 中间体AS-2的制备

[1144] 将中间体AS-1(5.02g,5.58mmol,纯度32%)、4-甲氧基苄基胺(CAS[2393-23-9],2.19mL,16.7mmol)和1,4-二噁烷(16mL)的混合物在100°C搅拌1h。将混合物蒸发并通过制备型LC纯化(不规则SiOH,15-40μm,120g,干负载(celite®),流动相梯度:从庚烷/EtOAc:70/30至30/70)。将含有产物的级分合并并蒸发,以给出1.6g中间体AS-2(74%)。

[1145] 中间体AS-3的制备

[1146] 将中间体AS-2(0.900g,2.31mmol)、NaOH(278mg,6.94mmol)和MeOH(9.2mL)的混合物在60°C搅拌40h。将混合物蒸发,以给出1.05g中间体AS-3(定量)。

[1147] 中间体AS-4的制备

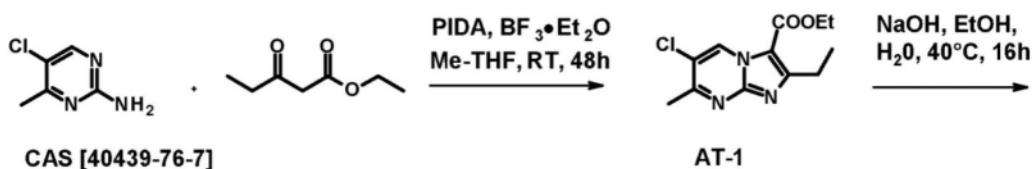
[1148] 将中间体AS-3(1.05g,2.30mmol,纯度84%)、EDCI·HCl(0.8783g,4.61mmol)、HOBT·H₂O(0.706mg,4.61mmol)、DIPEA(1.19mL,6.91mmol)和DMF(35mL)的混合物在50°C搅

拌30min。添加中间体AA-3(865mg, 2.42mmol), 并将混合物在室温搅拌18h。将反应混合物用EtOAc稀释, 并将有机层用水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 滤出, 浓缩并通过制备型LC纯化(不规则SiOH, 15-40 μ m, 120g, 流动相梯度: 从庚烷/EtOAc 50/50至0/100)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以给出560mg中间体AS-4(36%)。

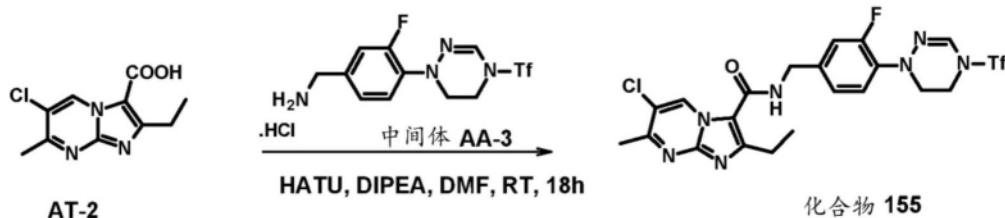
[1149] 化合物126的制备

[1150] 将中间体AS-4(560mg, 0.820mmol)、TFA(4.5mL)和DCE(4.5mL)的混合物在80℃搅拌20h。将混合物蒸发并通过制备型LC纯化(球形C1825 μ m, 120g YMC-ODS-25, 液体负载(DMSO), 流动相梯度0.2%水性NH₄⁺HCO₃⁻/MeCN, 从75:25至20:80)。将含有产物的级分蒸发, 以给出204mg白色固体和350mg不纯的所希望的产物。将该第二级分通过制备型LC纯化(球形C1825 μ m, 120g YMC-ODS-25, 液体负载(DMSO), 流动相梯度0.2%水性NH₄⁺HCO₃⁻/MeCN, 从75:25至20:80)。将含有产物的级分蒸发, 以给出65mg白色固体。在回流下用EtOAc溶解纯的化合物级分。将混合物缓慢地冷却至室温, 并伴随缓慢搅拌。过滤沉淀物, 以给出呈白色固体的0.355g化合物126(93%)。

[1151] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.06(s, 1H), 8.12(t, J=6.0Hz, 1H), 6.99-7.64(m, 6H), 4.45(d, J=6.0Hz, 2H), 4.09(br d, J=5.2Hz, 2H), 3.64(t, J=4.7Hz, 2H), 2.87(q, J=7.4Hz, 2H), 1.21(t, J=7.5Hz, 3H) 化合物155的合成



[1152]



[1153] 中间体AT-1的制备

[1154] 因此, 中间体AT-1的制备与AJ-1相同, 起始于5-氯-4-甲基嘧啶-2-胺(CAS[40439-76-7], 6.96mmol)和乙基3-氧代戊酸酯(CAS[4949-44-4]), 得到0.37g(20%)白色固体。

[1155] 中间体AT-2的制备

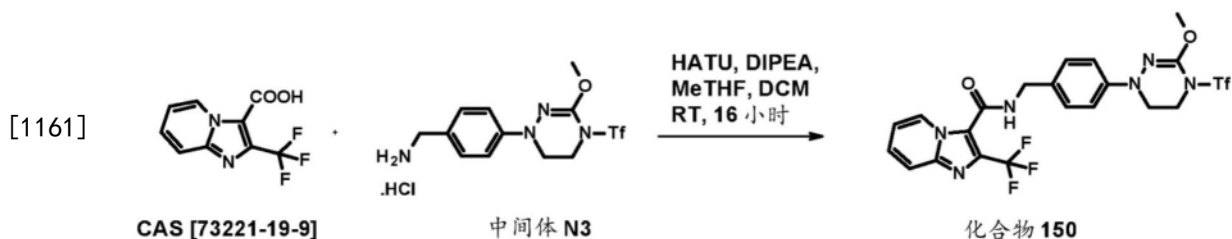
[1156] 因此, 中间体AT-2的制备与中间体AJ-2相同, 起始于中间体AT-1(0.37mmol), 得到0.165g(定量)。

[1157] 化合物155的制备

[1158] 因此, 化合物155的制备与化合物161相同, 起始于中间体AT-2(0.38mmol)和中间体AA-3, 得到0.055g(26%)白色粉末。

[1159] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.35(br s, 1H), 8.48(t, J=6.1Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 2H), 7.16-7.28(m, 2H), 4.50(br d, J=5.6Hz, 2H), 4.06-4.13(m, 2H), 3.65(br t, J=4.5Hz, 2H), 3.01(q, J=7.5Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 1.27(t, J=7.5Hz, 3H)

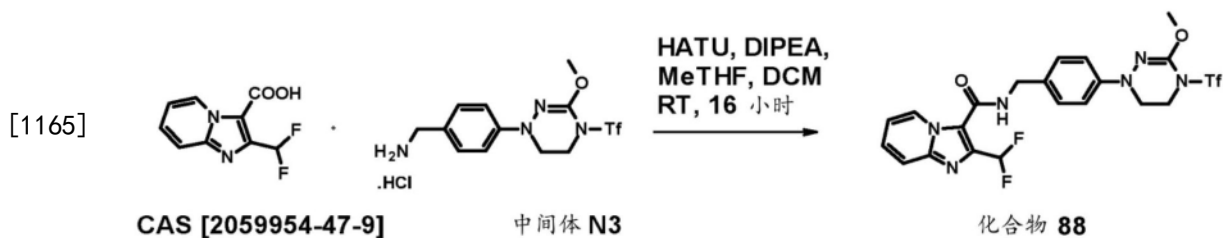
[1160] 化合物150的合成



[1162] 在N₂下,将HATU(0.097g,0.26mmol)添加至2-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[73221-19-9],0.051g,0.22mmol)和DIPEA(0.096mL,0.56mmol)在干Me-THF(1.5mL)和DCM(0.5mL)中的溶液中。将溶液在室温搅拌15min。然后添加中间体N3(0.095g,0.24mmol),并将反应混合物在室温搅拌16小时。将溶剂蒸发,然后将残余物稀释于乙酸乙酯中,用饱和NaHCO₃水溶液、水、然后盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发,以给出黄色油状物,0.314g。通过硅胶快速色谱法进行纯化(12g,不规则SiOH 25-40μm,DCM/MeOH,从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发,得到0.119g白色泡沫状物。将其与DIPE和少量庚烷研磨,将沉淀物滤出并在真空下在60℃干燥,得到呈白色粉末的化合物150,0.103g(82%)。

[1163] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 9.21(br t,J=5.3Hz,1H),8.53(br d,J=6.7Hz,1H),7.79(br d,J=9.0Hz,1H),7.55(br t,J=7.8Hz,1H),7.29(br d,J=8.4Hz,2H),7.13-7.22(m,3H),4.47(br d,J=5.5Hz,2H),4.07-4.15(m,2H),3.86(s,3H),3.76(br t,J=4.6Hz,2H)

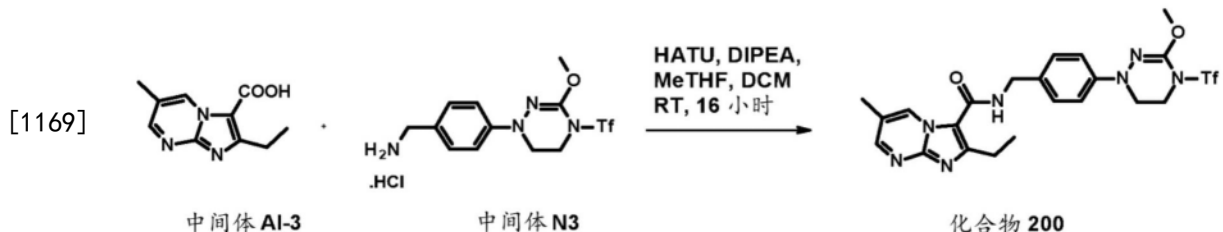
[1164] 化合物88的合成



[1166] 因此,化合物88的制备与化合物150相同,起始于2-(二氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[2059954-47-9],0.23mmol)和中间体N3,得到白色粉末,0.104g(86%)。

[1167] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.94(br t,J=5.1Hz,1H),8.79(d,J=7.0Hz,1H),7.76(d,J=9.0Hz,1H),7.52(t,J=7.9Hz,1H),7.19-7.43(m,3H),7.14-7.19(m,3H),4.47(br d,J=5.2Hz,2H),4.07-4.14(m,2H),3.85(s,3H),3.71-3.79(m,2H)

[1168] 化合物200的制备

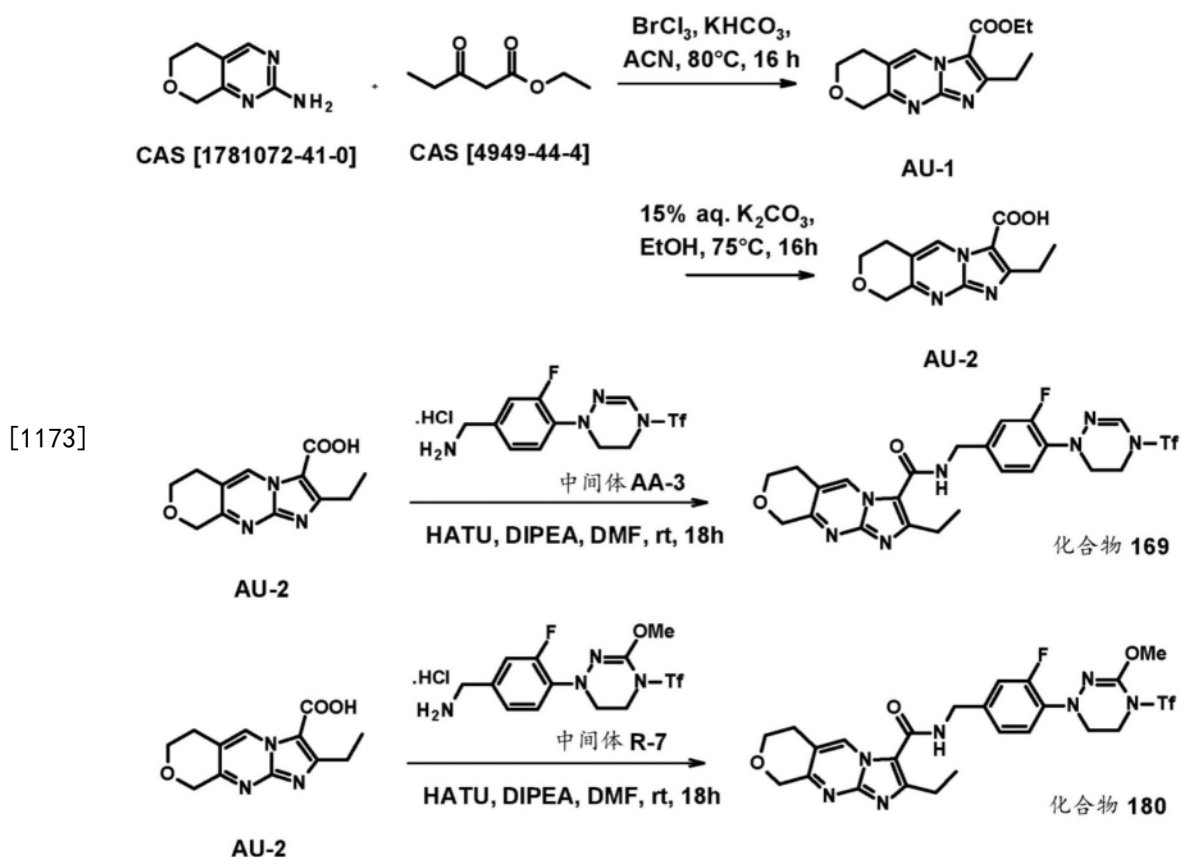


[1170] 因此,化合物200的制备与化合物150相同,起始于中间体AI-3(0.64mmol)和中间体N3(0.51mmol),得到白色粉末,0.085g(31%)。

[1171] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.15-9.11(m,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.41(t,J=

5.9Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.7Hz, 2H), 4.45 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.70 (m, 2H), 2.98 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1172] 化合物169和化合物180的合成



[1174] 中间体AU-1的制备

[1175] 在螺旋盖小瓶中,将乙基丙酰乙酸酯(0.105g,0.73mmol)、5H,6H,8H-吡喃并[3,4-d]嘧啶-2-胺(CAS[1781072-41-0],0.11g,0.73mmol)、碳酸氢钾(0.08g,0.8mmol)和溴三氯甲烷(0.143mL,1.45mmol)在乙腈(12mL)(室温)中的混合物在80℃搅拌16小时。将额外的乙基丙酰乙酸酯(0.105g,0.73mmol)、碳酸氢钾(0.08g,0.8mmol)和溴三氯甲烷(0.143mL,1.45mmol)添加至该混合物中,并在80℃搅拌24小时。然后,将混合物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤(3x)。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗品通过硅胶快速柱色谱法纯化(12g,EtOAc/庚烷,从0/100至100/0)。收集所希望的级分,并将溶剂真空蒸发,以给出呈黄色粘性固体的中间体AU-1(0.084g,42%)。

[1176] 中间体AU-2的制备

[1177] 在螺旋盖小瓶中,在室温,向碳酸钾15%水溶液(0.8mmol,0.87mmol)中添加中间体AU-1在EtOH(4mL)中的溶液。将反应混合物在75℃加热并搅拌36h。然后,添加HCl 2M水溶液直到pH 3,并将溶剂真空蒸发,以得到呈橙色固体的中间体AU-2,将其不经进一步纯化用于下一步骤(0.18g,定量)。

[1178] 化合物169的制备

[1179] 因此,化合物169的制备与化合物161相同,起始于中间体AU-2(0.41mmol)和中间体AA-3,得到0.051g(28%)白色粉末。

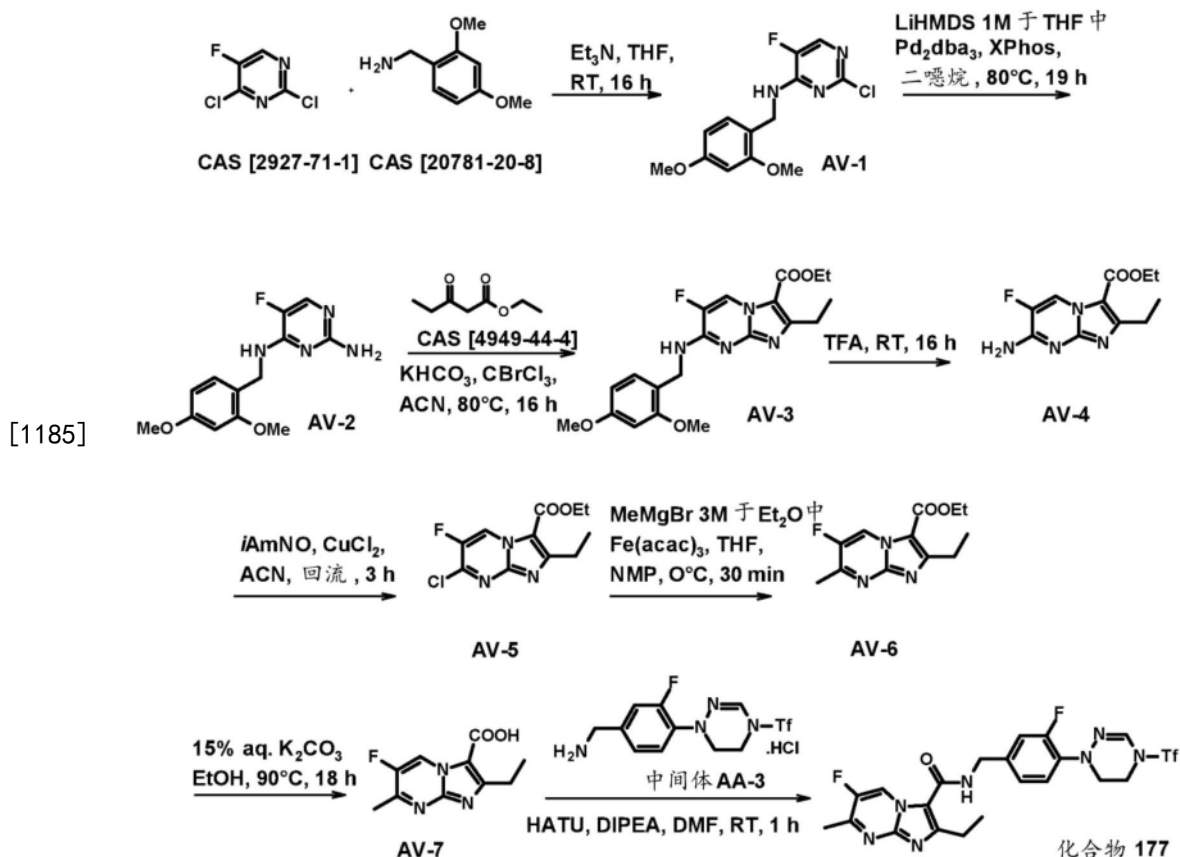
[1180] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.54 (s, 1H), 7.44 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.18 (br t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.64 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 4.02 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 4H), 1.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1181] 化合物180的制备

[1182] 因此,化合物180的制备与化合物161相同,起始于中间体AU-2 (0.081mmol) 和中间体R-7,得到0.012g (30%) 白色粉末。

[1183] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.54 (s, 1H), 7.46 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.17 (br t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.63 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.02 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 4H), 1.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1184] 化合物177的合成



[1186] 中间体AV-1的制备

[1187] 将反应分为两个批次,每批1.5g。

[1188] 在氮气下,在 0°C ,将2,4-二甲氧基苄基胺 (CAS [20781-20-8], 2.97mL, 19.76mmol) 滴加至圆底烧瓶中2,4-二氯-5-氟嘧啶 (CAS [2927-71-1], 3g, 17.97mmol) 和三乙胺 (3mL, 21.5mmol) 在干THF中的溶液中。将反应混合物加温至室温16h。将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,并用 EtOAc 萃取。将有机层分离,用 MgSO_4 干燥,过滤,并将溶剂真空蒸发。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (80g, 在庚烷中的乙酸乙酯,从100/0至20/80)。收集所希望的级分,并真空浓缩,以得到呈米色固体的中间体AV-1, 4.8g (85%)。

[1189] 中间体AV-2的制备

[1190] 将反应分为两个批次,每批2.4g。

[1191] 将三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (0.7g, 0.77mmol) 和XPhos (0.73g, 1.53mmol) 添加至AV-1 (4.32g, 15.32mmol) 在干二噁烷 (31mL) 中的溶液中, 同时通入氮气在玻璃耐压瓶中鼓泡。然后滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂溶液 (1M于THF中) (33.7mL, 33.7mmol), 并将所得溶液在80℃加热3h。添加三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (0.7g, 0.77mmol)、XPhos (0.73g, 1.53mmol) 和双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂溶液 (1M于THF中, 33.7mL, 33.7mmol), 同时通入氮气鼓泡, 并将反应混合物在80℃加热16h。将反应用HCl 1N溶液酸化并搅拌30min。然后将所得物用EtOAc萃取。将水层用1N NaOH溶液中和, 并用DCM萃取。将有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并将溶剂真空蒸发, 以得到呈棕色固体的中间体AV-2, 3.4g (76%)。

[1192] 中间体AV-3的制备

[1193] 用相同数量的反应性AV-2分2个批次进行反应。

[1194] 在螺旋盖小瓶中, 在rt下, 将碳酸氢钾 (0.6g, 6.04mmol) 和乙基丙酰乙酸酯 (0.89mL, 6.04mmol) 添加至AV-2 (1.12g, 4.02mmol) 在ACN (8.1mL) 中的溶液中。然后, 在室温添加溴三氯甲烷 (1.19mL, 12.07mmol), 并将混合物在80℃搅拌16h。将批次混合在一起进行计算。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将有机层干燥(MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗品通过硅胶快速色谱法纯化 (25g; 在庚烷中的EtOAc 0/100至35/65)。收集所希望的级分, 并真空浓缩, 以得到呈黄色泡沫状物固体的中间体AV-3, 0.42g (22%)。

[1195] 中间体AV-4的制备

[1196] 在圆底烧瓶中, 在0℃, 将TFA (9.64mL, 128.43mmol) 添加至AV-3 (1.06g, 2.37mmol) 中。将混合物在室温搅拌16h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和, 并用DCM萃取。将有机层用水洗涤, 并真空浓缩。将所得物与DIPE研磨, 并将固体过滤, 以得到呈米色固体的中间体AV-4, 0.6g (95%)。

[1197] 中间体AV-5的制备

[1198] 在圆底烧瓶中, 在室温, 将亚硝酯异戊酯 (CAS [110-46-3], 0.46mL, 3.38mmol) 和氯化铜(II) (0.318g, 2.36mmol) 添加至AV-4 (0.6g, 2.25mmol) 在干ACN (36mL) 中的悬浮液中。将混合物在回流下搅拌3h。添加水, 并将混合物用EtOAc萃取。将有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并将溶剂真空蒸发。将粗品通过硅胶快速色谱法纯化 (12g; 在庚烷中的EtOAc 0/100至10/90)。收集所希望的级分, 并真空浓缩, 以得到呈白色固体的中间体AV-5, 0.315g (51%)。

[1199] 中间体AV-6的制备

[1200] 在圆底烧瓶中, 在氮气下, 在0℃, 将乙酰丙酮铁(III) (0.051g, 0.14mmol) 添加至AV-5 (0.39g, 1.41mmol) 在干THF (8mL) 和NMP (0.7mL) 中的溶液中。然后滴加甲基溴化镁溶液 (3.0M于二乙醚中) (0.71mL, 2.12mmol), 并将反应混合物在0℃搅拌30min。TLC显示完全转化。将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并将溶剂真空蒸发。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (12g; 在庚烷中的EtOAc 0/100至15/75)。收集所希望的级分, 并真空浓缩, 以得到白色固体, 中间体AV-6, 0.325g (91%)。

[1201] 中间体AV-7的制备

[1202] 在螺旋盖小瓶中, 在室温, 将15%水性碳酸钾 (0.88mL, 0.96mmol) 添加至AV-6 (0.152g, 0.6mmol) 在EtOH (2mL) 中的溶液中。将混合物在90℃搅拌18h。将15%水性碳酸钾

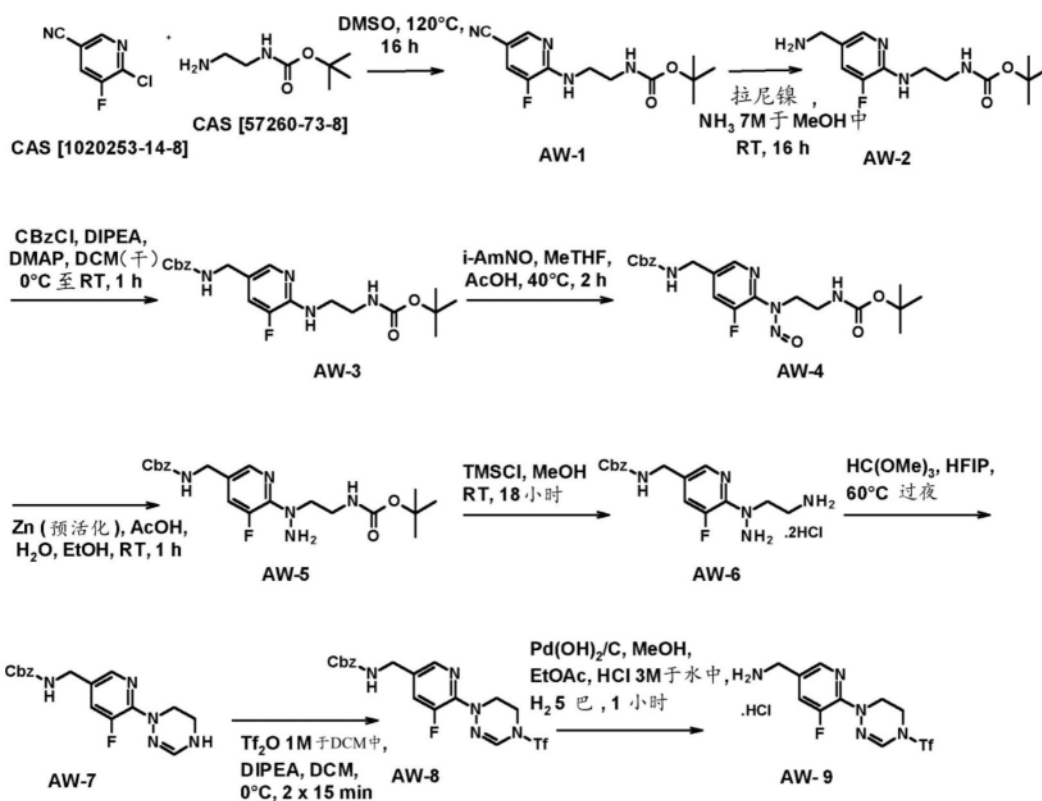
(0.88mL, 0.96mmol) 添加至反应混合物中。将混合物在90℃搅拌2h。然后, 添加1M水性HCl溶液, 直到pH 7。将混合物真空浓缩, 以得到呈白色固体的中间体AV-7 (0.188g, 定量)。

[1203] 化合物177的制备

[1204] 在圆底烧瓶中, 在室温, 将中间体AA-3 (0.158g, 0.4mmol) 添加至AV-7 (0.187g, 0.6mmol)、HATU (0.198g, 0.52mmol)、和DIPEA (0.42mL, 2.4mmol) 在干DMF (5mL) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌1h。添加饱和NaHCO₃水溶液, 并将混合物用EtOAc萃取 (x3)。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物通过硅胶快速柱色谱法纯化 (12g; (DCM/MeOH 9:1) 于DCM中, 0/100至10/90)。收集所希望的级分, 并真空浓缩。将所得物与DIPEA研磨, 并将固体过滤, 以得到呈米色固体的化合物177, 0.092g (41%)。

[1205] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.32 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.44 (br t, J=5.9Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.25 (br d, J=13.2Hz, 1H), 7.20 (br d, J=8.3Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.02 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.56 (d, J=2.7Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1206] 化合物142和化合物181的合成



[1208] 中间体AW-1的制备

[1209] 将6-氯-5-氟烟腈 (CAS [1020253-14-8], 13.57g, 86.68mmol)、n-boc-1,2-二氨基乙烷 (CAS [57260-73-8], 17.8mL, 113mmol) 和Et₃N (48.2mL, 347mmol) 在干DMSO (155mL) 中的溶液在120℃搅拌16h。将EtOAc和水添加至反应混合物中。将各层分离, 并将有机层用盐水洗涤 (5次), 经MgSO₄干燥, 滤出并蒸发, 以给出橙色固体。将固体通过制备型LC纯化 (规则SiOH 30μm, 330g, 液体负载 (DCM), 流动相梯度: 庚烷/EtOAc 95/5至庚烷/EtOAc 40/60)。将含有产物的级分合并并蒸发, 以给出呈黄色固体的22.55g中间体AW-1 (93%产率)。

[1210] 中间体AW-2的制备

[1211] 向AW-1 (3.2g, 11.42mmol) 在 NH_3 (7M于MeOH中) (179mL) 中的溶液(用氮气吹扫) 中添加拉尼镍 (5.3g, 91.3mmol), 然后将反应混合物在大气压下、在室温氢化16小时。将混合物通过 **Celite®** 垫过滤, 并将 **Celite®** 用MeOH冲洗, 并将滤液真空浓缩。将残余物稀释于DCM中, 添加 MgSO_4 。将混合物通过 **Celite®** 垫过滤, 将 **Celite®** 用DCM洗涤, 并将滤液真空蒸发, 以给出mmotte_8598_1, 3.18g, 呈无色油状物 (96%)。

[1212] 中间体AW-3的制备

[1213] 向圆底烧瓶中装入AW-2 (3.18g, 10.96mmol)、DIPEA (2.17mL, 12.6mmol) 和DMAP (0.04g, 0.33mmol) 在干DCM (68.2mL) 中的溶液。将反应混合物连接至氮气流, 然后冷却至0℃。滴加苄基氯甲酸酯 (1.72mL, 12.06mmol)。然后将反应混合物在0℃搅拌1h。将反应混合物通过添加水淬灭并在室温搅拌10分钟。将水层用DCM萃取 (两次)。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 滤出并蒸发, 以给出5.38g粗品。通过硅胶快速色谱法进行纯化 (120g, 不规则SiOH 25-40 μM , DCM/MeOH, 从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发, 得到呈浅米色固体的中间体AW-3, 3.54g (77%)。

[1214] 中间体AW-4的制备

[1215] 在40℃, 将AW-3 (3.54g, 8.46mmol) 溶解于Me-THF (65mL) 和AcOH (4.84mL, 84.59mmol) 中。然后滴加亚硝酯异戊酯 (5.68mL, 42.3mmol), 并将混合物在40℃搅拌2小时。将溶液稀释于EtOAc (60mL) 和水 (30mL) 中, 用饱和 NaHCO_3 溶液 (两次)、盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥并蒸发, 以给出4.67g浅黄色油状物。通过硅胶快速色谱法进行纯化 (80g, 不规则SiOH 25-40 μM , DCM/MeOH, 从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发, 得到呈黄色油状物的中间体AW-4, 3.99g (97%, 92%纯度, 按原样用于下一步骤中)。

[1216] 中间体AW-5的制备

[1217] 在室温, 将锌粉 (4.29g, 65.63mmol) 添加至AW-4 (3.99g, 8.2mmol) 和AcOH (7mL, 123.05mmol) 在EtOH (170.9mL) 和水 (42.7mL) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌1.5小时。添加水, 将水层用DCM萃取3次, 将合并的有机层经 MgSO_4 干燥并在减压下浓缩, 得到无色油状物, 4.12g。通过硅胶快速色谱法进行纯化 (80g, 不规则SiOH 25-40 μM , DCM/MeOH, 从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发, 得到呈无色油状物的中间体AW-5, 1.88g (50%)。

[1218] 中间体AW-6的制备

[1219] 向AW-5 (1.88g, 4.08mmol) 在MeOH (40.2mL) 中的溶液中滴加TMSCl (4.14mL, 32.61mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物真空浓缩, 以给出中间体AW-6, 1.45g (80%), 将其按原样用于下一步骤中。

[1220] 中间体AW-7的制备

[1221] 在70℃, 将AW-6 (1.45g, 3.21mmol) 和B (1.41mL, 12.85mmol) 在C (32.4mL) 中的溶液搅拌过夜。将反应混合物蒸发。将残余物稀释于DCM和10%的 K_2CO_3 水溶液中。将水层用DCM/MeOH (95/5) 萃取两次。将合并的有机层在 MgSO_4 上干燥, 滤出并蒸发, 以给出黄色固体。通过硅胶快速色谱法进行纯化 (12g, 不规则SiOH 25-40 μM , DCM/MeOH, 从100/0至90/10)。收集纯的级分并蒸发, 得到呈无色油状物的中间体AW-7, 0.58g, 将其按原样用于下一步骤中。

[1222] 中间体AW-8的制备

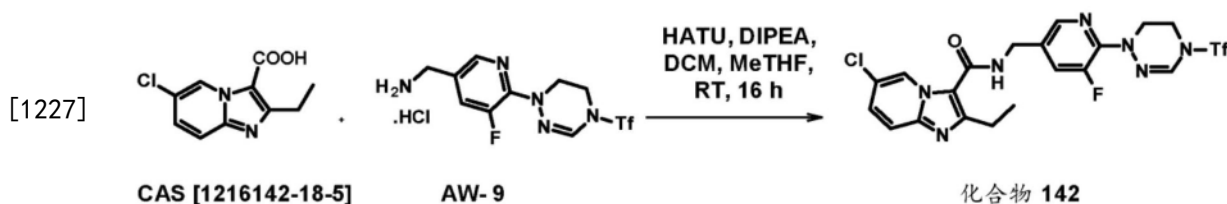
[1223] 向AW-7 (0.58g, 1.69mmol) 和DIPEA (0.87mL, 5.07mmol) 在干DCM (14.6mL) 中的溶液 (在5℃在冰浴中冷却) 中滴加在DCM中的 Tf_2O 1M (1.69mL, 1.69mmol)。将反应混合物在5℃

搅拌15min。将反应混合物立即用饱和NaHCO₃溶液淬灭。将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤(一次),经MgSO₄干燥,滤出并蒸发。通过硅胶快速色谱法进行纯化(24g,不规则SiOH 25-40 μ m,DCM/MeOH,从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发,得到呈浅黄色油状物的中间体AW-8,0.59g(73%),将其静置结晶。

[1224] 中间体AW-9的制备

[1225] 在钢制反应釜(steal bomb)中,将AW-8(0.59g,1.24mmol)、氢氧化钡(20%在碳上)、标称50%水(0.17g,0.12mmol)和水性HCl 3M(0.41mL,1.24mmol)在MeOH(8.7mL)和EtOAc(8.7mL)中的混合物在3巴H₂、在室温氢化3小时。将混合物在celite®垫上过滤,并用MeOH洗涤。将滤液蒸发,然后与MeOH共蒸发(两次),以给出呈浅米色粉末的中间体AW-9,0.484g(90%)。

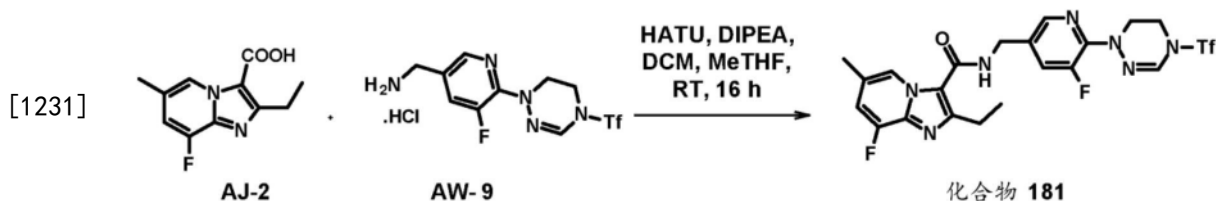
[1226] 化合物142的制备



[1228] 在N₂气流下,将HATU(0.15g,0.4mmol)添加至6-氯-2-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[1216142-18-5],0.078g,0.35mmol)和DIPEA(0.21mL,1.21mmol)在干Me-THF(2.8mL)和干DCM(2mL)中的溶液中。将溶液在室温搅拌15min。然后添加AW-9(0.118g,0.35mmol),并将反应混合物在室温搅拌16小时。将溶剂蒸发,然后将残余物稀释于乙酸乙酯中,用饱和NaHCO₃水溶液、水、然后盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发,以给出棕色残余物。通过硅胶快速色谱法进行纯化(40g,不规则SiOH 25-40 μ m,固体沉积在celite®上,DCM/MeOH,从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发,得到浅黄色粉末,0.512g。经由手性SFC进行纯化(固定相:Wheilk-01(S,S) 5 μ m 250*30mm,流动相:60%CO₂,MeOH/DCM的40%混合物80/20v/v+0.3%iPrNH₂)。收集纯的级分并蒸发,得到白色固体,0.31g,将其与DIPE和少量庚烷研磨,将沉淀物滤出并在真空下在60℃干燥,得到呈白色粉末的化合物142,0.29g(47%)。

[1229] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.09(d,J=1.4Hz,1H),8.46(t,J=5.8Hz,1H),8.13(br s,1H),7.63-7.75(m,2H),7.47(dd,J=9.4,2.1Hz,1H),7.37(s,1H),4.51(br d,J=5.8Hz 2H),4.13(br t,J=4.5Hz,2H),3.92(t,J=4.8Hz,2H),2.99(q,J=7.5Hz,2H),1.26(t,J=7.5Hz,3H)

[1230] 化合物181的制备

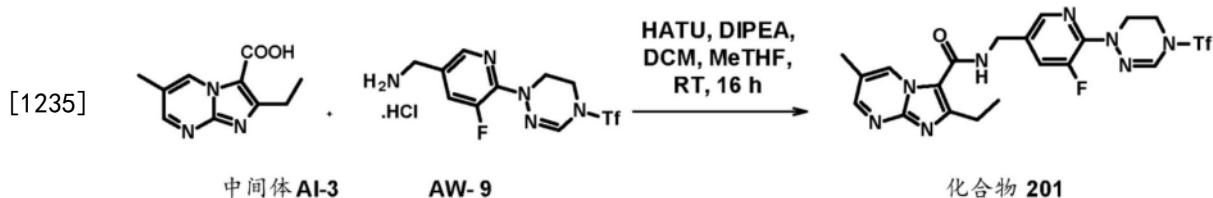


[1232] 在圆底烧瓶中,在室温,将AW-9(0.09g,0.24mmol)添加至AJ-2(0.099g,0.38mmol)、HATU(0.12g,0.31mmol)和DIPE(0.25mL,1.43mmol)在干DMF(5mL)中的溶液中。

将混合物在室温搅拌16h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用DCM萃取。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤,并将溶剂真空浓缩,以得到棕色油状物。将粗产物与DCM研磨,并将固体过滤并真空干燥,以得到白色固体,化合物181,0.059g(45%)。

[1233] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.62 (s, 1H), 8.51 (br t, J=5.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (dd, J=12.7, 1.7Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J=11.7, 0.9Hz, 1H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 2.97 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。

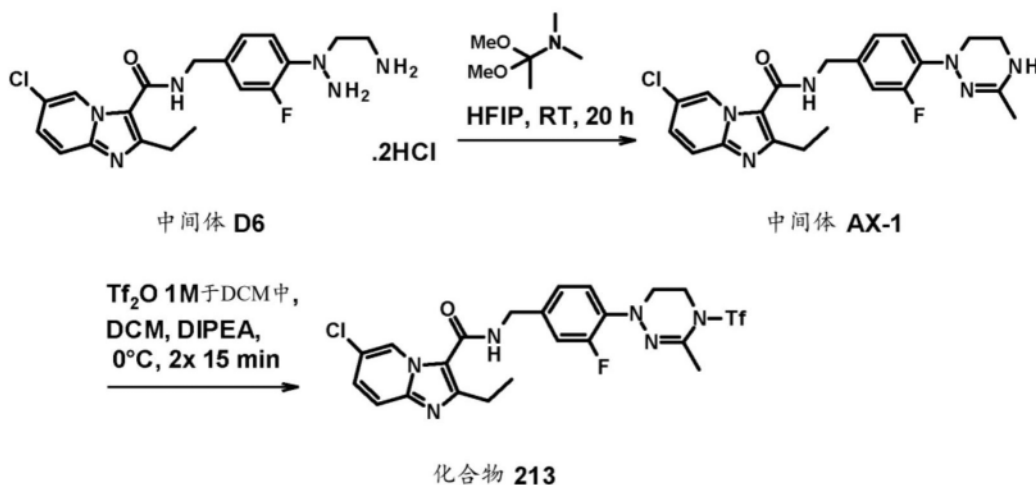
[1234] 化合物201的制备



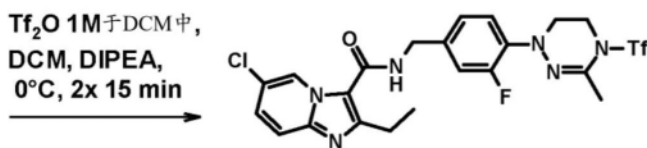
[1236] 因此,化合物201的制备与化合物142相同,起始于中间体AI-3(0.64mmol)和中间体AW-9(0.4mmol),得到白色固体,0.063g(30%)。

[1237] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.19-9.12 (m, 1H), 8.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.44 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (dd, J=12.7, 1.7Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.13 (t, J=4.6Hz, 2H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.00 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1238] 化合物213的合成



[1239]



化合物 213

[1240] 中间体AX-1的制备

[1241] 将N,N-二甲基乙酰胺二甲基乙缩醛(0.2mL;1.26mmol)添加至中间体D6(0.3g;0.63mmol)在HFIP(10.8mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃水溶液处理。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,以给出无色油状物。通过硅胶快速色谱法进行纯化(24g,不规则SiOH 25-40μm,DCM/MeOH,从95/5至90/10)。收集纯的级分并蒸发,得到呈无色油状物的中间体AX-1,0.176g(65%)。

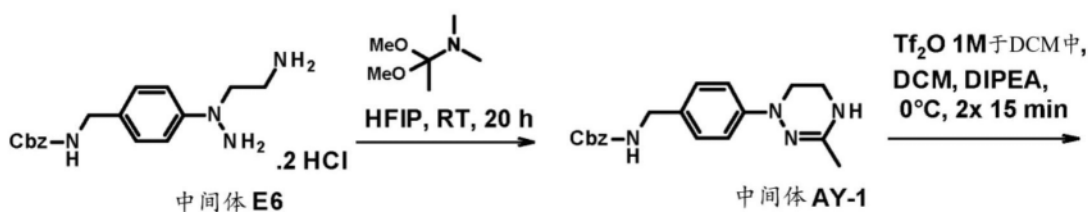
[1242] 化合物213的制备

[1243] 向中间体AX-1(0.139g,0.32mmol)和DIPEA(0.17mL,0.97mmol)在干DCM(2.8mL)中

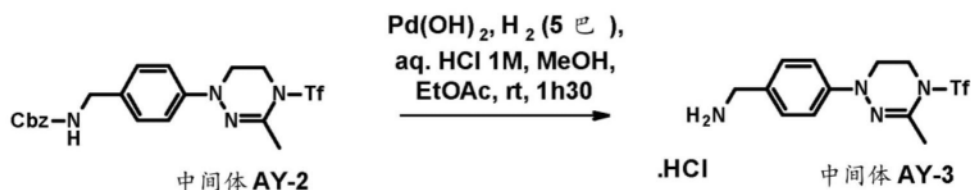
的溶液(在5℃在冰浴中冷却)中滴加在DCM中的 Ti_2O 1M(0.32mL, 0.32mmol)。将反应混合物在5℃搅拌15min。将反应混合物立即用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭。将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤(一次),经 MgSO_4 干燥和滤出,以给出粗品。将干DCM(2.8mL)添加至粗品中,将溶液冷却至5℃,然后添加DIPEA(0.056mL, 0.32mmol),随后添加在DCM中的 Ti_2O 1M(0.13mL, 0.13mmol)。将反应混合物在5℃搅拌15min。将反应混合物立即用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭。将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤(一次),经 MgSO_4 干燥和滤出,以给出0.217g油状物。通过硅胶快速色谱法进行纯化(12g, 不规则 SiOH 25-40 μm , DCM/MeOH, 从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发,得到呈米色粉末的化合物213, 0.093g (51%)。通过硅胶快速色谱法进行纯化(12g, 不规则 SiOH 25-40 μm , DCM/MeOH, 从100/0至97/3)。收集纯的级分并蒸发,得到呈米色粉末的化合物213, 0.075g (41%)。将其从DIPE/庚烷结晶,研磨,滤出并在真空下在60℃干燥,得到呈白色粉末的化合物213, 0.063g (35%)。

[1244] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.04-9.11 (m, 1H), 8.47 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=9.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 2H), 5.12-5.18 (m, 1H), 4.49 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.67-3.77 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.22-1.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1245] 中间体AY-3的合成



[1246]



[1247] 中间体AY-1的制备

[1248] 将N,N-二甲基乙酰胺二甲基乙缩醛(1.68mL; 10.33mmol)添加至中间体E6(2g; 5.16mmol)在HFIP(88mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液处理。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过制备型LC纯化(不规则 SiOH 40 μm , 40g, 从DCM/MeOH 95/5至90/10),以给出呈无色残余物的442mg中间体AY-1,将其静置结晶(25%)。

[1249] 中间体AY-2的制备

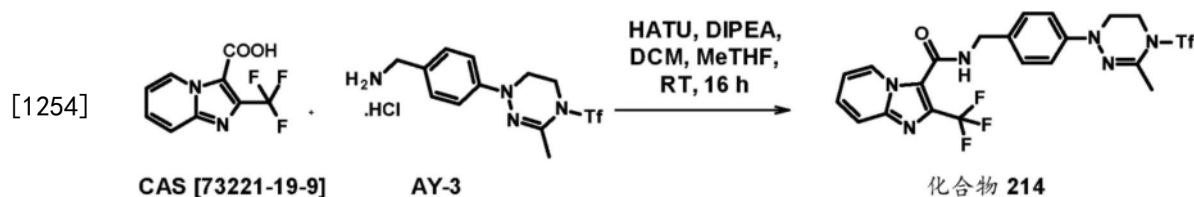
[1250] 因此,中间体AY-2的制备与化合物213相同,起始于AY-1(1.31mmol),得到米色粉末,0.388g(63%)。

[1251] 中间体AY-3的制备

[1252] 在钢制反应釜(steal bomb)中,将AY-2(0.39g, 0.82mmol)、氢氧化钡(20%在碳上)、标称50%水(0.12g, 0.082mmol)和水性HCl 1M(0.82mL, 0.82mmol)在MeOH(5.8mL)和

EtOAc (5.8mL) 中的混合物在5巴H₂下、在室温氢化1.5小时。将混合物在celite垫上过滤,并用MeOH洗涤。将滤液蒸发,以给出中间体AY-3, 0.32g (96%, 纯度92%), 将其按原样用于下一步骤中。

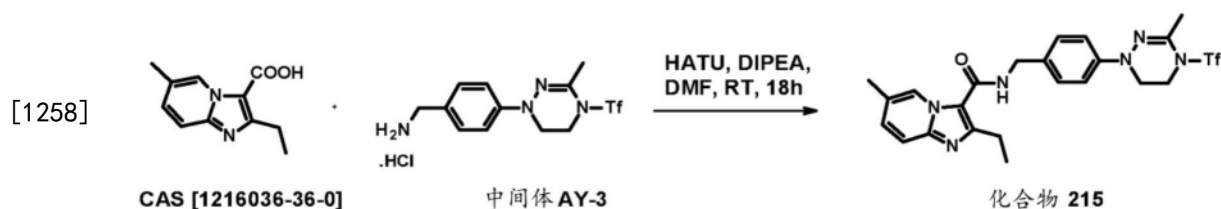
[1253] 化合物214的制备



[1255] 因此,化合物214的制备与化合物181相同,起始于2-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-A]吡啶-3-羧酸(CAS[73221-19-9], 0.34mmol)和中间体AY-3(0.39mmol),得到白色粉末, 0.098g (52%)。

[1256] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.17-9.29 (m, 1H), 8.48-8.58 (m, 1H), 7.73-7.83 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 1H), 7.30 (br d, J=8.2Hz, 2H), 7.13-7.24 (m, 3H), 4.42-4.52 (m, 2H), 4.01 (br s, 2H), 3.84 (br d, J=4.3Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)

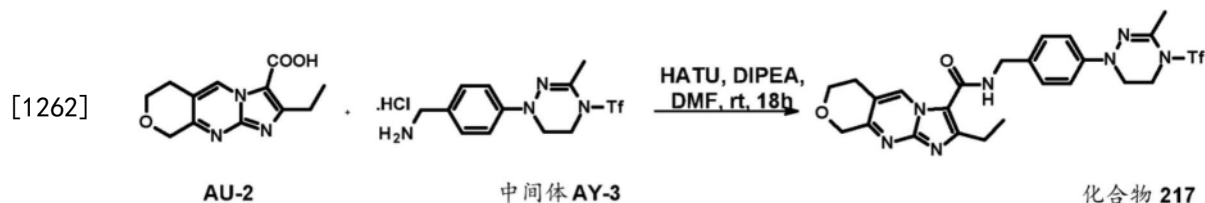
[1257] 化合物215的制备



[1259] 因此,化合物215的制备与化合物181相同,起始于2-乙基-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸(CAS[1216036-36-0], 0.34mmol)和中间体AY-3(0.39mmol),得到白色粉末, 0.129g (72%)。

[1260] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.77 (s, 1H), 8.29-8.36 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.06-4.09 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 3H)

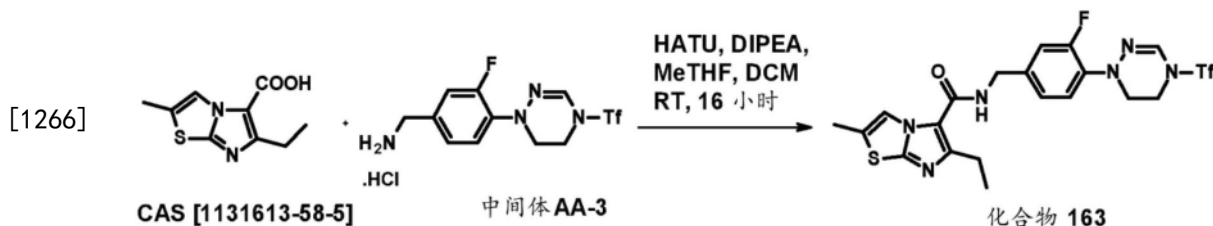
[1261] 化合物217的制备



[1263] 因此,化合物217的制备与化合物181相同,起始于中间体AU-2(0.31mmol)和中间体AY-3,得到白色泡沫状物, 0.018g (10%)。

[1264] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.17 (s, 1H), 8.40 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 4.69-4.77 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.79-3.84 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.22-1.29 (m, 4H)

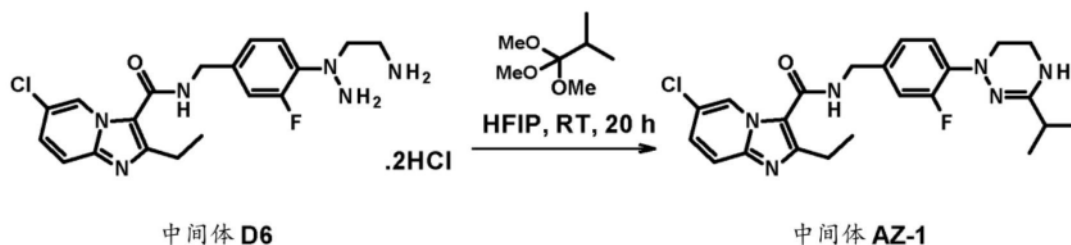
[1265] 化合物218的制备



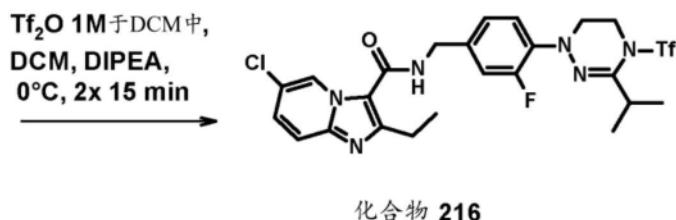
[1267] 因此,化合物218的制备与化合物181相同,起始于6-乙基-2-甲基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-羧酸(CAS[1131613-58-5],0.29mmol)和中间体AY-3,得到白色泡沫状物,0.059g(38%)。

[1268] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.09 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.08-7.19 (m, 2H), 4.40 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.00 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.81 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 2.85 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.40-2.46 (m, 3H), 2.22-2.28 (m, 3H), 1.20 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)

[1269] 化合物216的合成



[1270]



[1271] 中间体AZ-1的制备

[1272] 将三甲基原异丁酸酯(0.2mL;1.26mmol)添加至中间体D(0.3g;0.63mmol)在HFIP(10.8mL)中的溶液中,并将混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液处理。将各层分离,并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,以给出油状物。通过硅胶快速色谱法进行纯化(4g,不规则SiOH,DCM/MeOH,从95/5至85/15)。收集纯的级分并蒸发,得到呈无色油状物的中间体AZ-1,0.105g(37%)。

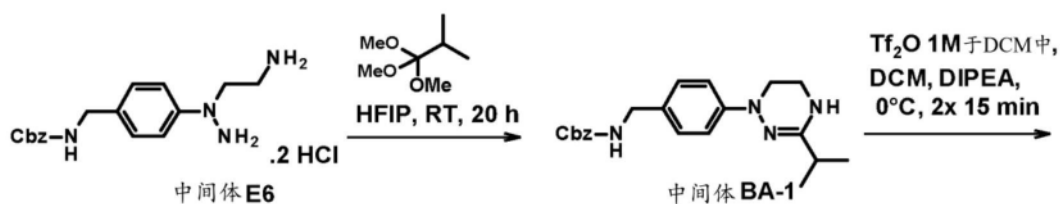
[1273] 化合物216的制备

[1274] 向AZ-1(0.11g,0.23mmol)和DIPEA(0.12mL,0.69mmol)在干DCM(2mL)中的溶液(在5°C在冰浴中冷却)中滴加在DCM中的 Tf_2O 1M(0.23mL,0.23mmol)。将反应混合物在5°C搅拌15min。将反应混合物立即用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭。将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤(一次),经 MgSO_4 干燥,滤出并蒸发。将DCM(2mL)添加至残余物中,将溶液冷却至5°C,然后添加DIPEA(0.04mL,0.23mmol),随后添加在DCM中的 Tf_2O 1M(0.092mL,

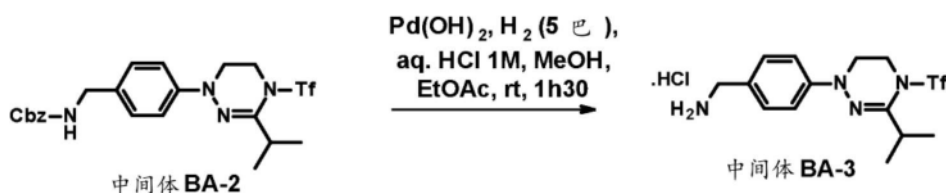
0.092mmol)。将反应混合物在5℃搅拌15min。将反应混合物立即用饱和NaHCO₃溶液淬灭。将水层用DCM萃取(两次)。将合并的有机层用盐水洗涤(一次),经MgSO₄干燥和滤出,以给出0.725g。通过硅胶快速色谱法进行纯化(4g,不规则SiOH 25-40μM,庚烷/EtOAc,从90/10至70/30)。收集纯的级分并蒸发,得到米色粉末,0.06g,将其与DIPE和少量庚烷研磨,将沉淀物滤出并在真空下在60℃干燥,得到呈白色粉末的化合物216,0.040g。

[1275] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 9.03-9.18 (m, 1H), 8.47 (br t, J=5.5Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 4.50 (br d, J=5.6Hz, 2H), 3.87-3.94 (m, 2H), 3.80 (br s, 2H), 2.93-3.05 (m, 3H), 1.24-1.32 (m, 3H), 1.14-1.21 (m, 6H)

[1276] 中间体BA-3的合成



[1277]



[1278] 中间体BA-1的制备

[1279] 据此,中间体BA-1的制备与AZ-1相同,起始于中间体E6 (6.45mol),得到无色油状物,1.82g (77%)。

[1280] 中间体BA-2的制备

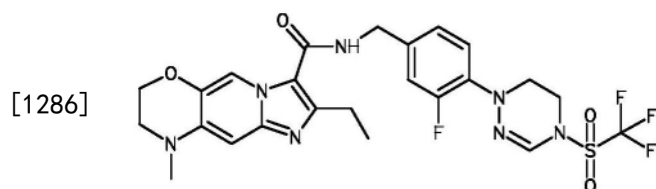
[1281] 因此,中间体BA-2的制备与化合物216相同,起始于BA-1 (4.97mmol),得到米色粉末,1.58g (58%)。

[1282] 中间体BA-3的制备

[1283] 据此,中间体BA-3的制备与AY-3相同,起始于中间体BA-2 (3.17mol),得到米色固体,1.39g (91%,纯度约90%,按原样用于下一步骤中)。

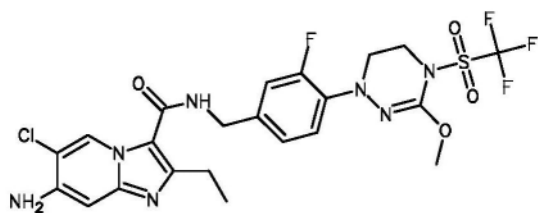
[1284] 还根据本文描述的方法来制备以下化合物:

[1285] 化合物191



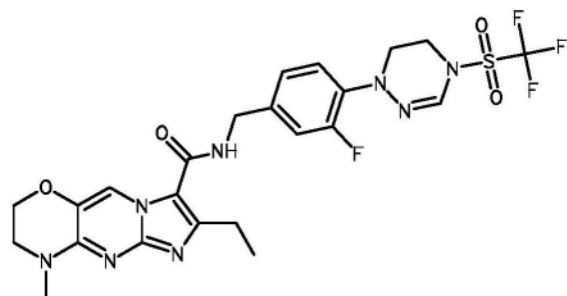
[1287] 化合物195

[1288]



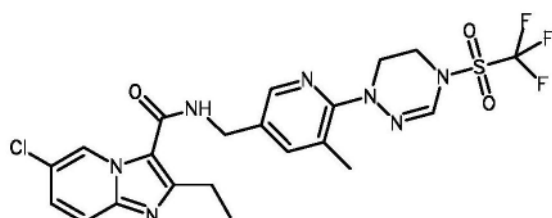
[1289] 化合物205

[1290]



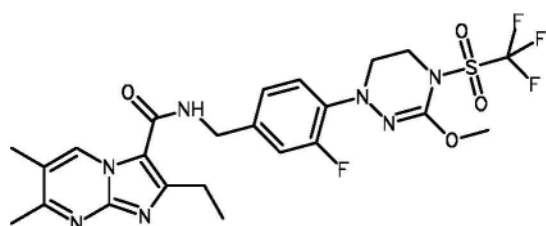
[1291] 化合物208

[1292]



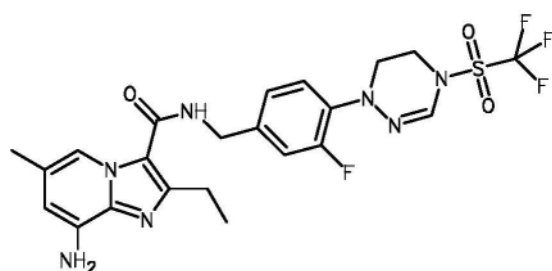
[1293] 化合物211

[1294]



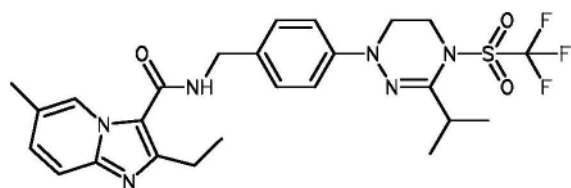
[1295] 化合物212

[1296]



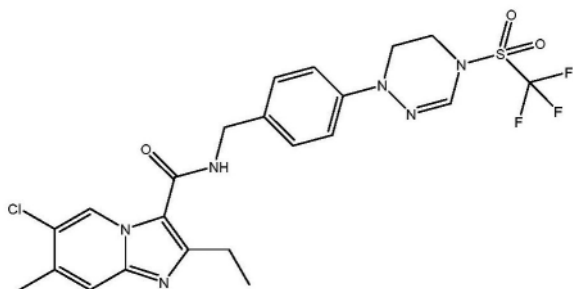
[1297] 化合物219

[1298]



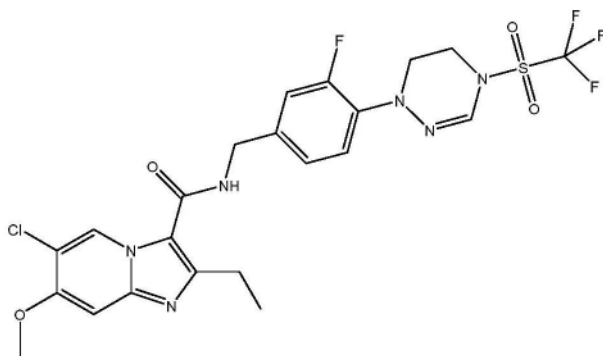
[1299] 化合物107

[1300]



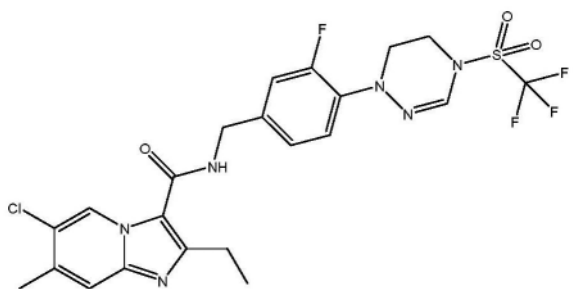
[1301] 化合物93

[1302]



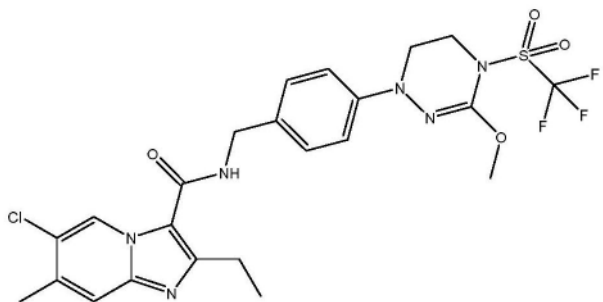
[1303] 化合物116

[1304]



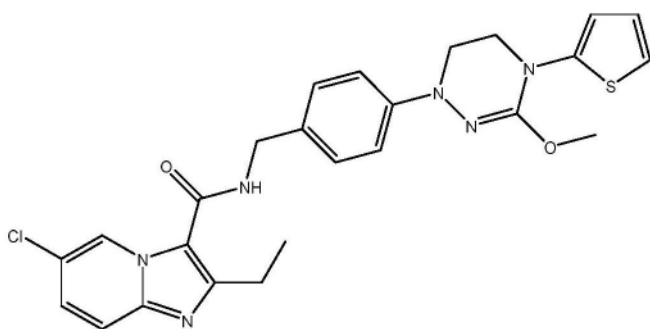
[1305] 化合物108

[1306]



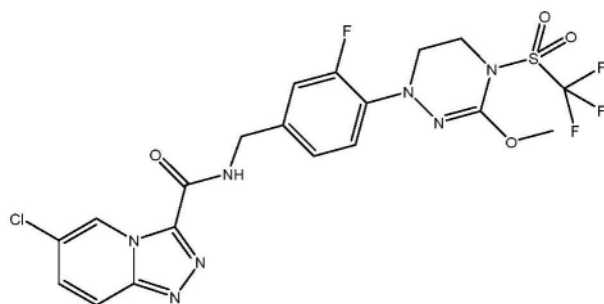
[1307] 化合物120

[1308]



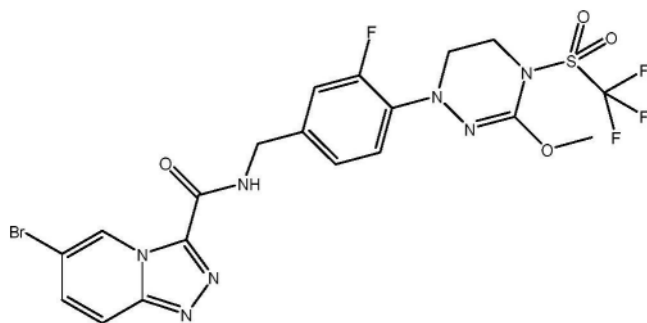
[1309] 化合物92

[1310]



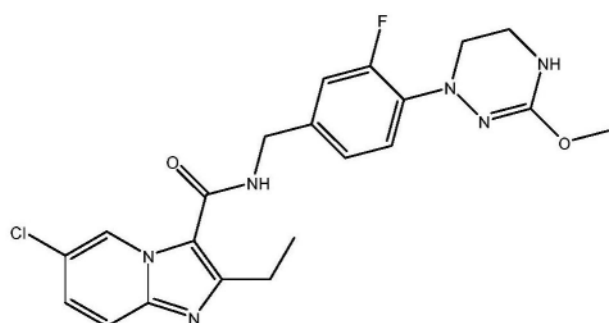
[1311] 化合物94

[1312]



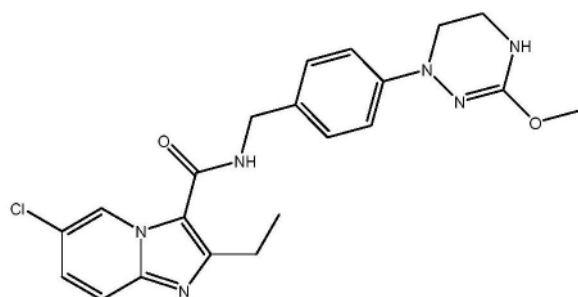
[1313] 化合物110

[1314]



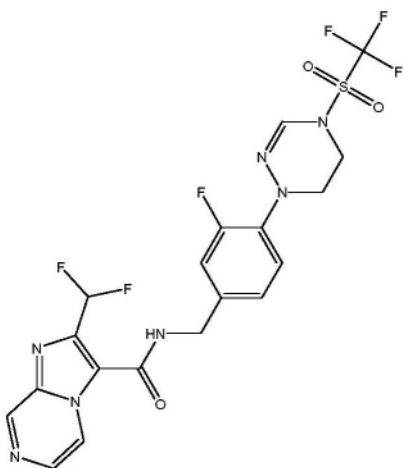
[1315] 化合物96

[1316]



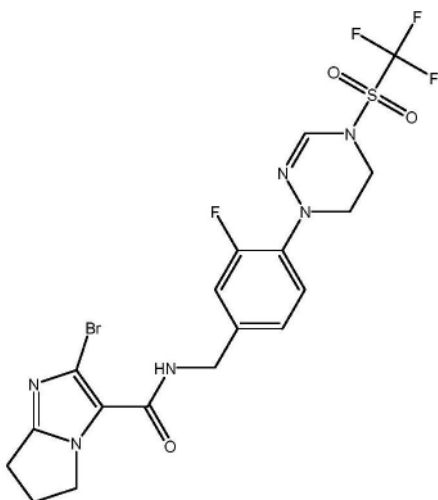
[1317] 化合物91

[1318]



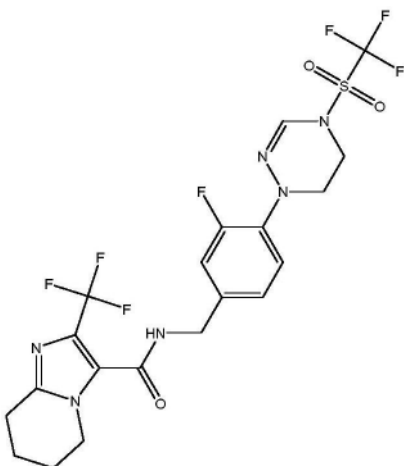
[1319] 化合物99

[1320]



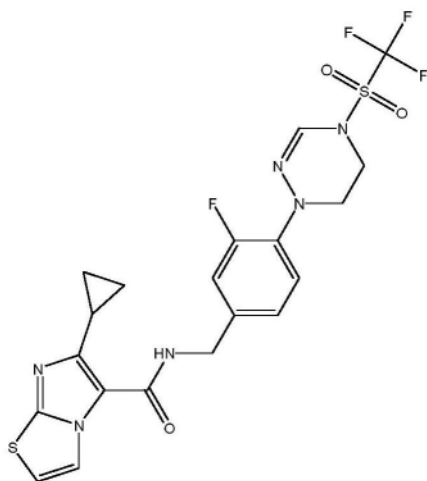
[1321] 化合物123

[1322]



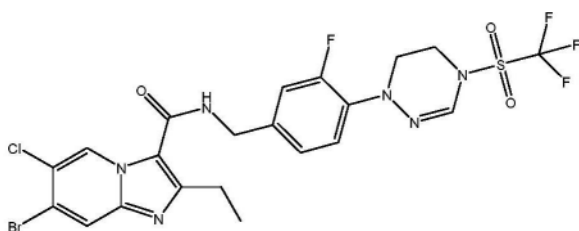
[1323] 化合物122

[1324]



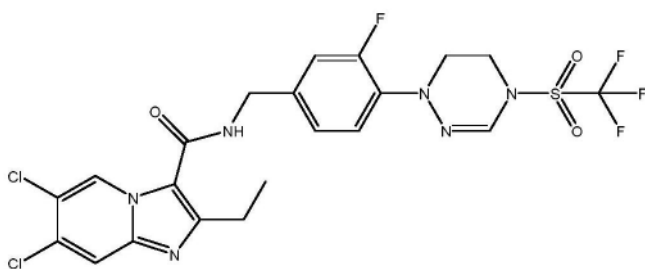
[1325] 化合物103

[1326]



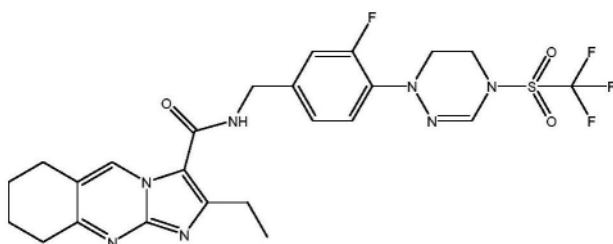
[1327] 化合物118

[1328]



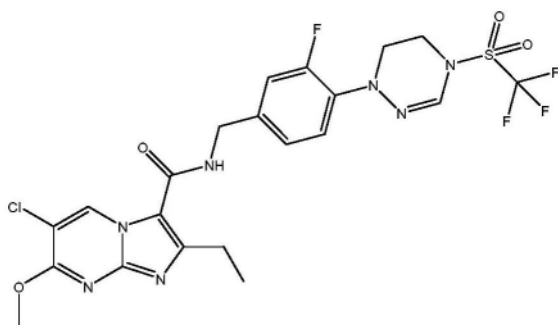
[1329] 化合物119

[1330]



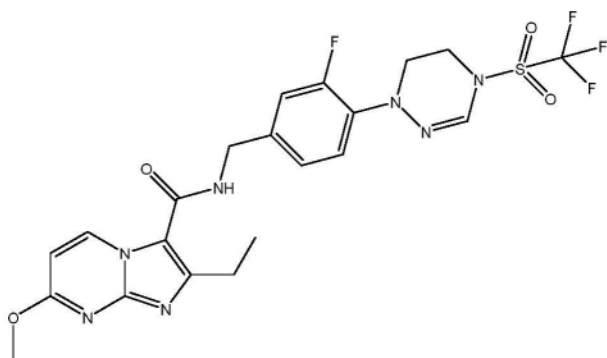
[1331] 化合物86

[1332]



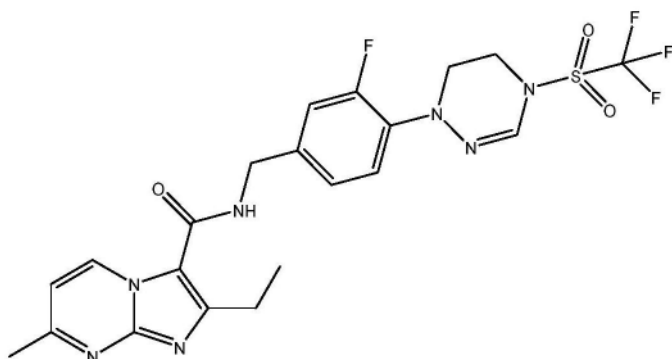
[1333] 化合物115

[1334]



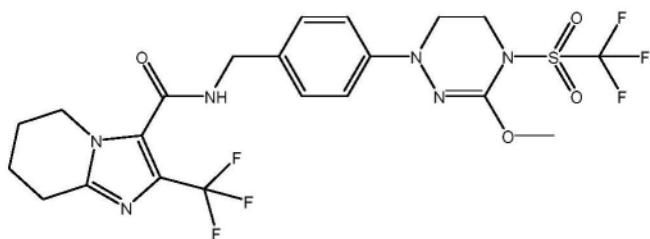
[1335] 化合物111

[1336]



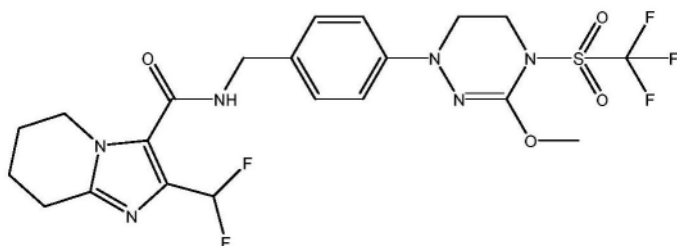
[1337] 化合物98

[1338]



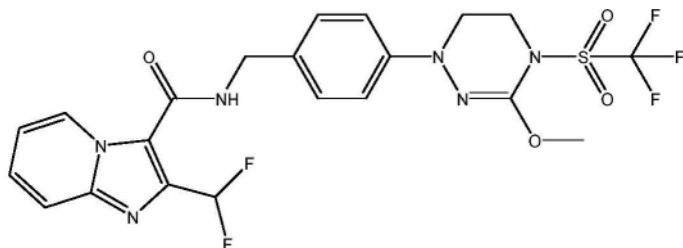
[1339] 化合物109

[1340]



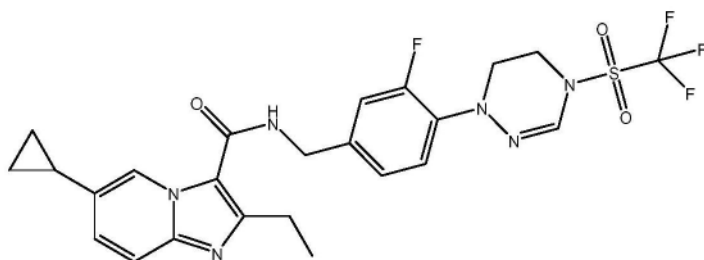
[1341] 化合物149

[1342]



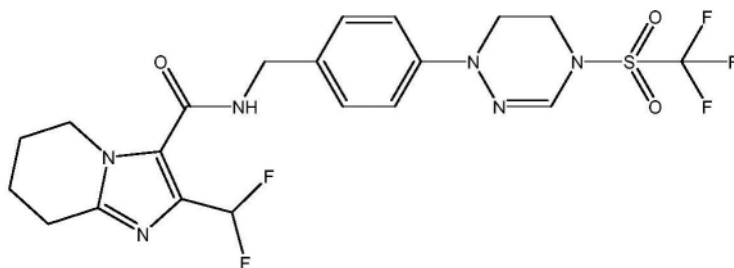
[1343] 化合物101

[1344]



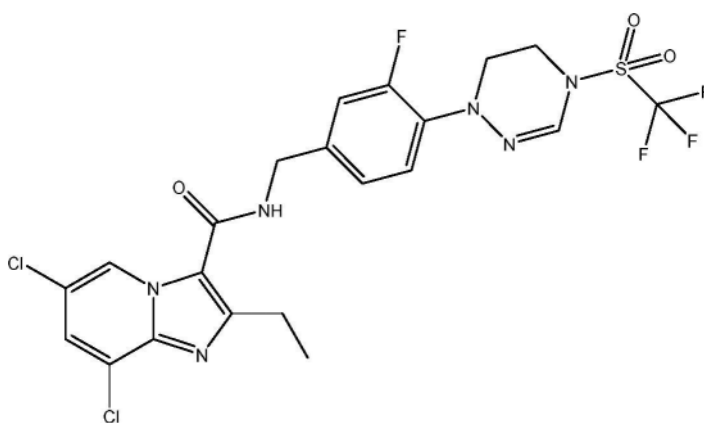
[1345] 化合物104

[1346]



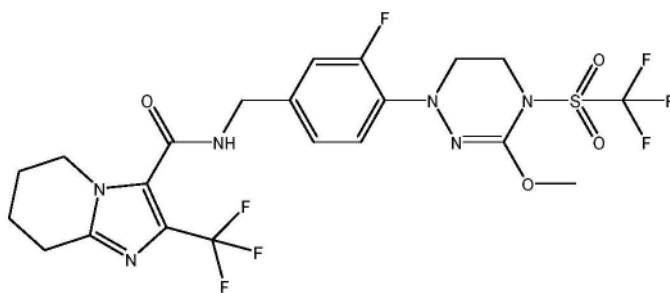
[1347] 化合物87

[1348]



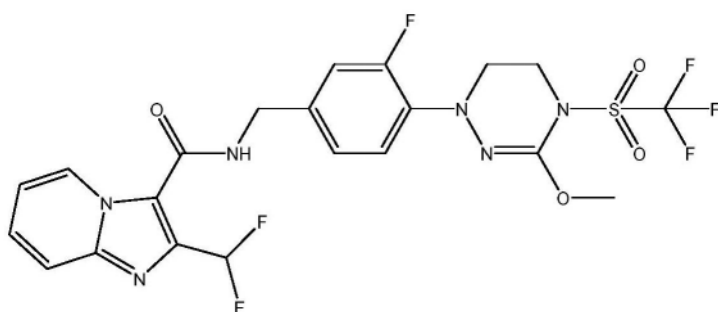
[1349] 化合物112

[1350]



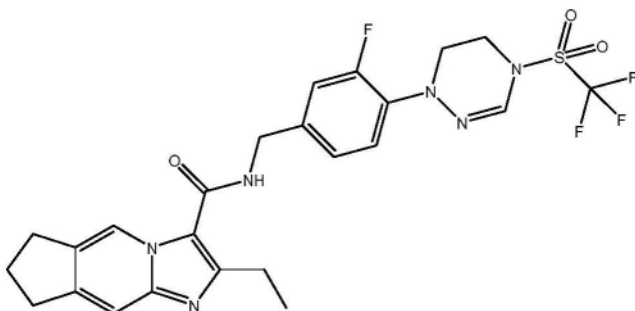
[1351] 化合物160

[1352]



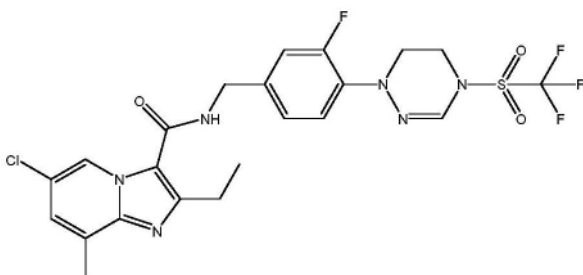
[1353] 化合物113

[1354]



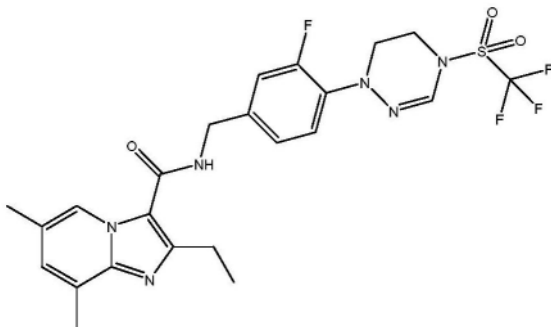
[1355] 化合物85

[1356]



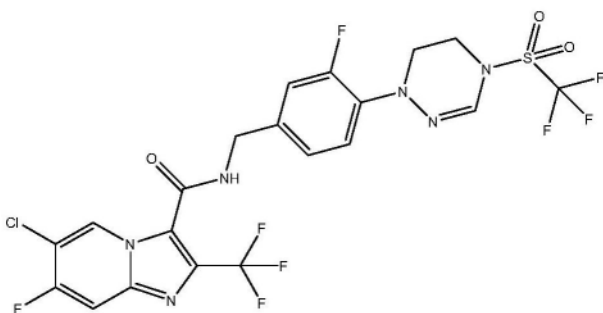
[1357] 化合物95

[1358]



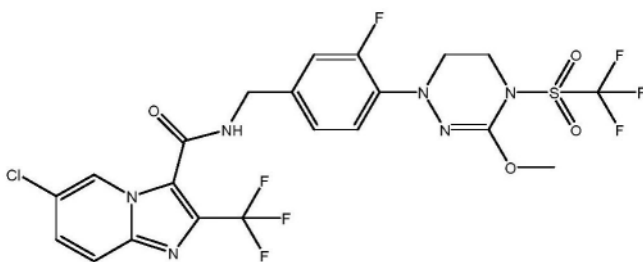
[1359] 化合物114

[1360]



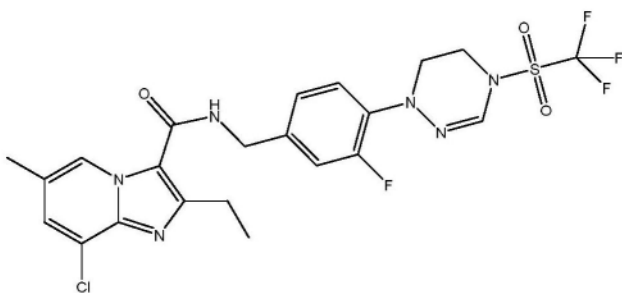
[1361] 化合物117

[1362]



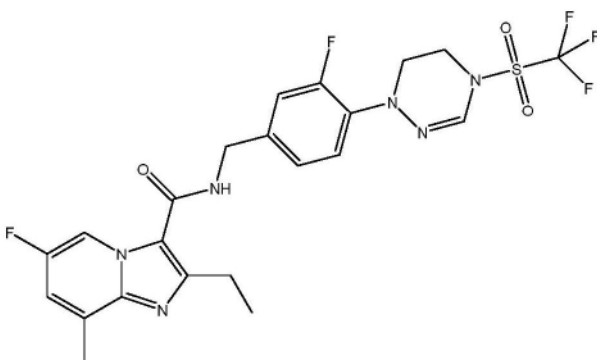
[1363] 化合物102

[1364]



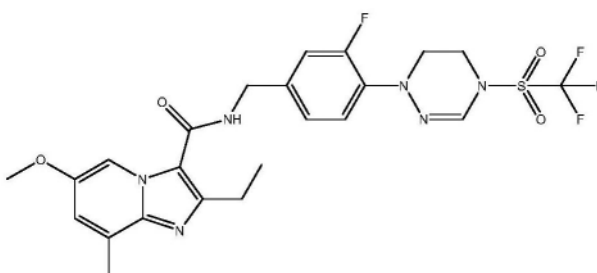
[1365] 化合物89

[1366]



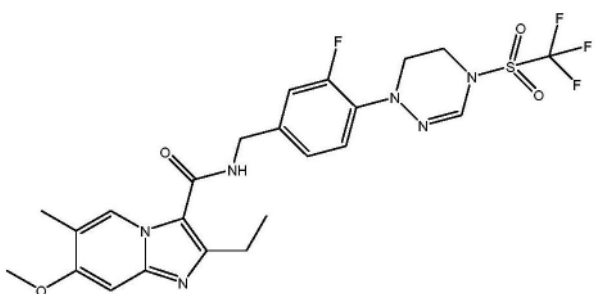
[1367] 化合物105

[1368]



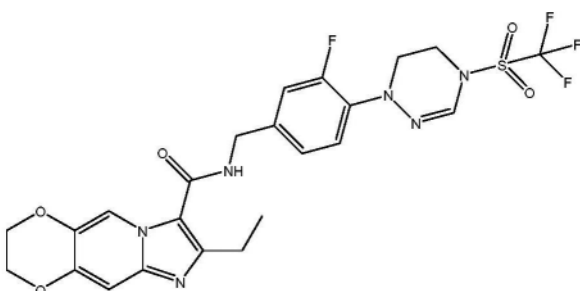
[1369] 化合物106

[1370]



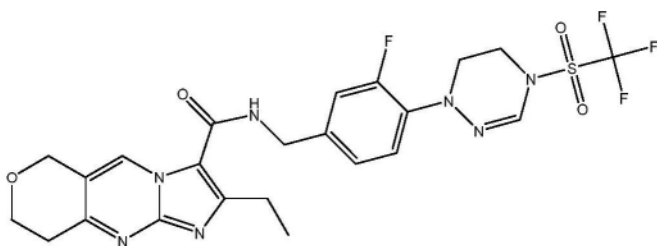
[1371] 化合物100

[1372]



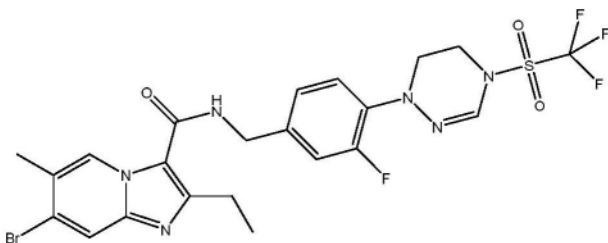
[1373] 化合物90

[1374]



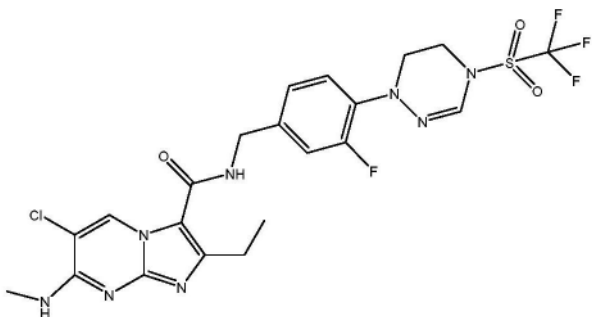
[1375] 化合物97

[1376]



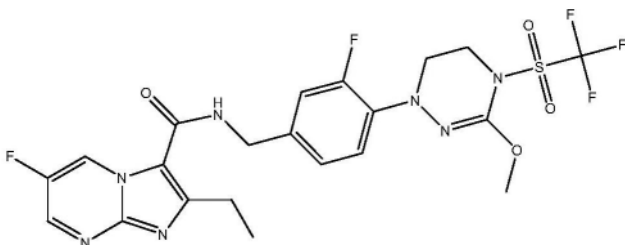
[1377] 化合物83

[1378]



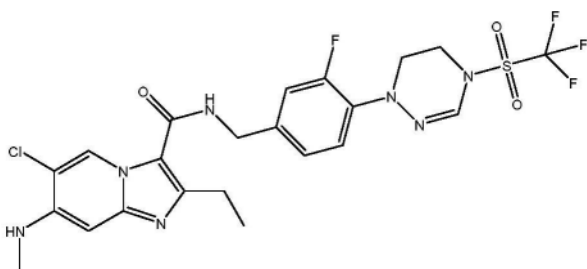
[1379] 化合物121

[1380]



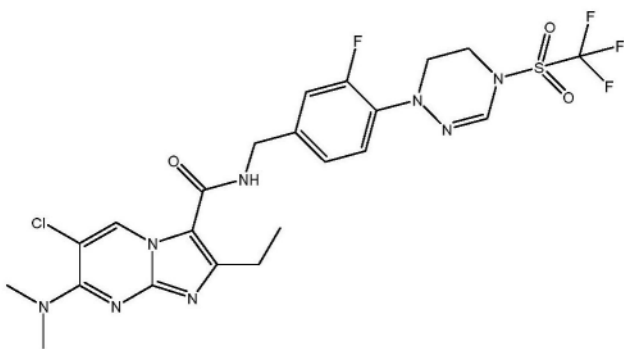
[1381] 化合物80

[1382]



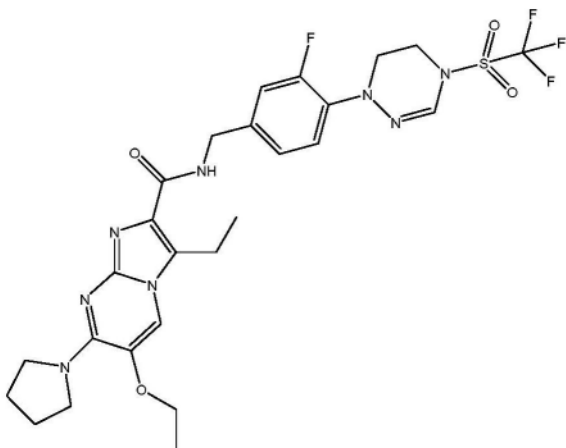
[1383] 化合物84

[1384]



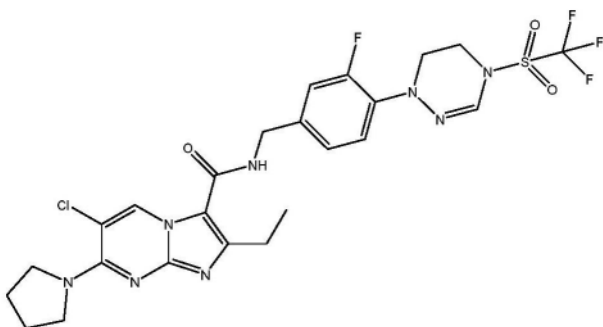
[1385] 化合物81

[1386]



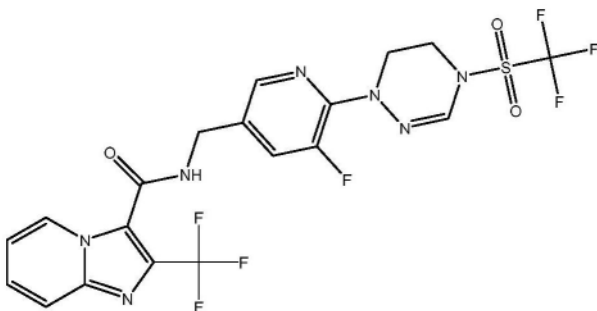
[1387] 化合物82

[1388]



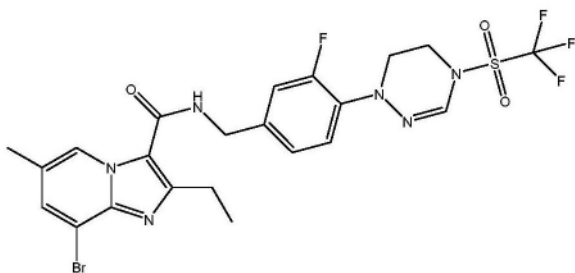
[1389] 化合物165

[1390]



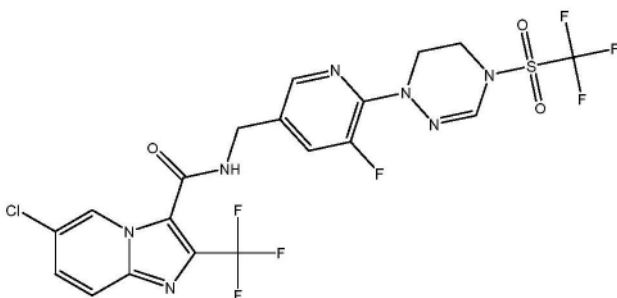
[1391] 化合物166

[1392]



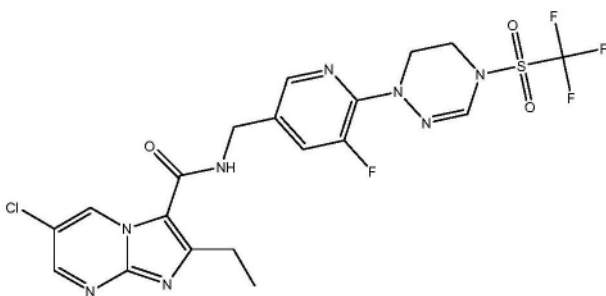
[1393] 化合物167

[1394]



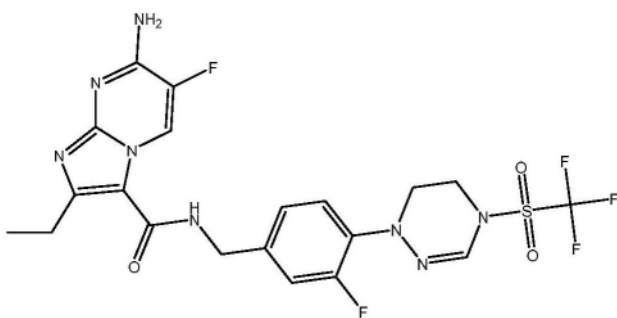
[1395] 化合物168

[1396]



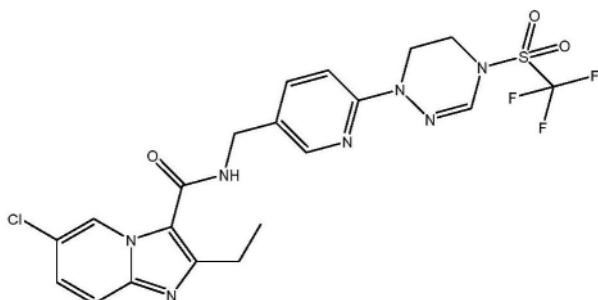
[1397] 化合物170

[1398]



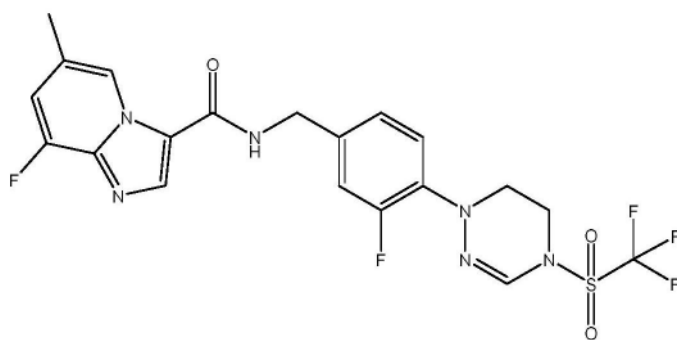
[1399] 化合物171

[1400]



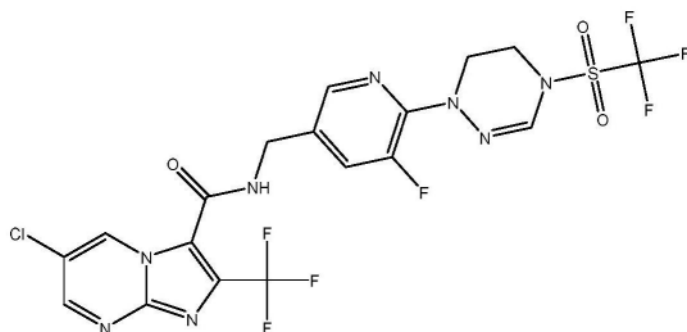
[1401] 化合物173

[1402]



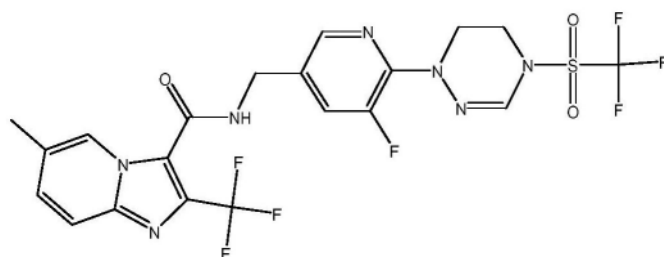
[1403] 化合物174

[1404]



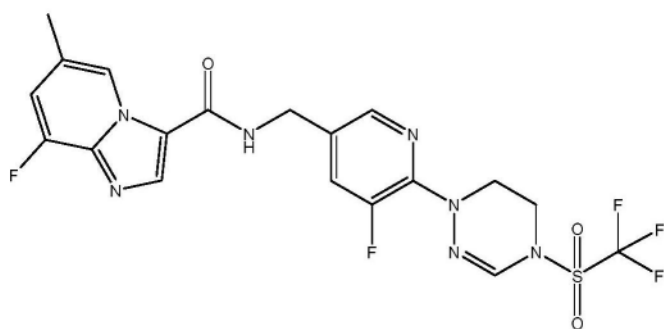
[1405] 化合物176

[1406]



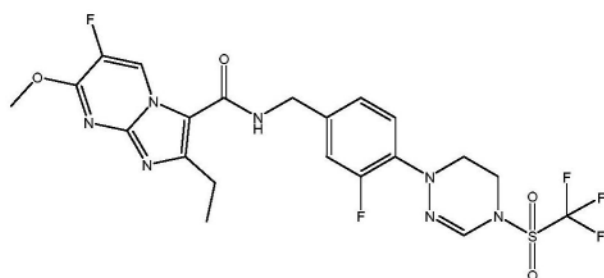
[1407] 化合物178

[1408]



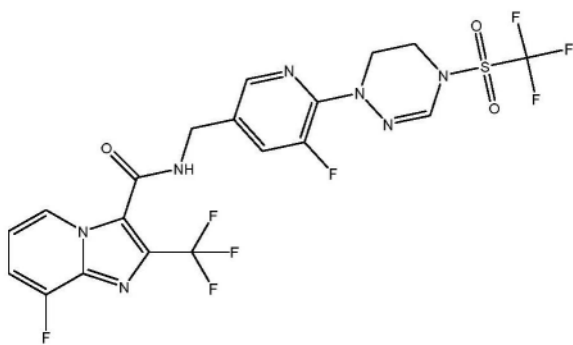
[1409] 化合物179

[1410]



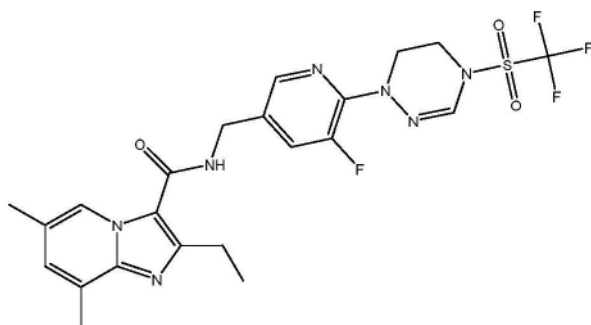
[1411] 化合物182

[1412]



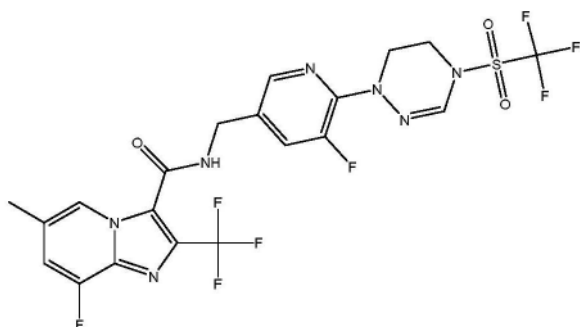
[1413] 化合物183

[1414]



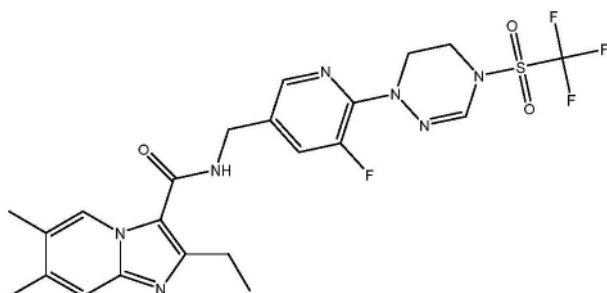
[1415] 化合物184

[1416]



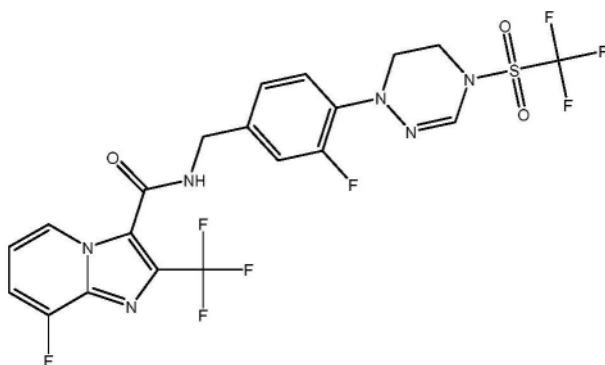
[1417] 化合物185

[1418]



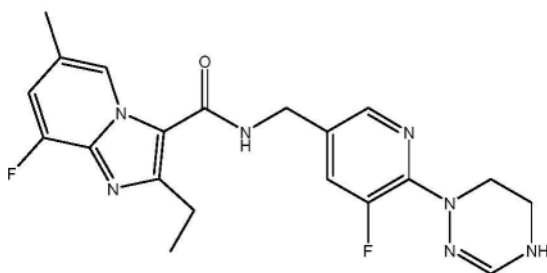
[1419] 化合物186

[1420]



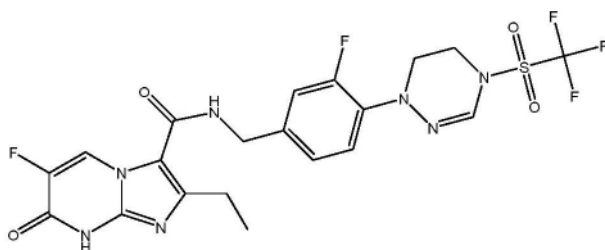
[1421] 化合物187

[1422]



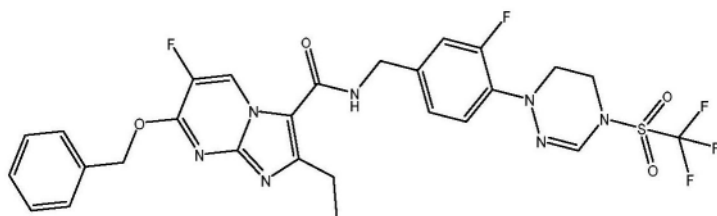
[1423] 化合物188 (描绘为互变异构体)

[1424]



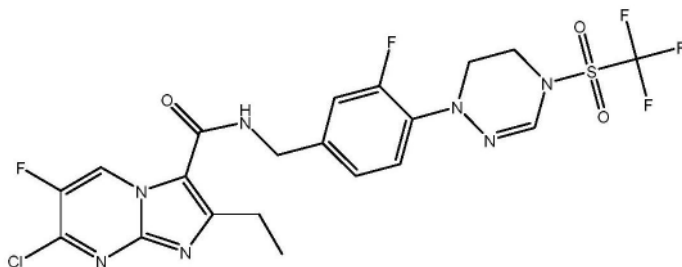
[1425] 化合物189

[1426]



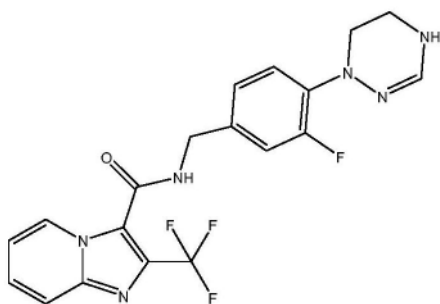
[1427] 化合物190

[1428]



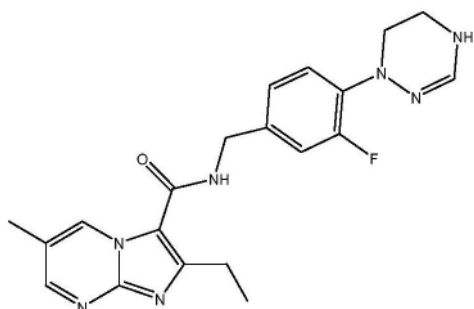
[1429] 化合物192

[1430]



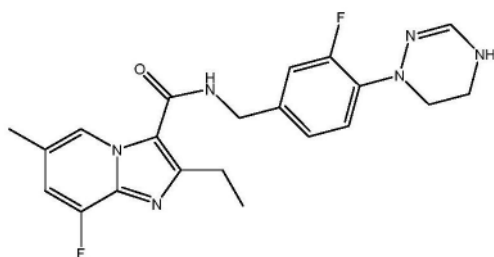
[1431] 化合物196

[1432]



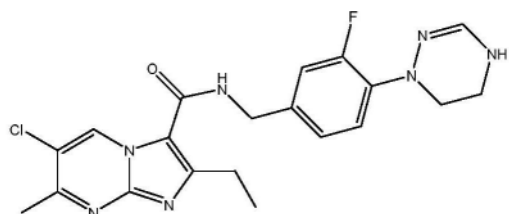
[1433] 化合物198

[1434]



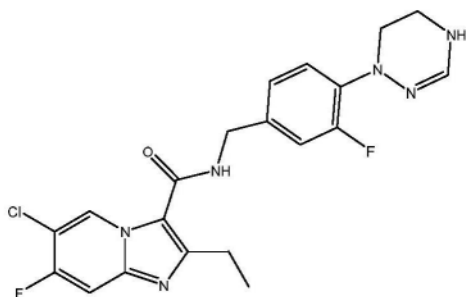
[1435] 化合物199

[1436]



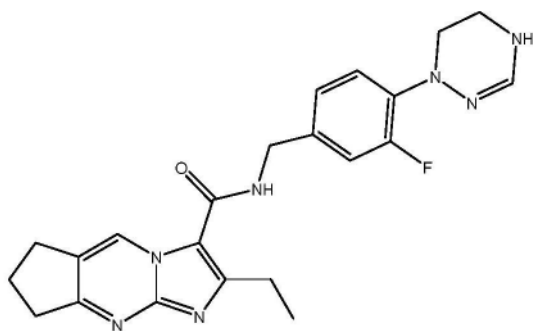
[1437] 化合物202

[1438]



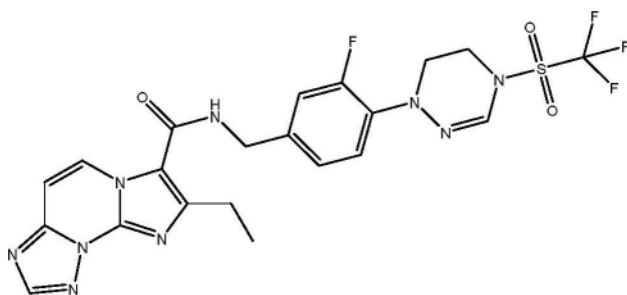
[1439] 化合物203

[1440]



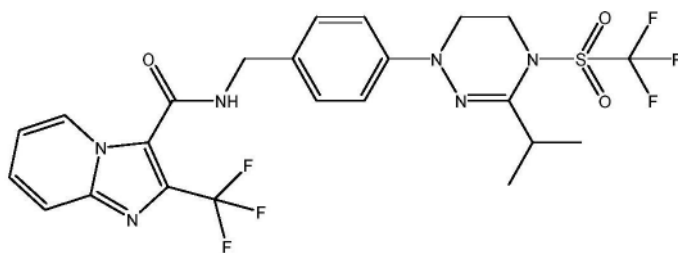
[1441] 化合物207

[1442]



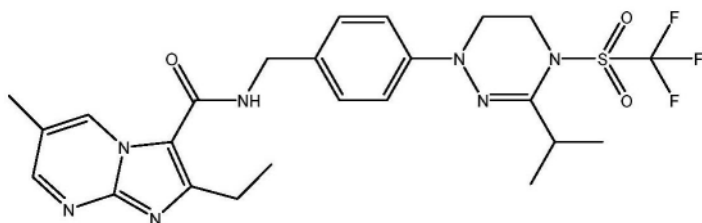
[1443] 化合物220

[1444]



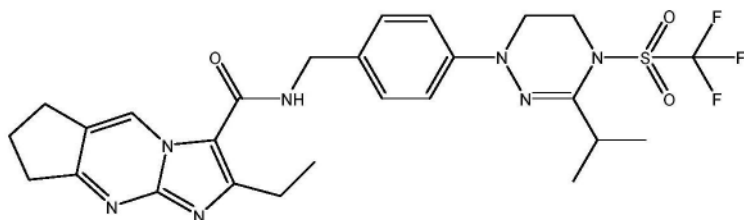
[1445] 化合物221

[1446]



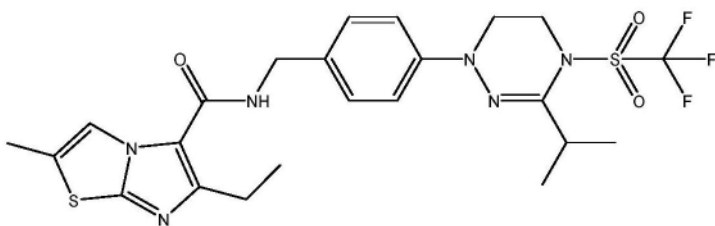
[1447] 化合物222

[1448]



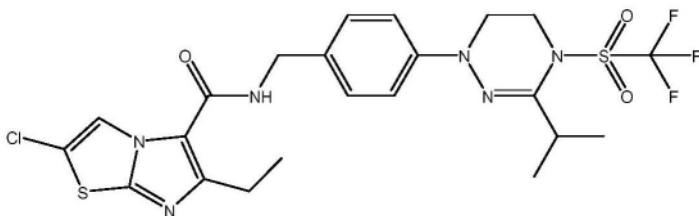
[1449] 化合物223

[1450]



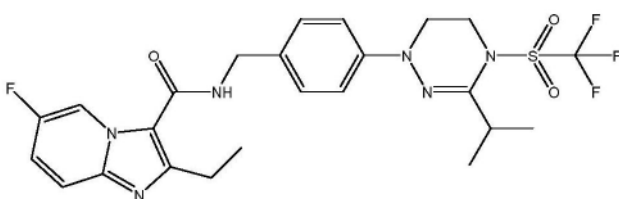
[1451] 化合物224

[1452]



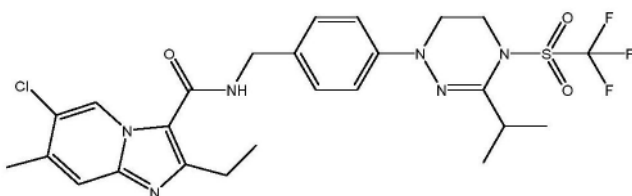
[1453] 化合物225

[1454]



[1455] 化合物226

[1456]



[1457] 4. 特征性数据表

[1458]

化合物 编号	熔点 (°C)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
1	183.46	3.2	98.9	528.1	529.1	527.2	A
31		3.26	97.1	528.1	529.3	527.4	A
32		3.25	96.86	528.1	529.3	527.4	A
29	195.09	3.25	96.17	528.1	529.3	527.4	A
28	199.08	3.26	98.84	528.1	529.3	527.4	A
30	213.87	3.26	96.73	528.1	529.3	527.4	A
21	157.49	3.36	100	542.1	543.2	541.3	A
19	196.34	2.73	96.2	518.2	519.2	517.3	A
2	178.31	3.52	99.8	556.1	557.2	555.3	A
56	236.36	2.32	99.8	396.1	397.1	395.1	A
20	209.36	2.65	98	474.1	475.1	473.2	A
3	189.22	2.82	100	498.2	499.3	557.4 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
57	211.47	1.85	95.7	366.2	367.2	425.4 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
13	215.87	3.06	97.1	529.1	530.3	528.3	A
58		2.32	97.7	488.2	489.4	547.5 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
14	192.27	2.93	99.9	510.1	511.2	569.4 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
59	202.94	2.52	99.7	424.2	425.2	423.3	A
15	206.66	2.53	99	410.2	411.2	409.2	A
6		3.28	99.4	558.1	559.3	557.4	A
16	158.10	3.21	100	546.1	547.5	545.5	B
4		2.23	99.1	410.2	411.6	409.5	B
18	245.36	2.56	99.7	439.2	439.3	437.3	A
5		3.29	100	542.1	543.3	541.4	A
17	196.82	3.08	97.6	516.2	517.4	515.5	A
22	175.12	3.29	92.2	558.1	559.4	557.4	A
23	207.21	2.94	97.82	517.2	518.4	516.5	A
10	171.42	2.97	99.59	513.1	514.3	512.4	A
24	258.01	2.38	97.6	439.2	440.3	438.4	A
26		2.93	98.42	525.1	526.4	524.5	A

[1459]

化合物 编号	熔点 (°C)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
11	179.76	3.17	98.6	514.1	515.3	513.4	A
12	109.51, 164.64, 179.98	2.81	99.8	495.1	496.3	494.4	A
9	153.26, 177.06	3.3	99.6	546.1	547.3	545.4	A
8	167.12	3.15	98.8	544.1	545.5	543.5	B
25	125.56	3.24	97.97	558.1	559.3	557.5	A
7	208.41	3.19	98.34	541.1	542.3	540.5	A
27	174.88	3.16	100	559.1	560.3	558.4	A
60		2.78	98.9	566.2	567.3	625.5 [M+AcO] ⁻	A
61	193.44	2.74	97.6	552.2	553.3	611.4 [M+AcO] ⁻	A
62		2.94	97.2	537.1	538.2	596.5 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
33	225.92	2.85	98.52	539.2	540.3	538.3	A
38	255.93	2.52	98.91	424.1	425.1	423.2	A
39	211.19	3.08	98.89	558.1	559.2	557.3	A
40		2.98	100	572.1	573.3	571.4	A
63	159.95	3.12	100	566.2	567.4	565.4	A
41		2.82	98.72	573.1	574.3	572.7	A
34	86.24, 147.08	3.04	100	540.1	541.2	599.4 [M+AcO] ⁻	A
35	152.93	3.25	99.56	564.1	565.3	563.4	A
64	193.79	3.26	98.82	558.1	559.3	557.3	A
65	228.15	3.3	98.84	563.2	564.4	562.5	A
42	147.57	3.06	98.5	524.1	525.3	523.4	A
43	169.05	3.02	100	538.2	539.3	537.4	A
66	211.30	3.08	98.23	492.1	493.2	491.2	A
67	206.99	3.22	99.6	558.1	559.3	557.3	A
36	142.03	3.11	98.33	554.2	555.3	553.3	A
37	193.36	3.37	99.74	576.1	577.2	575.3	A
44	173.29	3.1	99.83	558.1	559.3	617.5 [M+AcO] ⁻	A

[1460]

化合物 编号	熔点 (°C)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
45	155.29	3.29	99.85	588.1	589.3	587.3	A
68		3.29	99.62	588.1	589.3	587.5	A
46	176.82	3.34	100	606.1	607.3	605.4	A
47	149.44	3.09	100	565.1	566.3	564.4	A
69	163.46	2.99	98.43	561.1	562.3	560.2	A
70	138.71	3.01	99.79	558.1	559.3	617.6 [M+CH ₃ COO] ⁻	A
48	74.60	3.19	99.7	572.1	573.3	571.4	A
49		3.37	99.7	606.1	607.3	605.3	A
50	101.66 / 150.99	3.06	100	573.1	574.3	572.3	A
51	185.08	3.04	97.89	524.1	525.3	523.3	A
52	164.28	3.11	99.62	554.2	555.5	553.3	A
71		3.14	98.26	549.1	550.3	548.4	A
72	216.25	3.07	98.33	519.1	520.2	518.2	A
53		3.11	100	602.2	603.4	601.4	A
54	233.23	3.25	99.45	509.1	510.3	508.5	A
55	193.51	3.38	99.24	586.1	587.4	585.4	A
73	212.08	3.18	100	567.1	568.3	566.5	A
74		3.42	99.2	585.2	586.4	584.5	A
75	135.16	3.16	97.19	572.1	573.3	571.4	A
76	232.40	2.95	99.82	479.1	480.3	478.4	A
77		3.14	100	567.1	568.3	566.3	A

[1461] 另外的特征性数据

[1462]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
132	179.05	3.52	99.47	590.1	591.5	589.4	A
107	207.55	3.35	98.4	542.1	543.4	541.3	A
93	187.84	3.24	99.46	576.1	577.5	575.5	A

[1463]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
116	175.40	3.39	99.8	560.1	561.4	559.4	A
108		3.41	100	572.1	573.5	571.4	A
146	173.85	3.12	99.58	547.1	548.4	546.3	A
120	183.66	3.36	98.02	508.1	509.4	507.3	A
92		3.22	99.71	549.1	550.4	548.3	A
94	192.26	3.26	99.24	593	594.3	592.3	A
141	198.76	3.46	98.37	594.1	594.4	593.4	A
110	175.59	2.75	98.27	444.1	445.3	443.3	A
96	133.99	2.7	98.5	426.2	427.3	425.3	A
156	151.06	3.13	99.16	530.1	531.4	529.4	A
164		3.12	100	526.1	527.4	525.4	A
91		2.74	100	513.1	514.2	512.2	C
99		2.79	100	552	555	553.1	C
123	157.82	3.06	100	556.1	557.4	555.4	A
147	147.39	2.82	97	538.1	539.3	537.3	B
157	183.19	3.35	99.4	564.1	565.3	563.3	A
152	169.75	3.15	100	552.1	553.3	551.3	A
159	134.19	2.91	100	534.1	535.3	533.4	B
103	169.72	3.15	100	530.1	531.3	529.2	A
103	197.38	3.58	100	624	625.2	623.2	A
154	172.60	3.01	99.51	553.2	554.4	552.5	A
118	188.26	3.54	98.6	580	581.4	579.3	A
119	173.10	3.13	99.41	567.2	568.5	566.5	A
142	190.96	3.15	100	547.1	548.3	546.3	A
163	158.33	3.21	100	532.1	533.3	531.3	A
125	141.53	3.11	99.53	547.1	548.3	546.4	A
86	152.96	3.01	100	577.1	578.1	576.2	A
115	137.25	3.04	100	543.1	544.5	542.5	A
111	176.27	2.65	100	527.1	528.1	526.3	C
98	168.32	2.83	99.44	568.1	569.2	567.3	C
150	120.10	2.92	100	564.1	565.1	563.2	C
109	137.30	2.76	98.5	550.1	551.2	549.3	C

[1464]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
149	145.84	2.85	100	546.1	547.1	545.2	C
153	177.80	2.82	100	518.1	519	517.2	C
130		2.75	100	51/1	532.1	530.2	C
133	165.25	3.27	99.55	538	539.3	537.3	A
126	239.37	2.88	100	562.1	563.4	561.3	A
129	135.91	3.19	99.77	546.1	547.4	545.4	A
101	171.00	3.26	100	552.2	553.5	551.5	A
161	167.34	2.93	100	527.1	528.4	526.4	A
88	194.58	3.02	100	538.1	539.3	537.4	A
127	179.93	3.12	99.4	534.1	535.3	533.3	A
104	154.40	2.93	100	520.1	521.4	519.4	A
128	170.22	3.04	100	516.1	517.3	515.3	A
158	163.01	3.09	100	583.2	584.5	582.5	A
87	171.19	3.51	99.75	580	581.3	579.4	A
155	181.61	3.2	100	561.1	562.4	560.4	A
151	183.62	3.39	100	564.1	565.3	563.4	A
112	146.66	3.12	100	586.1	587.4	585.4	A
137	136.03	3.04	100	568.1	569.4	567.3	A
160	127.38	3.14	99.38	564.1	565.4	563.4	A
113	194.44	3.27	99.1	552.2	553.5	551.5	A
85	158.44	3.48	100	560.1	561.4	559.3	A
145	149.39	3.29	100	568.1	569.3	567.3	A
95	154.17 & 147.66	3.29	100	540.2	541.4	539.4	A
124	161.38	3.35	100	586	587.3	585	A
144	146.89	3.35	100	586	587.3	585.3	A
114	169.31	3.4	97.63	604	605.3	603.3	A
117	164.15	3.42	100	616.1	617.3	615.3	A
102	174.33	3.32	100	560.1	561.4	559.4	A
148	157.00	3.24	99.21	548.1	549.3	547.3	A
89	153.88	3.29	98.1	544.1	545.4	543.4	A
162	160.65	3.22	99.3	544.1	545.4	543.4	A

[1465]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
105	172.82	3.21	98.93	556.2	557.4	555.4	A
143	226.52	3.01	100	561	562.3	560.3	A
136	147.95	3.37	100	572.1	573.3	571.3	A
135	167.06	3.14	99.4	552	553.1	551.1	C
131	199.18	3.04	98.71	554.1	555.4	553.4	A
134	185.60	3.02	100	556.1	557.3	555.3	A
106	198.37	3.2	99.02	556.2	557.4	555.3	A
100	174.31	3.02	100	570.1	571.3	569.3	A
139	176.81	3.21	100	540.2	541.4	539.4	A
140	183.14	3.41	99.01	560.1	561.3	559.3	A
90	233.3 (MT)	3.2	97	569.1	570.1		D
97		3.45	100	604.1	605.4	603.3	A
83		3.02	99.46	576.1	577.3	575.3	A
121	149.7 (MT)	3.712	98	561.1	562.1		D
80		3.13	97.74	575.1	576.4	574.3	A
138		2.87	100	541.2	542.4	540.4	A
84	141.30	3.3	100	600.2	601.5	659.4 [M+CH ₃ CO ₂] ⁻	A
81	173.01	3.46	100	626.2	627.5	685.5 [M+CH ₃ COO] ⁻	A
82	187.66	3.45	100	616.1	617.4	615.4	A
165	189.8 (MT)	3.553	99	553	554		D
166		3.12	100	604.1	605.1	603.2	C
167	153.0 (MT)	3.89	98	587	588		D
168	148.1 (MT)	3.525	97	548.1	549.1		D
169		3.296	98	569.1	570.3		D
170		3.333	97	546.1	547.3		D
171	203.43	3.22	99.48	529.1	530.3	538.2	A
173	183.2 (MT)	3.82	99	516.1	516		D
174	148.1 (MT)	3.52	97	548	549		D
175	146.4 (MT)	4.048	98	566.1	567.1		D

[1466]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
176	163.1 (MT)	3.814	99	567.1	568.1		D
177	166.4 (MT)	3.693	95	545.1	546.1		D
178	193.2 (MT)	3.563	99	517.1	518.1		D
179	169.8 (MT)	3.721	99	561.1	562.1		D
180		3.457	99	599.1	600.1		D
181	198.3 (MT)	3.641	99	545.1	546.1		D
182	184.7	3.762	97	571.1	572.1		D
183	198.1	2.966	97	541.1	542.1		D
184	193.2 (MT)	3.931	98	585.1	586.1		D
185	181.5 (MT)	2.875	98	541.1	542.1		D
186	158.1 (MT)	3.987	99	570.1	571.2		D
187	216.6 (MT)	1.668	98	413.1	414.1		D
188		3.138	98	547.1	548.1		D
189	169.8 (MT)	4.286	99	637.1	638.2		D
190		4.015	98	567.1	566.1		D
191	178.1 (MT)	2.96	99	583.1	584.1		D
192	189.9 (MT)	1.816	98	420.1	421.1		D
193	153.1 (MT)	3.535	99	557.1	558.1		D
194	137.9 (MT)	4.136	98	596.1	597.1		D
195	226.7 (MT)	3.05	99	591.1	592.1		D
196		1.454	97	395.2	396.2		D
198	173.1 (MT)	1.807	99	412.2	413.2		D
199	120.4 (MT)	1.863	98	429.1	430.1		D
200	166.4 (MT)	3.431	99	539.1	540.1		D
201	159.8 (MT)	3.103	99	528.1	529.1		D
202	214.9 (MT)	2.03	97	432.1	433.1		D
203	208.2 (MT)	1.48	99	421.2	422.2		D
204	186.4 (MT)	3.655	99	560.1	561.1		D
205	201.5 (MT)	2.906	97	584.1	585.1		D

[1467]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	LCMS					
		保留 时间	UV (%)	M 精 确值	[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	方法
206		4.025	99	598.1	599.1		D
207	157.42	2.88	100	553.1	554.4	552.4	A
208	178.11	3.29	100	543.1	544.3	542.3	A
209	159.7 (MT)	3.881	99	590.1	591.1		D
210	178.5 (MT)	4.33	99	594.1	595.1		D
211	153.35	3.07	100	571.2	572.4	570.5	A
212		3.04	98	541.2	542.4	540.4	A
213	159.38	3.46	100	560.1	561.4	559.3	A
214	106.9	3.28	97	548.1	549.4	547.4	A
215	152.81	3.26	97	522.2	523.3	521.4	A
216		3.74	96.2	558.1 4	589.4	587.6	A
217		3.03	100	565.2	566.4	564.4	A
218		3.33	100	528.1	529.3	527.5	A
219		3.36	99	550.2	551.2	549.3	C
220		3.36	98	576.1	577.1	575.2	C
221		3.18	96	551.2	552.2	550.3	C
222		3.25	98	577.2	578.2	576.4	C
223		3.44	99	556.1	557.2	555.2	C
224		3.7	99	576.1	577.2	575.2	C
225		3.35	96	554.2	555.2	553.3	C
226		3.65	96	584.2	585.2	583.3	C
79	113.95	3.22	99.6	582.1	583.4	581.4	A

[1468] 5. 生物学测定/药理学实例[1469] 针对结核分枝杆菌的测试化合物的MIC确定。[1470] 测试1

[1471] 将测试化合物和参考化合物溶解于DMSO中并将1μl的溶液以200x的最终浓度/孔点样到96孔板中。第1列和第12列保留,不添加化合物,并将从第2列到第11列的化合物浓度稀释3倍。预先制备并滴定了表达绿色荧光蛋白 (GFP) 的结核分枝杆菌菌株EH4.0的冷冻储液。为了制备接种物,将1小瓶冷冻细菌储液解冻至室温并在7H9肉汤中稀释至 5×10^5 菌落形成单位/ml。除第12列外,以200μl接种物(对应于 1×10^5 菌落形成单位)/孔转移到全板中。将200μl 7H9肉汤转移到第12列的孔中。在37℃,在塑料袋中孵育板以防止蒸发。7天后,在具有485激发波长和538nm发射波长的Gemini EM微板读取器上测量荧光,并且计算(或可以计算)IC₅₀和/或pIC₅₀值(等等,例如IC₅₀、IC₉₀、pIC₉₀等)。

[1472] 测试2

[1473] 在具有7H9培养基的96孔板中制备实验/测试化合物和参考化合物的适当溶液。从处于对数生长期中的培养物取出结核分枝杆菌菌株H37Rv的样品。首先将它们稀释以在600nm波长处获得0.3的光密度,然后以1/100稀释,从而得到每ml大约 5×10^5 菌落形成单位的接种物。除第12列外,以100 μ l接种物(对应于 5×10^4 菌落形成单位)/孔转移到全板中。在37 $^{\circ}$ C,在塑料袋中孵育板以防止蒸发。7天后,将刃天青添加至所有的孔中。两天后,在具有543激发波长和590nm发射波长的Gemini EM微板读取器上测量荧光,并且计算(或可以计算)MIC₅₀和/或pIC₅₀值(等等,例如IC₅₀、IC₉₀、pIC₉₀等)。

[1474] 测试3:时间杀伤测定

[1475] 在时间杀伤动力学测定中,可以使用肉汤稀释法确定化合物的杀菌或抑菌活性。在该测定中,结核分枝杆菌(菌株H37Rv和H37Ra)的起始接种物在米德布鲁克(Middlebrook) (1x) 7H9肉汤中为 10^6 CFU/ml。测试化合物单独或与另一种化合物(例如具有不同作用方式的化合物,例如与细胞色素bd抑制剂)组合测试,浓度范围分别为10-30 μ M至0.9-0.3 μ M。未接受抗菌剂的管构成培养物生长对照。将含有微生物和测试化合物的管在37 $^{\circ}$ C孵育。在孵育0、1、4、7、14和21天后,取出样品,以通过在米德尔布鲁克7H9培养基中系列稀释(10^0 至 10^{-6})并在米德尔布鲁克7H11琼脂上铺板(100 μ l)来确定活菌计数。将板在37 $^{\circ}$ C孵育21天,并确定菌落数。通过每ml的log₁₀ CFU对时间作图,可以构建杀菌曲线。测试化合物(单独或组合)的杀菌作用通常定义为与第0天相比的 $2 \cdot \log_{10}$ 减少(每毫升CFU减少)。通过在琼脂板中使用0.4%木炭,以及通过系列稀释和计数可能用于铺板的最高稀释度处的菌落来限制药物的潜在的延滞效应。

[1476] 结果

[1477] 例如,当在上述的测试1中进行测试时,本发明/实例的化合物通常可具有从3至10(例如从4.0至9.0,例如从5.0至8.0)的pIC₅₀

[1478] 6.生物学结果

[1479] 在上述的测试1(在“药理学实例”部分)中测试了实例中的化合物,并且获得了以下结果:

[1480] 生物学数据表

[1481]

化合物编号	pIC ₅₀		化合物编号	pIC ₅₀		化合物编号	pIC ₅₀
1	8.15		132	8.08		97	7.47
31	8.04		107	7.62		83	6.43
32	7.94		93	7.31		121	7.89
29	8		116	7.82		80	6.30
28	8.6		108	7.69		138	8.21
30	7.9		146	8.42		84	6.70
21	8.6		120	7.89		81	6.30
19	7.4		92	7.27		82	6.30
2	7.8		94	7.41		165	
56	3.8		141	8.31		166	6.61
20	7.5		110	7.73		167	7.06
3	7.5		96	7.44		168	7.41
57	6.3		156	8.86		169	8.00
13	8.4		164	9.61		170	6.50
58	6.6		91	7.19		171	7.60
14	8.2		99	7.49			
59	6.7		123	7.99		173	7.30

[1482]

化合物编号	pIC ₅₀		化合物编号	pIC ₅₀		化合物编号	pIC ₅₀
15	7.6		147	8.42		174	6.30
6	8.2		157	8.86		175	8.80
16	8.2		152	8.70		176	7.80
4	7.4		159	8.92		177	8.10
18	7.8		122	7.98		178	6.70
5	8.1		103	7.55		179	6.90
17	7.7		154	8.77		180	8.40
22	6.4		118	7.86		181	8.20
23	7.9		119	7.87		182	7.50
10	7.2		142	8.33		183	6.70
24	7.8		163	9.50		184	7.50
26	8.6		125	8.01		185	7.33
11	7.1		86	7.05		186	8.44
12	8.5		115	7.80		187	6.30
9	9.2		111	7.74		188	6.30
8	6.6		98	7.48		189	6.30
25	8		150	8.53		190	6.76
7	7.2		109	7.70		191	7.42
27	8.7		149	8.45		192	< 6.301
60	6.7		153	8.75		193	9.05
61	6.3		130	8.06		194	8.62
62	6.3		133	8.12		195	7.98
33	7.6		126	8.01		196	6.46
38	7.2		129	8.05		198	7.03
39	7.1		101	7.53		199	< 6.301
40	7.2		161	9.11		200	8.26
63	6.3		88	7.08		201	7.92
41	7.3		127	8.02		202	6.41
34	8		104	7.55		203	< 6.301
35	8.3		128	8.04		204	8.35
64	6.5		158	8.86		205	7.18
65	6.3		87	7.05		206	8.61
42	8.2		155	8.79		207	6.73
43	8		151	8.58		208	7.16
66	6.6		112	7.76		209	7.95

[1483]

化合物编号	pIC ₅₀		化合物编号	pIC ₅₀		化合物编号	pIC ₅₀
67	6.7		137	8.21		210	8.52
36	8.4		160	8.92		211	8.64
37	8.4		113	7.79		212	7.59
44	8.6		85	7.02		213	8.46
45	7.4		145	8.39		214	7.87
68	6.3		95	7.42		215	9.04
46	7		124	8.00		216	8.67
47	8.5		144	8.38		217	7.85
69	6.9		114	7.79		218	8.24
70	6.3		117	7.83		79	8.43
48	8.8		102	7.53			
49	7.63		148	8.42			
50	8.97		89	7.08			
51	7.34		162	9.41			
52	7.38		105	7.56			
71	6.78		143	8.35			
72	6.8		136	8.20			
53	7.09		135	8.14			
54	7.96		131	8.06			
55	7.59		134	8.12			
73	7.29		106	7.59			
74	8.17		100	7.50			
75	8.2		139	8.24			
76	7.87		140	8.26			
77	8.1		90	7.13			

[1484] 7. 本发明/实例的代表性化合物的另外的数据

[1485] 本发明/实例的化合物可具有与体外效力、体外杀伤动力学(即杀菌作用)、PK性质、食物效应、安全性/毒性(包括肝毒性、凝血、5-L0加氧酶)、代谢稳定性、Ames II阴性、MNT阴性、水基溶解度(和配制能力)和/或心血管效应(例如对动物,例如麻醉的豚鼠)相关的优点。以下生成/计算的数据可以使用标准的方法/测定,例如在文献中可获得的或者供应商可以进行的方法/测定(例如微粒体稳定性测定-Cyprotex公司、线粒体毒性(Glu/Gal)测定-Cyprotex公司、以及文献CYP鸡尾酒抑制测定)获得。在一些情况下,测量GSH(反应性代谢物,葡萄糖醛酸化)以观察LCMS(碎片离子)是否能观察到二氢二醇,这对应于核心杂环上的二羟基化。

[1486] 以下数据是针对化合物1生成的:

[1487] cLogP=4.3/TPSA=107.7

[1488] CVS(Na Ch,Ca Ch,hERGdof), IC₅₀=>10,>10,>10

- [1489] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (CYP3A4除外, 这是非决定性的)
- [1490] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 29.6 / (M) 21.5$
- [1491] 以下数据是针对化合物13生成的:
- [1492] $cLogP = 3.3 / TPSA = 120.7$
- [1493] $CVS(Na\ Ch, Ca\ Ch, hERGdof), IC_{50} = >10, >10, 7.4$
- [1494] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (CYP3A4和CY2D6除外, 它们是非决定性的)
- [1495] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 16.3 / (M) 13.3$
- [1496] 以下数据是针对化合物20生成的:
- [1497] $cLogP = 3.75 / TPSA = 107.7$
- [1498] $CVS(Na\ Ch, Ca\ Ch, hERGdof), IC_{50} = >10, >10, >10$
- [1499] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (CYP3A4除外, $IC_{50} = 13.2\mu M$)
- [1500] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 56.6 / (M) 15.9$
- [1501] 以下数据是针对化合物73生成的:
- [1502] 它经过测试, 并且没有显示出GSH的测量值
- [1503] $cLog\ P = 3.2 / TPSA\ 140.8$
- [1504] $CVS(Ca, Na, Herg), IC_{50} = >10$
- [1505] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (针对所有)
- [1506] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 18 / (M) 93$
- [1507] 以下数据是针对化合物9生成的:
- [1508] $cLog\ P = 4.4 / TPSA\ 107, 8$
- [1509] $CVS(Ca, Na, Herg), IC_{50} = >10$
- [1510] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (针对所有)
- [1511] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 19 / (M) 41$
- [1512] 以下数据是针对化合物26生成的:
- [1513] $cLog\ P = 3.1 / TPSA\ 129.9$
- [1514] $CVS(Ca, Na, Herg), IC_{50} = >10$
- [1515] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (针对所有)
- [1516] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 37 / (M) 35$
- [1517] 以下数据是针对化合物16生成的:
- [1518] $cLog\ P = 4.4 / TPSA\ 107.8$
- [1519] $CVS(Ca, Na, Herg), IC_{50} = >10$
- [1520] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (针对所有)
- [1521] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 24 / (M) 18$
- [1522] 以下数据是针对化合物6生成的:
- [1523] 它经过测试, 并且没有显示出GSH的测量值
- [1524] $cLog\ P = 4.3 / TPSA\ 117$
- [1525] $CVS(Ca, Na, Herg), IC_{50} = >10$
- [1526] 鸡尾酒Cyp-450, $IC_{50} = >20$ (针对所有)
- [1527] $CLint(\mu l/min/mg\ prot) = (H) 37.6 / (M) 49$

- [1528] 产生了以下另外的数据/结果
- [1529] 化合物1:
- [1530] -发现有低线粒体毒性(在Glu/Gal测定中<3) -因此没有线粒体毒性警告(alert)
- [1531] -具有良好的生物利用度(如在啮齿动物中所示)
- [1532] 化合物6:
- [1533] -发现有低线粒体毒性(在Glu/Gal测定中<3) -因此没有线粒体毒性警告(alert)
- [1534] -没有产生非意愿反应性代谢物(没有显示GSH的测量值)
- [1535] 化合物152:
- [1536] -发现有低线粒体毒性(在Glu/Gal测定中<3) -因此没线粒体毒性警告
- [1537] -具有良好的生物利用度(如在啮齿动物中所示)
- [1538] -反应性代谢物的形成被阻止
- [1539] 化合物161:
- [1540] -发现有低线粒体毒性(在Glu/Gal测定中<3) -因此没线粒体毒性警告
- [1541] -具有良好的生物利用度(如在啮齿动物中所示)
- [1542] -反应性代谢物的形成被阻止
- [1543] 化合物161的具体数据:
- [1544] TPSA=120.6
- [1545] HTEq Sol (μg/mL) -pH 2:33,pH 7:<0.02,FaSSIF:5,FeSSIF:16
- [1546] 鸡尾酒Cyp-450, IC₅₀ (μM) =>20
- [1547] Cyp 3A4诱导(对照%) -在1μM处=3.0
- [1548] CLint Hep(ml/min/10⁶个细胞) = (M)0.012/(R)0.019/(D)0.0047/(H)0.0067
- [1549] PPB(未结合%) (H)1.5/(M)2.45
- [1550] AMES II-阴性(1分)
- [1551] Glu/Gal-阴性(比率<3)
- [1552] GSH/CN-无反应性代谢物
- [1553] 激酶组-阴性
- [1554] CTCM(μM) -清除至5μM
- [1555] CVS(Na Ch,Ca Ch,hERGdof), IC₅₀=>10,>10,15.85
- [1556] 化合物161在大鼠中的口服生物利用度
- [1557] 向大鼠P0施用化合物161(5mg/kg,PEG4000(溶液),0.5w/v Methocel(悬浮液),并且针对溶液和悬浮液获得以下结果。

[1558]		溶液(化合物 161)	悬浮液(化合物 161)
	C_{max} (ng/mL)	1228 ± 406	787 ± 226

[1559]	T_{max} (h)	4.0	2.0 (1.0 - 2.0)
	AUC_{0-inf} (ng.h/mL)	10880 ± 1715	5610 ± 2747
	t_½ (h)	3.55 ± 0.45	3.49 ± 0.91
	F (%)	106 ± 17	55 ± 27

[1560] 结论

[1561] 因此,本发明/实例的化合物(例如,如化合物161所例示的)可以具有以下优点:

[1562] -未观察到体外心脏毒性(例如由于CVS结果或由于Glu/Gal测定结果);

[1563] -未观察到活性代谢物(例如GSH)的形成;和/或

[1564] -有相对较高的未结合部分,

[1565] 例如,与其他化合物(例如现有技术的化合物)相比。

[1566] 本发明/实例的某些化合物还可以具有额外的优点,即它们不形成降解物(例如,不希望的或可能引起非意愿副作用)。

[1567] 本发明/实例的化合物(例如,由化合物161代表)可能具有显示更快的口服吸收和改善的生物利用度的优点(如大鼠中的口服生物利用度数据所示)。